

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE LORENA

TIAGO LUIZ LOPES

Modificação do produto natural (-)- α -Bisabolol.

Lorena – SP

2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

TIAGO LUIZ LOPES

Modificação do produto natural (-)- α -Bisabolol.

Dissertação apresentada à Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências do Programa de Pós-graduação de Engenharia Química, na area de Novos Materiais e Química Fina.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Aarão Serra

Lorena - SP
2010

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na Publicação
Biblioteca “Cel. Luiz Sylvio Teixeira Leite”
Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo

Lopes, Tiago Luiz

Modificação do produto natural (-)- α -bisabolol / Tiago Luiz Lopes ; orientador Antônio Aarão Serra.—Lorena, 2010.

160 p: fig.

Dissertação (Mestre em Ciências – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. Área de Concentração: Novos Materiais e Química Fina) – Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo.

1. Bisabolol 2. Oxidação 3. Nitronas 4. Ciclopropanação 5. Cicloadição. I. Título.

547.9 – CDU

***Dedico esta dissertação às
pessoas mais importantes
de minha vida, minha mãe,
pai (em memória), irmãos,
irmãs, esposa e filhas.***

AGRADECIMENTOS

A Deus por iluminar a minha jornada.

A minha família pelo apoio total e irrestrito a tudo que fiz durante a elaboração desse trabalho de dissertação de Mestrado.

Ao Prof. Dr. Antônio Aarão Serra e Profa. Dra. Jayne Carlos de Souza Barboza pela orientação, paciência e principalmente pela amizade demonstrada.

Aos Profs. Dr. Gilberto Marques da Cruz, Amilton Martins dos Santos, Messias Borges Silva; Marivone Nunho S. Camargo Roma; Antonio Aarão Serra e Jayne Carlos de Souza Barbosa pelos conhecimentos transmitidos nos respectivos cursos.

A todos os amigos conquistados no decorrer desse período, em especial aos amigos do Laboratório de Química Fina -LQF, alunos de Iniciação Científica, colegas de classe, com quem compartilhei conhecimentos durante essa jornada.

Aos professores e funcionários da FAENQUIL que me deram suporte e orientação nas atividades desenvolvidas durante esse período.

A Empresa Clariant S.A., por apoiar o desenvolvimento deste trabalho, sem a qual não seria possível a realização desta dissertação de Mestrado.

Aos Órgãos Financiadores dos projetos : CNPq (Proc. Nº : 476369/2001-0 e Proc. Nº : 475173/01-5); FAPESP (Proc. Nº : 96/12770-8; Proc. Nº : 96/11751-0 e Proc. Nº : 96/11071-9); FINEP (CT-INFRA); FAP Livros 2005; FINEP Manutenção (Proc. Nº 205/2005); FINEP/CT-PRÍINFRA-01/2004 (Convenio 0654/5); FAPESP (Proc. Nº : 2008/53100-4); FAPESP (Proc. Nº : 2008/53100-4) e FAPESP (Proc. Nº : 2009/05044-0), sem os quais não teríamos infraestrutura suficiente para realização desse trabalho, no Laboratório de Química Fina -LQF.

RESUMO

LOPES, T. L. **Modificação do produto natural (-)- α -Bisabolol**. 2010. 160p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, 2010.

O (-)- α -bisabolol é um produto natural abundante no Brasil. É extraído de várias espécies de plantas. Possui atividades biológicas reconhecidas, que o torna extremamente interessante para as indústrias de cosméticos e fármacos. O trabalho de pesquisa tem como objetivo principal sua modificação buscando, com isso, melhorar as atividades biológicas ou agregar novas potencialidades biológicas. Durante estas transformações procura-se, principalmente, empregar metodologias ecologicamente corretas (Green Chemistry). O trabalho foi dividido em 3 (três) partes principais: Aminoredução, oxidação e cicloadição. A primeira parte consiste na preparação da imina (*N*-benzilfenilmetanoamina) e transformação, da mesma, em uma amina secundária, através de aminação redutiva. Na segunda, oxidação das aminas secundárias e do bisabolol e, na terceira, estudo das reações de cicloadições. As oxidações das aminas secundárias (dibenzilamina e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina) forneceram as nitronas correspondentes (N-óxido de *N*-benzildenobenzilamina e N-óxido de 3,4-diidroisoquinolina). A oxidação (epoxidação) do Bisabolol forneceu uma mistura de óxidos de Bisabolol: Óxido de Bisabolol – B: 1-metil-1-[5-(4-metil-3-cicloexenil)tetraidro-2-furanil]etil álcool e Óxido de Bisabolol – A: (3*S*)-2,2,6-trimetil-6-(4-metil-3-cicloexenil)tetraidro-2*H*-3-piranol. A oxidação alílica do Bisabolol, forneceu o tetraidro-2,2,6-trimetil-6-(4-metil-3-cicloexen-1-il)-4*H*-piran-4-ona. A cicloadição [1+2] entre diclorocarbeno e o bisabolol originou o 4-(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil)-2-(7,7-dicloro-6-metilbicyclo [4.1.0]hept-3-il)-2-butanol. A reação de cicloadição [2+3] entre a nitrona (N-óxido de 3,4-diidroisoquinolina) e o dipolarófilo (butil vinil éter) forneceu a isoxazolidina 1,5,6,10*b*-tetraidro-2*H*-isoxazolol[3,2-*a*]isoquinolina-2-il butil éter.

Palavras Chaves: Bisabolol. Oxidação. Nitronas. Ciclopropanação. Cicloadição.

ABSTRACT

LOPES, T. L. **Modification in the natural product (-)- α -Bisabolol**. 2010. 160p. Dissertation (Master of Science) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, 2010.

The (-)- α -bisabolol is a natural product available in a large quantity in Brazil. It is extracted of several specimens of trees and has recognized biological activity that made it a so interesting product for cosmetic and pharmaceutic industries. The research has as mean goal the modification of (-)- α -bisabolol a natural product. The modification has intended, improve the biological activity or create new biological activity. The methods applied always consider condition to protect the environment (Green Chemistry). The research has three main parts: amino reduction, oxidation and cycloaddition. The first part based on the reaction to synthesize the imines (*N*-benzylphenilmethanamine) and with the amine reduction synthesis the secondary amine. A second part was oxidizing the secondary amines and bisabolol. The third part is a research about cycloaddition. The amines oxidation (dibenzylamine e 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline) gave the nitrones [N-benzylidenebenzylamine N-oxide and 3,4-dihydroisoquinoline N-oxide] respectively. The Bisabolol oxidation (epoxidation reaction) gave a mix of bisabolol oxide: The Bisabolol oxide B, 1-methyl-1-[5-(4-methyl-3-ciclohexenyl)tetrahydro-2-furanyl]ethyl alcohol and The Bisabolol oxide A, (3*S*)-2,2,6-trimethyl-6-(4-methyl-3-ciclohexenyl) tetrahydro-2*H*-3-piranol. The alilic oxidation from Bisabolol also was achieved and gave the tetrahydro-2,2,6-trimethyl-6-(4-methyl-3-ciclohexen-1-yl)-4*H*-pyran-4-one. The cycloaddition [1+2] between diclorocarbene and bisabolol gave, 4-(2,2-dicloro-3,3-dimethylciclopropil)-2-(7,7-dicloro-6-methylbiciclo[4.1.0]hept-3-yl)-2-butanol. The cycloaddition [2+3] with nitrones (3,4-dihydroisoquinoline N-oxide) and dipolarophile (butyl vinyl ether) gave the isoxazolidine 1,5,6,10b-tetrahydro-2*H*-isoxazolol[3,2-*a*]isoquinoline-2-yl butyl ether.

Keywords: Bisabolol. Oxidation. Nitron. Cyclopropanation. Cycloaddition.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1	Fórmula estrutural do (-) - α - Bisabolol-----	22
Figura 2.2	Modificação do Bisabolol com $\text{SO}_2\text{FCl-HSO}_3\text{F}$ -----	24
Figura 2.3	Modificação do Bisabolol com POCl_3 -----	24
Figura 2.4	Modificação do Bisabolol com HSCN -----	25
Figura 2.5	Modificação do Bisabolol para Bisaboleno e reação com HSCN	25
Figura 2.6	Reação de amino redução -----	26
Figura 2.7	Aminação redutiva por diferentes métodos -----	27
Figura 2.8	Nitronas, deslocamento de cargas-----	30
Figura 2.9	Nitronas, tautômeria-----	31
Figura 2.10	Formação de éter da oxima-----	31
Figura 2.11	Nitronas, efeito de retirada de elétrons-----	32
Figura 2.12	Nitronas, efeito de doação de elétrons-----	32
Figura 2.13	Rearranjo de Martynoff-----	34
Figura 2.14	Reação de nitronas com nucleófilos-----	34
Figura 2.15	Mecanismo de epoxidação, Ionização com perácido-----	36
Figura 2.16	Mecanismo de epoxidação, reação 1,3-dipolar-----	37

Figura 2.17	Mecanismo concertado (epoxidação)-----	37
Figura 2.18	Epóxidos Cicloexanos-----	38
Figura 2.19	Retrosíntese Usneidone E-----	39
Figura 2.20	Rearranjo do epóxido do Linalool-----	40
Figura 2.21	Epoxidação do Bisabolol-----	40
Figura 2.22	Oxidação com CrO ₃ -----	41
Figura 2.23	Dipolos Propargil/ alenil-----	42
Figura 2.24	Cicloadição 1,3 dipolar-----	43
Figura 2.25	Isoxazolidinas-----	44
Figura 2.26	Formação de anéis de isoxazolidinas-----	45
Figura 2.27	Regioseletividade da reação de nitronas com alcenos-----	46
Figura 2.28	Régio e estereosseletividade, reação de nitronas com alcenos-	47
Figura 2.29	Isoxazolidinas, mecanismo dirradicalar-----	48
Figura 2.30	Isoxazolidinas, mecanismo sincronizado-----	48
Figura 2.31	Régio e estereoisómeros da isoxazolidina-----	50
Figura 2.32	Orientação processo $\pi^4s-\pi^2s$ -----	51
Figura 2.33	Estereoespecificidade da cicloadição 1,3 dipolar-----	52

Figura 2.34	Influência do tamanho de orbitais-----	53
Figura 2.35	Eliminação α , α -----	56
Figura 2.36	Carbenos a partir de Diazocompostos-----	56
Figura 2.37	Cicloadição [1 + 2]-----	57
Figura 2.38	Mecanismo reação PTC-----	59
Figura 5.1	Síntese da N-benzilfenilmetanoimina-----	68
Figura 5.2	Síntese da dibenzilamina-----	69
Figura 5.3	Síntese do N-óxido de 3,4-diidroisoquinolina-----	70
Figura 5.4	Síntese do N-óxido de N-benzililidenobenzilamina-----	71
Figura 5.5	Oxidação com mCPBA-----	72
Figura 5.6	Hidrólise do epóxido-----	73
Figura 5.7	Oxidação com TBHP-----	74
Figura 5.8	Acetilação do óxido de Bisabolol A-----	75
Figura 5.9	Oxidação com CrO_3 -----	77
Figura 5.10	Síntese da Isoxazolidina com solvente-----	78
Figura 5.11	Síntese da Isoxazolidina sem solvente -----	79
Figura 5.12	Síntese da Isoxazolidina em meio aquoso-----	80

Figura 5.13	Isoxazolidina do Bisabolol-----	81
Figura 5.14	Cicloadição 1+2 com TBABr-----	82
Figura 5.15	Cicloadição 1+2 com CETABr-----	83
Figura 6.1	Síntese de aminas secundárias-----	84
Figura 6.2	Síntese de nitronas-----	84
Figura 6.3	Síntese de isoxazolidina-----	84
Figura 6.4	Síntese de Dibenzilamina-----	85
Figura 6.5	Oxidação de amina secundária-----	88
Figura 6.6	Síntese da Isoxazolidina do Butil vinil éter-----	88
Figura 6.7	Cicloadição 1,3-dipolar com alquenos trissubstituídos-----	89
Figura 6.8	Síntese dos óxidos de Bisabolol-----	91
Figura 6.9	Síntese de Deodarone-----	95
Figura 6.10	Síntese do Diclorocarbenos de Bisabolol-----	97
Figura A.1	FT-IR do Bisabolol puro-----	115
Figura A.2	RMN – Bisabolol puro-----	116
Figura A.3	Cromatograma do Bisabolol puro-----	117
Figura B.1	RMN da amina secundária: 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina---	118

Figura B.2	RMN da Nitrona da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-----	119
Figura B.3	RMN da Isoxazolidina do butil vinil éter-----	120
Figura B.4	RMN da N-benzilfenilmetanoimina-----	121
Figura B.5	RMN da dibenzilamina-----	122
Figura B.6	RMN do N-óxido de benzilidenobenzilamina-----	123
Figura B.7	CG da Isoxazolidina do Butil vinil éter-----	124
Figura C.1	RMN do óxido de Bisabolol B, purificado em coluna de sílica -----	125
Figura C.2	CG-MS do óxido de Bisabolol B, reação com TBHP, pico 11,8 minutos, correlação 89 %-----	126
Figura C.3	RMN do Epóxido do óxido de Bisabolol B, purificado em coluna de sílica-----	127
Figura C.4	CG dos produtos de reação com TBHP, relação molar 1:2-	128
Figura C.5	CG do Epóxido do óxido de Bisabolol B, purificado em coluna de sílica-----	129
Figura C.6	CG dos produtos de reação com mMCPBA, relação molar 1; 1,5 -----	130
Figura C.7	CG do óxido de Bisabolol B, purificado em coluna de sílica-	131
Figura C.8	CG-MS do óxido de Bisabolol A, Reação com TBHP, pico em 12,4 minutos, correlação 75 %-----	132

Figura C.9	CG do teste de hidrólise (24 h, 50 °C) do epóxido do óxido de Bisbolol B-----	133
Figura C.10	CG amostra acetilada, acetilação do óxido de Bisabolol A (pico 12,4 minutos)-----	134
Figura D.1	Infravermelho (FT-IR): Cetona do Bisabolol (produto purificado) -----	135
Figura D.2	CG produtos da reação com CrO ₃ , relação molar 1:2 -----	136
Figura D.3	CG produtos da reação com CrO ₃ , relação molar 1:4 -----	137
Figura D.4	CG do Deodarone, purificado em coluna de sílica -----	138
Figura D.5	RMN Deodarone, purificado coluna de sílica -----	139
Figura E.1	RMN do Tetraclorod ciclopropano do bisabolol-----	140
Figura E.2	CG do Tetraclorod ciclopropano do bisabolol -----	141
Figura F.1	Simulação RMN, 1,2,3,4 – Tetraidroisoquinolina-----	142
Figura F.2	Simulação RMN, Isoxazolidina : 2-butoxi 1,5,6,10 b-tetraidro-2H-isoxazolo [3,2,-a] isoquinolina -----	143
Figura F.3	Simulação RMN, Isoxazolidina : 1-butoxi 1,5,6,10 b-tetraidro-2H-isoxazolo [3,2,-a] isoquinolina -----	144
Figura F.4	Simulação RMN, amina secundária : Dibenzilamina-----	145
Figura F.5	Simulação RMN, Imina: N-Benzilfenilmetanoimina-----	146

Figura F.6	Simulação RMN, Nitrona: N-óxido de Benzilideno-benzilamina -----	147
Figura F.7	Simulação RMN, isoxazolidina: 2-Benzil-3-feniltetraidro-5-isoxazol butil éter-----	148
Figura F.8	Simulação RMN, Sesquiterpeno: Bisabolol-----	149
Figura F.9	Simulação RMN, Diclorociclopropano: Tetraclorodiclopropano de Bisabolol -----	150
Figura F.10	Simulação RMN, Diclociclopropano: Dicloromonociclopropano do bisabolol A-----	151
Figura F.11	Simulação RMN, Diclorociclopropano: Dicloromonociclopropano do bisabolol B -----	152
Figura F.12	Simulação RMN, Cetonas: Dicetona de Bisabolol-----	153
Figura F.13	Simulação RMN, Cetonas: Monocetona do Bisabolol B--	154
Figura F.14	Simulação RMN, Cetonas: Monocetona do Bisabolol A ---	155
Figura F.15	Simulação RMN, Cetonas: Deodarone -----	156
Figura F.16	Simulação RMN, Óxido: Óxido de Bisabolol B-----	157
Figura F.17	Simulação RMN, Epóxido: Epóxido do óxido de Bisabolol B	158
Figura F.18	Simulação RMN, Óxido: Óxido de Bisabolol A-----	159
Figura F.19	Simulação RMN, Epóxido: Epóxido do óxido de Bisabolol A	160

LISTA DE SIGLAS

CCF	-----	Cromatografia de camada fina.
CETABr	-----	Brometo de N-cetil-N-N-N-tri metilamônio.
CG	-----	Cromatografia gasosa.
CG-MS	-----	Cromatografia gasosa com detector de massa.
CETABr	-----	Brometo de N-cetil-N-N-N-tri metilamônio.
FID	-----	Detector de ionização de chama.
FMO	-----	Orbital molecular de fronteira.
FT-IR	-----	Infravermelho com transformada de Fourier.
HOMO	-----	Orbital molecular de alta energia.
LUMO	-----	Orbital molecular de baixa energia.
mCPBA	-----	Ácido m-Cloro perbenzóico.
PA	-----	Para análise
PM	-----	Peso molecular
PTC	-----	Catalisador de transferência de fase.
RMN	-----	Ressonância nuclear magnética.
TAA	-----	Tetra alquilamônio.

TBABr ----- Brometo de tetra butilamônio.

TBHP ----- terc-Butilhidroperóxido.

UV ----- Ultravioleta.

SUMÁRIO

1.	Introdução	21
2.	Revisão bibliográfica	22
2.1	(-) - α - Bisabolol	22
2.2	Aminação redutiva	26
2.3	Oxidação	29
2.3.1	Oxidação de aminas secundárias a nitronas	29
2.3.2	Oxidação de alcenos	36
2.3.3	Oxidação alílica a cetonas	40
2.4	Cicloadição	41
2.4.1	Cicloadição [3 + 2]	41
2.4.2	Cicloadição [1 + 2]	55
2.5	Proteção do meio ambiente	60
3.	Objetivos	63
3.1	Objetivo Geral	63
3.2	Objetivo Específico	63
4.	Apresentação da dissertação	64
4.1	Aminação redutiva, nitronas, isoxazolidinas	64
4.2	Oxidação com peróxidos	64
4.3	Diclorociclopropanação, cicloadição [1 + 2]	64
4.4	Oxidação Alílica	64
5.	Materiais e métodos	65
5.1	Materiais	65
5.1.1	Equipamentos	65
5.1.2	Reagentes	65
5.2	Métodos	68
5.2.1	Aminação redutiva	68
5.2.2	Oxidação das aminas secundárias	70
5.2.3	Oxidação do (-) – α - bisabolol	72

5.3	Cicloadição -----	78
5.3.1	Reação de cicloadição [2 + 3] -----	78
5.3.2	Reação de cicloadição [1 + 2] -----	82
6.	Resultados e Discussão -----	84
6.1	Aminação redutiva, nitronas, isoxazolidinas -----	84
6.1.1	Aminação redutiva-----	85
6.1.2	Nitronas e isoxazolidinas -----	86
6.2	Oxidação com peróxidos -----	90
6.3	Oxidação alílica -----	95
6.4	Diclorociclopropanação -----	97
7.	Conclusão -----	99
	Referências -----	101
	Apêndices -----	115
	Apêndice A : Análise instrumental do Bisabolol -----	115
	Apêndice B : Análise instrumental, aminação, nitronas, Isoxazolidinas -----	118
	Apêndice C : Análise instrumental dos óxidos Bisabolol -----	125
	Apêndice D : Análise instrumental da cetona de Bisabolol -----	135
	Apêndice E : Análise instrumental diclorociclopropanação-----	140
	Apêndice F : Simulação de espectros de RMN -----	142

1- INTRODUÇÃO

O (-)- α -bisabolol é um produto natural extraído de várias espécies de plantas. No Brasil, é extraído, principalmente, da árvore de Candeia, na forma de óleo, com 85% de pureza. Existe, um mercado estabelecido para este óleo de Candeia de aproximadamente 174 mil toneladas ano, bem como cultivo sustentável da árvore da Candeia (SCOLFORO, 2002), uma vez que, suas atividades biológicas o tornam extremamente interessante para as indústrias de cosméticos e fármacos.

Algumas empresas (Citróleo, Purita e Dierberger) fazem a purificação do óleo de candeia bruto, por destilação, para obter o (-)- α -Bisabolol, com 95 % de pureza.

A escolha do (-)- α -Bisabolol como produto natural a ser modificado quimicamente é devido às suas aplicações na indústria, por exemplo, como biocida no mercado de cosméticos, sua facilidade de extração da árvore de Candeia e suas atividades biológicas comprovadas (JAKOVLEV et al 1979; TORRADO et al, 1995; SZELENYI; ISSAC; THIEMER, 1979; GRASSI; PALERMI; PARADISI, 2000; VILLEGAS et al, 2001) como: antiinflamatório, analgésico, antibiótico, protetor gástrico e antiirritante.

Com um produto natural com todas estas características favoráveis, não há, porém, muitos estudos de modificação da sua estrutura química. Na literatura destacam-se, basicamente, três rotas de modificação (YAROVAYA et al, 2002; FORRESTER; MONEY, 1972, OLIVEIRA et al, 2001; DIVELEY; BUTIN; LOHR, 1969; SILVA et al, 1994). Um dos motivos para poucas publicações deve-se, provavelmente, à dificuldade de modificar sua estrutura química.

As modificações químicas do produto natural Bisabolol irão agregar tecnologia ao produto nacional e, desta forma, criar novas moléculas a fim de viabilizar novas aplicações e estudos científicos.

2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1- (-)- α -BISABOLOL

O Bisabolol (**Fig. 2.1**), formalmente identificado como (-)- α -Bisabolol conhecido também como levomenol, cuja nomenclatura oficial é (-)-6-metil-2-(4-metil-3-ciclohexen-1-il)-5-hepten-2-ol é um álcool sesquiterpênico, monocíclico, natural, extraído de várias espécies de plantas, arbustos e árvores. Na natureza, ocorre nas formas enantioméricas (+) e (-), sendo que somente o enantiômêro (-) tem atividades biológicas (NEMOTO, 1993; MEGWER; SCHORNOW, 2001). Pode ser encontrado no óleo essencial da German Chamomile (*Matricaria recutita*), no óleo essencial de Candeia (*Eremanthus ssp*), e na *Táxon auxemma* (boraginaceae) está presente na espécie *Auxemma glazioviana*, conhecida popularmente, no Nordeste do Brasil, como pau branco (COSTA, 2005), entre outros.

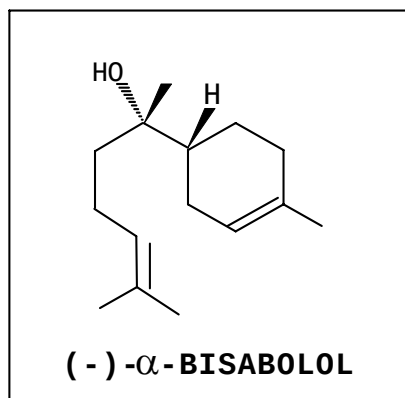


Fig. 2.1 Fórmula estrutural do (-)- α -Bisabolol.

O óleo de Candeia, no Brasil, é extraído principalmente da *Eremanthus erythropapus* (DC) Macleish, árvore da Família da Asteracea. A maior ocorrência desta espécie é no estado de Minas Gerais (SCOLFORO et al, 2002; GALDINO et al, 2006). O óleo de candeia natural bruto é extraído diretamente da madeira de candeia através de autoclaves a vapor. O (-)- α -bisabolol natural é um produto obtido a partir da destilação do óleo bruto de candeia e tem pureza mínima de 85 % por Cromatografia a Gás (CG). Com 97%

de pureza (CG) possui $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -63,00$, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -68,4^{\circ}$ ($c = 1,16$, EtOH) (SCHWARTZ; SWANSON, 1979). O Espectro de ^1H RMN (270 MHz; CDCl_3) : 5,37 (s, largo, H_2); 5,12 (t, $J = 7\text{Hz}$, H_{10}); 1,68 (H_{12}); 1,64 (C-3 Me); 1,10 (C-7 Me); 1,62 (C-11 Me).

O (-)- α -Bisabolol é um sesquiterpeno monocíclico, com um grupo hidroxila terciário e um anel de seis membros e duas insaturações trissubstituídas, possui a fórmula mínima $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$, peso molecular de 222,37g, número CAS : (-) [23089-26-1] e para o racemato ($\pm$) [515-69-5], densidade: 0,9223g/mL e ponto de ebulição 153°C (12mmHg).

No Brasil várias indústrias extraem o óleo de cadeia bruto. Segundo estudos realizados por Scolforo (2002) a capacidade de produção estimada deste óleo é de 174 mil quilos por ano, o que gera uma demanda de cerca 250 hectares de área cultivada, considerando uma extração de 7,9 kg de óleo/ m^3 (~700 kg óleo por hectare). O α -bisabolol natural é produzido principalmente pelas indústrias (Citróleo, Purita e Dierberger) pela destilação do óleo bruto, sendo o rendimento desta destilação, em α -Bisabolol, de 65 a 75 %. A maior parte de óleo de candeia é exportado, principalmente, para indústrias de cosméticos e fármacos de países europeus. Os preços variam de US\$ 20,00 a US\$ 30,00/kg para o óleo bruto, e de US\$ 38,00 a US\$ 55,00/kg para o α -bisabolol purificado.

O Produto Natural (-)- α -Bisabolol é um óleo viscoso incolor de aroma agradável, odor floral fraco. Em função da sua baixa toxicidade, (LD_{50} em animais = 13-14 g/kg) e de suas propriedades como biocida, é usado em cosméticos, como: Loção após barba, loções para o corpo, desodorantes, batons, protetores solares, cremes para as mãos entre outros. Recentes estudos indicam que o α -bisabolol é um inibidor para o glioma (tumor maligno) em ratos e humanos (CAVALIERI et al, 2004; SIMIONATTO, 2004). Estudos indicaram o (-)- α -bisabolol como o fungicida do futuro (PAULI, 2006).

Encontra-se na literatura várias sínteses do bisabolol e derivados, as principais são (APSIMON, 1983; CAHIEZ, 1988; SCHWARTZ; SWANSON, 1979; GOPICHAND; CHAKRAVARTI, 1974; VIG, 1976; KERGOMARD; VESCHAMBRE, 1977; KIM; LIM; CHEON, 2003; MANJARREZ; GUZMAN, 1966; NEMOTO et al, 1993), entretanto a literatura consultada é muito pobre sobre trabalhos de

modificações do (-)- α -bisabolol, provavelmente devido às dificuldades de trabalhar com este tipo de estrutura química.

Exemplos de Sínteses do Bisabolol e seus derivados

A reação do (-)- α -bisabolol em presença de $\text{SO}_2\text{FCl-HSO}_3\text{F}$ à -80°C dá origem ao íon trialquiloxonio (**Fig. 2.2**) (YAROVAYA et al, 2002).

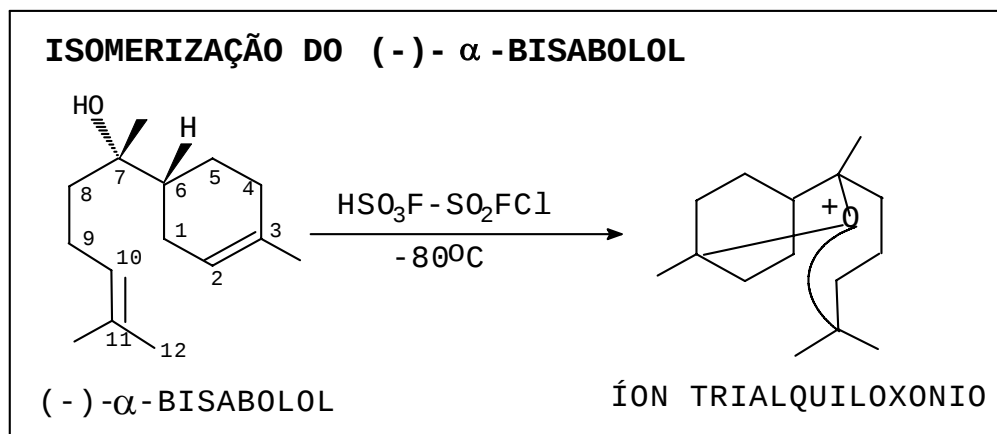


Fig. 2.2 Modificação do Bisabolol com $\text{SO}_2\text{FCl-HSO}_3\text{F}$.

Quando coloca-se o (-)- α -bisabolol em presença de POCl_3 e piridina, à temperatura de 80°C , ocorre reação de eliminação da hidroxila terciária e resulta no γ -bisaboleno (**Fig. 2.3**) e β -bisaboleno na proporção de 1:1 (FORRESTER; MONEY, 1972).

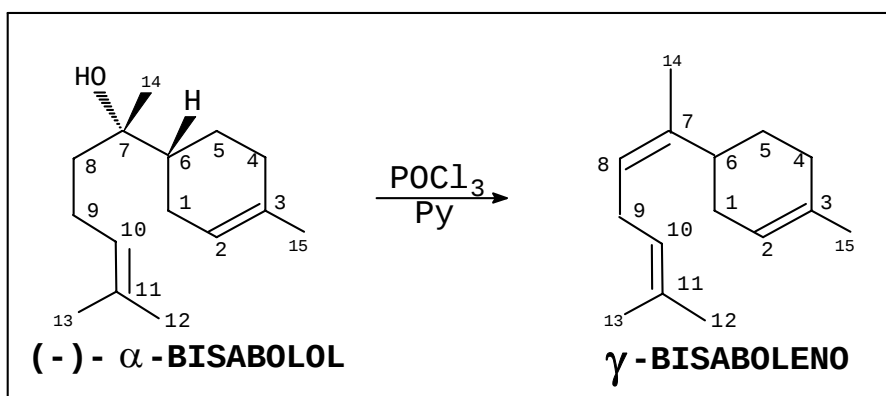


Fig. 2.3 Modificação do Bisabolol com POCl_3 .

Ao adicionar HSCN (ácido tiocianídrico) na insaturação fora do anel, do (-)- α -bisabolol, resultou em dois produtos A e B (**Fig. 2.4**) (OLIVEIRA et al,

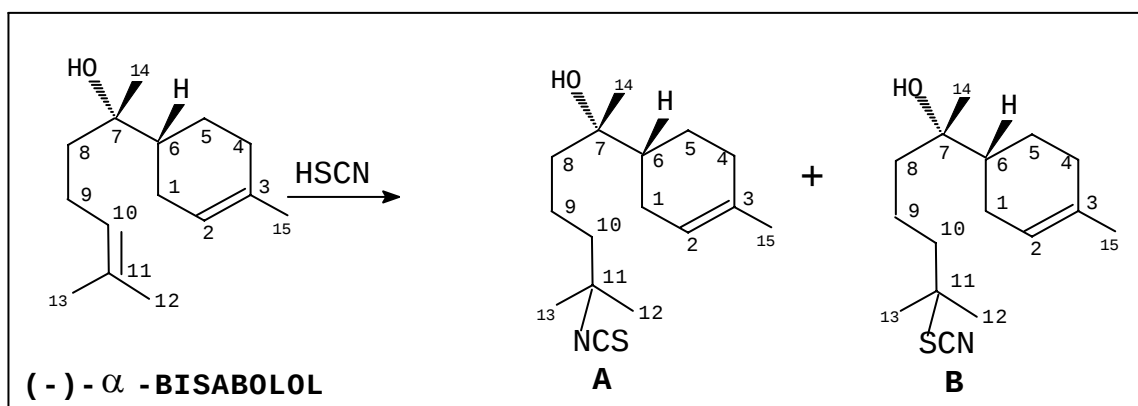


Fig. 2.4 Modificação do Bisabolol com HSCN.

2001; DIVELEY; BUTIN; LOHR, 1969; SILVA et al , 1994).

Oliveira et al (2001) ainda fez a eliminação da hidroxila do (-)-α-bisabolol, utilizando SOCl_2 (cloreto de tionila), seguida de adição de HSCN na dupla exocíclica formada (**Fig. 2.5**).

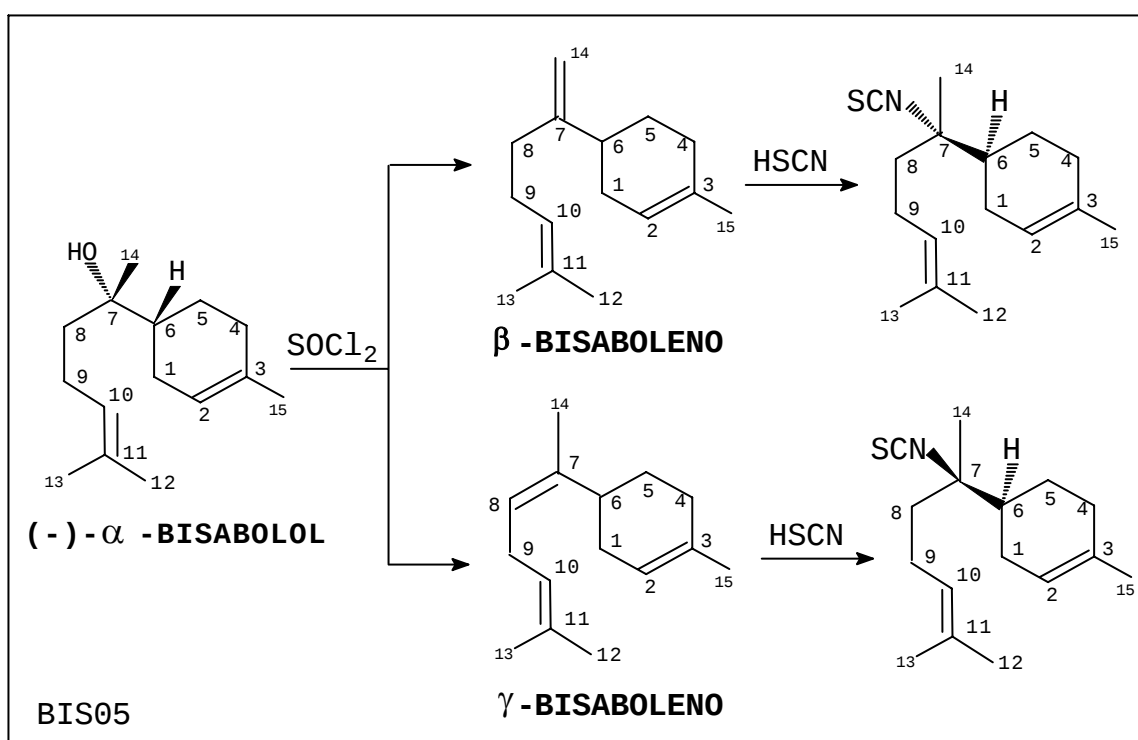


Fig. 2.5 Modificação do Bisabolol para Bisabolenol e reação com HSCN.

No estudo de Oliveira et al (2001) é demonstrado que adição do ácido tiocianídrico na dupla terminal após a retirada da hidroxila é 17 vezes mais

rápida que a adição na dupla trissubstituída e que a primeira adição na dupla, do radical SCN, dificulta à segunda adição do mesmo por impedimento estérico, desta forma a reação ocorre preferencialmente como demonstrado na **Figura 2.5**.

2.2- AMINAÇÃO REDUTIVA

A transformação de aldeídos e cetonas em aminas secundárias é uma importante reação na síntese orgânica porque as aminas são intermediários versáteis bastante empregados na síntese de produtos de interesse farmacêutico e agro químicos. Para esta transformação geralmente é empregado o método de aminação redutiva (CHO; KANG, 2005; MAGID; CARSON; HARIS 1996).

A aminação redutiva (**Fig. 2.6**) é um método que utiliza, como reagentes de partida, um composto carbonílico e uma amina primária. Envolve a conversão desta amina primária em imina seguida de redução da imina isolada para originar a amina secundária. Esta redução pode ser realizada empregando vários agentes redutores.

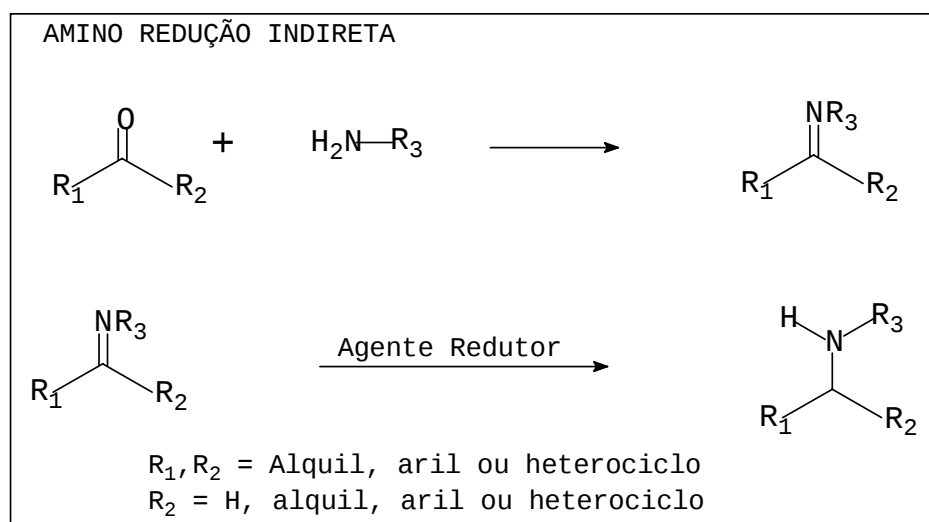


Fig. 2.6 Reação de amino redução

De acordo Cho e Kang (2005), os mais eficientes métodos de redução, para esta conversão, empregam hidreto de metal, na hidrogenação catalítica, como: NaBH_3CN , LiBH_3CN , $(n\text{-Bu})_4\text{NBH}_3\text{CN}$, $\text{NaBH}_3\text{CN-ZnCl}_2$, $\text{NaBH}_3\text{CN-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, $\text{NaBH}_3\text{CN-Mg}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2$, $\text{NaBH}_4\text{-}$

ZnCl₂, (hidreto de níquel), NaBH₄-ZrCl₄, Ti(OⁱPr)₄- NaBH₄, NaBH₄-H₂SO₄, NaBH₄ com micro-ondas, Resina de boroidreto para troca, ZnBH₄, ZnBH₄-ZnCl₂, ZnBH₄-SiO₂, piridina-borano, picolina-borano, diborano-MeOH, decaborano, Zn-AcOH, polimetilhidrosiloxano(PMHS- Ti(OⁱPr)₄, PMHS-ZnCl₂, PMHS-BuSn(OCOR)₃, Et₃SiH-CF₃CO₂H, PhMeSiH-(C₆F₆)₃, Cl₃SiH-DMF, PhSiH₃-Bu₂SnCl₂, BuSnH-DMF ou HMPA, Bu₃SnH-SiO₂ e Bu₂SnH ou Bu₂-SnClH, entretanto, muito desses reagentes apresentam vantagens e desvantagens, dependendo da molécula a ser reduzida.

Segundo Cho e Kang (2005), por exemplo, hidrogenação catalítica é incompatível com compostos que tenham duplas ou triplas ligações carbono-carbono ou outro grupo funcional passível de redução, como por exemplos os grupos, nitro, ciano e furil. Cianoboroidreto e hidreto de zinco são altamente tóxicos e podem gerar produtos secundários tóxicos como HCN, NaCN ou organozinco que pode contaminar o produto final. Outros hidretos semelhantes como o boroidreto de níquel e PHMS-Ti(OⁱPr)₄ não podem ser utilizados na redução quimiosseletiva de iminas, na presença de outros grupos funcionais, como cetona, éster, amida e nitro compostos, porque estes podem ser reduzidos.

A aminação redutiva (**Fig. 2.7**) foi estudada pelo grupo de Cho (CHO; KANG, 2005), empregando cinco métodos diferentes, utilizando o benzaldeído e anilina como reagentes de partida, boroidreto de sódio como agente redutor, em condição livre de solvente (**Tabela 2.1**).

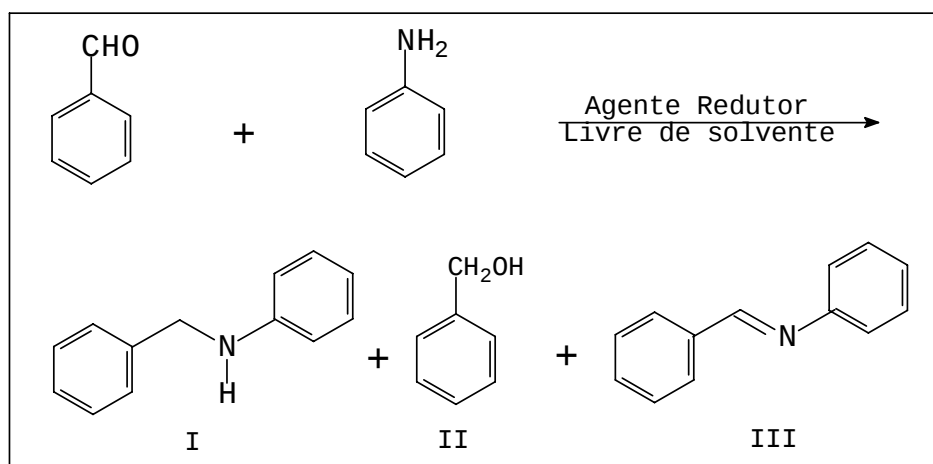


Fig. 2.7 Aaminação redutiva por diferentes métodos

Tabela- 2.1.: Aaminação redutiva do benzaldeído com anilina, empregando como agente redutor boroidreto de sódio e como agente ativador ácido bórico.

Métodos	Tempo (Minutos)	Proporção de produtos (%)		
		I	II	III
A	15	35	65	0
B	15	94	6	0
C	15	64	36	0
D	20	3	97	0
E	90	5	10	85

Método A: O benzaldeído é imediatamente misturado com anilina, borohidreto de sódio e ácido bórico na proporção 1:1:1.; Método B: Misturar benzaldeído e anilina deixar reagir por 10 minutos, reagir esta mistura com uma mistura de borohidreto de sódio e ácido bórico na proporção 1:1; Método C: As condições são as mesmas do método B, porém o benzaldeído e anilina ficam reagindo 5 minutos; Método D: As condições foram idênticas ao método A, exceto que não utilizou ácido bórico; Método E: As condições são as mesmas do método B, exceto que utilizou borohidreto de sódio somente.

Os diferentes métodos forneceram diferentes proporções dos produtos e a amina secundária foi obtida em maior proporção (94% de rendimento) e em menor tempo (15 minutos) ao empregar boroidreto de sódio e ácido bórico na proporção de 1:1.

O boroidreto de sódio é um agente redutor de baixo custo, fácil de manusear, não tóxico e não prejudicial à natureza. Recentemente foi descrito como agente redutor livre de solvente e quimiosseletivo de aldiminas e cetaminas na presença de outros grupos funcionais semelhante a cetonas, ácido carboxílico, éster, nitrila, nitro, amida, furila e alquila. Este método não é somente interessante do ponto de vista ecológico, mas também permite um procedimento rápido, e muito simples de redução de derivados de iminas. Enfim é um método ecologicamente correto e eficiente para obtenção de amins secundárias através da aaminação redutiva de aldeídos e cetonas com amins primárias, empregando

como agente ativador um ácido orgânico e como agente redutor boroidreto de sódio (CHO, 2005).

Encontra-se na literatura (GRIBBLE, 1998) importantes métodos sobre diversas reduções empregando borohidreto de sódio e ácido orgânico. Este mesmo reagente pode ser empregado para redução de diversos grupos orgânicos entre eles amidas em condições livres de solventes (ALCANTARA; BARROSO, 2002), aldeídos e cetonas também em condições livres de solvente (CHO et al, 2006; ZHANG; HU, 2006), enaminonas (MACHADO; HARRIS; BRAGA, 2006).

2.3- OXIDAÇÃO

2.3.1- Oxidação de aminas secundárias a nitronas

O nome nitrona (SANDLER; KARO, 1989; HAMER; MACALUSO, 1964) é obtido da contração dos nomes **nitrogênio/cetona**. O grupo funcional nitrona é capaz de sofrer ressonância, tornando-se uma estrutura 1,3-dipolar, muito importante como intermediário de diversos compostos químicos.

As nitronas foram descobertas por *E. Beckman*, em 1880, (SANDLER; KARO, 1989; TORSSELL, 1988), ao fazer a N-alkilação de oximas. A partir daí, houve muito interesse no estudo dessa função. Em 1960, foi descoberta, independentemente, por Cope, LeBel, Brown, Delpierre e Huisgen, a formação de isoxazolidinas, com bom rendimento, através da reação de cicloadição desses 1,3-dipolos com olefinas.

Esse assunto tem sido publicado, desde então, em muitos livros, jornais e revistas técnicas, tornando a literatura muito rica em métodos de preparação de nitronas (MURASHASHI et al, 1990; KIGUCHI et al, 1998; GOTHELF; JOGENSEN, 1998).

Nitronas são compostos que sob influência prolongada da luz e elevadas temperaturas podem sofrer rearranjos (SANDLER; KARO, 1989; TORSSELL, 1988; HAMER; MACALUSO, 1964; PATAI, 1982). Os principais são rearranjo de *Behrend*; rearranjo de *Martynoff*; migração de oxigênio; halogenação; oxidação e redução.

As nitronas são geralmente representadas, contendo carga positiva no nitrogênio (**Fig.2.8**). Essa carga está deslocalizada entre o nitrogênio e o carbono α e é representada pelas fórmulas estruturais, resultando assim em uma estrutura 1,3-dipolar.

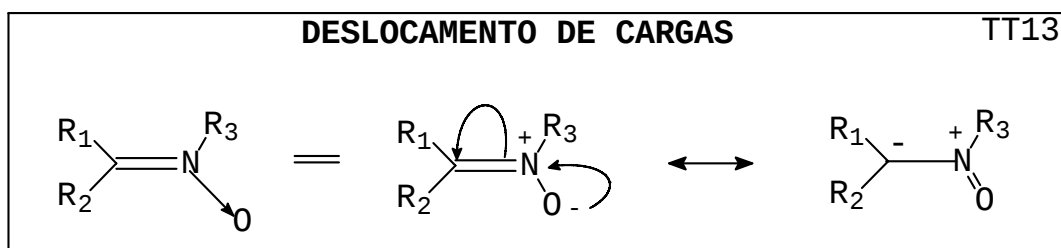


Fig. 2.8 Nitronas, deslocamento de cargas.

A deslocalização dos elétrons ou das cargas pode ser influenciada por substituintes no carbono α e no nitrogênio, interferindo na reatividade da função nitrona. O grupo funcional nitrona (SANDLER; KARO, 1989; HAMER; MACALUSO, 1964) ativa os grupos adjacentes CH, CH₂ ou CH₃ para remoção do próton, oxidação, adição de compostos organometálicos ou ácidos hidrocínânicos, e reações de redução por complexos metálicos de hidretos (SANDLER; KARO, 1989; TORSSELL, 1988).

Nitronas substituídas exibem isomerismos geométricos devido à ligação dupla. A configuração dos isômeros é estabelecida por estudos do momento dipolar (SANDLER; KARO, 1989; HAMER; MACALUSO, 1964).

É importante conhecer as várias nomenclaturas (PATAI, 1982; HAMER; MACALUSO, 1964) usadas para as nitronas. O uso do prefixo α para grupos que estão ligados no átomo de carbono e o uso do prefixo *N* para grupos que estão ligados no átomo de nitrogênio. As nitronas são muitas vezes chamadas *N*-óxidos, ou aldeído *N*-alquinoximas ou aldeído *N*-alquil nitrona. Também são chamadas de oxima *N*-alquil éter. Estruturalmente, a nitrona é um tautômero de uma oxima (**Fig.2.9**).

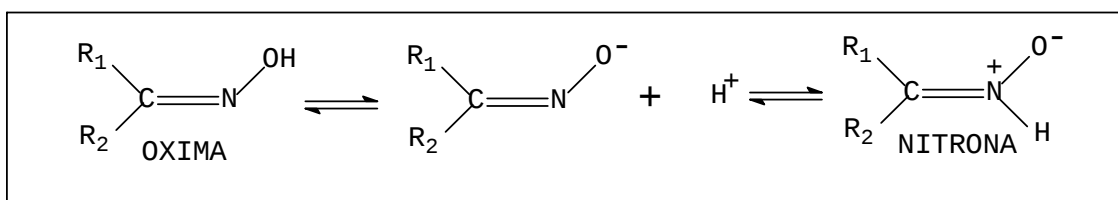


Fig. 2.9 Nitrona, tautômeria

A alquilação da nitrona polar tem como produto de reação a Oxima *N*-alquilada (**Fig. 2.10**). Os dois isômeros geométricos, podem ser formados, sendo interconvertidos por aquecimento. A reação é, atualmente, um dos métodos de preparação de nitronas, este método leva sempre a formação das oximas O-éter (**Fig. 2.10**) (PATAI, 1982).

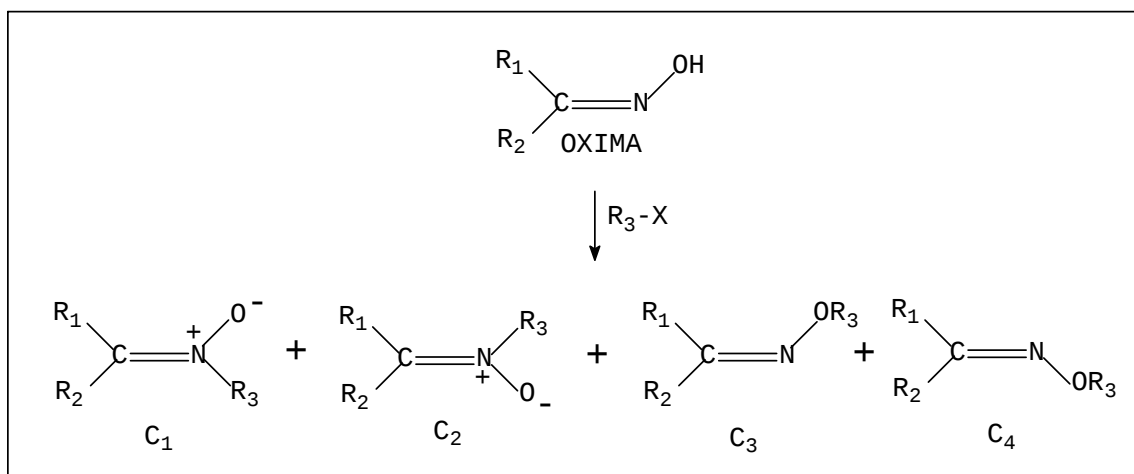


Fig. 2.10 Formação de éter da oxima

De acordo com a literatura (TORSSELL, 1988; HAMER; MACALUSO, 1964), em estudos realizados em uma série de nitronas, onde empregou-se o grupo substituinte aril ou heteroaril na posição α , verificou-se que o grupo *N*-óxido é capaz de ativar elétrons contribuindo com o efeito doador ou receptor de elétrons dos substituintes (**Fig. 2.11** e **Fig. 2.12**).

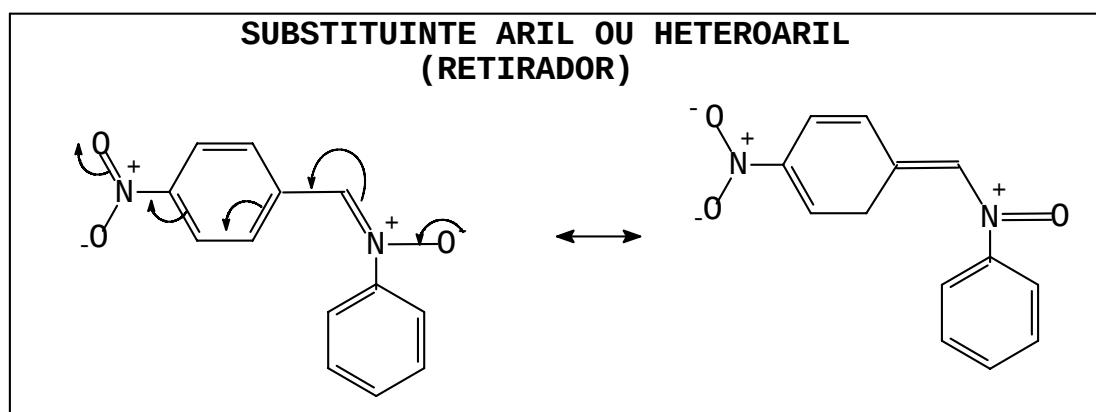


Fig. 2.11 Nitronas, efeito de retirada de elétrons.

