



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química

Dissertação de Mestrado

Síntese de Octaidroacridinas Utilizando Glicerol

José Edmilson Ribeiro do Nascimento

Pelotas, Fevereiro de 2011

José Edmilson Ribeiro do Nascimento

Síntese de Octaidroacridinas Utilizando Glicerol

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de
Pelotas, como requisito parcial à
obtenção do título de **Mestre em
Química** (área de concentração:
Química).

Orientadora: Prof^a. Dra. Raquel Guimarães Jacob

Pelotas, Fevereiro de 2011

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “Síntese de Octaidroacridinas Utilizando Glicerol”, de autoria de José Edmilson Ribeiro Nascimento.

Banca Examinadora:

.....

Prof. Dra. Raquel Guimarães Jacob – Orientadora – UFPel

.....

Prof. Dr. Rodrigo Barroso Panatieri – UFU

.....

Prof. Dr. Eder João Lenardão – UFPel

AGRADECIMENTOS

Quero iniciar expressando os meus agradecimentos a Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob pela orientação deste trabalho, pela sua paciência e compreensão, me ajudou a completar com êxito essa difícil tarefa;

Aos meus pais Cristóvão e Alzicar Ribeiro do Nascimento, responsáveis pela formação de meu caráter, personalidade, pelo amor, por apoiar minhas aventuras e meus sonhos;

Aos meus irmãos, Aurenice, Aurinéia, Dário, M^a Eugênia e M^a do Amparo, pelo carinho e apoio moral, me deram força para completar a minha formação neste curso;

Agradeço carinhosamente aos meus tios em especial João e Maria de Paula Ribeiro, por me acolher como um filho e me ajudar em todos os momentos;

Aos meus amigos do Maranhão Luciano, Mariane, Natália e Winicius pela coragem e companheirismo nessa jornada para Pelotas;

Também dedico em especial a minha namorada Rita de Cássia pelo amor, carinho, e por estar sempre ao meu lado me apoiando e incentivando nos momentos mais difíceis deste curso;

Aos meus amigos da pós-graduação Cátia, Lóren, Maraísa e Renata pelas diversas ajudas dentro e fora da universidade, como também pelo carinho e companheirismo nesses dois anos de trabalho;

Aos colegas do curso de graduação em Química Industrial e do curso de Mestrado, pelo apoio e colaboração e por suas amizades;

Da mesma forma, quero agradecer aos Profs. Drs. Diego Alves, Eder J. Lenardão, e Gelson Perin pela colaboração e suporte necessário para a realização desta pesquisa;

Ao prof. Cláudio da Cruz Silveira e Samuel Mendes da UFSM, pelas análises de RMN ¹H.

A todos os colegas do laboratório e do grupo de pesquisa, Camilo, Katiúcia, Débora, Duda, Mariele, Rodrigo, Tainara e muitos outros, o meu muito obrigado.

A Universidade Federal de Pelotas e CAPES, FAPERGS, FINEP e PROAP pelo apoio financeiro.

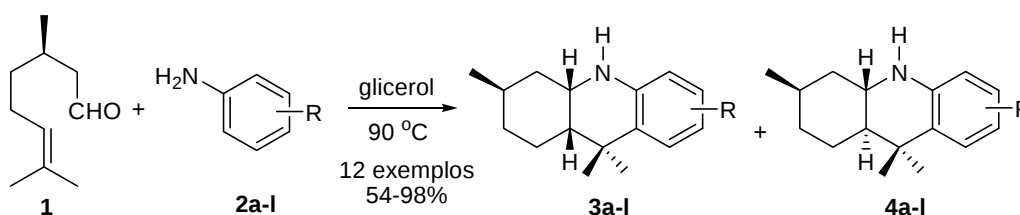
RESUMO

Título: **Síntese de Octaidroacridinas Utilizando Glicerol**

Autor: José Edmilson Ribeiro do Nascimento

Orientador: Profa. Dra. Raquel Guimarães Jacob

Neste trabalho descreve-se o uso de glicerol como um solvente eficiente, seguro e reciclável para a reação hetero-Diels-Alder (HDA) *one-pot* de (*R*)-citronelal **1** com arilaminas **2a-l**. A reação, livre de catalisador, ocorreu facilmente em glicerol a 90 °C e as octaidroacridinas (OHA) **3a-l** e **4a-l** correspondentes, foram obtidas em bons a excelentes rendimentos (Esquema 1), através de uma simples decantação. Após a remoção dos produtos, o glicerol foi reutilizado por mais cinco ciclos reacionais sem perder a eficiência.



Esquema 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Pelotas, Fevereiro de 2011.

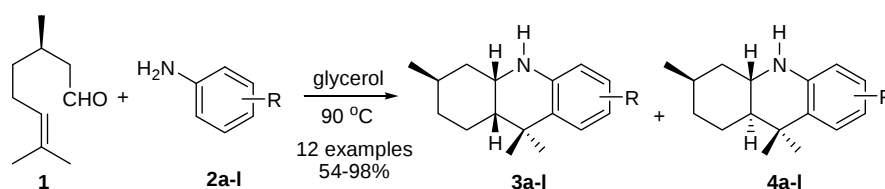
ABSTRACT

Title: **Synthesis of Octahydroacridines using Glycerol**

Author: José Edmilson Ribeiro do Nascimento

Academic Advisor: Prof. Dr. Raquel Guimarães Jacob

We describe herein the use of glycerol as an efficient, safe and recyclable solvent in the one-pot hetero-Diels-Alder (HDA) reaction of (*R*)-citronellal **1** with arylamines **2**. The catalyst-free reactions proceed easily using glycerol at 90 °C and the corresponding octahydroacridines (OHA) were obtained in good to excellent yields by simply decantation of products. After removing the products, glycerol was directly reused for more than five circles of the reaction, not losing the efficiency circles HDA reactions.



Scheme 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Master Dissertation in Chemistry

Pelotas, February, 2011.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	iv
Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Índice de Tabelas.....	ix
Índice de Figuras.....	x
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	xi
 Introdução e Objetivos.....	 1
 CAPÍTULO 1: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	 4
 1.1 Reações Envolvendo o Glicerol.....	 5
1.1.1 Reações de Desidratação.....	5
1.1.2 Reação de Halogenação.....	6
1.1.3 Reação para obtenção de éteres.....	7
1.1.4 Reação de Carbonilação.....	8
1.1.5 Reação de Acetalização.....	8
1.1.6 Reação de Oxidação.....	8
1.2 O uso do Glicerol como Solvente em Reações de Síntese Orgânica.....	9
1.3 Química Limpa.....	14
1.4 Síntese de Octaidroacridinas.....	15
1.4.1 Síntese envolvendo Reações Imino-Diels-Alder (IDA).....	15
1.4.2 Síntese de Octaidroacridinas e Derivados via IDA Intramolecular.....	16
1.4.3 Síntese de Octaidroacridinas Empregando Alguns Princípios da Química Verde.....	22
 CAPÍTULO 2: APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	 24
 2. Apresentação e Discussão dos Resultados.....	 25
2.1. Estudo das Melhores Condições Reacionais.....	25
2.2. Reaproveitamento do Glicerol.....	28
2.3. Dados espectrais dos compostos sintetizados.....	32

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	38
CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL.....	40
3. Materiais e Métodos.....	41
3.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	41
3.2. Espectrometria de Massas.....	41
3.3. Solventes e Reagentes	41
3.4 Procedimento Geral para a obtenção de (<i>R</i>)-citronelal a partir do Óleo Essencial de citronela.....	41
3.5 Procedimento Geral para a preparação das octaidroacridinas.	42
3.6 Procedimento Geral para o aproveitamento do glicerol.....	42
 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	 43
 CAPÍTULO 4: ESPECTROS SELECIONADOS.....	 49

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Preparação de octaidroacridinas 3 e 4	18
Tabela 2: Síntese de octaidroacridinas usando glicerol na ausência de catalisador.....	27
Tabela 3: Dados espectrais de RMN ^1H das octaidroacridinas.....	32
Tabela 4: Dados de Espectrometria de Massas das OHAs.....	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Produtos derivados do glicerol.....	5
Figura 2: Acompanhamento do progresso da reação entre 1 e 2a	26
Figura 3: Reutilização do Glicerol na síntese de 3a e 4a	29
Figura 4: Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3 a 200 MHz.....	31
Figura 5. Espectro de RMN ^1H do composto 4a em CDCl_3 a 400 MHz.....	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

OHA	octaidroacridina
IDA	imino-Diels-Alder
THF	tetraidrofurano
Ts	<i>p</i> -toluenosulfonila (tosila)
Py	piridina
DMF	dimetilformamida
ADA	aza-Diels-Alder
HDA	hetero-Diels-Alder
TFE	2,2,2-Trifluoroetanol
[(bmim)BF₄]	Tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-imidazólio
MO	micro-ondas
P	grupo protetor
DCA	dicicloexilamina
AOHA	1,2,3,4,5,6,7,8-octaidroacridin-9-amina
THQ	tetraidroquinolinas
TFA	Ácido trifluoroacético
Fmoc	9-fluorenilmetoxycarbonil
Tf	trifluorometanosulfonila (triflila)
Ap.	Sulfactante aminopolissacarídeo

Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivos

A química tem uma grande contribuição nos dias atuais, com os inúmeros produtos fundamentais à humanidade. A sua presença pode ser destacada desde diversos combustíveis aos mais complexos medicamentos. Porém, a produção química também gera inúmeros inconvenientes, como a formação de subprodutos tóxicos, contaminando o meio ambiente e conseqüentemente o próprio homem exposto a estes xenobióticos.¹ Dentro dos princípios da necessidade de um desenvolvimento sustentável, tem-se como regra que a química deve manter e melhorar a qualidade de vida. O grande desafio é a continuidade do desenvolvimento, diminuindo os danos causados ao meio ambiente. Tal fato requer uma nova conduta química para o aprimoramento dos processos, com o objetivo fundamental da geração cada vez menor de resíduos e efluentes tóxicos.¹

Neste contexto, nos últimos anos, tendo em conta o impacto dos produtos químicos sobre o meio ambiente, esforços têm sido direcionados no sentido de buscar conceitos inovadores que possam substituir os solventes orgânicos voláteis (VOCs). Um exemplo neste sentido, é a possível utilização do glicerol como solvente para catálise ou química orgânica, este tem emergido na literatura como uma abordagem viável e promissora.²

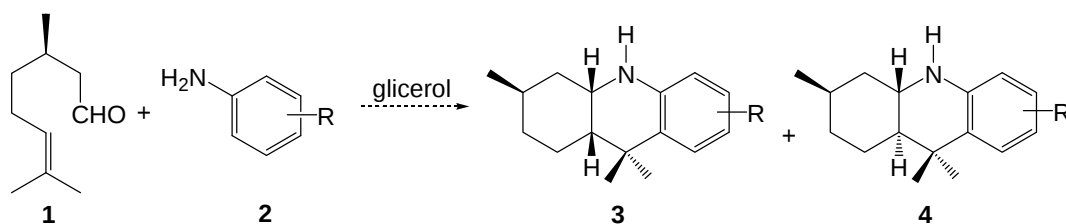
Atualmente, o glicerol (1,2,3-propanotriol ou glicerina) está em crescente oferta no mercado, visto que a mesma é um co-produto da produção do biodiesel. Assim, a glicerina vem atraindo interesse da comunidade científica por ser uma matéria prima versátil, renovável e de baixo custo, podendo gerar produtos de significativa importância para a indústria.³⁻¹⁴ Além disso, a transformação da glicerina em produtos de maior valor agregado pode contribuir também para a redução do custo final do biodiesel. Assim, são necessárias novas pesquisas sobre o desenvolvimento de novos produtos e processos que utilizem o glicerol.

