

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação

Síntese de Benzimidazóis a partir da Condensação do Citronelal e outros aldeídos com 1,2-Fenilenodiamino, utilizando $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ e em Meio Livre de Solvente

LUIZ GUSTAVO DUTRA

Pelotas, 2009

LUIZ GUSTAVO DUTRA

Síntese de Benzimidazóis a partir da Condensação do Citronelal e outros aldeídos com 1,2-Fenilenodiamino, utilizando $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ e em Meio Livre de Solvente

Dissertação apresentada ao Programa
De Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Pelotas como
requisito parcial para à obtenção do
título de Mestre em Ciências
(área do conhecimento: Química)

Orientadora: Prof^a Dr^a. Raquel Guimarães Jacob

Pelotas, 2009

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “Síntese de Benzimidazóis a partir da Condensação do Citronelal e outros aldeídos com 1,2-Fenilenodiamino, utilizando $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ e em Meio Livre de Solvente”, de autoria de Luiz Gustavo Dutra.

Banca Examinadora:

.....
Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob

.....
Prof. Dr. Rodrigo Barroso Panatieri

.....
Prof^a. Dr^a. Rosilene Maria Clementin

Aos meus pais, Nabor e Tereza, e as minhas irmãs,
Neila e Jaqueline, que mesmo a distância me
deram amor, carinho, força, amizade e compreensão.

Sempre o meu eterno
agradecimento pelos esforços realizados.

À Geovana, fonte de amor, inspiração,
incentivo constante, pela paciência e compreensão.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela luz em meu caminho e nas minhas escolhas e, principalmente, por me permitir chegar até aqui;

À Universidade Federal de Pelotas-UFPel pela disponibilidade de suas instalações para o desenvolvimento desse trabalho.

À Prof^a Dr^a. Raquel Guimarães Jacob pela confiança, paciência, orientação, amizade e entusiasmo compartilhado.

Aos Prof. Dr. Gelson Perin e Prof. Dr. Eder João Lenardão pelos ensinamentos, confiança, oportunidades, orientação dedicados desde o tempo de Iniciação Científica.

Ao Samuel pelas análises de RMN ^1H , ^{13}C , e Massas. Sua ajuda foi essencial para a finalização deste trabalho.

Ao Márcio, pela amizade, companheirismo, conversas e apoio durante estes anos.

Ao Mateus pela amizade, confiança e ajuda nos momentos que estive afastado de Pelotas.

Aos meus colegas de laboratório: Renata, Elton, Cátia, Maraisa, Maiara, Giordana, Dielson pela amizade e companheirismo.

Aos meus amigos da casa do estudante, Dino, Antonio, Daniel e Oderlei.

Ao Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá da UFSC pela contribuição ao disponibilizar o aparelho de Microondas Científico para a realização de experimentos em seu laboratório.

Ao Prof. Luiz Volney Viau da UNIJUI/Três Passos por ter doado o óleo essencial de citronela.

As agências de fomento FAPERGS, CNPQ pelo apoio financeiro e a CAPES pelo apoio financeiro e a bolsa de estudos.

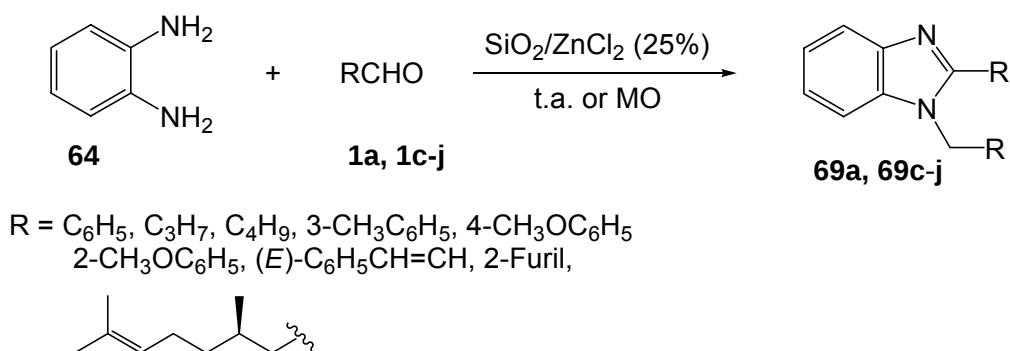
RESUMO

Título: Síntese de Benzimidazóis a partir da Condensação do Citronelal e outros aldeídos com 1,2-fenilenodiamino, utilizando SiO₂/ZnCl₂ e em Meio Livre de Solvente

Autor: Luiz Gustavo Dutra

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Raquel Guimarães Jacob

Neste trabalho foi realizado o estudo da condensação entre o citronelal e 1,2-fenilenodiamino na presença de SiO₂/ZnCl₂ (25%) e em meio livre de solvente. A reação foi realizada a temperatura ambiente, sob aquecimento convencional e sob irradiação de Microondas utilizando forno doméstico e científico (Esquema 1). Em todos os casos, foi possível observar a formação do 2-[(*R*)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(*R*)-3,7-dimetiloctil-6-enil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol através da ciclização da diimina intermediária gerada *in situ*. A metodologia foi estendida a outros aldeídos, o que permitiu a obtenção de vários benzimidazóis 1,2-dissubstituídos com rendimentos que variaram entre 65 e 92 %.



Esquema 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA .

Dissertação de Mestrado em Ciências.

Pelotas, Janeiro de 2009.

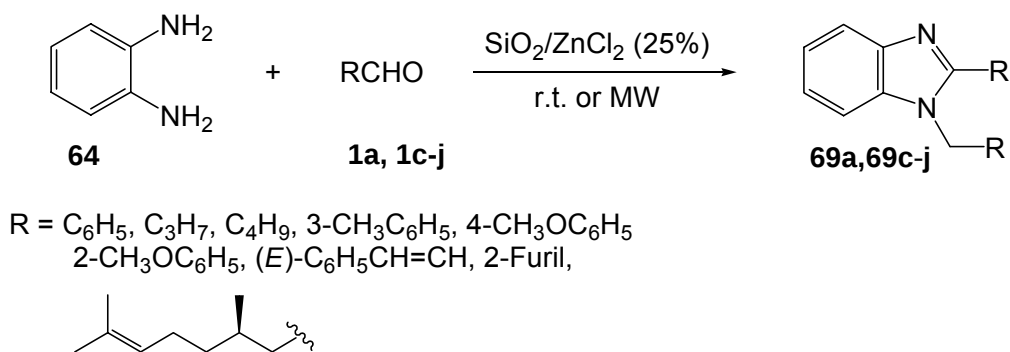
Abstract

Titule: **Synthesis of Benzimidazoles from the Condensation of Citronellal and other aldehydes with 1,2-phenylenediamine, using SiO₂/ZnCl₂ and Solvent Free**

Autor: Luiz Gustavo Dutra

Academic Revisor: Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob

This work was the study of condensation between Citronellal and 1,2-phenylenediamine in presence of SiO₂/ZnCl₂ (25%) and solvent-free environment. The reaction was carried out at room temperature, under conventional heating and irradiation of a domestic microwave oven and using scientific (Diagram 1). In all cases, it was possible to observe the formation of 2 - [(R) -2,6-dimetileptil-5-enyl]-1-[(R)-3,7-dimetiloctil-6-enyl]-1*H*-benz[*d*]imidazole by cyclization of the intermediate diimino generated *in situ*. The methodology was extended to other aldehydes, which allowed the taking of several benzimidazoles 1,2-dissubstituides with incomes ranging between 65 and 92%.



Scheme 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA .

Master Dissertation in Chemistry.

Pelotas, January, 2009.

Índice

AGRADECIMENTOS.....	VI
RESUMO.....	VII
Abstract.....	VIII
Índice.....	IX
Lista de Figuras.....	XI
Lista de Tabelas.....	XII
1- Introdução.....	01
1.1- Uso do Citronelal em Síntese Orgânica.....	01
1.1.1- Obtenção de Isopulegol.....	02
1.1.2- Síntese Total utilizando o Citronelal.....	03
1.1.3- Reações com Aminas.....	08
1.1.3.1- Condensação com Aminas Aromáticas.....	09
1.1.3.2- Condensação com Aminas Alifáticas.....	13
1.2- Reações e Aplicações de 1,2-diaminos.....	18
1.2.1- Obtenção de 1,5-Benzodiazepínicos.....	18
1.2.2- Obtenção de Benzimidazóis-1,2-dissubstituídos.....	20
1.2.3- Aplicações de benzimidazóis na Química Medicinal.....	23
2- Objetivo.....	25
3- Apresentação e Discussão dos Resultados.....	26
3.1- Condensação do citronelal com 1,2-fenilenodiaminos.....	26
3.1.1- Condensação do citronelal com 1,2-fenilenodiamino a temperatura ambiente.....	26
3.1.2- Condensação do citronelal com 1,2-fenilenodiamino sob aquecimento.....	36
4- Conclusões e Considerações Finais.....	45
5- Parte Experimental.....	46
5.1- Materiais e Métodos.....	46

5.1.1- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	46
5.1.2- Espectrometria de Massas.	46
5.1.3- Rota-evaporadores.	46
5.1.4- Bomba de Auto-Vácuo.....	47
5.1.5- Solventes e Reagentes.....	47
5.1.6- Forno de Microondas Doméstico.	47
5.1.7- Forno de Microondas Científico.	47
5.2- Procedimentos Experimentais.....	48
5.2.1- Procedimento Geral para a obtenção do Citronelal a partir do Óleo essencial de Citronela	48
5.2.2- Procedimento Geral para a preparação do Suporte Sólido SiO ₂ /ZnCl ₂	48
5.2.3- Procedimento para a Calibração do Forno de Microondas Doméstico	49
5.2.3.1- Procedimento para a Calibração da Potência por Nível (determinação da potência real).....	49
5.2.3.2- Procedimento para a Calibração da distribuição da potência no interior do forno de microondas.....	50
5.3- Procedimento Geral para a obtenção de benzimidazóis-1,2-dissubstituído a Temperatura Ambiente.....	51
5.4- Procedimento para a obtenção 2-[(R)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(R)-3,7- dimetiloctil-6-enil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 67a utilizando irradiação em forno de Microondas Doméstico.	52
5.5- Procedimento para a obtenção da 2-[(R)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(R)-3,7- dimetiloctil-6-enil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 67a utilizando irradiação em forno de Microondas Científico	52
5.6- Procedimento para a obtenção do 2-[(R)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(R)-3,7- dimetiloctil-6-enil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 67a utilizando aquecimento convencional.	53
6- Espectros Seleccionados.....	54
7- Referências.....	59

Lista de Figuras

Figura 1. Enantiômeros do Citronelal	01
Figura 2. (–)-Isopulegol 2 e (–)-mentol 3	02
Figura 3. Diterpenóides Ciclopentano metilado	07
Figura 4. Imina 50	14
Figura 5. Diastereoisômero (1 <i>R</i> ,1' <i>R</i> , 2 <i>R</i>) 56	15
Figura 6. Conformação semi-cadeira da imina (<i>R</i>)- 55 do isômero <i>Trans</i>	15
Figura 7. Estereoquímica da Imina 58	17
Figura 8. Espectro de RMN ¹ H do 2-[(<i>R</i>)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(<i>R</i>)-3,7-dimetiloctil-6-enil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 67a em CDCl ₃ a 400 MHz.....	28
Figura 9. Espectro de RMN ¹³ C do 2-[(<i>R</i>)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(<i>R</i>)-3,7-dimetiloctil-6-enil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 69a em CDCl ₃ a 50 MHz.....	29
Figura 10. Espectro de DEPT 135° do 2-[(<i>R</i>)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(<i>R</i>)-3,7-dimetiloctil-6-enil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 69a em CDCl ₃	30
Figura 11. Espectro de RMN 2D HMQC ¹ H - ¹³ C do 2-[(<i>R</i>)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(<i>R</i>)-3,7-dimetiloctil-6-enil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 69a em CDCl ₃	31
Figura 12. Ampliação 1 do espectro de RMN 2D HMQC ¹ H - ¹³ C do 2-[(<i>R</i>)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(<i>R</i>)-3,7-dimetiloctil-6-enil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 69a em CDCl ₃	32
Figura 13. Ampliação 2 do espectro de RMN 2D HMQC ¹ H - ¹³ C do 2-[(<i>R</i>)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(<i>R</i>)-3,7-dimetiloctil-6-enil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 69a em CDCl ₃	32
Figura 14. Mecanismo de formação de benzimidazóis-1,2-dissubstituído utilizando SiO ₂ /ZnCl ₂ e com solvente água deuterada	34
Figura 15. Mecanismo de formação de benzimidazóis-1,2-dissubstituídos utilizando SiO ₂ /ZnCl ₂	35
Figura 16. Distribuição da Potência no interior do forno de Microondas	50

Lista de Tabelas

Tabela 1: Rendimentos obtidos a partir das iminas provenientes do (<i>R</i>)-citronelal 1a	17
Tabela 2: Dados de Espectrometria de Massas do composto 69a	33
Tabela 3: Estudo da concentração do ZnCl ₂ no suporte sólido (SiO ₂) a t.a.....	36
Tabela 4: Estudo da potência do microondas utilizando o suporte sólido (SiO ₂ /ZnCl ₂ (25 %)).	37
Tabela 5: Estudo da quantidade de suporte sólido (SiO ₂ /ZnCl ₂ (25 %)) a 418 W. ...	37
Tabela 6: Estudo da concentração do ZnCl ₂ no suporte sólido (SiO ₂) a 418 W.	38
Tabela 7: Síntese de 1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazóis-1,2-dissubstituídos em meio livre de solvente.	40
Tabela 8: Dados de RMN ¹ H dos 1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazóis-1,2-dissubstituídos obtidos.	43
Tabela 9: Calibração do Forno de Microondas Doméstico Panasonic – modelo Piccolo NN-S42BK.	50
Tabela 10: Distribuição da Potência no Forno de Microondas Doméstico Panasonic – modelo Piccolo NN-S42BK.....	51

1-Introdução

Cada vez mais o progresso mundial está baseado no desenvolvimento sustentável.¹ A tendência para a Química Verde é bastante forte, na qual a filosofia principal visa substituir os processos químicos que geram problemas ambientais por alternativas menos poluentes ou não-poluentes. É necessário encontrar fontes alternativas para as matérias-primas que a indústria utiliza, e uma estratégia neste sentido é o uso de fontes renováveis (biomassa). O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos na síntese de compostos, contendo átomos de calcogênios, com a utilização de fontes renováveis de matérias-primas e de suporte sólido em meio livre de solvente.

Como continuação de nossos estudos para a utilização destes protocolos, planejou-se estudar a condensação entre (*R*)-citronelal-**1a**, presente no óleo essencial de citronela (*Cymbopogon nardus* (L) Rendle) e 1,2-fenilenodiaminos. Como o citronelal é um reagente amplamente utilizado em síntese orgânica,^{2a} nesta revisão da literatura, escreveremos alguns exemplos da sua versatilidade sintética, bem como da sua reação com aminas primárias.^{2b-2d}

1.1 - Uso do Citronelal em Síntese Orgânica

Os óleos essenciais fornecem uma grande variedade de compostos (terpenos e terpenóides) que podem ser utilizados como matéria-prima em síntese orgânica, levando à obtenção de compostos com possíveis atividades biológicas. Um exemplo desses compostos é o citronelal (3,7-dimetil-oct-6-enal, Figura 1) um monoterpreno, predominantemente formado pelo metabolismo secundário das plantas.

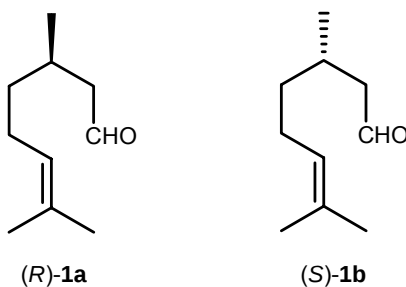


Figura 1. Enantiômeros do Citronelal.

O isômero *R* é isolado por um sistema de destilação sob pressão reduzida ou por extração a partir do óleo de citronela (*Cymbopogon nardus* (L) Rendle). A produção anual de óleo de citronela, que contém 40-50% de citronelal, é de cerca de 2300 toneladas. Um total de 2000 toneladas de (*R*)-citronelal foi produzido no ano de 2003 pelo Takasago International Co. (Processo Takasago) a partir do mirceno.³

Alguns trabalhos descrevem a biotransformação do citronelal em compostos de aplicação industrial,³ assim como no metabolismo de organismos vivos.⁴ Além de seu uso como importante *commodity* na indústria de fragrâncias o citronelal é empregado como um reagente muito versátil, que pode ser utilizado com muita eficiência para introduzir um novo centro estereogênico em estruturas mais complexas e, além disto, é barato e facilmente disponível. A seguir, iremos mostrar alguns exemplos que ilustram a utilização do citronelal em síntese orgânica.

1.1.1 - Obtenção de Isopulegol

O (–)-isopulegol **2** é um importante intermediário na produção industrial (Processo Takasago) do (–)-mentol **3** (Figura 2), o qual é empregado largamente em produtos farmacêuticos, agroquímicos, cosméticos, creme dental, goma de mascar e aromatizantes de banheiros.^{5,6,7,8} Como somente o (–)-isopulegol tem características para uma configuração correta do **3**, é possível efetuar uma síntese com alta estereosseletividade.

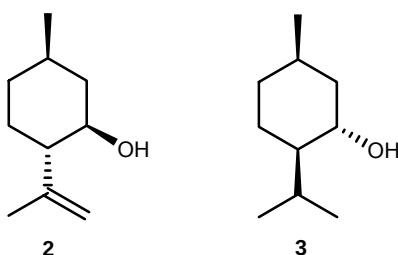
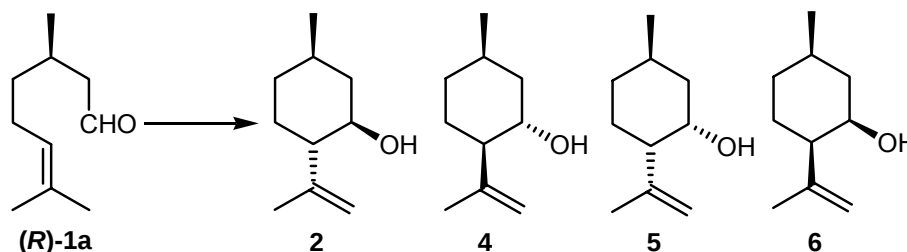


Figura 2. (–)-Isopulegol **2** e (–)-mentol **3**.

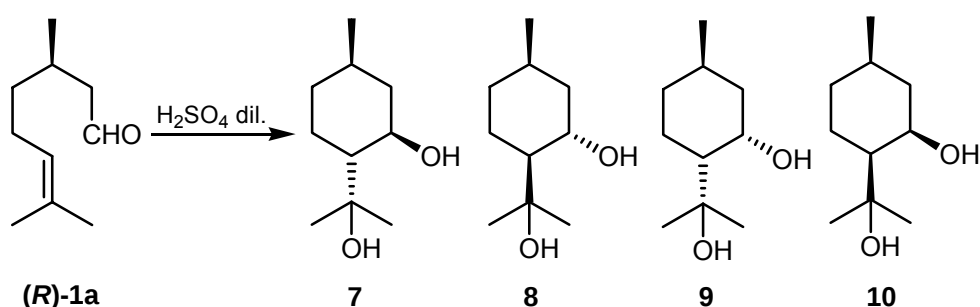
A *ene*-ciclização do (*R*)-citronelal **1a** para a obtenção do isopulegol é realizada através de várias metodologias. Ocorre com 100% de economia atômica e o resultado é a formação de quatro estereoisômeros: (–)-isopulegol **2**, *neoisopulegol* **4**, *neoisopulegol* **5** e *isopulegol* **6** (Esquema 1).⁹ Embora (–)-

isopulegol seja economicamente mais importante, estes isômeros são também intermediários em síntese total assimétrica.¹⁰



Esquema 1. Isômeros do isopulegol a partir da *ene*-ciclização do (*R*)-citronelal **1a**.

O citronelal puro pode ser convertido ao (–)-isopulegol por aquecimento entre 130 e 200 °C^{10,11-17} ou sob a ação da luz ultravioleta.¹⁸ A ciclização térmica é acelerada por carbono ativado,¹² sílica gel,^{13,19} terra diatomácea dopada com SiO₂, óxidos metálicos,¹⁴ ácido bórico,¹⁵ sulfato de Níquel com fluxo de H₂,¹⁶ ou catalisador de Cu–Cr e Cu–Cr–Mn.¹⁷ O primeiro método descrito para a catálise ácida da *ene*-ciclização do (*R*)-citronelal **1a**, emprega ácido sulfúrico aquoso.²⁰⁻²⁴ No entanto, este protocolo não é eficiente para a síntese do (–)-isopulegol, devido à grande quantidade de subprodutos, especialmente *cis*- e *trans*-*p*-mentano-3,8-dióis **7-10** que são formados por uma ciclização concorrente (Esquema 2). Estes glicóis, podem ser utilizados como repelentes de insetos,²⁴ possuindo também importância econômica.



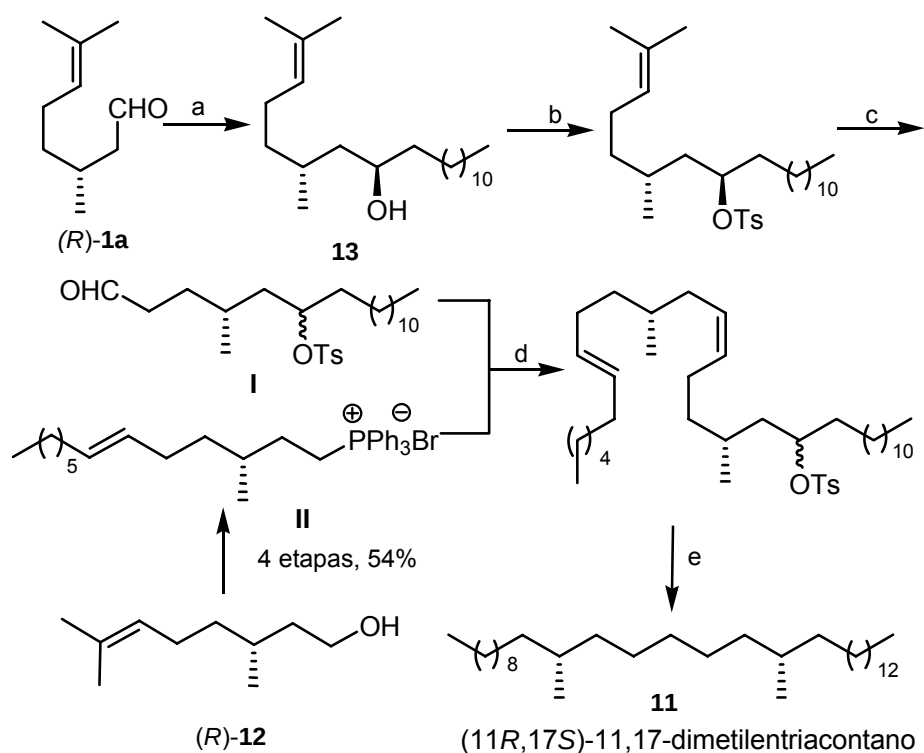
Esquema 2. Isômeros do *p*-mentano-3,8-dióis a partir da ciclização do (*R*)-citronelal **1a**.

1.1.2 - Síntese Total utilizando o Citronelal

A partir da década de 90, começaram a ser utilizados como materiais de partida diversos produtos naturais, principalmente na preparação de feromônios de insetos e outras classes de compostos naturais, contendo centros estereogênicos

com a presença de metila. Assim, o citronelal possui requisitos que o tornam um importante reagente em síntese total, pois apresenta baixo custo, alta disponibilidade e versatilidade para síntese assimétrica de compostos quirais.²⁵ Dessa forma, faremos uma breve abordagem sobre o uso do citronelal em síntese total, onde é usado para o controle absoluto da estereoquímica, na posição da metila, do produto quiral.