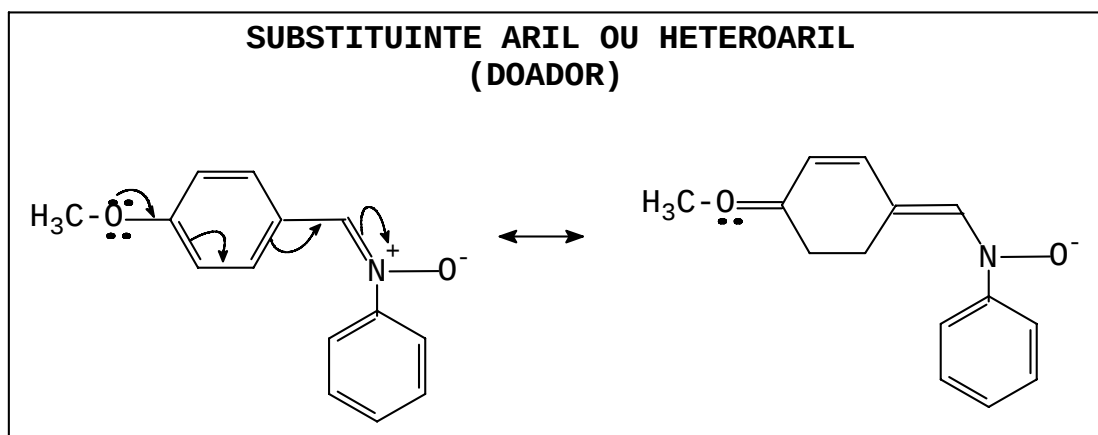


Fig. 2.12 Nitronas, efeito de doação de elétrons.

As nitronas com sua estrutura 1,3-dipolar são usadas na síntese de vários compostos biologicamente ativos que contêm nitrogênio (GOTHELF; JORGENSEN, 1998; MURASHASHI et al, 1990).

Os principais métodos de preparação de nitronas, encontrados na literatura (SANDLER; KARO, 1989; TORSSELL, 1988; MURASHASHI et al, 1990; PATAI, 1982), são as reações de hidroxilaminas *N*-substituídas com aldeídos e cetonas, oxidação de aminas secundárias empregando vários agentes oxidantes, oxidação de hidroxilaminas *N,N*-dissubstituídas, condensação de compostos nitrosos aromáticos com grupos metil ou metileno ativados e alquilação de oximas.

O grupo nitrona tem sido muito usado para o entendimento de reações de cicloadição 1,3-dipolar com fosforonas de metilenos, alquenos, ésteres carboxílicos, acetilenos e sulfenos intermediários (SANDLER; KARO, 1989).

Nitronas também são usadas industrialmente em muitas áreas, como agentes ligantes, na preparação de compostos sensíveis à luz, intermediários da indústria farmacêutica, preparação de novos polímeros, complexos de transferência de cargas, agente antifungos, auto oxidação e estabilização de poliacetilenos dopados e não dopados, atividades antioxidantes em polímeros como o polipropileno, reagentes de partida e agentes antimicrobianos (SANDLER; KARO 1989; HAMER; MACALUSO 1964).

Segundo Sandler e Karo (1989) nitronas alifáticas em geral são mais instáveis do que nitronas aromáticas e alicíclicas, particularmente em presença de água ou álcool. E segundo o mesmo autor, nitronas alifáticas estáveis têm sido publicadas recentemente, com um grupo ciano ligado ao carbono α .

Principais Reações das Nitronas

Nitronas são substâncias sensíveis à luz e quando expostas por longo tempo, podem ocorrer rearranjos estereoespecíficos dando as oxaziridinas, por sua vez, as oxaziridinas reagem sob aquecimento ou fotoquimicamente para formar amidas podendo também reverter termicamente para nitronas. Os rearranjos das nitronas foram estudados extensivamente por Lamchem (1968). Segundo os autores, Torssell (1988); Patai (1982); Hamer; Macaluso (1964), tem-se os seguintes rearranjos para as nitronas: Rearranjo de Behrend, formação de oxima O-éter (Rearranjo de *Martynoff*), formação de oxaziridinas, formação de amidas, migração de Oxigênio, reação de nitronas com nucleófilos, oxidação de nitronas (Sais de Ferro III; Periodato; Halogenação; Dióxido de Selênio; Ozônio; Fotooxidação), redução de Nitronas (Redução para radical ânion; Desoxigenação; Redução para hidroxilaminas) e nitronas como agente oxidante.

São ilustrados dois tipos de Rearranjos dos autores acima citados:

1) Rearranjo de *Martynoff*, Formação de oxima O-éter, este tipo de rearranjo (**Fig. 2.13**) é representado pela conversão térmica (entre 150–200°C) da α,α -difenil-*N*-benzidril nitrona para a benzofenona oxima O-benzidril éter. Esse rearranjo não ocorre em todas as nitronas, por exemplo, *N*-alquil, *N*-aril e *N*-benzil-nitronas não sofrem essa reação.

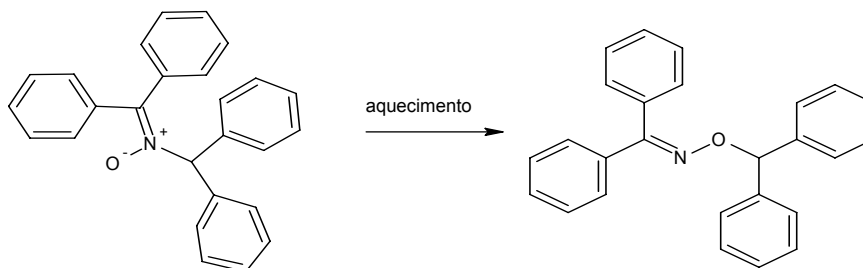


Fig. 2.13 Rearranjo de *Martynoff*.

2) Reação de nitronas com nucleófilos: vários nucleófilos atacam o carbono α do dipolo formando a hidroxilamina α -substituída (**Fig. 2.14**). Usualmente aparecem compostos de reações secundárias, dependendo da estrutura do nucleófilo.

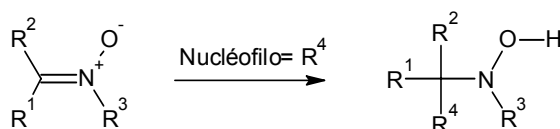


Fig. 2.14 Reação de nitronas com nucleófilos

Dados espectrais das Nitronas

Dentre os vários tipos de análises citadas na literatura (TORSSELL, 1988; GOTHELF, 1998; PATAI, 1982; HAMER, 1964) daremos ênfase às análises na região de Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

As nitronas apresentam na região de infravermelho duas bandas principais de absorção características: C=N próxima de 1600cm⁻¹ e N→O próxima de 1300cm⁻¹ (TORSSELL, 1988; GOTHELF; JORGENSEN, 1998; PATAI, 1982).

Segundo Murashashi, Shiota e Imada (1991) algumas nitronas apresentam forte absorção em 3400 cm^{-1} , característica do grupo hidroxila, apesar de não possuir esse grupo.

A banda de absorção $\text{N}\rightarrow\text{O}$ aparece em cetonitronas aromáticas na região de $1300\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$, enquanto que nas aldonitronas elas aparecem na região de $1170\text{--}1050\text{ cm}^{-1}$. A vibração do estiramento $\text{C}=\text{N}$ aparece em nitronas aromáticas em $1600\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$ e em nitronas alifáticas e acíclicas em $1620\text{--}1570\text{ cm}^{-1}$.

A análise por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma importante ferramenta para caracterização de estruturas isoméricas de nitronas, desde que os sinais dos pares dos isômeros envolvidos, sejam suficientemente diferentes. Alguns deslocamentos químicos de nitronas informados por, Torssell (1988); Gothelf; Jorgensen (1998); Patai (1982); Murahashi et al (1990); Murahashi, Shiota e Imada (1991), estão listados abaixo (**Tabela 2.2**).

Tabela 2.2- Dados de Espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H)

Composto	RMN ^1H
N-óxido de N-butilideno-butilamina	0,94 (t, 3 H, CH_3), 0,97 (t, 3 H, CH_3), 1,15 – 2,21 (m, 6 H, $-\text{CH}_2-$), 2,47 (dt, 2 H, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{N}-$), 3,73 (t, 2 H, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 6,64 (t, 1 H, $-\text{CH}=\text{N}-$)
N-óxido de N-metilideno-metilamina	1,37 (d, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,14 (s, 6H, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 4,47 (hept, 1 H, $-\text{CHN}-$)
N-óxido de N-benzilideno-benzilamina	5,06 (s, 2 H, ArCH_3), 7,36-7,51 (m, 9 H, ArH e $-\text{CH}=\text{N}-$), 8,17-8,25 (M, 2 H, ArH orto para $\text{CH}=\text{N}(\text{O})\text{Bn}$)
N-óxido de 2,3,4,5-tetraidro-piridina	1,6–1,8 (m, 2 H, CH_2), 1,9-2,1 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 2,4 – 2,5 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{N}-$), 3,75-3,85 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 7,15-7,25 (m, 1 H, $-\text{CH}=\text{N}-$).

2.3.2- OXIDAÇÃO DE ALCENOS.

Epóxidos

Oxidação de alcenos à epóxidos pode ocorrer com a reação com vários reagentes (REBEK, 1979; DAVIS et al, 1979; STARK, 1981; BALCI; SUTBEYAZ; SECÜEN, 1990), para alcenos terminais, os perácidos terminais são mais indicados.

Para reação de epoxidação (**Fig. 2.15 a 2.17**) existem três mecanismos principais:

a) Envolvendo a ionização de perácido o mecanismo proposto é (FILLER; CAMARA; NAQUI, 1959):

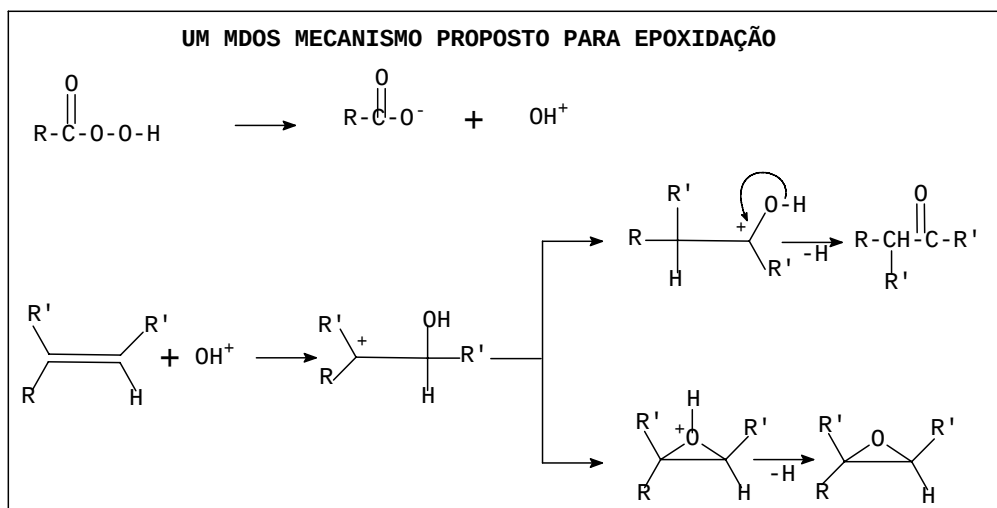


Fig. 2.15 Mecanismo de epoxidação, Ionização com perácido.

b) Envolvendo reação de adição 1,3-dipolar, o mecanismo proposto é (AZMAN; BORSNIK; HOFFMAN, 1969; KWART, 1966):

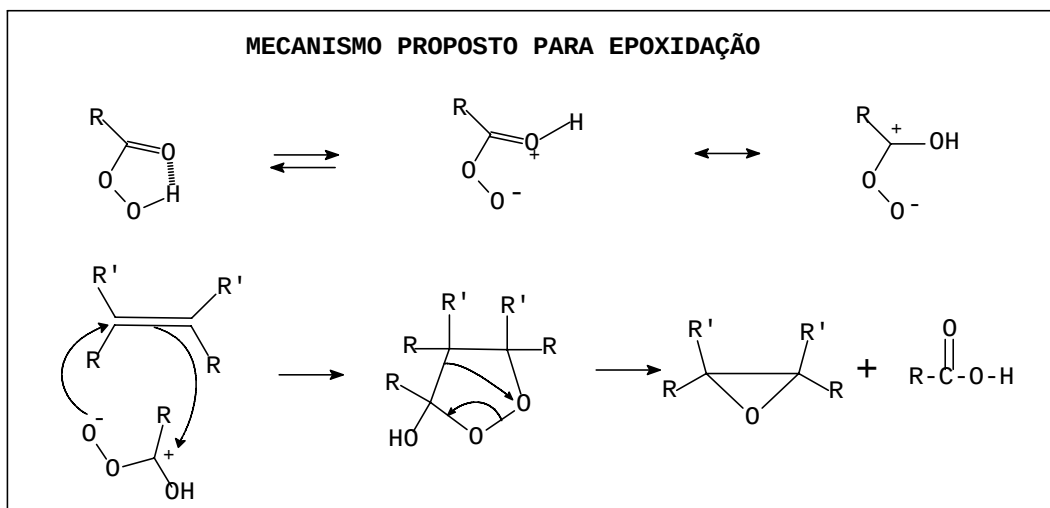


Fig. 2.16 Mecanismo de epoxidação, reação 1,3 dipolar.

c) Envolvendo um processo sincronizado, o mecanismo proposto é (SCHWARTZ; BLUMBERGS, 1964):

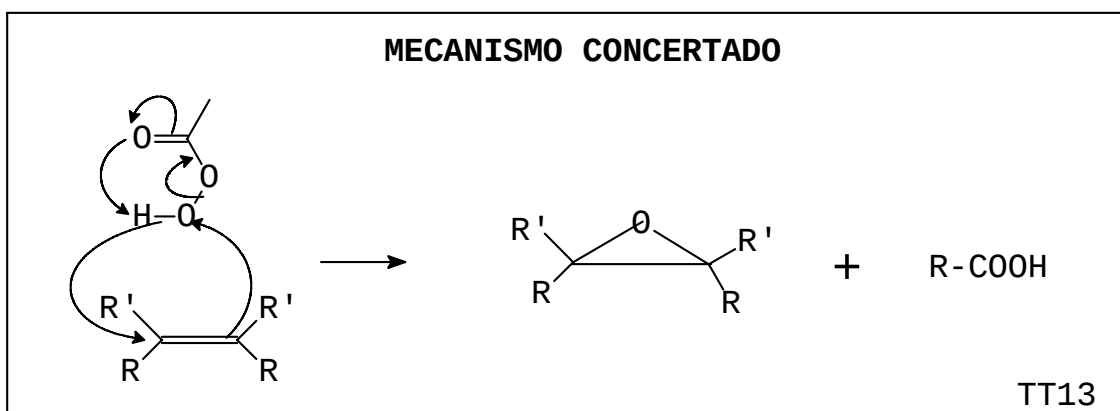


Fig. 2.17 Mecanismo concertado (epoxidação).

O último mecanismo é o mais aceito e estaria de acordo com o fato de que a velocidade da reação não estar relacionada com a polaridade do solvente, além de explicar também o fato da reação ser de segunda ordem e estereoespecífica.

Os epóxidos também conhecidos por oxiranos absorvem na região do infravermelho em 3040cm^{-1} , esta região é característica de estiramento (C-H) quando o carbono é sp^2 (H-C=C).

A exploração de epóxido de cicloexanos (**Fig. 2.18**) tem ajudado a encontrar produtos naturais bioativos remarcáveis. A síntese destes compostos é, sempre, um grande desafio para os pesquisadores da área de química.

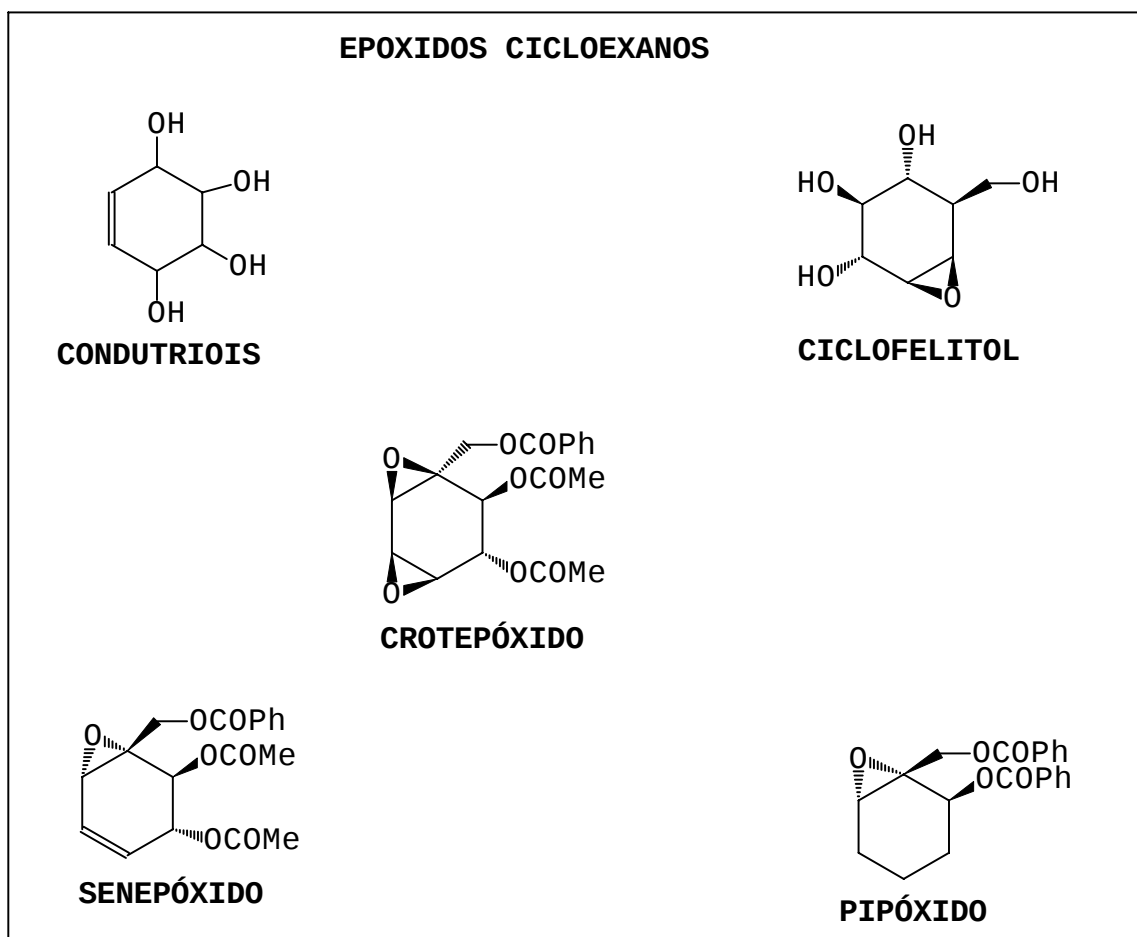


Fig. 2.18 Epóxidos de Cicloexanos.

Uma das primeiras revisões de epóxidos de cicloexanos naturais foi publicada em 1986 (THEBTARANONTH, 1986) ela é focada principalmente na química dos três grupos, crotepóxido, senepóxido e pipóxido. Pouco tempo mais tarde, em 1990 (BALCI; SUTBEYAZ; SECÜEN, 1990), foi publicada uma revisão dedicada aos condutriois, na qual foi incluída uma breve referência dos derivados, epóxidos de cicloexanos, de conditriois. Em 2001, foi publicada uma breve revisão sobre ciclofelitois (COTELLES, 2001). Em 2004, publicou-se uma revisão completa de epóxidos de cicloexanos, que foi dividida em seções de acordo com

o tipo e número de epóxidos e outros grupos. Epóxidos de cicloexanos naturais, frequentemente tem mostrado um largo espectro de atividades biológicas e tem atraído o interesse dos biólogos, farmacêuticos e químicos (COTELLES, 2004).

Estruturas do tipo tetrapreniltoluquinol (**Fig. 2.19**) são de substâncias que apresentam atividades biológicas anti-tumorais e anti-viróticas, e dentre estas substâncias se destaca o usneidone E (URONES et al, 1995). Este tipo de substância pode ser preparada através de reação de epoxidação do linalool e geraniol.

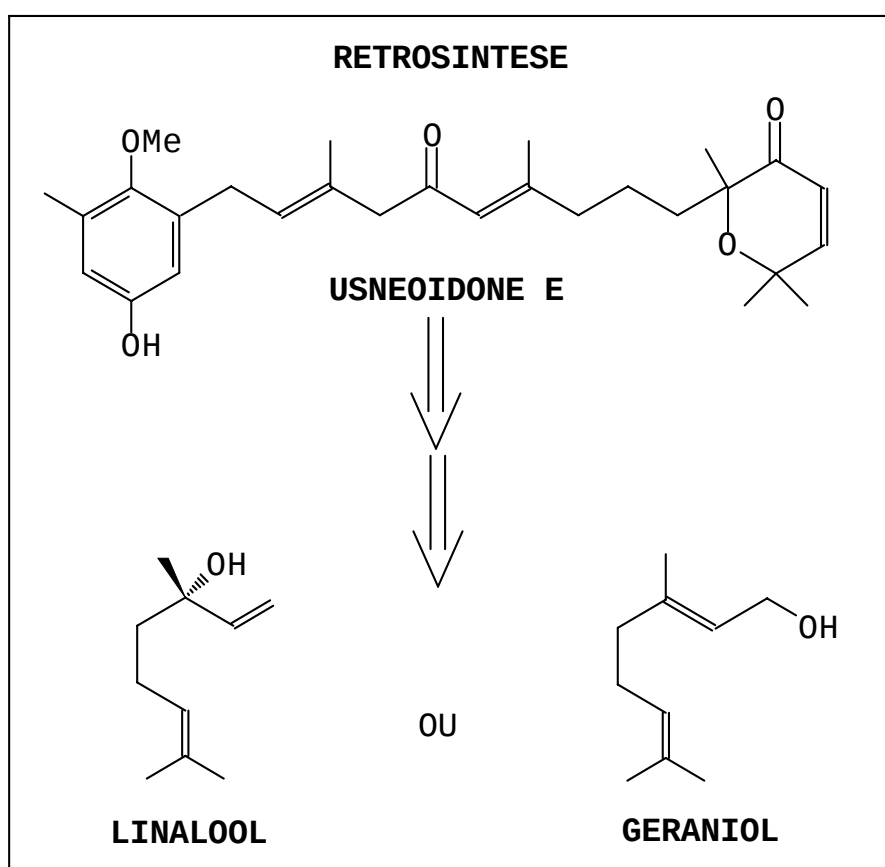


Fig. 2.19 Retrosintese Usneidone E.

Anéis de cinco ou seis membros oxigenados são conhecidos como óxidos e podem ser obtidos a partir do rearranjo intramolecular de epóxidos com hidroxilas (**Fig. 2.20**).

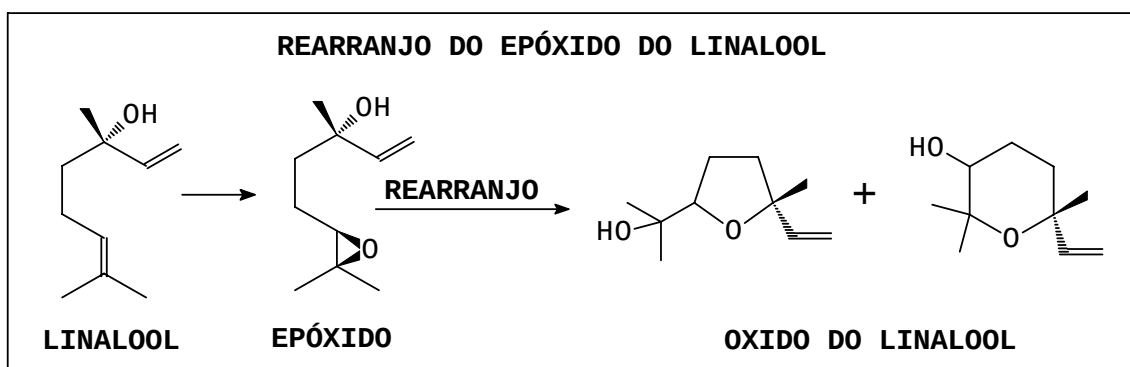


Fig. 2.20 Rearranjo do epóxido do Linalool.

Devido à semelhança entre a estrutura do bisabolol e a do linalool, pensou-se em fazer a epoxidação do bisabolol (**Fig. 2.21**) utilizando-se a mesma metodologia.

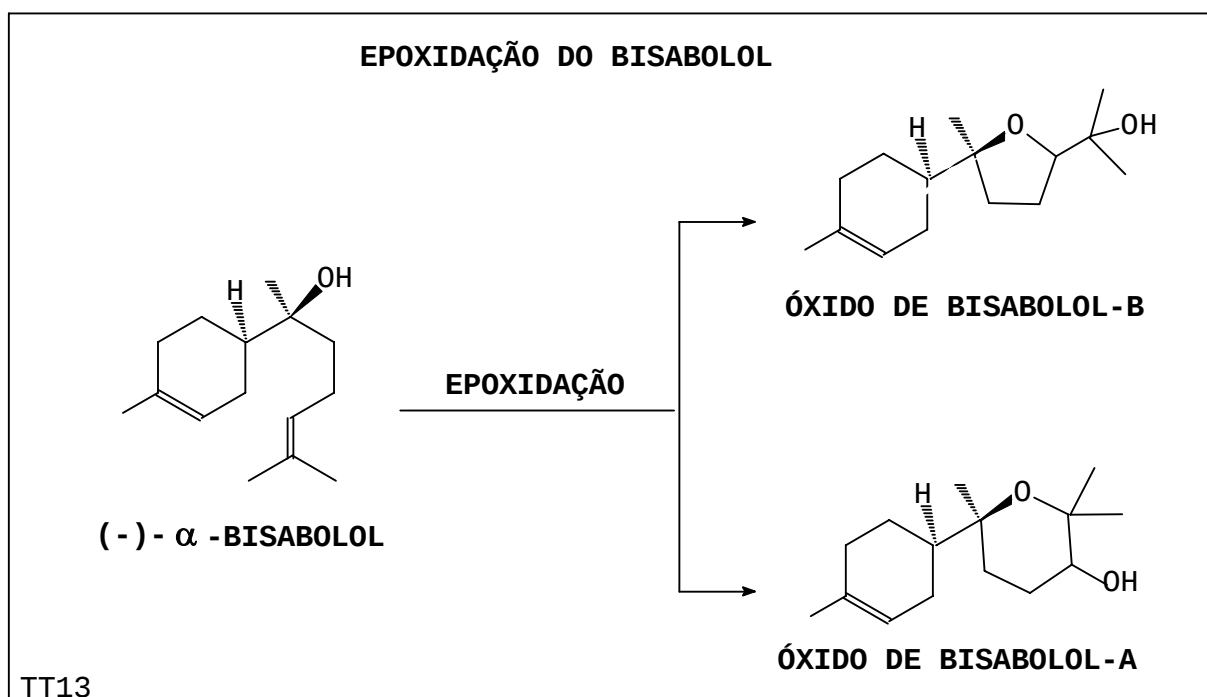


Fig. 2.21 Epoxidação do Bisabolol.

2.3.3- OXIDAÇÃO ALÍLICA A CETONAS.

Encontra-se na literatura importantes métodos de oxidação empregando o cromo (MUZART, 1992). O estudo da oxidação seletiva de carbonos alílicos a cetonas, há muito tempo tem despertado um grande interesse

nos químicos orgânicos, levando a inúmeras publicações (DIAS, 1977; WHITMORE, 1941; DAUBEN; LORBER; FULLERTONS, 1969; LANGE; OFULAKOWSKI, 1982; MUZART, 1992; ARSENOU; KOUTSOUREA; FOUSTERIS, 2003; DAKIR et al, 2004; MUZART, 2009). Oxidação de carbonos alílicos a cetonas geralmente não ocorre com bons rendimentos (**Fig. 2.22**). Em particular, o trióxido de cromo (CrO_3) oxida os carbonos alílicos preferencialmente na ordem $\text{CH}_2 > \text{CH}_3 > \text{CH}$.

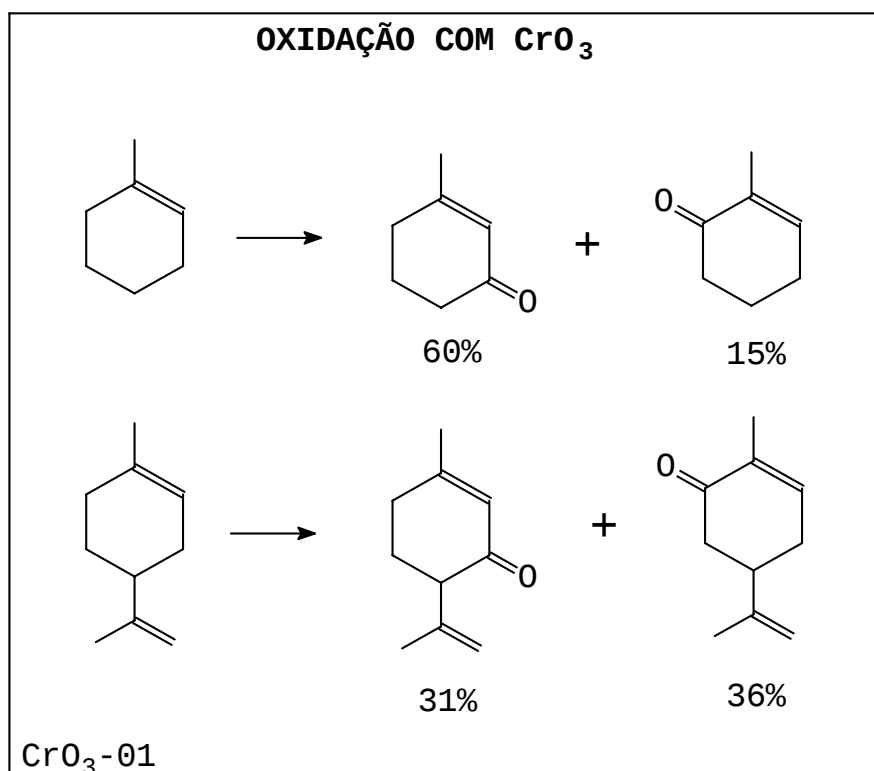


Fig. 2.22 Oxidação com CrO_3 .

2.4- CICLOADIÇÃO

2.4.1- Cicloadição [3+2]

A química orgânica é largamente concentrada no desenvolvimento e aplicações de métodos diretos para a síntese de compostos orgânicos. Um grande seguimento das ciências tem focado o uso de reações de cicloadição como um dos principais métodos para síntese de substâncias com estruturas conhecidas, e uma rota para desenvolver novos produtos ou novas metodologias de síntese orgânica (CARRUTHERS, 1990; TROST; FLEMING, 1991).

As reações de cicloadição tornaram-se um método eficiente de síntese orgânica, amplamente empregados, porque muitas podem apresentar um controle régio e estereoespecífico das reações (LAUTENS; KLUTE; TAM, 1996). Sem dúvida, entre as reações de cicloadição, a reação de Diels-Alder [$4\pi + 2\pi$], que tem um estado de transição com 6π elétrons (NICOLAOU et al, 2002), é a mais conhecida e mais utilizada. Entretanto, a reação de cicloadição 1,3-dipolar também está sendo muito utilizada pelos químicos orgânicos (TUFARIELLO, 1984; PADWA, 1984; TUFARIELLO, 1979; CONFALONE; HUIE 1988; SMITH, 1938; HAMER; MACALUSO, 1964).

Os 1,3-dipolos podem ser separados em duas classes distintas. A geometria curva do tipo alil tem 4π elétrons em três orbitais P_z paralelos e são isoeletrônicos com os ânions alílicos. A segunda classe de 1,3-dipolos são os lineares do tipo propargil/alênil contendo uma tripla ligação e tem um adicional orbital ortogonal para três orbitais P_z paralelos (**Fig. 2.23**). Vários grupos funcionais são classificados como 1,3-dipolo, semelhante aos nitrocompostos, diazoalcanos e ozônio. Outros grupos funcionais, também são capazes de fazer reação de cicloadição 1,3-dipolar, tais como, azidas, nitronas e óxido de nitrilas. Grupos funcionais lineares como diazoalcanos, azidas, e óxidos de nitrilas, são considerados propargil/alênil 1,3-dipolos, assim como, nitrocompostos, ozônio e nitronas são considerados como sendo alil 1,3-dipolos (HUISGEN, 1976).

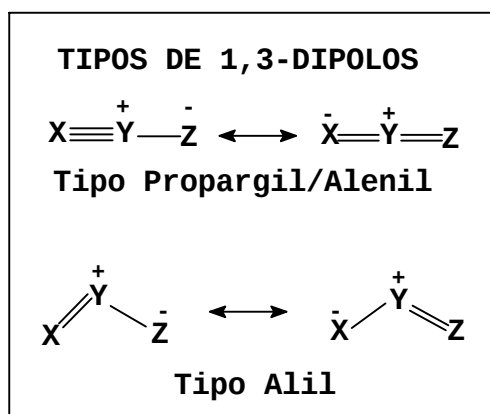


Fig. 2.23 Dipolos Propargil/ alênil.

A reação de cicloadição 1,3-Dipolar é isoeletrônica como as reações de Diels-Alder, com um componente com 4π elétrons e um componente com 2π elétrons. Nesta reação, o 1,3-Dipolo é o componente com 4π elétrons e existe

como zwitteriônico com 3 átomos onde pelo menos um é um heteroátomo. Alquenos e alquinos são muitas vezes usados com o componente com 2π elétrons, usualmente descrito como dipolarófilo, e compreende 2 átomos que quando combinado com o 1,3-dipolo, formam heterociclo com 5 átomos (PADWA; TROST; FLEMING, 1991).

Em geral, uma reação de cicloadição pode ser bi molecular, intermolecular ou uni molecular. Sua utilidade em síntese tem aumentado, em especial nas ultimas décadas, ao observar o alto grau de régio e estereosseletividade (HUISGEN, 1984). São de particular interesse, por produzir anéis, ligações múltiplas e estereocentros.

O mecanismo pelo qual a reação de cicloadição (**Fig. 2.24**) se processa tem sido largamente estudado por muitos anos e é considerado como um mecanismo onde passa por um estado de transição concertado (HUISGEN, 1988; HOUK; YAMAGUCHI, 1984).

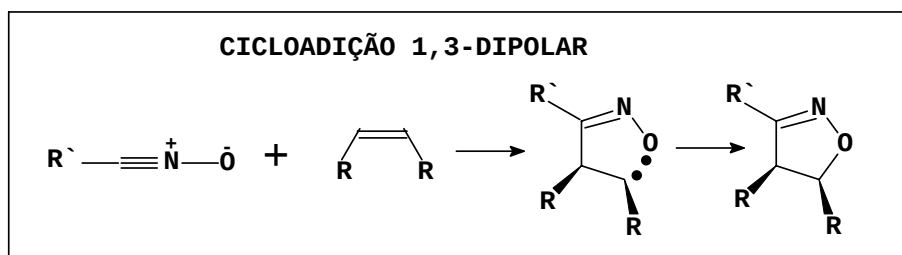


Fig. 2.24 Cicloadição 1,3- Dipolar.

A reação ocorre em uma única etapa onde o 1,3-dipolo e o dipolarófilo reagem para formar um intermediário bi radical, aonde forma a segunda ligação sigma, fechando o anel para originar a isoxazolidina. Uma das maiores evidências do mecanismo da reação é o alto grau de estereoespecificidade que não seria observado sem esta etapa chave. O estudo da reação cicloadição do óxido de nitrila, óxido de benzonitrila e cis e trans dideuteroetileno mostrou uma grande estereoespecificidade (98%), dando uma prova que as duas novas ligações sigmas são formadas simultaneamente (HOUK et al, 1985).

Curtis, em 1883 (GOTHELF; JORGENSEN, 1998), descobriu o éster diazoacético, cinco anos depois, em 1888, um jovem colega Buchner estudando a reação do éster diazoacético com o éster α - β -insaturado descreveu a primeira reação de cicloadição 1,3-dipolar (1,3-DC). Cinco anos depois, Beckmann, Werner e Buss descobriram as nitronas e óxidos de nitrilas.

Bodforss, em 1918 (TAKEUCHI; FURASAKI, 1977), relatou a preparação das primeiras isoxazolidinas e derivados, logo depois, em 1924, foi a vez de Kohler. Em 1942, King teve sucesso nas sínteses dos padrões das isoxazolidinas (**Fig. 2.25**); entretanto pouco foi adicionado neste campo por mais de dez anos. Durante os anos de 1959 e 1960 poucas rotas de síntese das isoxazolidinas foram propostas, as quais incluem as ciclizações intramoleculares de olefinas nitronas de Le Bel e reação intermolecular de cicloadição de nitronas e olefinas de Huisgen, Brown e Delpierre (TAKEUCHI; FURASAKI, 1977).

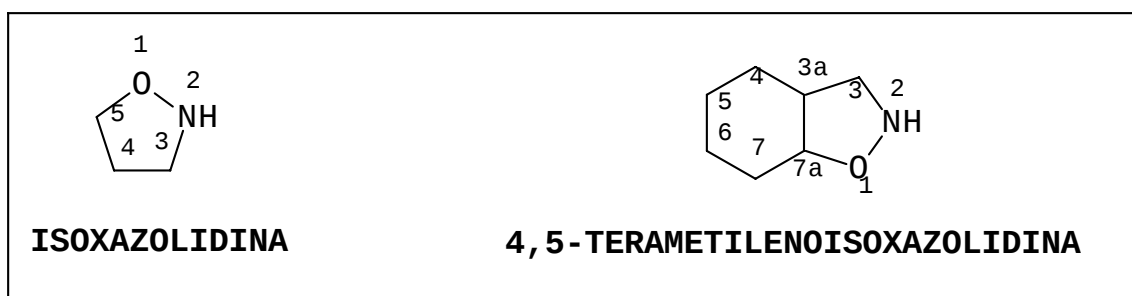


Fig. 2.25 Isoxazolidinas.

A isoxazolidina pode ser chamada 1,2-oxazolidina de acordo com o sistema Hantzsch-Widman. A nomenclatura hidro-isoxazole ou isoxazolidina é usada somente na conexão com o anel condensado, pode ser chamado de 4,5-tetrametilenoisoxazolidina.

As isoxazolidinas são utilizadas na síntese de várias substâncias, tais como: Alcalóides, nucleosídeos, β -lactamas, entre outros com relevante atividade biológica, como: Antipiréticos, bactericida, analgésico e antibióticos (GOTHELF; JORGENSEN, 1998; TROST; FLEMING, 1991; PATAI, 1982).

Dentre os métodos de formação de anéis isoxazolidinas (**Fig. 2.26**) o mais importante é o método **(a)** que envolve formação simultânea das ligações 1:5 e 3:4 (TAKEUCHI; FURASAKI, 1977). No método **(b)** um número limitado de reações envolve a formação das ligações 1:5 e 2:3. Na redução de um isoxazol para uma isoxazolidina, em muitos casos, há abertura do anel. O método **(c)** envolve a formação da ligação 1:5 através da ciclização de um sistema de cadeia aberta, este método não é conveniente para preparação de anéis isoxazolidinas. Existem poucos exemplos empregando o método **(d)**, este envolve o alargamento de um N-óxido de azetidino. De todos os métodos o mais empregado para preparar isoxazolidinas é o método **(a)**.

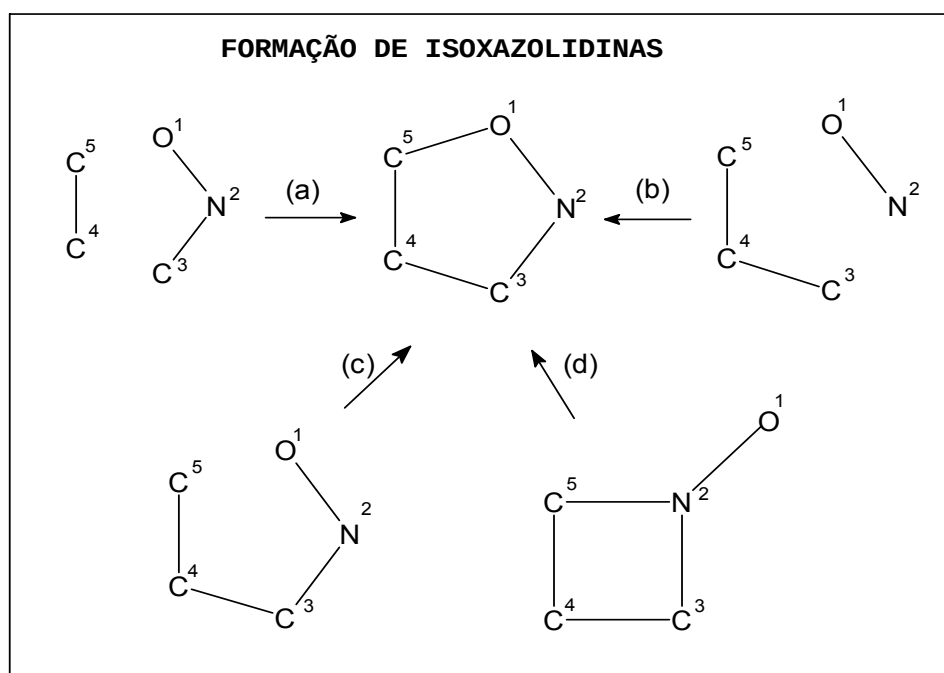


Fig. 2.26 Formação de anéis de isoxazolidinas

Somente nos anos sessenta Huisgen fez um estudo sistemático dos 1,3-dipolos. Em química orgânica, até então, existiam poucos conceitos novos sobre a simetria de orbitais, que foi desenvolvida por Woodward e Hoffmann (PATAI, 1982). Este trabalho é um marco para o entendimento dos mecanismos das reações de cicloadição sincronizadas. Tomando como base estes conceitos, Houk e colaboradores contribuíram para o presente entendimento da habilidade de prever a reatividade relativa e a regioselectividade das reações de cicloadição 1,3-dipolar.

O desenvolvimento das reações de cicloadição 1,3-dipolar, nos últimos anos, entrou em novo estágio, que consiste em um maior controle estereoquímico. O desafio da reação é a seletividade do controle régio, diastereo e enantiosseletivo. A estereoquímica da reação de cicloadição 1,3-dipolar pode ser controlada pela escolha de substratos apropriados ou pela ação de complexos de metais, como catalisador (PATAI, 1982).

A adição de um 1,3-dipolo à um alqueno para sintetizar um anel de cinco membros é uma reação clássica em química orgânica. Essa reação é considerada como o melhor e mais usual método para a síntese de sistema heterocíclico de cinco membros (PADWA, 1984; KUBÁN et al, 1999; BLANÁRIKOVÁ et al, 2003), contendo um ou mais heteroátomos, sendo usada para a preparação de moléculas de fundamental importância para as áreas acadêmica e industrial. Os aspectos régio e estereoquímicos da nitrona são, notadamente, os mais estudados. O estudo do mecanismo da reação tem fornecido considerável quantidade de pesquisas científicas enfocando a reação de cicloadição 1,3-dipolar com uma variedade de 1,3-dipolos. O 1,3-dipolo é definido como uma estrutura híbrida que sofre reações de cicloadição 1,3-dipolar para formar isoxazolidinas (**Fig. 2.27**) (BLACK; ROZIER; DAVIS, 1975).

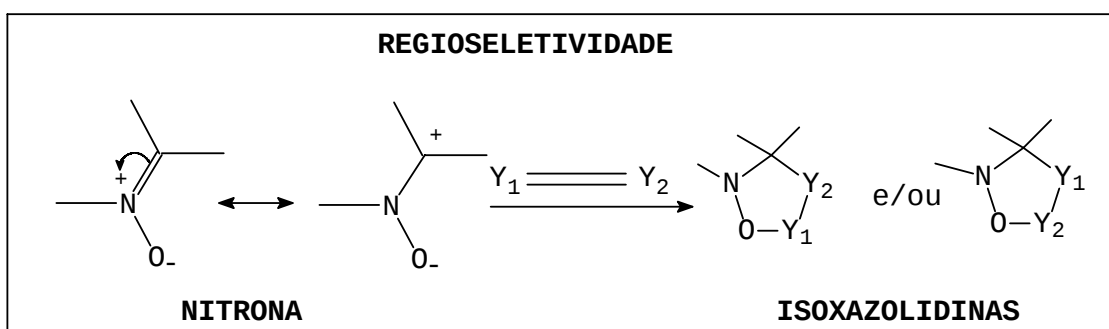


Fig. 2.27 Regiosseletividade da reação de nitronas com alcenos.

A aplicação desses 1,3-dipolos em química orgânica foi, primeiramente, estabelecida por Huisgen (GOTHELF; JORGENSEN 1998; TAKEUCHI; FURASAKI, 1977) na década de 60, em Munique. As investigações resultaram em uma vasta coleção de dados que foram desenvolvidos e detalhados, defendendo o mecanismo onde as duas ligações sigma são formadas simultaneamente. O brilhante enfoque de Huisgen e seu grupo resultaram em um

maior avanço no panorama das reações de cicloadição 1,3-dipolar, incluindo a adição intermolecular [3+2] de nitronas com alkenos formando um anel heterocíclico (ex. isoxazolidinas) (Fig. 2.28).

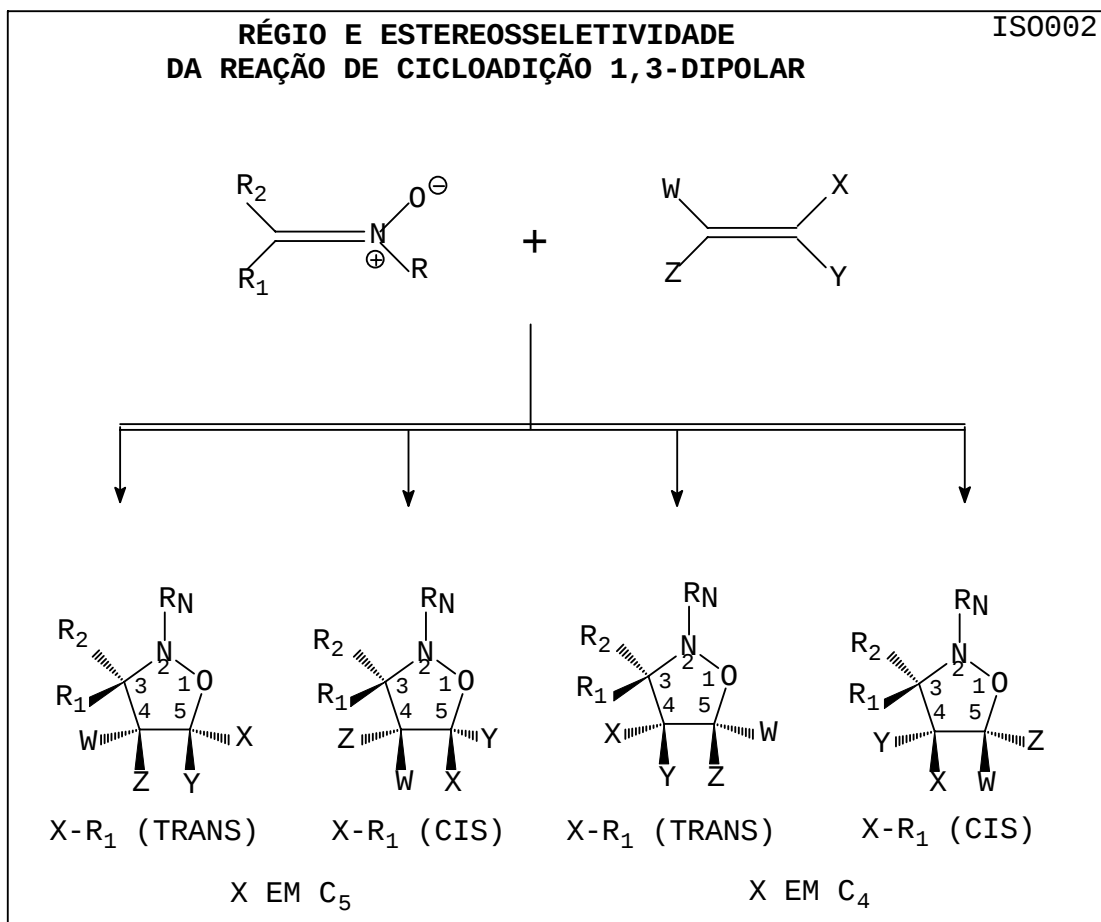


Fig. 2.28 Régio e estereosseletividade, reação de nitronas com alkenos.

Huisgen propôs que as reações de cicloadição 1,3-dipolar ocorriam por um mecanismo sincronizado, mas Firestone (PADWA, 1984) propôs um mecanismo dirradicalar, onde a formação do anel deveria ocorrer em duas etapas, primeiro formando um intermediário dirradical, seguido de ciclização (Fig. 2.29).

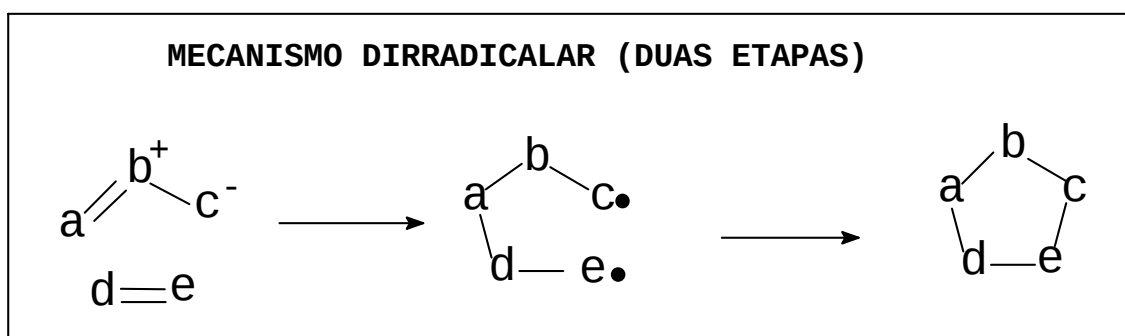


Fig. 2.29 Isoxazolidinas, mecanismo dirradicalar.

Após identificar pontos conflitantes entre os mecanismos de Firestone e Huisgen, Harcourt (PADWA, 1984) propôs um mecanismo dirradicalar sincronizado (**Fig. 2.30**) para a reação de cicloadição 1,3-dipolar. A aparente falta de influência da polaridade do solvente sobre a reação, levou-o a propor um mecanismo envolvendo íons ou zwitterions, que devem ser considerados em reações que empregam dipolarófilo altamente polarizados. Entretanto, as evidências acumuladas têm mostrado que o mecanismo é sincronizado (GOTHELF, 1998).

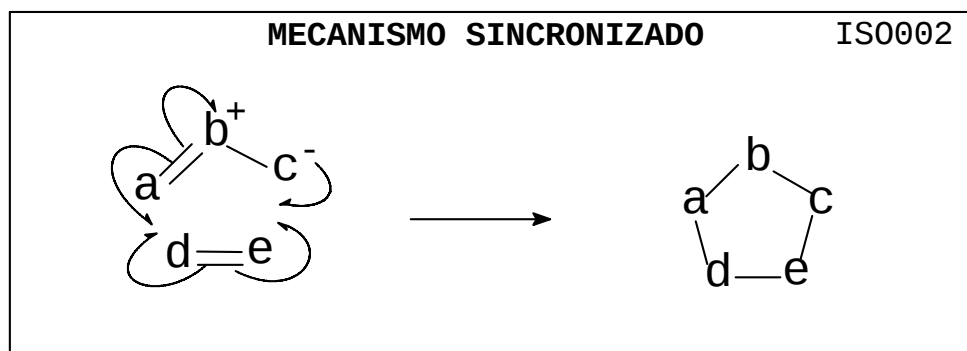


Fig. 2.30 Isoxazolidinas, mecanismo sincronizado.

Um importante aspecto da reação de cicloadição 1,3-dipolar é a alta regioseletividade. Olefinas monossustituídas quase sempre fornecem isoxazolidinas 5-sustituídas (**I**) com quantidades não detectáveis dos isômeros 4-sustituídos (**II**). Similarmente, a formação de 5,5-dissustituídas isoxazolidinas (**III**) é também predominante quando são empregadas olefinas 1,1-dissustituídas (**Fig. 2.31**).