Por outro lado, os compostos heterociclos nitrogenados têm recebido grande atenção não só pelas diversas metodologias sintéticas descritas na literatura, mas também pela aplicação farmacológica dos mesmos.¹⁵ Entre estas metodologias estão as reações imino-Diels-Alder (IDA) intramoleculares, que geralmente envolvem a condensação de ariliminas com olefinas não ativadas e catálise ácida. As ariliminas são previamente sintetizadas ou

preparadas e utilizadas *in situ*. As olefinas utilizadas podem ser di-idrofuranos e piranos,¹⁶ enóis-éteres,¹⁷ enaminas¹⁸ e cetenos.¹⁹ Entre os ácidos utilizados podemos destacar InCl_3 ,^{20a} haletos de lantânio,^{20b} líquidos iônicos^{20c} e suportes sólidos.^{20d}

As octaidroacridinas (OHAs), são compostos heterociclos nitrogenados e podem ser obtidos por hidrogenação catalítica da acridina,²¹ reação de rearranjo intramolecular de Beckmann por meio do sulfonato de oxima,²² rearranjo de amino-Claisen de diversas anilinas²³ e condensação da anilina com o ácido antranílico.²⁴ Além disto, as reações imino-Diels-Alder catalisadas por ácidos, também são utilizadas para a síntese de OHAs.²⁵ As OHAs e seus derivados apresentam um papel importante na preparação de alcalóides, substâncias luminescentes, fármacos e outros compostos com atividade biológica intrinsecamente relacionada a propriedades farmacológicas e terapêuticas.²⁶ Os métodos para a síntese das OHAs e seus derivados, envolvem geralmente temperaturas baixas ($-78\text{ }^\circ\text{C}$), solventes previamente tratados e reagentes tóxicos e caros.

Baseado nos princípios da química verde,²⁷ o nosso grupo de pesquisa desenvolve novas metodologias para a modificação e a aplicação sintética de óleos essenciais e o desenvolvimento de novos protocolos para reações clássicas. Um exemplo foi o uso do (*R*)-citronelal,²⁸ presente no óleo de citronela (*Cymbopogon nardus* (L) Randle), e de 3-tio-organoilcitronelal obtidos a partir do citral,²⁹ presente no óleo de capim limão (*Cymbopogon citratus*), para a síntese de OHAs em meio livre de solvente. Desta forma, o objetivo geral deste trabalho é realizar um estudo visando a síntese das octaidroacridinas **3** e **4** através da reação hetero-Diels-Alder (HDA) *one-pot* do (*R*)-citronelal **1** com arilaminas **2**, utilizando glicerol como solvente reciclável na ausência de catalisadores, desenvolvendo assim uma metodologia mais simples (Esquema 1).



Esquema 1

Capítulo 1

Revisão Bibliográfica

1.1 Reações Envolvendo o Glicerol

Conforme podemos observar na Figura 1, o glicerol **5** tem sido amplamente utilizado em diversas reações de síntese orgânica. Desta forma, a seguir descreveremos os principais métodos descritos na literatura envolvendo o glicerol como material de partida em síntese orgânica.³⁻¹⁴

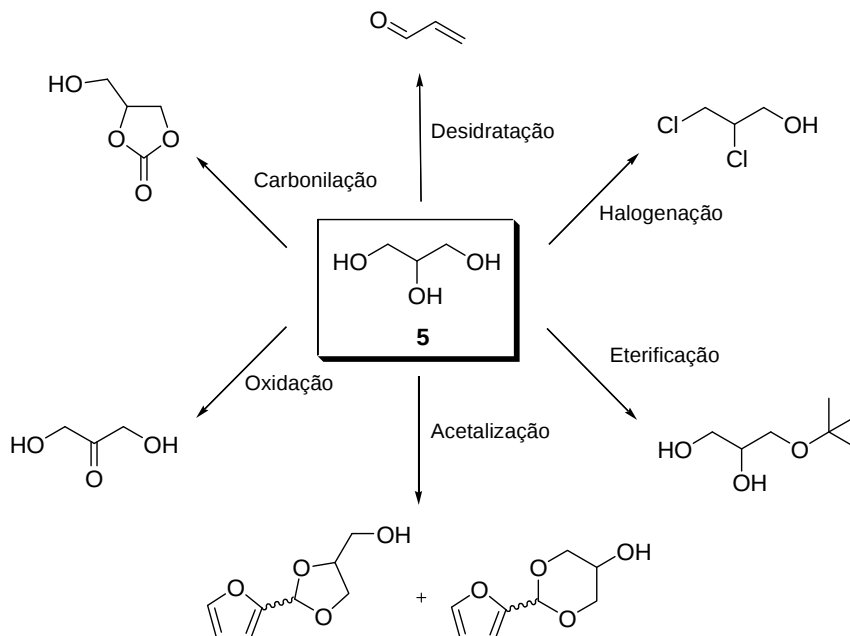


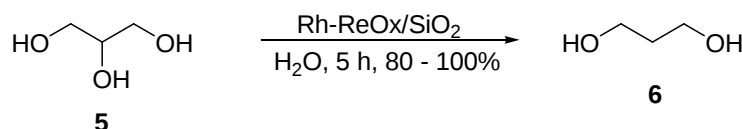
Figura 1: Produtos derivados do glicerol.

1.1.1 Reações de Desidratação

Nas biorrefinarias é bastante promissora a transformação do glicerol em produtos químicos valiosos através de reações de oxidação, desidratação, desidroxilação entre outras. O glicerol **5** pode ser convertido no 1,2-propanodiol ou no 1,3-propanodiol **6**. O método tradicional para a conversão do glicerol em 1,2-propanodiol é através da hidrogenólise. Utilizando catalisadores e, através de fermentação, é possível obter o 1,3-propanodiol. Além disto, sabe-se que o 1,3-propanodiol é mais valioso, pois é utilizado como matéria-prima na produção de poliéster.

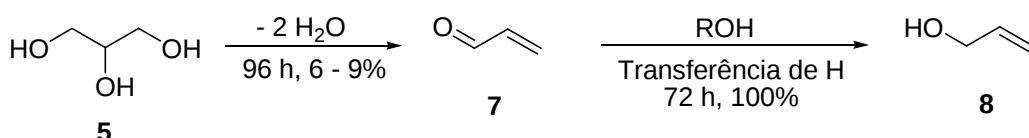
Não há muitos métodos usando catalisadores homogêneos e heterogêneos para a hidrogenólise do glicerol a 1,3-propanodiol, entretanto na fase líquida são necessários solventes especiais. Shinmi e col.³ converteram o glicerol a 1,3-propanodiol **6** utilizando Rh/SiO₂ modificado com rênio (Re),

como catalisador heterogêneo e água como solvente, um subproduto da hidrogenólise do glicerol (Esquema 2).



Esquema 2

Na reação de desidratação seletiva do glicerol para a síntese da acroleína **7** são geralmente utilizados catalisadores ácidos, porém estes são facilmente desativados no meio reacional. Por outro lado, a síntese do álcool alílico **8** é de grande interesse industrial e acadêmico,⁴ e pode ser conseguida através da hidrogenação da acroleína utilizando catalisadores de prata⁵ ou ouro.⁶ Outra possibilidade de formação do álcool alílico a partir da acroleína é através da transferência de hidrogênio em fase gasosa (Esquema 3).⁷



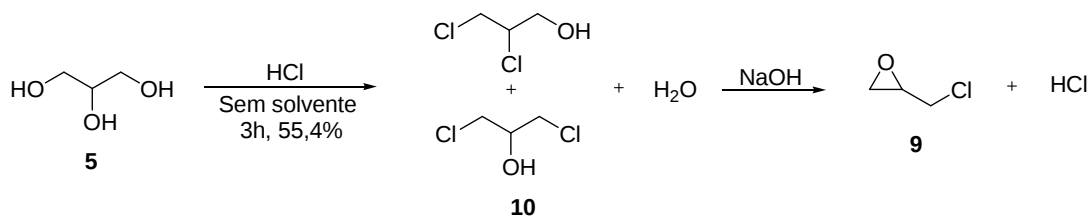
Esquema 3

Recentemente, Liu e col.⁸ estudaram não só a desidratação do glicerol para a acroleína **7**, mas também a formação do álcool alílico **8**, utilizando Fe_3O_4 como catalisador.⁹ Os produtos foram obtidos com rendimentos moderados variando de 20-25%.