Inicialmente, citamos a obtenção do feromônio de comunicação do *Camponotus vagus*, o composto (11*R*,17*S*)-11,17-dimetilentriacontano **11**, o qual foi obtido com alta pureza enantio- e diastereoisomérica, a partir do (*R*)-citraonal **1a**, por meio de uma síntese convergente (Esquema 3).²⁶



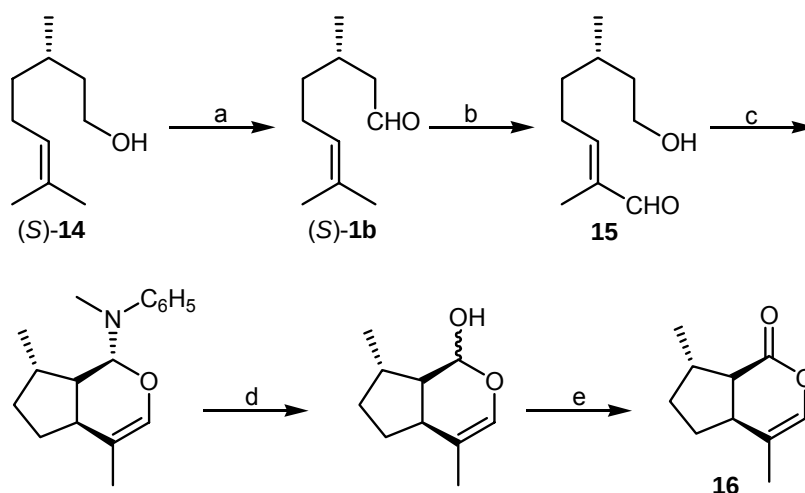
Esquema 3. Reagentes e condições: (a) CH₃(CH₂)₁₁Br, (CH₂Br)₂ (10 %), Mg, Tetrahydrofurano (THF), 0,9 h, 70 °C, 97 %; (b) p-TsCl, Piridina, 0-25 °C, 95 %; (c) (1) O₃, CH₂Cl₂, -78°C, Sudan Red 7B; (2) DMS, -78 para 25°C, 98%; (d) n-BuLi, THF, -78 para 25 °C, 30 %; (e) (1) LiAlH₄, NaH; (2) H₂, Pd/C (5 %), 78 %.

Esta síntese foi realizada a partir de dois fragmentos, tendo como material de partida o (*R*)-citraonal **1a** para o fragmento I e o (*R*)-citraonol **12** para o fragmento II. Na primeira etapa, para a preparação do fragmento I, foi adicionado o brometo de dodecilmagnésio ao composto **1a**, obtendo uma mistura racêmica de

álcoois **13**, com um rendimento aproximadamente de 97 %. Após, mantendo o centro estereogênico no carbono três do citronelal, ocorreu a tosilação e a ozonólise, formando assim o fragmento I, com rendimento de 93 %, nas três etapas.

A olefinação por Wittig do aldeído I com a fosforana, gerada pelo fragmento II, levou ao (11*R*,17*S*)-11,17-dimetilentriacontano **11**, com um rendimento total de 21%, a partir do (*R*)-citronelal **1a**, através de seis etapas. A mesma estratégia, descrita no Esquema 3, foi empregada na síntese do (11*S*,17*R*)-**11**, sendo este também, um feromônio de comunicação entre insetos do gênero *C. vagus*.²⁷ Neste caso, foi utilizado o (*S*)-citronelal **1b** e o (*S*)-citronelol, como precursores dos fragmentos I e II, respectivamente.

O uso do feromônio de atração sexual (ciclopentanóides) dos afídios representa um método alternativo no controle do inseto. Além disso, a necessidade de elucidação estrutural cria uma demanda, em larga escala, na síntese estereosseletiva dos ciclopentanóides. Dessa forma, a técnica usada na preparação deste composto, realizada por Schreiber (Esquema 4),²⁸ foi a cicloadição [4+2] intramolecular do aldeído com o diidropirano.

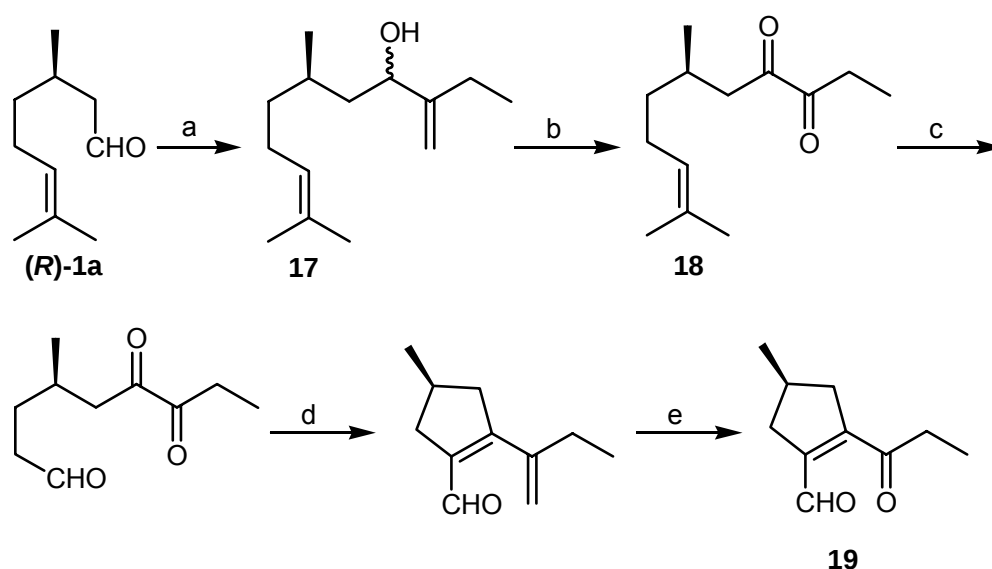


Esquema 4. Reagentes e condições: (a) Piridina, complexo SO₃, Dimetilsulfoxido (DMSO), Et₃N, 97 %; (b) SeO₂, C₄H₈OOH, 43 %; (c) CH₃NHC₆H₅, Peneira Mol. 4 Å, 67 %; (d) TsOH, THF/H₂O (1:1), 86 %; (e) AgNH₃, Celite, benzeno sob refluxo, 60 %.

Para a produção da nepetalactona **16**, foi usado o (*S*)-citronelal **1b**, sendo este obtido da oxidação do (*S*)-citronelol **14**. Assim, quando o (*S*)-**1b** foi oxidado pelo

dióxido de selênio, o 8-oxo-citronelal **15**, foi formado com um rendimento de 47 %, e convertido ao **16** em mais três etapas.

O citronelal é também, um reagente útil na preparação de compostos cíclicos e policíclicos. A seguir, será apresentada uma rota sintética do metilciclopentanóide, a qual é desenvolvida a partir do (*R*)-citronelal **1a**, em que se tem a necessidade de um centro assimétrico específico (Esquema 5).²⁹



Esquema 5. Reagentes e condições: (a) 2-bromobut-1-eno, Mg, THF, 15 °C, então **1**, t.a., 7 h, 100 %; (b) 1- Piperidinilciclohexanocarbonitrilo (PCC), CH₂Cl₂, acetato de sódio, 2 h, 71 %; (c) (1) O₃, CH₂Cl₂/EtOH, -78 °C; (2) (CH₃)₂S, t.a., 5 h, 47 %; (d) Ác. acético glacial, piperidina, benzeno, refluxo, 20 min.; (e) (1) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 20 min.; (2) (CH₃)₂S, t.a., 4 h, 47 %.

O composto **19** (4-metilciclopenteno-1,2-substituído) é opticamente ativo e foi preparado a partir do (*R*)-citronelal **1a** pelo tratamento com o reagente de Grignard derivado do 2-bromobut-1-eno resultando em uma mistura de diastereoisômeros do álcool alílico **17**. Após, efetuou-se o tratamento com o clorocromato de piridínio, em que se obteve, com a fácil oxidação do álcool, a dienona **18**, sendo esta transformada em **19** por mais três etapas. É possível obter o outro enantiômero, com a utilização do (*S*)-citronelal **1b** como material de partida.

Como podemos observar, o uso do (*R*)-citronelal **1a** representa uma estratégia eficiente na preparação de compostos cíclicos e policíclicos,³⁰ pois estes, contém substituintes que permitem a conversão de um simples enantiômero para um

diterpenóide de configuração absoluta. Esses compostos são precursores altamente hábeis, para diversos diterpenóides com a presença do ciclopentano metilado,³¹ (Figura 3) como exemplos: Tigliano **20**, Latirano **21** e Jatrofano **22**.

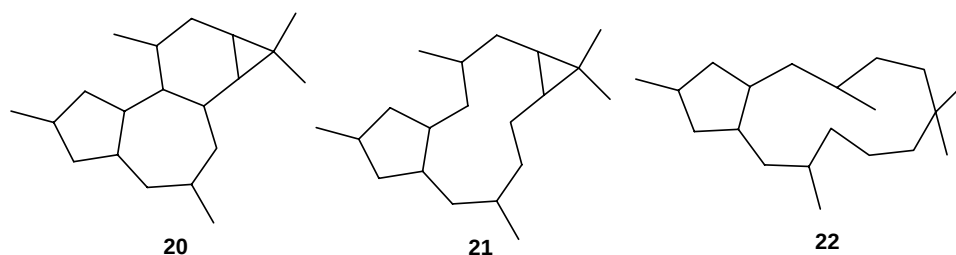
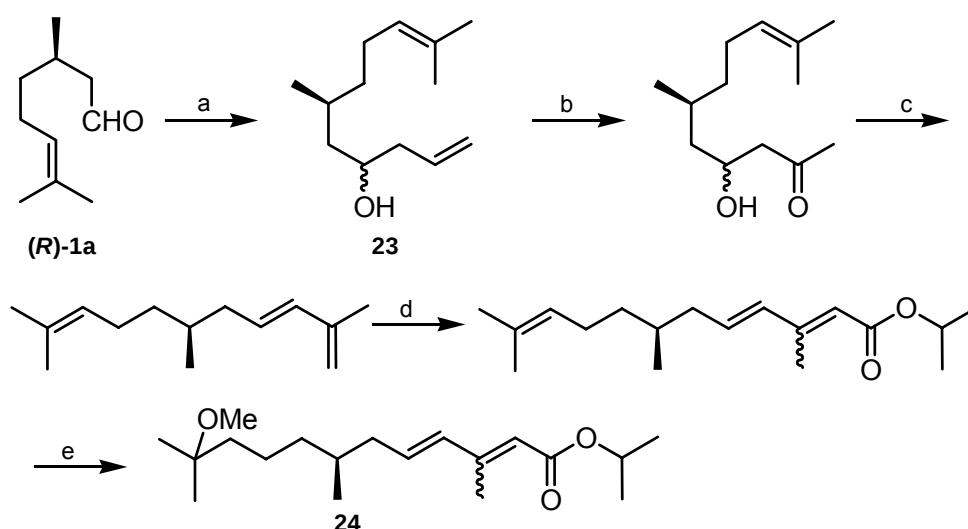


Figura 3. Diterpenóides Ciclopentano metilado.

Outro exemplo da aplicação do citronelal em síntese total, é a sua utilização na preparação de compostos acíclicos quirais, contendo o grupo metila.³² O *R*-(+)-Metopreno **24**, um composto opticamente ativo, foi obtido a partir do (*R*)-citronelal **1a**, em uma rota sintética que envolve seis etapas (Esquema 6).³³ O intermediário chave (6*R*)-6,10-dimetil-undeca-1,9-dien-4-ol **23**, foi obtido a partir da reação do (*R*)-citronelal **1a** com o cloreto alílico de magnésio.



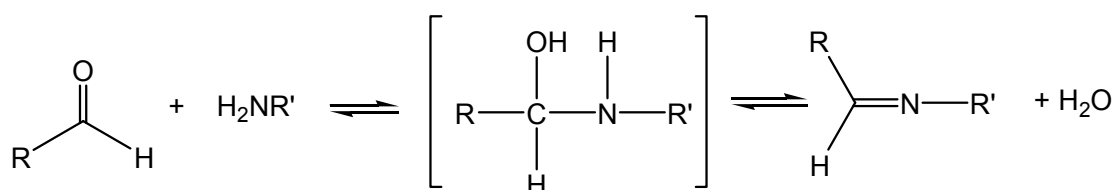
Esquema 6. Reagentes e condições: (a) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgCl}$, Et_2O , 20 °C, 15 h, 79%; (b) O_2 , PdCl_2 , CuCl , DMF , H_2O ; (c) TsOH , Na_2SO_4 , benzeno, refluxo, 1 h, 60%; (d) brometo de isoproxietinilmagnésio, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$, -10 °C, Argônio, 3 h, depois 20 °C, 1 h, 80%; (e) (1) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, MeOH , 5 °C, 1 h, depois 20 °C, 24 h; (2) NaBH_4 , 0 °C, aq. NaOH , 70%.

Como pode ser visto, o citronelal representa um composto altamente versátil em síntese orgânica, pois demonstra ser um reagente útil na realização de distintas rotas sintéticas totais, na preparação do isopulegol, além de diversos outros tipos de síntese, por exemplo: iminas quirais e hidrazonas;^{34a} hexaidro-2,1-benzioxazolinias;^{34b} hexaidrocanabinóis;^{34c} 1,7-dienos quirais;^{34d} derivados de imidazóis;^{34e} entre outras. Além disso, como é obtido de fontes renováveis, pode ser considerado “um reagente verde”, biodegradável, de baixo custo e não-tóxico.

1.1.3 – Reações com Aminas

A reação de condensação entre um aldeído e uma amina primária leva à formação de uma imina, também chamada de base de Schiff.

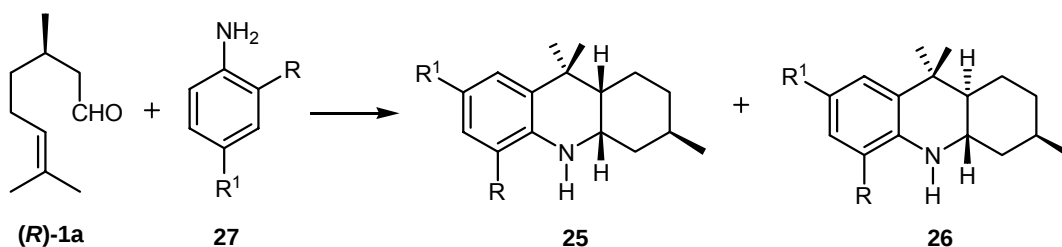
As iminas e seus derivados são biologicamente importantes e apresentam grande utilidade como intermediários sintéticos.³⁵ As iminas são intermediários chaves em muitas reações enzimáticas e sinteticamente, elas são precursores versáteis para produtos naturais e medicinais, em particular para a preparação de aminas quirais, heterociclos e β-aminoácidos.³⁶



A química das iminas é bastante similar à de aldeídos e cetonas.^{2a} As iminas podem sofrer, entre outras,³⁵ reações de redução, de adição nucleofílica e também podem ser utilizadas como dienófilos ou azadienos em reações imino-Diels-Alder.^{2b} A adição nucleofílica assimétrica ao grupo imino permite a obtenção de aminas quirais com grande potencial biológico.^{2c} A reação do citronelal com aminas primárias permite a obtenção de citroneliliminas que podem ser isoladas ou geradas *in situ*. Entretanto, a presença de uma dupla ligação no carbono 6 da cadeia do citronelal permite que as *N*-arilcitroneliliminas, sofram diferentes transformações, levando por exemplo, a produtos de *ene*-ciclização ou de reação imino-Diels-Alder intramolecular.^{2d}

1.1.3.1- Condensação com Aminas Aromáticas

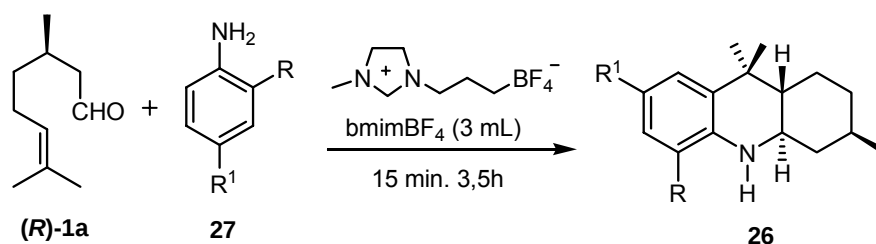
As octaidroacridinas (OHAs) **25** e **26** são uma classe de compostos com propriedades farmacológicas muito interessantes, como agentes antidepressivos, agentes anticolinesterase, sedativo,³⁷ além de atuar como inibidor das secreções do ácido gástrico.³⁸ Uma síntese eficiente delas é a partir da condensação do (*R*)-citronelal **1a** com *N*-Arlaminas **27** (Esquema 7). Esta reação imino-Diels-Alder, catalisada por ácido de Lewis, possui uma grande economia atômica para as OHAs, com altos rendimentos, em todos os casos e 100% de estereosseletividade.



Esquema 7. Octaidroacridinas a partir do citronelal e *N*-Arlaminas.

A transformação descrita no Esquema 7 pode ser catalisada por SnCl₄,³⁹ Cr(CO)₃,⁴⁰ peneira molecular,⁴¹ BiCl₃,⁴² TiCl₃,⁴³ Yb(OTf)₃.⁴⁴ Recentemente, nosso grupo descreveu uma metodologia muito simples e ambientalmente correta para a preparação de 1,2,3,4,4a,9,9a,10-octaidroacridinas **25** e **26**.⁴⁵ Esta metodologia considera a reação imino Diels-Alder do (*R*)-citronelal **1a** e aminas **27** na presença de SiO₂/ZnCl₂ (10%) como catalisador sob condições livres de solvente e irradiação de microondas. A reação ocorre de forma fácil, limpa e altamente seletiva, com resultados comparados aos obtidos por métodos convencionais. Este protocolo verde também foi aplicado para a reação entre anilina e óleo essencial bruto de citronelal (contendo 40-50% de (*R*)-citronelal **1a**). O produto foi obtido com 79% de rendimento junto com geraniol, citronelol, acetato de geraniol e outros constituintes do óleo que não sofreram modificações.

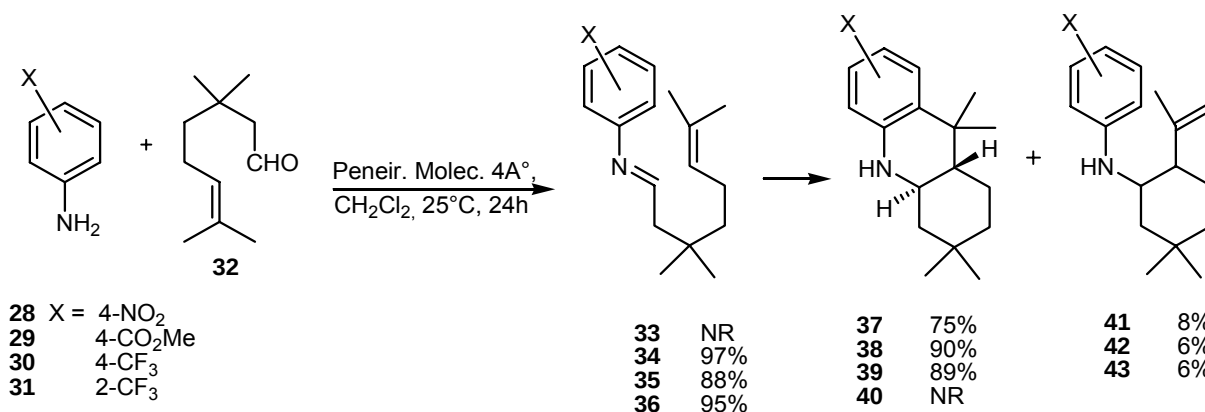
Yadav J. S. e col. descreveram a síntese de OHAs utilizando bmimBF₄ como líquido iônico (L.I.) reciclável.⁴⁶ Neste estudo foi obtido, preferencialmente o diastereoisômero *trans* na maioria dos exemplos realizados (Esquema 8).



Esquema 8. Obtenção de Octaidroacridinas utilizando L. I.

Recentemente, Lenardão E. J. e col.⁴⁷ também descreveram uma metodologia muito simples e ambientalmente correta para a preparação de 1,2,3,4,4a,9,9a,10-octaidroacridinas **25** e **26** utilizando como catalisador dessa reação o L. I. de selênio ([FBESe]BF₄), a temperatura ambiente e sob irradiação de Microondas. Essa metodologia se mostrou eficiente devido a alta estabilidade, a facilidade na preparação e a baixa viscosidade desse L.I.

Em 1995, Laschat e col. estudaram a condensação entre o 3-metilcitronelal **32** e várias arilaminas substituídas e diaminas aromáticas buscando verificar a influência dos substituintes na formação dos produtos de ciclização e de bis-ciclização hetero-Diels-Alder.⁴⁸ De acordo com as investigações realizadas anteriormente, ácidos de Lewis catalisam as ciclizações de *N*-ariliminas e complexos de cromo η⁴⁹-(iminoareno),^{49,39} indicando que substituintes elétron-atratores no anel aromático devam favorecer a ciclização, devido ao aumento da eletrofilicidade do grupo imino. Portanto, as *para*- e a *orto*-anilinas substituídas **28-31** foram tratadas com o 3-metilcitronelal **32** na presença de peneira molecular 4Å e a conversão foi monitorada por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H) e por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) (Esquema 9).

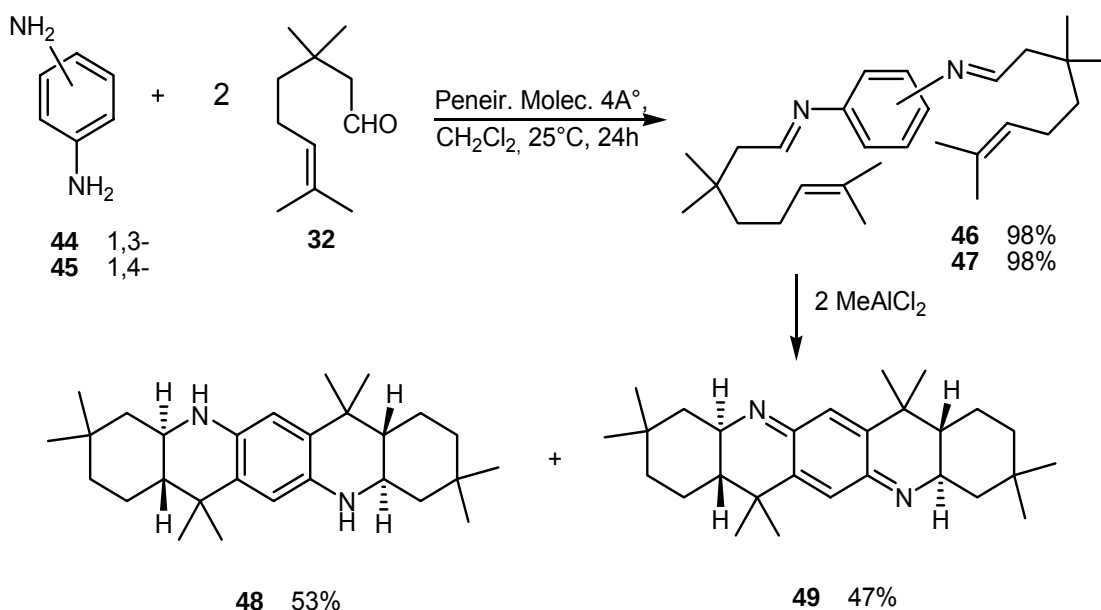


Esquema 9. Obtenção de octaidroacridinas e produtos de hetero-ene-ciclização.

Foi observado que a reação é fortemente dependente do tipo de peneira molecular utilizada. Quando foi utilizada peneira molecular pulverizada, as anilinas **28-31** formaram as iminas puras **34-36** com rendimentos quantitativos, após 15 min. A *p*-nitroanilina, no entanto, não foi convertida na imina **33**. Porém a reação do composto **28** na presença de uma peneira molecular em grânulos, resultou na formação de uma mistura de isômeros da octaidroacridina **37** (75%) junto com o produto de monociclicização **41** (8%) como um subproduto. A formação do composto **41** pode ser explicada pela reação hetero-ene da *N*-arilamina **33**. Apesar de vários ácidos de Lewis catalisarem reações hetero-ene de *N*-benziliminas,⁵⁰⁻⁵² ainda não havia sido descrito na literatura, a reação análoga com *N*-ariliminas. A formação do produto hetero-ene nestas ciclicações catalisadas por ácido de Lewis foi inesperada porque, em estudos anteriores com a (*o*-toluidina)tricarbonil de cromo,⁴⁸ o correspondente produto hetero-ene não foi observado, embora o grupo tricarbonil de cromo possa ativar o anel aromático comparativamente ao efeito de um grupo nitro.

Quando o *p*-metilaminobenzoato **29** foi tratado com peneira molecular em grânulos, o produto de ciclicização **38** (90%) e o produto ene **42** (6%) foram obtidos. Sob circunstâncias similares *p*-trifluorometilanilina **30** formou os produtos **39** (89%) e **43** (6%). Em contraste, *o*-trifluorometilanilina **31** formou uma mistura da imina **36** e somente um pouco do produto de ciclicização **40** (74:26) sob as mesmas condições. A baixa tendência da imina **36** ciclicizar pode ser devido ao impedimento estérico do substituinte na posição *orto*.

No mesmo trabalho,⁴⁸ os autores estudaram a condensação do 3-metilcitronelal **32** com 1,3-fenilenodiamino **44** e 1,4-fenilenodiamino **45**. Nos dois casos, as diaminas foram convertidas nas correspondentes diiminas **46** e **47** com 98% de rendimento (Esquema 10).