Ocasionalmente a orientação reversa é obtida. A reação de uma trans-dissubstituída nitrona, por exemplo, a α -fenil-N-metilnitrona, com nitroetileno fornece, predominantemente, a isoxazolidina 4-substituída (**II**). Com N-t-butilnitrona, entretanto, a mesma olefina dá o inverso, a 5-substituída isoxazolidina (**I**). Cada reação é regioespecífica de modo que das duas possíveis orientações tem-se na maioria dos casos a predominância de uma das possibilidades. A reação da fenil vinil sulfona com nitrona é um dos raros exemplos, onde a regioespecificidade é perdida. Então, ambas as nitronas (N-t-butilnitrona e α -fenil-N-metilnitrona) fornecem uma mistura de adutos **I** (31:68) e **II** (70:30).

A estereoquímica da reação é também interessante (ARNONE et al, 1998), ela é estereosseletiva, uma vez que dois possíveis estereoisômeros (por regioisomerismo) são quase sempre formados em quantidades variáveis. Apesar da régio e esteriosseletividade da reação da nitrona com a olefina a possibilidade de obter quatro isômeros é pequena, pois dependendo da estrutura da nitrona ou da olefina, alguns dos isômeros podem ser “degenerados”, nenhum régio e estereoisômero existem nos adutos obtidos do etileno ou do tetracianoetileno. Olefinas são classificadas em cinco grupos: Monossubstituídas, 1,1-dissubstituídas, cis-dissubstituídas, trans-dissubstituídas e tri ou tetrassubstituídas (**Fig. 2.31**).

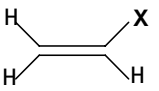
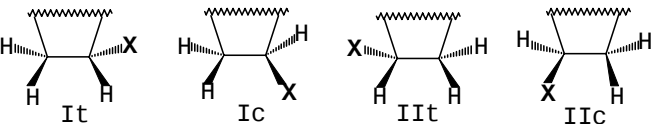
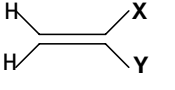
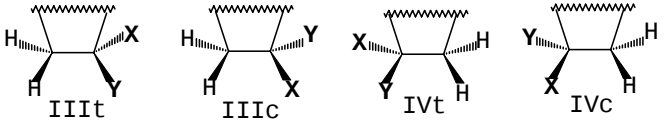
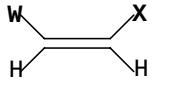
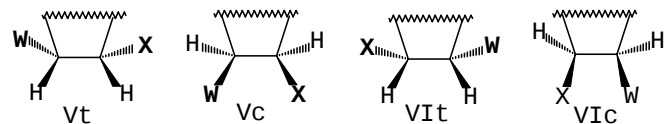
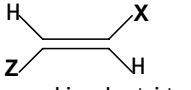
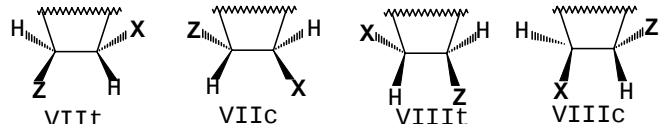
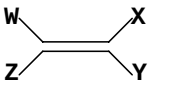
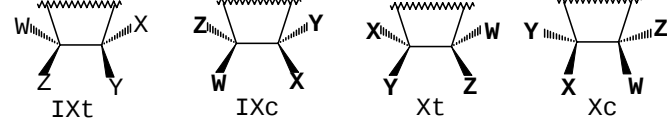
ALCENOS(tipo)	ISOXAZOLIDINAS IS0000a
 (1) Monosubstituída	 It Ic IIIt IIc
 (2) 1,1-Disubstituída	 IIIIt IIIC IVt IVc
 (3) Cis disubstituída	 Vt Vc VIIt VIc
 (4) Trans disubstituída	 VIIIt VIIC VIIIt VIIIC
 (5) Tri ou tetrasubstituída	 IXt IXc Xt Xc

Fig. 2.31 Régio e estereoisômeros da isoxazolidina.

Para cada grupo, os quatro produtos isoméricos são classificados de acordo com a posição do substituinte **X** (regioisômeros) e de acordo com a configuração (relativa ao R^1 no C_3) (estereoisômeros) (**Fig. 2.28**). Para cada olefina diferentemente substituída o mais importante substituinte é chamado de **X**. A prioridade diminui na ordem $COOR > COR > CN > Ph > NO_2 > \text{alquil} > \text{outros} > H$. Para as olefinas tri ou tetrassubstituídas, depende do composto. Nas **Fig. 2.28** e **Fig. 2.31**, estão tabelados 20 possíveis isômeros. Entre eles **I** e **II** são regioisômeros e **It** e **Ic**, etc., são estereoisômeros entre si.

Segundo Patai (1982), outro importante aspecto da reação de cicloadição 1,3-dipolar é o controle da diastereosseletividade (quando o alceno ou o 1,3-dipolo contém um centro quiral a aproximação em direção a uma das

faces pode ser discriminada), e da enantiosseletividade (quando produtos opticamente ativos são obtidos do material de partida aquiral ou racêmico). Este controle pode ser realizado pela seleção de outros 1,3-dipolos quirais, se possível um alqueno quiral ou catalisador quiral.

Segundo Padwa (1984) as reações de cicloadição 1,3-dipolar estão entre as principais ferramentas para criação estereoespecífica de um novo centro quiral, em moléculas orgânicas. Quando alquenos 1,2-dissubstituídos são envolvidos em reação de cicloadição com 1,3-dipolos, dois novos centros quirais podem ser formados de maneira estereoespecífica para o ataque do dipolo na dupla ligação.

De acordo com Woodward e Hoffmann (1969), os reagentes, na reação de cicloadição 1,3 dipolar, são orientados em dois planos complexos e interagem seus orbitais π via um processo $\pi^4s-\pi^2s$, (**Fig. 2.32**). Atenção deve ser dada ao tempo de formação entre as ligações **c-d** versus **a-e**. O efeito da polaridade dos solventes, sobre a conversão dessa reação, é pequeno, o que indica ausência de intermediários zwitteriônicos no estado de transição. A energia de solvatação dos reagentes é similar a do estado de transição. A grande entropia negativa de ativação revela uma grande ordem no estado de transição e uma entalpia de ativação modesta, favorecem antecipadamente o estado de transição e a formação de ligações sincronizadas.

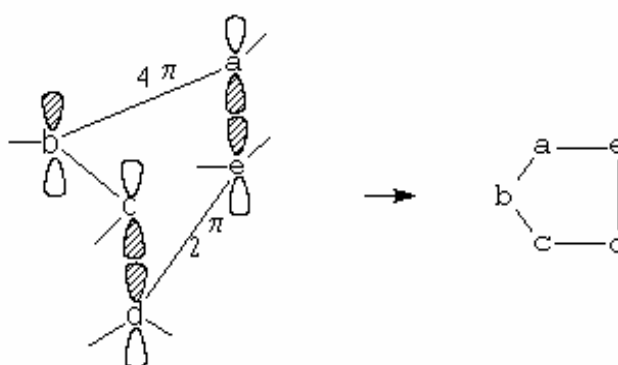


Fig. 2.32 Orientação do processo $\pi^4s-\pi^2s$.

Segundo estes mesmos autores, preservar a estrutura estérica dos reagentes no produto formado é um critério para formação das ligações sincronizadas **a-e** e **c-d**. Se nessa discreta etapa, para a formação de ligações,

ocorre formação de intermediários zwitteriônicos ou birradical haverá possibilidade para rotação da ligação, o que ocasiona perda de estereoespecificidade. Dipolarófilos isoméricos cis-trans ou dipolos devem originar cicloadutos isomerizados se a energia de rotação for alta em relação ao grau de ciclização (**Fig. 2.33**).

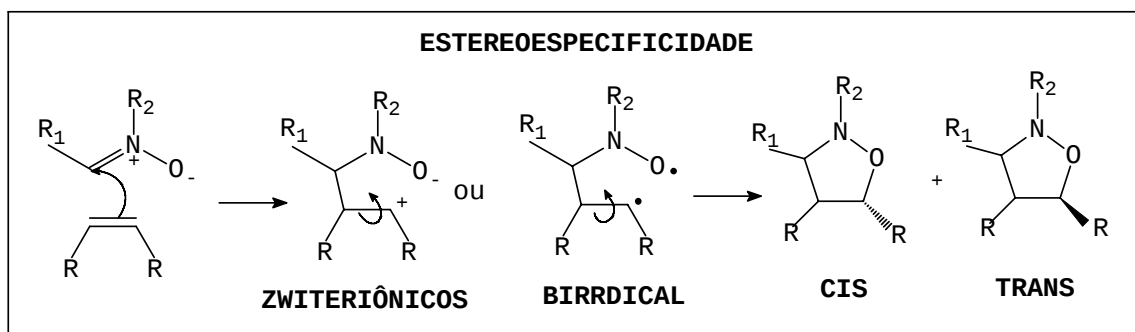


Fig. 2.33 Estereoespecificidade da cicloadição 1,3-dipolar

Em resumo, a investigação da estereoespecificidade da cicloadição 1,3-dipolar auxilia a formação da ligação sincronizada. Os cálculos dos FMO (orbitais moleculares de fronteira) fornecem satisfatória explicação das reatividades e fenômenos régio e estereoquímicos da cicloadição (WOODWARD; HOFFMANN, 1969).

A representação esquemática da interação dos orbitais entre o LUMO (orbital molecular de baixa energia) do 1,3-dipolo (1-3) e o HOMO (orbital molecular de alta energia) do dipolarófilo (a-b) e o tamanho dos orbitais representa a magnitude dos coeficientes. A estabilização é mais eficiente em lóbulos de tamanhos iguais (**Fig. 2.34**).

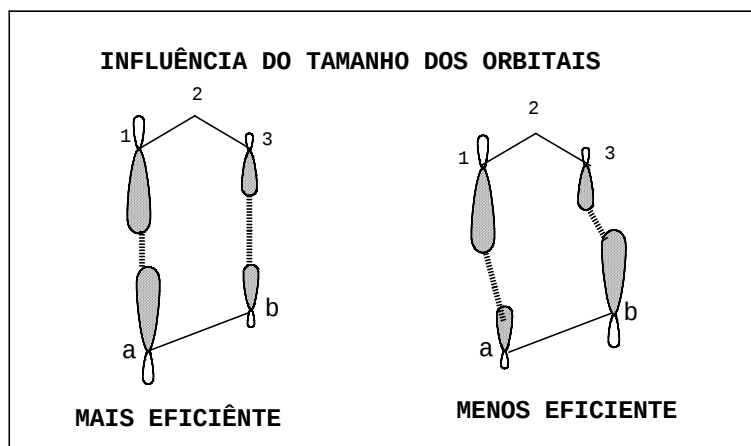


Fig. 2.34 Influência do tamanho de orbitais.

Reatividade:

A reatividade da cicloadição depende da estrutura do dipolarófilo, da estrutura da nitrona e do efeito que o solvente promove na reação (PADWA, 1984; TROST; FLEMING, 1991).

Um interessante fenômeno é observado para a reação de muitos dipolos com etileno monossustituído. Simples alcenos sofrem cicloadição relativamente lenta, a introdução de grupo doador ou receptor de elétron, sobre a dupla ligação, pode resultar em significativa mudança de velocidade. As reatividades relativas de alguns dipolarófilos são listadas na **Tabela 2.3**.

Tabela 2.3- Reatividades relativas de dipolarófilos

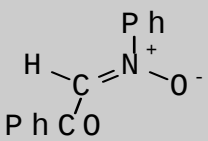
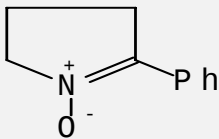
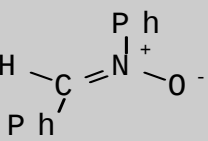
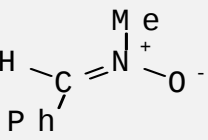
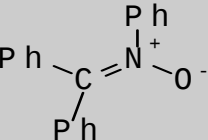
	Dipolarófilo	K _{rel} , tolueno 120°C
01	trans-dibenzoil etileno	902,0
02	Isocianato de fenila	648,0
03	Propiolato de metila	576,0
04	Fumarato de dietila	229,0
05	Acrilato de metila	145,0
06	Acrilonitrila	106,0
07	Metacrilato de metila	49,0
08	p-Nitroestireno	19,0

09	Vinil piridina	10,0
10	Estireno	4,4
11	Anidrido maléico	2,5
12	Ciclopenteno	0,3

Estrutura da nitrona:

A estrutura da nitrona tem efeito significativo na velocidade da reação de cicloadição 1,3-dipolar. A **Tabela 2.4** mostra uma série de nitronas com suas respectivas reatividades (PADWA, 1984; TROST; FLEMING, 1991).

Tabela 2.4- Reatividade das nitronas

	Nitronas	K _{rel} , tolueno 100°C
01		642
02		166
03		5,7
04		1,1
05		1,1

Observa-se que N-fenilnitronas são levemente mais reativas do que as correspondentes N-alquilnitronas, presumivelmente porque o caráter do íon imínio anula a ressonância do tipo anilina na nitrona reagente. Entretanto, durante a reação de cicloadição, esta ressonância pode favorecer o estado de transição. As presenças de grupos aril no carbono favorecem ligeiramente a velocidade, entretanto os efeitos cinéticos são associados com nitronas cíclicas onde a configuração E é imposta uma vez que podem levar a efeitos associados com fatores estéricos ou entrópicos. Em contraste, N-óxidos heteroaromáticos apresentam comportamento cinético atenuado devido a necessidade de rompimento do sistema aromático durante a reação de cicloadição.

Efeito dos solventes:

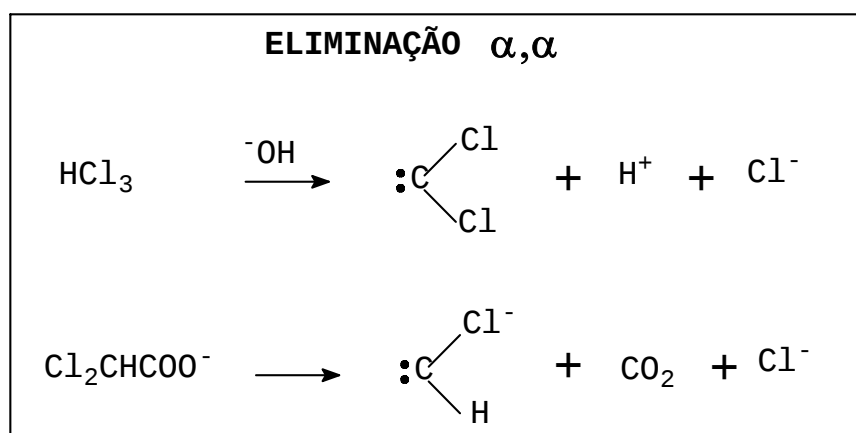
As reações de cicloadição de nitronas com alquenos mostram pequena dependência com a natureza do solvente. Reações de cicloadição conhecidas ocorrem na prática por intermediários zwitteriônicos com substancial dependência da polaridade dos solventes (PADWA, 1984; TROST; FLEMING, 1991).

2.4.2- Cicloadição [1+2]

Carbenos

A eliminação α, α de substituintes em posição geminal dá origem à formação de carbenos $R_2C:$ (**Fig. 2.35**). Eles são produtos intermediários muito reativos e de curta duração (BECKER et al, 1997; FEDORYNSKI, 2003).

Halocarbenos tipo $HCIC:$ ou $Cl_2C:$ são formados por desalidrificação de di e trihalometanos bem como a partir de ácidos di e tri-haloacéticos por descarboxilação.

Fig. 2.35 Eliminação α, α .

Os metilenos tipo $\text{R}_2\text{C:}$ ($\text{R}=\text{alquil, Aril ou H}$) são obtidos a partir de compostos diazóticos alifáticos por pirólise, radiação UV ou na presença de catalisadores e também por decomposição de diazocetonas (**Fig. 2.36**).

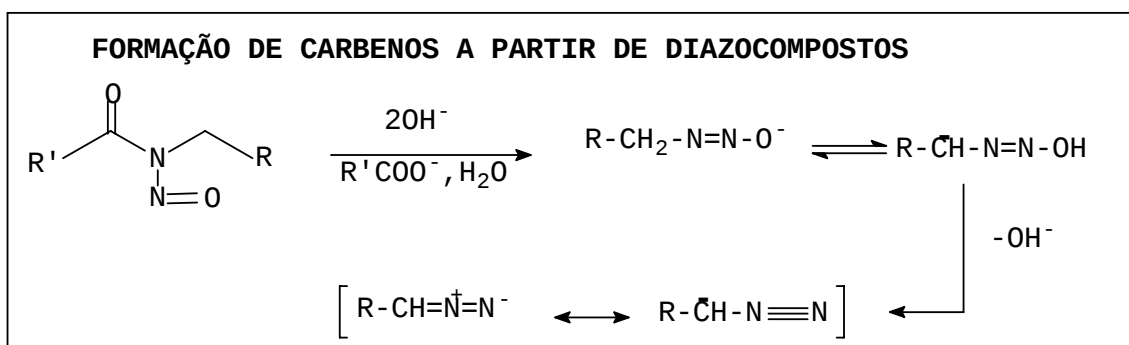


Fig. 2.36 Carbenos a partir de Diazocompostos.

As cicloadições são reações de adição a alcenos que originam a formação de produtos cíclicos (**Fig. 2.37**). Conforme o tipo e o número de átomos dos reagentes, que fazem parte do composto cíclico, assim se classifica a formação de carbocíclicos ou heterocíclicos.

Neste grupo estão incluídas as adições de carbenos ($\text{X:} = \text{R}_2\text{C:}$) e de nitrenos ($\text{X:} = \text{R-N:}$) a alcenos, mas também a epoxidação de alcenos e a formação de ti-iranos.

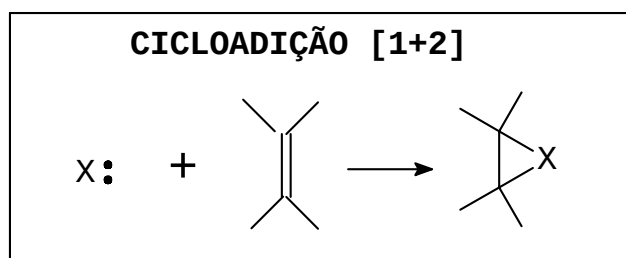


Fig. 2.37 Cicloadição [1 + 2]

De acordo com Fedorysky (2003) os carbenos reagem como eletrófilos, devido ao sexteto de elétrons no carbono do carbeno. Os dois elétrons livres deste átomo de carbono podem ter os dois spins anti-paralelos, constituindo um par de elétrons. Este estado, em que os elétrons não compartilhados estão emparelhados, é designado por singleto. Se os dois elétrons não estão emparelhados (dirradical), o carbeno encontra-se no estado de spin, designado de tripleto. Em geral, os carbenos formam-se no estado singleto e transformam-se no estado tripleto, de baixa energia, cujas reações decorrem através de intermediários radicalares. O estado de spin dos carbenos influencia fortemente na estereoquímica das reações.

A reação mais importante dos carbenos é a inserção em ligação dupla formando ciclopropanos.

A preparação de dihalociclopropanos ou dihalocarbenos é uma reação estereoespecífica e tem um papel importante em síntese orgânica, em função da possibilidade de reação dos alcenos com Cloro, Flúor, Bromo e Iodo, formando uma quantidade grande de compostos como: mono e halociclopropanos, ciclopropanos e ciclopropenos.

Os principais métodos para adição do diclorocarbeno são:

- 1) Eliminação do HCl do clorofórmio usando Phase Transfer Catalise (PTC) ou com t-Butóxido de potássio.
- 2) Decomposição térmica do tricloroacetato de sódio.
- 3) Decomposição térmica do tricloro ou bromodiclorometil fenil mercúrio.

O primeiro passo da reação com clorofórmio usando PTC, ou seja a formação do diclorocarbeno é uma α -eliminação, o segundo passo a reação do carbeno com a dupla ligação é uma reação de adição. O primeiro artigo sobre

reação de diclorocarbene a partir do clorofórmio com alcenos foi publicado em 1954 (DORING; HOFFMANN, 1954).

Após 1954 diferentes métodos foram apresentados, mas concluiu-se que estes tinham muitas desvantagens as quais limitaram o uso do dicloropropano em síntese orgânica. A α eliminação com diclorocarbene manteve-se como a mais importante e o método mais usado para sintetizar diclorociclopropanos.

Makosza (1969) mostrou que a α -eliminação assim como a adição do diclorocarbene no alceno, poderia ser feita em um meio de duas fases, usando na fase aquosa uma solução concentrada de NaOH na presença de um sal quaternário de amônio que tem a função de agir como catalisador em transferência de fase (PTC). Este trabalho teve um grande impacto na química dos carbonos e facilitou a introdução deste tipo de reação em síntese orgânica.

Normalmente obtém-se alto rendimento com esse tipo de reação mesmo que o alceno tenha baixa atração nucleofílica. A hidrólise do carbono não é muito acentuada, apesar da reação ocorrer com concentrações elevadas de água e hidróxido de sódio. A baixa hidrólise é explicada pelo pouco contato do carbene com a água e o hidróxido de sódio na reação via PTC.

Esta observação e outras permitiram que formulasse um mecanismo interfacial para a reação do diclorocarbene em um sistema de duas fases (MAKOSZA, 1975). Conforme proposto por Makosza, as duas fases são: clorofórmio e alceno (fase orgânica) e solução concentrada de NaOH (fase aquosa).

A desprotonação do CHCl_3 em anion triclorometil ocorre na interface das fases da reação com NaOH, sendo que o ânion formado é estabilizado pela reação com sal de tetra alquil amônio (TAA), na interface. O produto desta reação é um par de íons lipofílicos, os quais entram na fase orgânica, e ocorre uma dissociação reversível para formar o diclorocarbene, sendo então o catalisador recuperado com este processo. O diclorocarbene, na fase orgânica, é então adicionado ao alceno formando o diclorociclopropano. Desde que o carbene, formado na fase orgânica esteja em um meio anidro e desta forma sem a presença de ânions hidróxidos, a hidrólise do mesmo é minimizada. O mecanismo desta reação é demonstrado a seguir (**Fig 2.38**).

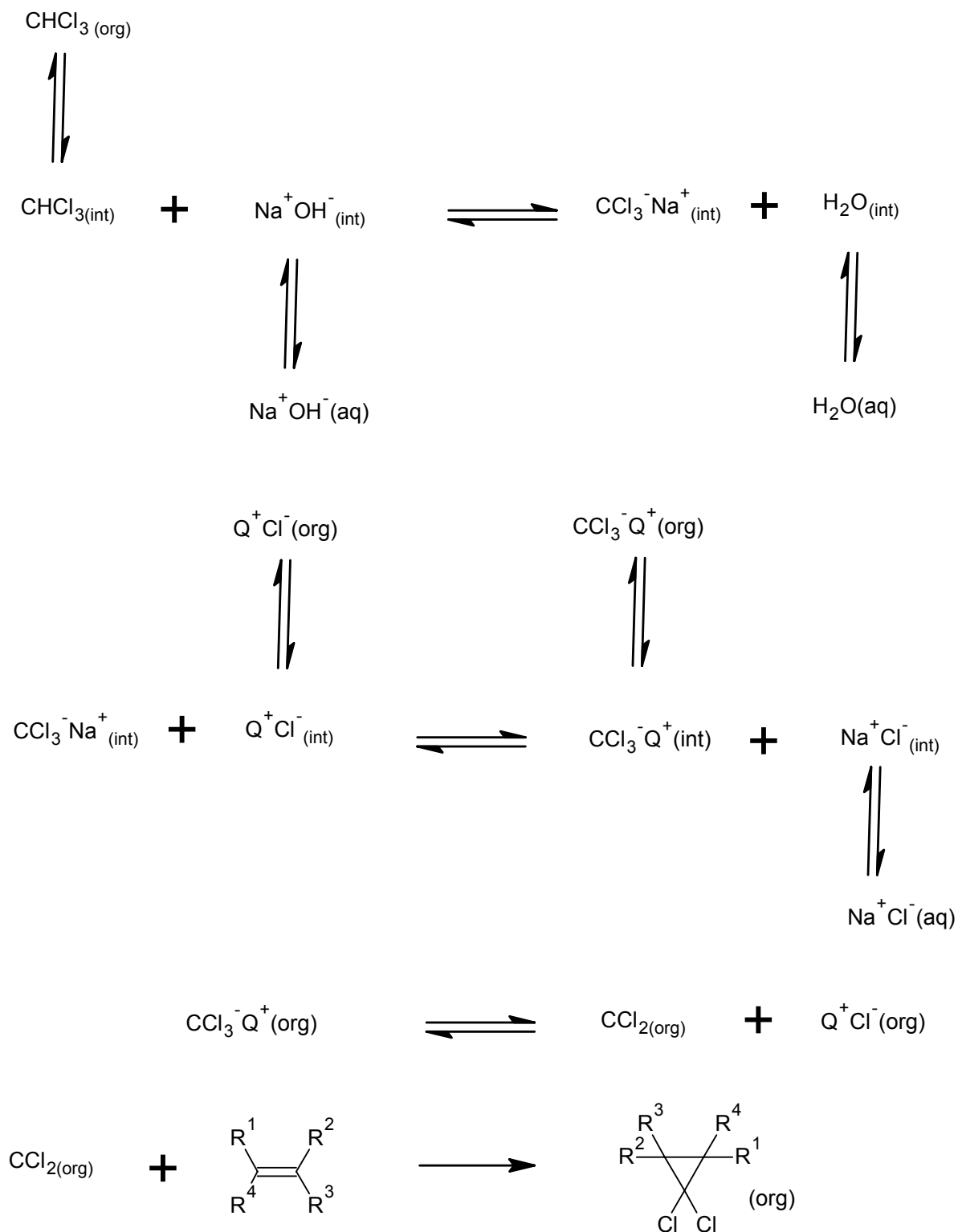


Fig 2.38 Mecanismo da reação com PTC.

Varias revisões sobre carbenos incluem estudos a baixas temperaturas, preparação através de eletrólise, estrutura, reatividade, catálises (ZUEV, 1989; PETROSYAN; NIYAZYMBETOV, 1989; ANTONOVA; IOGANSON, 1989; KOSTIKOV; MOLCHANOV; KHLEBNIKOV, 1989;

PROTOPOPOVA, SHAPIRO, 1989; MOISEEV, 1989; MINKIN; SIMKIM; GLUKHOVTSEV, 1989).

Uma excelente revisão sobre síntese de diclorocarbenos empregando catalisador de transferência de fase (PTC) foi publicada por Fedorinski (2003).

2.5- PROTEÇÃO DO MEIO AMBIENTE

Os pesquisadores, em particular os químicos, têm confrontado diariamente, por razões econômicas e ambientais, com a obrigação de otimizar os processos de síntese e analíticos, objetivando sempre a maximização da eficiência de um determinado processo e a conseqüente diminuição dos custos e poluição. Portanto estes são desafios constantes para as mais variadas linhas de pesquisa (VAN AMUN, 2005).

As reações de síntese orgânica têm se transformado num alvo de preocupação ambiental. Para tentar minimizar ou mesmo eliminar a poluição ambiental foi desenvolvido o conceito da “Química verde” ou “Green Chemistry” e seus doze princípios os quais agem como guia (ANASTAS, 1998). Os doze princípios da química verde definidos por Anastas (1998), são os seguintes:

1. Prevenção

É mais barato evitar a formação de resíduos tóxicos do que tratá-los depois que eles são produzidos.

2. Eficiência atômica

As metodologias sintéticas devem ser desenvolvidas de modo a incorporar o maior número possível de átomos dos reagentes no produto final.

3. Síntese segura.

Deve-se desenvolver metodologias sintéticas que utilizam e geram substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente.

4. Desenvolvimento de produtos seguros.

Deve-se buscar o desenvolvimento de produtos que após realizarem a função desejada, não causem danos ao ambiente;

5. Uso de solventes e auxiliares seguros.

A utilização de substâncias auxiliares como solventes, agentes de purificação e secantes precisa ser evitada ao máximo; quando inevitável a sua utilização, estas substâncias devem ser inócuas ou facilmente reutilizadas.

6. Busca pela eficiência de energia.

Os impactos ambientais e econômicos causados pela geração da energia utilizada em um processo químico precisam ser considerados. É necessário o desenvolvimento de processos que ocorram à temperatura e pressão ambientes.

7. Uso de fontes de matérias-primas renováveis.

O uso de biomassa como matéria-prima deve ser priorizado no desenvolvimento de novas tecnologias e processos.

8. Evitar a formação de derivados.

Processos que envolvem intermediários com grupos bloqueadores, proteção/desproteção, ou qualquer modificação temporária da molécula por processos físicos e/ou químicos devem ser evitados.

9. Catálise.

O uso de catalisadores (tão seletivos quanto possível) deve ser escolhido em substituição ao uso de excesso de reagentes.

10. Produtos degradáveis.

Os produtos químicos precisam ser projetados para a biocompatibilidade. Após sua utilização não deve permanecer no ambiente, degradando-se em produtos inócuos.

11. Análise em tempo real para a prevenção da poluição.

O monitoramento e controle em tempo real, dentro do processo, deverão ser viabilizados. A possibilidade de formação de substâncias tóxicas deverá ser detectada antes de sua geração.

12. Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes.

A escolha das substâncias, bem como sua utilização em um processo químico, deve procurar a minimização do risco de acidentes, como vazamentos, incêndios e explosões.

A química verde pode ser definida como a utilização de técnicas químicas e metodologias que reduzem ou eliminam o uso de solventes e reagentes ou a geração de produtos e sub-produtos tóxicos, que são nocivos à saúde humana ou ao ambiente. Este conceito, não é novidade em aplicações

industriais, principalmente em países com controle rigoroso na emissão de poluentes. Ao longo dos anos os princípios da química verde têm sido inseridos no meio acadêmico, em atividades de ensino e pesquisa (COLLINS, 1995, 2001; CANN; CONNELLY 2000; SINGH; SZAFRAN; PIKE, 1999; CANN, 1999).

A substituição de solventes orgânicos tóxicos por não tóxicos, por exemplo, água (CHAO-JUN; TALK-HANG, 1997; ENGBERTS; SCOTT, 2001; CAVE; RASTRON; SCOTT, 2001; LINDSTROM, 2002), que é também barato e seguro, transforma-se numa das características principais da Green Chemistry.

Emprego das ondas ultra-sonoras (BORTHAKUR, 1988; BARBOZA; SERRA, 1992; FERNANDES; BARBOZA; SERRA, 2007), em sistemas químicos, tem mostrado eficiência, em diferentes reações, aumentando o rendimento, diminuindo o tempo de reação, aumentando a seletividade, diminuindo ou eliminando a quantidade de catalisadores e substituindo grande parte de solventes orgânicos pelo solvente universal, água, contribuindo também para a proteção do meio ambiente.

Uma das características importantes deste trabalho é viabilizar a conversão máxima dos reagentes em produtos, realizar o processo em temperaturas otimizadas, utilizar a mínima quantidade de solventes, minimizar o uso de catalisadores, diminuir o tempo de reação e fornecer um produto mais puro. Desta forma, fornecer processo economicamente viável e ecologicamente correto.

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo Geral

Estudo de reações buscando modificar a estrutura do α -Bisabolol, para potencializar as atividades biológicas.

3.2- Objetivos específicos

Para alcançar os objetivos, as seguintes metas foram propostas:

- Síntese de amins secundárias pelo processo de aminação reductiva, para serem utilizadas como intermediários na síntese de nitronas.
- Reações modelo de oxidação de amins secundárias para preparar nitronas
- Reações modelo de cicloadição 1,3-dipolar entre nitronas e o dipolarófilo, dibutil vinil éter, para preparar isoxazolidinas.
- Síntese de isoxazolidina empregando reação de cicloadição 1,3-dipolar entre nitronas e insaturações do Bisabolol
- Síntese do diclorociclopropanos do Bisabolol, empregando reação de cicloadição [1+2] entre diclorocarbeno e as insaturações do produto natural, empregando catalisador de transferência de fase (PTC).
- Oxidação do Bisabolol com TBHP (Hidroperóxido de terc-butila) e mCPBA (ácido m-cloroperbenzóico) para otimizar o método de oxidação, buscando no futuro realizar estudos das atividades biológicas dos óxidos (GORDALIZA et al, 1996) e epóxidos do Bisabolol (BAPTISTELLA et al, 2007).
- Síntese de cetonas, através da oxidação alílica do Bisabolol, com o intuito deste grupo funcional (cetona) ser uma porta para realização de um grande número de importantes novas reações.

Um dos objetivos deste trabalho é a aplicação dos conceitos da química verde (Green Chemistry) nas modificações do α -Bisabolol e preparação dos intermediários.

4- APRESENTAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Para melhor compreensão do trabalho serão relatadas, de forma resumida, as etapas de síntese que estão descritas em resultados e discussão:

4.1- AMINAÇÃO REDUTIVA, NITRONAS, ISOXAZOLIDINAS

A aaminação redutiva é uma reação de aldeído com amina primária, onde obtém uma imina, em seguida a imina é reduzida e transformada em amina secundária, esta amina foi usada para preparação das nitronas. As nitronas são moléculas que possuem dipolos que são utilizados na cicloadição [3+2], com compostos insaturados como, por exemplo, estireno, obtendo-se, como produto, as isoxazolidinas correspondentes. Para validar a metodologia foi realizada reação modelo, da nitrona e um componente insaturado, o butil vinil éter.

4.2- OXIDAÇÃO COM PERÓXIDOS.

Moléculas contendo insaturações sofrem oxidação quando colocadas na presença de peróxidos formando epóxidos. No caso do bisabolol a epoxidação na dupla da cadeia alifática, tem a facilidade de rearranjar formando os óxidos de bisabolol.

4.3- DICLOROCICLOPROPANAÇÃO, CICLOADIÇÃO [1+2].

As reações de dihalocarbenos com compostos insaturados originam os diclorociclopropanos. O bisabolol na presença de dihalocarbenos, produzidos "*in situ*", em meio alcalino, e um catalisador de transferência de fase (PTC), forma o diclorociclopropano do bisabolol.

4.4- OXIDAÇÃO ALÍLICA.

A oxidação do bisabolol com CrO_3 em meio ácido, dá origem a formação de grupos cetonas nas posições alílicas, as quais poderão possibilitar inúmeras reações.

5- MATERIAIS E MÉTODOS

5.1- MATERIAIS

5.1.1- Equipamentos:

-Aparelho de infravermelho (FT-IR) - Marca: Perkin-Elmer (Modelo: Spectrum one)

-Aparelho de RMN (RMN) - Marca : Varian (Modelo: Mercury - 300 MHz)

-Balança analítica - Marca : CHYO Balance Corp (Modelo: JK 2000)

-Lâmpada de UV - Marca : Mineralight® Lamp (Modelo : UVGL-25)

-Cromatografia a Gás (CG) – Marca Varian (Modelo CP3380)

-Bomba de Alto Vácuo - Marca Ibav

-Rotaevaporador , Marca Quimis

-Cromatógrafo Gasoso com FID, Marca HP, modelo 5890

Condições: pressão de entrada 15 psi, pressão auxiliar 35 psi, split 50 mL/min
Injetor 280°C, coluna 60°C(2 minutos), 10°C/min até 160°C, 15°C/min até 280°C,
tempo final 12 minutos, detector 320°C

Coluna: HP1, 30 m x 0,53 mm x 0,88 micra de filme.

-Cromatógrafo Gasoso com CG-MS, Marca Varian

Condições: split 50:1, fluxo 1mL/min com Hélio, injetor 260°C, detector monoquadrupolo,

Câmara de íons 250°C, scan 35 – 500 m/z, coluna 60°C(2 minutos), 10°C/min até 160°C, 15°C/min até 280°C, tempo final 17 minutos.

5.1.2- Reagentes :

-Aminas :

Anilina 99% (PM=93,13g) - Marca Aldrich; Benzilamina, 99% (PM=107,15g) -
Marca Aldrich; Dibenzilamina, 98% (PM= 197,28g) – Marca Acros; 1,2,3,4-
Tetraidroisoquinolina, 95% (PM=133,19g) - Marca Acros; Piridina, 99,5 % (PM =
79,10 g), Marca Merck.

Catalisador e Catalisador de transferência de Fase (PTC):

Tungstato de sódio diidratado 99% (PM=239,85g) - Marca Vetec; Brometo de N-cetil-N,N,N-trimetil Amônio, 99%, (CTABr; PM=364,45g) - Marca Aldrich; Brometo de tetrabutilamônio, 99% (TBABr; PM=322,37g) - Marca Merck.

-Aldeídos :

Benzaldeído 99% (PM=106,12g) – Marca Vetec

-Agente Oxidante: Peróxido de hidrogênio a 30 % - Marca Synth; Óxido de cromo em escamas, 99 % (PM=99,99g) – Marca Vetec

Ácido m-Cloroperbenzóico 70% (m-CPBA; PM= 172,57g) – Marca Acros, hidroperóxido de tert-butila, 50% (TBHP; PM=90,12g), estabilizado com dimetilftalato.- Marca Akzo Nobel,

-Agente Redutor: Boroidreto de sódio 98% (PM=37,83g) – Marca Acros.

Ácidos: Ácido clorídrico, 37% (PM=36,46g) - Marca Isofar; Ácido Sulfúrico, 98% - (PM=98,08g) - Marca Synth; Ácido Acético, 99,7% (PM=60,05g) - Marca Synth; Ácido Benzoico, 99% (PM=122,12g) – Marca Merck; Ácido Bórico, 99,9% (PM=61,83g) – Marca Servatis.

Solventes PA: Metanol, 99% (PM=32,04g) – Marca CAAL; Etanol 99,5% (PM=46,07g) – Marca Synth; Diclorometano, 99% (PM=84,93g) - Marca Isofar; Acetato de etila, 99% (PM=88,11g) – Marca Synth; n-Hexano, 98,5% (PM=86,18g) - Marca CAAL; Ciclohexano, 99% (PM=84,16g) - Marca CAAL; Clorofórmio, 99,9% (PM=119,38g) – Marca Aldrich; Isoexano, 99% (PM=86,18g) - Marca Servatis.

Outros Reagentes : Sulfato de Sódio Anidro – Marca Vetec; Cloreto de sódio - Marca Vetec; Cloreto de amônio - Marca Synth; Bissulfito de sódio – Marca Synth; Bicarbonato de sódio - Marca Vetec; n-Butil vinil éter, 98% (PM=100,16g) – Marca Acros; Anidrido Acético, min. 97 %, (PM = 102,09 g), Marca Vetec.

Cromatografia:

Cromatografia em camada fina - Cromatofolhas de Al com sílica Gel 60 F₂₅₄ – Marca Merck;

Cromatografia em Coluna - Sílica Gel, 70-230Mesh, 60A - Marca Aldrich

Cromatografia em Placa Preparativa – Sílica Gel GF₂₅₄ (tipo 60) – Marca Merck;

Reveladores – Luz Ultravioleta, Vapores de Iodo ressublimado, sulfato cérico e ácido fosfomolibdico.

Produto Natural:

Óleo de candeia com 85 % de Bisabolol, fornecido pela SUALL.

O óleo de candeia foi purificado por destilação à vácuo, obtendo pureza de 93% por CG (**Apêndice A, Fig A.3**).

5.2- MÉTODOS

5.2.1- Aaminação Redutiva

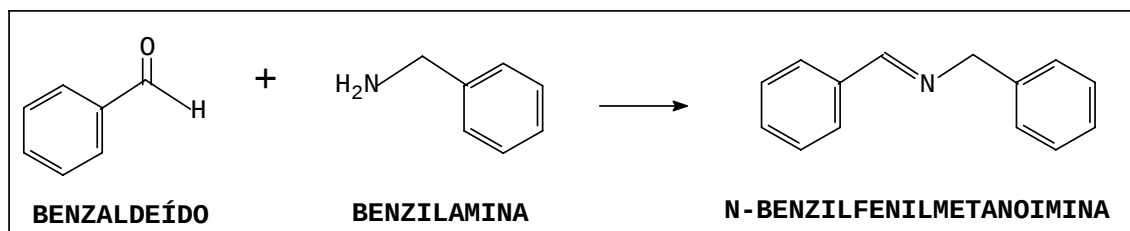


Fig. 5.1 Síntese da N-benzilfenilmetanoimina.

Procedimento:

Em um balão de fundo redondo de 50mL, coloca-se 0,5415g (PM=107,15g) de benzilamina e 0,5359 (PM=106,12g) de benzaldeído e deixa reagir por 45minutos à temperatura ambiente, sob agitação magnética (**Fig. 5.1**). O desaparecimento da benzilamina foi acompanhado por TLC, utilizando como eluente isoexano e acetato de etila (10mL:1mL). Foi observado o consumo da benzilamina e a formação da imina correspondente. Como reveladores, foi utilizado, luz ultravioleta, vapores de iodo ressublimado e sulfato cérico. A imina (N-Benzilfenilmetanoimina; PM=195,26g; C₁₄H₁₃N) correspondente não foi purificada, forneceu uma massa de 0,7615g do produto modificado.

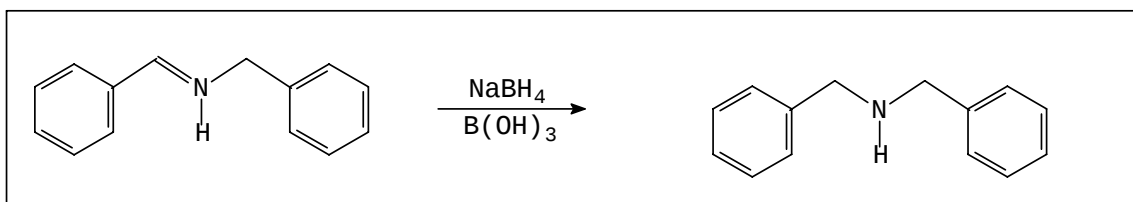


Fig. 5.2 Síntese da dibenzilamina.

Procedimento :

Em um almofariz equipado com pistilo, mistura-se 0,189g de boroiidreto de sódio 98% (NaBH_4 ; $\text{PM}=37,83\text{g}$) e 0,309g ácido bórico, 99,9% ($\text{Ba}(\text{OH})_3$; $\text{PM}=61,83\text{g}$). À essa mistura adiciona-se 0,976g da imina (N-Benzilfenilmetanoimina; $\text{PM}=195,26\text{g}$) previamente preparada (**Fig. 5.2**). A mistura resultante foi macerada por 45 minutos e deixada em repouso por mais 25 minutos. O desaparecimento da imina foi monitorada por TLC, empregando como eluente isoexano: acetato de etila (10mL:1mL). Como reveladores, luz ultravioleta, vapores de iodo ressublimado e sulfato cérico.

O tratamento da reação foi realizado com a adição de 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e 10mL de diclorometano (CH_2Cl_2). Foram realizadas duas extrações com 15mL de diclorometano. As fases orgânicas separadas foram juntadas e secas com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), evaporadas em evaporador rotativo sob vácuo à temperatura inferior a 50°C . Obteve-se 0,641g de um líquido amarelo viscoso.

5.2.2- OXIDAÇÃO DE AMINAS SECUNDÁRIAS.

5.2.2.1- Síntese do N-óxido de 3,4-diidroisoquinolina

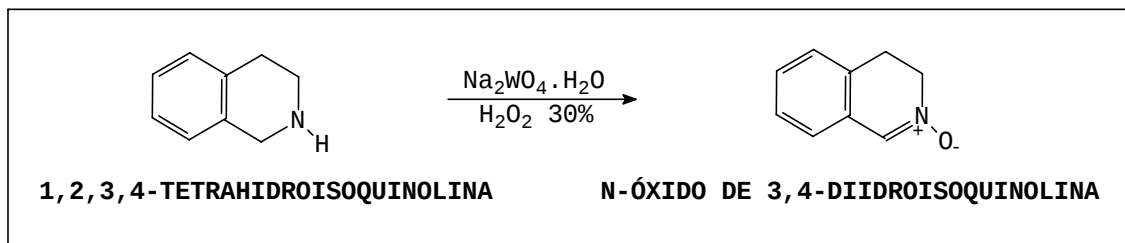


Fig. 5.3 Síntese do N-óxido de 3,4-diidroisoquinolina.

Procedimento:

Em um balão de fundo redondo de 25mL, sob atmosfera inerte e agitação magnética, adiciona-se 10mL de metanol, 0,783g de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina, 95% (PM=133,19g) e 0,048g de tungstato de sódio diidratado, 99% ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; PM=239,85g). A mistura é resfriada a -5°C com banho de gelo/sal, e sob agitação vigorosa, com auxílio de uma seringa, adiciona-se gota a gota 1,7 g de solução aquosa de peróxido de hidrogênio a 30%, (PM=34,02g) (**Fig. 5.3**). Após completar a adição a -5°C , retira-se o banho, deixa a temperatura subir à temperatura ambiente (t.a.) e mantém-se sob agitação por 3 horas, nesta temperatura. O desenvolvimento da reação é monitorado por cromatografia em camada fina (CCF), utilizando como eluente isohexano : etanol (10mL : 2mL). Como reveladores luz ultravioleta, vapores de iodo ressublimado e sulfato cérico. Após o término da reação, o metanol é removido sob pressão reduzida a temperatura inferior a 50°C . Ao resíduo adiciona-se 50mL de diclorometano. A fase orgânica é lavada com duas porções de 20mL de solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, o solvente é evaporado a 50°C sob pressão reduzida, em rota evaporador. Obtém-se 0,704g de um óleo viscoso da Nitrona correspondente (N-óxido de 3,4-diidroisoquinolina, $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$; PM=142,28g) que corresponde a um rendimento bruto de 99%.

5.2.2.2- Síntese do N-óxido de N-benzilidenobenzilamina :

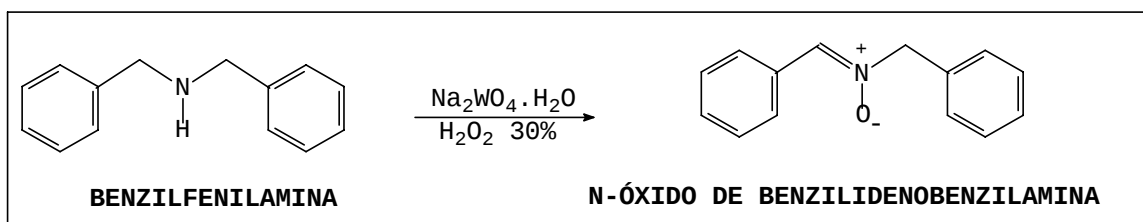


Fig. 5.4 Síntese do N-óxido de N-benzilidenobenzilamina.

Procedimento :

Em um balão de fundo redondo de 25mL, sob atmosfera inerte, agitação magnética e banho de gelo, adiciona-se 10mL de metanol, 1,010g de dibenzilamina, 98% (PM=197,09g) e 0,048g de tungstato de sódio diidratado, 99% ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; PM=239,85g). A mistura é resfriada a 0°C e sob agitação vigorosa, com auxílio de uma seringa, adiciona-se gota a gota 15 mols de solução aquosa de peróxido de hidrogênio a 30% (**Fig. 5.4**). Após completar a adição, nessa temperatura, retira-se o banho, deixa a temperatura subir à temperatura ambiente (t.a.) e mantém-se a mistura, sob agitação, por 3 horas nesta temperatura. O desenvolvimento da reação é monitorado por CCF, utilizando como eluente isohexano: etanol (10mL:2mL). Após o término da reação, o metanol é removido sob pressão reduzida a temperatura inferior a 50°C. Ao resíduo adiciona-se 50mL de diclorometano. A fase orgânica é lavada com duas porções de 20mL de solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente é evaporado, sob pressão reduzida, em rota evaporador. Obtém-se 0,655g de um óleo viscoso da Nitrona correspondente (N-óxido de benzilidenobenzilamina; $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$; PM=211,26g), que corresponde a um rendimento de 80%.

5.2.3- OXIDAÇÃO DO (-)- α -BISABOLOL.

5.2.3.1- Síntese do óxido de (-)- α -bisabolol.

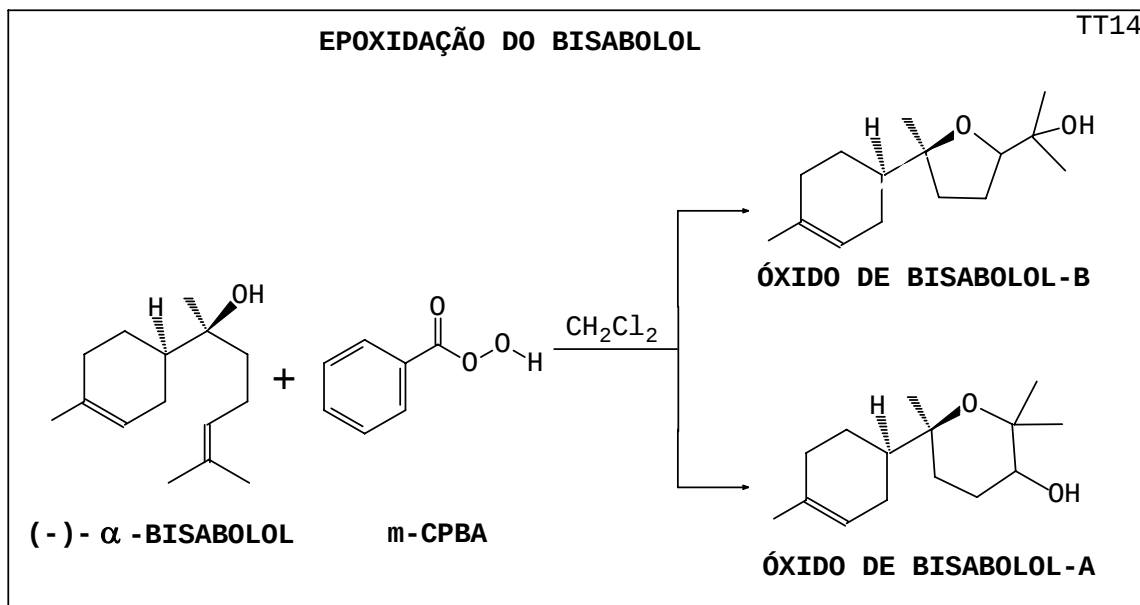


Fig. 5.5 Oxidação com *m*CPBA.

Procedimento:

Método 1: ácido *m*-Cloroperbenzóico [*m*CPBA]

Procedimento a 0°C, relação molar 1:1:

Em um balão fundo redondo, de 50mL, equipado com funil de adição, agitação magnética, à temperatura ambiente, adicionar 1,195g de bisabolol, 93% (PM=222,37g), 30mL de diclorometano seco. Resfriar a mistura de reação a 0°C, com banho de gelo, e adicionar, lentamente, durante aproximadamente 15 minutos, 1,23 g de *m*CPBA, 70% (PM=172,57g), mantendo a temperatura à 0°C (**Fig. 5.5**). A reação foi monitorada por CCF, empregando como eluente uma mistura de isoexano e acetato de etila (10mL:1mL) e como revelador vapores de iodo ressublimado. Após constatar o término da reação, filtrar a mistura de reação em papel de filtro, lavar o papel filtro com 5mL de diclorometano, transferindo para um funil de separação, lavar a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3), secar com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e evaporar em evaporador rotativo. Obteve-se 1,15 g de produto oxidado. A purificação do produto foi realizada por coluna de sílica gel, eluída com

apropriada combinação de hexano e acetato de etila, iniciando com hexano puro até uma combinação de 10 partes de hexano com 4 partes de acetato de etila.

Para complementar a caracterização do epóxido do óxido de Bisabolol B, o produto oxidado foi hidrolisado, misturando-o com água na proporção 1:10 e mantendo a 50°C por 24 horas (**Fig. 5.6**):

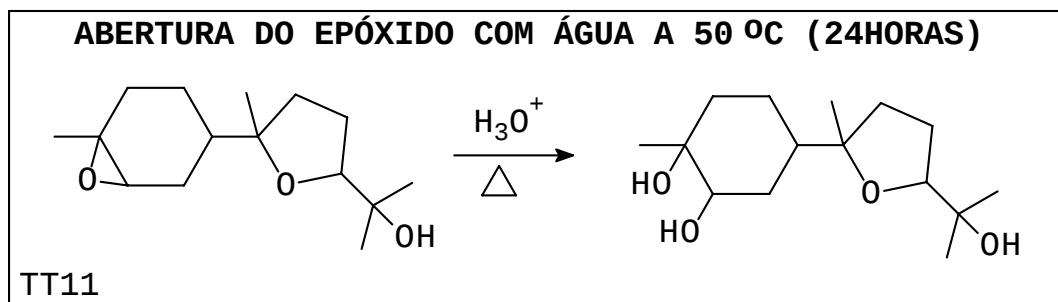


Fig. 5.6 Hidrólise do epóxido.