1.1.2 Reação de Halogenação

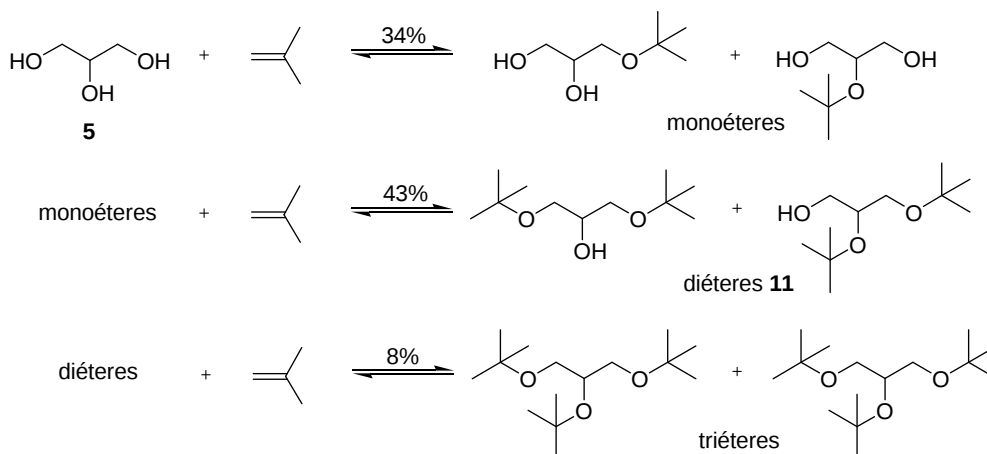
Lee e col.¹⁰ realizaram a síntese da epicloridrina **9** a partir do dicloropropanol **10**, derivado do glicerol. Este produto é muito importante para a produção de resinas epóxi. Desta forma, a cloração do glicerol foi realizada em meio livre de solvente, usando ácido clorídrico gasoso, $\text{H}_3\text{PMo}_{12-x}\text{W}_x\text{O}_{40}$ ($x = 0, 3, 6, 9$ e 12) como catalisador e sílica gel azul como absorvente de água (Esquema 4). Este método tem atraído muita atenção por ser econômico e ambientalmente benigno, além de reduzir a formação de subprodutos contendo

cloro, que são formados nos métodos tradicionais de obtenção da epícloridrina **9** a partir do cloreto de alila.



1.1.3 Reação para obtenção de éteres

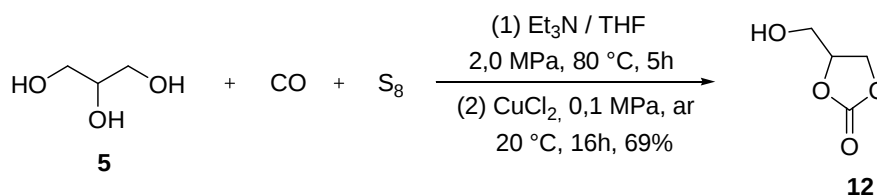
Di Serio e col. realizaram um estudo para obtenção de éteres **11** a partir do glicerol **5** e isobuteno, utilizando Amberlyst-15 como catalisador ácido heterogêneo. Estes produtos podem ser usados como aditivos do diesel e biodiesel ou como produtos formulados para aumentar a octanagem da gasolina (octane booster).¹¹ A reação é realizada aquecendo de 60 a 100 °C, utilizando isobuteno em excesso e pressão moderada de 15-20 bar por 8 h, pois o isobuteno não é solúvel em glicerol (Esquema 5).



O principal problema na produção de ^tbutil-glicerol éteres é que ocorre a formação de uma mistura de várias moléculas. Entre estas, a mais desejável é o diéter **11**, pois o monoéter é menos solúvel em combustíveis e o triéter tem um maior teor de isobuteno, que não é um biocomponente.

1.1.4 Reação de Carbonilação

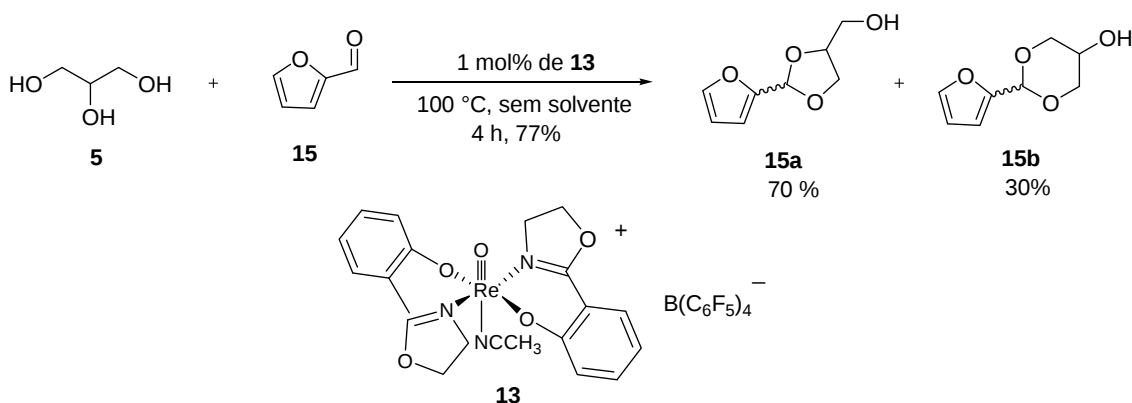
Mizuno e col.¹² desenvolveram uma nova síntese de carbonilação do glicerol utilizando enxofre como oxidante, monóxido de carbono a 80 °C em DMF, Et₃N e cloreto de cobre (II). O produto 4-hidroximetil-2-oxo-1,3-dioxolano **12** foi obtido em bom rendimento (Esquema 6). Este carbonato e seus derivados são de grande interesse, devido à utilização como solventes em tintas, vernizes, colas, cosméticos e produtos farmacêuticos.



Esquema 6

1.1.5 Reação de Acetalização

Um estudo foi realizado por Wegenhart e col.¹³ onde utilizaram um catalisador de rênio (Re) **13**, para promover a condensação de dióis com aldeídos para formar 1,3-dioxolanos com excelentes rendimentos em meio livre de solvente. Além disto, aplicaram esta metodologia para a reação do furfural **14** com o glicerol **5**, para obter os acetais cíclicos **15**. Estes produtos são de grande importância, sendo utilizados como aditivos em combustíveis (Esquema 7).

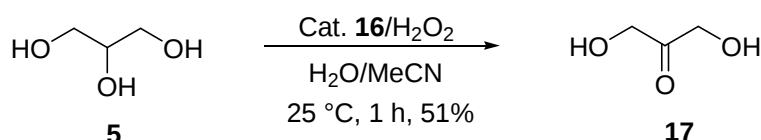


Esquema 7

1.1.6 Reação de Oxidação

Kirillova e col.¹⁴ desenvolveram um sistema catalítico homogêneo composto pelo complexo cobre (II) [OCu₄{N(CH₂CH₂O)₃}₄(BOH)₄][BF₄]₂ **16**,

^tBuOOH ou peróxido de hidrogênio, utilizando como solventes água e acetonitrila. Este sistema foi usado como um oxidante brando para converter o glicerol em diidroxiacetona **17** (Esquema 8). Este sistema foi um dos primeiros exemplos de oxidação do glicerol utilizando catalisadores metálicos sob condições homogêneas.

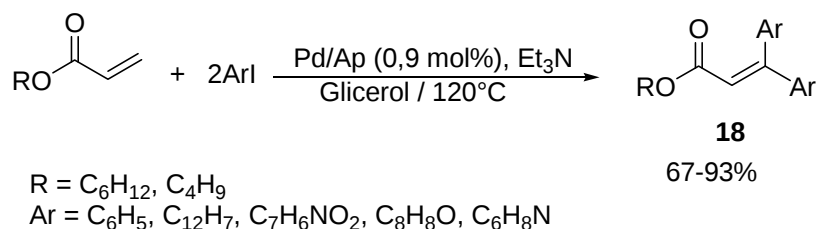


Esquema 8

1.2 O Uso do Glicerol como Solvente em Reações de Síntese Orgânica

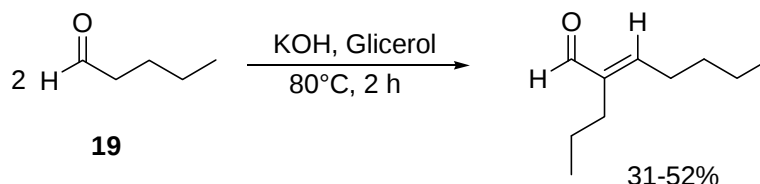
O glicerol, por se tratar de um composto biodegradável, de baixa toxicidade, reciclável e que pode ser obtido de fonte renovável, está sendo considerado uma alternativa promissora em substituição ao uso de solventes orgânicos voláteis. Desta forma, alguns exemplos mostram que o glicerol utilizado como solvente é bastante eficaz num amplo espectro de reações em síntese orgânica.³⁰

Em substituição à utilização extensiva de solventes orgânicos voláteis, Delample e col.³¹ desenvolveram uma metodologia mais segura para a β,β -diarilação de alcenos **18** utilizando glicerol como solvente e nanopartículas de paládio como catalisador. Este método apresenta vantagens, comparado aos métodos clássicos que utilizam como catalisadores fosfinas de paládio e necessitam de atmosfera inerte. Através desta metodologia ocorre a formação de produtos regioseletivos simétricos e não simétricos com rendimentos satisfatórios e é possível realizar a reciclagem do meio catalítico (Esquema 9).



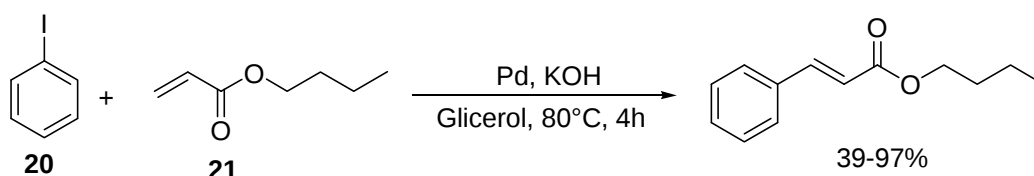
Esquema 9

Em 2009, Wolfson e col.³² promoveram a reação de condensação aldólica do valeraldeído **19**, na presença de hidróxido de potássio como base e glicerol como solvente. Além disto, foi visto que também ocorre a reação sem a utilização de base, porém, com rendimentos inferiores (Esquema 10).