Esquema 10. Reação do metilcitronelal **32** com 1,3- e 1,4- fenilenodiaminas **44** e **45**.

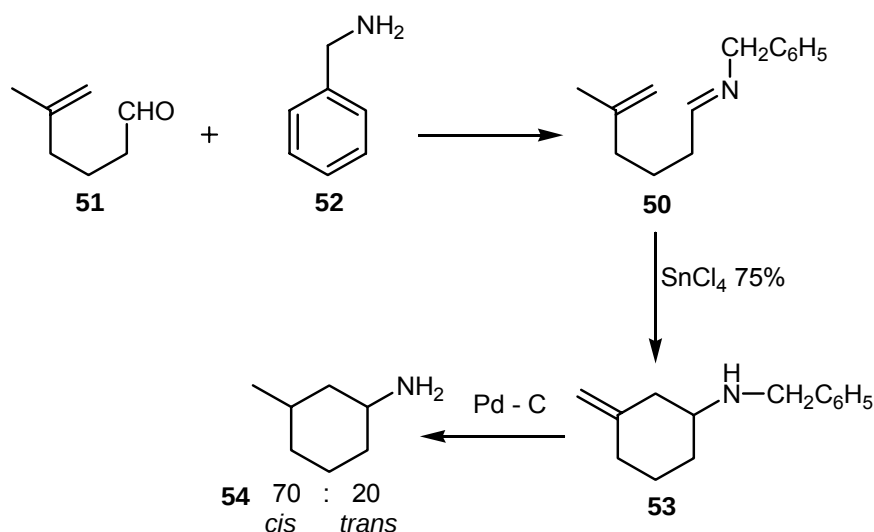
Entretanto, somente a diimina **47** ciclizou na presença de ácido de Lewis, formando o produto de bisciclicização **48** e uma quinonadiimina **49** (Esquema 10). Os autores não souberam explicar se o produto **49** é formado durante a etapa de ciclização ou após, através da oxidação diamina **48**.

Com base nos diversos exemplos estudados, Laschat e col.⁴⁸ chegaram as seguintes conclusões: primeiro, embora todas as diaminas com dois grupos amino no mesmo anel aromático possam ser convertidas nas correspondentes diiminas, utilizando peneira molecular pulverizada, não foi possível convertê-las, em uma única etapa, nos produtos de bisciclicização. Isto mostra que a presença de um segundo grupo imino no anel aromático diminui a reatividade do primeiro, necessitando de uma forte ativação com ácido de Lewis para o produto de bisciclicização ser obtido. Segundo, os dois grupos amino precisam estar posicionados o mais afastado possível um do outro, para que não ocorra um impedimento estérico desfavorável. A formação do grupo imino requer apenas quantidades catalíticas de ácido, enquanto que a ciclização requer fortes condições ácidas porque a amina formada é mais básica que a imina de partida. Desta forma o produto compete com o material de partida pelo catalisador ácido.

1.1.3.2- Condensação com Aminas Alifáticas

Baseados em alguns trabalhos da literatura que descreviam a ciclização catiônica induzida pelo grupo imino,^{53,54} Demailly e Solladie estudaram a indução assimétrica durante a ciclização de iminas quirais, catalisada por ácido.⁵⁵ Desta forma foi possível discutir a facilidade que a função imino tem em introduzir um centro quiral no esqueleto de polienos através de um grupo quiral ligado ao nitrogênio. Essa indução assimétrica pode variar de 36% a 65% de acordo com a natureza da estrutura monocíclica ou bicíclica.

Explorando a possibilidade de usar o grupo imino para iniciar uma ciclização de um polieno, Demailly e Solladie consideraram primeiramente a aldimina **50** derivada do 5-metilexen-5-al **51** e da benzilamina **52** (Esquema 11).⁵⁵ Essa reação ocorre na presença de SnCl₄ durante 24h e a amina secundária cíclica **53** foi obtida com 75% de rendimento. Depois da debenzilação e hidrogenação da dupla vinílica, uma mistura de *cis* e *trans*-3-metilcicloexilamina **54** foi obtida e facilmente identificada por comparação em Cromatografia em Fase Gasosa (CG).^{56,57}

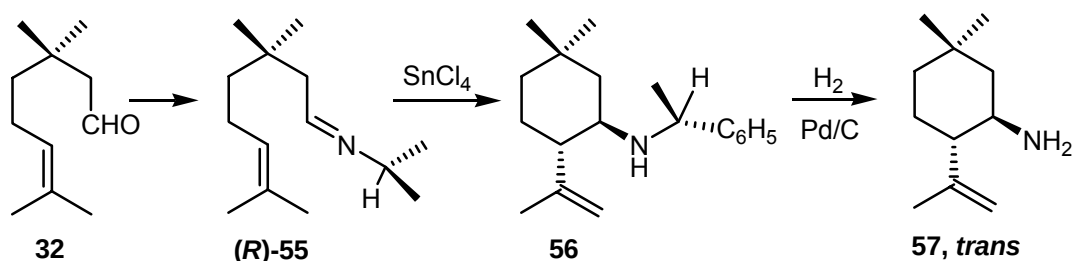


Esquema 11. Reação de obtenção de amina cíclica

Finalmente, depois da debenzilação a estereoquímica *cis/trans* das aminas **54** foi determinada por CG e comparada com amostras autênticas, onde a configuração absoluta do isômero em maior quantidade (*cis*) foi deduzida a partir das rotações ópticas conhecidas dos derivados da acetamida.

Estes resultados mostram primeiramente, a forte regioseletividade durante a formação da dupla ligação e a posição exocíclica fortemente favorecida (88% em

Depois de estudar a ciclização de iminas alifáticas quirais, os autores estudaram a formação de dois centros quirais durante o processo de ciclização. A ciclização da imina (*R*)-**55**, derivada do 3-metilcitronelal **32**, levou à formação da amina cíclica **56** (Esquema 13), com 84% de rendimento. Este produto tem uma dupla ligação que pode ser caracterizada por RMN ^1H através do sinal de dois prótons vinílicos em 4.76 e 4.84 ppm sem evidência alguma da presença de um isômero com uma ligação dupla tetrassubstituída.



Esquema 13. Ciclização da imina derivada do 3-metilcitronelal **32**.

A ciclização catalisada por ácido da imina (*R*)-**55**, levou à formação somente do isômero *trans* que tem uma dupla ligação metilênica e com uma pureza enantiomérica de 36%. O diastereoisômero obtido predominantemente foi o (*1R,1'R,2R*)-**56** (Esquema 13 e Figura 5). A regiosseletividade da dupla ligação formada está de acordo com o mecanismo concertado proposto anteriormente.

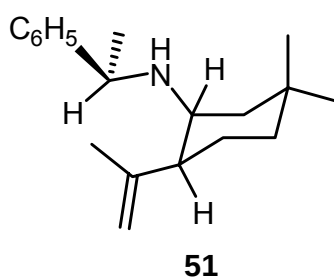


Figura 5. Diastereoisômero (*1R,1'R,2R*) **56**.

No estudo de obtenção da imina (*R*)-**55** foi verificado que o mecanismo envolvido é pericíclico, o que explica a formação exclusiva do isômero *trans*, assim como a relação enantiomérica. Na conformação semi-cadeira (Figura 6), a formação do isômero *cis* exigiria da dupla ligação do azometino ou do grupo do isopropilideno, uma orientação pseudoaxial, conduzindo às interações desfavoráveis (um grupo

isopropil em uma posição axial em um cicloexano monossustituído é desestabilizado por aproximadamente 2 kcal/mol no que diz respeito à orientação equatorial).

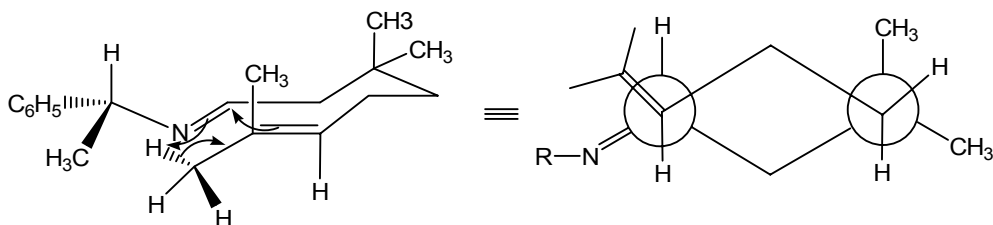
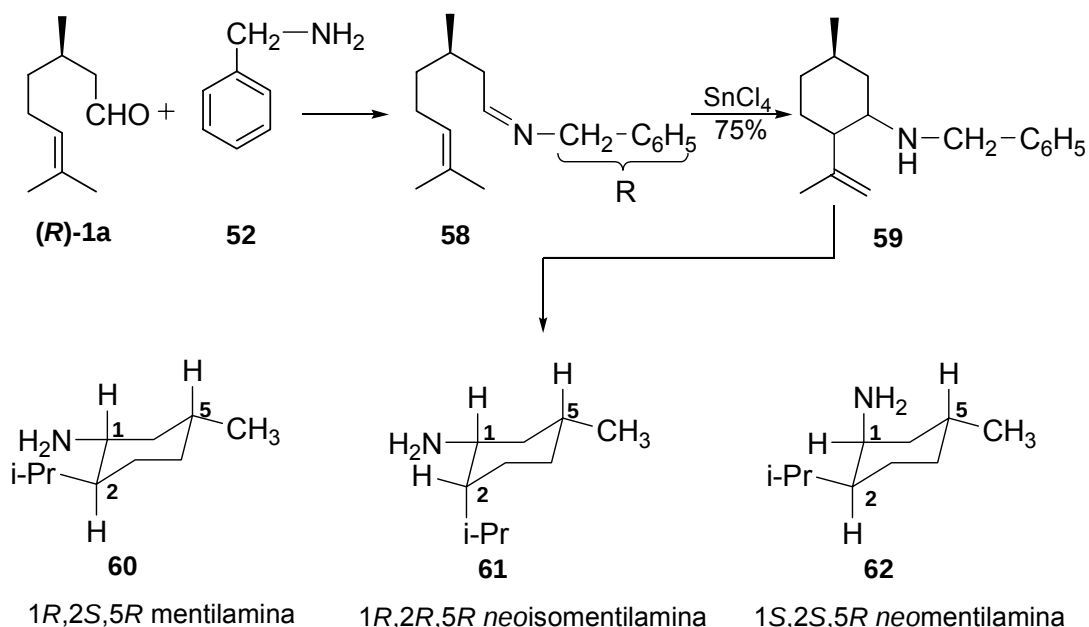


Figura 6. Conformação semi-cadeira da imina (R)-55 do isômero *trans*.

Demailly e Solladie também estudaram a ciclização de iminas preparadas a partir do (*R*)-citronelal (**1a**), para completar o estudo sobre a importância da conformação semi-cadeira, agora com a cadeia olefínica contendo um centro quiral (Esquema 14).



Esquema 14. Ciclização de iminas a partir do Citronelal.

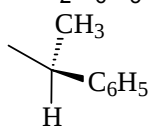
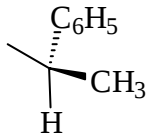
A ciclização da imina **58**, preparada a partir da benzilamina **52** e (*R*)-citronelal **1a**, levou à formação da amina **59** com 75 % de rendimento. A dupla ligação metilênica, foi caracterizada por RMN ^1H , e os dois prótons vinílicos apresentaram deslocamento químico em 4,82 ppm, sem evidência alguma da presença de um isômero com dupla ligação tetrassustituída. Depois da redução e

da debenzilação foi obtida uma mistura de aminas conhecidas **60-62** (Esquema 14) identificada por CG e comparada com o material comercial. A configuração absoluta do isômero obtido em maior quantidade **60** foi deduzida a partir de rotações óticas dos cloridratos conhecidos.⁶¹

Os resultados da ciclização a partir do (*R*)-citronelal **1a** estão listados na Tabela 1 e também as iminas que contêm um centro quiral vizinho ao nitrogênio. Em cada caso a mentilamina é o isômero predominante e a presença de um segundo centro quiral no nitrogênio não muda significativamente a relação diastereoisomérica. A indução assimétrica é controlada totalmente pelo centro quiral proveniente da cadeia do (*R*)-citronelal **1a** e é independente da quiralidade do substituinte (*R*) ligado ao nitrogênio (Tabela 1).

O modelo semi-cadeira mostra que a formação das mentilaminas é energeticamente favorecida, pois os grupos isopropilideno, azometino e metil do centro quiral (C 3) estão numa posição pseudoequatorial (Figura 7).

Tabela 1. Rendimentos obtidos a partir das iminas provenientes do (*R*)-citronelal **1a**.

R	Rend. %	% 60	% 61	% 62	Indução Assimétrica, %	
					C ₁	C ₂
CH ₂ C ₆ H ₅	75	73	9	18	64 (<i>R</i>)	82 (<i>S</i>)
	70	75	10	14	71 (<i>R</i>)	80(<i>S</i>)
	70	75	9	16	68(<i>R</i>)	82(<i>S</i>)

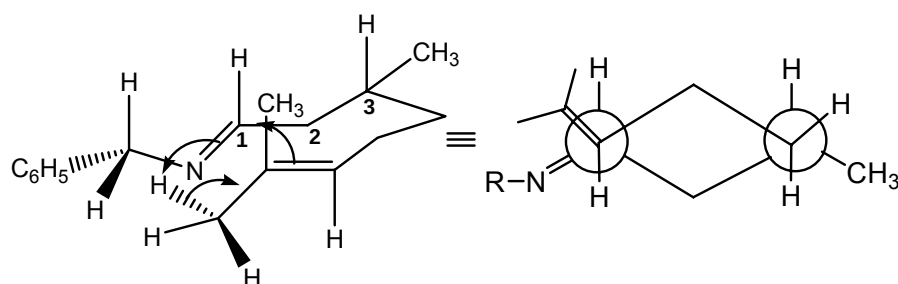


Figura 7. Estereoquímica da Imina **58**.

Para que houvesse algum efeito competitivo de um grupo quiral no nitrogênio, invertendo a estereoquímica da ciclização, seria necessária uma orientação axial. Entretanto, esta orientação seria altamente energética e, portanto, desfavorável para o grupo metil no centro quiral da cadeia. Outro aspecto interessante, é a formação de aproximadamente 25% de aminas **61** e **62** com a configuração *cis* entre os átomos de Carbono 1 e 2 (Esquema 14). De acordo com a estereoquímica estudada, a formação destes estereoisômeros requereria ou o grupo isopropilideno ou a função do azometino em uma orientação axial e esta conformação seria mais estável que a imina **58**, devido à ausência de um grupo *gem*-dimetil.

1.2 – Reações e Aplicações de 1,2-diaminos

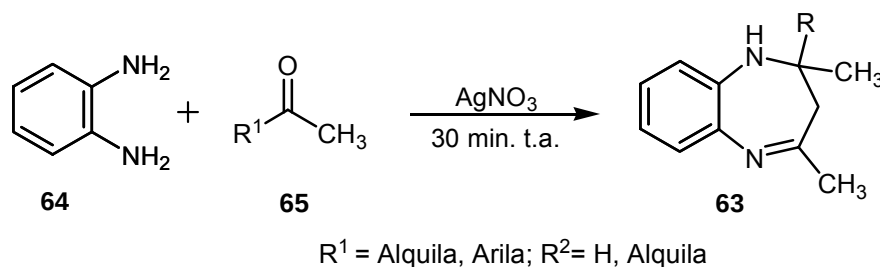
Diaminas vicinais ocorrem largamente em produtos naturais e apresentam muitas aplicações em química de coordenação e na química medicinal, em particular na quimioterapia. Elas também têm encontrado uma crescente aplicação em síntese, principalmente como auxiliares quirais e ligantes metálicos em síntese assimétrica catalítica.⁶² A seguir serão descritos alguns exemplos que ilustram a versatilidade destes compostos.

1.2.1 – Obtenção de 1,5-Benzodiazepínicos

O aumento contínuo na resistência das drogas, a falta de agentes quimioterápicos novos, a toxicidade de agentes existentes e a crescente contaminação pelo vírus HIV, tornam urgente a busca por novos agentes anti-HIV. Clark, R.L. e colaboradores⁶³ identificaram que compostos 1,5-benzodiazepínicos **63** constituem uma classe estrutural que possui essas propriedades. Além disso, os 1,5-benzodiazepínicos são muito utilizados como agentes anticonvulsivos, analgésicos, sedativos, antidepressivos, hipnóticos e antiinflamatórios.⁶⁴⁻⁶⁷

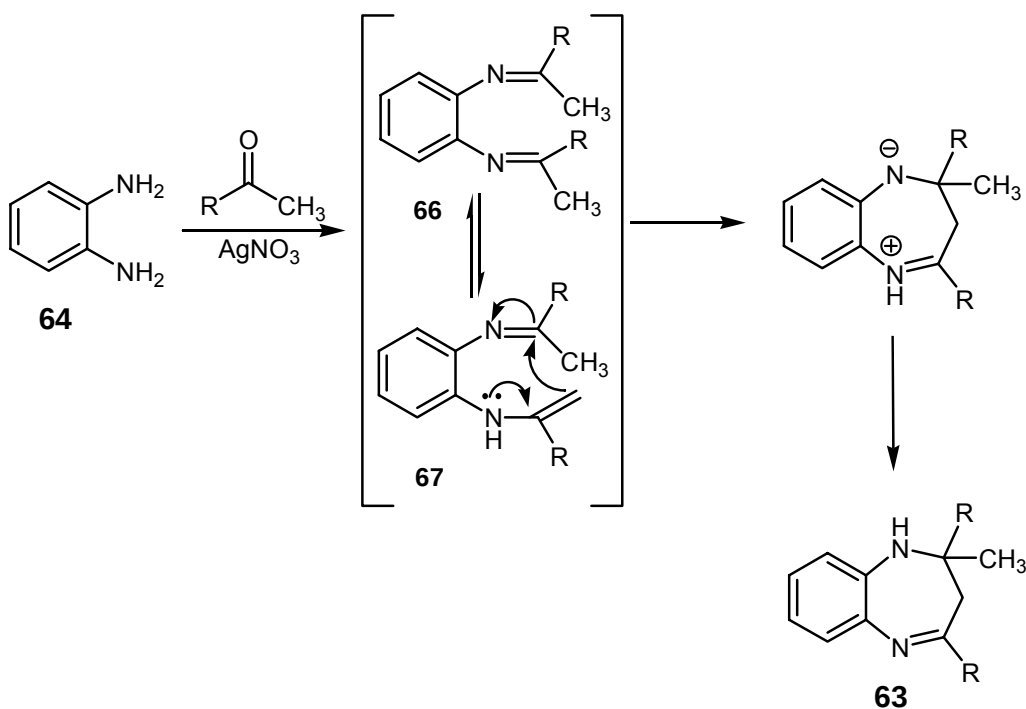
Devido a sua vasta aplicação farmacológica e a grande importância que as reações de condensação têm para a química, a obtenção de benzodiazepínicos tem se intensificado nos últimos anos.^{68,69} Os 2,3-Diidro-1*H*-1,5-benzodiazepínicos **63** são sintetizados pela condensação de 1,2-fenilenodiamina e vários compostos carbonílicos, em meio livre de solvente e na presença de Yb(OTf)₃⁷⁰, MgO/POCl₃⁷¹,

Sc(OTf)₃.⁷² Kumar e col. estudaram o uso de AgNO₃⁷³ como um método eficiente na síntese de benzodiazepínicos. Mantendo a mistura do 1,2-fenilenodiamino **64** com uma cetona **65** e uma quantidade catalítica de nitrato de prata (Esquema 15), sob agitação constante e a temperatura ambiente, verificou-se a formação do produto, com rendimentos entre 84-99%.



Esquema 15. Síntese de benzodiazepínicos **63** em meio livre de solvente.

Para a síntese dos benzodiazepínicos, foi proposto um mecanismo em que a reação de condensação envolve uma ciclização intramolecular imina-enamina promovida pelo AgNO₃, como mostrado no Esquema 16. O par de elétrons de um dos grupos NH₂ do 1,2-fenilenodiamino ataca o carbono do grupo carbonila da cetona, formando o intermediário diimina **66**. O deslocamento 1,3 do hidrogênio ligado a grupo metilênico, ocorre para formar o outro tautômero, a enamina **67**, que posteriormente sofre a ciclização formando um anel de 7 membros.

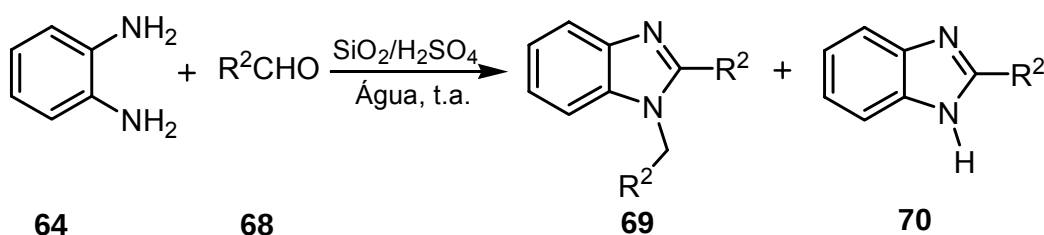


Esquema 16. Mecanismo proposto para a síntese de benzodiazepínicos **63**.

1.2.2 – Obtenção de Benzimidazóis-1,2-dissubstituídos

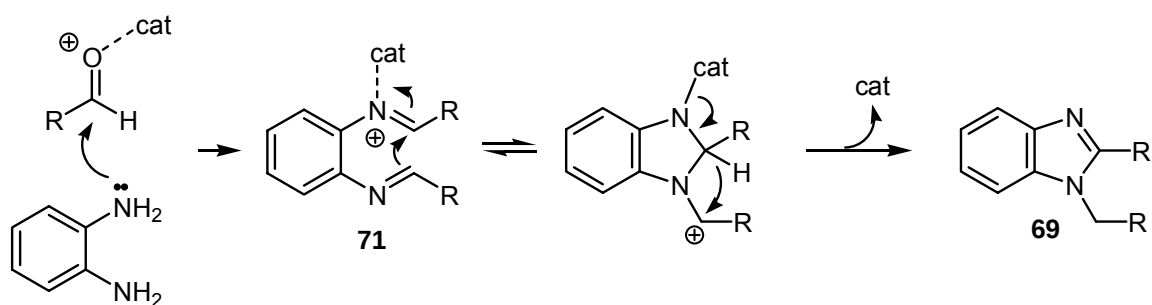
Os benzimidazóis constituem uma classe de compostos de grande importância na química medicinal, pois apresentam ampla atividade farmacológica.^{74a} Eles têm sido usados como anti-histamínicos, antiparasíticos, antitumorais, fungicidas, imunossupressores, antivirais e como agentes anticonvulsivos. Eles também podem ser utilizados como ligantes em síntese envolvendo catálise assimétrica.^{74b} Muitos métodos para a síntese destes heterocíclis são encontrados na literatura. A maioria faz uso de solventes orgânicos voláteis e envolve a síntese em fase sólida partindo de *o*-nitroanilinas⁷⁵ ou a condensação de 1,2-fenilenodiaminos com derivados de ácido carboxílico,⁷⁶ aldeídos⁷⁷ e haletos de alquila.^{77g} Alternativamente, tem sido utilizada a N-arilação intramolecular de *o*-haloanilinas catalisada por paládio e cobre.⁷⁸ Mais recentemente, metodologias limpas tem sido descritas, incluindo condições livre de solventes^{77a-d}, com o uso de água^{76,77e-f} e de líquido iônico como solventes verdes.^{74a}

Partindo do 1,2-diamino é possível obter benzimidazóis-1,2-dissubstituídos **69** utilizando como solvente água e como catalisador sílica em ácido sulfúrico (Esquema 17).^{77e} A formação do benzimidazol monossustituído **70** pode ocorrer em alguns casos pela condensação do 1,2-fenilenodiamino com aldeído seguido da oxidação do diidrobenzimidazol intermediário.



Esquema 17. Síntese de benzimidazol-1,2-dissubstituído em água a temperatura ambiente.