Procedimento a 25°C, relação molar 1:1:

Em um balão fundo redondo, de 50mL, equipado com funil de adição, agitador magnético, à temperatura ambiente, adicionar 1,195g de bisabolol, 93% (PM=222,37g), 30mL de diclorometano seco. Resfriar a mistura de reação a 10° C, com banho de gelo e adicionar, lentamente, durante, aproximadamente 15 minutos, 1,23 g de *m*-CPBA, 70% (PM=172,57g), mantendo a temperatura em, no máximo, 10°C. Após a adição, elevar a temperatura naturalmente para 25°C. A reação foi monitorada por CCF, empregando como eluente uma mistura de isoexano e acetato de etila (10mL:1mL) e como revelador vapores de iodo ressublimado. Após constatar o término da reação, filtrar a mistura de reação com papel filtro, lavar o papel filtro com 5 mL de diclorometano, transferindo para um funil de separação, lavar a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃), secar com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e evaporar em evaporador rotativo. Obteve-se 1,12g de produto oxidado. O perfil cromatográfico, deste produto foi semelhante ao do produto oxidado a 0°C. Sua purificação e caracterização não foi necessária.

Procedimento a 0°C, relação molar 1:1,5:

Em um balão fundo redondo, de 50mL, equipado com funil de adição, agitador magnético, à temperatura ambiente, adicionar 1,195g de bisabolol, 93% (PM=222,37g), 30mL de diclorometano seco. Resfriar a mistura de reação a 0°C em banho de gelo e iniciar a adição lenta, em aproximadamente 15 minutos, de 1,85 g de *m*-CPBA, 70% (PM=172,57g), mantendo a temperatura à 0°C. A reação foi monitorada por CCF, empregando como eluente uma mistura de isoexano e acetato de etila (10mL:1mL) e como revelador vapores de iodo ressublimado. Após constatar o término da reação, filtrar a mistura de reação em papel de filtro, lavar o papel filtro com 5 mL de diclorometano, transferindo para um funil de separação, lavar a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃), secar com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e evaporar o solvente em evaporador rotativo. Obteve-se uma massa de 1,19 g de produto oxidado.

Método 2 : hidroperóxido de terc-butila [TBHP]

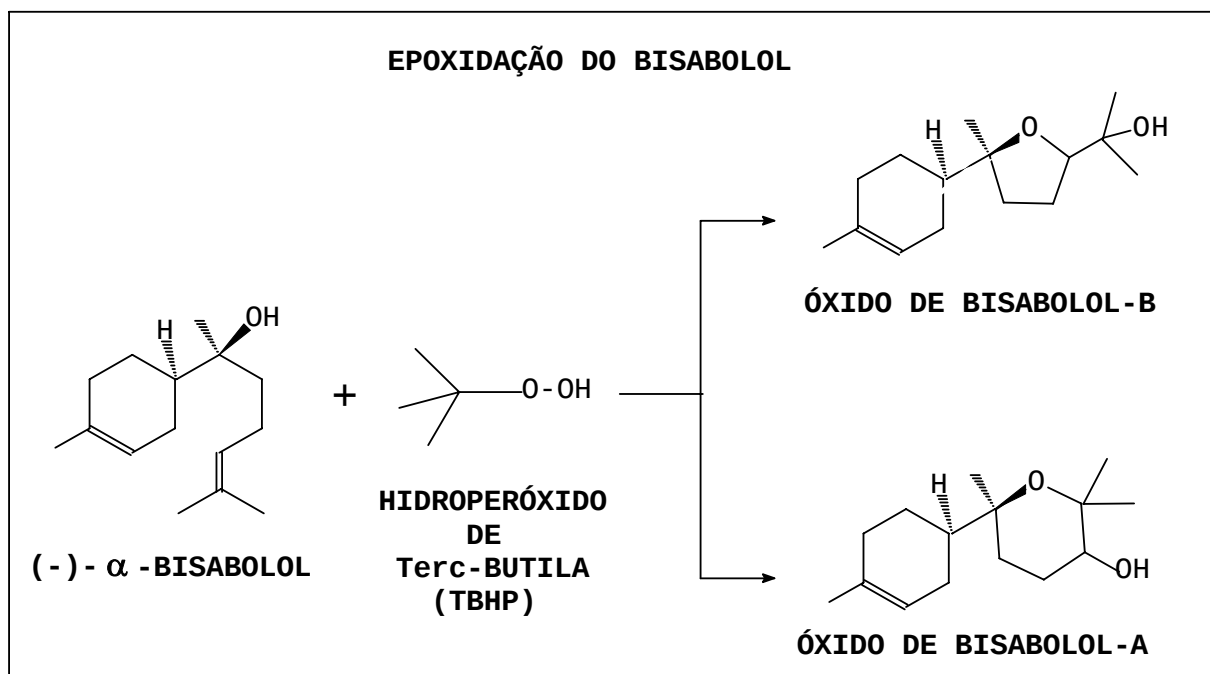


Fig. 5.7 Oxidação com TBHP.

Procedimento, relação molar 1:2:

Em balão de fundo redondo, capacidade para 50 mL, equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, sob banho de gelo, adicionar 1,195g (PM=222,37g) de (-)- α -Bisabolol 93 % e 1,80g (PM=90,12g) de hidroperóxido de terc-butila 50% (TBHP) (**Fig. 5.7**). Mantendo a agitação, elevar a temperatura à 50-55°C e manter, nestas condições por 30 horas. A reação foi monitorada por cromatografia a gás (CG). Terminada a reação, resfriar a 25°C e extrair com 3X5 mL de diclorometano (CH_2Cl_2). Lavar a fase orgânica com água e com solução saturada de bicarbonato de sódio (Na_2HCO_3) para eliminar resíduo de peróxido. Separar as fases, secar com sulfato de sódio anidro, evaporar a 50°C, sob vácuo, no evaporador rotativo.

A caracterização do produto foi realizada por análise na região do infravermelho, CG e CG-MS. Obteve-se uma massa de 1,15g de produto oxidado e o mesmo perfil cromatográfico do produto oxidado, preparado com m-CPBA, por isso sua purificação não foi realizada. Para complementar a caracterização do óxido de Bisabolol A (álcool secundário), foi feito teste de acetilação (**Fig. 5.8**), conforme referência (URONES et al, 1995).

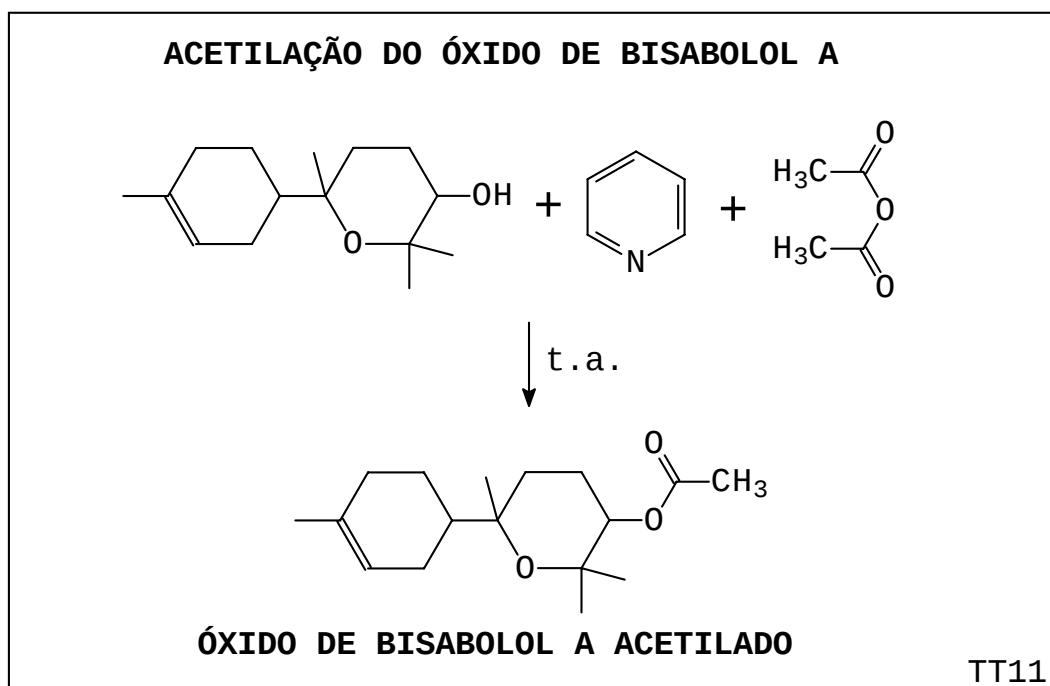


Fig. 5.8 Acetilação do óxido de Bisabolol A

Procedimento para acetilação do produto oxidado (óxido de Bisabolol A):

Em balão de fundo redondo, capacidade para 25mL, equipado com condensador de refluxo, adicionar, 0,47g (PM=238,37g) do produto oxidado com TBHP a 50%, 0,25g de anidrido acético (PM=102,09g) e 0,25mL de piridina. Manter sob refluxo e agitação magnética por 12 horas. Após este período, interromper o refluxo e adicionar 2 gramas de gelo, homogeneizar por mais 30 minutos. Adicionar 10mL de diclorometano, homogeneizar, transferir para funil de separação, adicionar 10mL de água destilada e 1mL de ácido clorídrico 10%, homogeneizar vigorosamente, separar a fase orgânica, retorná-la ao funil de separação e proceder mais uma extração com 10mL de solução saturada de NaHCO_3 . Separar a fase orgânica, secar com sulfato de sódio, evaporar o solvente à vácuo à 50°C. Obteve-se 0,48g do produto acetilado.

Procedimento, relação molar 1:1:

Em balão de fundo redondo, capacidade para 50mL, equipado com condensador de refluxo, agitador magnético, adicionar 1,195g (PM=222,37g) de (-)- α -Bisabolol 93 % e 0,90g (PM=90,12g) de hidroperóxido de terc-butila 50% (TBHP), sob agitação magnética, aquecer à 50-55°C e manter por 30 horas nestas condições. A reação foi monitorada por cromatografia a gás (CG). Terminada a reação, resfriar a 25°C e extrair com 3X5 mL de diclorometano (CH_2Cl_2). Lavar a fase orgânica com água e com solução saturada de bicarbonato de sódio (Na_2HCO_3) para eliminar resíduo de peróxido. Separar as fases, secar com sulfato de sódio anidro, evaporar a 50°C sob vácuo, no evaporador rotativo. Obteve-se uma massa de 1,08g de produto oxidado.

5.2.3.2- SÍNTESE DA CETONA DO (-)- α -BISABOLOL.

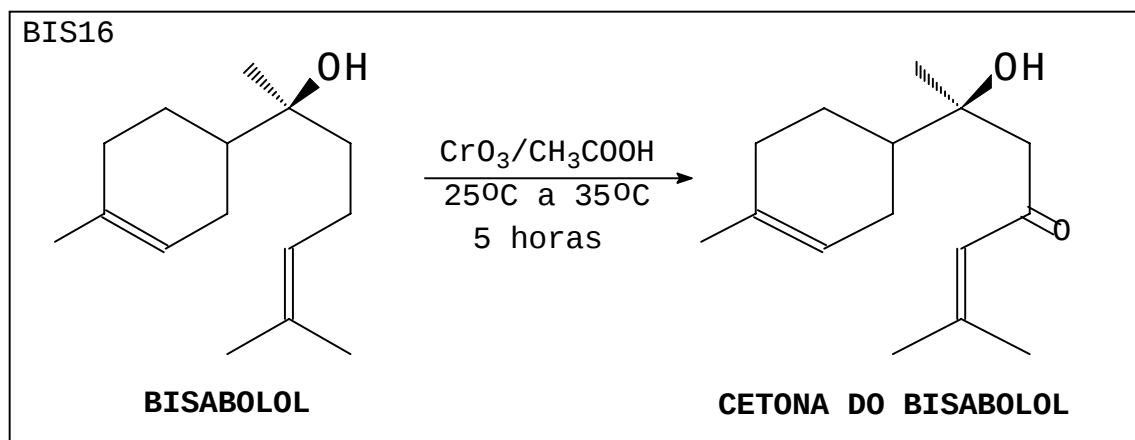


Fig. 5.9 Oxidação com CrO₃

Método 1: Trióxido de cromo [CrO₃], relação molar 1:2:

Procedimento:

Em um balão de 50mL, com sistema de agitação magnética, à temperatura ambiente, adicionar 1,196g (PM=222,37g) de bisabolol a 93%, 40mL de ácido acético glacial. Ao adicionar 1,01g (PM = 99,99g) de trióxido de cromo (CrO₃) 99,9%, previamente triturado e em pequenas porções, a temperatura é mantida entre 25° a 35°C (**Fig. 5.9**). A reação foi monitorada por CCF, empregando como eluente uma mistura de isoexano e acetato de etila (10mL:1mL) e como revelador vapores de iodo ressublimado. Após constatar o término da reação (3horas), adicioná-la em 30mL de água e extrair com 3 X 30mL de diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃), que deve ser adicionado lentamente (CUIDADO) até não haver mais formação de muito CO₂. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e evaporar em evaporador rotativo, à 50°C. Obteve-se 1,001g do produto modificado. A purificação do produto foi realizada por coluna de sílica gel, eluída com apropriada combinação de hexano e acetato de etila, iniciando com hexano puro até uma combinação de 10 partes de hexano com 3 partes de acetato de etila.

Método 2: Trióxido de cromo [CrO₃], relação molar 1:4:**Procedimento:**

Em um balão de fundo redondo, com capacidade para 50mL, munido com agitador magnético, à temperatura ambiente, adicionar 1,195g (PM=222,37g) de bisabolol a 93%, 40mL de ácido acético glacial e 2,02 g (PM = 99,99g;) de trióxido de cromo (CrO₃) 99,9%, previamente triturado e em pequenas porções, mantendo a temperatura entre 25° a 35°C. A reação foi monitorada por CCF, empregando como eluente uma mistura de isoexano e acetato de etila (10mL:1mL) e como revelador vapores de iodo ressublimado. Após constatar o término da reação (5horas), adicioná-la em 30mL de água e extrair com 3 X 30mL de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃), adicionado lentamente (CUIDADO) até não haver mais formação de muito CO₂. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e evaporada em evaporador rotativo, obteve-se 0,814g do produto modificado.

5.3- CICLOADIÇÃO**5.3.1- Reação de cicloadição [2+3]**

Síntese da Isoxazolidina: 2-Butoxi[1,2,3,4]tetraidroisoquinolina[2,1-b]isoxazolidina.

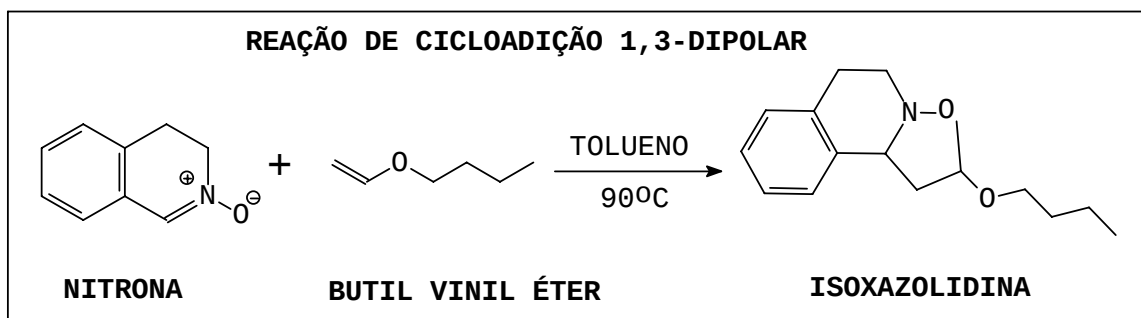
Método 1: Com solvente tolueno:

Fig. 5.10 Síntese da Isoxazolidina com solvente.

Procedimento:

Em um balão de fundo redondo, capacidade para 50mL, equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, adicionar 0,711g de N-óxido de 3,4-diidroisoquinolina (PM=142,18g), 10mL de tolueno e 1,022g de butil vinil éter, 98% (PM=100,16g). Reagir por 12 horas à temperatura de 90°C (**Fig. 5.10**). O desenvolvimento da reação é monitorado por cromatografia em camada fina (CCF), utilizando como eluente isohexano/acetato de etila (10:2). Após o desaparecimento do reagente de partida o tolueno é removido sob pressão reduzida. Obteve-se 0,556g do produto bruto, a isoxazolidina: 2-Butoxi[1,2,3,4]tetraidroisoquinolina[2,1-b]isoxazolidina que corresponde a 45% de rendimento.

Método 2: Livre de solvente

Síntese da Isoxazolidina: 2-Butoxi[1,2,3,4]tetraidroisoquinolina[2,1-b]isoxazolidina.

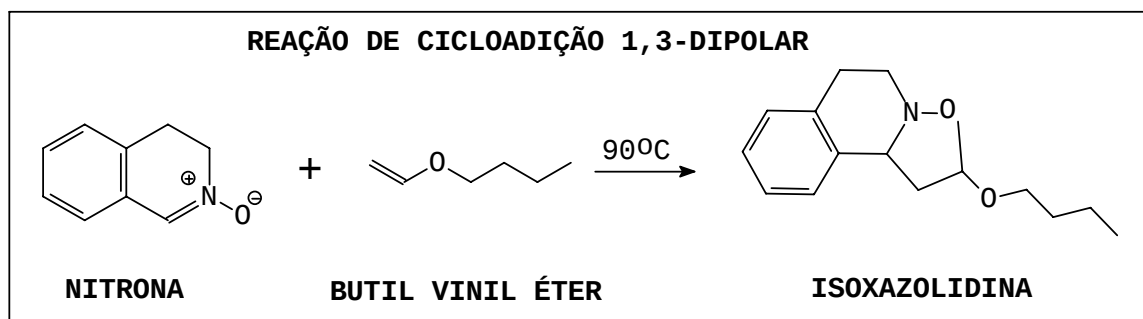


Fig. 5.11 Síntese da Isoxazolidina sem solvente.

Procedimento:

Em um balão de fundo redondo, capacidade para 50mL, munido de condensador de refluxo e agitador magnético, adicionar 0,711g de N-óxido de 3,4-diidroisoquinolina (PM=142,18g) e 1,022g de butil vinil éter 98% (PM=100,16g). Reagir por 12 horas à temperatura de 90°C (**Fig. 5.11**). O desenvolvimento da reação é monitorado por cromatografia em camada fina (CCF), utilizando como eluente isoexano/acetato de etila (10:2). Após o desaparecimento do reagente de

partida adicionar diclorometano, lavar com água e secar com sulfato de sódio anidro. Remover o solvente sob pressão reduzida. Obteve-se 0,495g do produto bruto, a isoxazolidina: 2-Butoxi[1,2,3,4]tetraidroisoquinolina[2,1-b]isoxazolidina que corresponde a 40% de rendimento. A estrutura do produto foi confirmada por análise na região do infravermelho (FT-IR) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

Método 3: Oxidação e cicloadição em meio aquoso.

Síntese da Isoxazolidina: 2-Butoxi[1,2,3,4]tetraidroisoquinolina[2,1-b]isoxazolidina (MURASHASHI, 1990).

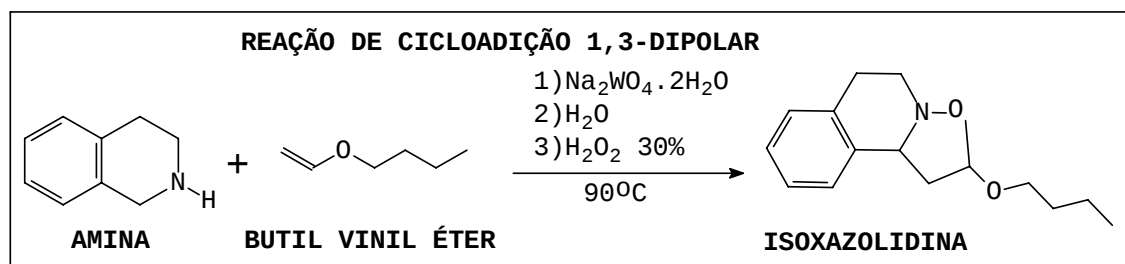


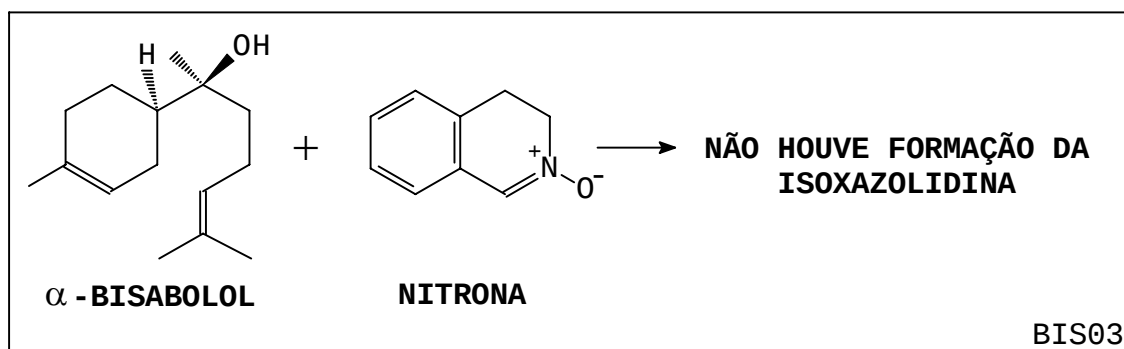
Fig. 5.12 Síntese da Isoxazolidina em meio aquoso.

Procedimento:

Em um balão de fundo redondo, capacidade para 50mL, munido de condensador de refluxo e agitador magnético, adicionar 0,711g de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina, 95% (PM=133,19g), 0,048g de tungstato de sódio ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; PM=239,85g), 1,002g de butil vinil éter, 98% (PM=100,16g) e 3,0 mL de H_2O . Aquecer a mistura para 90°C . Nesta temperatura, adicionar, gota a gota, 1,7g de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) a 30% (**Fig. 5.12**). Após completar a adição, manter a mistura a 90°C por 12 horas. Resfriar até temperatura ambiente e adicionar 60mL de diclorometano. Separar a camada orgânica e lavar com solução saturada de cloreto de sódio. Secar com sulfato de sódio anidro e evaporar em evaporador rotativo. Obteve-se 0,433g do produto bruto isoxazolidina: 2-Butoxi[1,2,3,4]tetraidroisoquinolina[2,1-b]isoxazolidina que corresponde a 35% de rendimento. A estrutura do produto foi confirmada por

análise na região do infravermelho (FT-IR) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

Síntese da isoxazolidina do (-)- α -bisabolol



5.13 Isoxazolidina do Bisabolol.

As reações do bisabolol com as nitronas (N-Óxido de 3,4-diidroisoquinolina e N-Óxido de benzilidenobenzilamina) (**Fig. 5.13**) foram realizadas nas mesmas condições das reações modelos, empregando os métodos (1; 2 e 3) e também por períodos mais longos, de até três dias. Entretanto, não foi possível detectar a presença do produto esperado (isoxazolidina).

5.3.2- REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [1+2]

Síntese da gem-diclorociclopropano do (-)- α -bisabolol: 4-(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil)-2-(7,7-dicloro-6-metilbicyclo[4.1.0]hept-3-il)-2-butanol

Método 1: Catalisador Brometo de tetrabutilamônio (TBABr)

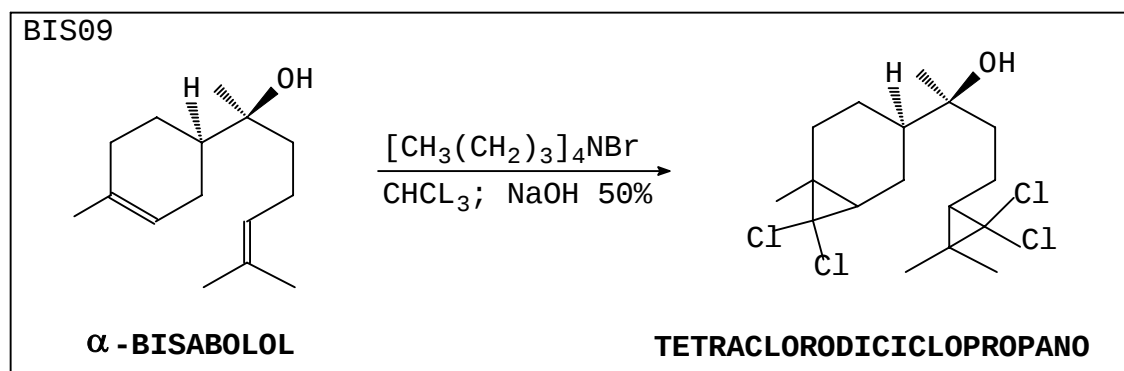
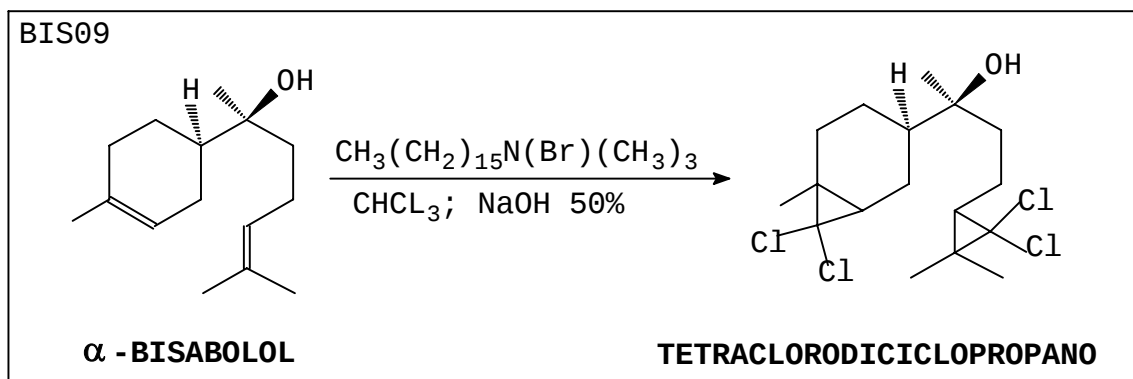


Fig. 5.14 Cicloadição 1+2 com TBABr.

Procedimento:

Em um balão de fundo redondo, capacidade para 50mL, equipado com agitador magnético, adicionar 1,052g de Bisabolol 93%, 0,014g de TBABr 99% e, sob agitação magnética, adicionar 2,16mL de clorofórmio. Homogeneizar a mistura por 10 minutos sob agitação vigorosa e adicionar, gota a gota, 2,32mL de solução de hidróxido de Sódio a 50% (**Fig. 5.14**). Concluída a adição, elevar a temperatura entre 40° C a 50°C e manter por quatro horas. Resfriar a reação até a temperatura ambiente e acidificar o meio com solução de ácido sulfúrico a 10%. Extrair com diclorometano, separada as fases, secar com sulfato de sódio anidro e evaporar o solvente em evaporador rotativo. Obteve-se 1,691g do produto bruto: tetrachlorodicyclopropane, que corresponde a 99% de rendimento (PM= 388,21g; C₁₇H₂₆OCl₄).

A reação é difícil de ser acompanhada por CCF, observa-se somente o desaparecimento do bisabolol, empregando como eluente diclorometano, e como revelador vapores de iodo e sulfato cérico.

Método 2: Catalisador Brometo de N-Cetil-N-N-N-Trimetilamônio (CETABr)

Fig. 5.15 Cicloadição [1+2] com CETABr.
Procedimento:

Em um balão de fundo redondo, com capacidade para 50mL, equipado com agitador magnético, adicionar 1,052g de Bisabolol 93%, 0,016g de CETABr 99% e, sob agitação magnética, 2,16mL de clorofórmio. Homogeneizar a mistura por 10 minutos sob agitação vigorosa e adicionar, gota a gota, 2,32mL de solução de hidróxido de Sódio a 50% (**Fig. 5.15**). Concluída a adição, aquecer a reação entre 40° C a 50°C, por quatro horas. Resfriar à temperatura ambiente e acidificar o meio com solução de ácido sulfúrico a 10%, extrair com diclorometano, separar as fases, secar com sulfato de sódio anidro e evaporar o solvente em evaporador rotativo. Obteve-se 1,657g do produto modificado: tetrachlorodicyclopropane com 97% de rendimento (PM= 388,21g; $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{OCl}_4$).

A reação é difícil de ser acompanhada por CCF, observa-se somente o desaparecimento do bisabolol, empregando como eluente diclorometano, e como revelador vapores de iodo e sulfato cérico.

6 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1- AMINAÇÃO REDUTIVA, NITRONAS E ISOXAZOLIDINAS

Para estudar modificações na estrutura do bisabolol, partiu-se da premissa que o grupo de Química Fina, tem experiência em síntese de aminas secundárias, por aminação redutiva (**Fig. 6.1**), oxidação de aminas secundárias à nitronas (**Fig. 6.2**) e reações destas com dipolarófilos, através de reação de cicloadição 1,3-dipolar para originar, heterocíclicos tipo isoxazolidinas (**Fig. 6.3**).

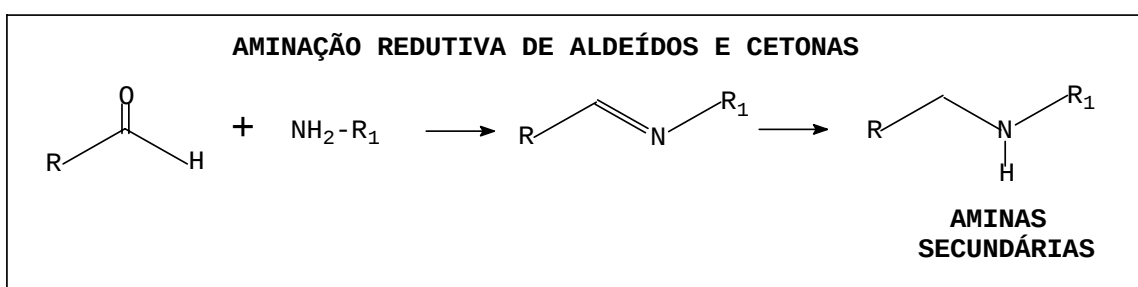


Fig. 6.1 Síntese de aminas secundárias.

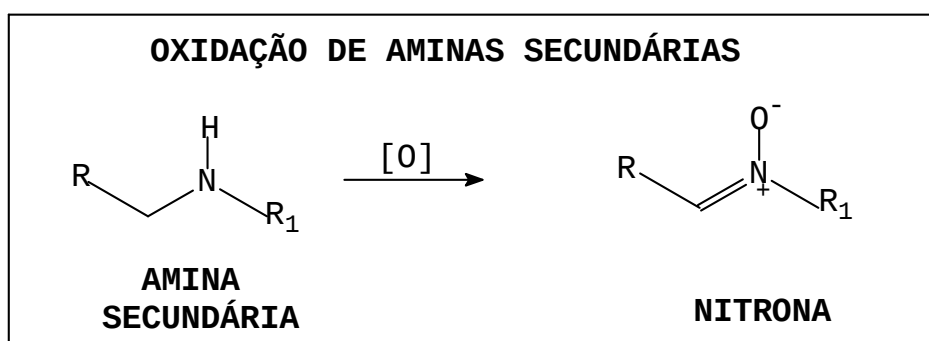


Fig. 6.2 Síntese de nitronas.

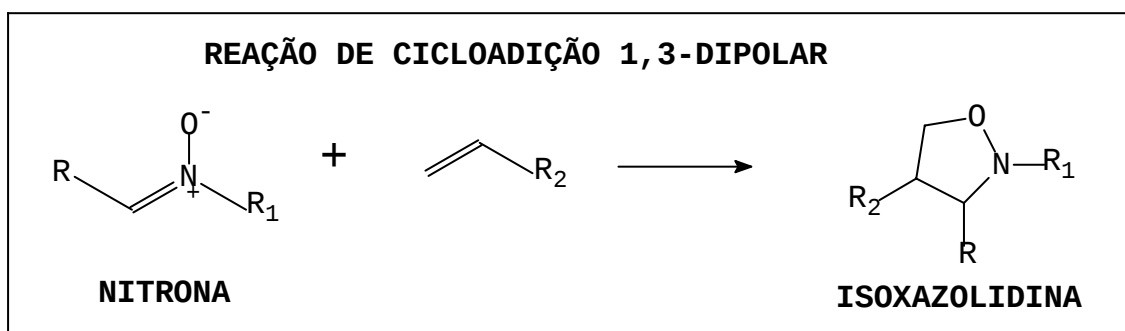


Fig. 6.3 Síntese de isoxazolidina.

6.1.1- AMINAÇÃO REDUTIVA.

Resultados:

-Síntese da N-Benzilfenilmetanoimina, PM = 195,26 g.

Dados espectroscópicos: RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 64,84 (CH_2); 111,48 (CH_{Ar}); 113,99 (2CH_{Ar}); 126,89 (2CH_{Ar}); 127,99 (2CH_{Ar}); 128,31 (2CH_{Ar}); 138,63 (Cq); 144,57 (CH_{Ar}); 150,25 ($\text{CH}=\text{N}$); 151,36 (Cq).

Ilustração Apêndice B: RMN apt (**Fig B.4**), Apêndice F (**Fig F.5**)

-Síntese da Dibenzilamina, PM = 197,98 g.

Dados espectroscópicos : RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 53,21 (2CH_2); 126,96 (CH_{Ar}); 128,11 (2CH_{Ar}); 128,41 (CH_{Ar}); 140,38 (2Cq).

Ilustração Apêndice B: RMN apt (**Fig B.5**), Apêndice F (**Fig F.4**).

Discussão:

Para a síntese de amina secundária no caso a dibenzilamina, empregou-se o método de aminação redutiva de aldeídos e cetonas (CHO, 2005), livre de solvente (**Fig. 6.4**).

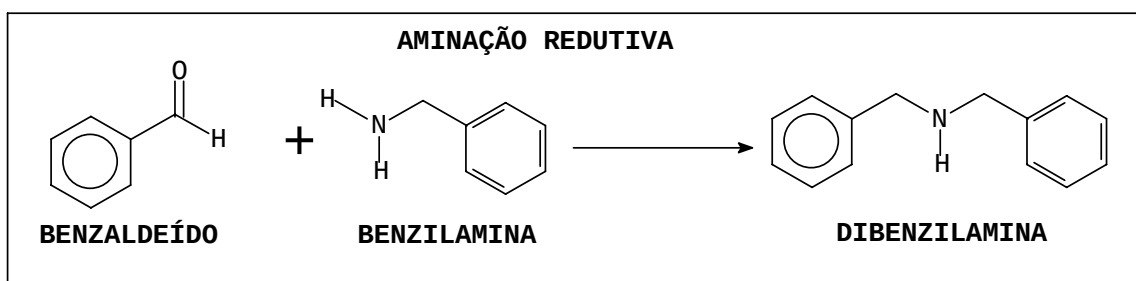


Fig. 6.4 Síntese da Dibenzilamina.

A dibenzilamina foi preparada em um almofariz com pistilo pela adição de benzaldeído e benzilamina em quantidades equivalentes, à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina (CCF), como eluente empregou-se uma mistura de solventes isohexano: acetato de etila (10mL:1mL), após quinze minutos de maceração a reação terminou. À imina (N-Benzilfenilmetanoimina) obtida no almofariz, adicionou-se boroidreto de sódio, como agente redutor e ácido benzóico, com agente ativador. No início, houve uma reação exotérmica. Os produtos foram homogeneizados por mais de seis horas e seu desenvolvimento acompanhado por cromatografia em camada fina (CCF),

empregando como eluente isoexano:acetato de etila (10mL:1mL). Após tratamento com solução saturada de bicarbonato de sódio, forneceu a dibenzilamina com rendimento de 80%. Como reveladores empregou-se luz ultravioleta e vapores de iodo ressublimado.

A caracterização do produto formado foi realizada pela análise na região do infravermelho (FT-IR), onde constatou-se o desaparecimento da banda referente a carbonila do benzaldeído em 1705 cm^{-1} (reagente de partida) e pela análise dos espectros por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{13}C . A análise do espectro de RMN apt mostra deslocamentos químicos em 140,38ppm que refere-se aos dois grupos de carbonos quaternários, sinal em 53,21ppm referente aos dois grupos de $-\text{CH}_2-$ benzílicos e deslocamentos químicos em 128,41ppm, 128,17ppm e 126,95ppm referentes aos grupos CH aromáticos da molécula de dibenzilamina.

6.1.2- NITRONAS E ISOXAZOLIDINAS.

Resultados:

-Síntese do N-óxido de 3,4- diidroisoquinolina, PM = 142,28 g.

Dados espectroscópios: RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 27,89 ($-\text{CH}_2-$); 58,07 ($-\text{CH}_2-\text{N}$); 125,68 (CH_{Ar}); 127,43(CH_{Ar}); 127,79(CH_{Ar}); 128,46 (Cq); 129,64(CH_{Ar}); 130,31 (Cq); 134,43 ($-\text{CH}=\text{N}-$).

Ilustração Apêndice B: RMN apt (**Fig B.2**).

-Síntese do N-óxido de N-benzilidenobenzilamina, PM = 211,26 g.

Dados espectroscópios: RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 71,14 (CH_2); 120,44 (CH_{Ar}); 120,71 (2CH_{Ar}); 120,93 (2CH_{Ar}); 120,94 (2CH_{Ar}); 120,98 (2CH_{Ar}); 130,38 (Cq); 130,52 (CH); 133,28 (Cq); 134,57 (CH_{Ar}).

Ilustração Apêndice B: RMN apt (**Fig B.6**), Apêndice F (**Fig F.6**).

-Síntese da 2-Butoxi[1,2,3,4]tetraidroisoquinolina[2,1-b]isoxazolidina PM = 247,33 g.

Dados espectroscópios: RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 14,04 (- CH_3); 19,50 (- CH_2 -); 27,05 (Ar- CH_2 -); 31,87 (- CH_2 -); 43,60 (- CH_2 -); 49,91 (- CH_2 -N); 60,36 (-CH-N); 67,91 (- CH_2 -O); 102,1 (-CH-O); 126,66 (2CHAR); 127,56 (CHAR); 128,37(CHAR); 133,04 (Cq); 135,77 (Cq).

Ilustrações Apêndice B: RMN apt (**Fig B.3**), cromatografia gasosa, (**Fig.B.7**), Apêndice F (**Fig F.7**).

Discussão:

Para iniciar o trabalho foi necessário escolher “reações modelos” com a finalidade de verificar a metodologia da reação. Ao iniciar a preparação de nitronas, utilizou-se a reação de oxidação das “aminas secundárias modelos” que encontram-se descritas na literatura (1,2,3,4-tetraidroisoquinolina e dibenzilamina) para obter as respectivas nitronas (N-óxido de 3,4-diidroisoquinolina e N-óxido de N-benzilidenobenzilamina). A escolha destas duas aminas baseou-se nos excelentes rendimentos, nos dois casos de 85%, segundo a literatura (MURAHASHI, 1990). A oxidação das aminas modelos, utilizando o método descrito por Murahashi em 1990, forneceu a nitrona da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolia com rendimento maior que 95 %, portanto melhor que o rendimento citado por Murahashi que foi de 85 %. Porém com a dibenzilmina obteve-se 80% de rendimento bruto.

Na reação de oxidação da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina empregou-se tungstato de sódio, como catalisador, água oxigenada a 30% como agente oxidante e metanol como solvente (**Fig. 6.5**). A reação foi monitorada por Cromatografia em Camada Fina (CCF), empregando como eluente isoexano e acetato de etila (10mL:1mL) e como reveladores principalmente luz ultravioleta e vapores de iodo ressublimado. Observou-se o consumo da amina secundária (1,2,3,4-tetraidroisoquinolina) e formação da nitrona correspondente.

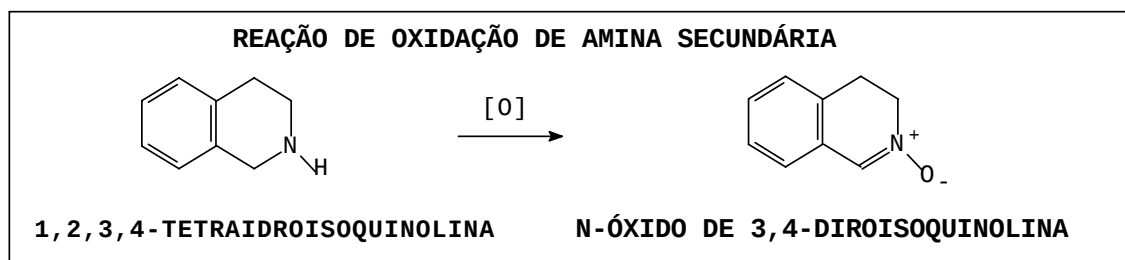


Fig. 6.5 Oxidação de amina secundária.

A partir da nitrona modelo (N-óxido de 3,4-diidroisoquinolina) foi realizada, também como modelo da reação de cicloadição 1,4-dipolar para obter a isoxazolidina correspondente, a reação com o dipolarófilo (butil vinil éter), obteve-se com sucesso a isoxazolidina [2,1-b]-2-butoxi[1,2,3,4]tetraidroisoquinolina, cuja massa obtida foi muito próxima da massa teórica (**Fig 6.6**).

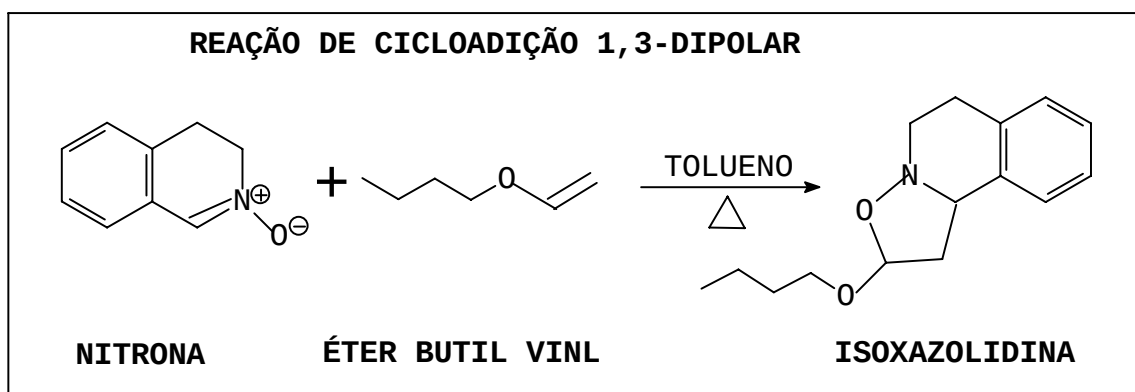


Fig. 6.6 Síntese da Isoxazolidina do Butil vinil éter

Esta reação de formação da isoxazolidina ocorreu sob refluxo em tolueno, à temperatura de 90° C. A reação foi monitorada por CCF, empregando como eluente isoexano e acetato de etila (10mL:1mL) e como reveladores principalmente luz ultravioleta e vapores de iodo ressublimado. Observou-se o consumo da nitrona (N-óxido de 3,4-diidroisoquinolina), mas o aparecimento da isoxazolidina não pode ser acompanhado, por falta de um revelador eficiente para isoxazolidinas.

A relação dos regioisômeros das isoxazolidinas foi confirmada por cromatografia gasosa (**Fig. B.7**), sendo a proporção de isômeros encontrada de 88,78% (14,22min.) para 11,81% (14,30min.). Sua estrutura foi determinada por ^{13}C RMN (**Fig. B.3**). As análises dos dados de RMN confirmaram a presença de

um regioisômero, a isoxazolidina 5 substituída, apesar da cromatografia gasosa detectar a presença de duas substâncias.

A síntese da isoxazolidina (**Fig. 6.6**) foi realizada por três métodos diferentes, (método 1) sem solvente orgânico, (método 2) com solvente orgânico (tolueno) e (método 3) com água. Os produtos obtidos foram idênticos, diferenciando somente os rendimentos, sendo os mesmos respectivamente, 45 , 40 e 35 %.

Após realizar a reação de cicloadição-1,3-dipolar em molécula modelo, com sucesso, iniciou-se a cicloadição das duas nitronas (N-óxido de N-benzilidenobenzilamina e N-óxido 3,4-diidroisoquinolina) com o α -(-)-bisabolol.

Empregou-se a mesmas metodologias utilizadas nas reações modelos, (método 1) com tolueno; (método 2) sem solvente e (método 3) com água, somente substituindo o éter butil vinílico pelo bisabolol, para a nossa surpresa nada aconteceu. Esta reação foi exaustivamente repetida, sob várias condições, chegando à conclusão que o (-)- α -bisabolol não reage, com nenhuma das nitronas (N-óxido de N-benzilidenobenzilamina e N-óxido 3,4-diidroisoquinolina), provavelmente porque as duplas do (-)- α -bisabolol são trissubstituídas.

Entretanto em meados de 2008 (NGUYEN et al, 2008), foi publicado um artigo, confirmando que muitos alquenos trissubstituídos não reagem com nitronas (**Fig. 6.7**).

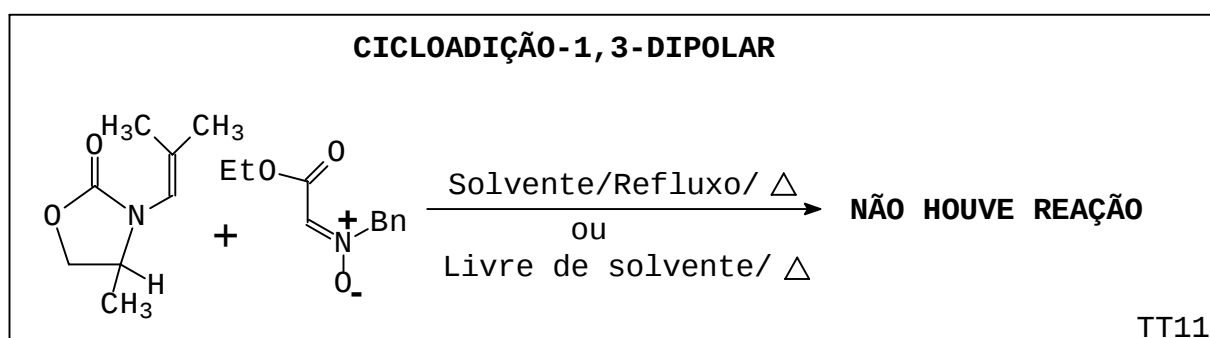


Fig.6.7 Cicloadição 1,3-dipolar com alquenos trissubstituídos.

Diante deste resultado passou-se a realizar a modificação do produto natural através de reações nas insaturações: epoxidação, cicloadição [1+2] em presença

de diclorocarbeno produzido “in situ”, através de reação de α,α -eliminação e oxidação alílica.

6.2- OXIDAÇÃO COM PERÓXIDOS.

A molécula do linalool (**Fig. 2.20**) serviu como modelo porque possui estrutura semelhante a do bisabolol, partindo desta premissa optou-se por realizar o mesmo tipo de reação para obter os óxidos de bisabolol B e A (URONES, 1995; SIMIONATO, 2004).

A epoxidação do (-)- α -bisabolol, seguida de rearranjo (**Fig. 6.8**) foi realizada por dois métodos diferentes, o primeiro empregando ácido m-cloroperbenzóico (mCPBA) e o segundo empregando hidroperóxido de tert-butila (TBHP).

O primeiro método, onde empregou ácido m-cloroperbenzóico (mCPBA), foi realizado em duas temperaturas diferentes, 0°C e 25°C, para verificar diferenças entre os produtos da reação e teor de bisabolol livre.

A reação com TBHP e mCPBA também foi avaliada com variação da relação molar entre Bisabolol e os oxidantes.

Os produtos da reação (**Fig. 6.8**) não foram os mesmos citados na literatura de Urones (2005), ou seja a formação de óxidos, pois além dos óxidos de bisabolol B e A, concluí-se que formaram-se também, como produto de reação, os epóxidos dos respectivos óxidos, sendo que foi caracterizado somente o epóxido do óxido do bisabolol B.

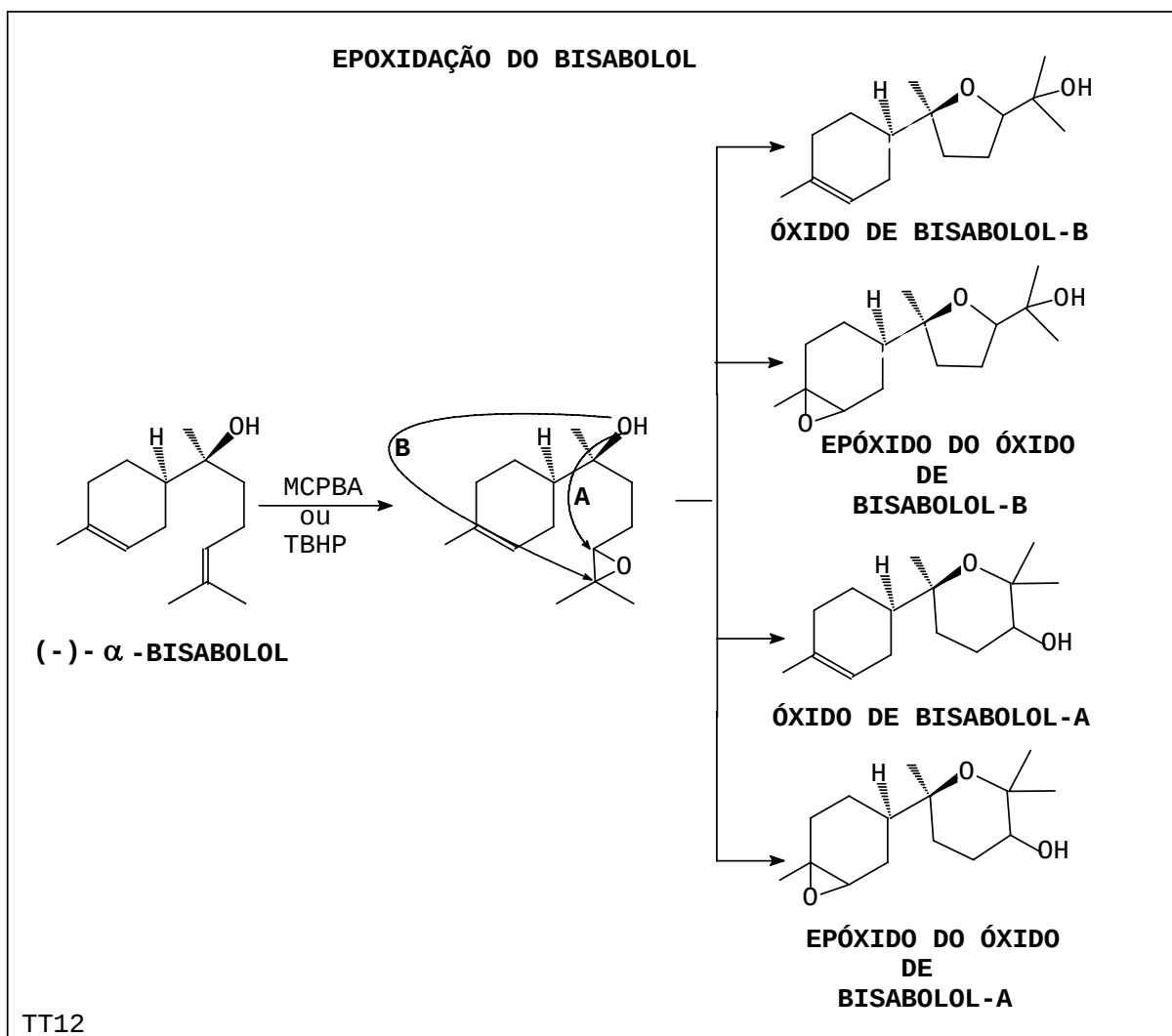


Fig. 6.8 Síntese dos óxidos de Bisabolol.