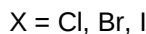
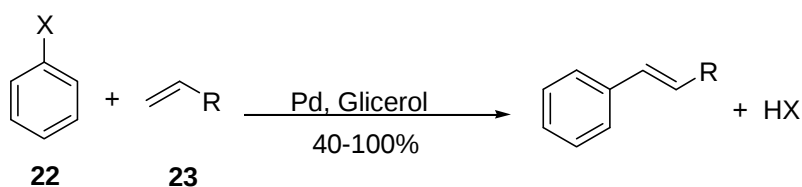
Esquema 10

No mesmo estudo, eles promoveram a reação de acoplamento de Heck, um método direto e seletivo para a formação de novas ligações carbono-carbono. Desta maneira, foi realizada a reação entre o iodobenzeno **20** com o butilacrilato **21**, na presença de um catalisador de paládio e utilizando glicerol como solvente. Este solvente foi utilizado em substituição aos solventes orgânicos apróticos, geralmente utilizados nesta reação, como o dimetilsulfóxido (DMSO) e a dimetilformamida (DMF). O glicerol puro ou quando combinado com água apresentou resultados satisfatórios nesta nova metodologia (Esquema 11).



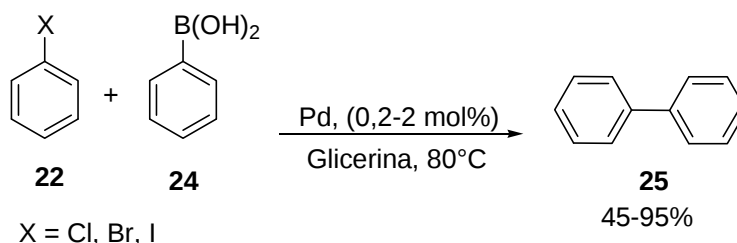
Esquema 11

Em 2007, Wolfson e Dlugy³³ descreveram um estudo envolvendo reações de acoplamento, utilizando o glicerol como solvente. Na reação de Heck entre halobenzenos **22** e alcenos substituídos **23** catalisadas por paládio os produtos foram obtidos com rendimentos satisfatórios (Esquema 12).



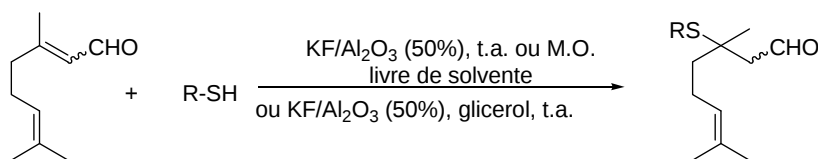
Esquema 12

A outra reação de acoplamento foi a de Suzuki, onde a reação de **22** com ácidos fenilborônicos **24** formou com sucesso o produto **25** (Esquema 13).



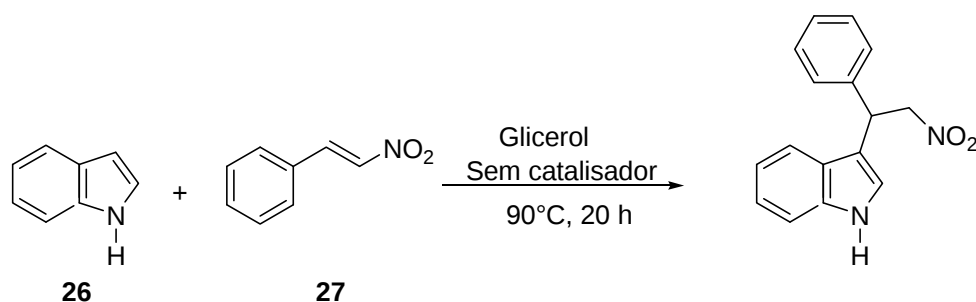
Esquema 13

Recentemente, foi descrito pelo nosso grupo de pesquisa um método simples e eficiente para a adição de Michael de tióis ao citral. A reação foi realizada à temperatura ambiente, na presença de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, em meio livre de solventes ou utilizando glicerol como solvente reciclável (Esquema 14).³⁴



Esquema 14

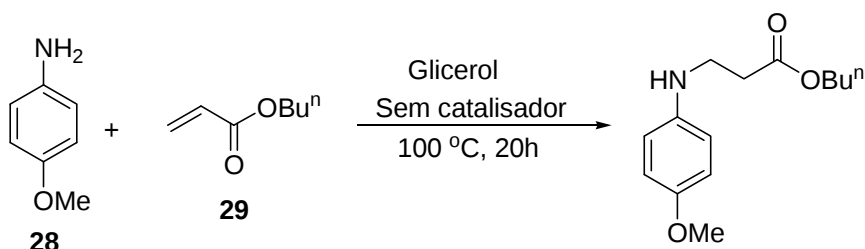
Outro exemplo de estudo utilizando o glicerol como solvente foi descrito por He e col.³⁵ e envolveu a reação do indol **26** com nitroestireno **27**. A reação foi realizada sem a utilização de catalisadores e o produto foi obtido com 80% de rendimento (Esquema 15). Além disto, foi possível realizar a reciclagem do glicerol, tornando a reação uma metodologia sintética ainda mais limpa.



Com glicerol P.A. = 80%
 Com glicerol bruto = 78%
 Em água = 55%
 Com tolueno, DMF ou sem solvente =< 5%

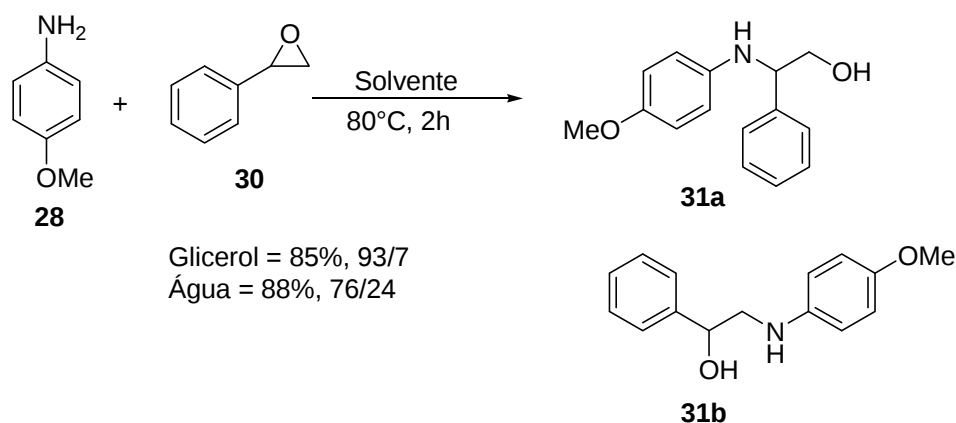
Esquema 15

Metodologia semelhante foi desenvolvida por Gu e col,³⁶ os quais realizaram a reação entre a anilina **28** e o acrilato **29** sem a utilização de catalisadores somente utilizando glicerol como solvente. Os produtos foram obtidos com rendimentos satisfatórios usando glicerol P.A. ou uma mistura constituída de 80% de glicerol, 15% de água e 5% de ácidos graxos (Esquema 16). A reação não foi eficiente na ausência de solvente ou quando se utilizou apenas água como solvente (rendimento < 5 %). Além disto, utilizando tolueno, DMSO, DMF ou DCE (1,2-dicloroetano) não houve formação de produto.



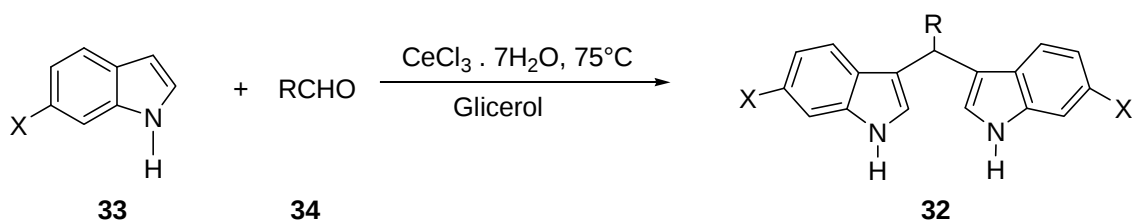
Esquema 16

No mesmo estudo, os autores demonstraram que o uso do glicerol como solvente pode afetar a seletividade da reação. Desta forma, ao realizar a reação entre a amina **28** com óxido de estireno **30**, na ausência de catalisador, foi obtido o produto **31** com bons rendimentos e alta seletividade. A reação também ocorre utilizando água como solvente, porém com menor seletividade comparada ao uso de glicerol (Esquema 17).³⁶



Esquema 17

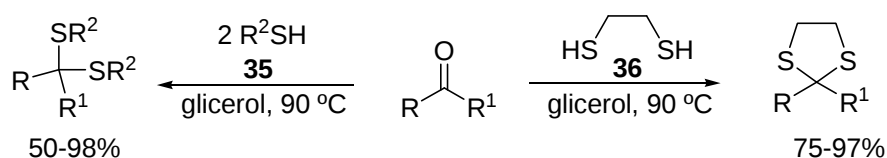
Outra metodologia destacada por utilizar o glicerol como solvente foi recentemente desenvolvida por Silveira e col.,³⁷ que realizaram a síntese dos *bis*-indóis **32**, a partir dos indóis **33** e aldeídos aromáticos e alifáticos **34**. Neste estudo foi utilizado cloreto de cério como catalisador e os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 72 a 96% (Esquema 18).



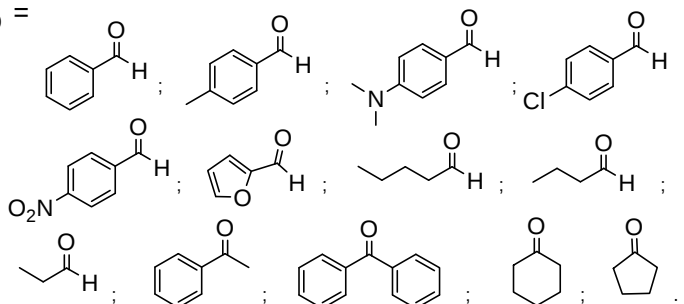
Esquema 18

Em 2010, também foi descrito pelo nosso grupo de pesquisa as reações de proteção de compostos carbonílicos com tióis **35** ou ditióis **36** utilizando glicerol como solvente em meio livre de catalisador (Esquema 19).³⁸

Este método se mostrou eficiente e limpo para a tioacetilação de aldeídos e cetonas, podendo ser aplicado a compostos carbonílicos alifáticos e aromáticos, onde os produtos foram obtidos em bons a excelentes rendimentos. Além disso, foi realizado o estudo de reutilização do glicerol, o qual pôde ser reutilizado por mais quatro reações sem perda significativa nos rendimentos (96-90%).