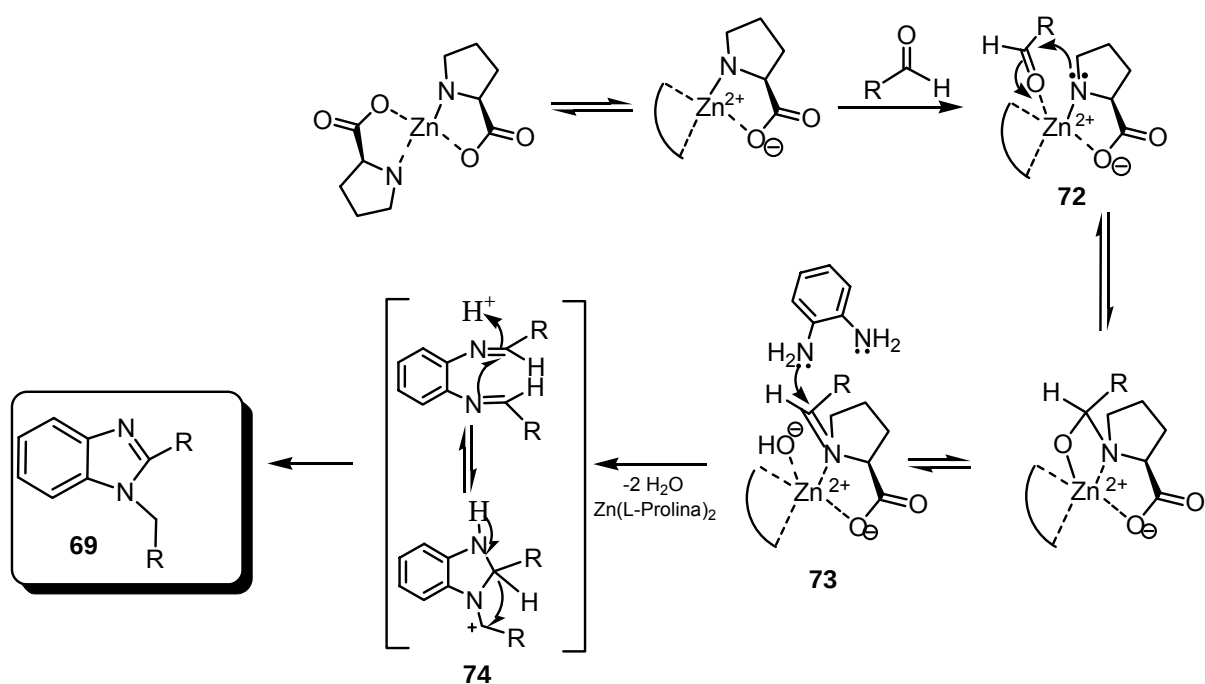
O produto **69** é obtido através de reações *tandem* iniciada com a formação do dibenzilideno-1,2-fenilenodiamino que ao ser ativado pelo catalisador gera o intermediário polar **71**. Este intermediário possibilita o fechamento do anel através de um ataque nucleofílico entre os grupos imino. Em seguida ocorre a eliminação do catalisador seguida da migração 1,3 de hidreto, formando o produto **69** (Esquema 18).



Esquema 18. Mecanismo proposto da síntese de Benzimidazóis-1,2-dissubstituído.

Recentemente, Ravi, V. e col.^{77f} também descreveram uma metodologia muito simples e ambientalmente correta para a preparação de benzimidazóis-1,2-dissubstituídos **69** a partir de 1,2-fenilenodiamino **64**. A reação ocorre a temperatura ambiente, utiliza água como solvente e a $\text{Zn}(\text{Prolina})_2$ como catalisador. Essa metodologia se mostrou eficiente devido a alta seletividade na síntese desses compostos a partir de vários aldeídos aromáticos, a utilização de um Ácido de Lewis eficiente como catalisador e a facilidade na preparação, no custo e a reciclagem do complexo de $\text{Zn}(\text{Prolina})_2$.

Para esta reação foi proposto um mecanismo (Esquema 19) na tentativa de visualizar a ocorrência de reações *tandem*. Inicialmente, o oxigênio da carbonila se coordena ao centro metálico ácido **72** e em seguida ocorre a formação da imina com a prolina **73**. Em seguida, o par de elétrons de um dos nitrogênios do 1,2-fenilenodiamino realiza um ataque nucleofílico ao carbono imínico **73**, levando a formação do dibenzilideno-1,2-fenilenodiamino **74**, fazendo com que ocorra o fechamento do anel de cinco membros de forma concertada, com a transferência 1,3 do hidreto e a posterior desprotonação para levar a formação do benzimidazol-1,2-dissubstituído **69**.

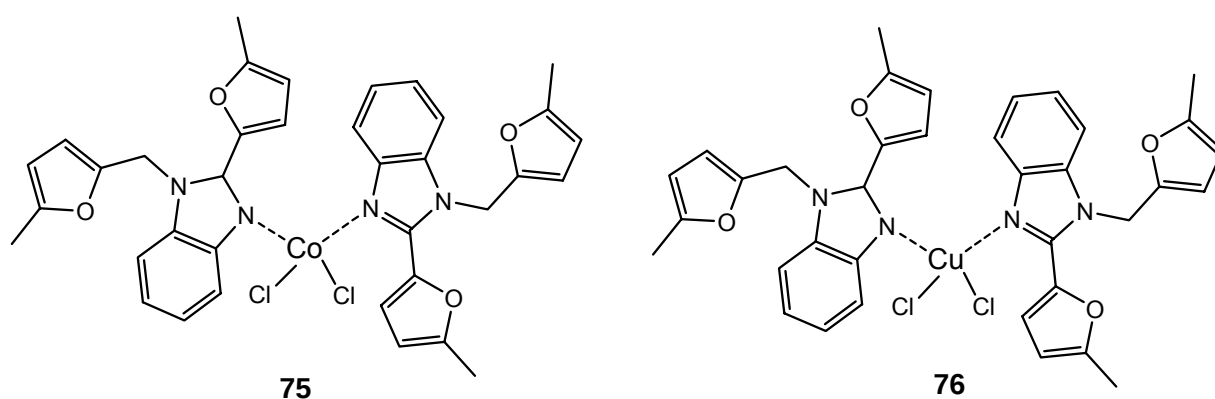


Esquema 19. Mecanismo proposto da síntese de Benzimidazóis-1,2-dissubstituídos catalisado por $\text{Zn}(\text{Prolina})_2$.

1.2.3 – Aplicações de benzimidazóis na Química Medicinal

Os benzimidazóis são compostos com notável eficácia e seletividade no que diz respeito a sua atividade inibitória das bactérias. Extensos estudos bioquímicos e farmacológicos confirmaram que estas moléculas são eficazes no combate a vários microorganismos.^{79,800} Alguns compostos que possuem fragmentos de benzimidazóis inibem a biossíntese do ergosterol, presente na membrana celular dos fungos. Eles possuem atividade antibacteriana, antifúngica, e também atividade antiviral.⁸¹⁻⁸⁴ Este sistema de anéis está presente em várias drogas com ação antiparasitária e antitumoral,^{85,86} e ainda a estrutura dos benzimidazóis é parte do nucleotídeo da vitamina B12 e do núcleo de algumas drogas, tais como agentes vermífugos.

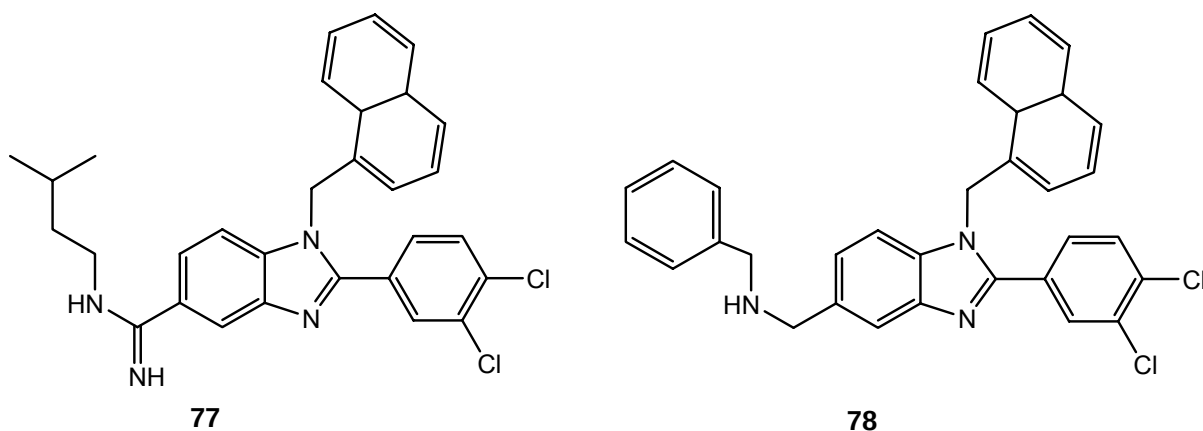
Duas novas arquiteturas supramoleculares helicoidais foram construídas formando complexos de cobalto (II) (**75**) e complexos do cobre (II) (**76**) de 1-[metil (5-metil-2-furil)]-(5-metil-2-furil)benzimidazol (Esquema 20) com uma estrutura cristalina, que foram estabilizados por interações intra e intermolecular π - π entre os anéis benzimidazólicos. Esses compostos se mostraram importantes intercaladores de DNA e antivirais.⁸⁷



Esquema 20. Complexos de Cobalto (II) e Cobre (II) de Benzimidazóis-1,2-dissubstituído.

Göker, H. e col desenvolveram uma série de novos benzimidazóis-1,2-dissubstituídos que possuem atividade antimicrobiana.⁸⁸ Foram sintetizados e avaliados *in vitro* a atividade antibactericida diante de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, e sua atividade antifúngica diante do

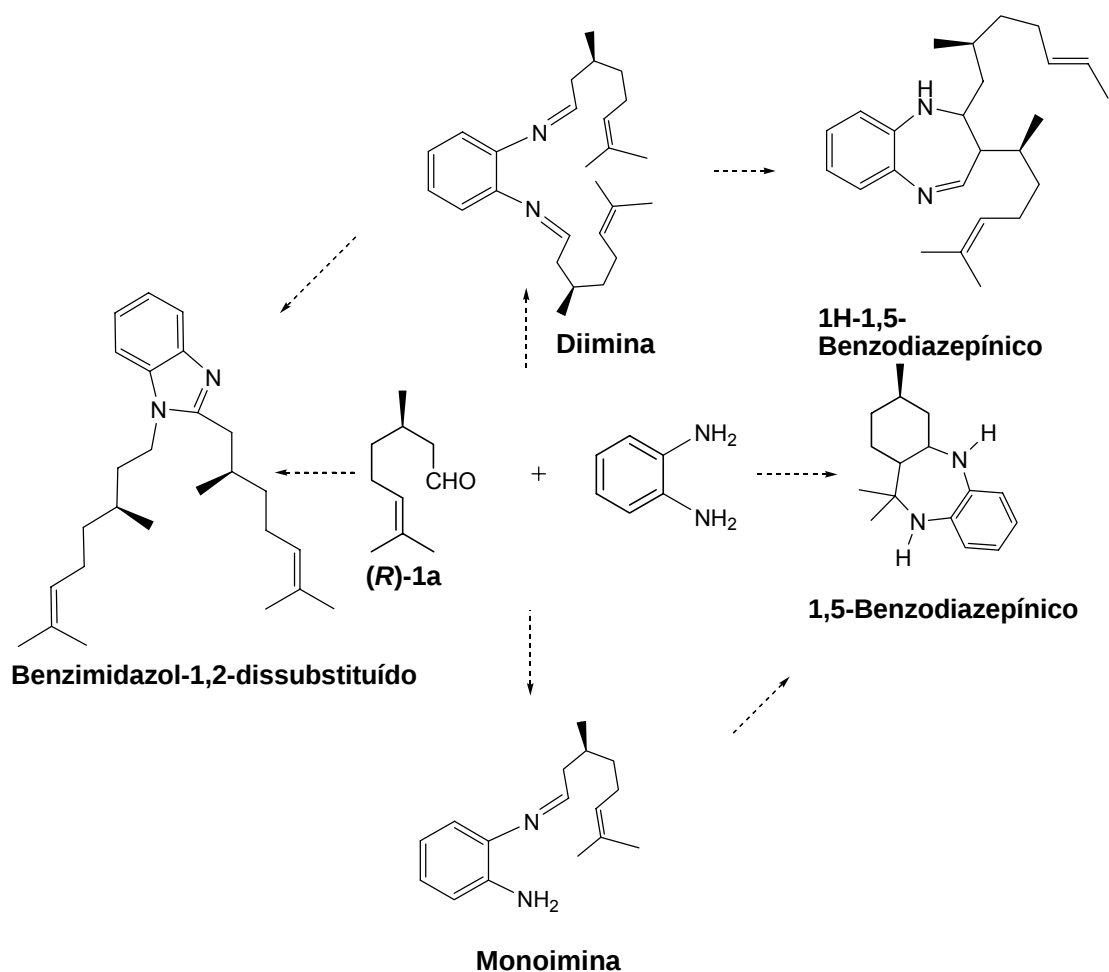
Candida albicans, com uma concentração entre 0.78 - 0.39 µg/mL os compostos **77** e **78** (Esquema 21) tiveram uma eficácia acima de 50%.



Esquema 21. Compostos derivados de Benzimidazóis-1,2-dissubstituídos com atividade antibactericida e antifúngica.

2- Objetivo

Com base nos trabalhos descritos na literatura, o objetivo deste trabalho é estudar a condensação do citronelal com 1,2-diaminos, em meio livre de solvente, utilizando $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ como catalisador e irradiação de microondas. Esta reação tem a possibilidade de seguir um ou vários caminhos que poderão levar aos diferentes produtos mostrados no esquema abaixo.



Após estabelecer as melhores condições reacionais pretende-se estender a metodologia a outros 1,2-diaminos substituídos e 3,4-diaminopiridinas e a outros aldeídos alifáticos e aromáticos.

3- Apresentação e Discussão dos Resultados

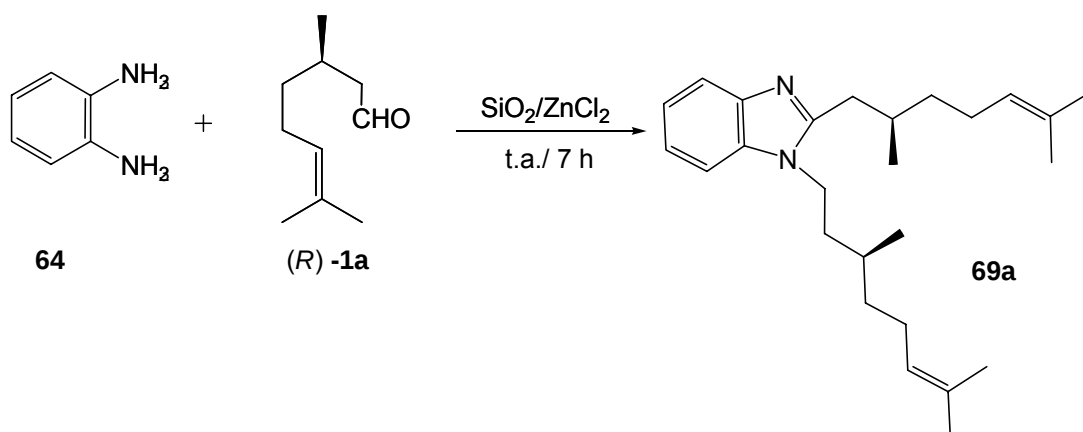
Devido ao contínuo interesse do nosso grupo de pesquisa no desenvolvimento de novas metodologias baseadas na química sustentável, na aplicação do citrônalo em síntese orgânica e pela possibilidade de formação de potenciais fármacos, o presente trabalho propôs estudar a condensação entre o (*R*)-citrônalo **1a** e outros aldeídos com 1,2-fenilenodiaminos. A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização deste estudo.

3.1. Condensação do citrônalo com 1,2-fenilenodiaminos

O citrônalo (*R*)-**1a** e o 1,2-fenilenodiamino **64** foram os materiais de partida escolhidos para realizar os estudos de padronização desta reação, variando-se as condições reacionais. Após realizar a identificação do produto obtido e as melhores condições reacionais terem sido estabelecidas, passou-se a sistematização da reação com outros aldeídos e outros 1,2-fenilenodiaminos.

3.1.1. Condensação do citrônalo com 1,2-fenilenodiamino a temperatura ambiente

Inicialmente, foi estudada a condensação do (*R*)-citrônalo **1a** com o 1,2-fenilenodiamino **64** utilizando a metodologia desenvolvida por nosso grupo para a síntese de octaidroacridinas, porém a temperatura ambiente.⁴⁵ Desta forma, uma mistura contendo 1,2 mmol de **1a**, 1,0 mmol de **64** e 0,120g de SiO₂/ZnCl₂ (10 %) foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, por um período de 7h. Não foi observado o consumo total do citrônalo. O produto obtido foi purificado por coluna cromatográfica e apresentou um rendimento de 29%. Ao ser analisado por RMN ¹H (Figura 8), foi possível verificar que este produto era o 2-[(*R*)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(*R*)-3,7-dimetil-octil-6-enil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **69a** (Esquema 22).



Esquema 22: Síntese do 2-[(R)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(R)-3,7-dimetiloctil-6-enil]-1H-benzo[d]imidazol **69a** em meio livre de solvente.

A identificação deste produto foi realizada através das análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H), RMN ^{13}C , DEPT 135°, RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C e Espectrometria de Massas de Alta Resolução as quais serão discutidas a seguir, separadamente.

No espectro de RMN ^1H (Figura 8), referente ao composto **69a** observa-se nas faixas de 7,71-7,73 ppm um multipeto referente ao hidrogênio ligado ao C12, na faixa de 7,25-7,30 ppm observa-se um multipeto referente ao hidrogênio ligado ao C15 e na faixa de 7,19-7,23 ppm observa-se outro multipeto referente aos hidrogênios ligados aos C13 e C14 do anel aromático. Na região de 5,06-5,11 observa-se um multipeto, referente aos dois hidrogênios vinílicos dos C4 e C23 e em 4,01-4,12 ppm observa-se um multipeto referentes a dois hidrogênios ligados aos C7 e C20. Em 2,86 ppm é observado um duplo dubleto com $J = 14,8 \text{ Hz}$ e $5,6 \text{ Hz}$ referente a um hidrogênio e em 2,65 ppm tem-se outro duplo dubleto com $J = 14,8 \text{ Hz}$ e $8,8 \text{ Hz}$ referente a um hidrogênio ligados aos carbonos 6 e 21, em 1,68 ppm tem-se um singleto referente a três hidrogênios do C26, em 1,67 ppm tem-se um singleto referente a três hidrogênios do C25 e em 1,59 ppm tem-se outro singleto referente a seis hidrogênios referentes aos C1 e C2. Um dubleto é observado em 1,03 ppm com um $J = 6,0 \text{ Hz}$ referente a três hidrogênios do C 27 e em 1,00 ppm observa-se um dubleto com um $J = 6,0 \text{ Hz}$ referente a três hidrogênios do C28 e na faixa de 1,20-2,24 um multipeto referente a 12 hidrogênios, sendo que 10 hidrogênios estão ligados aos C5, C8, C18, C19, C22 os outros 2 hidrogênios estão ligados aos C6 e C21. Analisando o espectro de RMN ^1H pode-se afirmar que os

sinais na região de 5,06-5,11 referente aos hidrogênios vinílicos, os sinais na região de 4,01-4,12 referentes aos hidrogênios ligados aos C7 e C20 e os sinais na região de 2,65-2,68 referente aos hidrogênios diastereotópicos ligados aos C6 e C21, foram determinantes para a caracterização desse produto como um benzimidazol. No entanto só foi possível confirmar com plena certeza a estrutura proposta a partir de outras análises, as quais serão discutidas logo em seguida.

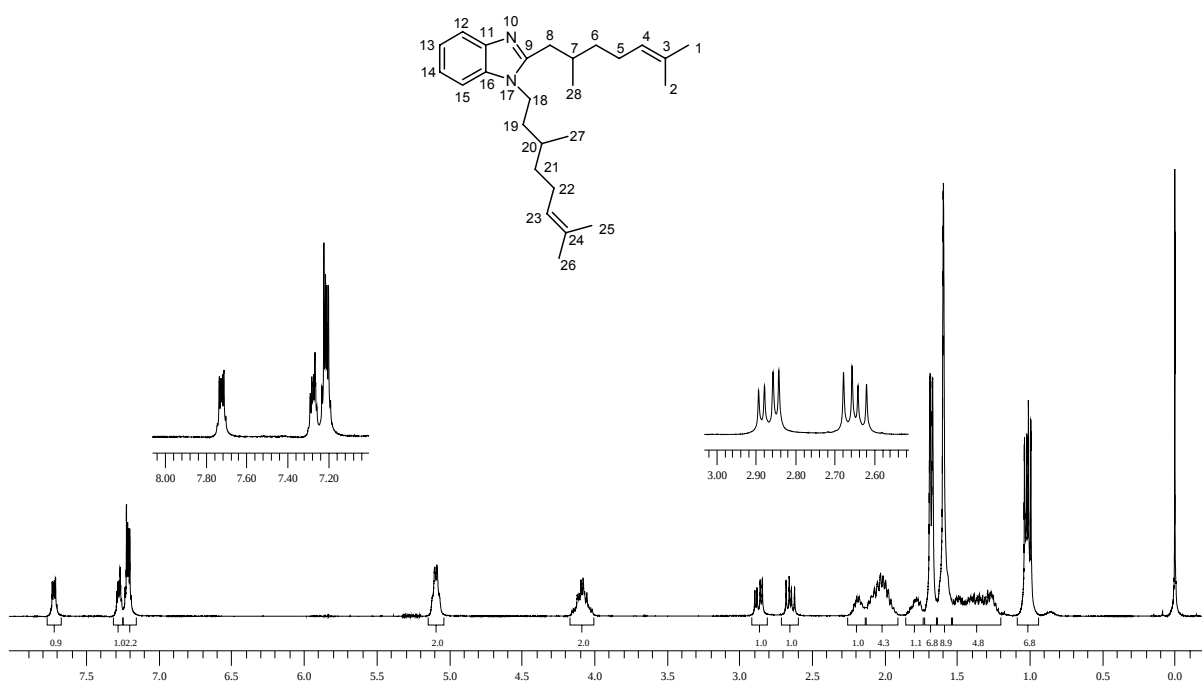


Figura 8. Espectro de RMN ^1H do 2-[(*R*)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(*R*)-3,7-dimetiloctil-6-enil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **69a** em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 9), referente ao composto **69a**, podemos observar os sinais dos carbonos do anel aromático, em 142 ppm um sinal do C11, em 118,7 ppm um sinal do C12, em 121,1 e 121,3 ppm dois sinais referentes aos C13 e C14, em 108,7 ppm o sinal do C15 e em 134,4 ppm tem-se um sinal referente ao C16. O sinal referente ao C9 do imidazol observa-se em 153,6 ppm. O sinal em 17,2 ppm é referente aos C2 e C25 das metilas e os sinais em 19,1 ppm e 19,2 ppm são correspondentes aos C27 e C28, em 24,9 ppm tem-se um sinal referente ao C22, em 25,1 ppm tem-se um sinal referente ao C1 e C26 das outras duas metilas, em 25,2 ppm tem-se um sinal referente ao C5, em 30,1 ppm tem-se um sinal referente ao C18, em 32,0 ppm tem-se um sinal referente ao C19, em 34,5 ppm tem-

se um sinal referente ao C6, em 36,4 ppm tem-se um sinal referente ao C8, em 36,8 ppm tem-se um sinal referente ao C21, em 41,5 e 41,7 ppm tem-se dois sinais referente aos C7 e C20. Em 123,7 e 123,9 ppm tem-se dois sinais referentes aos C4 e C23 vinílicos, e em 131,0 e 131,2 ppm tem-se dois sinais correspondentes aos C3 e C24 aos outros dois carbonos vinílicos. A partir da análise de RMN ^{13}C foi possível identificar o C9 imidazólico com o sinal em 153,6 ppm, os C11 e C16 com sinal em 142 e 134 ppm respectivamente do anel aromático, sendo que esses carbonos estão como ponte entre o anel imidazólico de 5 membros e o anel aromático de 6 membros. Esses dados tiveram enorme contribuição para a elucidação da estrutura no que se refere a região nos anéis condensados.