-Síntese do Óxido de Bisabolol B, PM = 238,37g, Número CAS 26184-88-3

Dados espectroscópicos: RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 134,11 (Cq; Cq=C); 120,45 (CH; CH=C); 85,14 (Cq; Cq(CH₂)₂); 83,90 (CH; CH₂-CH-O); 71,47 (Cq; Cq(CH₃)₂); 43,75 (CH; CH-Cq); 35,21 (CH₂); 30,87 (CH₂); 27,38 (CH₂); 27,30 (CH₃; CH₃-Cq=CH); 26,24 (CH₂); 24,28 (CH₂); 24,17 (CH₃; CH₃-Cq-OH); 23,37 (CH₃; CH₃-Cq-OH); 21,96ppm (CH₃; CH₃-Cq-O).

Dados do CG-MS, M⁺/z: 48, 59, 67, 85, 105, 119, 125, 143, 161, 179, 220.

-Síntese do Óxido de Bisabolol A, PM = 238,37g, Número CAS 22567-36-8

Dados do CG-MS, M^+/z : 43, 59, 71, 93, 107, 125, 143, 149, 159.

-Síntese do Epóxido do óxido de Bisabolol B, PM = 254,37g.

Dados espectroscópicos: RMN apt ($CDCl_3$, δ , ppm, 75MHz): 84,82 ppm (Cq; Cq(CH₂)₂); 83,84 ppm (CH; CH₂-CH-O); 71,44 ppm (Cq; Cq(CH₃)₂); 59,19 ppm (CH; CH=C); 57,75 ppm (Cq; Cq=C); 42,96 ppm (CH; CH-Cq); 34,85 ppm (CH₂); 30,76 (CH₂); 27,23 ppm (CH₃; CH₃-Cq=CH); 26,34 ppm(CH₂); 26,19 (CH₂); 24,19 ppm (CH₃; CH₃-Cq-OH); 23,05 ppm (CH₃; CH₃-Cq-OH); 21,83 ppm (CH₃; CH₃-Cq-O).

Ilustrações Apêndice C: RMN apt (**Fig C.1 e C.3**), cromatografia gasosa (**Fig. C.4 a C.10**), cromatografia gasosa com detector de massa (**Fig. C.2 e C.8**), Apêndice F (**Fig F 17**).

Oxidação com TBHP:

A reação com TBHP foi realizada com duas proporções molares 1:1 e 1:2 (1 mol de Bisabolol e 2 mols de TBHP), as concentrações dos produtos identificados por RMN e CG-MS e de bisabolol livre estão na **Tabela 6.1**.

Tabela 6.1- Produtos da reação com TBHP.

Relação Molar	Óxido bisabolol B	Bisabolol livre	Óxido de bisabolol A	Epóxido do óxido bisabolol B
1:1	26,9 %	54,9 %	3,1 %	1,7 %
1:2	20,8 %	4,2 %	4,4 %	54,2 %

O cromatograma da reação com TBHP na proporção 1:2 (**Fig. C.4**) mostra uma relação de óxido de bisabolol B/ óxido de Bisabolol A de 5 para 1, concentração de 54,2% de epóxido do óxido de bisabolol B e teor de bisabolol livre de 4,2%.

Os resultados encontrados para relação molar 1:1 indicam uma relação de óxido de bisabolol B/ óxido de Bisabolol A de 8 para 1, concentração

baixa de epóxido de Bisabolol B (1,7 %), sendo a concentração de bisabolol livre de 54,9 % ou seja bastante elevada.

As reações de oxidação com TBHP foram realizadas a 50 -55°C e com tempo de reação de 30 horas.

Oxidação com mCPBA:

A reação com mCPBA foi realizada empregando relações molares de 1:1 e 1:1,5 (1 mol de Bisbolol e 1,5 mols de mCPBA) e temperaturas de 0 e 25°C. Conclui-se que a temperatura não tem influência significativa no rendimento dos produtos de síntese (**Tabela 6.2**) e que a variação da relação molar tem grande influência no rendimento dos produtos (**Tabela 6.3**). O cromatograma da reação com mCPBA na proporção 1:1,5 está na **Fig. C.6**.

Tabela 6.2- mCPBA, avaliação do fator temperatura.

Relação molar	temperatura	Óxido bisabolol B	Bisabolol livre	Óxido de bisabolol A	Epóxido do óxido bisabolol B
1:1	0 °C	27,6 %	18,5 %	2,6 %	35,6 %
1:1	25 °C	29,4 %	17,7 %	1,8 %	34,2 %

Tabela 6.3- mCPBA, avaliação do fator relação molar.

Relação molar	temperatura	Óxido bisabolol B	Bisabolol livre	Óxido de bisabolol A	Epóxido do óxido bisabolol B
1:1	0 °C	27,5 %	18,5 %	2,6 5	35,6 %
1: 1,5	0 °C	6,3 %	0,4 %	1,8 %	82,8 %

A **Tabela 6.4** mostra uma comparação entre as duas oxidações com excesso de reagentes.

Tabela 6.4- Comparação dos oxidantes.

Relação molar	Oxidante	Óxido bisabolol B	Bisabolol livre	Óxido de bisabolol A	Epóxido do óxido bisabolol B
1:2	TBHP	20,8 %	4,2 %	4,4 %	54,2 %
1: 1,5	mCPBA(0°C)	6,3 %	0,4 %	1,8 %	82,8 %

Em função da maior reatividade do mCPBA, obteve-se rendimento mais expressivo de epóxido do óxido de bisabolol B em relação ao TBHP e uma concentração menor de bisabolol livre, porém o somatório do óxido de bisabolol B e A é maior em aproximadamente três vezes usando como oxidante o TBHP.

Quanto à concentração dos produtos não identificados, obteve-se, na reação com TBHP, uma concentração de 16,4 % de impurezas contra 8,7 % com mCPBA ou seja, a reação com TBHP fornece maior quantidade de subprodutos (impurezas).

Identificação dos produtos da reação com os oxidantes:

O óxido de bisabolol B e o epóxido do óxido do bisabolol B foram purificados em coluna de sílica para identificação por RMN. No cromatograma dos produtos purificados (**Fig. C.5 e C.7**), a pureza em porcentagem em área foi de 96,1% para o óxido do bisabolol B e 96,5% para o epóxido do óxido do bisabolol B.

Para confirmar a formação do epóxido do óxido de bisabolol B foi feito também teste de hidrólise em meio aquoso e concluiu-se que a hidrólise ocorreu com a diminuição da concentração do epóxido do óxido de bisabolol B de 54,2 % (% de área por CG) para 11,3 % (% de área por CG) (**Fig. C.9**).

A conclusão sobre a síntese do óxido de bisabolol A foi feita por CG-MS (**Fig. C.8**) e teste de acetilação com anidrido acético. O produto oxidado foi

acetilado e analisado por cromatografia gasosa (**Fig. C.10**). A acetilação ocorreu no composto identificado como óxido de bisabolol A por CG-MS o que então confirmou a sua síntese, já que o mesmo é um álcool secundário, portanto passível de acetilação. Demais componentes identificados não foram acetilados, sendo que este comportamento é esperado porque os mesmos são alcoóis terciários.

6.3- OXIDAÇÃO ALÍLICA

A oxidação alílica do bisabolol foi realizada empregando trióxido de cromo (CrO_3) e ácido acético, à temperatura ambiente (DAKIR, 2004), e em duas relações molares. Na análise do produto purificado, por infravermelho (FT-IR), foi detectada banda de absorção em 1770 cm^{-1} , que confirmou a presença de carbonila e ausência de banda na região de 3400 cm^{-1} , característica de grupo hidroxila. O produto purificado em coluna de sílica foi identificado como, tetraidro-2,2,6-trimetil-6-(4-metil-3-cicloexen-1-il)-4H-piran-4-ona, (Deodarone vide **Fig. 6.9**). O Deodarone (é um produto natural extraído da madeira *Cedrus deodara* (GOPICHAND, 1974), é proveniente do rearranjo da cetona alílica da dupla acíclica do bisabolol.

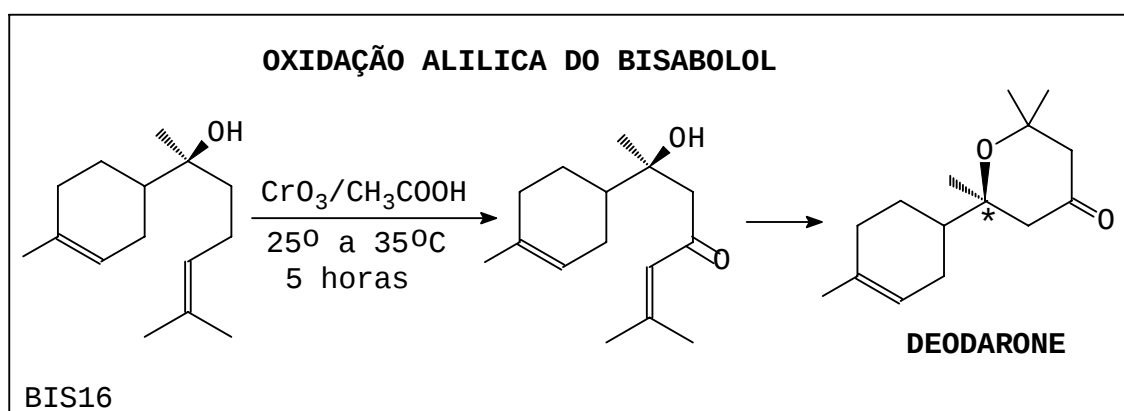


Fig. 6.9 Síntese de Deodarone

Resultados:**-Síntese do Deodarone, PM = 250,38g, Número CAS 41943-81-1**

Dados espectrais de RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 176,82 ppm (Cq; Cq=O); 134,30 ppm (Cq; Cq=CH); 119,41 ppm (CH; CH=Cq); 89,087 (Cq; Cq-CH₃ e Cq-(CH₃)₂ ; 43,379 ppm (CH; CH-Cq), 31,36 ppm (CH₂); 30,34 ppm (CH₂); 28,998 ppm (CH₂); 26,12 ppm (CH₂); 23,69 ppm (CH₂); 23,28 ppm (2 grupos CH₃); 22,19 (2 grupos CH₃).

Dados FTIR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3363, 2965, 2925, 1770, 1450, 1382, 1301, 1286, 1261, 1246, 1193, 1141, 1112, 1086, 1043, 1008, 951, 936, 903, 801, 653.

Ilustrações Apêndice D: RMN apt (**Fig D.5**), FTIR (KBr) **Fig. D.1**, cromatografia gasosa (**Fig. D.2 a D.4**), Apêndice F (**Fig F.15**).

Discussão:

A reação com CrO_3 nas relações molares de 1:2 e 1:4, apresentou resultados bem diferentes (**Tabela 6.5**).

Tabela 6.5- Reação com CrO_3 .

Relação molar	Bisabolol livre	Deodarone
1:2	26,18 %	25,8 %
1:4	3,1 %	55,0 %

A oxidação com CrO_3 apresentou uma grande quantidade de subprodutos, porém na oxidação com relação molar 1:4, tem-se um produto principal com 55% de rendimento. A purificação em coluna de sílica forneceu o produto com 96,4% de pureza, confirmado por CG. Este foi identificado por FR-IR e RMN, como Deodarone (**Fig. D.1 e D.5**). Na análise por RMN, para o Deodarone, detectou-se os picos do grupo metileno do anel do bisabolol, deslocamentos químicos em 28,998 ppm (CH₂); 26,12 ppm (CH₂), o que indicou que estes carbonos não foram oxidados, confirmando portanto a oxidação somente na insaturação exocíclica do bisabolol.

6.4- DICLOROCICLOPROPANAÇÃO

Na literatura, sobre diclorociclopropanação (FEDORYNSKI, 2003; FEDORYNSKI, 1999; JOSHI, 1972), encontra-se excelentes resultados, diante disso, não utilizou-se de reações com alcenos modelos.

A reação de cicloadição [2+1] entre o alceno (bisabolol) e o diclorocarbênio (**Fig. 6.10**) foi executada com dois tipos de catalisador de transferência de fase, sendo eles o Brometo de tetra butilamônio [TBABr; $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{Br})$] e o Brometo de N-Cetil-N-N-N-Tri metilamônio [CETABr; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{N}(\text{Br})(\text{CH}_3)_3$].

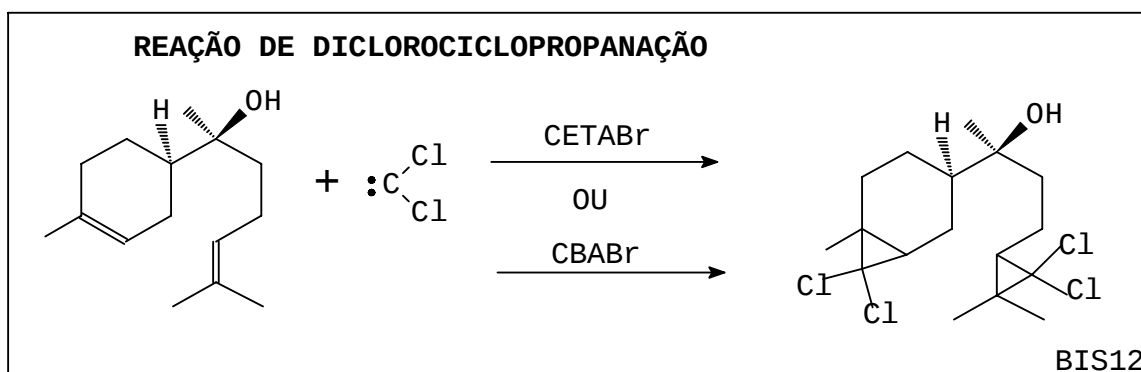


Fig. 6.10 Síntese dos Diclorocarbenos de Bisabolol

Resultados:

-Síntese do Tetraclorociclopropano de bisabolol, PM = 388,2 g.

Dados espectrais RMN apt: (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 74,468 (**Cq**; Cl_2 -**Cq**- $\text{Cq}-(\text{CH}_3)_2$); 73,061 ppm (**Cq**; $\text{Cq}-\text{OH}$); 72,065 (**Cq**; Cl_2 -**Cq**- $\text{Cq}-(\text{CH}_3)$); 40,319 (**CH**; $\text{CH}-\text{Cq}$); 40,151 ppm (**CH**; $\text{Cq}-\text{CH}-\text{Cq}$), 39,28 ppm (CH_2); 39,22 ppm (**CH**; $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Cq}-\text{CH}_3$); 38,96 ppm (CH_2); 38,78 ppm (CH_2); 28,71 ppm (CH_2); 28,65 ppm (CH_3 ; $\text{CH}_3-\text{Cq}-\text{OH}$); 23,17 e 22,79 ppm (2 grupos CH_3); 20,64 ppm (CH_2); 19,98 ppm (CH_2), 17,08 ppm (CH_3 ; $\text{CH}_3-\text{Cq}-\text{CH}$).

Ilustrações Apêndice E: RMN apt (**Fig E.1**), cromatografia gasosa (**Fig E.2**), Apêndice F (**Fig F.9**).

Discussão:

A literatura consultada indicava um melhor rendimento para CETABr em relação ao TBABr, porém com Bisabolol obteve-se a mesma conversão com estes catalisadores ou seja de 99 %.

O produto de reação foi confirmado por RMN (**Fig. E.1**). e a análise por cromatografia a gás (**Fig. E.2**) apresentou mistura de componentes di e tetracloro.

Na análise do espectro de RMN apt, foi observado uma mistura dos produtos di e tetraclorado, sendo que a maior parte é do composto tetraclorado, porque a maioria dos sinais estão acima de 74,47 ppm, o que está em concordância com a simulação do espectro de RMN apt que sugere valores para o produto tetraclorado superior a 72,79 ($\pm 4,4$) ppm.

7- CONCLUSÃO

A primeira modificação, reação de cicloadição [1+2] entre as insaturações do (-)- α -bisabolol e o diclorocarbeno preparado “in situ”, forneceu o tetraclorod ciclopropano do bisabolol, nesta rota ocorreu conversão total em di e tetraclorod ciclopropano.

Na segunda modificação, a reação de epoxidação do (-)- α -bisabolol resultou em rearranjo e forneceu os óxidos de (-)- α -bisabolol B e A, e o epóxido do óxido de bisabolol B a partir de diferentes agentes oxidantes (m-CPBA e TBHP). Por cromatografia a gás foi possível verificar diferentes proporções entre os isômeros e diferentes rendimentos. Empregando mCPBA obteve-se 90,9 % da mistura de óxidos e epóxidos, com TBHP o somatório foi 79,4 %, sendo que para mCPBA tem-se uma concentração maior do epóxido, para TBHP tem-se uma concentração maior dos óxidos de bisabolol B e A. Este comportamento dos produtos em relação aos oxidantes poderá direcionar o oxidante em função do produto desejado.

A terceira modificação, oxidação alílica do (-)- α -bisabolol, forneceu o Deodarone, que é um produto natural, o mesmo está presente no óleo essencial da madeira *Cedrus deodara*. Esta cetona será um importante caminho para realizar aminação redutiva, seguida de oxidação da amina secundária à nitrona e finalmente reação de cicloadição 1,3-Dipolar com alcenos para originar isoxazolidinas.

A quarta modificação, reação de cicloadição [2+3] entre o (-)- α -bisabolol e uma nitrona, não teve sucesso, provavelmente pelos efeitos estereoeletrônicos entre o dieno e o dienófilo. Na tentativa de realizar a cicloadição 1,3-Dipolar foi necessário trabalhar com reações modelos, empregando metodologias ecologicamente corretas.

Na reação modelo, cicloadição 1,3-Dipolar, a amina secundária 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina foi oxidada à nitrona (N-óxido de 3,4-diidroisoquinolina) que, em seguida, sofreu reação com butil vinil éter e forneceu, com sucesso, a isoxazolidina correspondente. Entretanto, a reação desta nitrona modelo com o (-)- α -bisabolol, não forneceu a isoxazolidina correspondente.

Uma segunda nitrona foi preparada, a partir da reação de aminação redutiva, ecologicamente correta, sem solvente, entre o benzaldeído e benzilamina. A amina secundária previamente preparada foi transformada em nitrona (N-óxido de N-benzilidenobenzilamina) que, submetida à reação de cicloadição 1,3-dipolar com o (-)- α -bisabolol, também não forneceu a isoxazolidina correspondente. As nitronas foram obtidas com rendimentos superiores aos da literatura.

Considerando que o objetivo do trabalho é realizar modificações do produto natural (-)- α -bisabolol, buscando, com isso, melhorar suas atividades biológicas confirmadas ou agregar novas potencialidades biológicas, os resultados obtidos foram satisfatórios e são promissores.

Neste trabalho, sempre esteve incluso a melhoria dos processos, procurando agregar o máximo dos reagentes no produto, minimizar ou eliminar a quantidade de solventes e catalisadores, diminuir o tempo, utilizar temperaturas mais brandas, gerar produtos com maior grau de pureza e utilizar produtos naturais de origem nacional. Desta forma, obter um processo ecologicamente e socialmente correto, viável economicamente, de maneira que esta tecnologia possa ser utilizada em escala industrial, num futuro, minimizando os danos ao meio ambiente (Green Chemistry).

REFERÊNCIAS

ALCANTARA, A. F. C.; BARROSO, H.S. Redução de aminas por boranos. **Química Nova**, v. 25, n.2, p. 300-311, 2002.

ANTONOVA, A. B.; IOGANSON, A. A. Transition metal complexes of unsaturated carbenes: synthesis, structure, and reactivity. **Russian Chemical Reviews**, v. 58, n.7, p. 693-710, 1989.

ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green chemistry theory and Practice**. Ed. Oxford: University Press, 1998.

APSIMON, J. **The total synthesis of natural products**, New York: John Wiley & SONS, 1983. v. 5, p. 47.

ARNONE, A.; BROGGINI, G.; PASSARELLA, D.; TERRANEO, A.; ZECCHI, G. Intramolecular cycloadditions of nitrones derived from 1-allyl-2-pyrrolecarbaldehyde as a route to racemic and enantiopure pyrrolizidines and indolizidines. **Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 25, p. 9279-9284, 1998.

ARSENOU, E. S.; KOUTSOUREA, A. I.; FOUSTERIS, M. A.; NIKOLAROPOULOS, S. S. Optimization of the allylic oxidation in the synthesis of 7-keto- Δ^5 -steroidal substrates. **Steroids**, v. 68, p. 407-414, 2003.

AZMAN, A.; BORSTNIK, B.; PLESNICAR, B. 1,3-Addition Mechanism of Olefin Epoxidation with Organic Peroxy Acids, a Molecular Orbital Study. **J. Organic Chemistry**, v. 34, n. 4, p. 971-972, 1969.

BALCI, M.; SUTBEYAZ, Y.; SECÜEN, H. Conduritols and related compounds. **Tetrahedron**, v. 46, n. 11, p. 3715-3742, 1990.

BARBOZA, J. C. S.; SERRA, A. A. Ultra-som (I)-Influência do ultra-som na química. **Química Nova**, v. 15, n.4, p. 302-316, 1992.

BECKER, H. G.; BERGER, W.; DOMSCHKE, G.; FANGHANEL, E.; FAUST, J.; FISCHER, M.; GENTZ, F.; GEWALD, K.; GLUCH, R.; MAYER, R.; MULLER, K.; PAVEL, D.; SCHMIDT, R.; SCHOLLBERG, K.; CHWETLICK, K.; SEILER, E.; ZEPPENFELD, G. **Organikum Química Orgânica Experimental**. 2^a ed., Lisboa: Fundação Caloute Gulbenkian. 1997. 304p.

BAPTISTELLA, L. H. B., GIUNTI-DIAS, A. J. L., CARVALHO, J. E.; KOHN, L. K. Atividade antiproliferativa de éteres cíclicos provenientes de sistemas bisabolanos. In: **REUNIÃO ANUAL DA SBQ**, 29, 2007, MD-023.

BLACK, D.S. T. C.; ROZIER, R. F.; DAVIS, V. C. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of nitrones. **Synthesis**, v. 4, p. 205-221, 1975.

BLANÁRIKOVÁ, I.; KUBÁNOVÁ, Z.; FISERA, L.; CYRANSKI, M.; SALANSKI, P.; JURCZAC J. Stereoselectivity of 1,3-dipolar cycloadditions of L-valine-derived nitrones with methyl acrylate. **Tetrahedron**, v. 59, n.18, p. 3333-3339, 2003.

BORTHAKUR, D. R. Ultrasound in cycloaddition reactions: sound-promoted dipolar cycloadditions of nitrones with unactivated alkenes. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, v. 22, p. 1444-1445, 1988.

BRAGHIROLI, F. L.; BARBOZA, J. C. S.; SERRA, A. A. Sonochemical epoxidation of cyclohexene in R-CN/H₂O₂ system. **Ultrasonics & Sonochemistry**, v. 13, n.5, p. 443-445, 2006.

CAHIEZ, G.; RIVAS-ENTERRIOS, J.; CLERY, P. Organomanganese reagent XIV : A short and efficient synthesis of diastereoisomeric ($\pm$)- α -bisabolol and ($\pm$)-chlorphenoxamine. **Tetrahedron Letters**, v. 29, n. 30, p. 3659, 1988.

CANN, M. C. Bringing State-of-the-Art, Applied, Novel, Green Chemistry to the Classroom by Employing the Presidential Green Chemistry Challenge Awards. **J. Chem. Educ.**, v. 76, p. 1639, 1999.

CANN, M. C.; CONNELLY, M. E. **Real World Cases in Green Chemistry**. Washington, DC: American Chemical Society, 2000.

CARRUTHERS, W. **Cycloadditions Reactions in Organic Synthesis**. Oxford: Pergamon Press, 1990, v. 8, p. 296.

CAVALIERI, E. α -Bisabolol, a nontoxic natural compound, strongly induces apoptosis in glioma cells. **Biochemical and Biophysical Research Comm.**, v. 315, n. 3, p. 589-594, 2004.

CAVE, G. W. V.; RASTON, C. L.; SCOTT, J. L. Recent advances in solventless organic reactions: towards benign synthesis with remarkable versatility. **Chem. Commun.**, v.21, p. 2159-2169, 2001.

CHAO-JUN, L.; TALK-HANG, C. **Organic Reactions in Aqueous Media**. New York: Ed. Wiley, 1997.

CHO, B. T.; KANG, S. K. Direct and indirect reductive amination of aldehydes and ketones with solid acid-activated sodium borohydride under solvent-free conditions. **Tetrahedron**, v 61, n. 24, p. 5725-5734, 2005.

CHO, B. T.; KANG, S. K.; KIM, M. S.; RYU, S. R.; AN, D. K. Solvent-free reduction of aldehydes and ketones using solid acid-activated sodium borohydride. **Tetrahedron**, v. 62, n. 34, p. 8164-8168, 2006.

COLLINS, T. Toward sustainable chemistry **Science**, v.291, n. 5501, p. 48-49, 2001.

COLLINS, T. Introducing green chemistry in teaching and research. **J. Chem. Educ.**, v. 72, n. 11, p. 965-966, 1995.

CONFALONE, P. N.; HUIE, E. M. 1,3-dipolar cycloaddition of nitrones and alkenes. **Org. React.**, v. 23, p. 193-199, 1988.

CONTELLES, J. M.; MOLINA, M. T.; ANJUN, S. Naturally occurring cyclohexane epoxides : sources, biological activities, and synthesis. **Chem. Rev.**, v. 104, p. 2857, 2004.

CONTELLES, M. J. Cyclohexane epoxides: Chemistry and biochemistry of (+)-Cyclophellitol. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 66 , n. 9, p. 1607-1618, 2001.

COSTA, J. G. M.; PESSOA, O. D. L.; MONTE, F. J. Q.; MENESES, E. A.; LEMOS, T. L. G.; BRAZ-FILHO, R. Benzoquinonas, hidroquinonas e sesquiterpenos de *Auxemma glazioviana*. **Química Nova**, v. 28, n. 4, p. 591-595, 2005.

DAKIR, M.; AUHMANI, A.; ITTO, M. Y. A.; MAZOIR, N.; AKSSIRA, M.; PIERROT, M.; BENHARREF, A. Optimization of allylic oxidation of (1S,3R,8R)-2,2-dichloro-3,7,7,10-tetramethyltricyclo[6,4,0,0^{1,3}]dodec-9-ene. **Synthetic Commun.**, v. 34, n. 11, p. 2001- 2008, 2004.

DAUBEN, W. G.; LORBER, M.; FULLERTONS, D. S. Allylic oxidation of olefins with chromium trioxide-pyridine complex. **J. Org. Chem.**, v. 34, n. 11, p. 3587-3592, 1969.

DAVIS, F. A.; ABDUL-MALIK, N. F.; AWAD, S. B.; HAKAKA, M. E. Epoxidation of olefins by oxaziridinas. **Tetrahedron Letters**, v. 22, n. 19, p. 917-920, 1981.

DEHMLow, E. V., PRASHAD, M. Applications of phase transfer catalysis. **J. Chem. Res. Synop.**, p. 396, 1984.

DEHMLow, E. V.; PRASHAD, M. Applications of phase transfer catalysis. **J. Chem. Res. Synop.**, p. 354, 1982.

DIAS, J. R. Synthesis of 5.beta.-chol-7-en-6-one analogs of ecdysone from cholic acid. **J. Chem. Eng. Data**, v. 22, n. 4, p. 445, 1977.

DIVELEY, W. R.; BUNTIN, G. A.; LOHR, A. D. The *cis-exo* Addition of Isothiocyanic acid to norbornenes. Synthesis and isomeric configuration of the herbicide norea. **J. Org. Chem.**, v. 34, n. 3, p. 616-624, 1969.

DOERING, W. E. ;HOFFMANN, A. K. The addition of dichlorocarbene to olefins. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 76, n. 23, p. 6162-6165, 1954.

ENGBERTS, J. B. F. N.; SCOTT, J. L. Understanding organic reactions in water: from hydrophobic encounters to surfactant aggregates. **Chem. Commun.**, p. 1701, 2001.

FEDORYNSKI, M. Phase transfer catalyzed reactions of chloroform with electrophilic alkenes. Effect of solvent on reaction course. **Tetrahedron**, v. 55, n. 18, p. 6329-1708, 1999.

FEDORYNSKI, M. Syntheses of *gem*-dihalocyclopropanes and their use in organic synthesis. **Chemical Reviews**, v. 103, n. 4, p. 1099-1132, 2003.

FERNADEZ, J. J.; SOUTO, M. L.; NORTE, M. Marine polyeter triterpenes. **Nat. Prod. Rep.**, v. 17, n. 3, p. 235-246, 2000.

FERNANDES, V. S.; BARBOSA, J. C. S.; Serra, A. A. Sonochemical formation of iodohydrin and epoxide from cyclohexene. **Synthetic Commun.**, v. 37, n. 9, p. 1433-1436, 2007.

FILLER, R.; CAMARA, B. R.; NAQUI, S. M. Reactions of 1-substituted cyclohexenes with peracids. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 81, n. 3, p. 658-661, 1959.

FORRESTER, J. M.; MONEY, T. Sequence studies in biosynthesis: trichothecin. **Can. J. Chem.**, v. 50, n. 20, p. 3310-3314, 1972.

GALDINO, A. P. P.; BRITO, J. O.; GARCIA, R. F.; SCOLFORO, J. R. Estudo sobre rendimento e qualidade do óleo de candeia (*eremanthus ssp*) e a influência

das diferentes origens comerciais da sua madeira. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 8 n. 4, p. 44-46, 2006.

GOPICHAND, Y.; CHAKRAVARTI, K. K. The total syntheses of α -bisabolol-3-one and deodarone. **Tetrahedron Letters**, v. 15, n. 44, p. 3851-3852, 1974.

GORDALIZA, M.; FAIRCLOTH, G. T.; CASTRO, M. A.; CORRAL, J. M. M.; BAZQUEZ, M. L. L.; FELICIANO, A. S. Immunosuppressive Cyclolignans. **J. Med. Chem.**, v. 39, n. 14, p. 2865-2868, 1996.

GOTHELF, K.; JORGENSEN, K. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions. **Chem. Rev.**, v. 98, n. 2, p. 863-910, 1998.

GRASSI, A., PALERMI, G., PARADISI, M. Study of tolerance and efficacy of action in atopic dermatitis in children. **Clin. Ter.**, v. 151, p. 77, 2000.

GRIBBLE, G. W. Sodium borohydride in carboxylic acid media: a phenomenal reduction system. **Chem. Soc. Rev.**, v. 27, n. 6, p. 395-404, 1998.

HAMER, J.; MACALUSO, A. Nitrones. **Chem. Rev.**, v. 64, n. 4, p. 473-495, 1964.

HOUK, K. N.; YAMAGUCHI, K. **1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry**, Ed. A. Padwa. New York: Wiley-Interscience, 1984, v. 2, Chap 13.

HOUK, K. N.; FIRESTONE, R. A.; MUNCHAUSSEN, L. L.; MUELLER, P. H.; ARISON, B. H.; GARCIA, I. A. Stereospecificity of 1,3-dipolar cycloadditions of p-nitrobenzonitrile oxide to *cis*- and *trans*-dideuterioethylene. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 107, n. 24, p. 7227-7228, 1985.

HUISGEN, R. The concerted nature of 1,3-dipolar cycloadditions and the question of diradical intermediates. **J. Org. Chem.**, v. 41, n. 3, p. 403-419, 1976.

HUISGEN, R. **1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry**. Ed. A. Padwa, New York: Wiley-Interscience, 1984, v. 1.

HUISGEN, R. **Advances in Cycloaddition**. Ed. D. P. CURRAN, Greenwich: JAI Press Ltd, 1988, v. 1.

JACOVLEV, V.; ISAAC, O.; THIEMER, K.; KUNDE R. Pharmacological investigation with compounds of chamomile: New investigation on the antiphlogistic effects of (-)- α - Bisabolol and Bisabolol oxides. **Plant Med.**, v. 35, n. 2, p.125, 1979.

JOSHI, G. C.; SINGH, N.; PANDE, L. M. Dichlorocarbenes generation and reactions in cationic micelles in aqueous phase, Part I, Cyclo addition to alkenes. **Tetrahedron Letters**, v. 13, n. 15, p. 1461-1464, 1972.

KERGOMARD, A.; VESCHAMBRE, H. Synthèse et configuration absolue des terpènes naturels : (+)- uroterpenol, (+) et (-) α -bisabolol, (-)- α - bisabolone. **Tetrahedron**, v. 33, n. 17, p. 2215-2224, 1977.

KIGUCHI, T.; SHIRAKAWA, M.; HONDA, R.; NINOMIYA, I.; NAITO, T. Total syntheses of (+)-azimic acid, (+)-julifloridine, and proposed structure of N-methyljulifloridine *via* cycloaddition of nitron to a chiral dipolarophile. **Tetrahedron**, v. 54, n. 51, p. 15589-15606, 1998.

KIM, J. H.; LIM, H. J.; CHEON, S. H. A facile synthesis of (6S,1'S)-(+)-hernandulcin and (6S,1'R)-(+)-epihernandulcin. **Tetrahedron**, v. 59, n. 38, p. 7501-7507, 2003.

KOSTIKOV, R. R.; MOLCHANOV, A. P.; KHLEBNIKOV, A. F. Halogen-containing carbenes. **Russian Chemical Reviews**, v. 58, n. 7, p. 654-666, 1989.

KUBÁN, J., FISERA, L., JAROSKOBÁ, L., BLANARIKOVA, L., KOZISEK, J., PRONYOVÁ, N. Synthesis of D-erythrose and D-threose derived nitrones and cycloadditions to styrene. **Tetrahedron**, v. 55, n. 31, p. 9501-9514, 1999.

KWART, H.; HOFFMAN, D. M. Observations regarding the mechanism of olefin epoxidation with per acids. **J. Org. Chem.**, v. 31, n. 2, p. 419-425, 1966.

LAMCHEM, M. **Mechanisms of molecular migration**. Ed. B. S. Thyagarajan. New York: Wiley-Interscience, 1968, v.1, p. 1-60.

LANGE, G. L.; OTULAKOWSKI, J. A. Improved preparation of methyl 3-oxo-1-cyclohexene-1-carboxylate and its use in the synthesis of substituted 1,5-cyclodecadienes. **J. Org. Chem.**, v. 47, n. 26, p. 5093-5096, 1982.

LAUTENS, M.; KLUTE, W.; TAM, W. Transition metal-mediated cycloaddition reactions. **Chem. Rev.**, v. 96, n. 1, p. 49-92, 1996.

LINDSTROM, U. M. Stereoselective organic reactions in water. **Chem. Rev.**, v. 102, n. 8, p. 2751-2772, 2002.

MACHADO, M. A.; HARRIS, M. I. N. C.; BRAGA, A. C. H. Studies on the reduction of β -enamino ketones. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 17, n.7, p. 1440-1442, 2006.

MAGID, A. F. A.; CARSON, K. G.; HARIS, B. D. Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures. **J. Org. Chem.**, v. 61, n. 11, p. 3849-3862, 1996.

MAKOSZA, M. Two-phase reactions in the chemistry of carbanions and halocarbenes: A useful tool in organic synthesis. **Pure Appl. Chem.**, v. 43, n. 3, p. 439-462, 1975.

MAKOSZA, M. Catalytic method for preparation of dichlorocyclopropane derivatives in aqueous medium. **Tetrahedron Letters**, v. 10, n. 53, p. 4659-4662, 1969.

MANJARREZ, A.; GUZMAN, A. The syntheses of ($\pm$)- β -bisabolene and 2-p-Tolyl-6-methylhepta-1,5-diene. **J. Org. Chem.**, v. 31, n. 1, p. 348-349, 1966.

MEGWER, M.; SCHORNOW, H.G. **Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms**. Berlin: Wiley, VCH, 2001, v. 2, p. 1178.

MINKIN, V. I.; SIMKIM, B. Y.; GLUKHOVTSEV, M. N. Quantum-chemical studies of the structure and reactivity of carbenes. **Russian Chemical Reviews**, v. 58, n. 7, p. 622-635, 1989.

MOISEEV, I. I. Carbene complexes in catalysis. **Russian Chemical Reviews**, v. 58, n.7, p. 682-692, 1989.

MURAHASHI, S-I.; SHIOTA, T.; IMADA, Y. Oxidation of secondary amines to nitrones : 6-methyl-2,3,4,5-tetrahydropyridine N-oxide. **Org. Synthesis**, v. 70, p. 265-268, 1992.

MURAHASHI, S-I.; MITSUI, H.; SHIOTA, T.; TSUDA, T.; WATANABE, S. Tungstate-Catalyzed Oxidation of Secondary Amines to Nitrones, α -Substitution of Secondary Amines via Nitrones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 6, p. 1736-1749, 1990.

MUZART, J. Chromium-Catalyzed Oxidations in Organic Synthesis. **Chem Rev.**, v. 92, n. 1, p. 113-140, 1992.

MUZART, J. Homogeneous Cr^{VI} -catalyzed benzylic, allylic and propargylic oxidations by *tert*-butyl hydroperoxide. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 6, p. 9-20, 2009.

NEMOTO, H.; SHIRAKI, M.; NAGAMUCHI, M.; FUKUMOTO, K. A concise enantiocontrolled total synthesis of (-)- α -bisabolol and (+)-4-epi- α -bisabolol. **Tetrahedron**, v. 34, n. 31 p. 4939-4942, 1993.

NGUYEN, T. B.; MARTEL, A.; DHAL, R.; DUJARDIN, G. 1,3-Dipolar cycloaddition of *N*-substituted dipolarophiles and nitrones: Highly efficient solvent-free reaction. **J. Org. Chem.**, v. 73, n. 7, p. 2621-2632, 2008.

NICOLAOU, K. C.; SNYDER, S. A.; MONTAGNON, T.; VASSILIKOGIANNAKIS, G. The Diels ± Alder reaction in total synthesis. **Angew. Chem. Int.**, v. 41, n. 10, p. 1668-1698, 2002.

OLIVEIRA, C. M.; SILVA, C. C.; COLLINS, C. H.; MARSAIOLI, A. J. Controlling factors determining the selective HSCN addition to double bonds and their application to the synthesis of 7-isothiocyano-7,8- α -dihydro-bisabolene. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 12, n. 5, p. 661-666, 2001.

PADWA, A. Ed., **1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry**, New York: Wiley-Interscience, 1984, v. 2, 277.

PADWA, A.; TROST, B. M.; FLEMING, I., **Comprehensive Organic Synthesis**, Oxford : Pergamon Press, 1991, v. 4, p. 1111.

PATAI, S. **The Chemistry of Amides: Synthesis of Amides**, Part 1, New York: Interscience Publication, 1982, p. 73, S. Supplement F and **The Chemistry of amino, nitroso and nitro compounds and their derivatives**. Part 1, New York: Interscience Publication, 1982, p. 461, S. Supplement F.

PAULI, A. α -Bisabolol from Chamomile: A specific ergosterol biosynthesis inhibitor. **The International Journal of Aromatherapy**, v. 16, n. 1, p. 21-25, 2006.

PETROSYAN, V. E.; NIYAZYMBETOV, M. E. Electrochemical methods for the generation of carbenes and their analogues. **Russian Chemical Reviews**, v. 58, n. 7, p. 644-653, 1989.

PROTOPOPOVA, M. N.; SHAPIRO, E. A. Carbene synthesis and chemical reactions of cyclopropene-3-carboxylate esters—promising intermediates for organic synthesis. **Russian Chemical Reviews**, v. 58, n. 7, p. 667-681, 1989.

REBEK Jr., J.; MCCREADY, R. A new class of epoxidation reagents. **Tetrahedron Letters**, v. 12, n. 12, p. 1001-1002, 1979.

REBEK Jr., J.; MCCREADY, R. New epoxidation reagents derived from alumina and silicon. **Tetrahedron Letters**, v. 20, n. 45, p. 4337-4338, 1979.

SANDLER, S. R.; KARO, W. **Organic Functional Group Preparations**. 2nd ed, New York: Academic Press, Inc.1989, v.3, p. 351.

SCHWARTZ, N. N.; BLUMBERGS, J. H. Epoxidations with m-chloroperbenzoic acid. **J. Org. Chem.**, v. 29, n. 7, p.1976-1979, 1964.

SCHWARTZ, M. A.; SWANSON, G. Stereospecific syntheses of the diastereomeric ($\pm$)- α -bisabolols: A caveat on the assignment of stereochemistry to natural α -bisabolol. **J. Org. Chem.**, v. 44, n. 6, p. 953-958, 1979.

SCOLFORO, J. R. S.; OLIVEIRA, A. D.; DAVID, A. C **Manejo sustentado das candeias *Eremanthus erythropappus* (dc.) e McLeisch *Eremanthus incanus* (Less.) Less.** Universidade Federal de Lavras, UFL: Lavras, MG, Brasil, 2002, p.1-18.

SILVA, C. C.; ALMAGRO, V.; SCHPECTOR, J. Z.; CASTELLANO, E. E.; MARSAIOLI, A. J. An Easy Route to (-)-10(R)-Isothiocyanoaromadendrane and (-)-10(S)-Isothiocyanoalloaromadendrane. **J. Org. Chem.**, v. 59, n. 10, p. 2880-1981, 1994.

SIMIONATTO, E. **Estudo dos Constituintes Químicos de Óleos Voláteis de Plantas Medicinais do Rio Grande do Sul: Isolamento, Determinação, Modificação Estrutural e Atividade Biológica.** Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, UFSM; 2004.

SINGH, M. M.; SZAFRAN, Z.; PIKE, R. M. Microscale chemistry and green chemistry: Complementary pedagogies. **J. Chem. Educ.**, v. 76, n. 12, p. 1684-1686, 1999.

SMITH, L. I. Aliphatic diazocompounds , nitrones, and structurally analogous compounds. **Chem. Rev.**, v. 23, n. 2, p. 193-285, 1938.

STARK, C. J. Epoxidation of olefins by hydrogen peroxide in the presence of tetrachloroacetone. **Tetrahedron Letter**, v. 22, n. 22, p. 2089-2092, 1981.

SZELENYI, I.; ISSAC, O.; THIEMER, K. Pharmacological experiments with compounds of chamomile. **Planta Medica**, v. 35, p. 218-227, 1979.

TAKEUCHI, Y.; FURUSAKI, F. The Chemistry of Isoxazolidines. **Advances in Heterocyclic Chemistry**. 1977, v. 21, p. 207-243.

THEBTARANONTH, C.; THEBTARANONTH, Y. Naturally occurring cyclohexene oxides. **Accounts Chem. Res.**, v. 19, n. 3, p. 84-90, 1986.

TORRADO, S.; AGIS, A.; JIMENEZ, M.; CADORNIGA, R. Effect of dissolution profile and (-)-alpha-bisabolol on the gastrotoxicity of acetylsalicylic acid. **Pharmazie**, v. 50, p. 141, 1995.

TORSSELL, K. B. G. **Organic Nitro Chemistry Series. Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis; Novel Strategies in Synthesis**. New York: VCH Publishers, Inc., 1988.

TROST, B. M.; FLEMING, I.; Eds. **Comprehensive Organic Synthesis**. Oxford: Pergamon Press, 1991, v. 5, Chap 1-9.

TUFARIELLO, J. J. **1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry**. Ed. A. PADWA, New York: Wiley-Interscience, 1984, v. 2, p. 83.

TUFARIELLO, J. J. Alkaloids from nitrones. **Accounts Chem. Res.**, v. 12, n. 11, p. 396-403, 1979.

URONES, J. G.; DÍEZ, D.; MARCOS, I. S.; BASABE, P.; LITHGOW, A. M.; MORO, R. F.; GARRIDO, N. M.; ESCARCENA, R. The Use of acyclic monoterpenes in the preparation of β -pyrones: Synthesis of the right-hand fragment of usneidone. **Tetrahedron**, v. 51, n. 12, p. 3691-3695, 1995.

VAN AMUN, S. D. An approach towards teaching green chemistry fundamentals. **J. Chem. Educ.**, v. 82, n. 11, p. 1689-1692, 2005.

VIG, O. P.; BARI, S. S.; SHARMA, S. D.; LAL, M. Terpenoids, Synthesis of 2-hidroxy-6-methyl-2-(4'-methyl Δ^3 -cyclohexenyl)hept-5-ene-4-one (α -bisabolol-3-one) and its conversion to deodarone. **Indian Journal Chemistry Section B-Organic Chemistry including Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 12, p. 929-931, 1976.

VILLEGAS, L. F.; MARÇALO, A.; MARTIN, J.; HERNADEZ, I. D.; MALDONADO, H.; VAISVERG, A. J.; HAMMOND, G. B. (+)-*epi*- α -bisbolol is the wound-healing principle of *Peperomia galioides*: Investigation of the in vivo wound-healing activity of related terpenoids. **J. Natural Products**, v. 64, n. 10, p. 1357-1359, 2001.

WHITMORE, F.; PEDLOW, G. W. Δ^2 -Cyclohexenone and related substances. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 63, n. 3, p. 758-760, 1941.

WOODWARD, R. B.; HOFFMANN, R. The Conservation of Orbital Symmetry. **Angew. Chem. Int.**, v. 8, p. 781, 1969.

YAROVAYA, O. I.; SALOMATINA, O. V.; KORCHAGIMNA, D. V.; POLOVINKA, M. P.; BARKHASH, V. A. Transformations of 6,7-epoxy derivatives of citral and citronellal in various acidic media. **Russian Journal of Org. Chem.**, v. 38, n. 11, p. 1594-1605, 2002.

ZHANG, Z. H.; HU, J. Y. Cobalt(II) chloride-mediated synthesis of β -enamino compounds under solvent-free conditions. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 17, n. 7, p. 1447-1451, 2006.

ZUEV, P. S. Spectroscopic study of carbenes in low-temperature matrices.
Russian Chemical Reviews, v. 58, n. 7, p. 636-643, 1989.

APÊNDICES

APÊNDICE A: Análise Instrumental do Bisabolol

Fig. A.1- FT-IR do Bisabolol puro

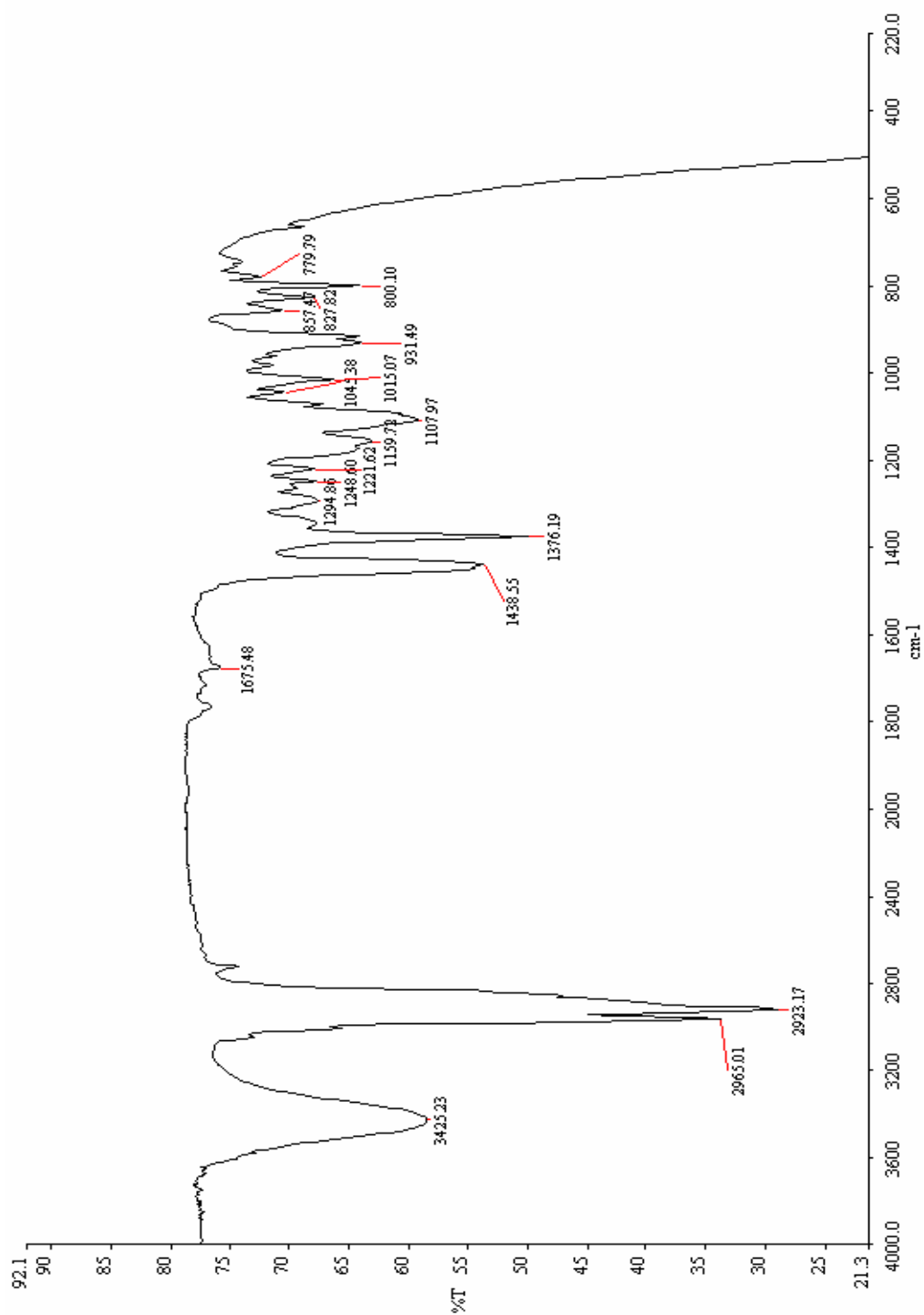


Fig. A.2 RMN –Bisabolol Puro

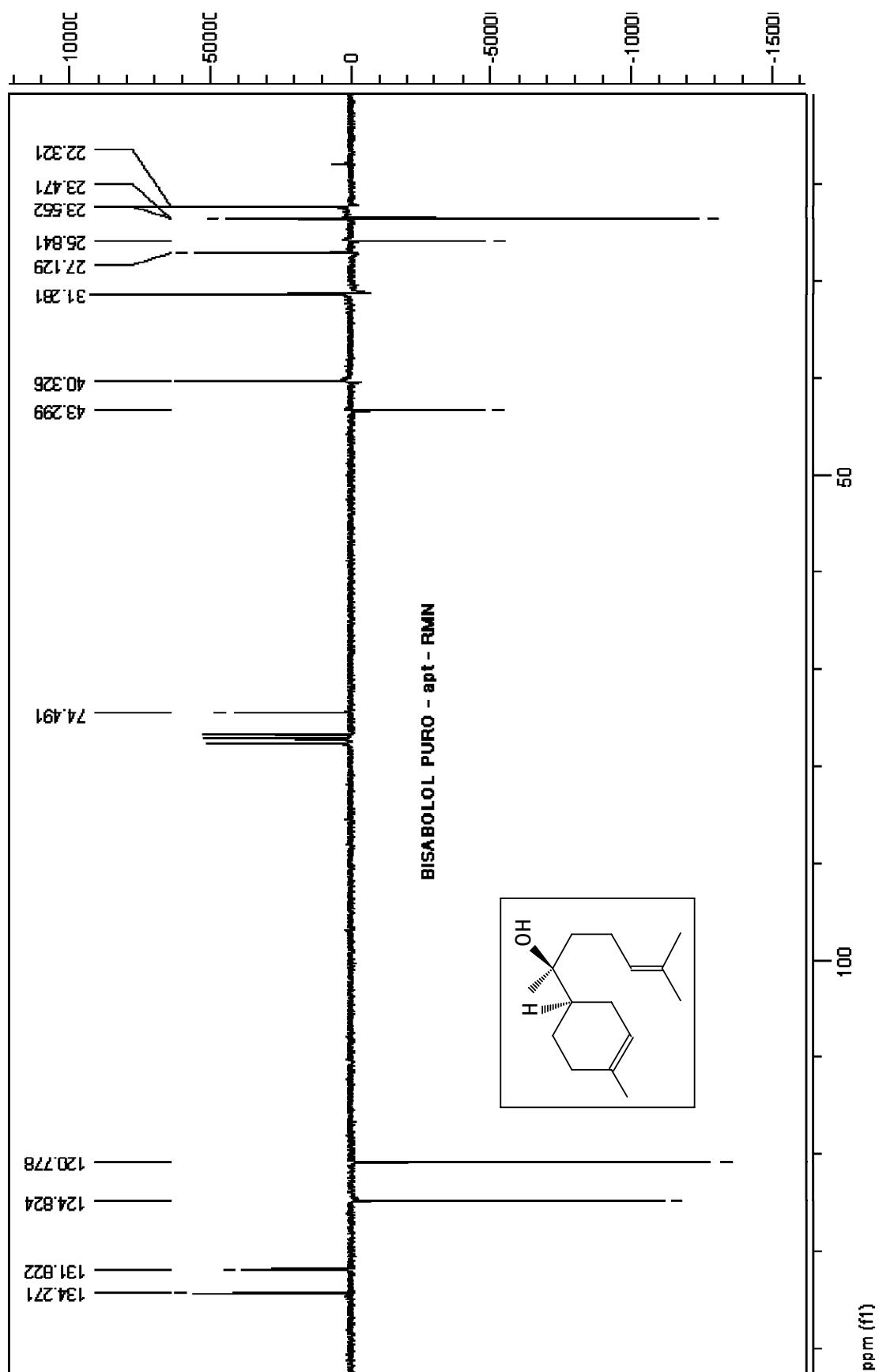
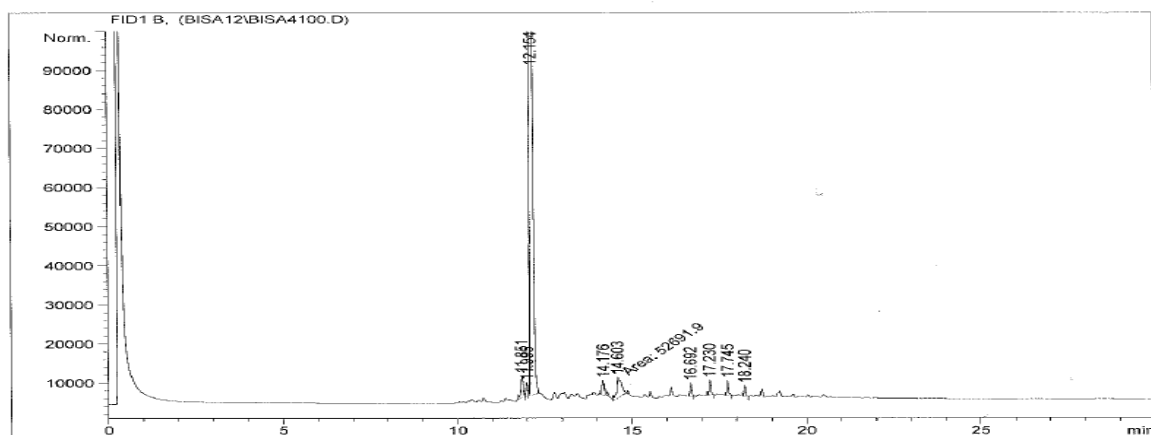


Fig. A.3 Cromatograma do Bisabolol puro.



Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 2020.80000 [%] (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 B,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area counts*s	Height [counts]	Area %
1	11.851	BV	0.0668	2.47848e4	5689.79541	1.08494
2	11.995	VV	0.0611	1.33651e4	3617.80054	0.58505
3	12.154	VB	0.0624	2.12393e6	5.33470e5	92.97404
4	14.176	BB	0.0755	1.86776e4	3791.94165	0.81760
5	14.603	MM	0.1661	5.26919e4	5286.78076	2.30656
6	16.692	PB	0.0561	1.23042e4	3410.68506	0.53861
7	17.230	BB	0.0575	1.45188e4	3890.99561	0.63555
8	17.745	PB	0.0575	1.44803e4	3884.31689	0.63387
9	18.240	PP	0.0570	9681.04395	2753.79883	0.42378

Totals : 2.28444e6 5.65797e5

APÊNDICE B: Análise Instrumental, aminação redutora, nitronas, isoxazolidinas

Fig. B.1 RMN da amina secundária: 1,2,3,4-Tetraidroisoquinolina

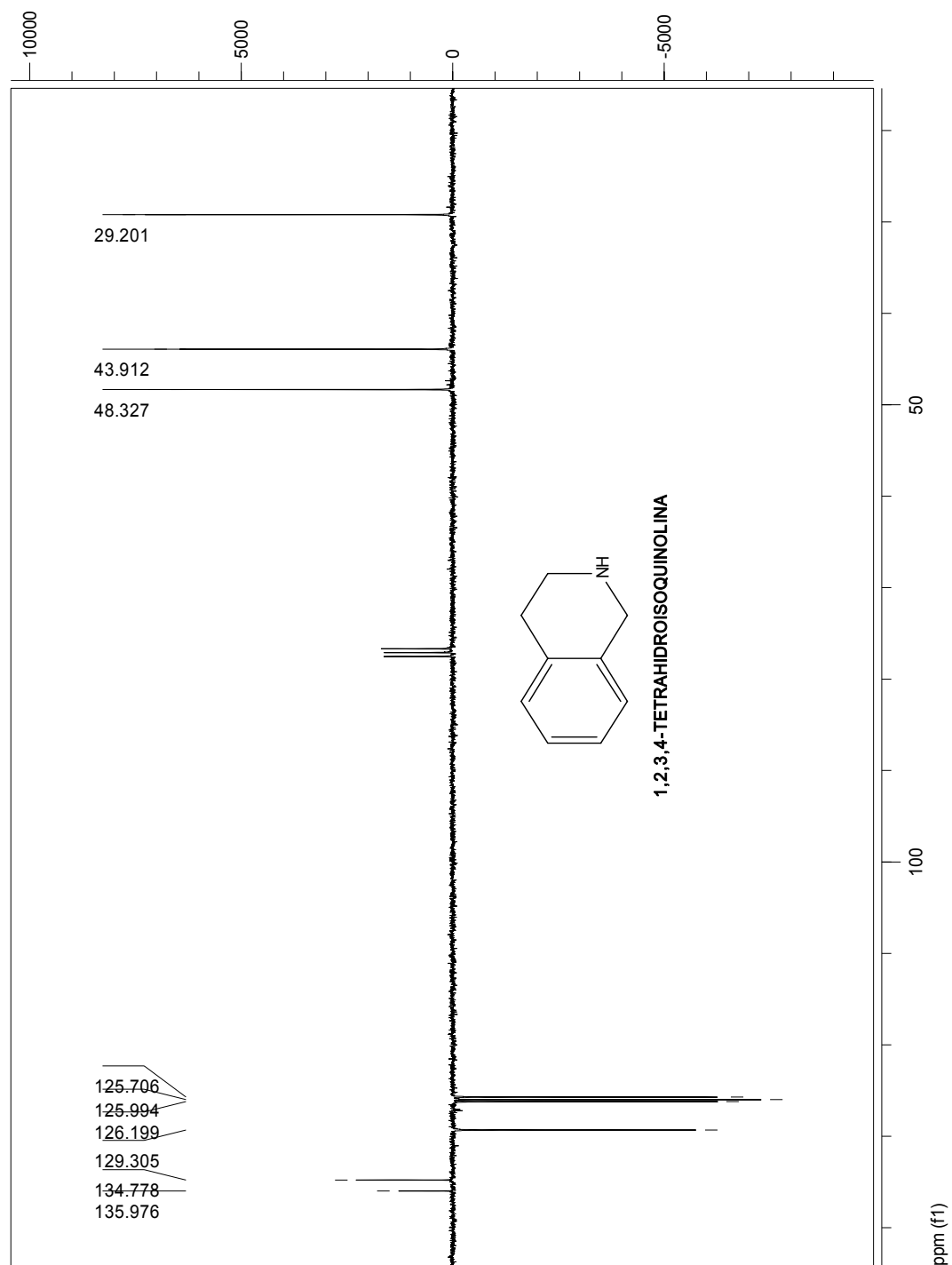


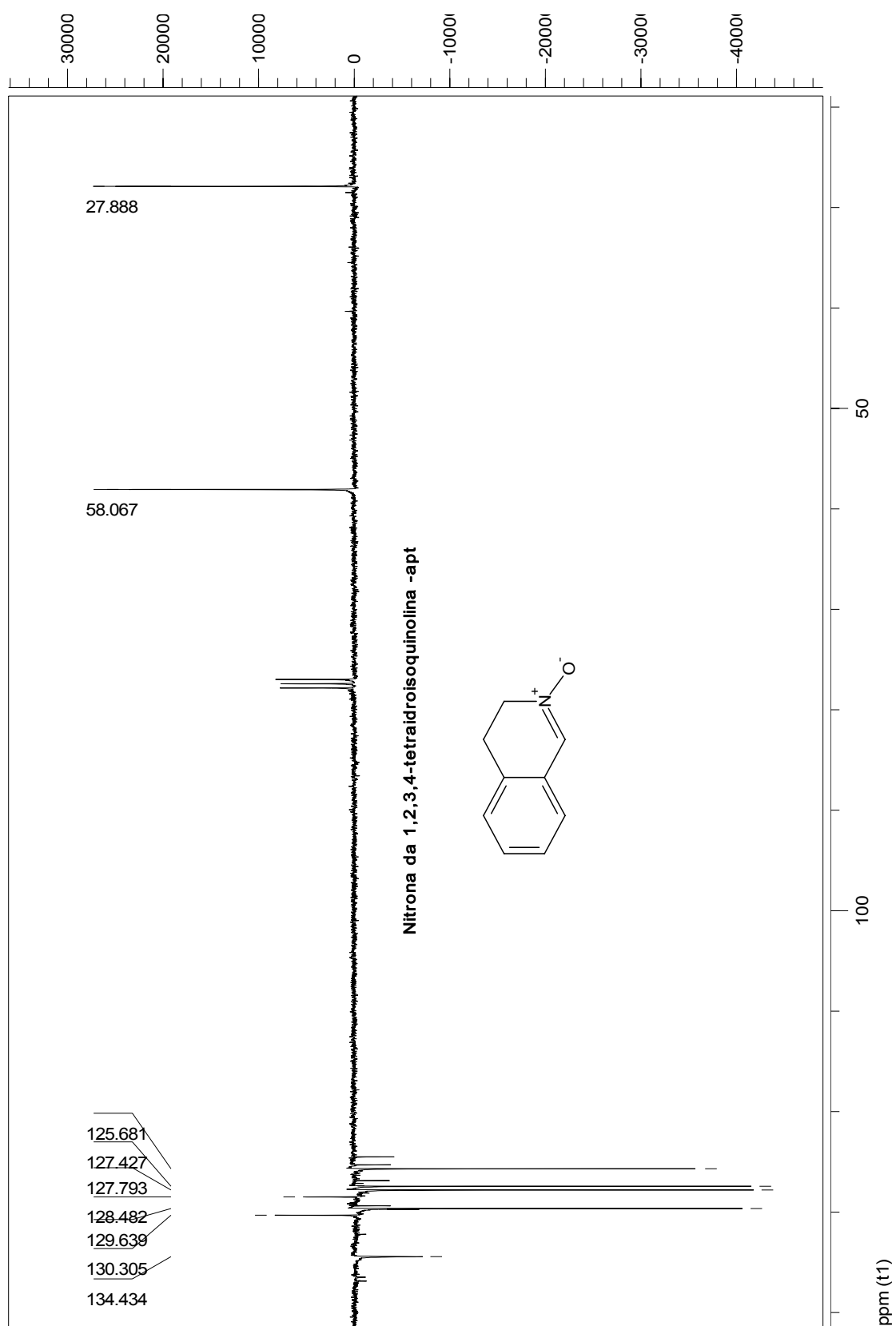
Fig. B.2 RMN da Nitrona da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina.

Fig. B.3 RMN da Isoxazolidina do butil vinil éter

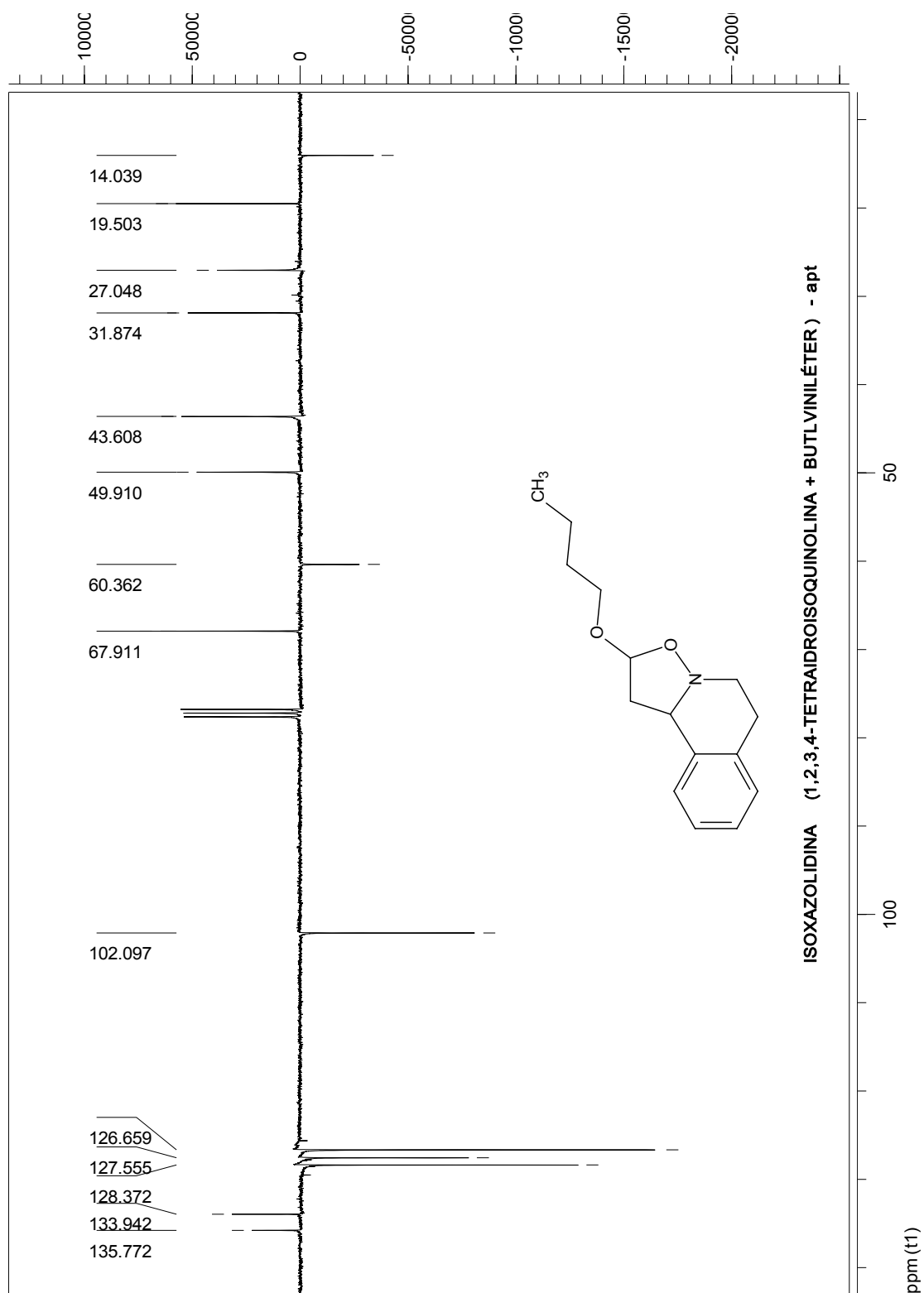
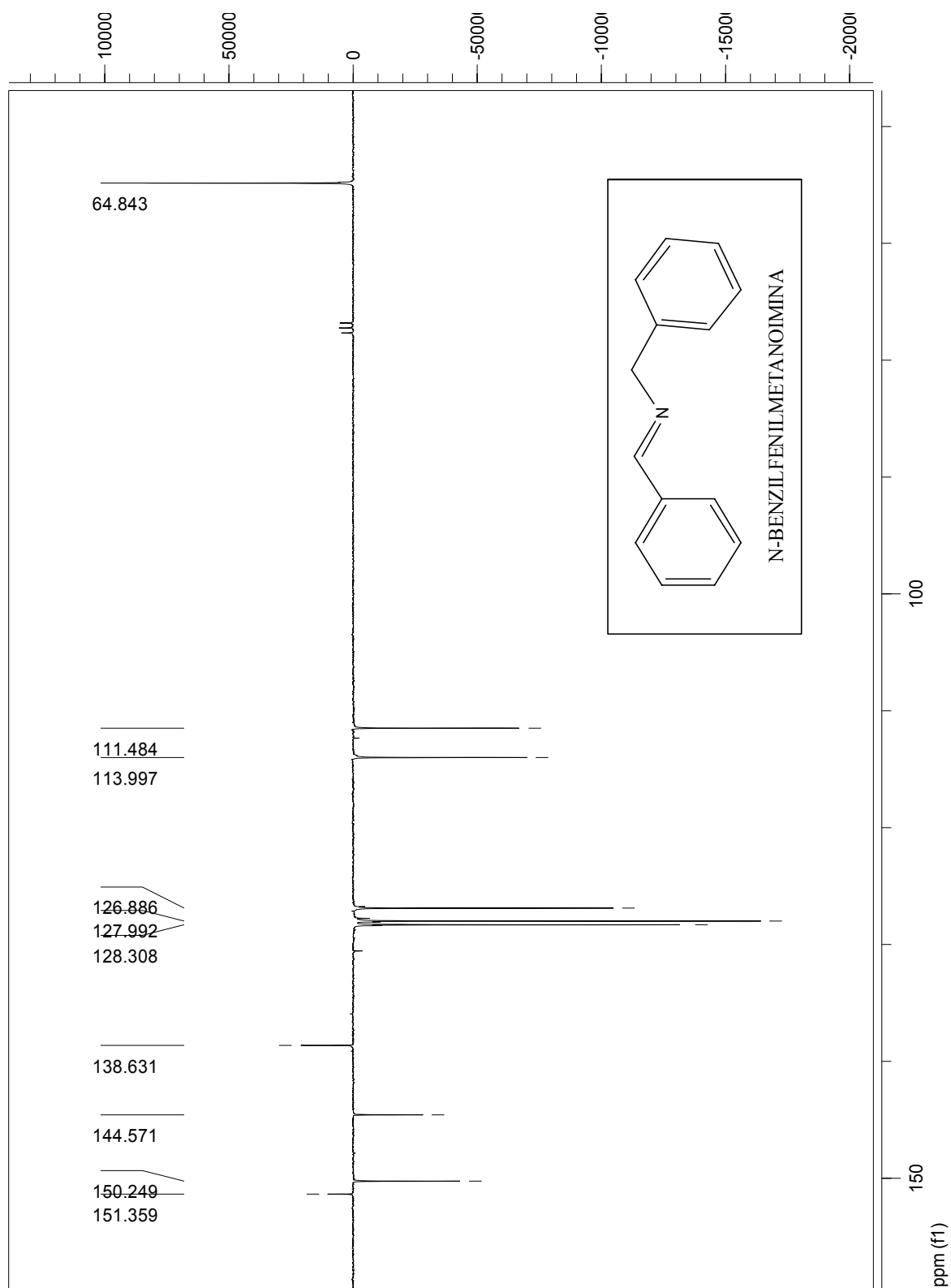


Fig. B.4 RMN da N-benzilfenilmetanoamina.



Espectro B.5 RMN da Dibenzilamina

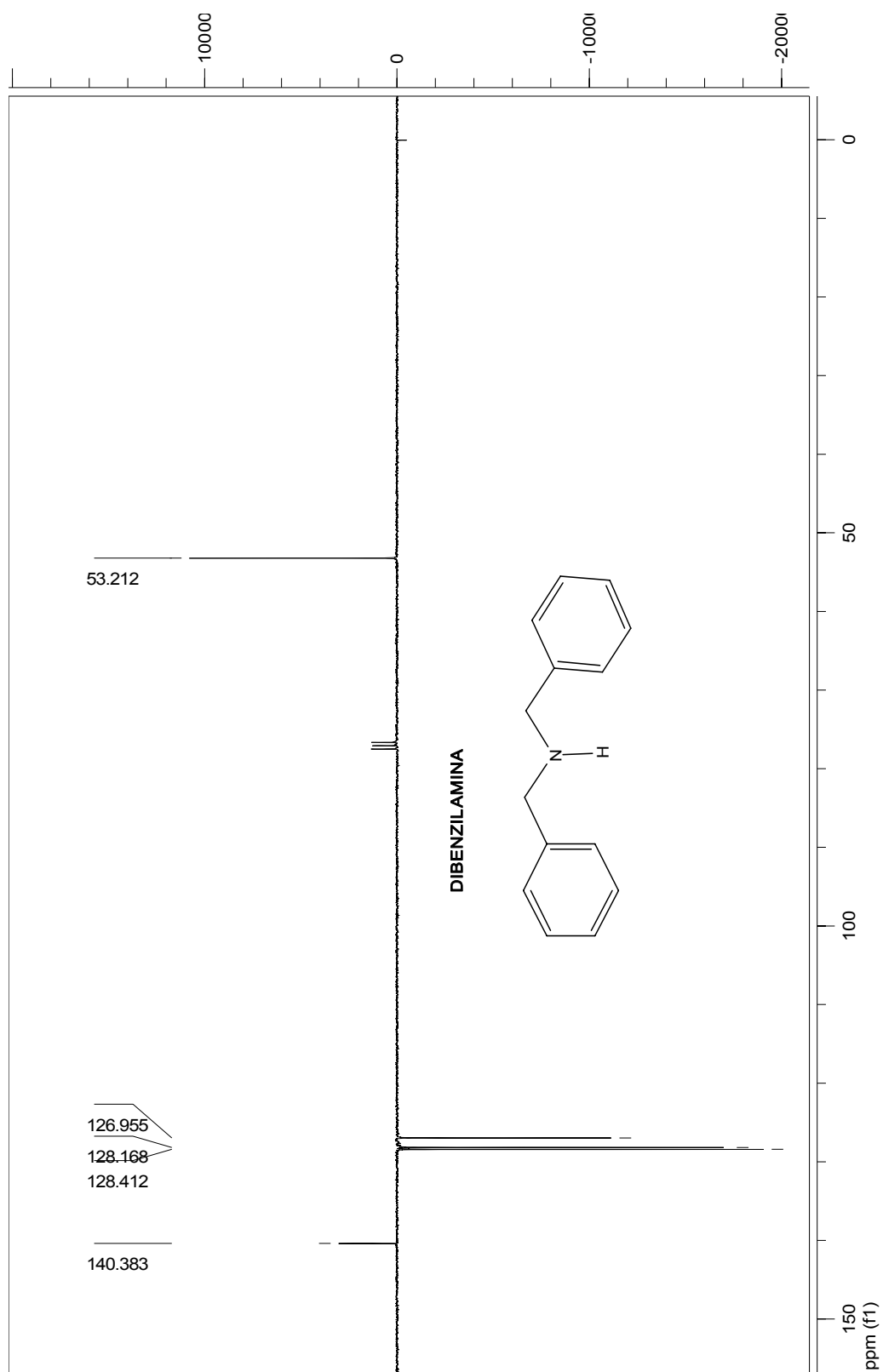


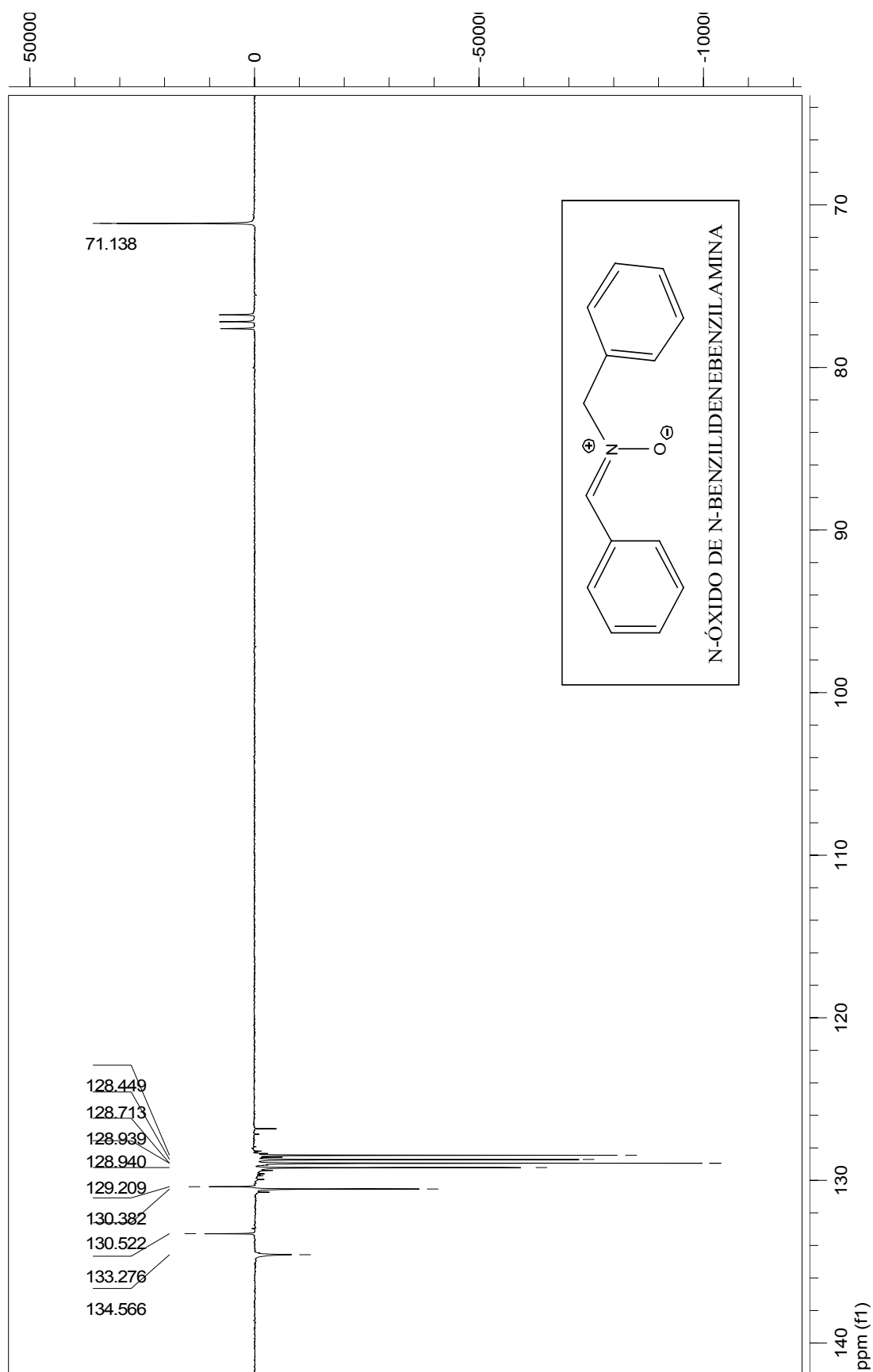
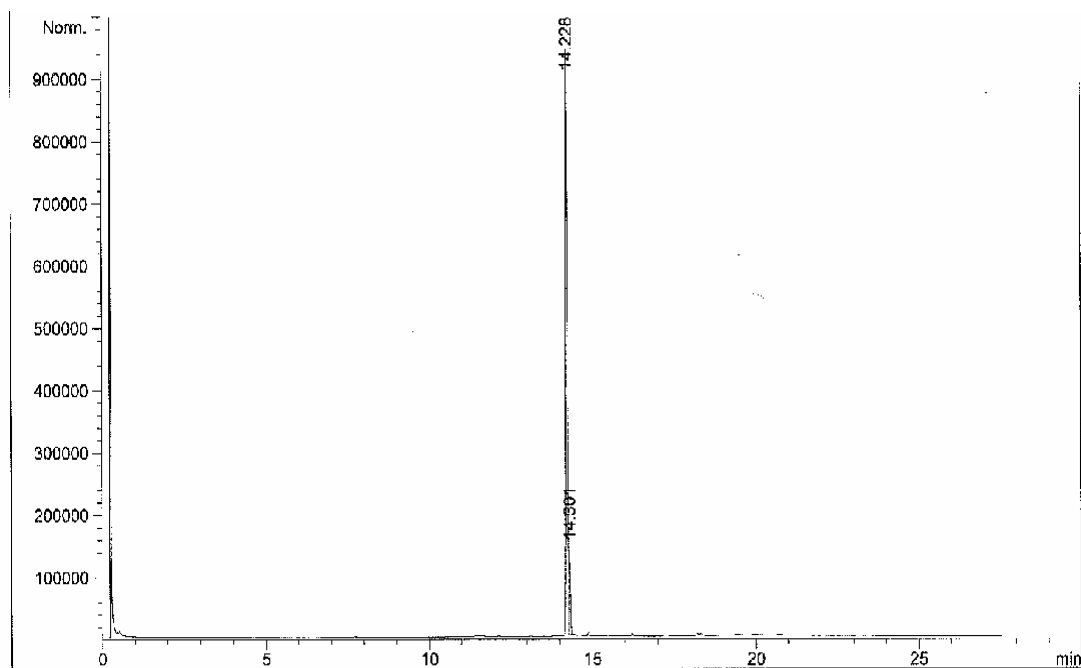
Fig. B. 6 RMN do N-óxido de benzilidenobenzilamina.

Fig. B.7 CG da Isaxozolidina do Butil vinil éter.

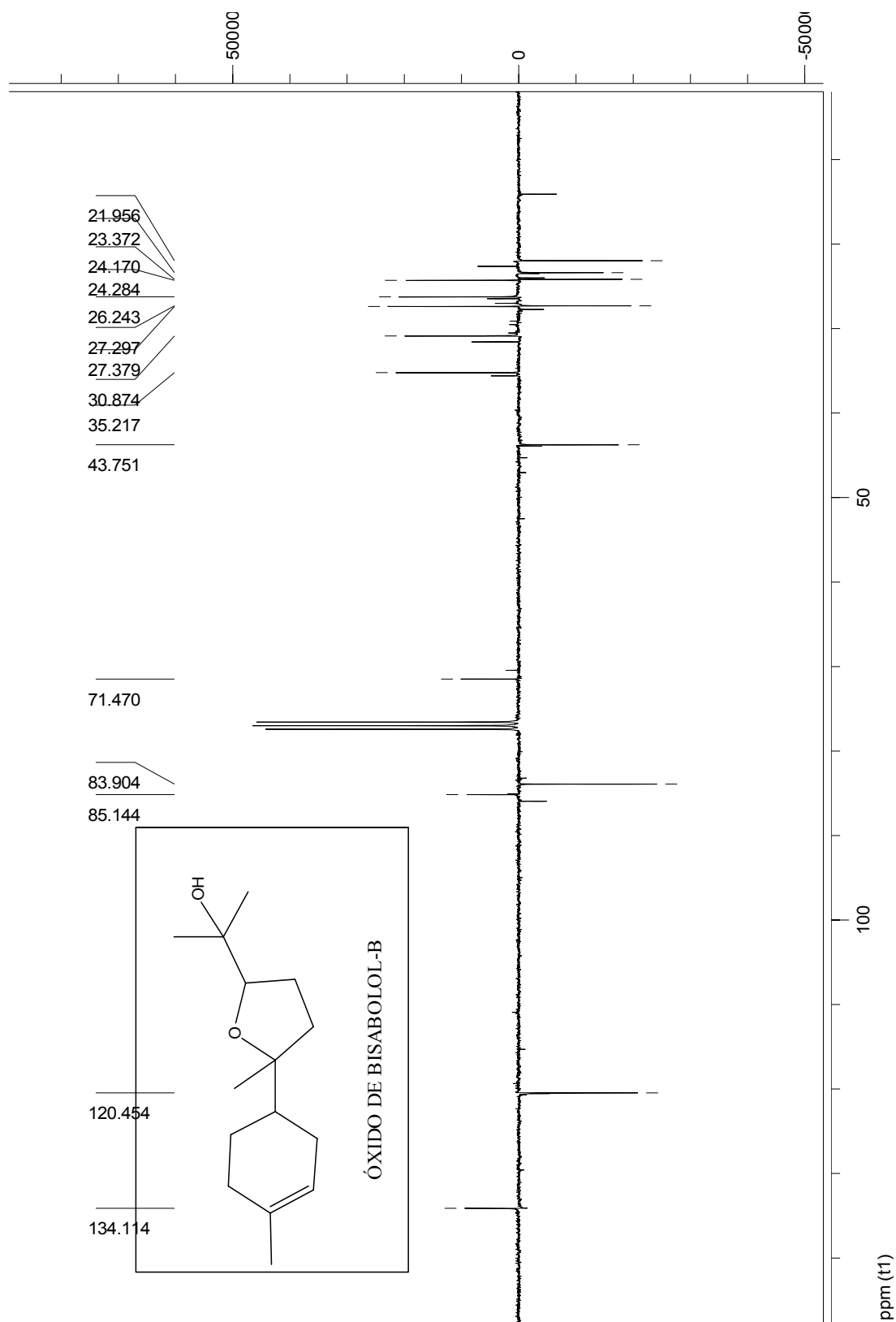


=====
 Area Percent Report
 =====

Sorted By : Signal
 Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000
 Sample Amount : 2020.80000 [%] (not used in calc.)
 Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 B,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area counts*s	Height [counts]	Area %
1	14.228	BV	0.0536	3.19078e6	9.39207e5	88.78271
2	14.301	V3	0.0427	4.03141e5	1.43756e5	11.21729

APÊNDICE C : Análise Instrumental dos óxidos de Bisabolol.**Fig. C.1 RMN do Óxido de Bisabolol B, purificado em coluna de sílica.**

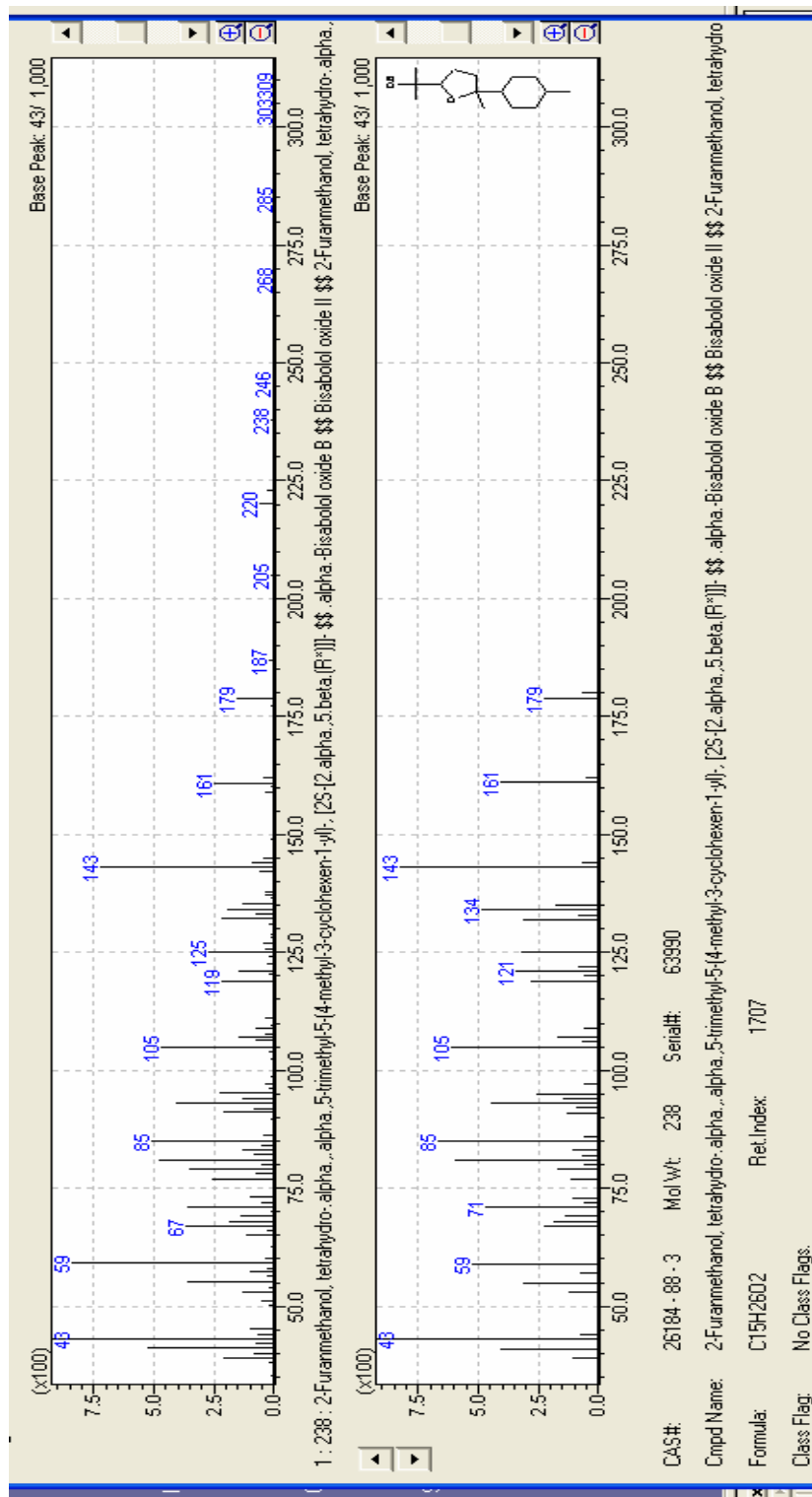


Fig. C.3 RMN do Epóxido do óxido de Bisabolol B, purificado em coluna de sílica.

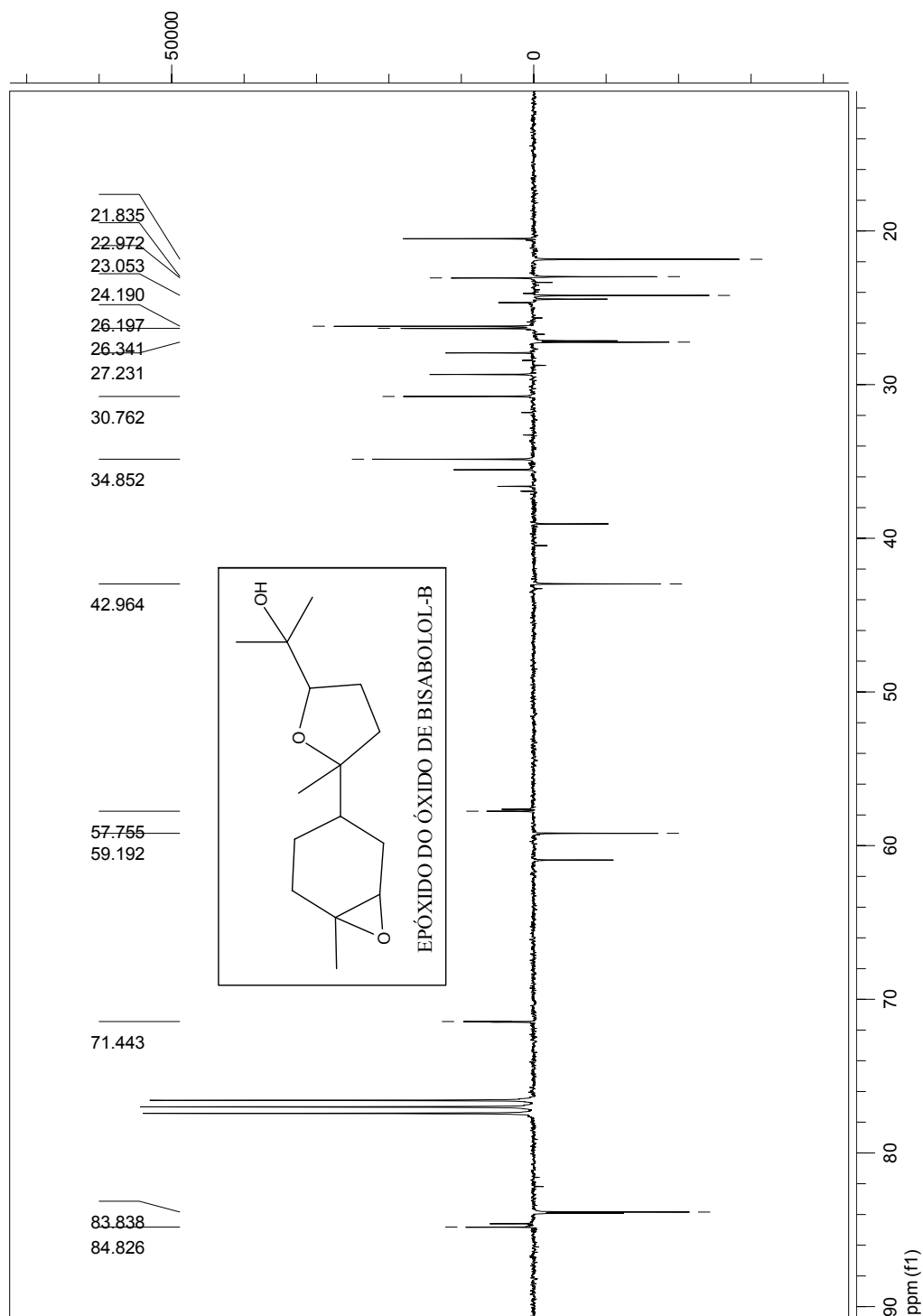
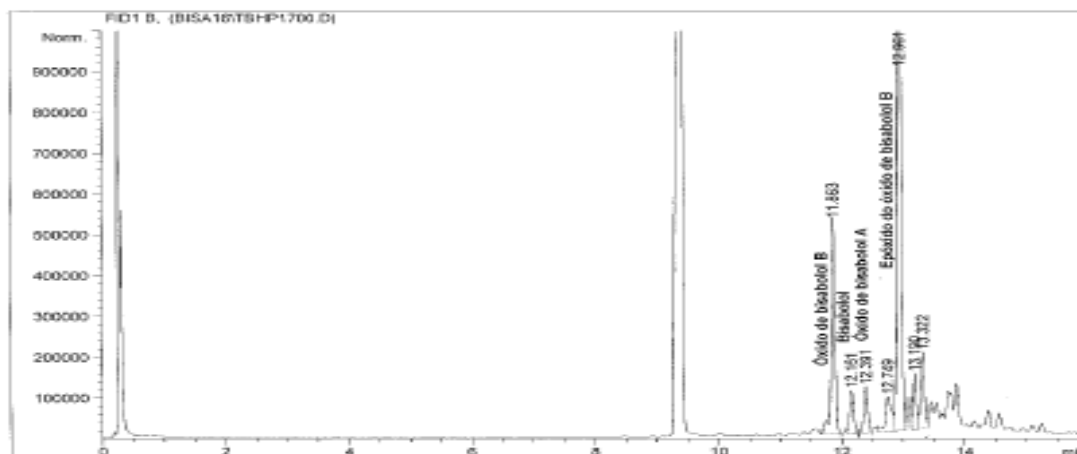


Fig. C.4 CG dos produtos da reação com TBHP, relação molar 1:2.



Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 2020.80000 [%] (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 B,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area counts*s	Height [counts]	Area %
1	11.863	VB	0.0677	2.31318e6	5.22258e5	20.80342
2	12.161	BP	0.0724	4.72240e5	1.05055e5	4.24705
3	12.391	VV	0.0707	4.85145e5	1.11539e5	4.36312
4	12.749	VV	0.0530	5.49027e5	8.31639e4	4.93763
5	12.961	VV	0.0680	6.02233e6	1.35039e6	54.16140
6	13.190	VV	0.0566	5.14118e5	1.34496e5	4.62368
7	13.322	VV	0.0640	7.63191e5	1.85535e5	6.86370

Totals : 1.11192e7 2.49244e6

Fig. C. 5 CG do Epóxido do óxido de Bisabolol B, purificado em coluna de sílica.

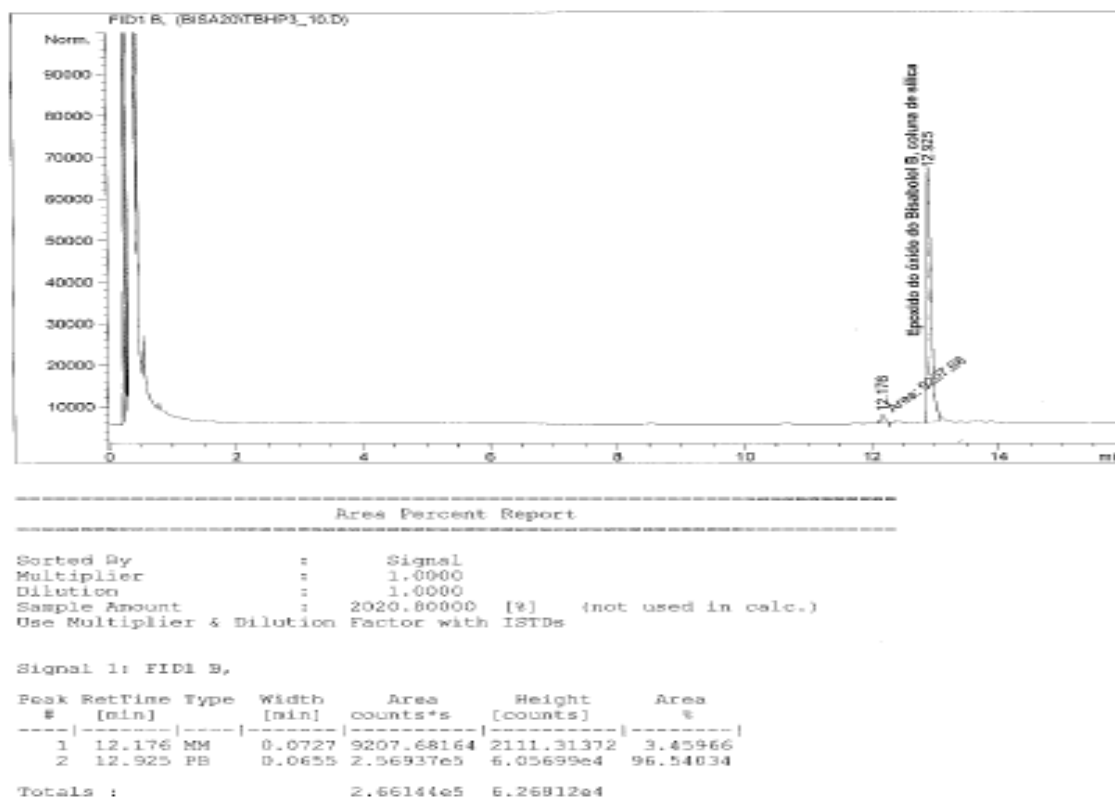


Fig. C.6 CG dos produtos da reação com mCPBA, relação molar 1: 1,5.

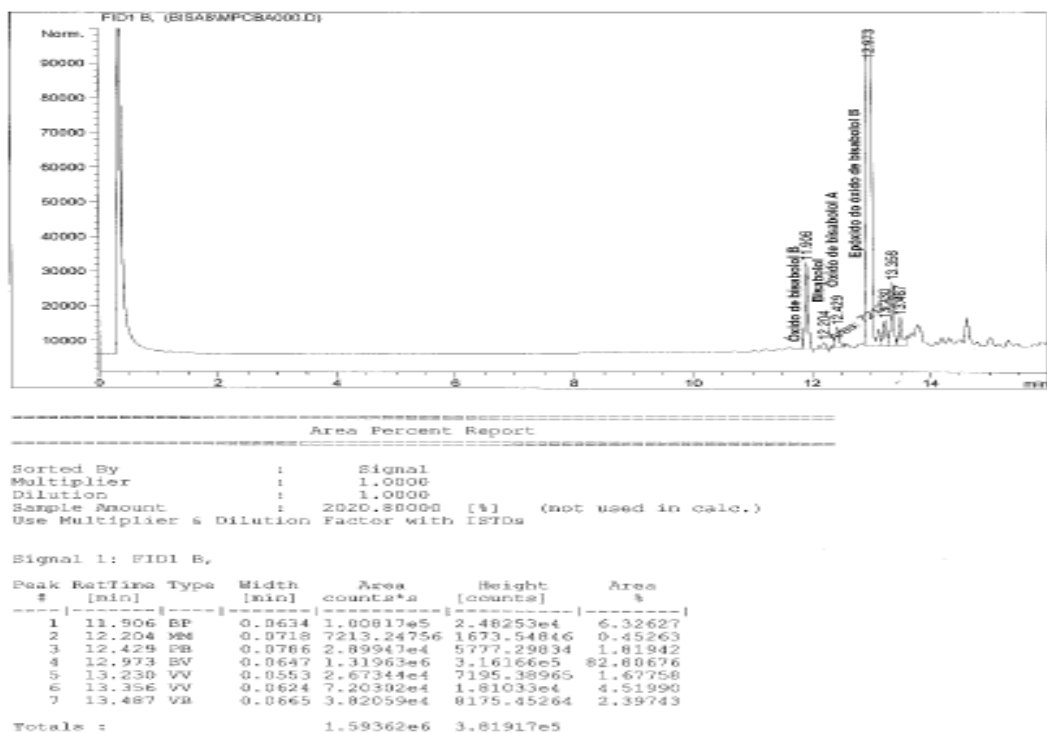


Fig. C.7 CG do óxido de Bisabolol B, purificado em coluna de sílica.

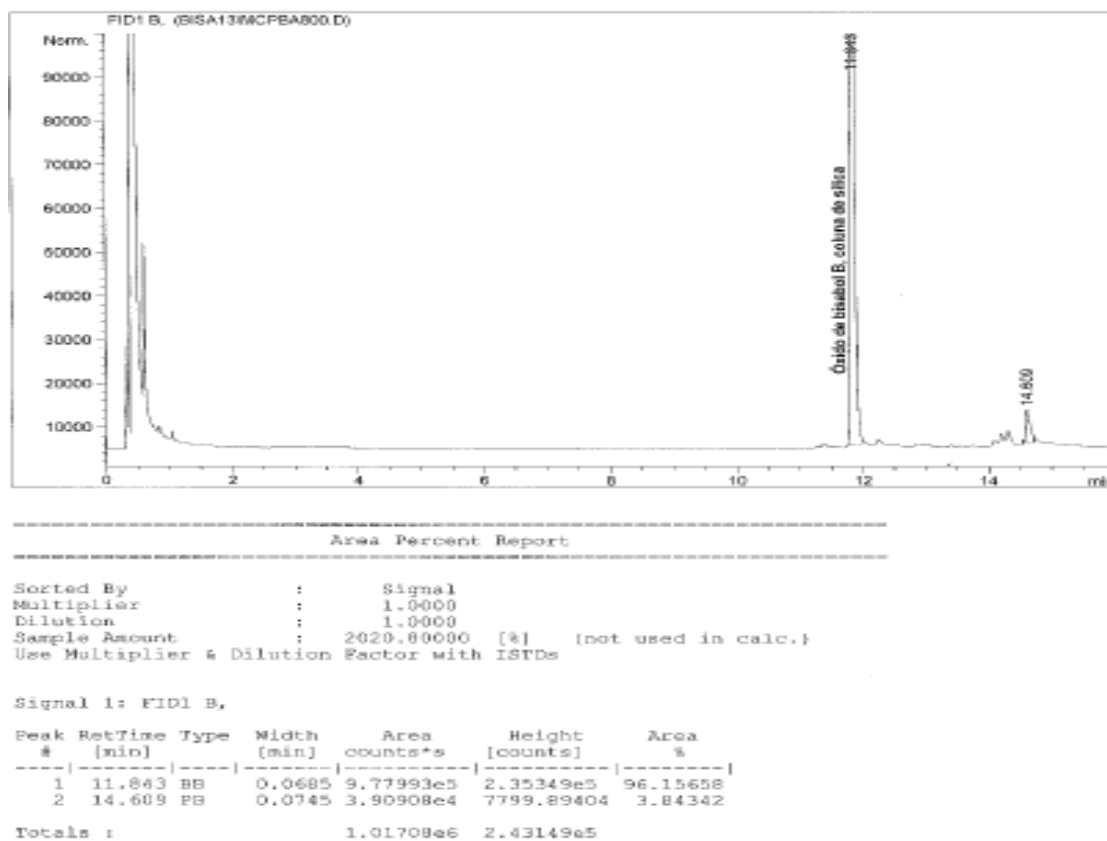


Fig. C.8 CG-MS do óxido de Bisabolol A, Reação com TBHP, pico em 12,4 minutos, correlação 75 %

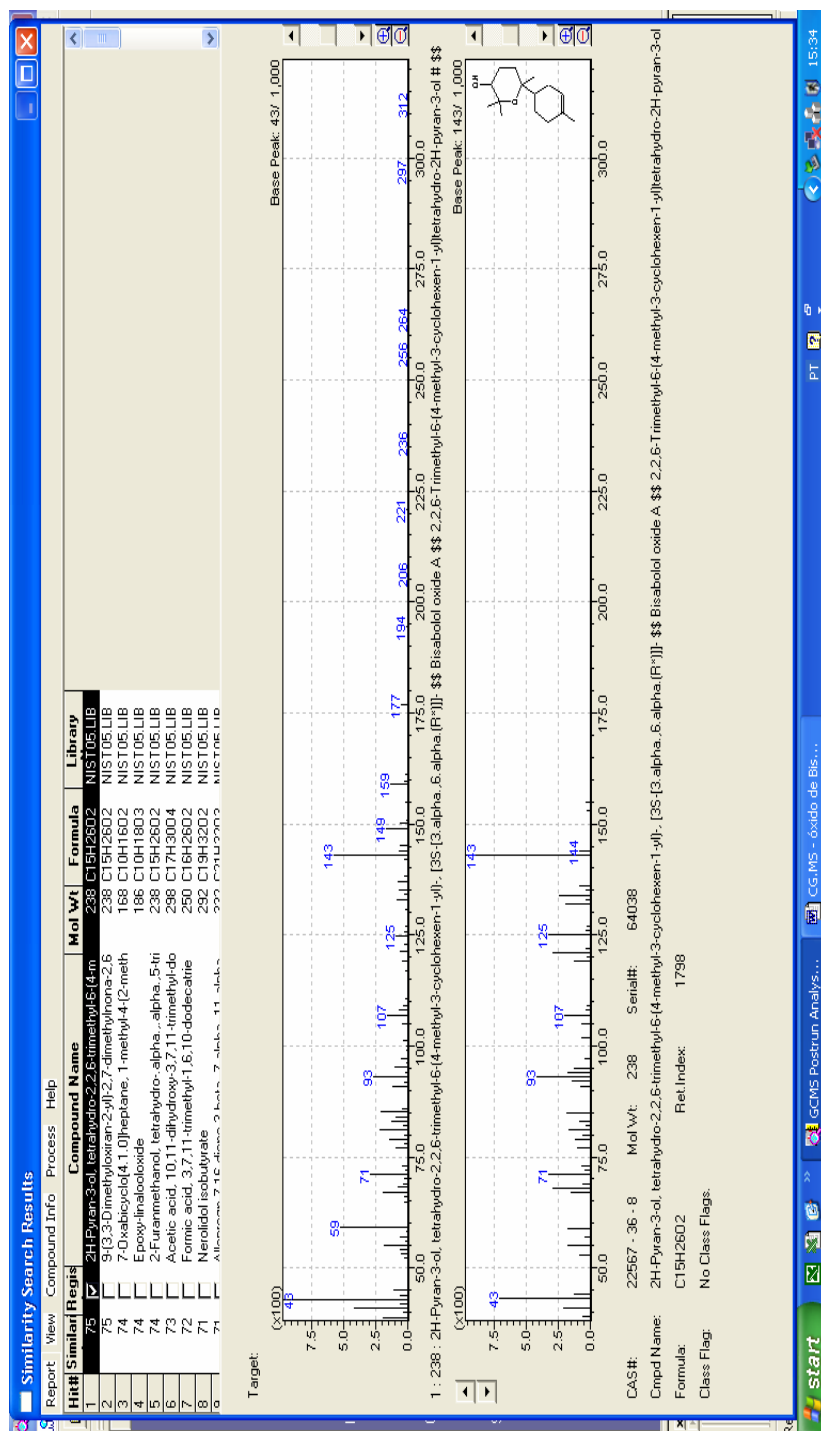


Fig. C.9 CG teste hidrólise(24 h, 50°C) do epóxido do óxido de Bisabolol B.