Composto
Carbonílico =



$\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4.$

Esquema 19.

1.3 Química Limpa

Conforme foi descrito por Lenardão e col.,³⁹ a Química Limpa ou química verde é uma nova filosofia que tem atraído cada vez mais a atenção de químicos e engenheiros químicos, nos setores acadêmico e industrial. Esta nova tendência, definida como o desenvolvimento e a utilização de novas tecnologias que visam à redução dos danos causados ao homem e ao meio ambiente, baseia-se em doze princípios, citados a seguir:

1. Prevenção;
2. Economia de átomos;
3. Síntese de produtos menos tóxicos;
4. Síntese mais segura;
5. Solventes e auxiliares mais seguros;
6. Desenho para eficiência de energia;
7. Uso de fontes renováveis de matéria-prima;
8. Redução de derivados;
9. Incentivo à utilização de catalisadores;
10. Desenho de produtos degradáveis;
11. Análise do processo em tempo real;
12. Prevenção de acidentes.

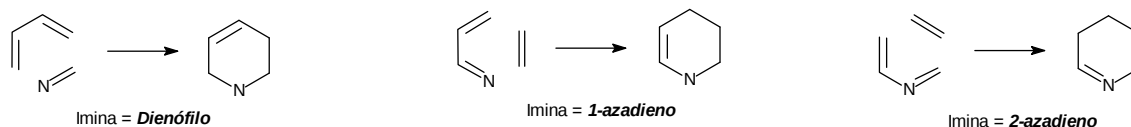
Nos últimos anos, muitos artigos têm descrito novos processos mais limpos para substituir, muitas vezes com vantagem, métodos clássicos que empregam o uso de solventes e reagentes tóxicos ou ainda que possuam baixa eficiência energética (uso de temperaturas muito elevadas ou muito baixas ou alta pressão e tempo reacional prolongado) e baixa economia de átomos.

1.4. Síntese de Octaidroacridinas

As octaidroacridinas (OHAs) e seus derivados são compostos que apresentam interesse farmacológico, como por exemplo no efeito inibidor do ácido gástrico.^{26,40} Através de reações imino-Diels-Alder (IDA) é possível realizar a síntese de vários compostos heterocíclicos nitrogenados. Entretanto, devido ao grande número de metodologias que levam à formação destes compostos nitrogenados por este método, serão revisados somente aqueles descritos para a preparação das OHAs, utilizando ácidos como catalisadores e que estão diretamente relacionados com o nosso trabalho.

1.4.1 Síntese Envolvendo Reações Imino-Diels-Alder (IDA)

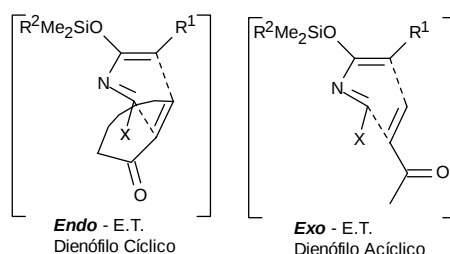
As reações imino-Diels-Alder representam uma das principais ferramentas na síntese de heterociclos presentes em produtos naturais.⁴¹ Os produtos são obtidos nas reações de cicloadição com iminas ativadas com controle régio, estéreo e enantiosseletivo. Entre os métodos existentes, o mais comum envolve uma imina como dienófilo ou como dieno na forma de 1-azadienos e 2-azadienos (Esquema 20). As iminas são facilmente preparadas a partir de aldeídos ou cetonas, permitindo a obtenção de uma enorme variedade de substâncias.



Esquema 20

Os compostos 1-azadieno e 2-azadieno apresentam menor reatividade comparado com as iminas dienófilas. Isto ocorre devido à demanda inversa de elétrons durante as reações de Diels-Alder. De forma geral, os 2-azadienos são utilizados na síntese de piridonas, isoquinolonas e pirimidonas e geralmente apresentam maior reatividade nas reações IDA, quando comparado com os 1-azadienos.⁴²

As reações envolvendo 2-azadienos com olefinas deficientes de elétrons apresentam uma interessante estereosseletividade.⁴³ Nas reações com dienófilos cíclicos foi observado *endo*-seletividade e quando a reação é realizada com um dienófilo acíclico predomina a *exo*-seletividade (Esquema 21). Este resultado pode ser explicado pelo estado de transição *endo*, onde estabiliza a interação dos orbitais e favorece a formação do confômero *s-trans*. Entretanto, a presença de heteroátomos influencia na estereosseletividade. No caso da utilização de um dienófilo acíclico ocorre a obtenção do confômero *s-cis*, devido ao estado de transição *exo*.

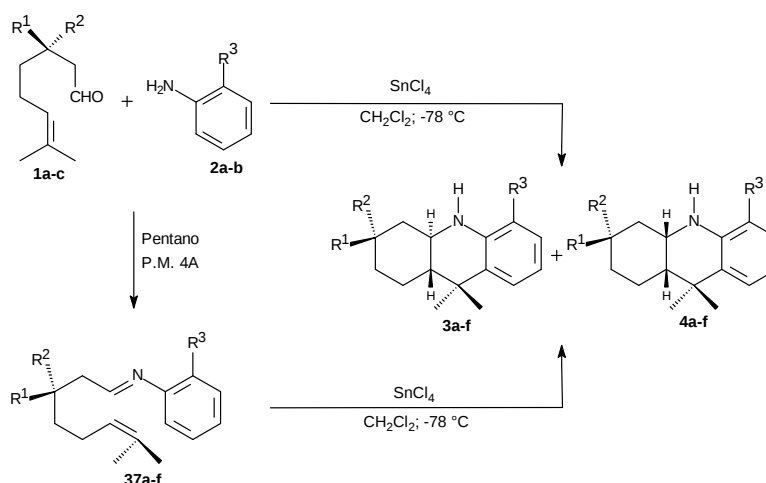


Esquema 21

1.4.2 Síntese de Octaidroacridinas e Derivados via IDA Intramolecular

Laschat e Lauterwein⁴⁴ descreveram a síntese de OHAs (**3** + **4**) envolvendo a reação imino-Diels-Alder intramolecular entre arilaminas e olefinas não ativadas. Neste estudo foi visto que a reatividade e a estereosseletividade (*trans/cis*), dependem principalmente dos substituintes R¹, R² e R³ (Esquema 22). Essa reação apresenta como característica diferencial em relação a outros trabalhos publicados,⁴⁵⁻⁴⁹ o controle estereoquímico na formação do anel, com bons rendimentos na maioria dos casos (Tabela 1).

Quando R¹ e R² são dois grupos metila ocorre a formação preferencial do produto com estereoquímica *trans* (Tabela 1, Linhas 1-4).



Esquema 22

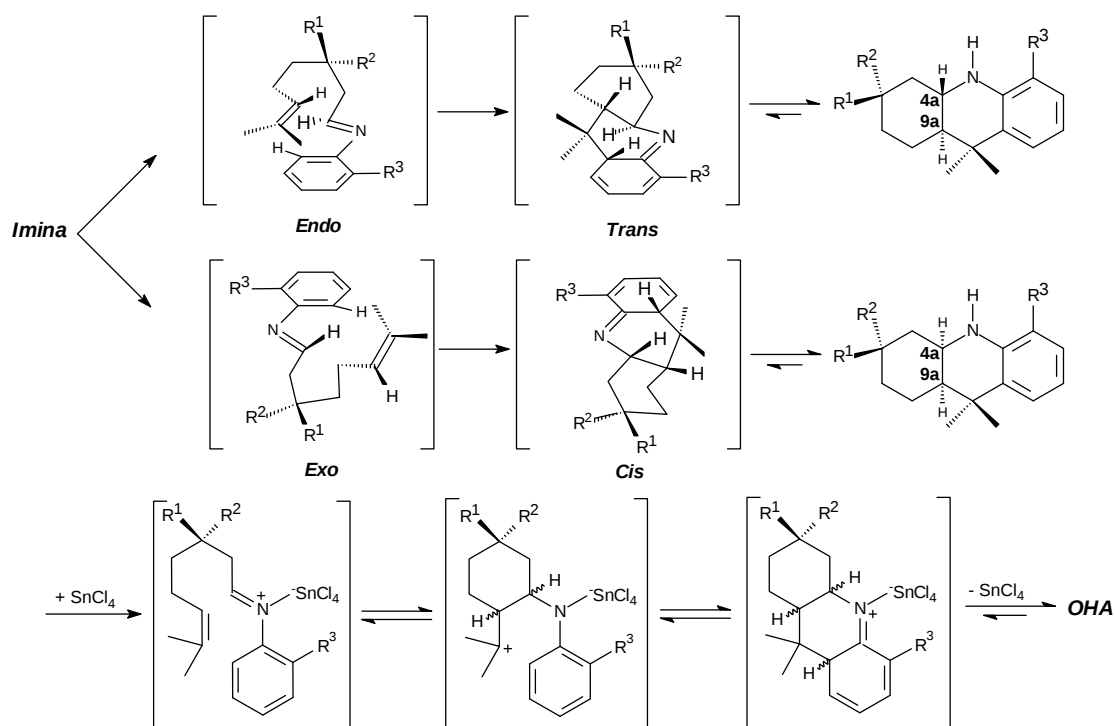
Quando foi realizada a reação com o composto opticamente puro (*R*)-citronelal (Tabela 1; Linhas 5 e 6), foram observados dois produtos secundários de ciclicização em quantidades menores que 5%. Estas substâncias foram caracterizadas por cromatografia em fase gasosa acoplada à um espectrômetro de massas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

A estereoquímica dos produtos formados foi explicada através do mecanismo de cicloadição (Esquema 23). O composto com isomeria geométrica *trans* é formado *via* uma *endo*-ciclicização e o isômero *cis* através da *exo*-ciclicização. A formação do isômero *trans* foi evidenciada pela análise de RMN ¹H, onde o sinal do H_{4a} aparece com constante de acoplamento de 10,5 Hz ($J_{4a,9a} = 10,5$ Hz).

Tabela1: Preparação de Octaidroacridinas **3-4**.