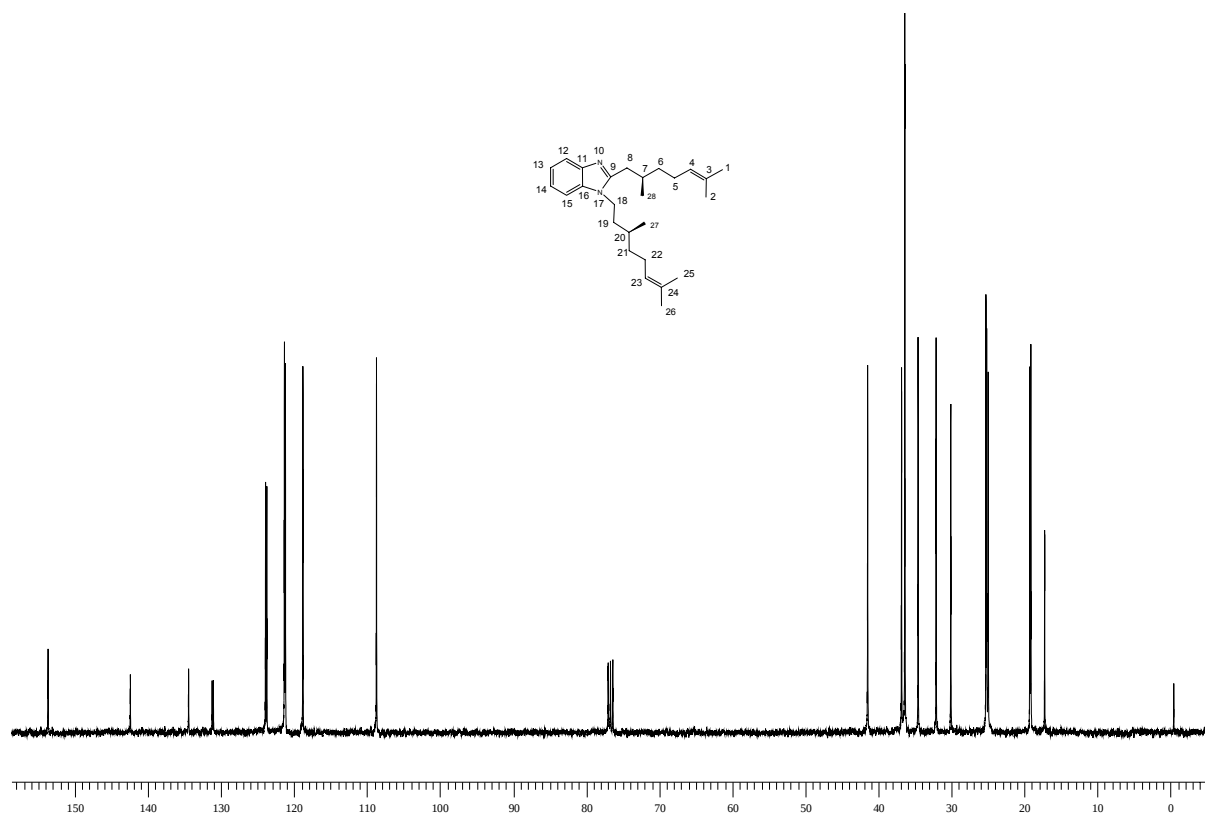


Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C do 2-[(*R*)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(*R*)-3,7-dimetiloctil-6-enil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **69a** em CDCl_3 a 100 MHz.

Na comparação com o espectro de DEPT 135° (Figura10), podemos identificar os sinais referentes aos carbonos metínicos (CH) e metílicos (CH_3), com amplitude negativa e os sinais dos carbonos metilênicos (CH_2), com amplitude positiva. Visto que nos espectros de DEPT 135° desaparecem os sinais referentes

aos carbonos quaternários, distiguimos os demais por comparação com o espectro desacoplado.

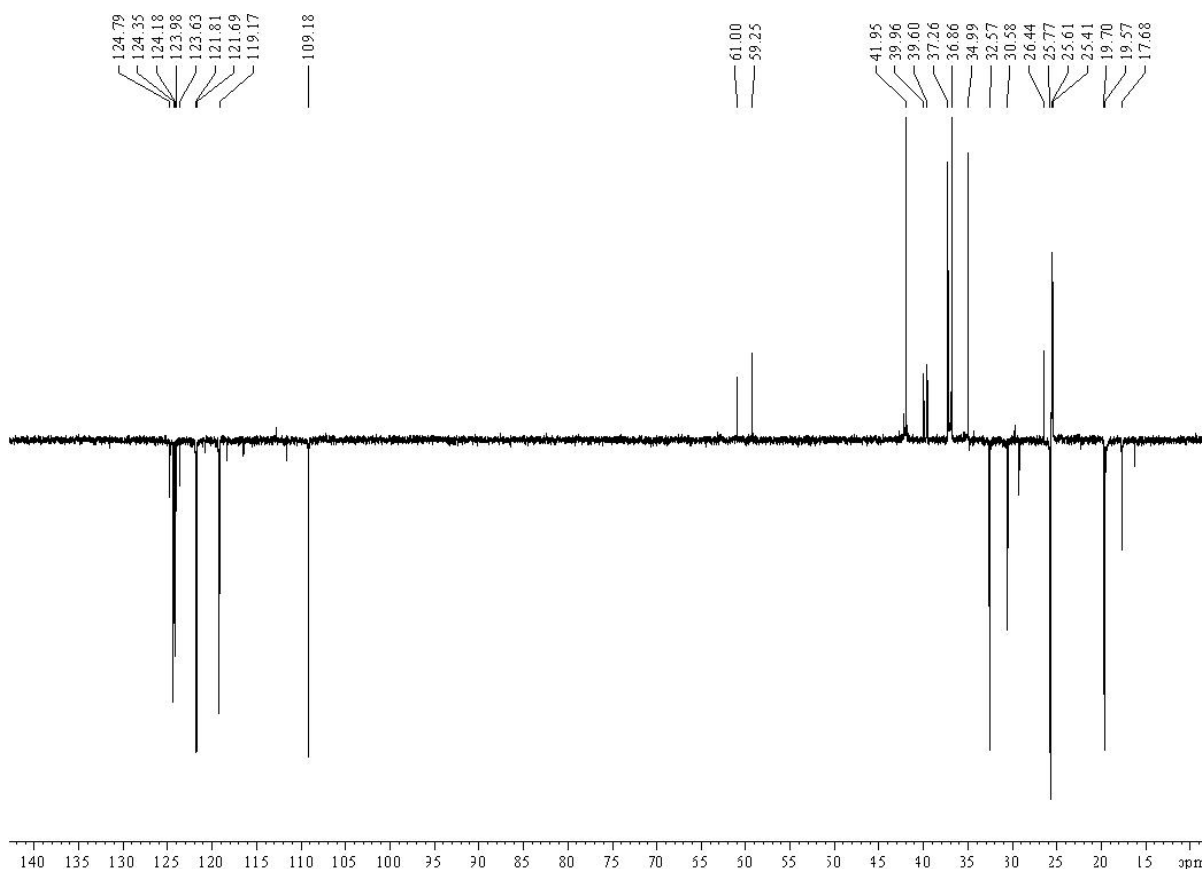


Figura 10: Espectro de DEPT 135° do 2-[(*R*)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(*R*)-3,7-dimetiloctil-6-enil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **69a** em CDCl₃

No espectro de DEPT 135° (Figura 10), percebemos o desaparecimento dos sinais em 153,6 ppm referente ao C9 do anel imidazol, em 142,4 e 134,4 ppm referente aos C11 e C16 respectivamente, do anel aromático ligados ao anel imidazol e os sinais 131,2 e 131,0 ppm respectivamente, referentes aos C3 e C24 da dupla ligação. Observamos também, a presença de carbonos com amplitude negativa em 17,2; 19,1; 19,2; 25,1 ppm referentes aos C2 e C25, C27, C28, C1 e C26 além dos sinais 108,7; 118,7; 121,2; 121,3; ppm referentes aos C15, C12, C13, C14, do anel aromático e 123,7 e 123,9 ppm referente aos C4 e C23 da dupla ligação. Em 24,9; 25,2; 32,0; 34,5; 36,3; 36,8 ppm observamos os CH₂ referente aos C22, C5, C19, C6, C8, C21. Com essa análise foi possível identificar com precisão os CH₂ alifáticos proveniente do citronelal e os carbonos quaternários (C9, C11, C16) que desapareceram do espectro em relação ao espectro de RMN ¹³C.

No espectro RMN HMQC 2D ^1H - ^{13}C (Figura 11) foi possível correlacionar os núcleos de ^{13}C com os hidrogênios diretamente ligados a eles, isto é, acoplamentos de uma ligação. Para ser objetivo vamos discutir os sinais mais representativos do composto **69a**. Foi possível observar que o sinal na região de 7,71-7,73 ppm do espectro de ^1H correlaciona com o C na faixa em 118,7 ppm no espectro de ^{13}C referente ao C12, o sinal na região de 7,25-7,30 ppm correlaciona com o C na faixa de 108,7 ppm referente ao C15 e o sinal da região de 7,19-7,23 ppm correlaciona com os sinais de C da faixa 121,1 e 121,3 ppm referente aos C13 e C14 caracterizando todos os sinais do anel aromático. O sinal na região de 5,06-5,11 ppm correlaciona com o sinal no C na faixa 123,7-123,9 correspondentes aos C4 e C23 vinílicos e o sinal na região de 4,01-4,12 ppm correlaciona com os sinais de C na faixa de 41,5 e 41,7 ppm referente aos C7 e C20. O sinal da região de 2,86 ppm correlaciona com o sinal de C na faixa de 34,5 referente ao C 6 e o sinal na região de 2,65 ppm correlaciona com o sinal de C na faixa de 36,8 ppm referente ao C21 do sistema AB. As figuras 12 e 13 são ampliações do espectro de RMN HMQC 2D ^1H - ^{13}C das faixas representativas para a caracterização do composto **69a**.

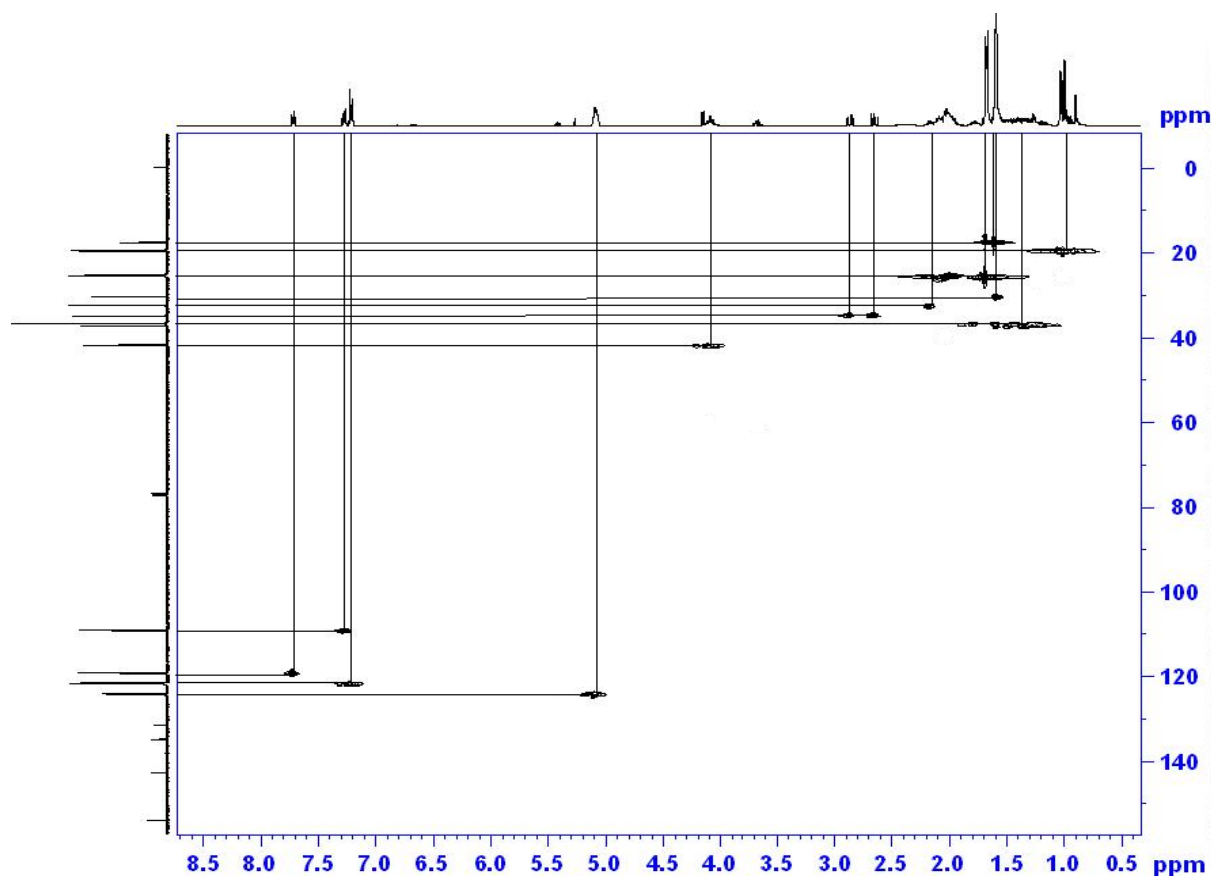


Figura 11: Espectro de RMN 2D-HMQC (100MHz) em CDCl_3 do 2-[(*R*)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(*R*)-3,7-dimetil-octil-6-enil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **69a**.

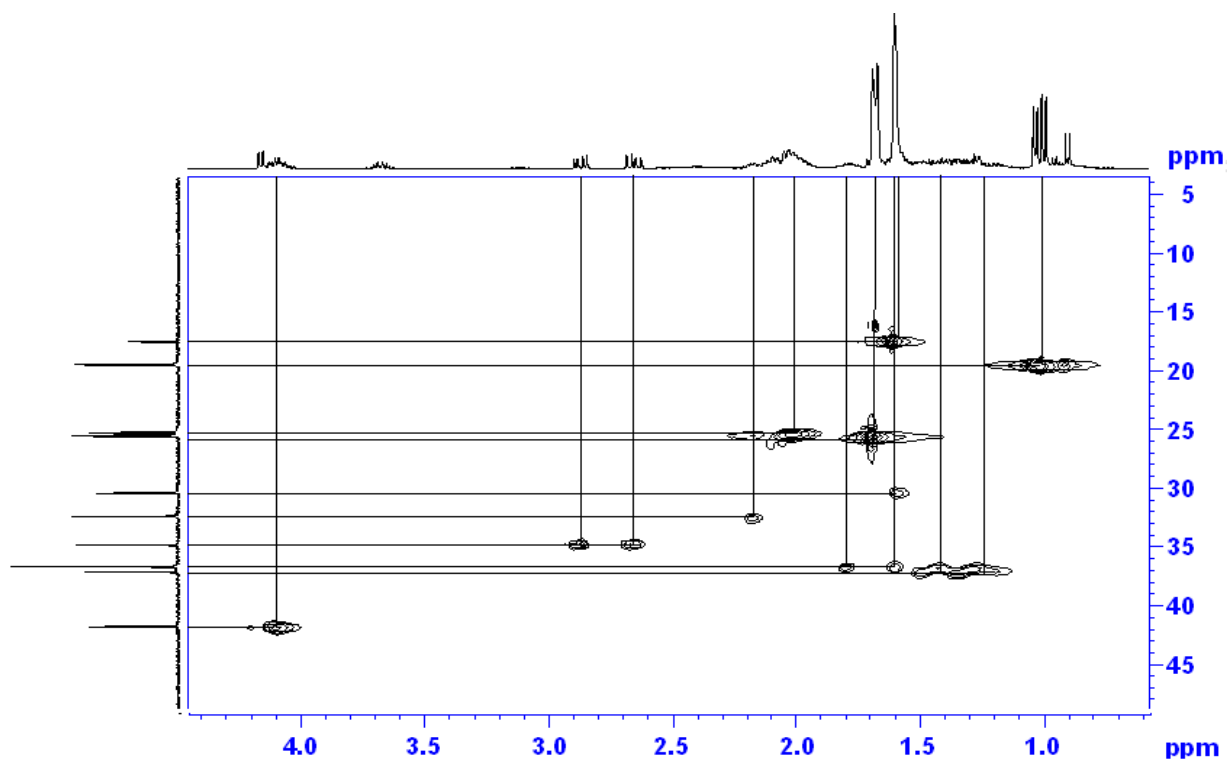


Figura 12: Ampliação 1 do espectro de RMN 2D-HMQC (100MHz) em CDCl_3 do 2-[(*R*)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(*R*)-3,7-dimetil-octil-6-enil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **69a**.

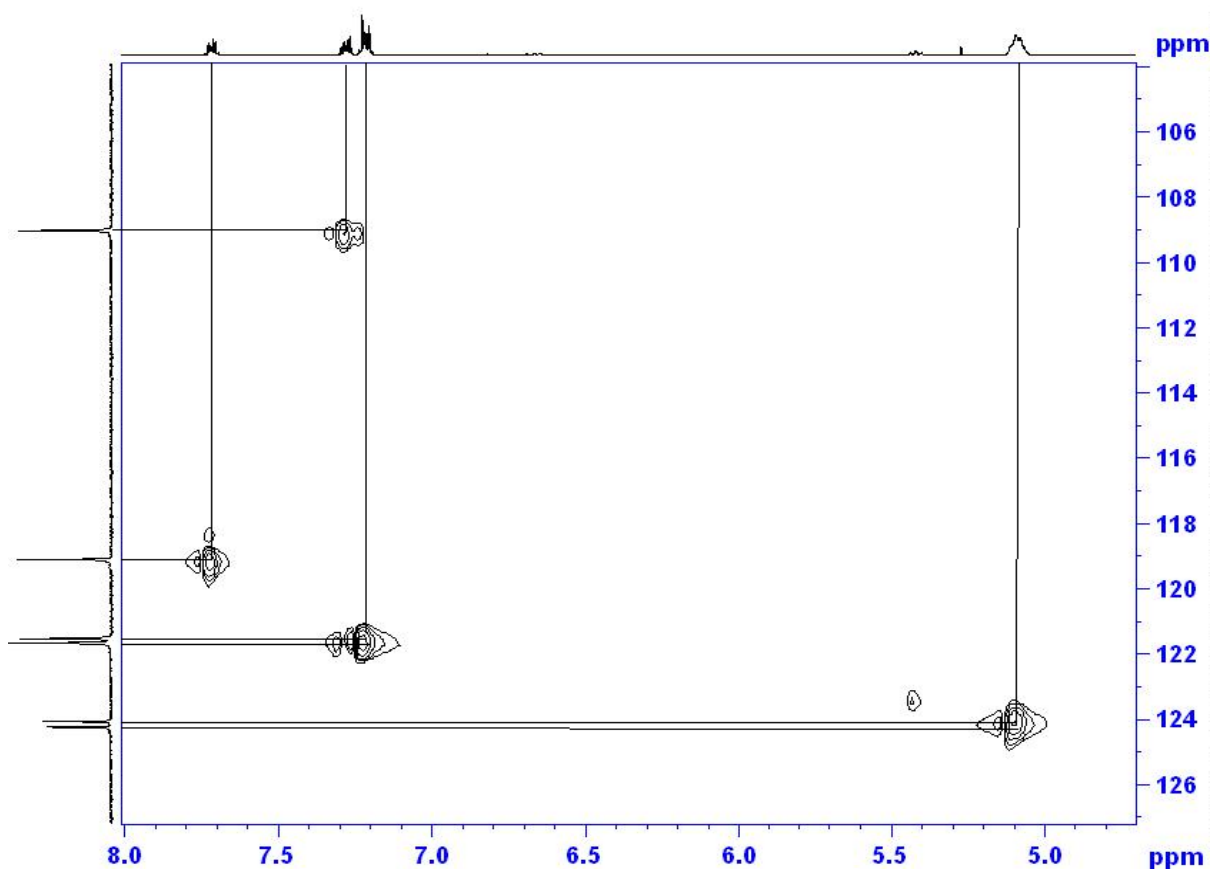
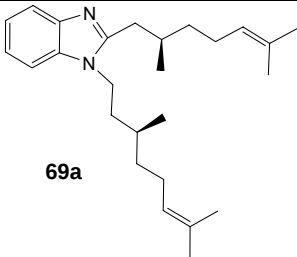


Figura 13: Ampliação 2 do espectro de RMN 2D-HMQC (100MHz) em CDCl_3 do 2-[(*R*)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(*R*)-3,7-dimetil-octil-6-enil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **69a**.

Adicionalmente a esses dados, foi realizada a análise de espectrometria de massas de alta resolução para o composto **69a**, (Tabela 2) cujos dados corroboram com a estrutura proposta, feita anteriormente com base em dados de RMN. Na Tabela 2 estão apresentados os dados de espectrometria de massas de alta resolução com o valor da massa calculada e o valor encontrado pela análise.

Tabela 2: Dados de Espectrometria de Massas do composto **69a**.

Composto	Formula Molecular	Valor Calculado	Valor Encontrado
 69a	C ₂₆ H ₄₀ N ₂	380,3191	381,3364

Há dois possíveis mecanismos que podem explicar a formação do benzimidazol **69a** obtido. O primeiro, mostrado na Figura 14, está baseado na proposta de, Zelenin e col.⁸⁹ Neste caso, a formação do intermediário **80** permitiria, na presença de um solvente deuterado, como D₂O ou CH₃DO, a formação do produto **81** contendo deutério. O segundo mecanismo está baseado na proposta de Perumal e col.^{77a} (Figura 15) onde estaria ocorrendo um rearranjo da diimina intermediária **82** levando ao intermediário **84** que através da migração 1,3 de hidrogênio permitiria a obtenção do produto **69a**, mesmo na presença de um solvente deuterado.

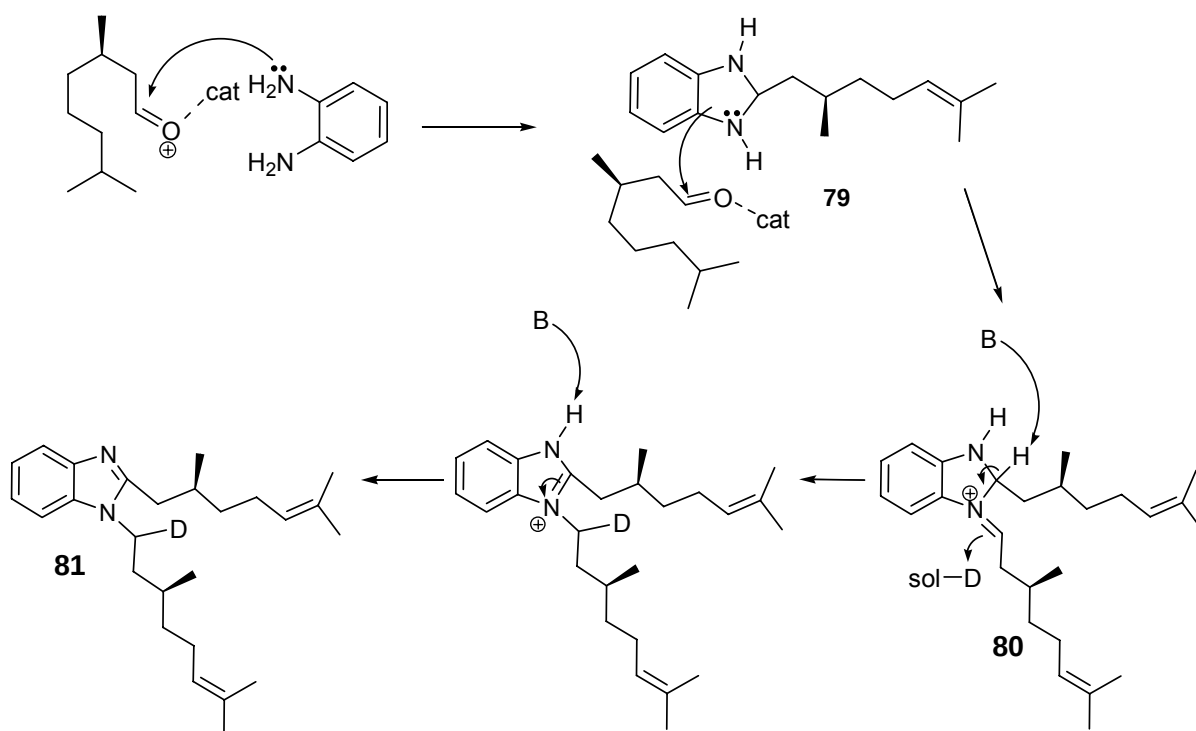


Figura 14. Mecanismo de formação de benzimidazóis-1,2-dissubstituído utilizando $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ e com solvente água deuterada.

Desta forma, para verificar qual o mecanismo seguido pela reação, a mistura de 2 mmol de (*R*)-Citronelal **1a** com 1 mmol de 1,2-fenilenodiaminno e 0,120g de $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (25%) foi mantida sob irradiação de microondas, numa potência de 418 W utilizando 3 mmol de D_2O como solvente deuterante por 3 min. Ao final o produto **69a** foi obtido com rendimento de 75% e a análise de RMN ^1H revelou não haver a presença de deutério na sua estrutura, ou seja, o hidrogênio que possivelmente seria trocado pelo deutério ainda permanecia na estrutura.