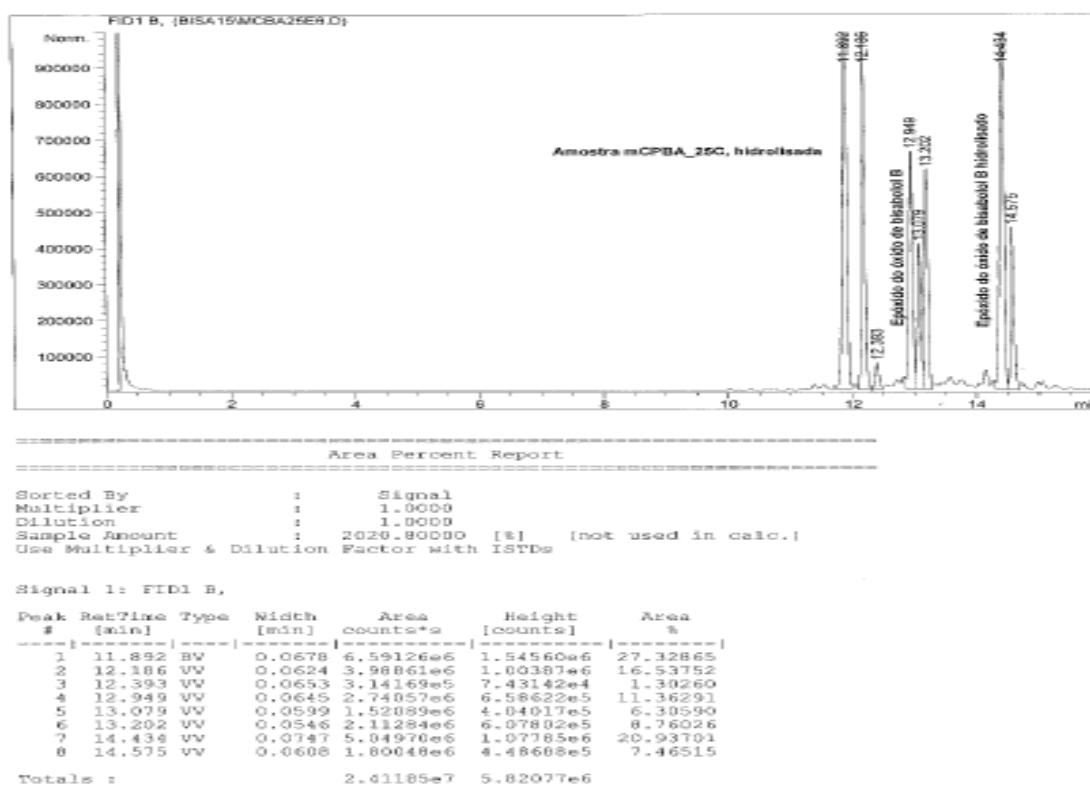
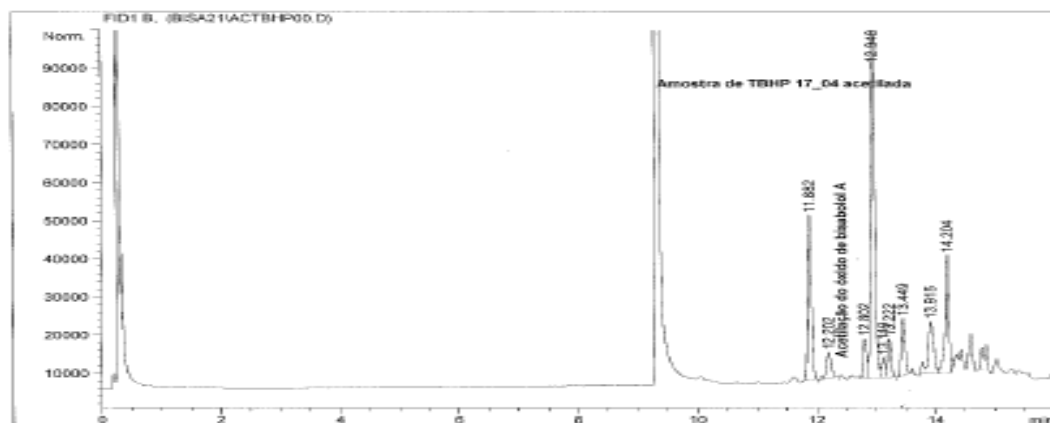


Fig. C.10 CG amostra acetilada, acetilação do óxido de Bisabolol A (pico 12,4 minutos) .



Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 2020.80000 (%) (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 B,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area counts*s	Height [counts]	Area %
1	11.882	BB	0.0650	1.91309e3	4.31501e4	16.38965
2	12.202	PP	0.0872	3.78768e4	6781.40381	3.42392
3	12.802	PV	0.0624	4.09796e4	1.03004e4	3.70440
4	12.948	VV	0.0648	4.91411e3	1.17470e5	44.42169
5	13.119	VV	0.0647	2.28376e4	5257.93896	2.06443
6	13.222	VB	0.0586	3.83561e4	1.00237e4	3.46725
7	13.449	PB	0.0703	6.65974e4	1.48467e4	6.02015
8	13.915	BV	0.1055	9.01355e4	1.35645e4	8.14790
9	14.204	VV	0.0653	1.36738e5	3.09655e4	12.36060

Totals : 1.10624e6 2.52360e5

APÊNDICE D : Análise Instrumental da Cetona de Bisabolol.

Fig. D.1 Infravermelho (FT-IR): Cetona do Bisabolol (produto purificado)

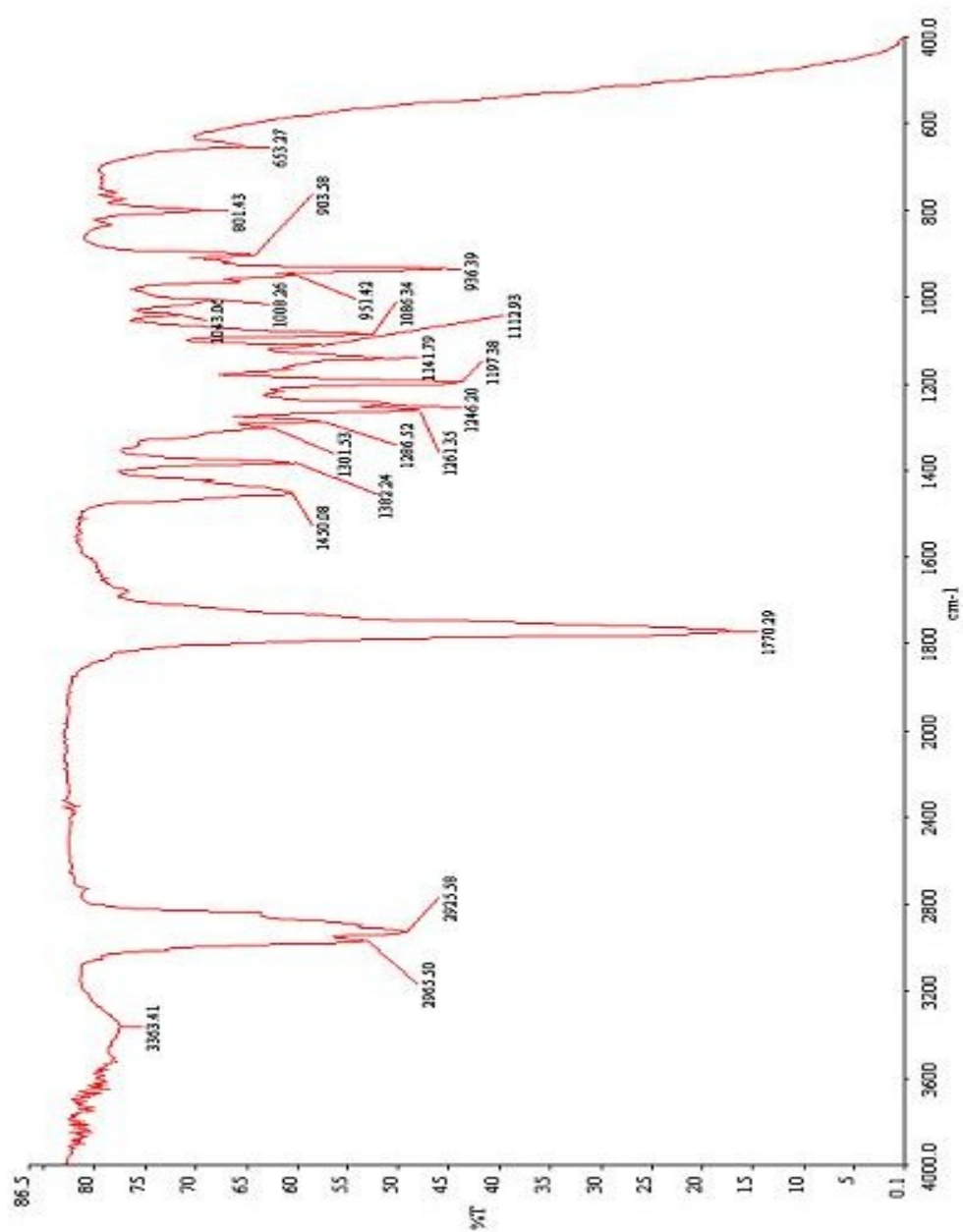


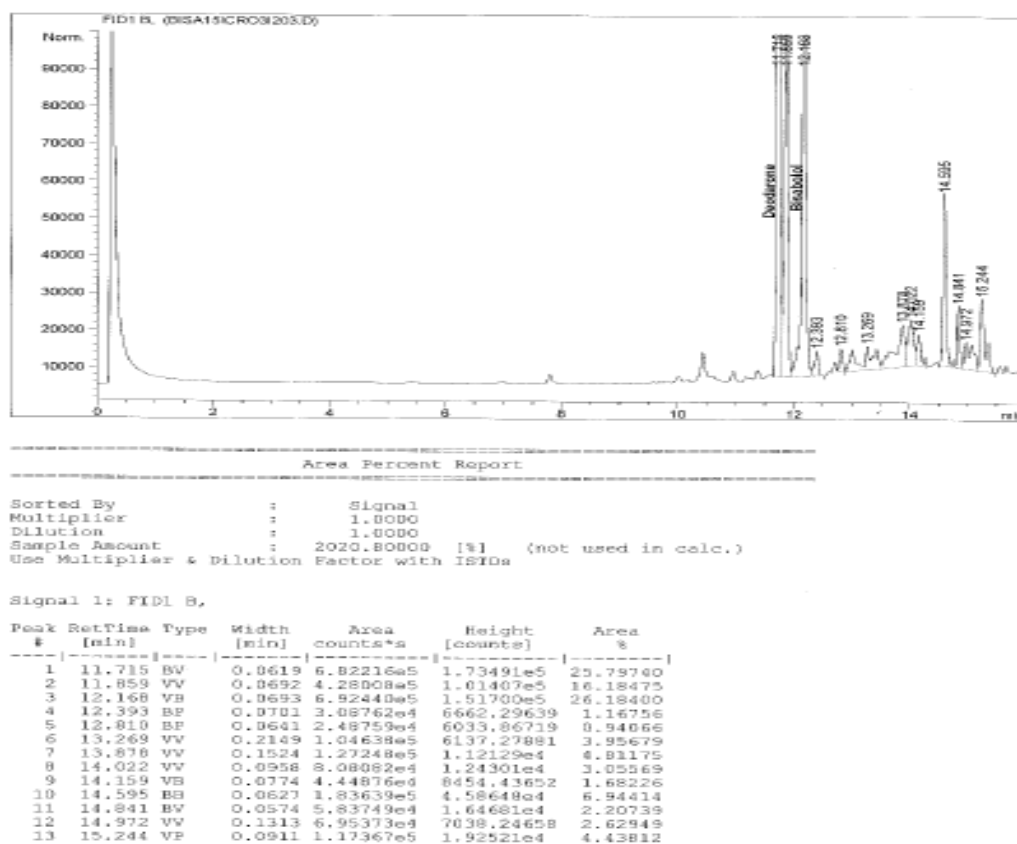
Fig. D.2 CG produtos da reação com CrO₃, relação molar 1:2.

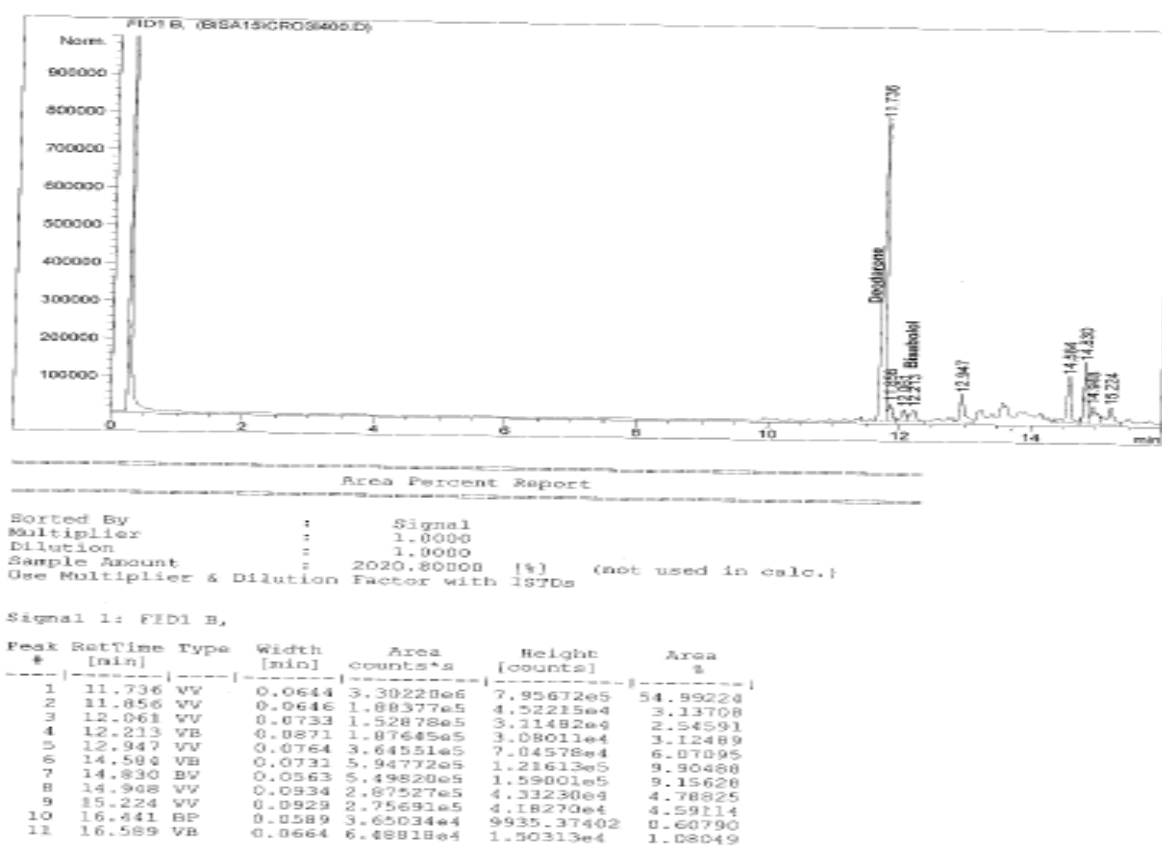
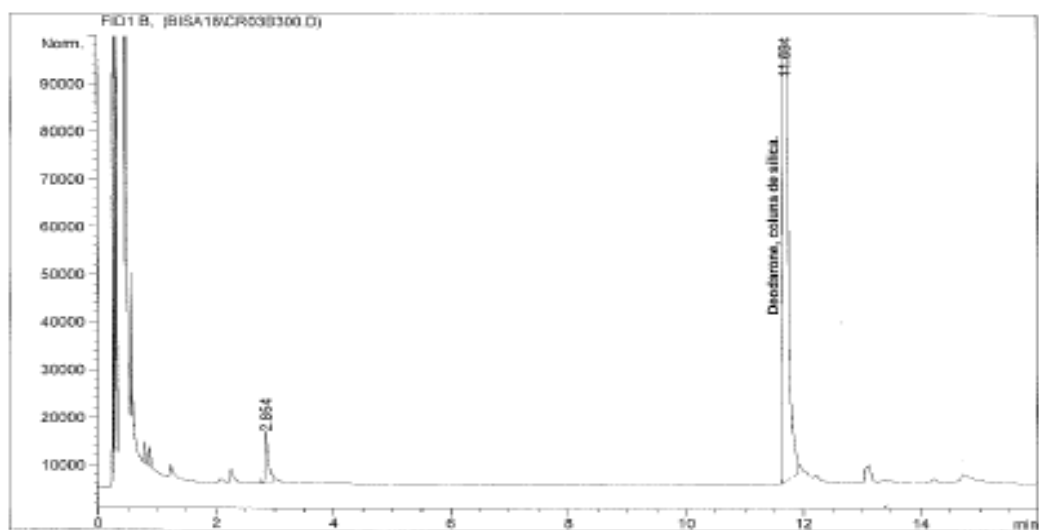
Fig. D.3 CG produtos da reação com CrO₃, relação molar 1:4.

Fig. D.4 CG do Deodarone, purificado em coluna de sílica.

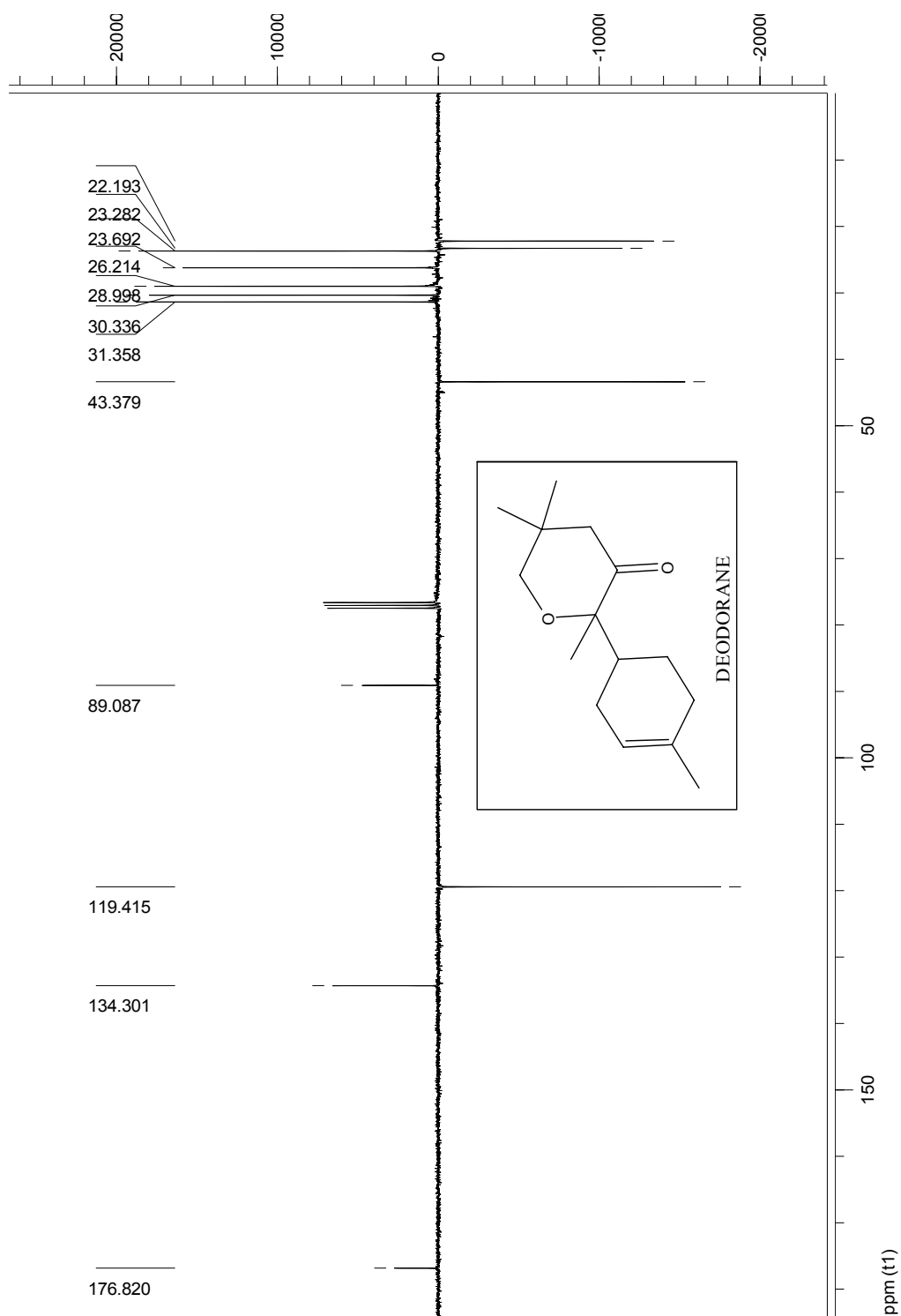


Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 2020.80000 [%] (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 B,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area counts*s	Height [counts]	Area %
1	2.854	PB	0.0674	4.39089e4	9970.63965	3.51550
2	11.694	PB	0.0640	1.20510e6	2.92750e5	96.48450

Fig. D.5 RMN Deodorone, purificado em coluna de sílica.

APÊNDICE E: Análise Instrumental Diclorociclopropanação.

Fig. E.1 RMN do Tetraclorodieciclopropano do bisabolol

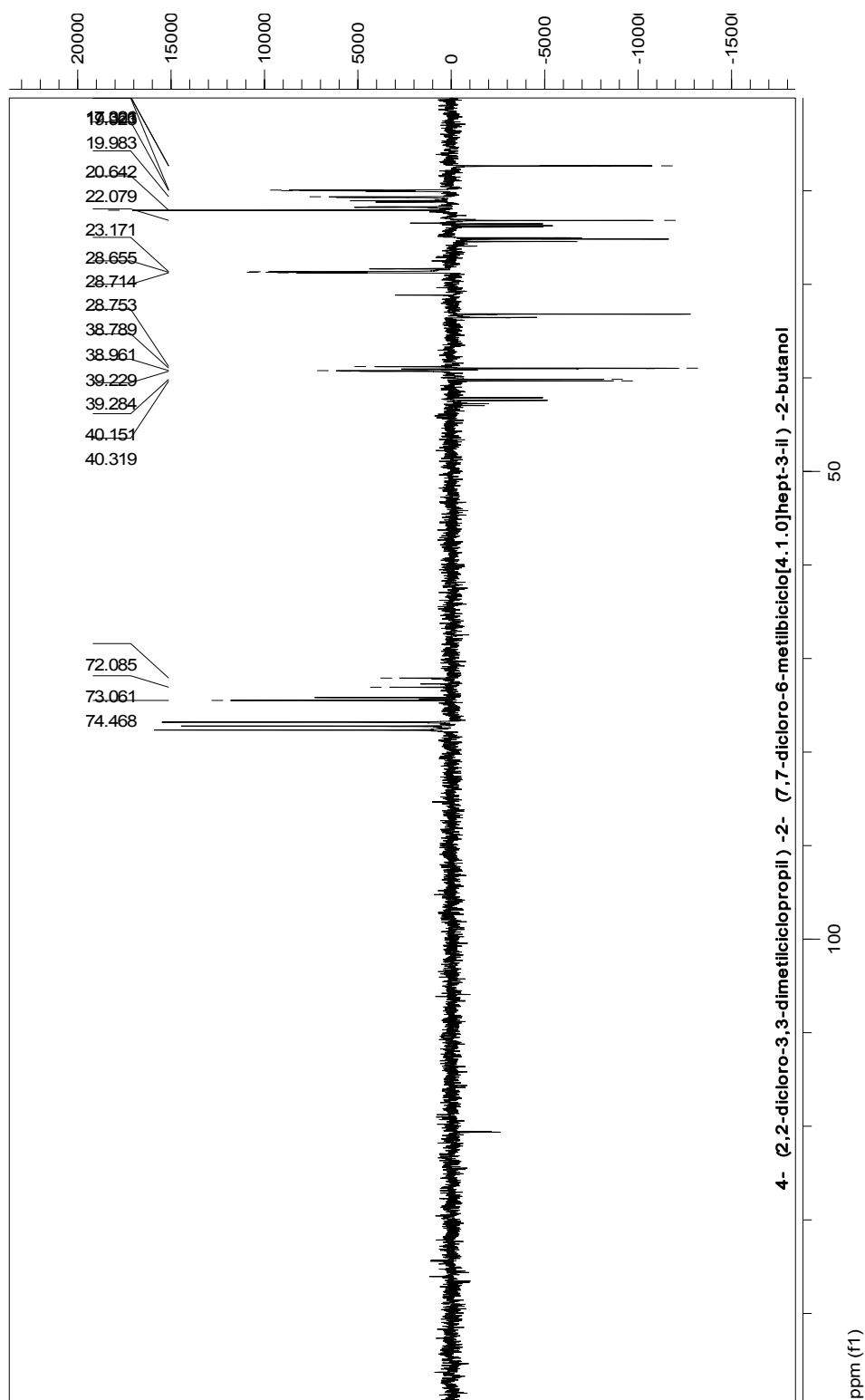
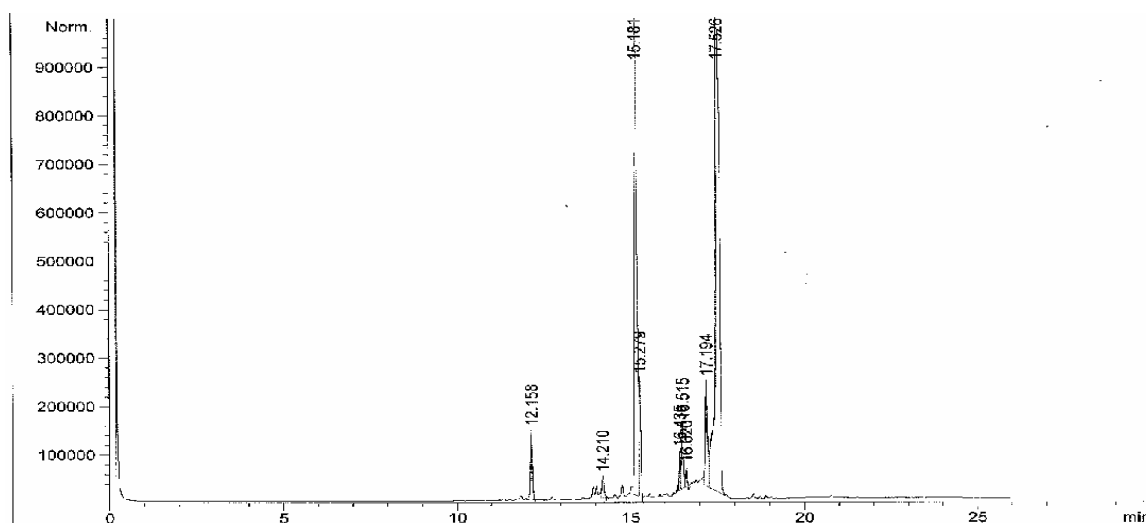


Fig. E.2 CG do Tetraclorociclopropano do bisabolol



Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 2020.80000 [%] (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 B,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area counts*s	Height [counts]	Area %
1	12.158	BP	0.0606	3.50157e5	1.43849e5	3.07196
2	14.210	BB	0.0631	1.93043e5	4.38536e4	1.07791
3	15.279	BV	0.0730	5.24943e6	1.07460e6	29.31172
4	15.279	VP	0.0416	6.68543e5	2.46931e5	3.73300
5	16.435	BV	0.0487	2.56571e5	8.14896e4	1.43264
6	16.515	VV	0.0567	4.92824e5	1.34641e5	2.75183
7	16.620	VP	0.0433	1.07547e5	6.28268e4	0.60052
8	17.194	BV	0.0698	1.00696e6	2.18428e5	5.62264
9	17.526	VP	0.1021	9.33391e6	1.27207e6	52.39778

APÊNDICE F : Simulação de Espectros de RMN

Fig. F.1 Simulação RMN, 1,2,3,4-Tetraidroisoquinolina

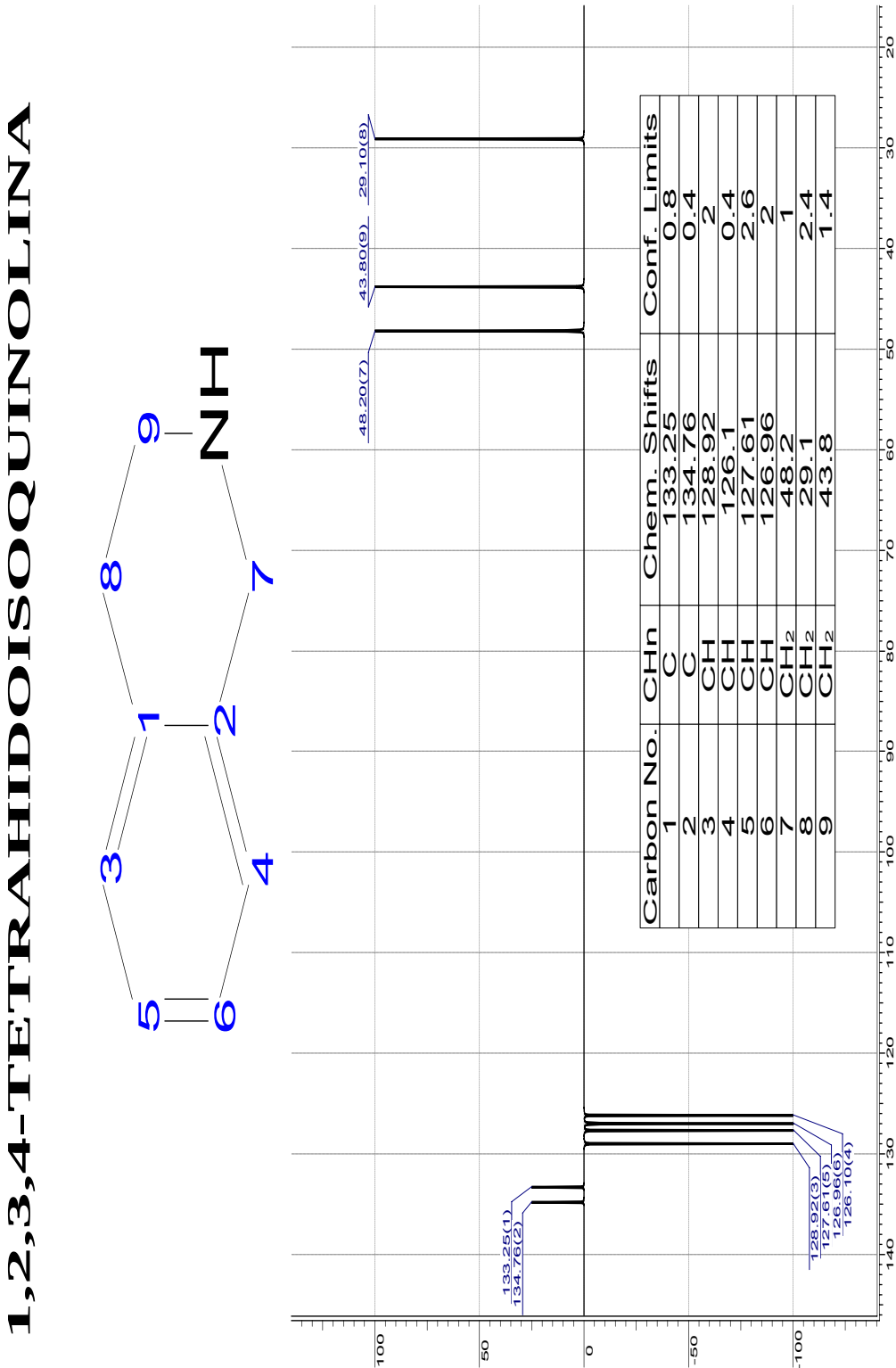
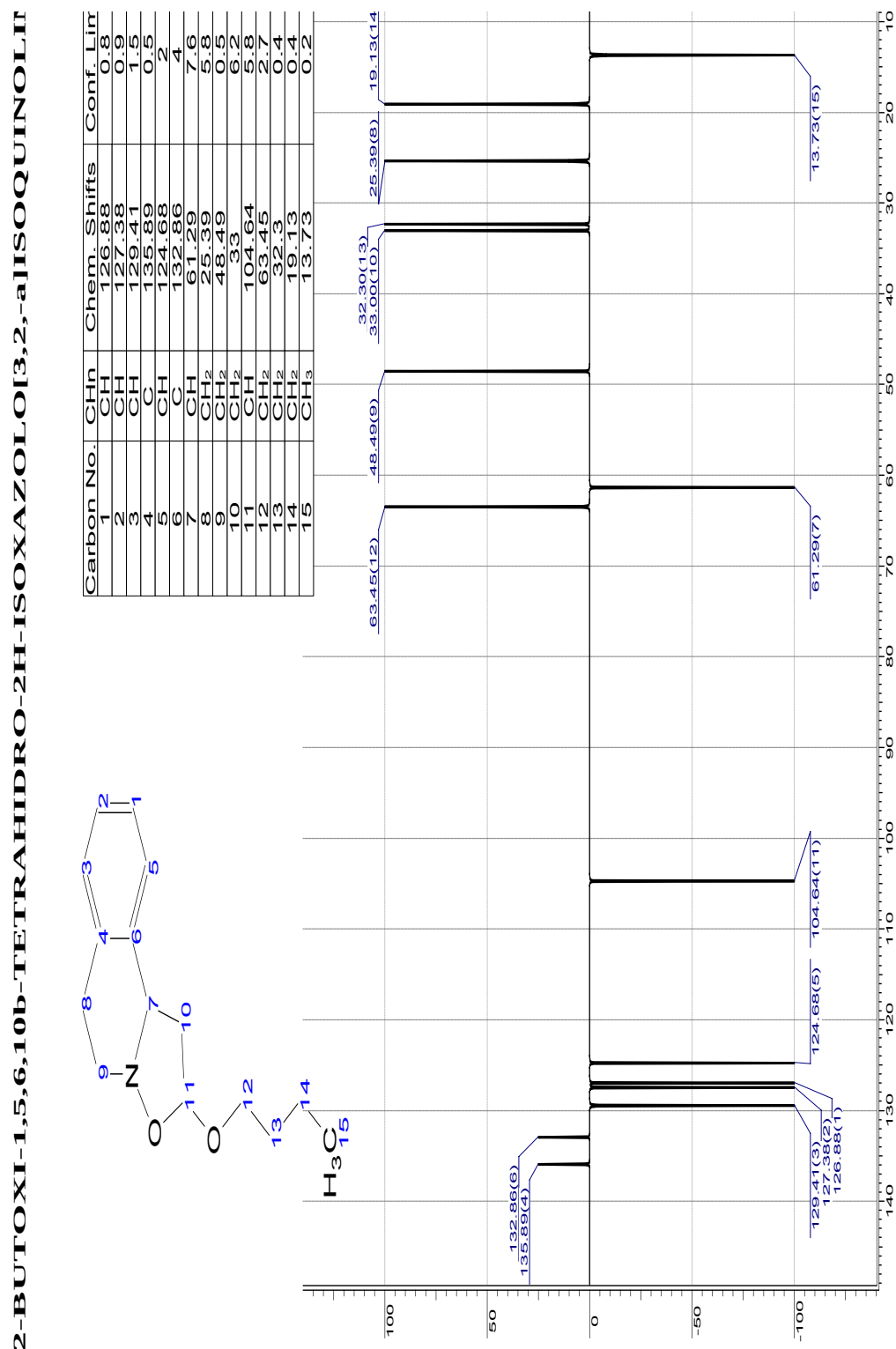


Fig. F.2 Simulação RMN, Isoxazolidina: 2-butoxi 1,5,6,10b-tetrahidro-2H-isoxazolo[3,2,-a]isoquinolina



**Fig. F.3 Simulação RMN, Isoxazolidina: 1-butoxi 1,5,6,10b-tetraidro-2H-
isoxazolo[3,2,-a]isoquinolina**

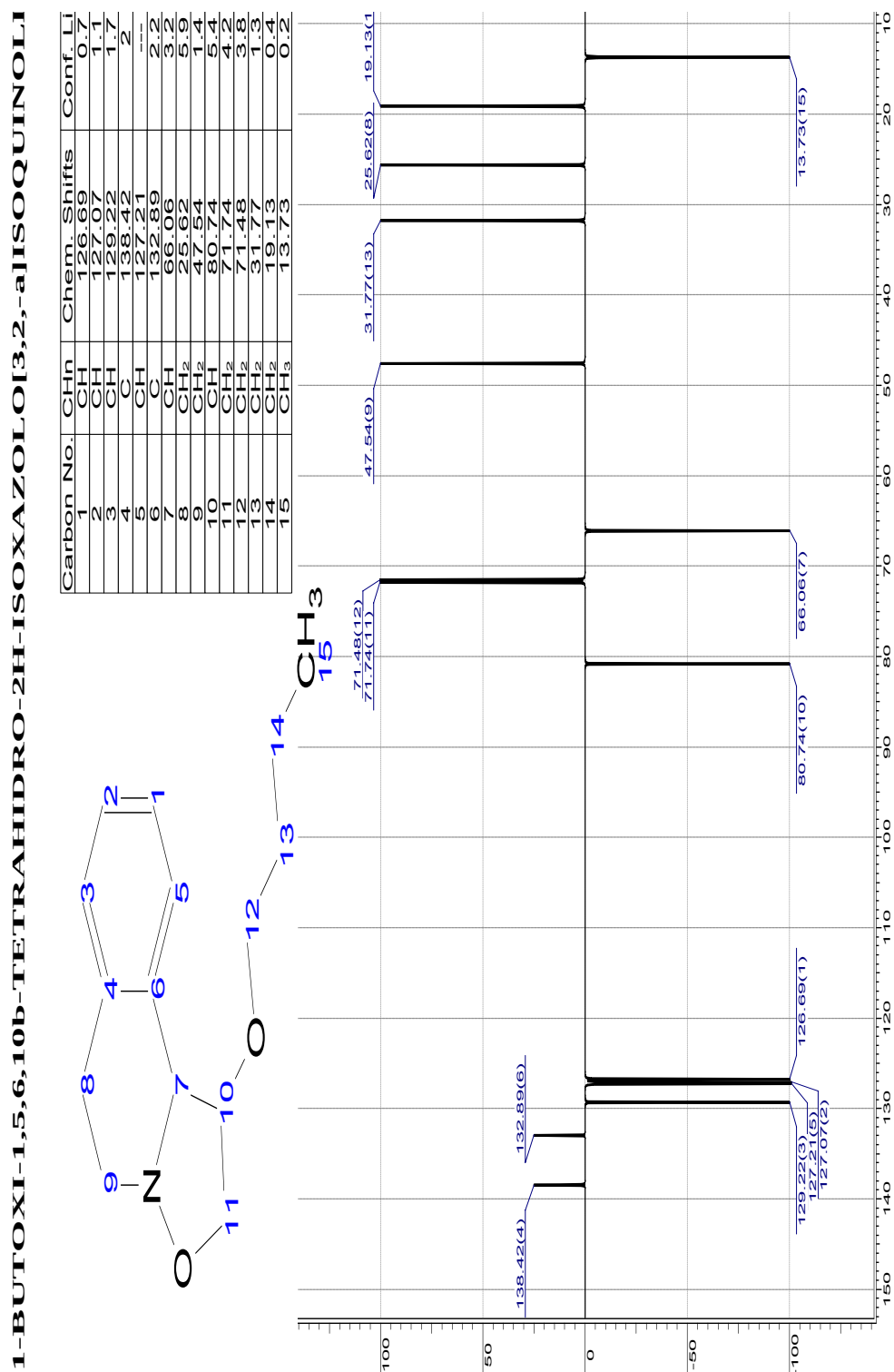


Fig. F.4 Simulação RMN, Amina Secundária: Dibenzilamina

DIBENZILAMINA

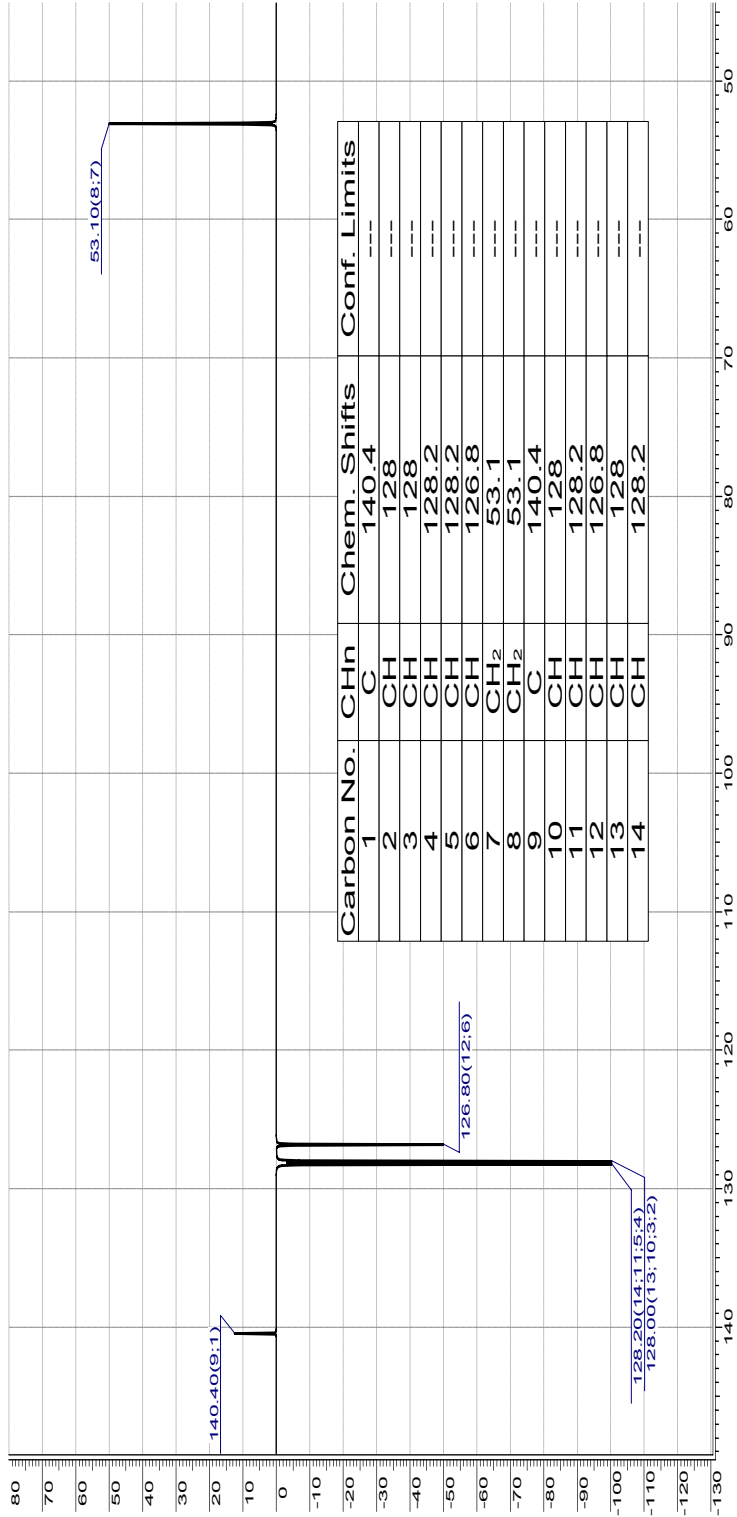
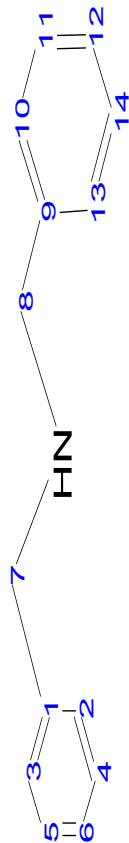


Fig. F.5 Simulação RMN, Imina: N-Benzilfenilmetanoimina

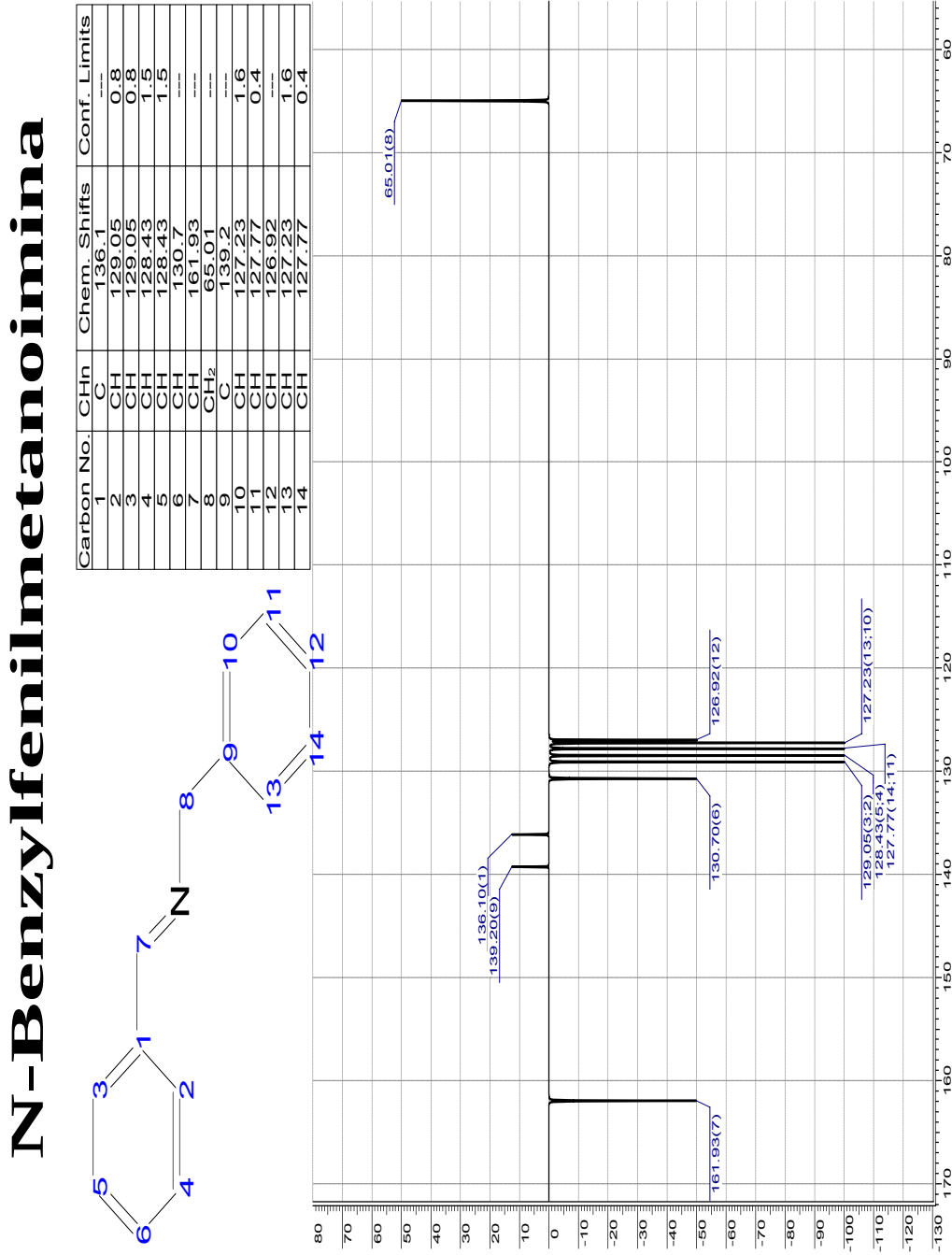
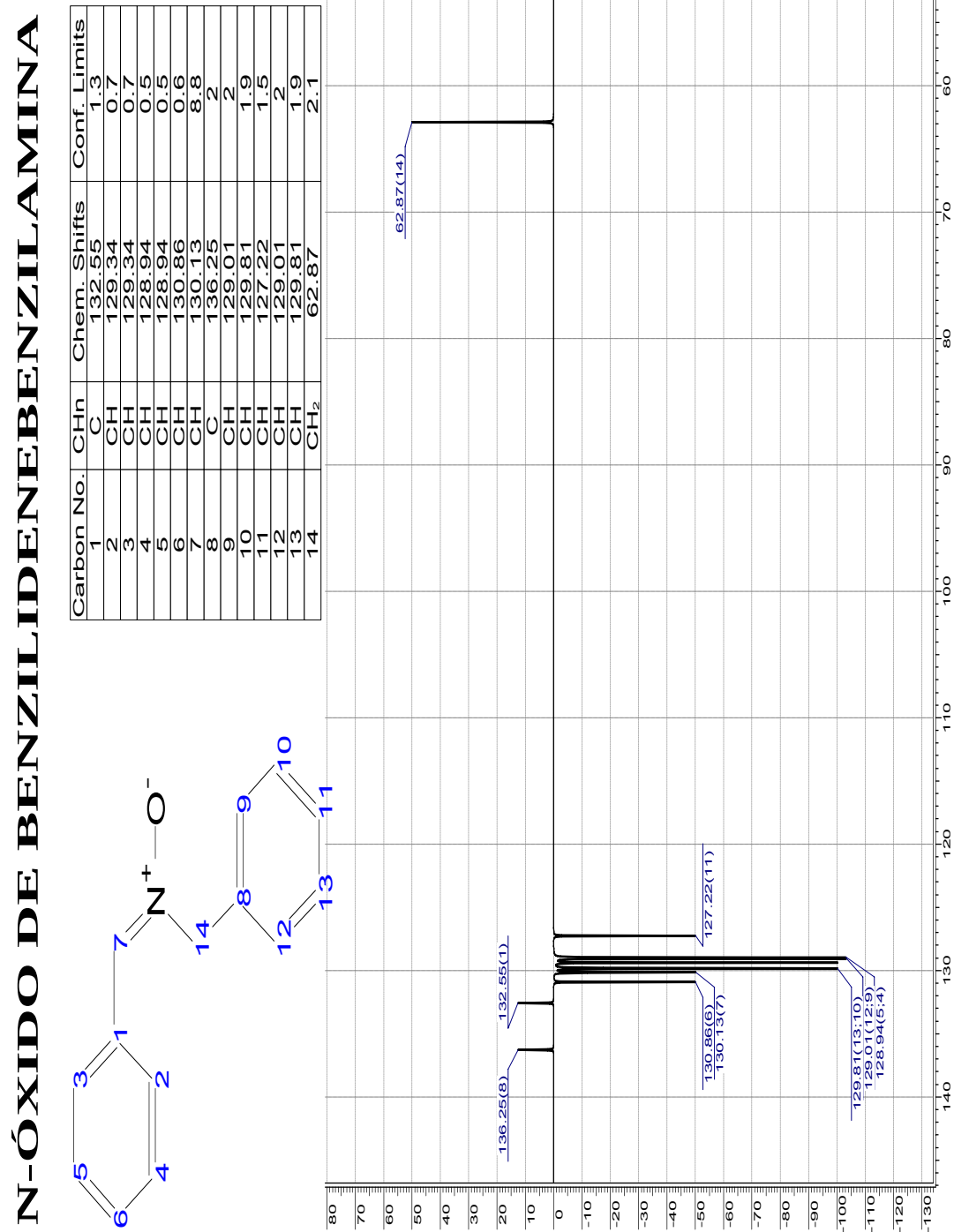