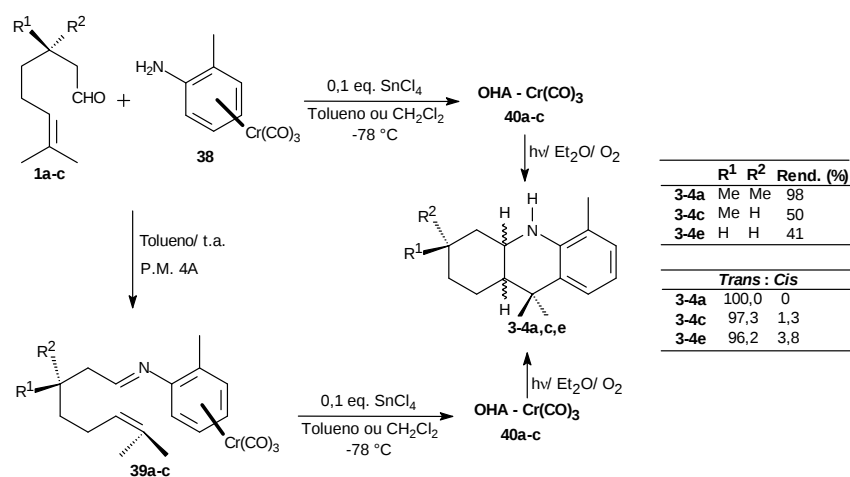
Linha	R^1	R^2	R^3	Método ^a	Tempo (h)	Produtos	Rend. (%)	Relação 3 : 4	
								Trans	Cis
1	Me	Me	Me	A	24	3a-4a	91	99	1
2	Me	Me	Me	B	27	3a-4a	86	99	1
3	Me	Me	H	A	21	3b-4b	86	99	1
4	Me	Me	H	B	27	3b-4b	72	100	0
5	Me	H	Me	A	46	3c-4c	84	56	42
6	Me	H	H	B	46	3d-4d	84	67	31
7	H	H	Me	A	109	3e-4e	35	36	64
8	H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

^a Método A: ciclização com a imina isolada; Método B: ciclização a partir do aldeído **1** e a amina **2**. A reação ocorre com 0,1 eq. de SnCl_4 em CH_2Cl_2 a -78°C .



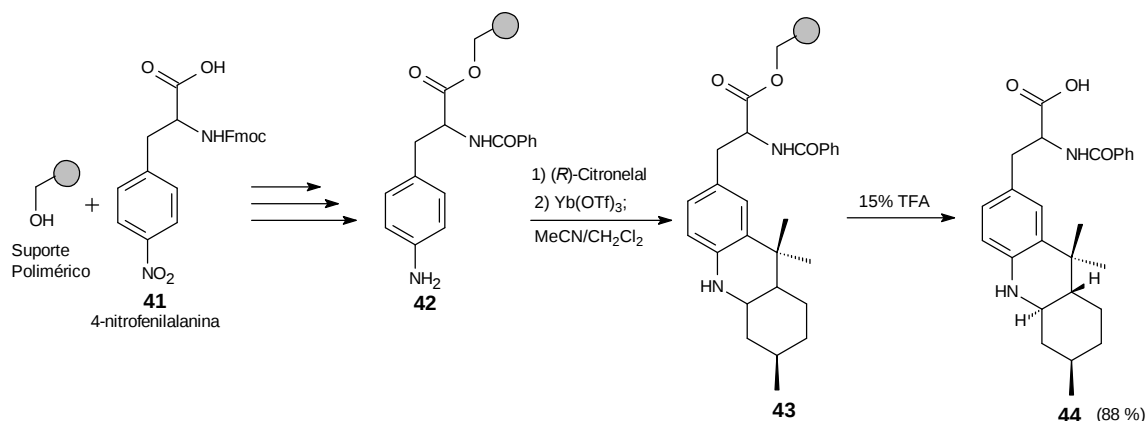
Esquema 23

No mesmo ano, Sabine Laschat e col. descreveram um artigo referente à síntese de OHA e derivados, através da reação imino-Diels-Alder intramolecular diastereosseletiva, utilizando um novo complexo metálico (amino-*n*⁶-arênio) cromo **38**. Neste trabalho foi observada a formação, preferencialmente, dos produtos de configuração *trans* (Esquema 24).⁴⁵ Isto provavelmente devido à presença do fragmento Cr(CO)₃, pois estes complexos protegem uma das faces do anel aromático fazendo com que a reação ocorra apenas na outra face. Além deste trabalho, Laschat continuou os seus estudos sobre a síntese de OHAs descrevendo um número ainda maior de exemplos.⁴⁶



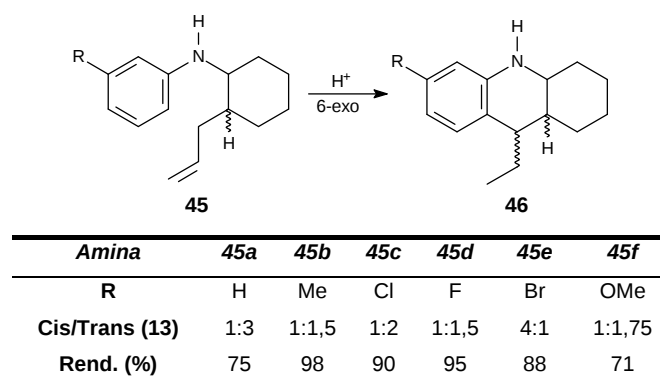
Esquema 24

Kiselyov e col. descreveram uma metodologia para a síntese de tetraidroquinolinas (THQ) polissubstituídas utilizando um suporte polimérico.⁴⁷ Além disto, os autores descreveram a reação de condensação da amina suportada **42** com o (*R*)-citronelal levando à formação do produto **44** após tratamento com TFA (Esquema 25).



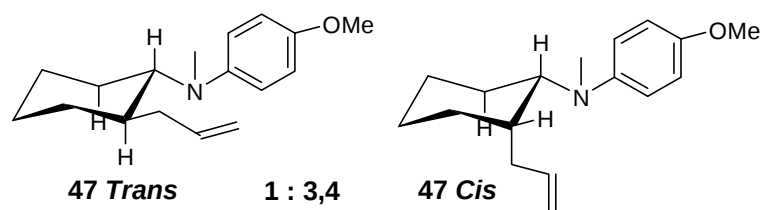
Esquema 25

As OHAs também podem ser obtidas através da reação de ciclização de Friedel-Crafts interna com alquenos. Baseado nisto, Kouznetsov e col. descreveram a síntese de OHAs a partir de 2-alil-1-*N*-arilaminocicloexanos **45** utilizando H₂SO₄ como catalisador e sob aquecimento (80-100 °C, Esquema 26).⁴⁸

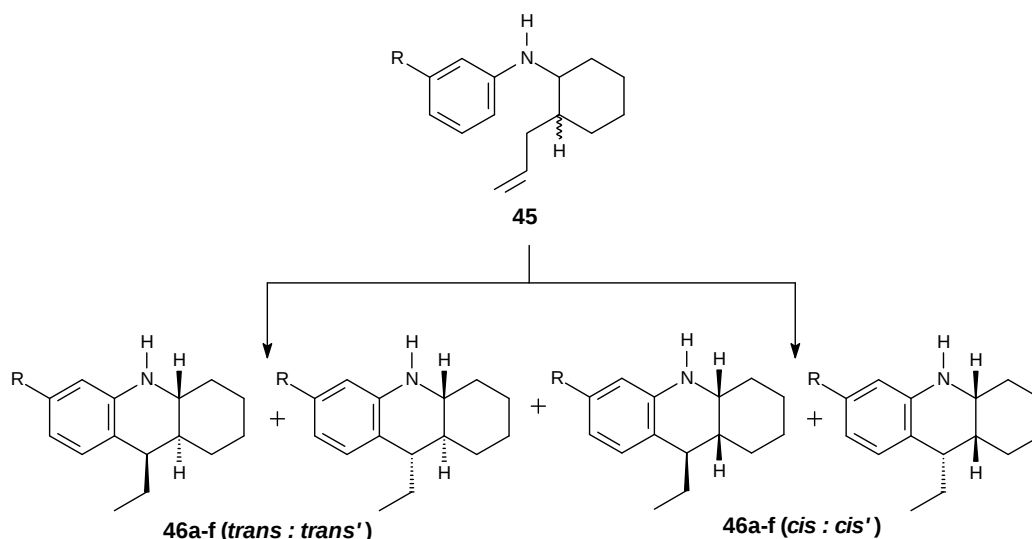


Esquema 26

Nesta reação, foram utilizados materiais de partida que apresentavam uma mistura de diastereoisômeros, como verificado por meio do composto 2-alil-1-*N,N*-metil(*p*-metoxifenil)aminocicloexano **47**, tendo a predominância do isômero *cis* (Esquema 27). Após a reação de obtenção das OHAs, foi detectada uma mistura de quatro diastereoisômeros **46a-f** (*trans* : *trans'* : *cis* : *cis'*) na relação de 3:3:1:1, respectivamente (Esquema 28).

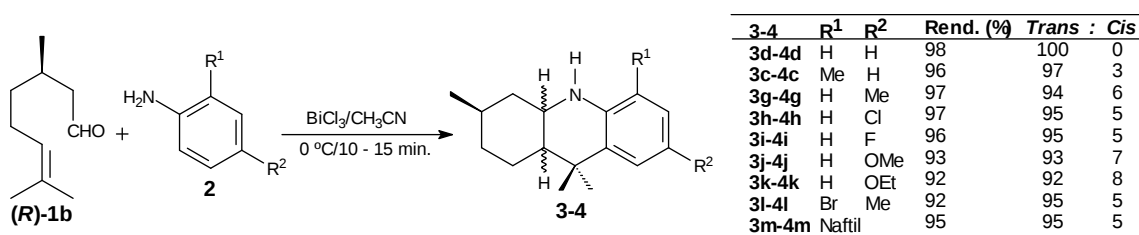


Esquema 27



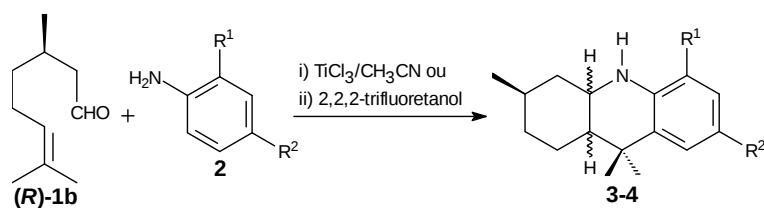
Esquema 28

Recentemente, foram descritos na literatura novos protocolos para a síntese de OHAs buscando melhores rendimentos, condições experimentais mais simples, menores tempos reacionais e maior estereosseletividade na obtenção dos produtos. Com este propósito, Sabitha e col. descreveram a reação do (*R*)-citronelal com arilaminas utilizando o BiCl_3 como catalisador e acetonitrila como solvente (Esquema 29). Nesta reação ocorreu a formação preferencialmente do diastereoisômero *trans*, com baixos tempos reacionais e em bons rendimentos.⁴⁹



Esquema 29

Em 2004, Chattopadhyay e col. publicaram um trabalho semelhante,⁵⁰ variando apenas o catalisador utilizado ($\text{TiCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ e 2,2,2-Trifluoroetanol, Esquema 30). As reações foram realizadas a temperatura ambiente e os produtos foram obtidos com bons rendimentos. O uso do TiCl_3 como catalisador apresentou maior seletividade para a formação do isômero *trans*.