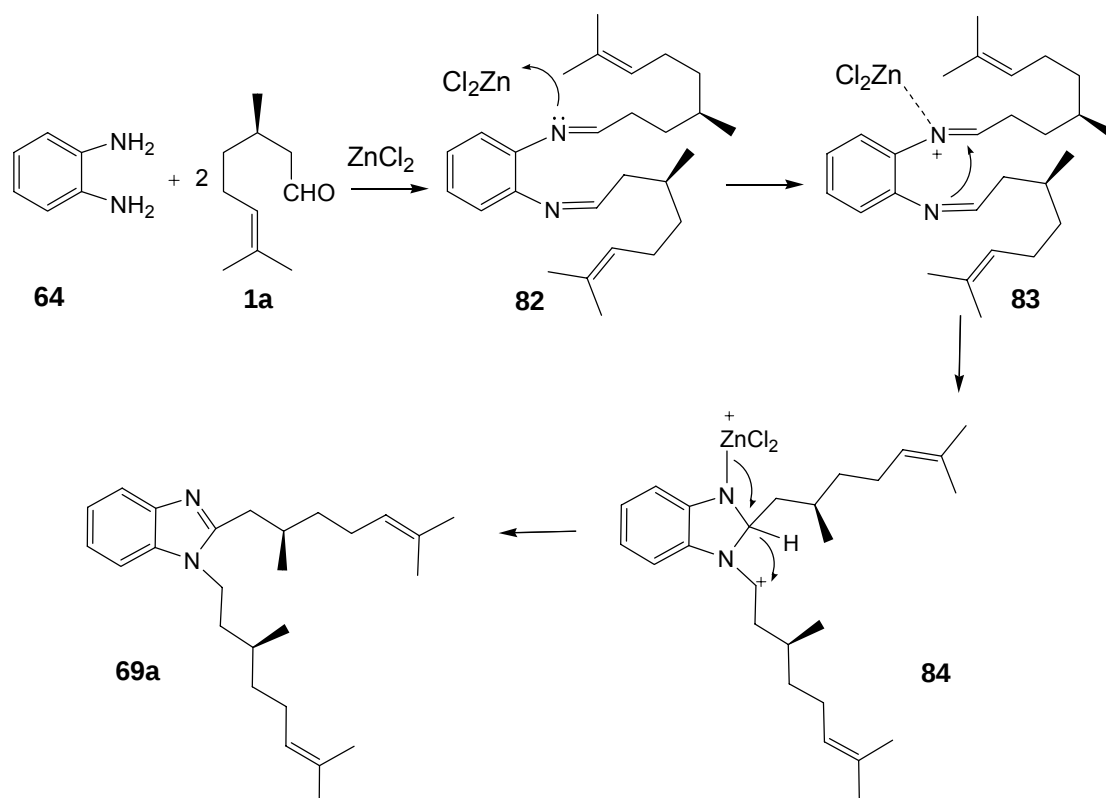


Figura 15. Mecanismo de formação de benzimidazóis 1,2-dissubstituído utilizando $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$.

Segundo Perumal e col.^{77a}, a reação pode ocorrer através de reações *tandem* partindo da diimina **82** inicialmente formadas. Neste caso, a presença de ZnCl_2 no meio reacional permitiria, através da complexação com um dos átomos de nitrogênio da diimina, a polarização do carbono do grupo imino, deixando-o eletrofílico (intermediário **83**). Isto permite que o segundo grupo imino realize um ataque nucleofílico no carbono deficiente de elétrons, fazendo com que ocorra o fechamento de um anel de 5 membros **84**. A formação de um carbocátion secundário permite um rearranjo que leva à regeneração da ligação π entre carbono e nitrogênio e a migração 1,3 de hidrogênio de uma maneira concertada, obtendo-se o 2-[(*R*)-2,6-dimeteptil-5-enil]-1-[(*R*)-3,7-dimetiloctil-6-enil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **69a** como produto da reação.

Uma vez identificado o produto obtido, buscou-se melhorar o rendimento da reação. O primeiro passo foi aumentar a quantidade de citronelal, de 1,2 mmol utilizado inicialmente para 2 mmol, tendo em vista que pela estequiometria da reação, são necessários dois equivalentes de citronelal para um de 1,2-fenilenodiamino **64**. Desta forma, uma mistura contendo 2,0 mmol de **1a**, 1,0 mmol de **64** e 0,120g de $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (10 %) foi mantida sob agitação, a temperatura

ambiente, por um período de 8h. O produto obtido foi purificado por coluna cromatográfica e apresentou um rendimento de 57%. Como não foi observado o consumo total do citronelal, foi realizado um estudo aumentando a quantidade do catalisador (ZnCl_2) no suporte sólido, mantendo-se as mesmas condições reacionais. O resultado pode ser verificado na Tabela 3.

Tabela 3: Estudo da concentração do ZnCl_2 no suporte sólido (SiO_2) a t.a.

Linha	Proporção $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (%)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	10	8	57
2	15	8	70
3	20	8	84
4	25	8	85
5	25	8,5	86

Como pode ser visto, um aumento na quantidade do Ácido de Lewis elevou consideravelmente o rendimento do produto **69a**. Concentrações superiores a 25% de ZnCl_2 não modificaram muito o rendimento. Da mesma forma, quando a reação foi deixada por mais tempo sob agitação, não houve aumento significativo no rendimento, observando-se ainda que o citronelal não havia sido totalmente consumido.

3.1.2. Condensação do citronelal com 1,2-fenilenodiamino sob aquecimento

Na etapa seguinte do estudo procurou-se verificar o efeito da temperatura no rendimento da reação. A reação foi acompanhada por CCD e o tempo reacional foi determinado quando foi verificado o consumo total do citronelal.

Assim, foram misturados 2,0 mmol de **1a**, 1,0 mmol de **64** e 0,120g de $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (25%). Esta mistura foi agitada sob aquecimento convencional (45° C) em banho de óleo. Após 4,5 h observou-se o consumo total do citronelal e o rendimento do produto **69a** foi de 69%. A mesma reação foi realizada a 75° C e foi observado que após 2 h, o citronelal havia sido totalmente consumido e o rendimento foi de 82%. Também foi observada, nos dois casos, a formação de subprodutos que não puderam ser identificados devido a se decomporem durante a purificação por coluna cromatográfica. Supõe-se que sejam produtos de decomposição dos compostos nitrogenados formados durante o aquecimento.

Tendo em vista a influência da temperatura no rendimento e no tempo reacional, passamos a estudar a reação sob irradiação de microondas. Para isto, inicialmente, foi utilizado um forno de microondas doméstico que foi calibrado conforme procedimento experimental (item 5.2.3, página 46).

A mistura contendo 2,0 mmol de **1a**, 1,0 mmol de **64** e 0,120g de SiO₂/ZnCl₂(25 %) foi aquecida por microondas. Variou-se a potência do forno, buscando o consumo total do citronelal no menor tempo, para isto as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada. Os resultados estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Estudo da potência do microondas utilizando o suporte sólido (SiO₂/ZnCl₂ (25 %)).

Linha	Potência (W)	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	280	2	60
2	418	1,5	90
3	575	1,5	63
4	697	1,5	58

Como pode ser visto na Tabela 4, podemos observar que ao usar uma potência de 280 W (Potência 5), a reação procedeu-se de forma mais rápida que a temperatura ambiente (7 h), obtendo o produto **69a** com um rendimento de 60% após 2 minutos. Quando foi aumentada a potência do forno de microondas para 418 W (Potência 6), a reação ocorreu ainda mais rapidamente (1,5 min.) e com rendimento de 90% (Linha 2, Tabela 2). Por fim, novos aumentos da potência acarretou na diminuição significativa do rendimento, provocada provavelmente pela decomposição a altas temperaturas.

Em seguida, foi estudada a influência da quantidade do suporte/catalisador no rendimento da reação (Tabela 5). Foram mantidas a mesma potência do forno de microondas (418 W), a mesma proporção entre reagentes e a mesma concentração do Ácido de Lewis no suporte (25%). Foi possível observar que quantidades inferiores ou superiores a 0,120 g não aumentaram o rendimento da reação.

Tabela 5: Estudo da quantidade de suporte sólido (SiO₂/ZnCl₂ (25 %)) a 418 W.

Linha	Quantidade (g)	Tempo (min)	Rendimento 73a (%)
1	0,100	1,5	40
2	0,110	1,5	68
3	0,120	1,5	90
4	0,130	1,5	70

Na etapa seguinte, foram mantidas as mesmas condições reacionais e variou-se a concentração do ZnCl_2 na SiO_2 , conforme pode ser verificado na Tabela 6. Ao utilizar $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (25%) houve um aumento considerável no rendimento (90%) (Linha 3, Tabela 6). Um aumento maior que 25%, semelhante ao observado a t.a., não aumentou o rendimento da reação.

Tabela 6: Estudo da concentração do ZnCl_2 no suporte sólido (SiO_2) a 418 W.

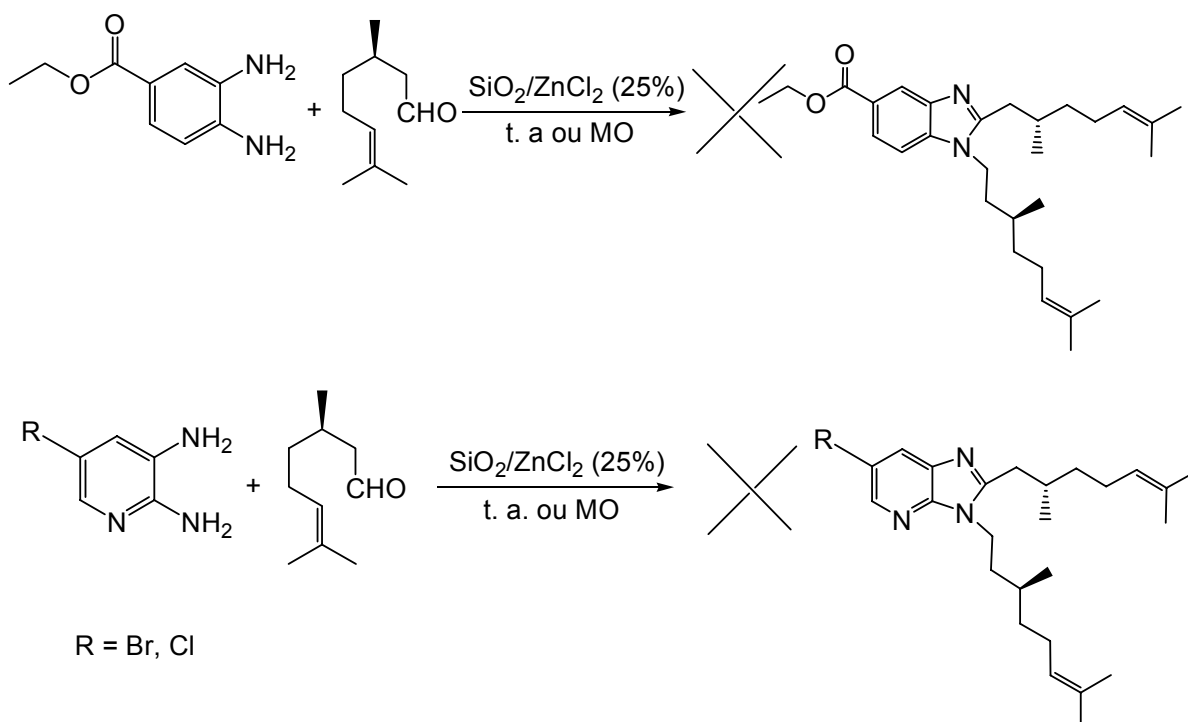
Linha	Proporção $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (%)	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	10	1,5	72
2	20	1,5	81
3	25	1,5	90
4	30	1,5	88

A reação descrita na linha 3 da Tabela 6 foi repetida e a temperatura final foi medida através de um termômetro, indicando 75 °C. O mesmo procedimento foi repetido sob aquecimento convencional, em que foi observado um tempo maior para o consumo completo dos materiais de partida (2 h) e com rendimento de 82%.

Buscando comparar a reação realizada em forno de microondas doméstico, a melhor condição reacional encontrada para o microondas doméstico (Linha 3, Tabela 6) foi reproduzida utilizando um forno de microondas científico. Para esta reação foi utilizado um tubo selado de 10 mL, em um reator monomodo, comercialmente disponível (CEM Explorer), com temperatura monitorada e transdutor de pressão não invasivo. A mistura de 2,0 mmol de **1a**, 1,0 mmol de **64** e 0,120g de $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (25 %) foi colocada em um tubo selado de 10 mL. O tubo foi fechado com um septo e colocado na cavidade do microondas, sendo irradiado com agitação, sob uma potência máxima de 300 W a uma temperatura de 75°C e pressão não-invasiva por 1,5 min. Após, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada com acetato de etila (20,0 mL) e posteriormente rotaevaporada. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de silicagel e foi obtido com rendimento de 92%, demonstrando que a reação pode ser conduzida sob irradiação em forno de microondas doméstico e também em forno de microondas científico, que os rendimentos do produto são semelhantes no mesmo tempo reacional.

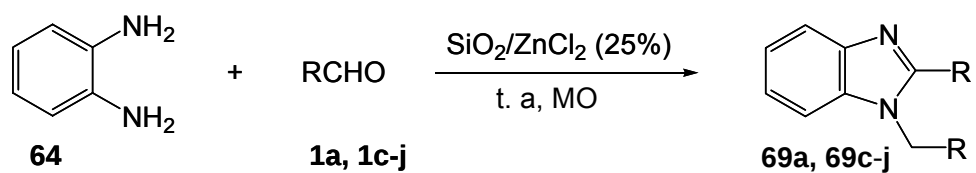
Após a determinação das melhores condições reacionais, o procedimento foi estendido a outros 1,2-diaminos como demonstrado no Esquema 23. Entretanto, quando a reação foi realizada com 1,2 - fenilenodiamino substituído e com

3,4-diaminopiridinas, observou-se a inesperada formação majoritária do isopulegol, o qual foi isolado e identificado. A formação dos produtos esperados, os benzimidazóis correspondentes, foi observada apenas em pequenas quantidades (traços) os quais só puderam ter sua formação identificada após a interpretação dos espectros de RMN ^1H .

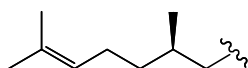


Esquema 23: Síntese de Benzimidazóis 1,2-dissubstituído a partir de 1,2-fenilenodiamino substituído e 3,4-diaminopiridinas.

Outros aldeídos foram estudados (**1c-j**) conforme mostrado na Tabela 7. Quando foram utilizados outros aldeídos, foi possível observar a diferença de reatividade entre estes e o citronelal. Enquanto o citronelal reagiu com 1,2-fenilenodiamino a t.a. por 8 horas, a reação com outros aldeídos quer seja aromático ou alifático ocorreu entre 15 a 30 minutos, não necessitando de aquecimento.



R = C₆H₅, C₃H₇, C₄H₉, 3-CH₃C₆H₅, 4-CH₃OC₆H₅,
2-CH₃OC₆H₅, (E)-C₆H₅CH=CH, 2-Furyl,



Esquema 24: Síntese de Benzimidazóis a partir da condensação do citronelal e outros aldeídos com 1,2-fenilenodiamino, utilizando SiO₂/ZnCl₂ e em meio livre de solvente.

Tabela 7: Síntese de 1*H*-benzo[*d*]imidazóis 1,2-dissubstituídos em meio livre de solvente.

Linha	Aldeído	Produto	Método ^b	Rend ^a (%)	Tempo
1	1a	69a	A	90	8h
2	1a	69a	B	90	1,5 min
3	1a	69a	C	92	1,5 min

Tabela 7: Síntese de 1*H*-benzo[*d*]imidazóis 1,2-dissubstituídos em meio livre de solvente.(continuação)

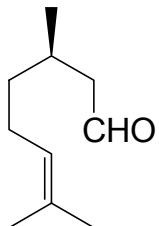
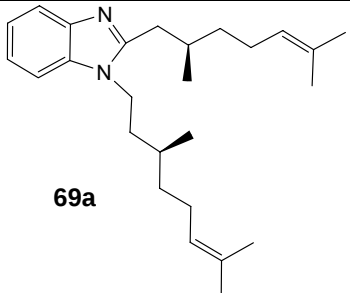
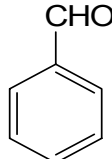
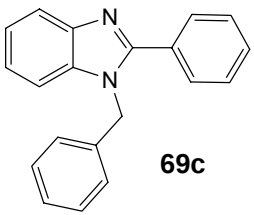
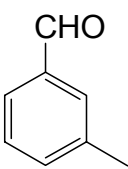
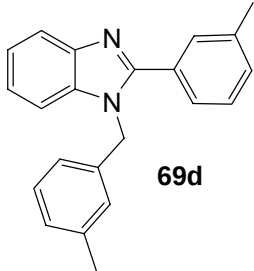
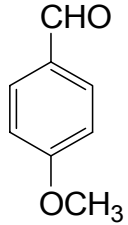
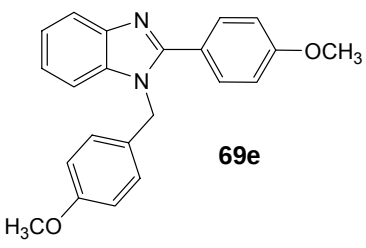
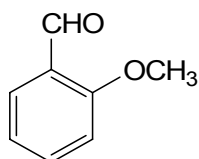
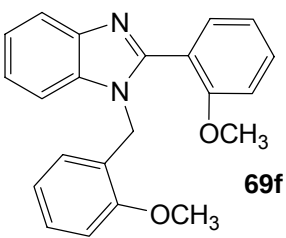
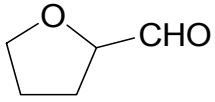
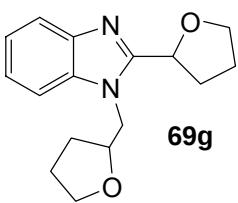
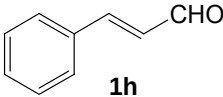
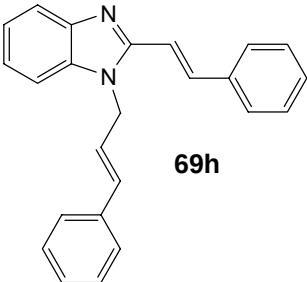
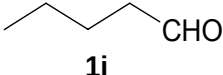
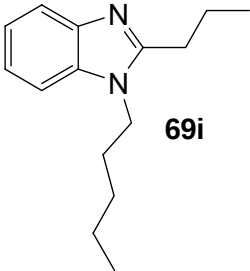
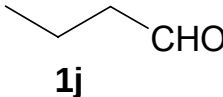
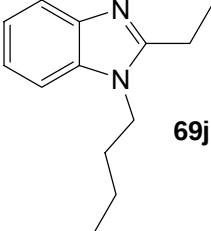
4	 1a	 69a	D	82	2h
5	 1c	 69c	A	72	15 min
6	 1d	 69d	A	82	15 min
7	 1e	 69e	A	69	15 min
8	 1f	 69f	A	72	15 min
9	 1g	 69g	A	75	5 min

Tabela 7: Síntese de 1*H*-benzo[*d*]imidazóis 1,2-dissubstituídos em meio livre de solvente.(continuação)

10	 1h	 69h	A	65	15 min
11	 1i	 69i	A	82	30 min
12	 1j	 69j	A	78	30 min

^aOs rendimentos foram determinados pelos produtos puros, que foram isolados por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano) e identificados por RMN ¹H, ¹³C. ^b**Método A:** As reações foram conduzidas a temperatura ambiente. **Método B:** A reação foi conduzida sob irradiação de microondas (300W) num Reator de Irradiação de Microondas Científico. **Método C:** A reação foi conduzida sob irradiação de Microondas Doméstico (418W). **Método D:** A reação foi conduzida sob aquecimento convencional de 75°C.

Todos os compostos foram isolados, purificados em coluna cromatográfica, caracterizados por meio de análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H), conforme mostrado na Tabela 8, e comparado com os dados da literatura.^{77a,c}

Tabela 8: Dados de RMN ^1H dos 1*H*-benzo[d]imidazóis 1,2-dissubstituídos obtidos.

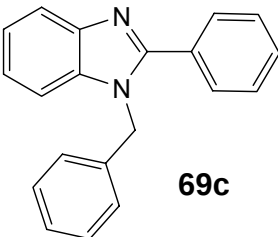
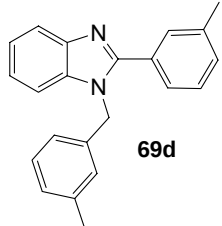
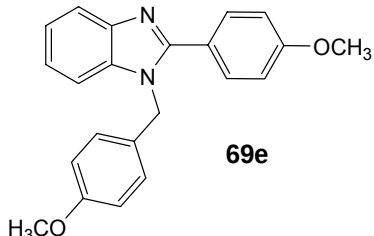
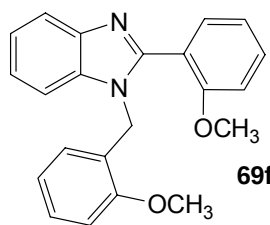
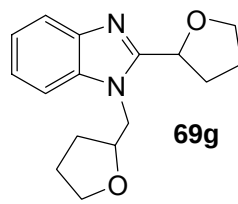
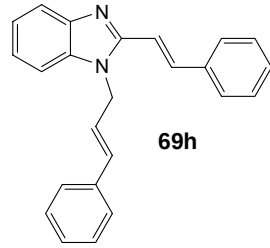
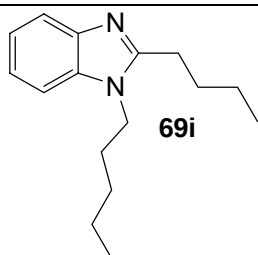
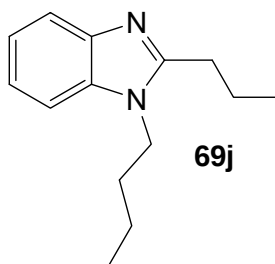
Composto	RMN ^1H (CDCl_3), frequência MHz δ (ppm) J (Hz)
 69c	(400 MHz); 7,85-7,89 (m, 1H); 7,68-7,71 (m, 2H); 7,41-7,46 (m, 3H); 7,26-7,31 (m, 4H); 7,18-7,22 (m, 2H); 7,05-7,10 (m, 2H); 5,42 (s, 2H)
 69d	(200 MHz) 7,85-7,89 (m, 1H); 7,55(s, 1H); 7,40-7,43 (m, 1H); 7,15-7,33 (m, 7H); 6,85-6,91 (m, 2H); 5,37 (s, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,27 (s, 3H).
 69e	(400 MHz) 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,63(d, $J = 9,0$ Hz 2H); 7,20-7,30 (m, 1H); 7,20-7,21 (m, 2H); 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,84 (d, $J = 6,84$ Hz, 2H); 5,37 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,77 (s, 3H).
 69f	(200 MHz) 7,82-7,86 (m, 1H); 7,50-7,54 (m, 1H); 7,17-7,29 (m, 5H); 6,98-7,06 (m, 1H); 6,90-6,94 (m, 1H); 6,68-6,82 (m, 3H); 5,25 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,55 (s, 3H).
 69g	(200 MHz) 7,80-7,85 (m, 2H); 7,63 (s, 2H); 7,46-7,51(m, 2H); 7,22-7,31(m, 6H); 6,58-6,60 (m, 2H); 6,22-6,28 (m, 3H); 5,62 (s, 3H).
 69h	(200 MHz) 7,78-7,83 (m, 1H); 7,55-7,59 (m, 2H); 7,21-7,37 (m, 12H); 7,13 (s, 2H); 7,05 (s, 1H); 5,02(d, $J = 4,0$ Hz, 2H).

Tabela 8: Dados de RMN ^1H dos 1*H*-benzo[d]imidazóis-1,2-dissubstituídos obtidos.(continuação)



(400 MHz) 7,71-7,73 (m, 1H); 7,26-7,30 (m, 1H); 7,20-7,22 (m, 2H); 4,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,85 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 1,87 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H); 1,77-1,81 (m, 3H); (1,47, sext, $J = 15,0$ Hz, 5H); 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).



(400 MHz) 7,71-7,73 (m, 1H); 7,27-7,30 (m, 1H); 7,21-7,23 (m, 2H); 4,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 2,83 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 1,92 (sext, $J = 14,9$ Hz, 3H); 1,77 (sext, $J = 15,1$ Hz, 3H); 1,39 (sext, $J = 14,6$ Hz, 3H); 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

4- Conclusões e Considerações Finais.

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

O desenvolvimento do nosso trabalho durante o curso de mestrado permitiu a preparação de uma série de 1*H*-benzo[d]imidazóis-1,2-dissubstituídos. A formação desses produtos foi possível através da ocorrência de reações *tandem* a partir da diimina intermediária gerada *in situ*. Foi estudado diversos aldeídos aromáticos e alifáticos, incluindo o citronelal, sendo que a partir desse foi possível verificar a diferença de reatividade com relação aos demais aldeídos, onde a reação com o citronelal foi mais lenta a temperatura ambiente. Desta forma foi necessário o uso de aquecimento convencional (75°) e por microondas doméstico (418 W) e científico (300 W), utilizando SiO₂/ZnCl₂ (25%) como suporte sólido, sendo os produtos obtidos de maneira simples e fácil. Para a identificação dos compostos foram feitas análises RMN ¹H, RMN ¹³C, DEPT 135°, RMN 2D-HMQC e Espectrometria de Massas de Alta Resolução.