Fig..F.6 Simulação RMN, Nitron: N-Óxido de benzilidenbenzilamina



**Fig. F.7 Simulação RMN, isoxazolidina: 2-Benzil-3-feniltetrahidro-5-isoxazoi
butil éter**

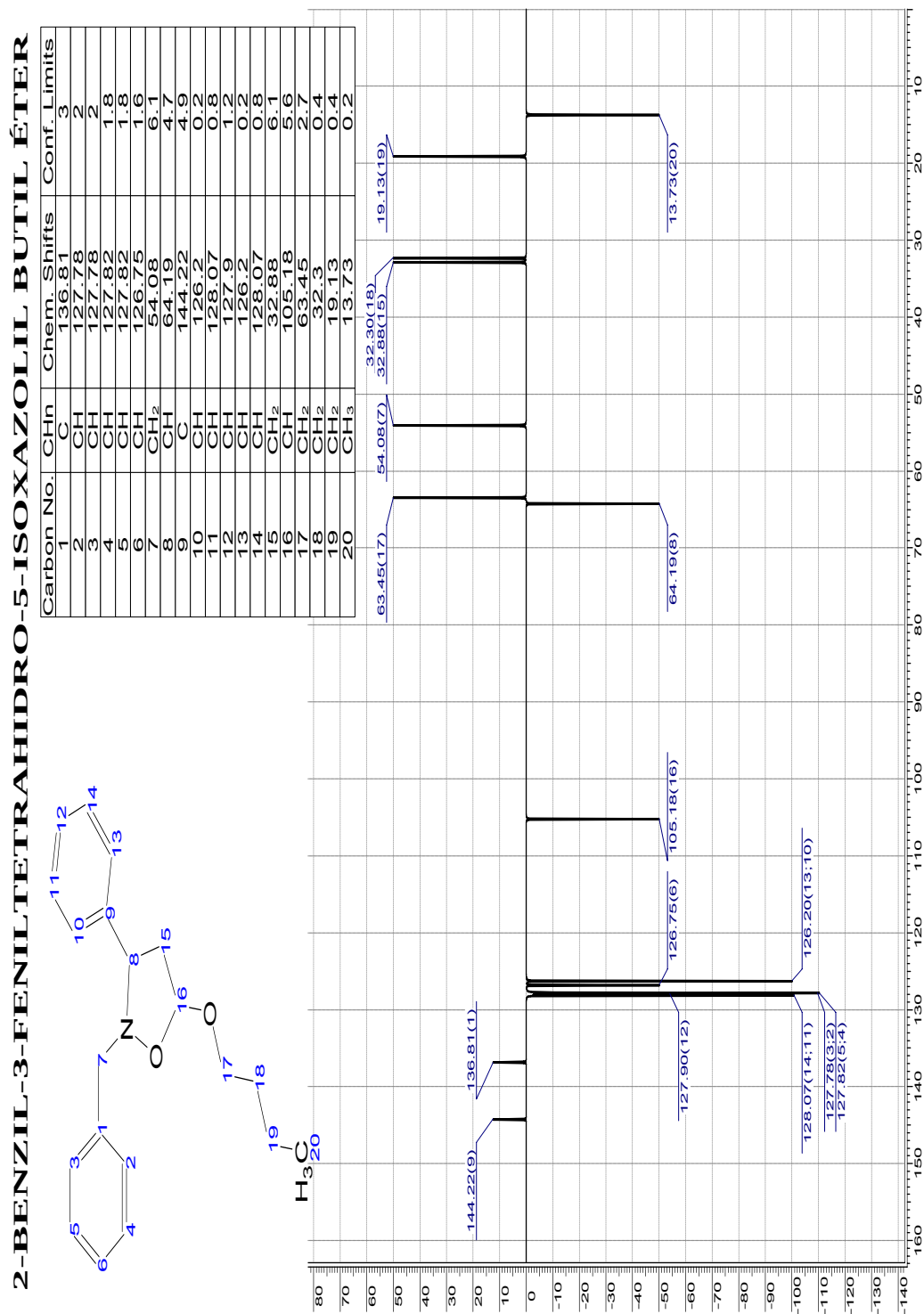


Fig. F.8 Simulação RMN, Sesquiterpeno: Bisabolol

BISABOLOL

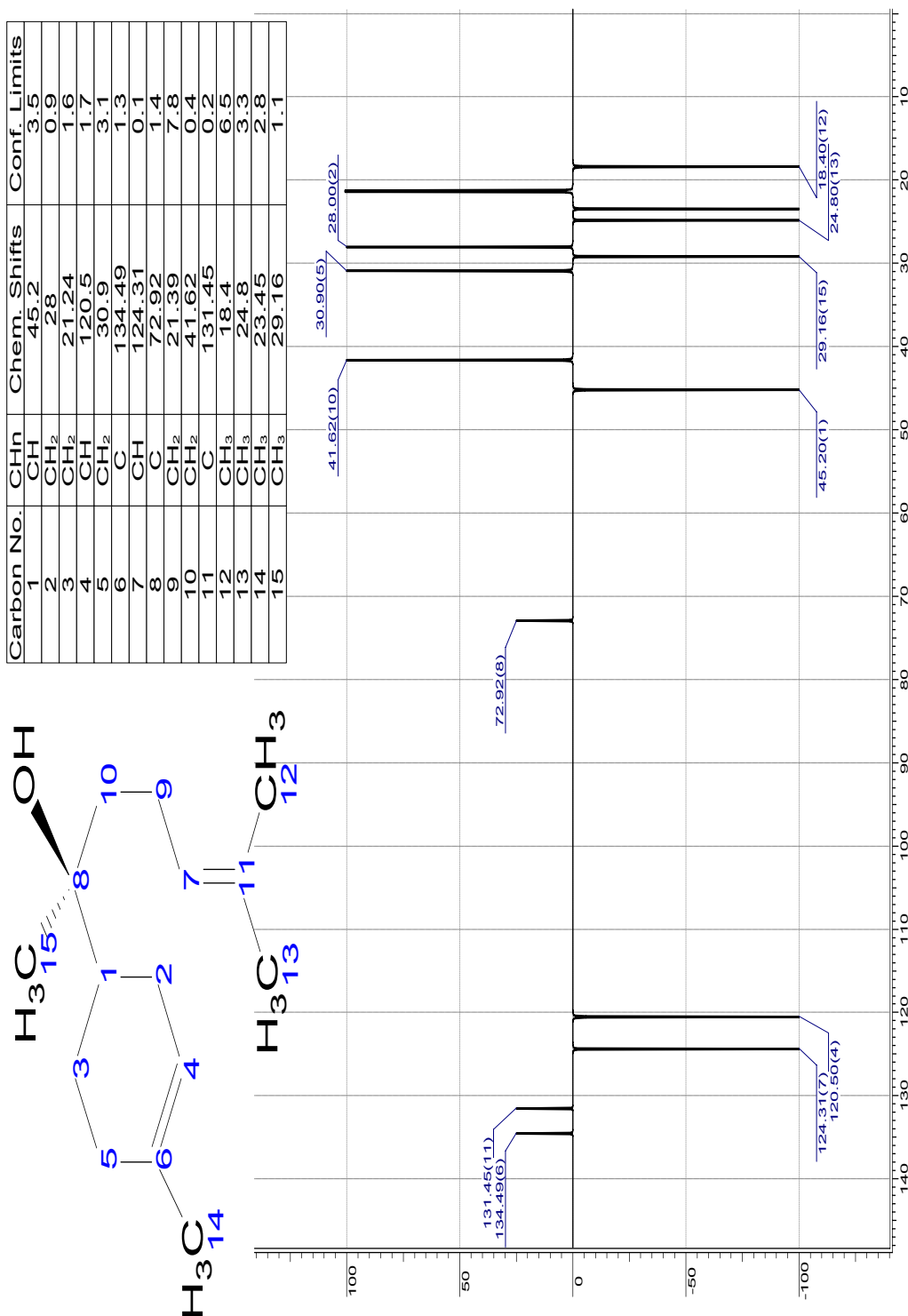


Fig. F.9 Simulação RMN, Diclorociclopropano: Tetraclorodicciclopropano do Bisabolol

4-(2,2-DICLORO-3,3-DIMETILCICLOPROPANO)-2-(7,7-DICLORO-6-METILBICICLO[4.1.0]HEPT-3-IL)-2-BUTANOL

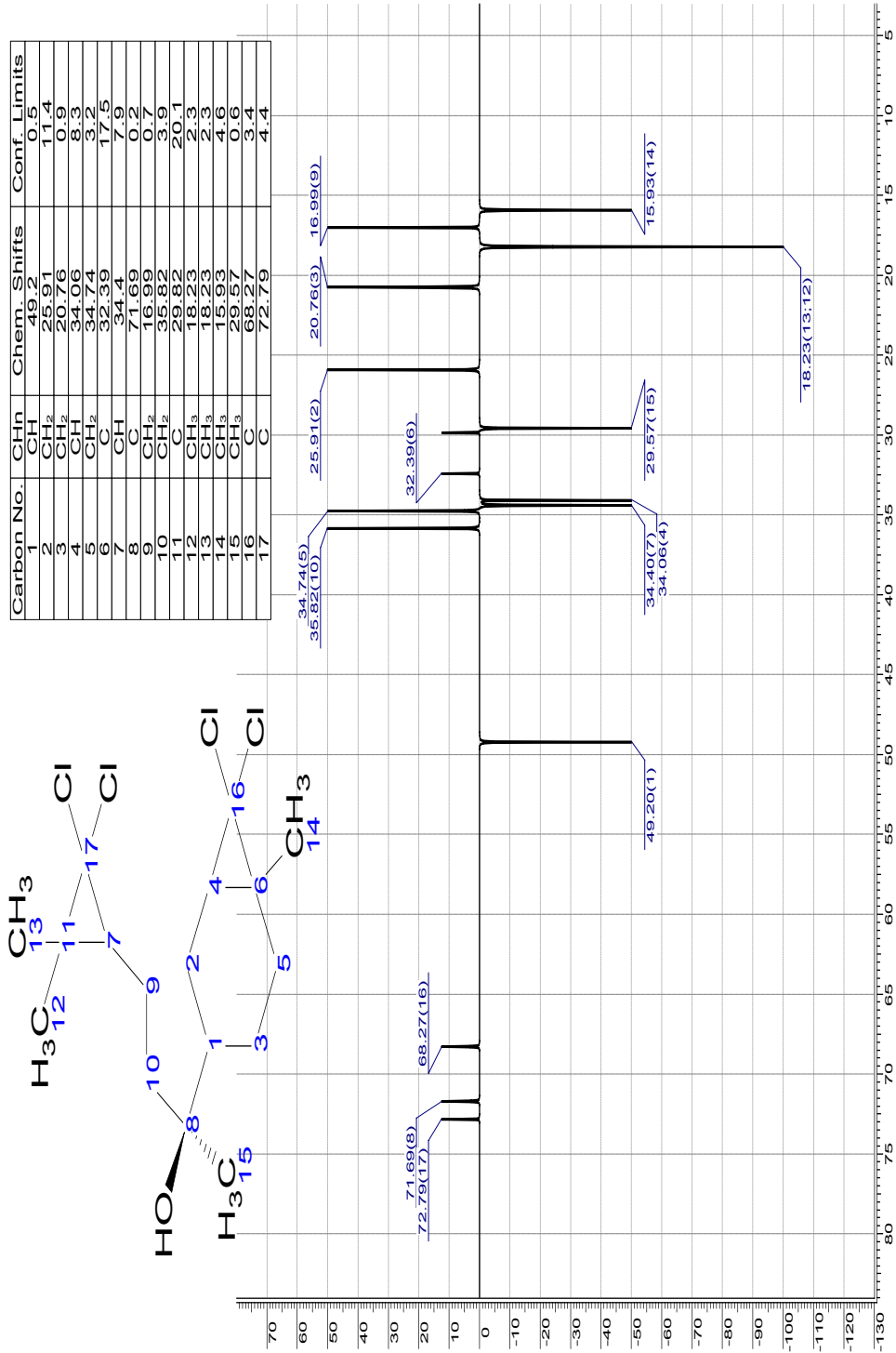


Fig. F.10 Simulação RMN, Diclorociclopropano: Dicloromonociclopropano do bisabolol-A

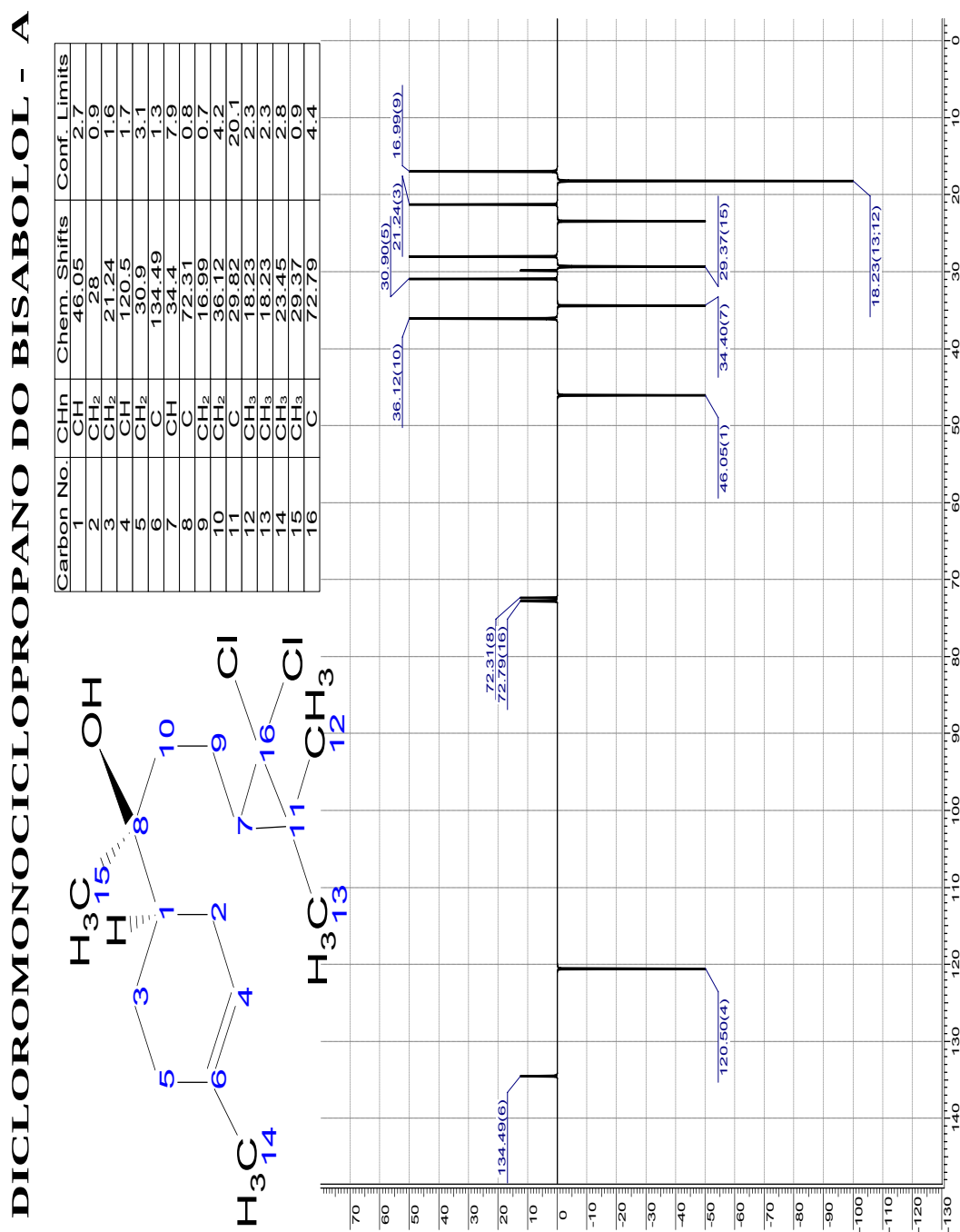


Fig. F.11 Simulação RMN, Diclorociclopropano: Dicloromonociclopropano do bisabolol-B

DICLOROMONOCICLOPROPANO DO BISABOLOL - B

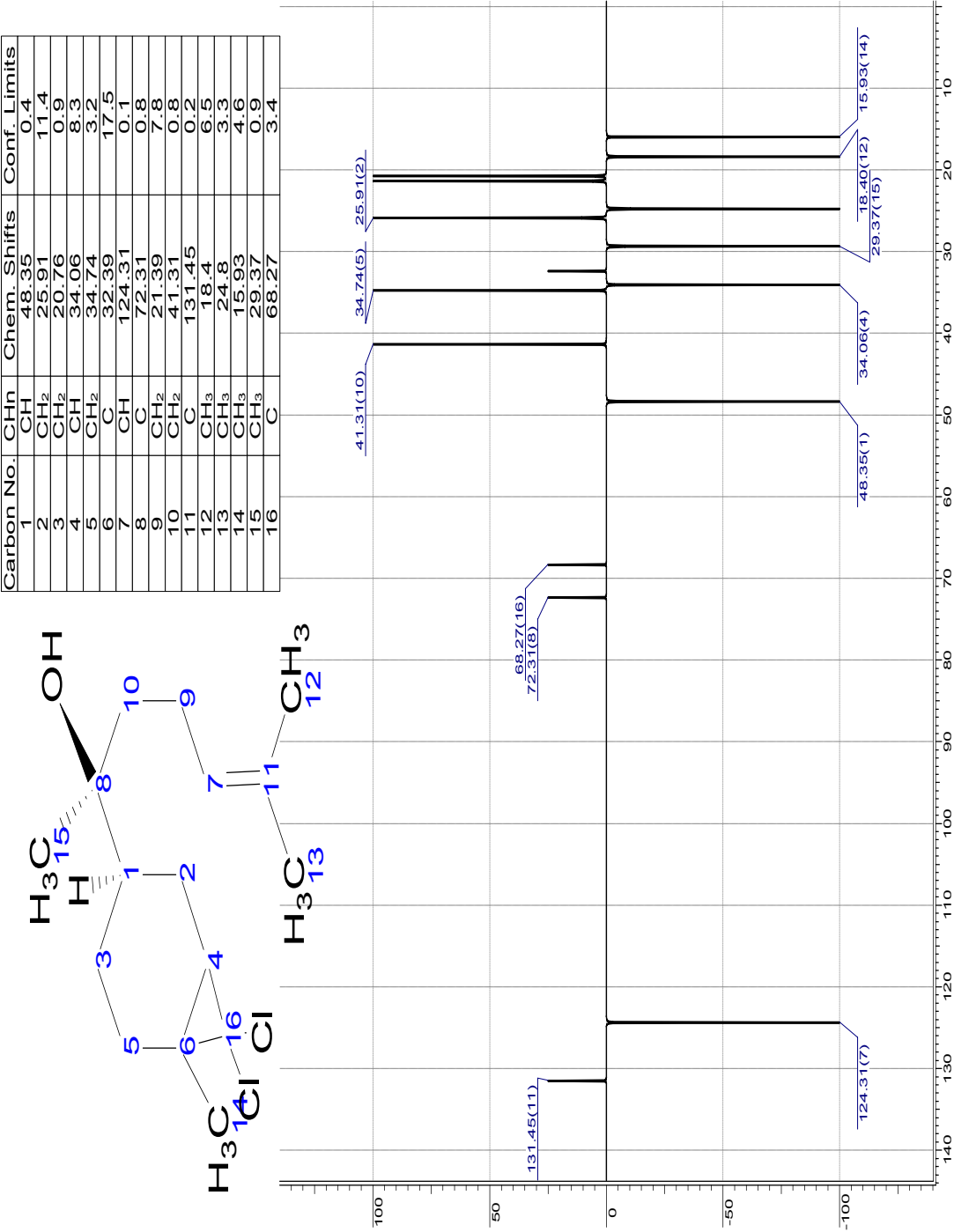


Fig. F.12 Simulação RMN, Cetonas: Diketona do Bisabolol

DICETONA DO BISABOLOL

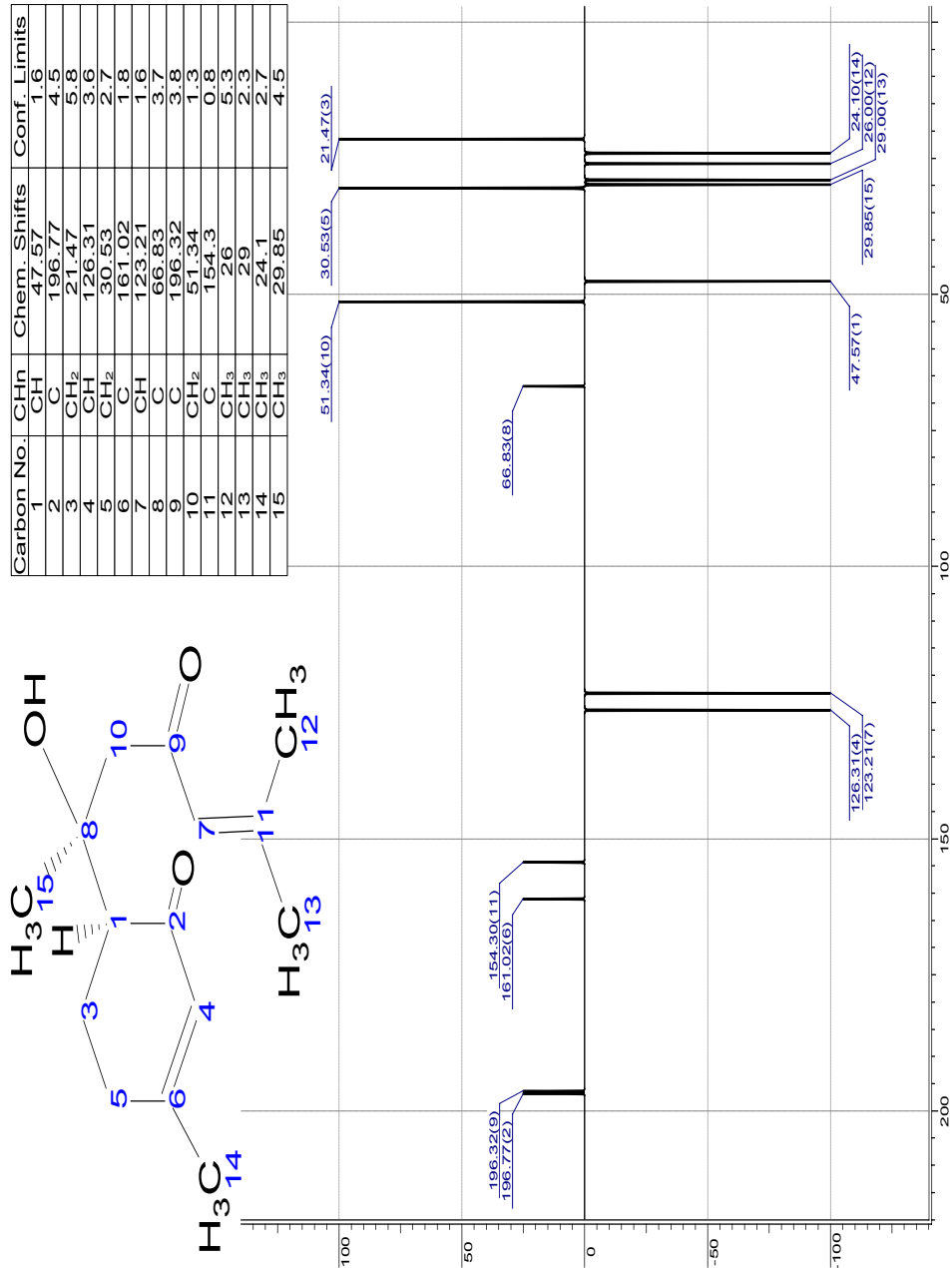
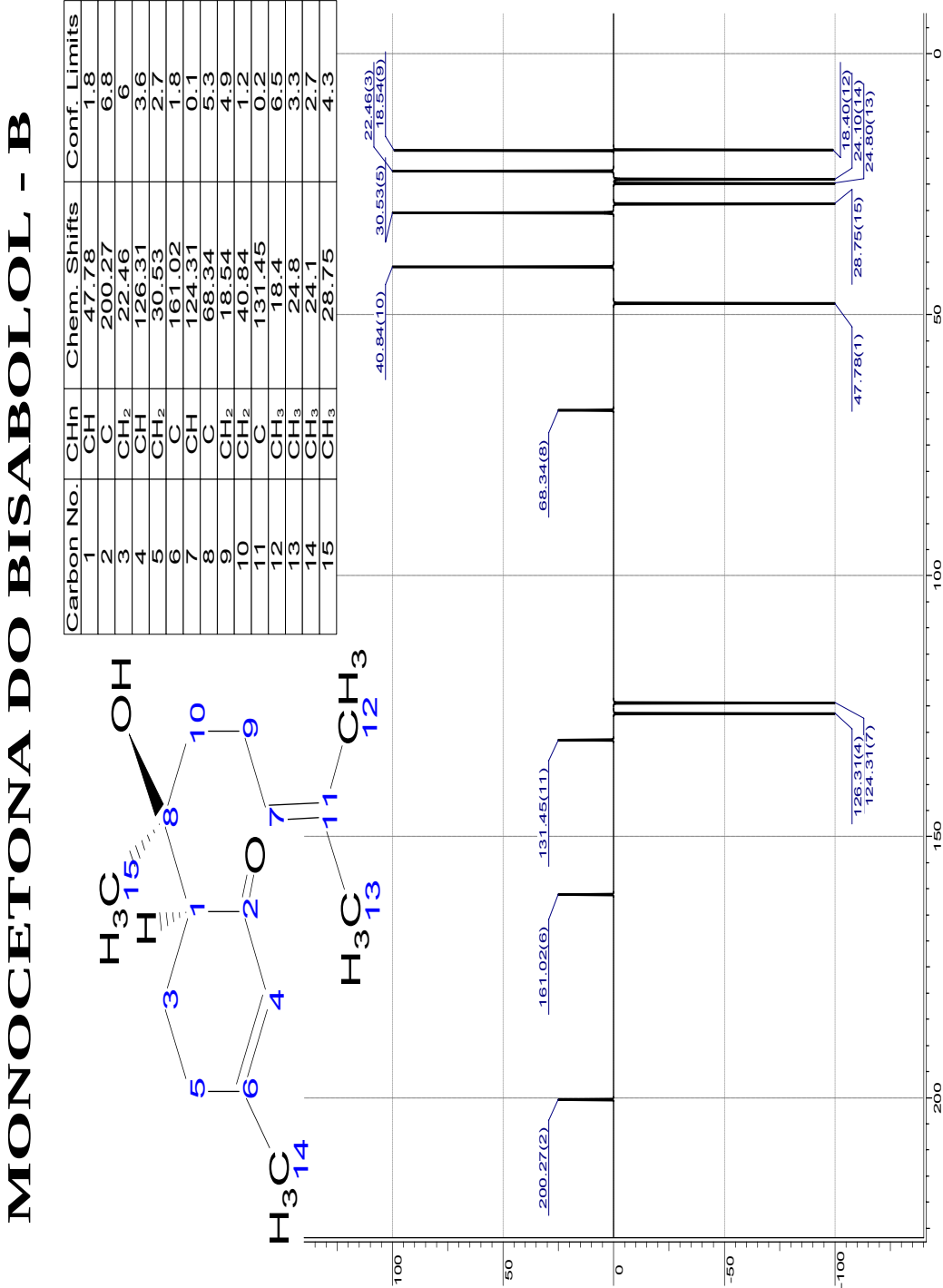


Fig. F.13 Simulação RMN, Simulação Cetonas: Monocetona do Bisabolol - B



MONOCETONA DO BISABOLOL - A

Fig. F.14 Simulação RMN, Cetonas: Monocetona do Bisabolol – A

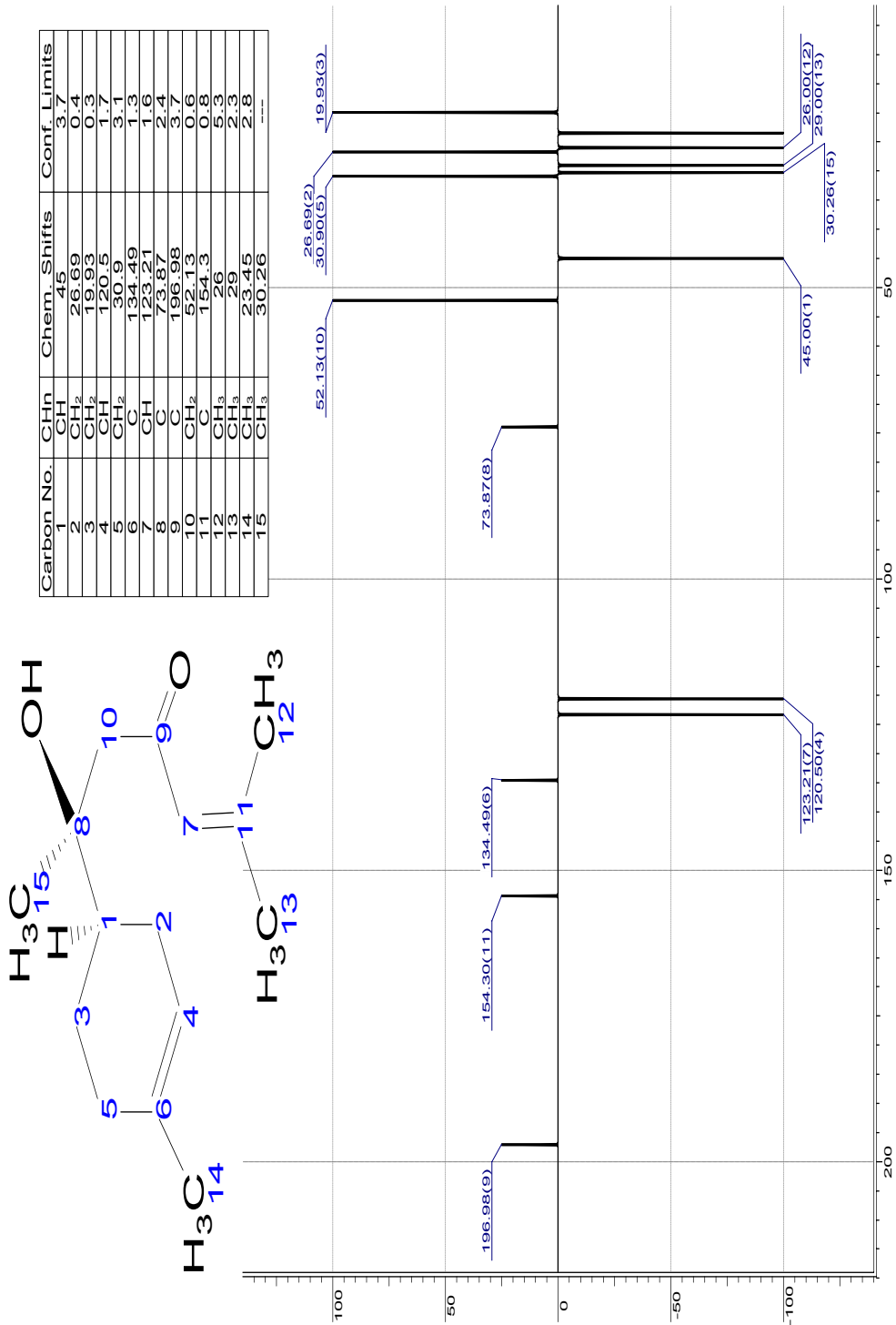


Fig. F.15 Simulação RMN, Cetonas: Deodarone

DEODARONE

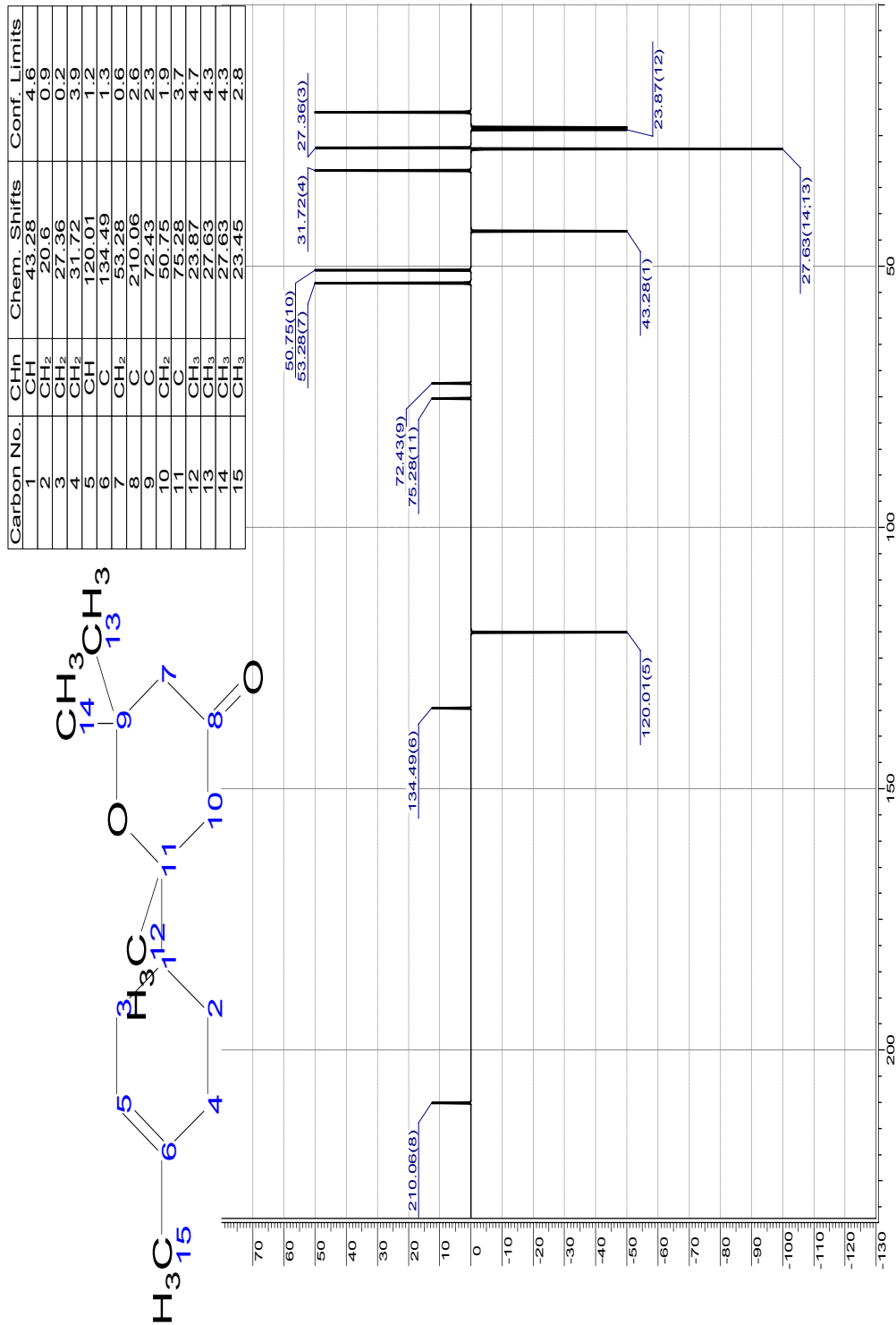


Fig. F.16 Simulação RMN, Óxido: Óxido de Bisabolol B.

OXIDO DE BISABOLOL-B

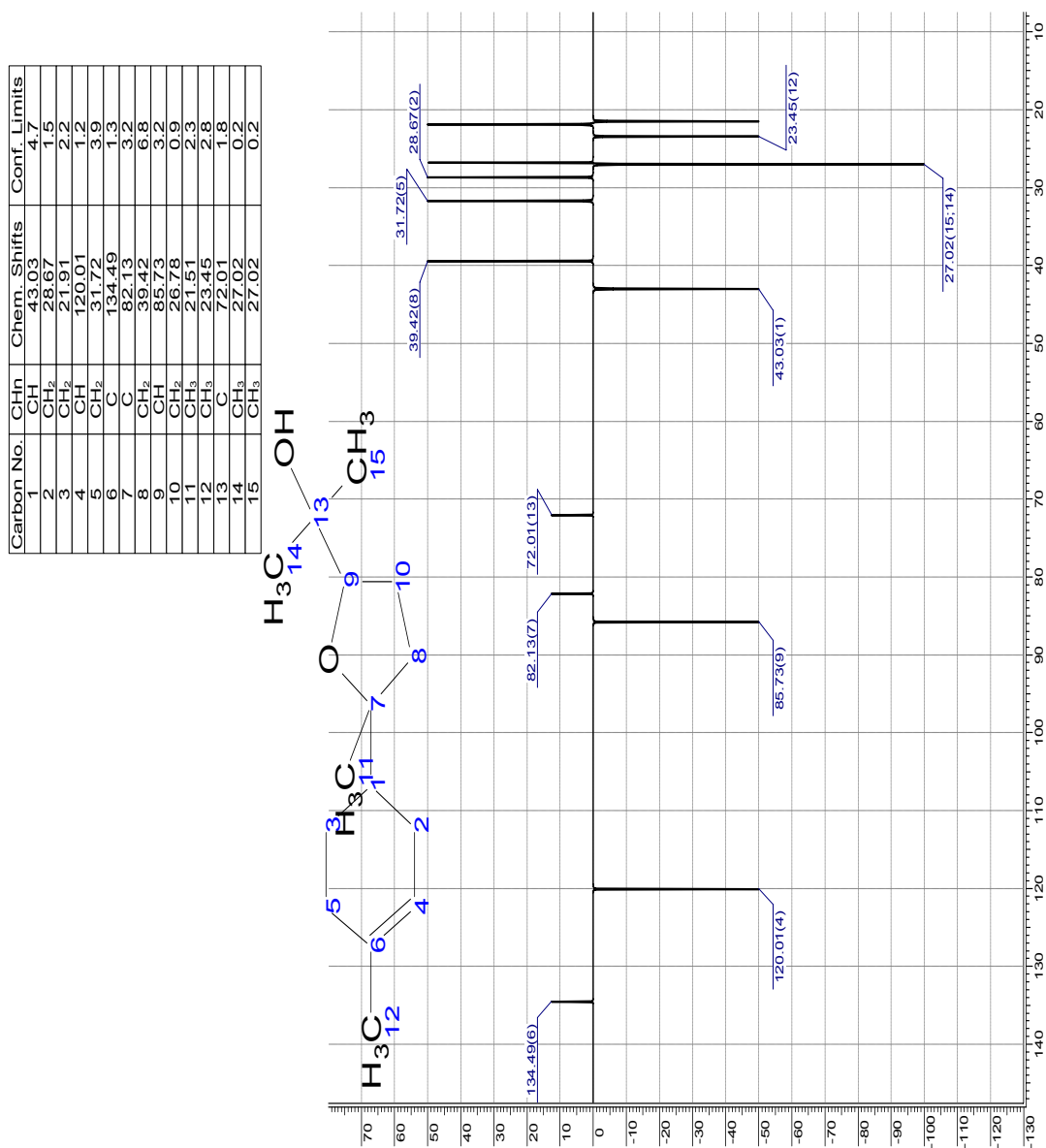
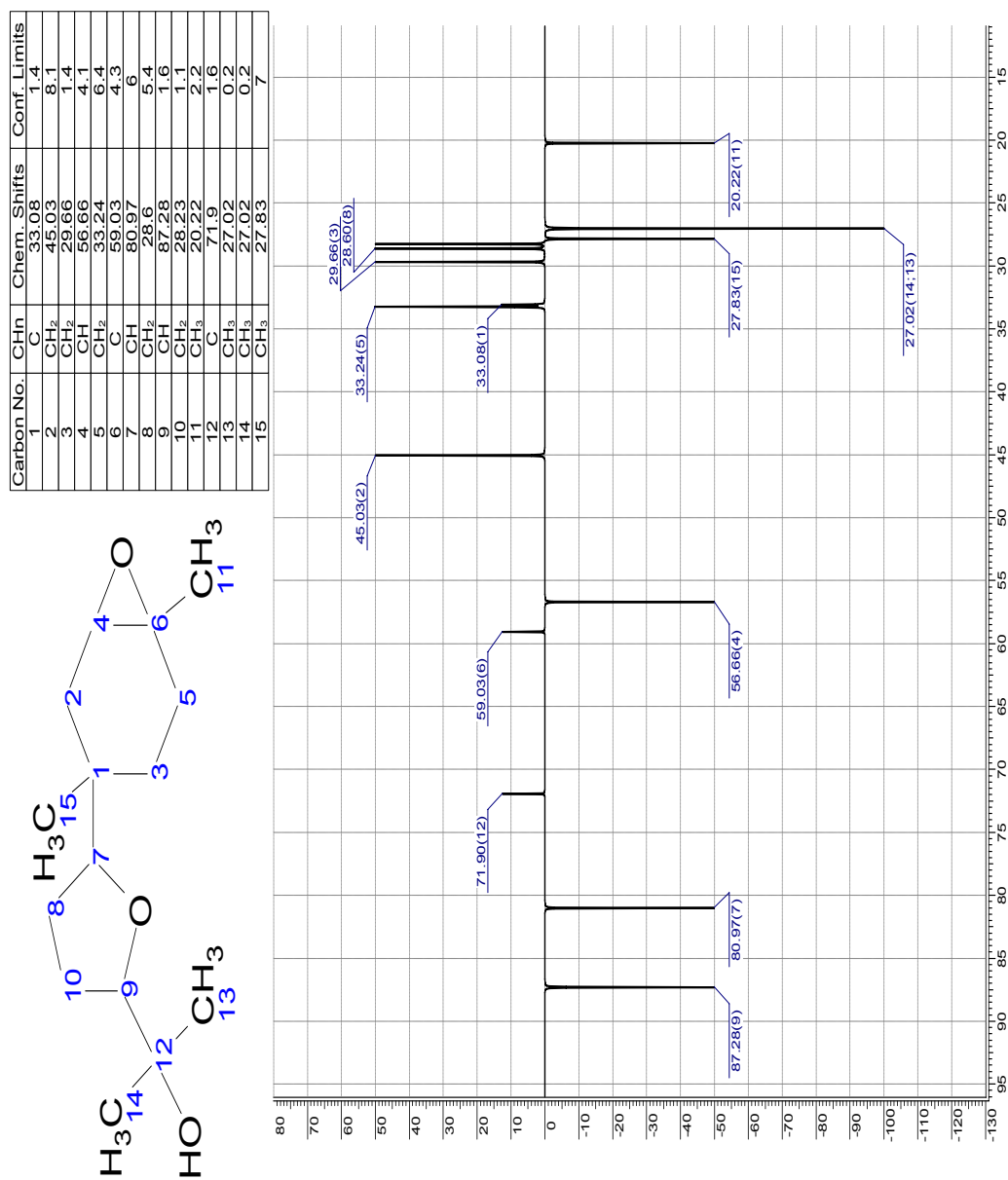


Fig. F.17 Simulação RMN, Epóxido: Epóxido do óxido de Bisabolol B.



ÓXIDO DE BISABOLOL-A

Fig. F.18 Simulação RMN, Óxido : Óxido de Bisabolol A

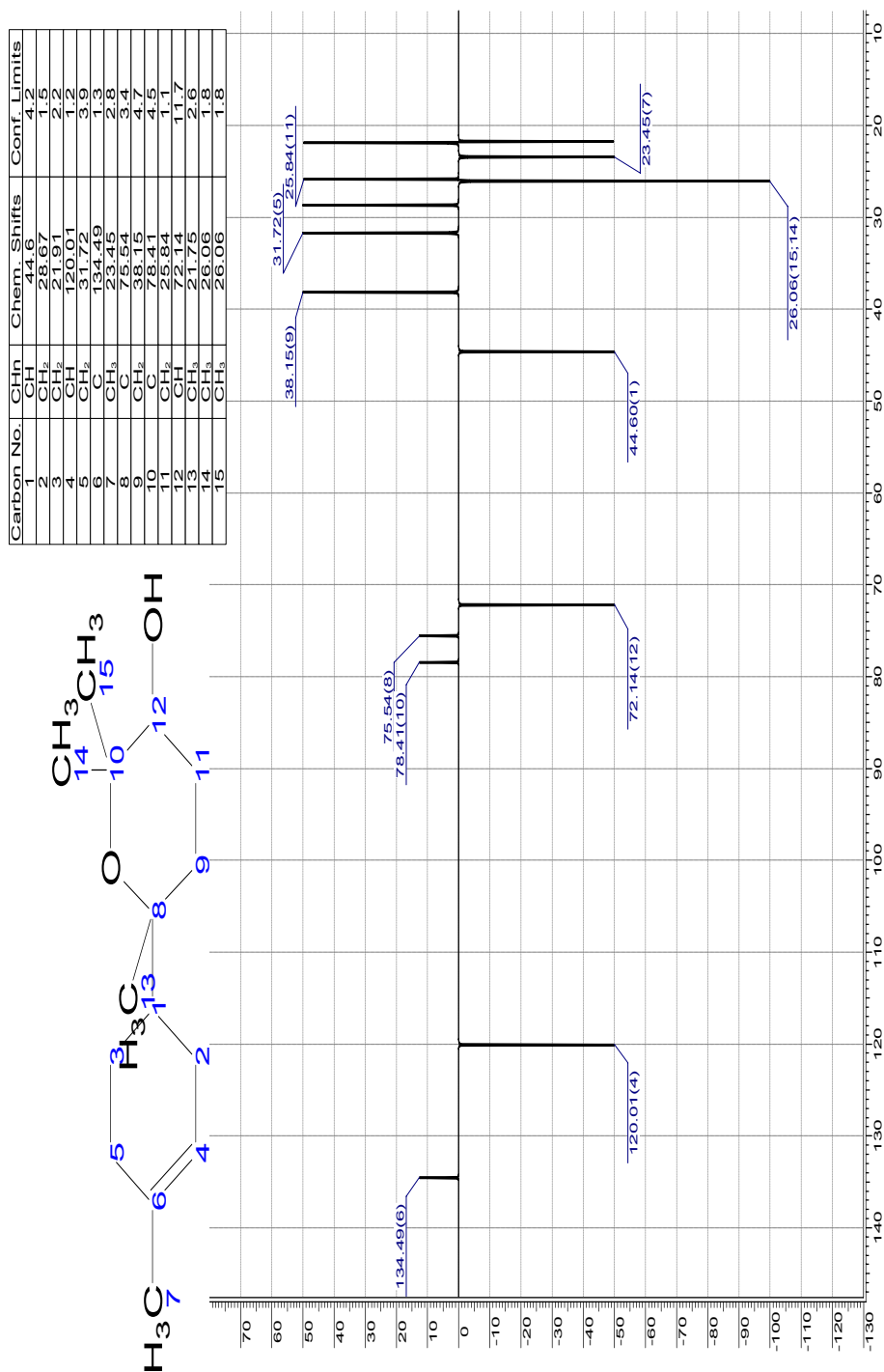
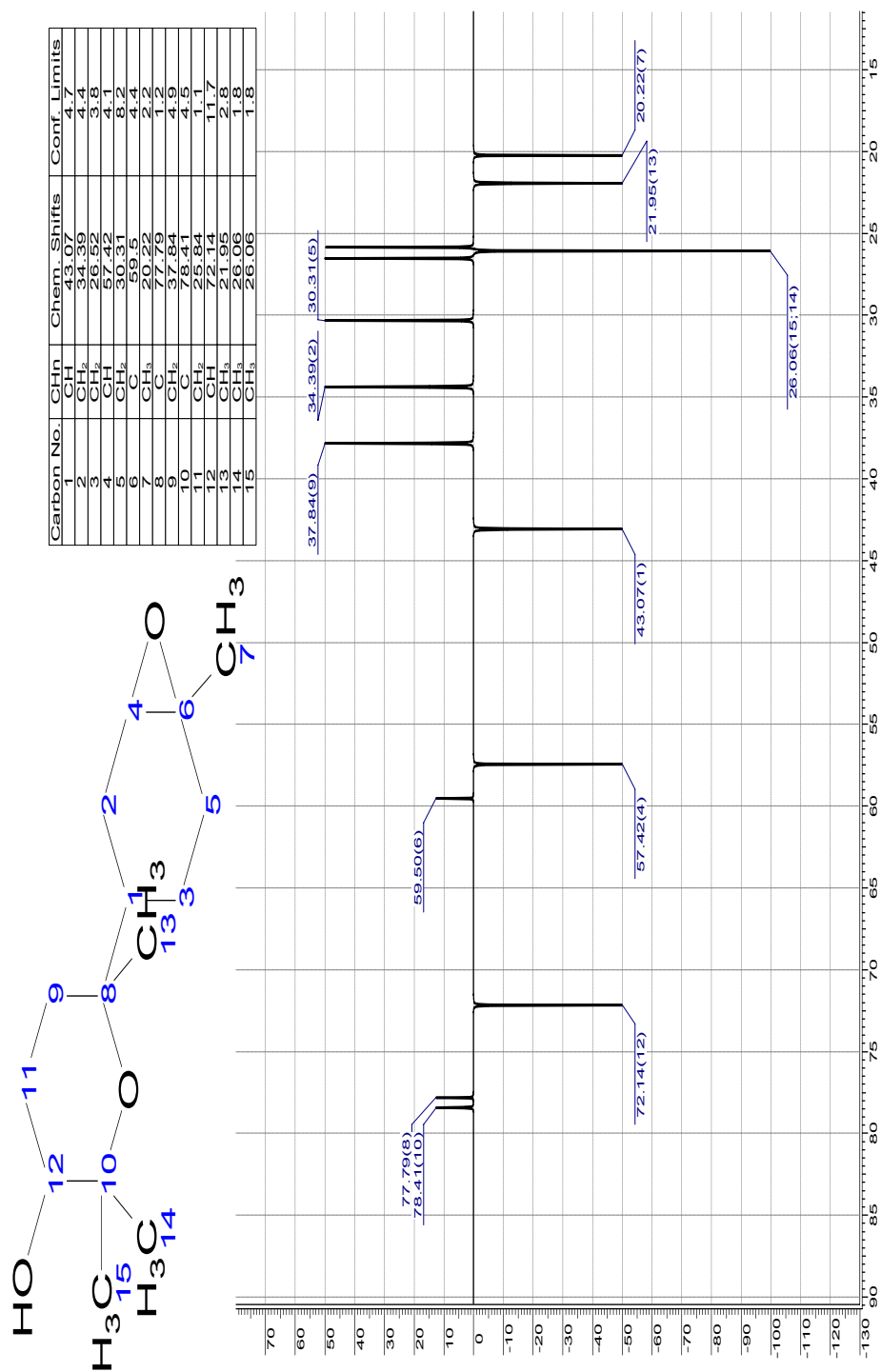


Fig. F.19 Simulação RMN, Epóxido: Epóxido do óxido de Bisabolol A



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](#)