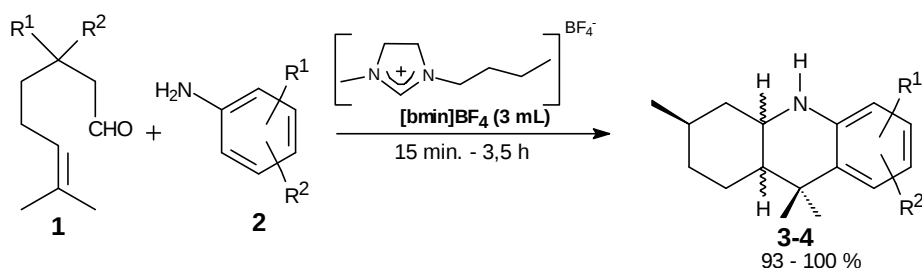
3-4	R ¹	R ²	Rend. (%)	Trans : Cis		Rend. (%)	Trans : Cis	
			TiCl ₃			TFE		
3d-4d	H	H	69	80	20	-	-	-
3c-4c	Me	H	67	70	30	85	55	45
3n-4n	H	Br	70	62	32	94	56	44
3j-4j	H	OMe	66	58	42	95	51	49
3h-4h	H	Cl	68	67	33	95	55	45
3g-4g	H	Me	72	61	39	89	52	48
3m-4m	Naftil		68	84	16	86	58	42

Esquema 30

1.4.3. Síntese de Octaidroacridinas Empregando Alguns Princípios da Química Verde

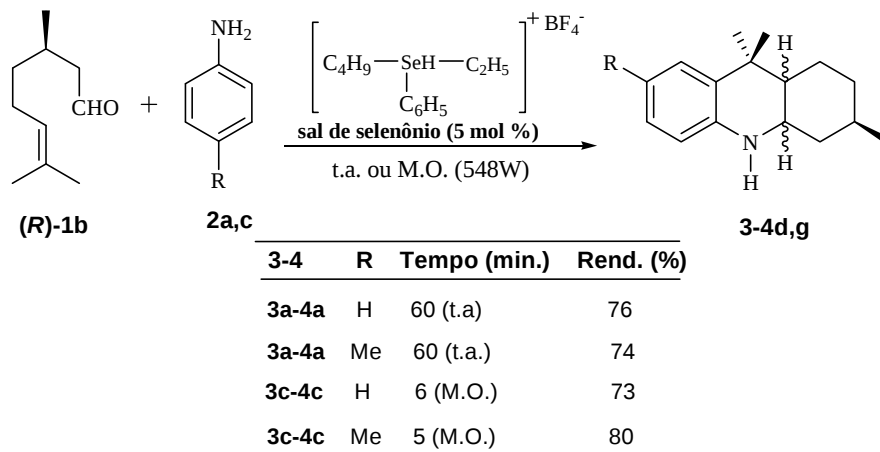
A partir da década de 90, surgiram novas metodologias com enfoque na Química Verde que eliminam ou diminuem a utilização de substâncias tóxicas, que são nocivas à saúde humana e ao meio-ambiente.⁵¹ Nesta linha, novos estudos estão sendo realizados buscando contemplar alguns dos princípios da Química Verde, como por exemplo: reações em meio livre de solvente,⁵² emprego de catalisadores,^{53b,c} utilização de solventes alternativos e sistemas catalíticos bifásicos,^{54a,b} uso de fluidos supercríticos,^{55c} utilização de matérias-primas de fonte renovável^{55d,e} e uso de líquidos iônicos.^{55f,g}

Nesta linha, Yadav e col. descreveram a síntese de OHAs utilizando [bmim]BF₄ como líquido iônico reciclável.^{56a} Neste estudo foi obtido preferencialmente a formação do diastereoisômero *trans* na maioria dos exemplos realizados (Esquema 31).



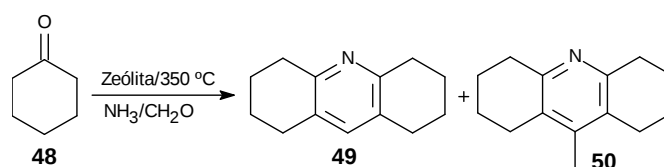
Esquema 31

Recentemente, o nosso grupo de pesquisa descreveu a utilização de um novo sal de selenônio nesta reação de obtenção de OHAs.^{56b} A reação foi realizada à temperatura ambiente ou com aquecimento por microondas (Esquema 32).



Esquema 32

Nesta mesma linha, também foi publicada a utilização de zeólitas como catalisadores heterogêneos na preparação da OHA **49**.⁵⁷ As zeólitas apresentam vantagens em comparação com outros catalisadores, pois possuem estrutura geométrica bem definida e levam à formação dos produtos com alta seletividade (Esquema 33).



Zeólita (Å)	Rend. (%)	49	50
HY (7,4)	88,6	68,4	5,8
HZSM-5 (5,6)	95,8	81,8	5,4
Hβ (7,6 x 6,4)	95,6	70,4	13,4
Al-MCM-41 (30)	67,6	52,0	5,2
CeZSM-5 (30)	100,0	91,7	-
VZSM-5 (30)	75,2	76,1	1,0
LaZSM-5 (30)	69,5	62,8	3,0

Esquema 33

Capítulo 2

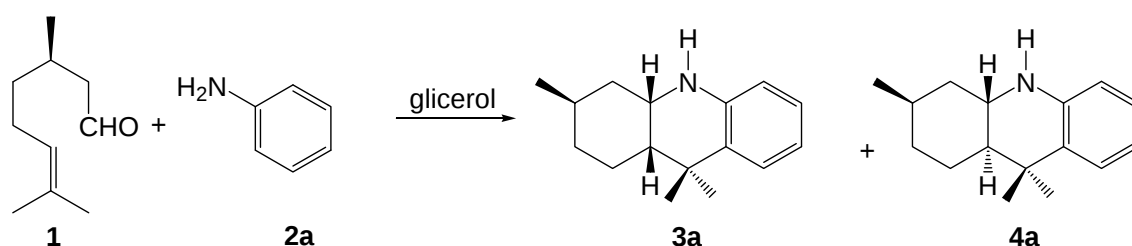
Apresentação e Discussão dos Resultados

2. Apresentação e discussão dos resultados.

Neste trabalho serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese das octaidroacridinas (OHAs), através da reação imino-Diels-Alder, utilizando o (*R*)-citronelal e arilaminas como materiais de partida, o glicerol como solvente e na ausência de catalisadores.

2.1 Estudo das melhores condições reacionais.

Para a realização deste trabalho, as primeiras reações foram realizadas com o objetivo de determinar as melhores condições reacionais na obtenção das octaidroacridinas. Inicialmente, foram escolhidos como materiais de partida o citronelal **1** (1 mmol) e a anilina **2a** (2 mmol), na presença de glicerol (3 mL) como solvente para determinar a melhor temperatura de reação (Esquema 34).



Esquema 34

Assim, quando a mistura reacional foi mantida sob agitação por 24 horas a temperatura ambiente, não foi observada a formação de produto. Mesmo aumentando a temperatura para 60 °C não houve variação significativa no resultado da reação. Entretanto, quando a mesma reação foi realizada aquecendo-se a 90 °C, por 7,0 horas, foi obtida uma mistura dos produtos **3a** e **4a** com rendimento de 96%. A reação foi acompanhada por CCD e o tempo reacional foi determinado quando foi verificado o consumo total de **1**. Os produtos formados foram facilmente removidos do meio reacional através de uma simples decantação, pois são menos densos e insolúveis no glicerol (Figura 2). Buscando a otimização da reação, 1,0 mmol de (*R*)-citronelal foi solubilizado em 3 mL de glicerol e colocado para reagir com 1,0 mmol de anilina a 90 °C durante 7 h. Os produtos **3a** e **4a** foram obtidos com rendimento de 96%.



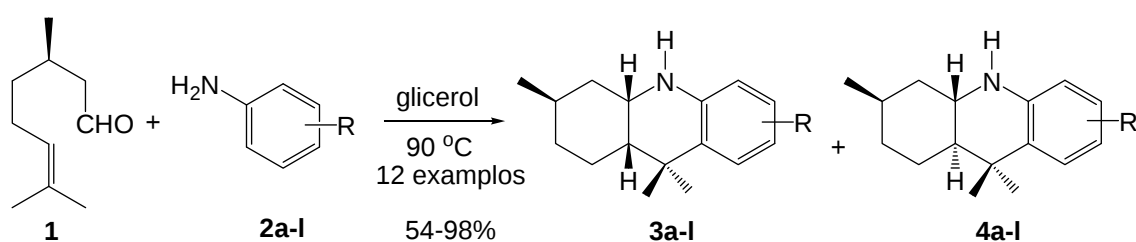
Início da reação

Durante a reação

Final da Reação

Figura 2: Acompanhamento do progresso da reação entre **1** e **2a**.