Além disto, na literatura existem vários métodos descritos para a obtenção destes compostos, mas foi desenvolvido uma nova metodologia que minimiza o uso de solventes orgânicos voláteis (VOCs), utiliza suporte sólido reciclável, e além da utilização de material de partida de fonte renovável, no caso do citronelal, e a diminuição dos tempos reacionais com o uso de irradiação de MO, são as principais vantagens desse estudo.

Por fim, podemos destacar a possibilidade desses compostos serem estudados como ligantes em complexos metálicos para obtenção de substâncias com atividade biológica e farmacológica.

5. Parte Experimental.

5.1. Materiais e Métodos.

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2. Espectrometria de Massas.

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

5.1.3. Rota-evaporadores.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

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

5.1.4. Bomba de Auto-vácuo.

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

5.1.5. Solventes e Reagentes.

Os solventes Hexano e Acetato de Etila (AcOEt) foram purificados por destilação fracionada.⁹⁰ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

5.1.6. Forno de Microondas Doméstico.

O forno de microondas doméstico utilizado para o estudo da obtenção dos derivados de benzimidazóis 1,2-dissubstituídos foi da marca Panasonic – modelo Piccolo NN-S42BK.

5.1.7. Forno de Microondas Científico

Foi utilizado um aparelho da marca CEM Explorer monomodo, com uma frequência magnética de 2450 MHz. A potência máxima é de 300W, com controle de temperatura de -80 a 300 °C e agitação magnética *in situ*.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1 - Procedimento Geral para a obtenção do Citronelal a partir do Óleo essencial de Citronela.

O (*R*)-citronelal **1a** foi obtido através da destilação fracionada sob pressão reduzida do óleo essencial de citronela, produzido no Pólo Oleoquímico de Três Passos/UNIJUÍ e doado pelo Prof. Luiz Volney Viau. A destilação foi realizada, em linha de vácuo, utilizando-se uma bomba de alto vácuo com capacidade de atingir uma pressão mínima de 10^{-2} mmHg. O aquecimento foi realizado em manta com agitação magnética e utilizou-se uma coluna Vigreux de 40 cm de comprimento e um balão de 100 mL de volume, contendo 75 mL do óleo bruto. Nestas condições, o citronelal foi obtido em bom rendimento e com alto grau de pureza.

O citronelal destilou a 85 °C sob pressão de 9 mmHg, e foi analisado por Cromatografia em Camada Delgada. A comparação dos fatores de retenção do destilado com o fator de retenção dos padrões de citronelal permitiu a identificação.

5.2.2 - Procedimento Geral para a preparação do Suporte Sólido SiO₂/ZnCl₂.

A preparação do suporte SiO₂/ZnCl₂ (10%) foi realizada, diretamente em uma caçarola de porcelana (500 mL), onde foram adicionados 90g (1,5 mol) de SiO₂ 400 mesh, 10g (0,073 mol) de ZnCl₂ P.A. e água deionizada (cerca de 30 mL), até formar uma papa. Em seguida, a mistura foi homogeneizada sob agitação magnética por 15 minutos e depois levada ao forno elétrico durante 3 horas a 60 °C para evaporar toda a água. Após secar, o suporte (1mol = 63,57g) foi ativado em temperatura de 150 °C por 15 horas na mufla e guardado em dessecador. Os suportes SiO₂/ZnCl₂ (15%), (20%) e (25%) foram preparados da mesma forma. Para o primeiro (SiO₂/ZnCl₂ 15%) foram utilizados 85g de SiO₂ e 15g de ZnCl₂, para o segundo (SiO₂/ZnCl₂ 20%) 80g de SiO₂ e 20g de ZnCl₂ e para o último (SiO₂/ZnCl₂ 25%) foi utilizado 75g SiO₂ e 25g de ZnCl₂.

5.2.3. Procedimento para a Calibração do Forno de Microondas doméstico.⁹¹

Antes de realizar o estudo da obtenção dos derivados de benzimidazóis 1,2-dissubstituídos, foi realizada a calibração da potência a cada nível (1 a 10) e da distribuição da potência no interior do forno microondas doméstico Panasonic – modelo Piccolo NN-S42BK.

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

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

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

Onde: K = 4,184 Ws/cal

C_p = 1 cal/ g ° C

m = massa em gramas

T = diferença de temperatura em ° C

t = tempo de aquecimento em segundos

Após calcular a média entre as 4 medidas obtidas para cada nível, chegou-se aos seguintes resultados para a potência real, que estão mostrados na Tabela 9:

Tabela 9: Calibração do Forno de Microondas doméstico Panasonic – modelo Piccolo NN-S42BK.

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

^a Potência fornecida pelo fabricante.

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

Para verificar a distribuição da potência no interior do forno, o prato giratório foi dividido em 9 raios concêntricos, distantes 1,9 cm, conforme Figura 16 abaixo.

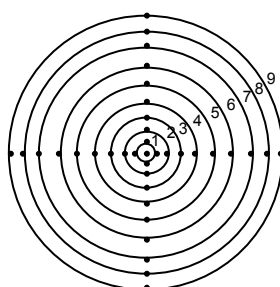


Figura 16: Distribuição da Potência no interior do forno de Microondas.

Foram utilizados 4 béqueres de vidro de 50 mL, devidamente numerados (1 a 4), contendo 25 mL de água deionizada e dispostos no prato giratório como mostrado acima. Os béqueres foram irradiados sob potência máxima nível (10/Jet), durante 30 s. A temperatura da água foi medida antes e depois da irradiação. Para determinar a potência usou-se a mesma fórmula descrita no item 3.2.5.1. (página anterior). Este procedimento foi realizado em duplicata para cada raio do prato giratório. No centro do prato foi colocado apenas um béquer e no raio 1 foram colocados 2 béqueres por vez. O resultado desta calibração pode ser observado na Tabela 10:

Tabela 10: Distribuição da Potência no Forno de Microondas doméstico Panasonic – modelo Piccolo NN-S42BK.

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

A calibração do forno de microondas foi concluída, observando-se que a potência nominal difere bastante da potência real calculada no centro do prato, como está apresentado na Tabela 10. Além disto, a potência está ligeiramente mais concentrada no seu centro do que nas extremidades, conforme mostra a Tabela 9.

5.3. Procedimento Geral para a preparação dos Benzimidazóis 1,2-dissubstituídos a Temperatura Ambiente.

Em um balão de duas bocas de 10 mL, munido de agitação magnética, foi adicionado 1,0 mmol de 1,2-fenilenodiamino e 2 mmol de aldeído. Logo em seguida, foi adicionado 0,120 g de suporte sólido ($\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$), conforme descrito na seção 5.2.2.. A reação foi realizada a temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Depois de transcorrido o tempo, variando de 5 min – 8h de reação, efetuou-se a extração com AcOEt (10 mL) e depois foi filtrado. O produto foi purificado por Coluna Cromatográfica, utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (96:08), como eluente. Rend.: 65 – 90%.

5.4. Procedimento para a preparação do 2-[(*R*)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(*R*)-3,7-dimetil-octil-6-enil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **69a** utilizando Microondas Doméstico.

A preparação dos benzimidazóis 1,2-dissubstituídos foi realizada num vial de vidro de 20mL, onde foram adicionados 0,308g (2 mmol) de (*R*)-Citronelal (**1a**), 0,108g (1 mmol) de 1,2-fenilenodiamino **64** e 0,120g de SiO₂/ZnCl₂ (25%). Em seguida, a mistura foi homogeneizada com um bastão de vidro e o frasco tampado com um septo de borracha, onde foi realizado o aquecimento por 1,5 minutos na potência de 418 W. Após este tempo, observou-se que o meio reacional adquiriu uma coloração escura. O produto, um líquido viscoso escuro, foi filtrado com cerca de 30 mL de acetato de etila, rotaevaporado e purificado por cromatografia em coluna de silicagel, utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (4%) A análise por CCD revelou a formação da benzimidazol, o que posteriormente foi confirmado por RMN ¹H. O rendimento da reação foi de 90%.

5.5. Procedimento para a preparação do 2-[(*R*)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(*R*)-3,7-dimetil-octil-6-enil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **69a** utilizando irradiação de Microondas Científico

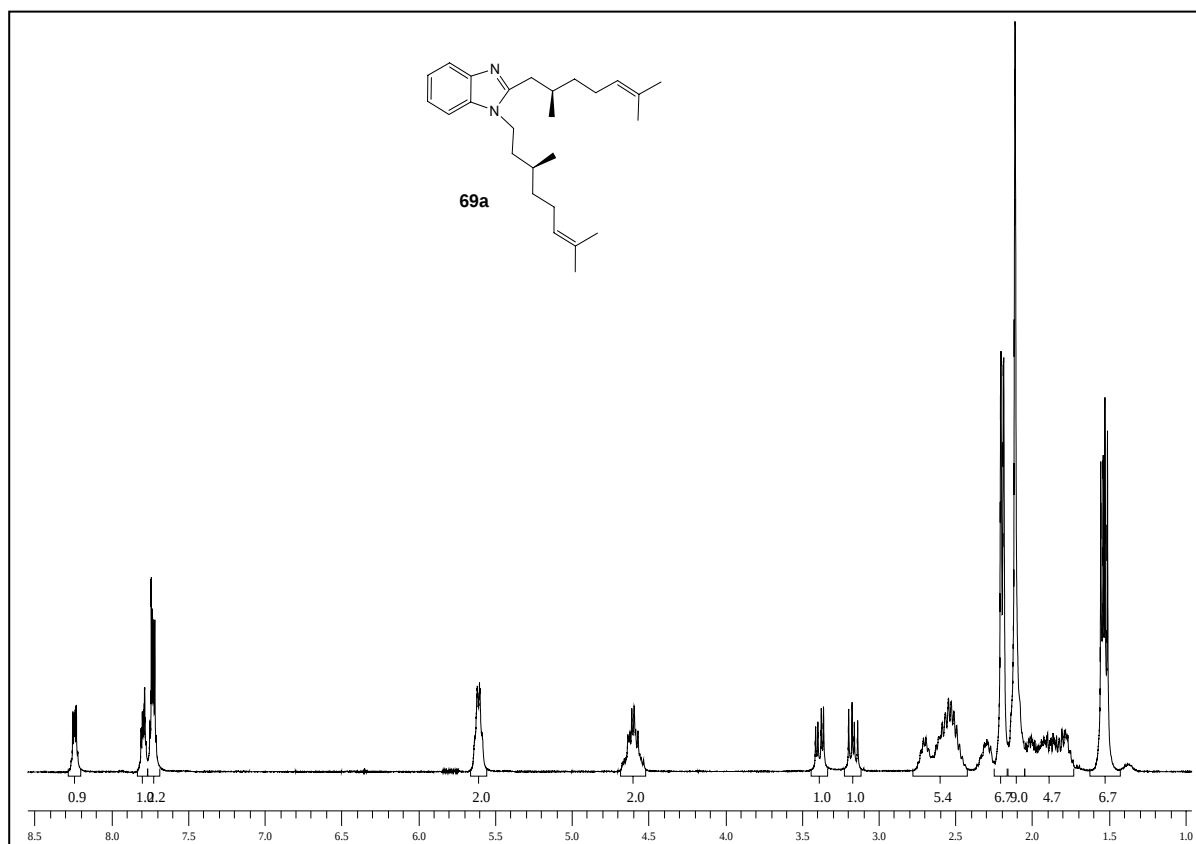
Foi utilizado um aparelho da marca CEM Explorer monomodo, com uma frequência magnética de 2450 MHz. A potência máxima é de 300 W, com controle de temperatura de -80 a 300 °C e agitação magnética *in situ*.

Em um tubo de 10,0 mL foram colocados o (*R*)-citronelal **1a** (2 mmol; 0,308 g) e *o*-fenilenodiamino **69a** (1 mmol, 0,109g) em presença de SiO₂/ZnCl₂ (25%). O tubo foi fechado com um septo e colocado na cavidade do microondas, sendo irradiado com agitação, sob uma potência máxima de 300 W a uma temperatura de 65°C e pressão não-invasiva por 1,5 min. Após a reação foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada com acetato de etila (20,0 mL) e posteriormente rotaevaporada. Após o produto foi purificado em coluna cromatográfica e obtido um rendimento de 92%.

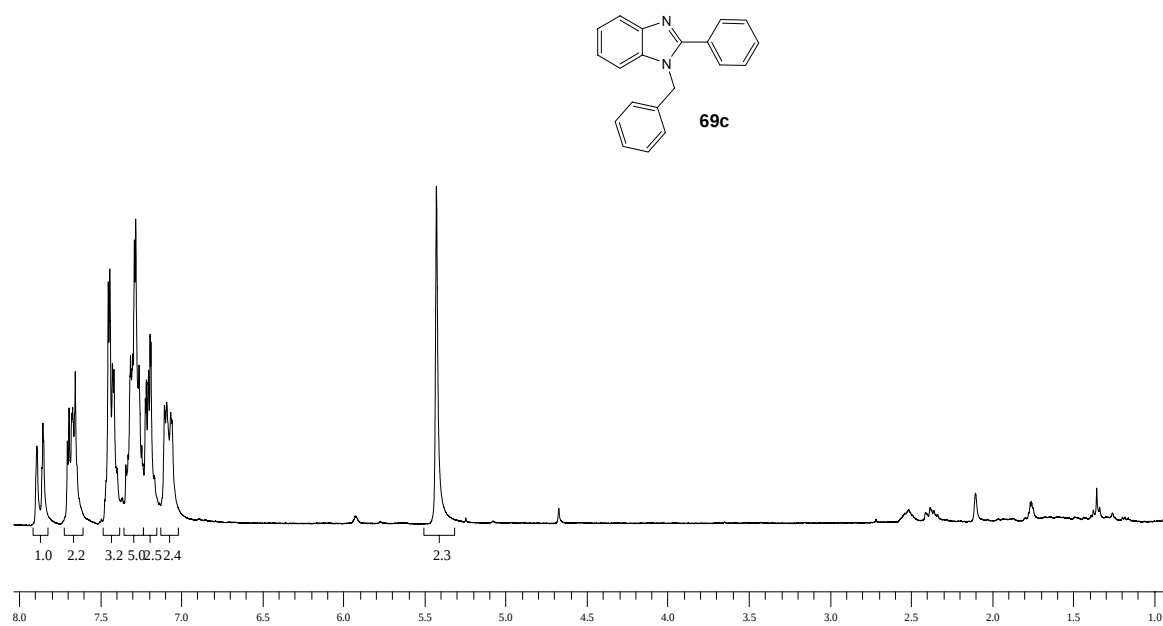
5.6. Procedimento para a preparação do 2-[(*R*)-2,6-dimetileptil-5-enil]-1-[(*R*)-3,7-dimetil-octil-6-enil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **69a utilizando aquecimento convencional.**

Em um balão de duas bocas de 10 mL, foi adicionado 0,308g (2 mmol) de (*R*)-Citronelal (**1a**), (1 mmol) de 1,2-fenilenodiamino **64** e 0,120g de SiO₂/ZnCl₂ (25%). Logo em seguida, reação foi colocada sob aquecimento convencional em banho de óleo com uma temperatura final de 75° C e acompanhada por CCD. Depois de transcorrido o tempo de 2h da reação, efetuou-se a extração com AcOEt (10 mL) e depois filtrado. O produto foi purificado por CC, utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (96:04), como eluente. Rend.: 82 %.

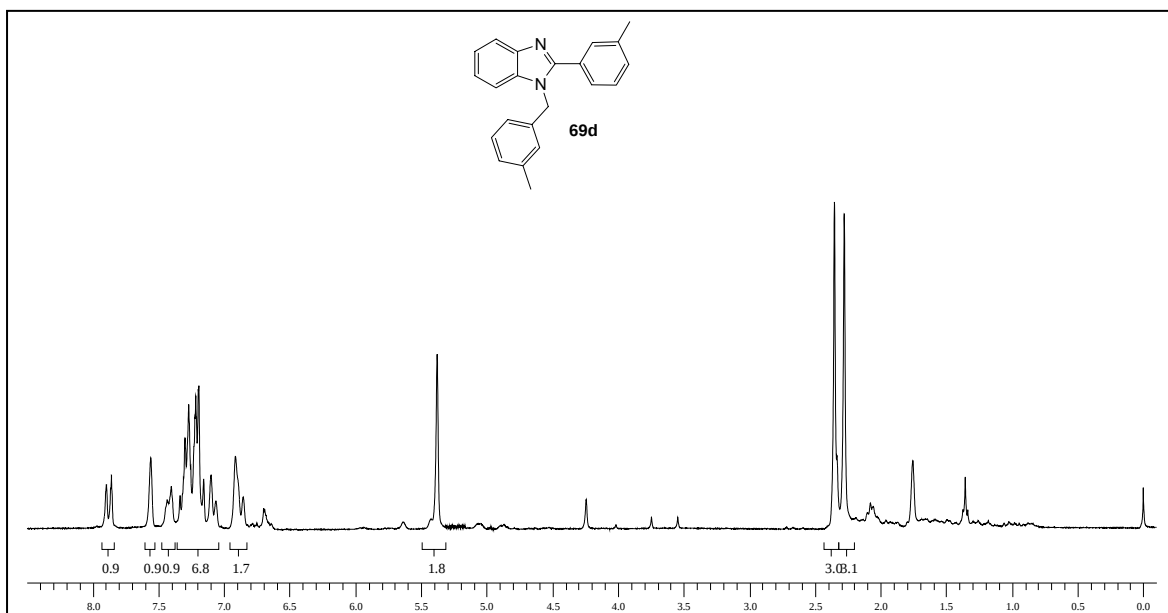
6. Espectros Seleccionados.



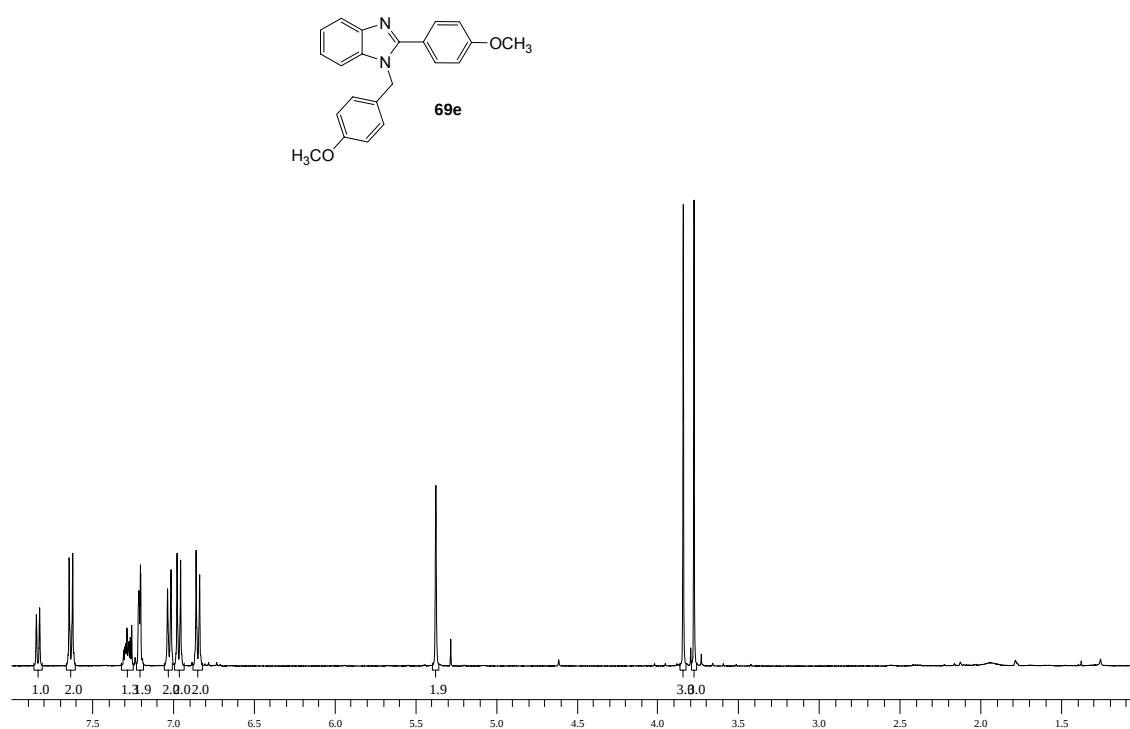
Espectro de RMN ^1H do composto **69a** em CDCl_3 a 400 MHz



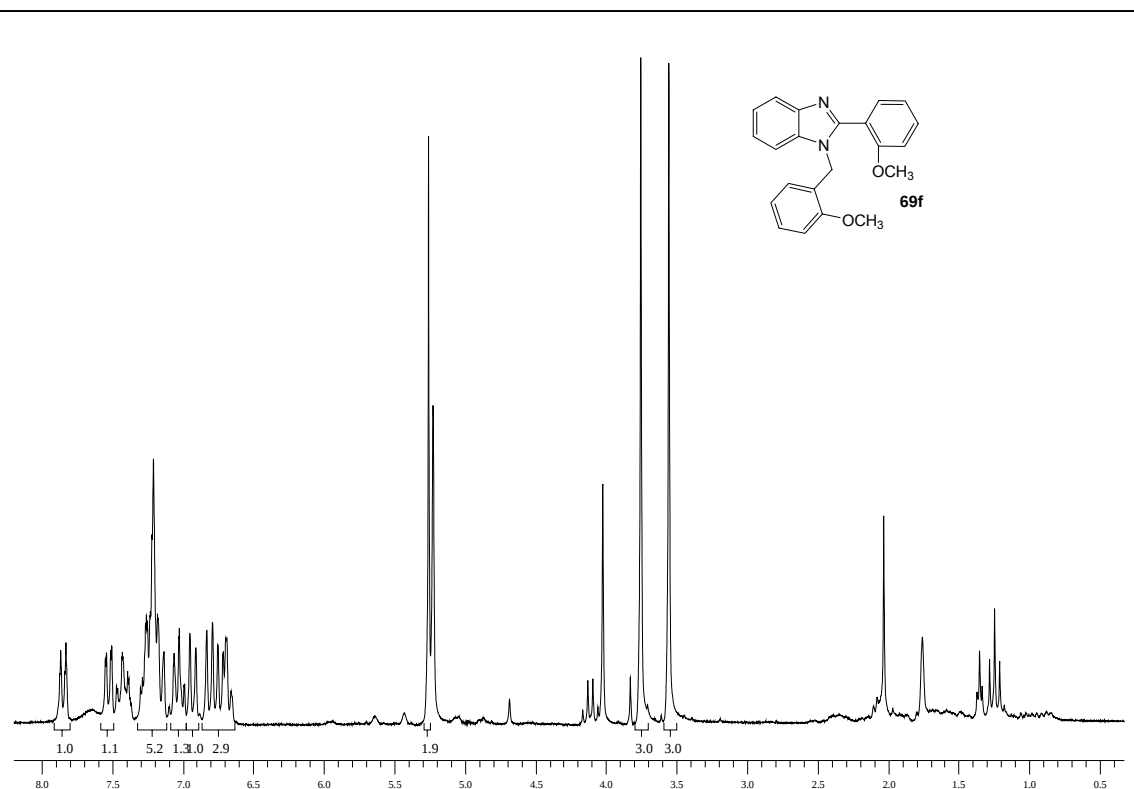
Espectro de RMN ^1H do composto **69c** em CDCl_3 a 400 MHz



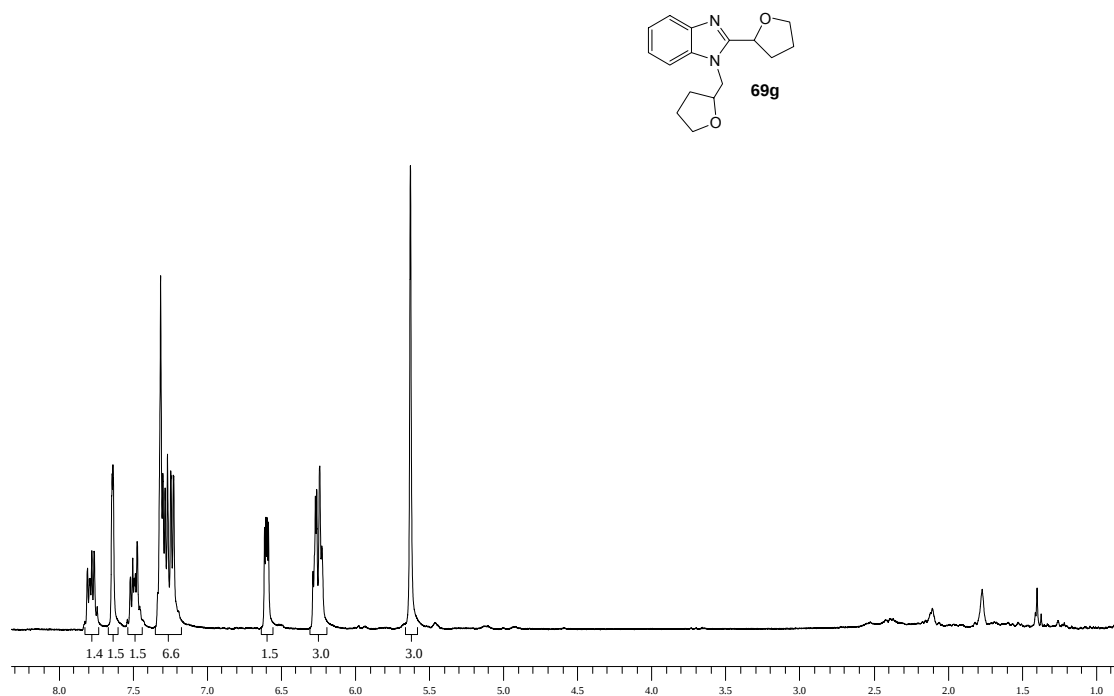
Espectro de RMN ¹H do composto **69d** em CDCl₃ a 200 MHz



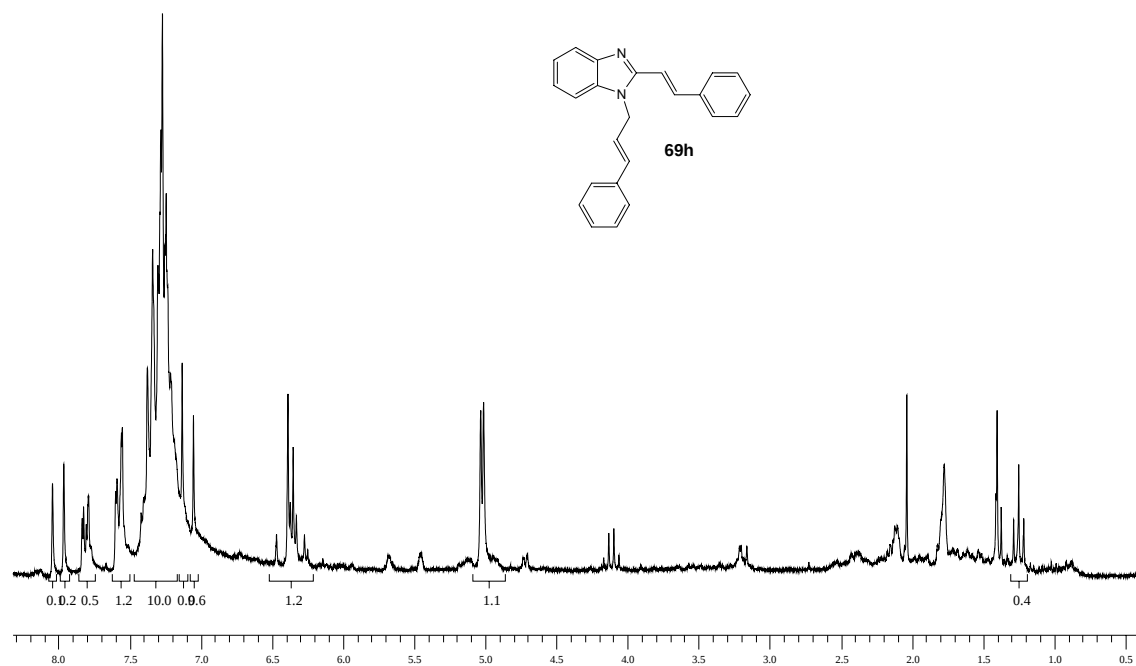
Espectro de RMN ¹H do composto **69e** em CDCl₃ a 400 MHz



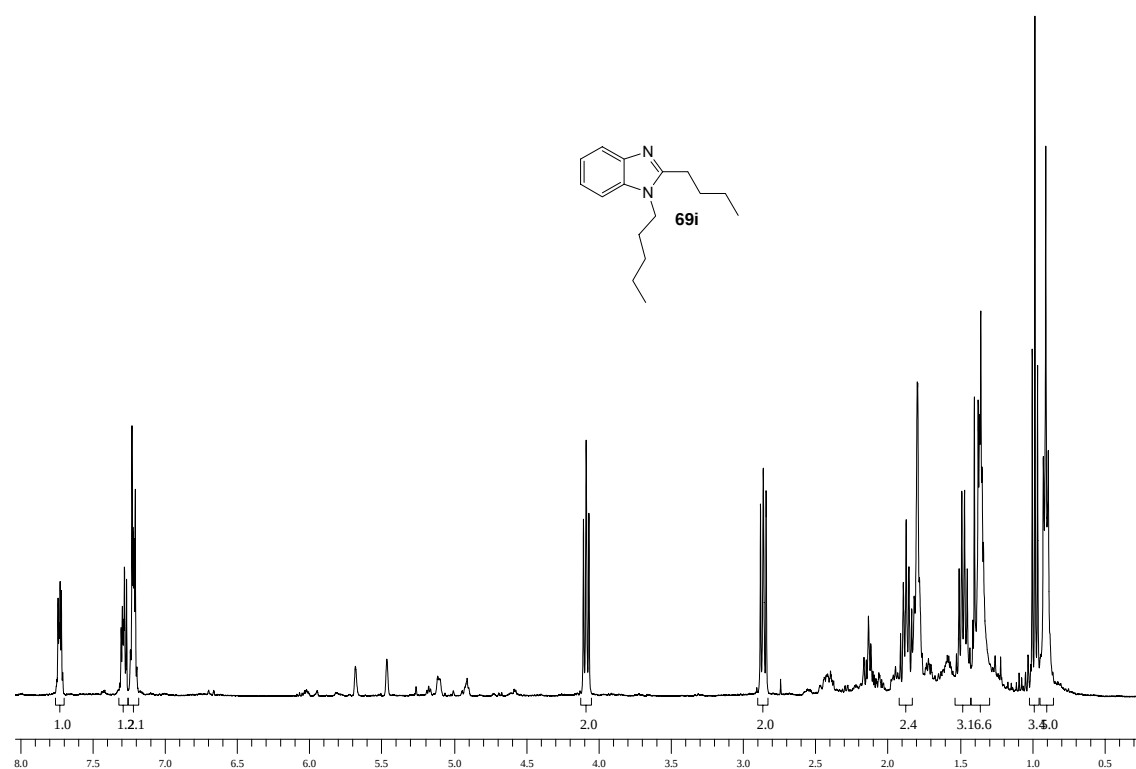
Espectro de RMN ^1H do composto **69f** em CDCl_3 a 200 MHz



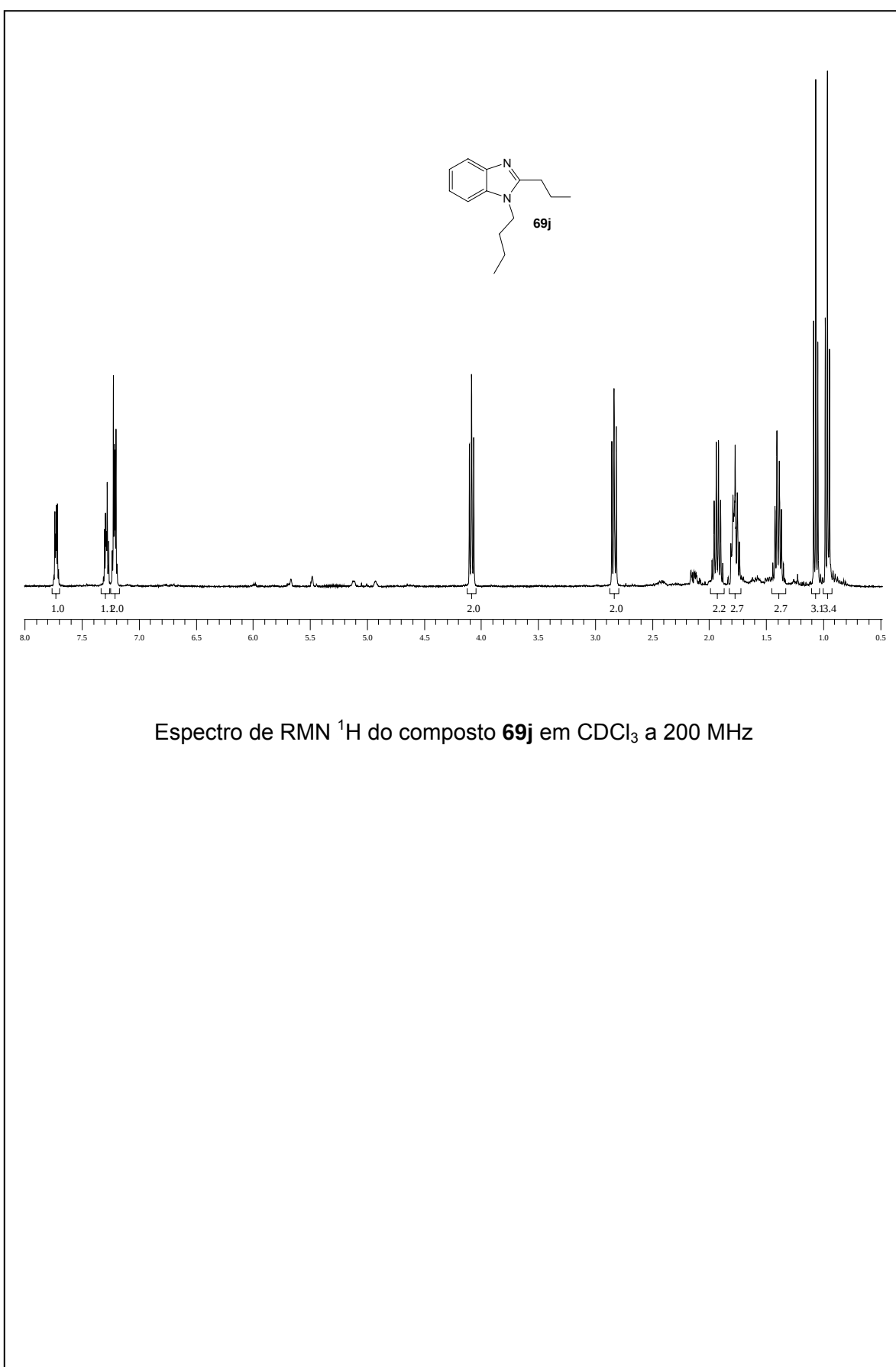
Espectro de RMN ^1H do composto **69g** em CDCl_3 a 400 MHz



Espectro de RMN ¹H do composto **69h** em CDCl₃ a 200 MHz



Espectro de RMN ¹H do composto **69i** em CDCl₃ a 200 MHz



7- Referências

1. a) Anastas, P. T.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, **1998**; b) Lenardao, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123; c) Trost, B. M. *Science*, **1991**, 254, 1471; d) Song, S. J.; Seong, J. C.; Park, D. K.; Kwon, T. W.; Jenekhe, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 255, e referências citadas; e) Paul, S.; Gupta, V.; Gupta, R.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 439, e referências citadas; f) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9199; g) Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225; h) Galema, S. A. *Chem. Soc. Ver.* **1997**, 26, 233; i) Ranu, B. C.; Hajra, A.; Dey, S. S.; Jana, U. *Tetrahedron* **2003**, 59, 813; j) Nuchter, M.; Ondruschka, B.; Jungnikel, A.; Muller, U. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 579; l) Varma, R. S. *Green Chem.* **1999**, 43; m) Varma, S. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 193.
2. a) Lenardão, E. J.; Botteselle, G. V.; Azambuja, F.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 6671. b) Layer, R. W. *Chem. Rev.* **1963**, 63, 489; c) Buonora, P.; Olsen, J.C.; Oh, T. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6099; d) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 12, 1895.
3. (a) Banthorpe, D. V.; Charlwood, B. V.; Francis, M. J. *O. Chem. Rev.* **1972**, 72, 115; (b) Noma, Y.; Akehi, E.; Miki, N.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1992**, 31, 515; (c) Noma, Y.; Takahashi, H.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1991**, 30, 1147; (d) Joglekar, S. S.; Dhavlikar, R. S. *Appl. Microbiol.* **1969**, 18, 1084; (e) Young, C. S.; Ward, O. P. *Biotechnol. Bioeng.* **1991**, 38, 1280; (f) Roberts, E. S.; Vaz, A. D. N.; Coon, M. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, 88, 8963; (g) Vanek, T.; Novotny, M.; Podlipna, R.; Saman, D.; Valterova, I. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1239.
4. (a) Gbolade, A. A.; Lockwood, G. B. *J. Plant Physiol.* **1990**, 136, 198; (b) Oda, S.; Inada, Y.; Kobayashi, A.; Kato, A.; Matsudomi, N.; Ohta, H. *Appl. Environ. Microbiol.* **1996**, 62, 2216.
5. (a) *The Chemistry of Fragrances*; Pybus, D., Sell, C. S., Eds.; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **1999**.
6. (a) Sell, C. S. *A Fragrant Introduction to Terpenoid Chemistry*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2003**; (b) *Current Topics in Flavours and Fragrances*:

Towards a New Millennium Discovery; Swift, K. A. D., Ed.; Kluwer Academic: Dordrecht, **1999**.

7. Misono, M.; Nojiri, N. *Appl. Catal.* **1990**, 64, 1.
8. *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry*; Gadamasetti, K. G., Ed.; Marcel Dekker: New York, NY, **1999**.
9. Oppolzer, W.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 476.
10. (a) Gill, S.; Kocienski, P.; Kohler, A.; Pontiroli, A.; Qun, L. *Chem. Commun.* **1996**, 1743; (b) Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A.; Ribeiro, C. M. R.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2606; (c) Kocienski, P. J.; Pontiroli, A.; Qun, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2356.
11. Grignard, V.; Dœuvre, J. *Compt. Rend.* **1930**, 190, 1164.
12. Kimura, S. *Mem. Coll. Sci. Kyoto Imp. Univ.* **1935**, 10, 330.
13. Glass, H. B. U.S. Patent 2,117,414, 1936; *Chem. Abstr.* **1938**, 32, 5160–5162.
14. Terwilliger, C. O. U.S. Patent 2,117,463, 1936; *Chem. Abstr.* **1938**, 32, 5160–5163.
15. Katsura, S.; Okuda, O.; Komatsu, A. Japanese Patent 8875, 1957.
16. Kuwata, T.; Kumano, K.; Kogami, K.; Aisaka, T.; Hasegawa, T. Japanese Patent 1529, 1966; *Chem. Abstr.* **1966**, 64, 14230-a.
17. Kogami, K.; Kumanotani, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2530.
18. Naves, Y.-R.; Ochsner, P. *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 51.
19. Eschinazi, H. E. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3072.
20. Stoll, M.; Bolle, P. *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31, 1.
21. Price, C. C.; Dickman, M. L. *Ind. Eng. Chem.* **1948**, 40, 257.
22. Zimmerman, H. E.; English, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2367.
23. Naves, Y.-R.; Ochsner, P. *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 51.
24. Clark, B. C., Jr.; Chamblee, T. S.; Iacobucci, G. A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4557.
25. (a) Misono, M.; Nojiri, N. *Appl. Catal.* **1990**, 64, 1; (b) Kalck, P.; Urrutigoity, M. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2193;
26. Pempo, D.; Viala, J.; Parrain, J.-L.; Santelli, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1951;
27. Pempo, D.; Cintrat, J.-C.; Parrain, J.-L.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5493;

28. (a) Schreiber, S. L.; Meyers, H. V.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8274; (b) Dawson, G. W.; Pickett, J. A.; Smiley, D. W. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 351.
29. (a) Drtina, G. J.; Wiemer, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 803; (b) Becicka, B. T.; Koerwitz, F. L.; Drtina, G. J.; Baenziger, N. C.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5613.
30. (a) Sauter, R.; Thomas, E. J.; Watts, J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 519; (b) Kalogerakis, A.; Groth, U. *Synlett* **2003**, 1886; (c) Baudouy, R.; Gore, J.; Ruest, L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1099; Leder, J.; Fujioka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1463; (d) Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2563; (e) Noda, Y.; Hashimoto, H.; Norizuki, T. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1839; (f) Crimmins, M. T.; Stanton, M. G.; Allwein, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5958.
31. (a) Kuhnke, J.; Bohlmann, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 743; (b) Tietze, L. F.; Denzer, H.; Holdgrün, X.; Neumann, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1295; (c) Taber, D. F.; Malcom, S. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 944.
32. (a) Khrimyan, A. P.; Gharibyan, O. A.; Streinz, L.; Wimmer, Z.; Romanuk, M.; Badanyan, S. O. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989**, *54*, 3284; (b) Roush, W. R.; Barda, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8785; (c) Takikawa, H.; Nozawa, D.; Mori, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 657; (d) Nozawa, D.; Takikawa, H.; Mori, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1481.
33. Odinokov, V. N.; Ishmuratov, G. Yu.; Kharisov, R. Ya.; Serebryakov, E. P.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *42*, 98.
34. (a) Ferrari, M. B.; Bisceglie, F.; Pelosi, G.; Sassi, M.; Tarasconi, P.; Cornia, M.; Capacchi, S.; Albertini, R.; Pinelli, S. *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *90*, 113; (b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Narsimhaswamy, D.; Narsimulu, K.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3697; (c) Lu, Z. G.; Sato, N.; Inoue, S.; Sato, K. *Chem. Lett.* **1992**, 1237; (d) Snider, B. B.; Shi, B.; Quickley, C. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10127; (e) Kamitori, Y. *Heterocycles* **2003**, *60*, 1185.
35. Layer, R.W. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489.
36. Guzen, K. P.; Guarezemini, Al. S.; Órfão, A. T. G.; Cella, R.; Pereira C. M. P.; Stefani, H. A.; *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 1845.

37. Jilek, J. O.; Seidlov, V.; Svátek, E.; Protiva, M.; *Neur. and psychotrop. Subst.* **1964**, 182.
38. Ermolaeva, V. G.; Yashunskii, V. G.; Polezhaeva, A.I.; Mashkovskii, M. D. *Khim. Farm. Zh.* **1968**, 2, 20; *Chem. Abstr.* **1968**, 69, 106517p.
39. Laschat, S.; Lauterwein, J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2856.
40. Laschat, S.; Noe, R.; Riedel, M. *Organometallics* **1993**, 12, 3738.
41. Schulte, J. L.; Laschat, S.; Kotila, S.; Hecht, J.; Frolich, R.; Wibbeling, B. *Heterocycles* **1996**, 43, 2713.
42. Sabitha, G.; Reddy, E. V.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2002**, 409.
43. Mayekar, N. V.; Nayak, S. K.; Chattopadhyay, S. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3111.
44. Kiselyoy, A. J.; Smith, L.; Armstrong, R. W.; *Tetrahedron*, **1998**, 54, 5089.
45. Jacob, R. G.; Perin, G.; Botteselle, G. V.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6809.
46. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chetia, L.; Srinixasulu, G.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1039.
47. Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7439.
48. Laschat, S.; Temme, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 125.
49. Grieco, P. A.; Bahsas, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5855.
50. Demailly, G.; Solladie, G. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1885.
51. Laschat, S.; Grehl, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 458.
52. Cossy, J.; Bouzide A.; Pfau, M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4883.
53. Yamada, S. J.; Konda, H.; Shiort, T. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2215.
54. Corey, E. J.; Balanson, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6516.
55. Demailly, G.; Solladie, G.; *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3102.
56. Eschenmoser, A.; Frey, A. *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 1660.
57. Huckel, W.; Thomas, H. D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 645, 77.
58. Andersen, N. H.; Um, H. S.; Smith, S. E.; Wuts, D. G. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 956.
59. Sarkar, T. K.; Andersen, N. H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3513.
60. Karabatsos, G. J.; Lande, S. S. *Tetrahedron* **1968**, 24, 3907.
61. Fellkamp, H.; Koch, F.; Thah, T. N. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 707, 78.

62. Gall, T. L.; Mioskowski, C.; Lucet, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2580.
63. Clark, R. L.; Carter, K. C.; Mullen, A. B.; Coxon, G. D.; George Owusu-Dapaah, G.; McFarlane, E.; Dao Duong Thi, M.; Grant, M. H.; Tetteya, J. N. A.; Simon P. Mackaya, S. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007** 17, 624.
64. Krapcho, J.; Turk, C. F. *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 191.
65. Sternback, L. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 34.
66. Randall, L. O.; Kappel, B. *In Benzodiazepines*; Garattini, S., Mussini, E., Randall, L. O., Eds.; Raven Press: New York, **1973**; pp 27–51.
67. Schutz, H. *Benzodiazepines*; Springer: Heidelberg, **1982**.
68. Porzarentzi, M.; Stephanatou, J. S.; Tsoleridis, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1755.
69. Jarikote, D. V.; Siddiqui, S. A.; Rajagopal, R.; Daniel, T.; Lahoti R. J.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1835.
70. Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3193.
71. Balakrishna, M. S.; Kaboudin, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1127.
72. De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1811.
73. Kumar, R.; Chaudhary, P.; Nimesh, S.; Verma, A. K.; Chandra, R. *Green Chem.* **2006**, 8, 519.
74. a) Dabiri, M.; Salehi, P.; Baghbanzadeh, M.; Nikcheh, M.S. *Synth. Comm.* **2008**, 38, 4272. b) Figge, A.; Altenbach, H.J.; Brauer, D. J.; Tielmann, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 137.
75. a) Preston, P. N. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 279; (b) Huang, W.; Scarborough, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2665; (c) Kilburn, J. P.; Lau, J.; Jones, R. C. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5419; (d) Tumelty, D.; Cao, K.; Holmes, C. P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 83; (e) Vourloumis, D.; Takahashi, M.; Simonsen, K. B.; Ayida, B. K.; Barluenga, S.; Winters, G. C.; Hermann, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2807; (f) Mazurov, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 67; (g) Wu, Z.; Rea, P.; Wickham, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9871.
76. Dudd, L. M.; Venardou, E.; Garcia-Verdugo, E.; Licence, P.; Blake, A. J.; Wilson, C.; Poliakoff, M. *Green Chem.* **2003**, 5, 187.
77. a) Perumal, S.; Mariappan, S.; Selvaraj, S. *ARKIVOC* **2004**, 46; (b) Trivedi, R.; De, S. K.; Gibbs, R. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 245, 8; (c) Oskooie, H. A.;

- Heravi, M. M.; Sadnia, A.; Behbahani, F. K.; Jannati, F. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 1357; (d) Landge, S. M.; Török, B. *Catal. Lett.* **2008**, *122*, 338; (e) Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A.; Otokesh, S.; Baghbanzadeh, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2557; (f) Ravi, V.; Ramu, E.; Vijay, K.; Rao, A. S. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1254; (g) Perry, R. J.; Wilson, B. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7016.
78. (a) Zheng, N.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4749; (b) Brain, C. T.; Brunton, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1893.
79. Kilcigil, G. A.; Kus, C.; Altanlar, N.; Ozbey, S. *Turk. J. Chem.* **2005**, *29*, 153.
80. Khalafi-Nezhad, A.; Soltani Rad, M. N.; Mohabatkar, H.; Asrari, Z.; Hemmateenejad, B. *Biorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1931.
81. Goker, H.; Yildiz, M. Alp. S. *Molecules* **2005**, *10*, 1377.
82. Ozden, S.; Karatas, H.; Yildiz, S.; Goker, H. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2004**, *337*, 556.
83. Goker, H.; Ozden, S.; Yildiz, S.; Bozkin, D. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1062.
84. Gata, L.; Perna, F.; Figura, N.; Ricci, C.; Holton, J.; D'Anna, L.; Miglioli, M.; Vaira, D.; *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *51*, 439.
85. Boiani, M.; Gonzalez, M. *Med. Chem.* **2005**, *5*, 409.
86. Iwao, E.; Yamamoto, K.; Yokoyama, Y.; Hirayama, F.; Haga, K. *J. Infect. Chemother.* **2004**, *10*, 90.
87. Sun, W.; Shao, C.; Chen, Y.; Hu, H.; Sheldon, R. A.; Wang, H.; Leng, X.; Jin, X. *Organometallics* **2002**, *21*, 4350.
88. Goker, H.; Yildiz, M. A. S. *Molecules* **2005**, *10*, 1377.
89. Zelenin, K. N.; Ukraintsev, I. V.; Alekseev, V. V. *Chem. Heter. Comp.* **1998**, *34*, 329.
90. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press, New York, **1996**;
91. A potência do M.O. foi determinada como descrito por Kingston, H. M.; *Introduction to Microwave Sample Preparation – Theory and Practice*; Jassie, L. B., Ed.; American Chemical Society, DC, **1988**.