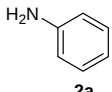
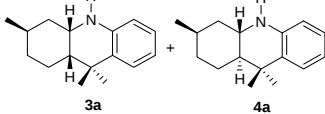
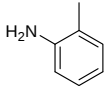
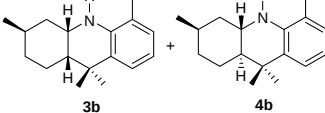
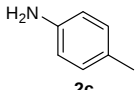
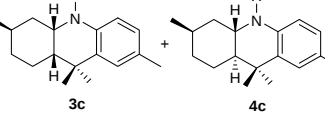
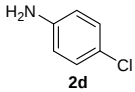
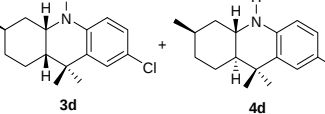
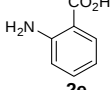
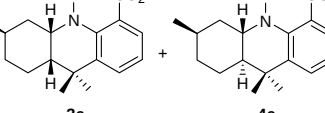
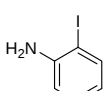
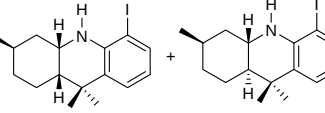
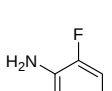
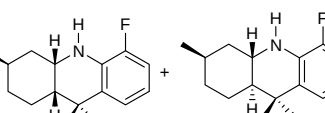
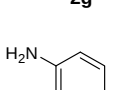
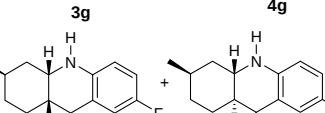
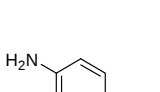
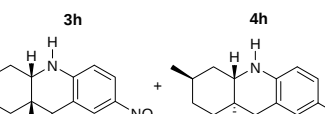
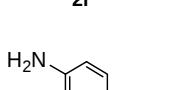
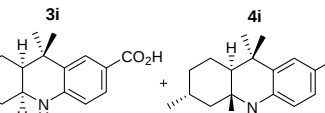
Após determinar as melhores condições reacionais, o procedimento foi aplicado a outros exemplos, variando-se apenas as arilaminas **2a-I**, visando estudar a abrangência e as limitações desta nova metodologia. Como pode ser visto na Tabela 2, a maioria das reações levou à obtenção das correspondentes octaidroacridinas com bons rendimentos. Em quase todos os casos observou-se a formação de uma mistura de isômeros *cis* e *trans* de OHAs (determinado por ^1H RMN), facilmente separáveis por coluna cromatográfica (Esquema 1, Tabela 2).



Esquema 1

O isômero mais polar apresenta configuração *trans*. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) e os produtos foram purificados em coluna cromatográfica e identificados através de análises de RMN ^1H e massas e comparado os dados com os descritos na literatura.

Tabela 2: Síntese de octaidroacridinas usando glicerol na ausência de catalisador.

Entrada	Arlamina 2	Produtos 3 + 4	Tempo (h) ^a	Rend. (%) ^b	Razão ^c 3 : 4
1	 2a	 3a + 4a	7	96	54:46
2	 2b	 3b + 4b	18	94	59:41
3	 2c	 3c + 4c	16	87	53:47
4	 2d	 3d + 4d	12	75	56:44
5	 2e	 3e + 4e	21	98	79:21
6	 2f	 3f + 4f	15	90	77:23
7	 2g	 3g + 4g	20	76	68:32
8	 2h	 3h + 4h	16	98	56:44
9	 2i	 3i + 4i	13	0	--
10	 2j	 3j + 4j	20	0	--

^aO progresso da reação foi acompanhado por CCD. ^bRendimentos obtidos após coluna cromatográfica. ^cDeterminado por ¹H RMN da mistura reacional antes da purificação e comparado após a purificação.

Quando a reação foi realizada com as anilinas *o*-substituídas *o*-toluidina **2b**, ácido *o*-aminobenzóico **2e** e *o*-iodoanilina **2f** observou-se maior seletividade da reação, havendo a formação preferencial do isômero *cis* **3** das OHAs correspondentes (Tabela 2, linhas 2, 5 e 6). Entretanto, uma menor seletividade

para o isômero *cis* foi observada quando as *p*-anilinas **2c**, **2d**, e **2h** foram utilizadas como material de partida. Por exemplo, o ácido *o*-aminobenzóico **2e** levou as respectivas OHAs **3e** e **4e** com 98% de rendimento e com uma razão igual a 21:79, respectivamente (linha 5). **3f** e **4f** foram obtidas com 90% de rendimento e com uma razão entre **3f:4f** igual a 23:77 quando se partiu da anilina **2f** (linha 6). Por outro lado, quando a *p*-cloroanilina **2d** foi usada, a mistura de OHAs **3d** e **4d** foi obtida com 75% de rendimento e uma razão **3d:4d** igual a 44:56 (linha 4). A seletividade obtida utilizando glicerol é similar a observada nas reações catalisadas por ácidos de Lewis e realizadas sob baixas temperaturas. Podemos verificar obtenção de bons rendimentos na maioria dos exemplos variando de 54 a 99% com exceção **2i** e **2j** que não ocorreu a reação, este último quando em contato com a glicerina formou um produto com aspecto a uma cola, não permitindo a agitação do sistema. No entanto, quando foram utilizadas a *m*-fluoroanilina **2k** e a *m*-cloroanilina **2l** observou-se a formação de vários produtos de difícil separação e identificação. Isto ocorre porque a etapa de ciclização da imina possibilita a formação de 4 diastéreisômeros (2 *trans* e 2 *cis*) como pode ser verificado no item 1.4.2 na pág. 16. Além disto, o substituinte na posição meta possibilita o fechamento do anel através da reação Diels-Alder nos dois carbonos orto ao grupo amino presente no anel aromático, levando a formação de 2 diastereoisômeros para cada um dos 4 diastereoisômeros *trans* e *cis* obtidos na ciclização, totalizando desta forma 8 diastereoisômeros possíveis, não sendo viável sinteticamente. Por outro lado, essa nova metodologia para a síntese das OHAs utilizando o glicerol como solvente apresenta seletividade *cis-trans* parecidas com outras metodologias já descritas na literatura por nosso grupo de pesquisa, como também rendimentos similares ou superiores na maioria dos exemplos testados.

2.2 Reaproveitamento do Glicerol

Após o término da sistematização da reação, foi realizado o estudo de reaproveitamento do glicerol nas reações de HDA. Desta forma, após o consumo dos materiais de partida, a agitação foi interrompida e os produtos presentes na fase superior foram isolados. Após a completa remoção dos produtos com lavagens sucessivas com hexano, o glicerol remanescente foi diretamente reutilizado em outros ciclos reacionais. Foi observado que foi mantido um bom

nível de eficiência por até 4 ciclos reacionais (Figura 3). Os produtos **3a + 4a** foram obtidos em 96%, 96%, 90%, 90% e 72% de rendimento após sucessivos ciclos. Observou-se que após vários ciclos, o glicerol começou a apresentar um aspecto diferente em relação a coloração e viscosidade, passando de alaranjado para cinza-claro. Uma possível explicação para esta diminuição no rendimento dos produtos obtidos se deve, provavelmente à formação de água como subproduto da reação. Este fato já foi estudado e confirmado em nosso laboratório durante a síntese de tioacetais utilizando glicerol como solvente, na qual a presença de 5% de água no glicerol fez o rendimento da reação diminuir drasticamente de 96% para 35%.

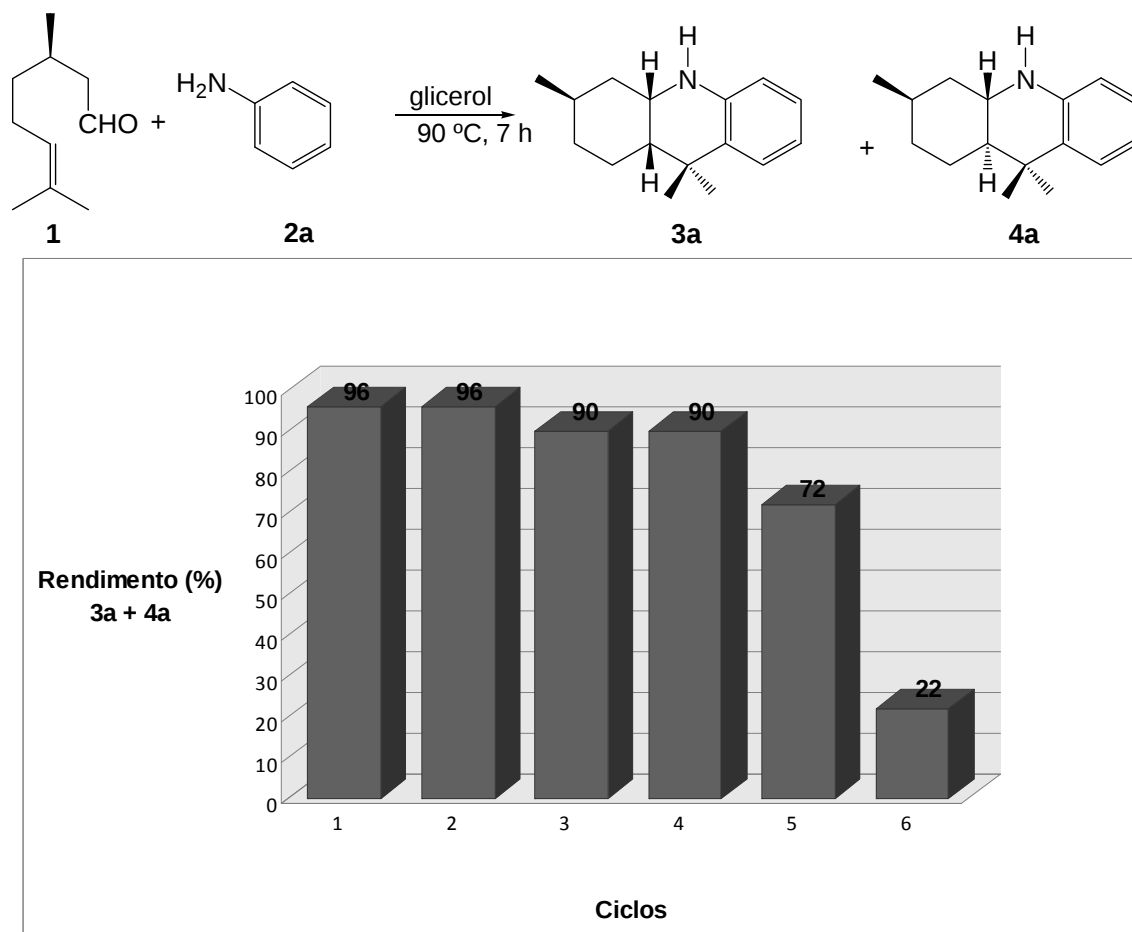
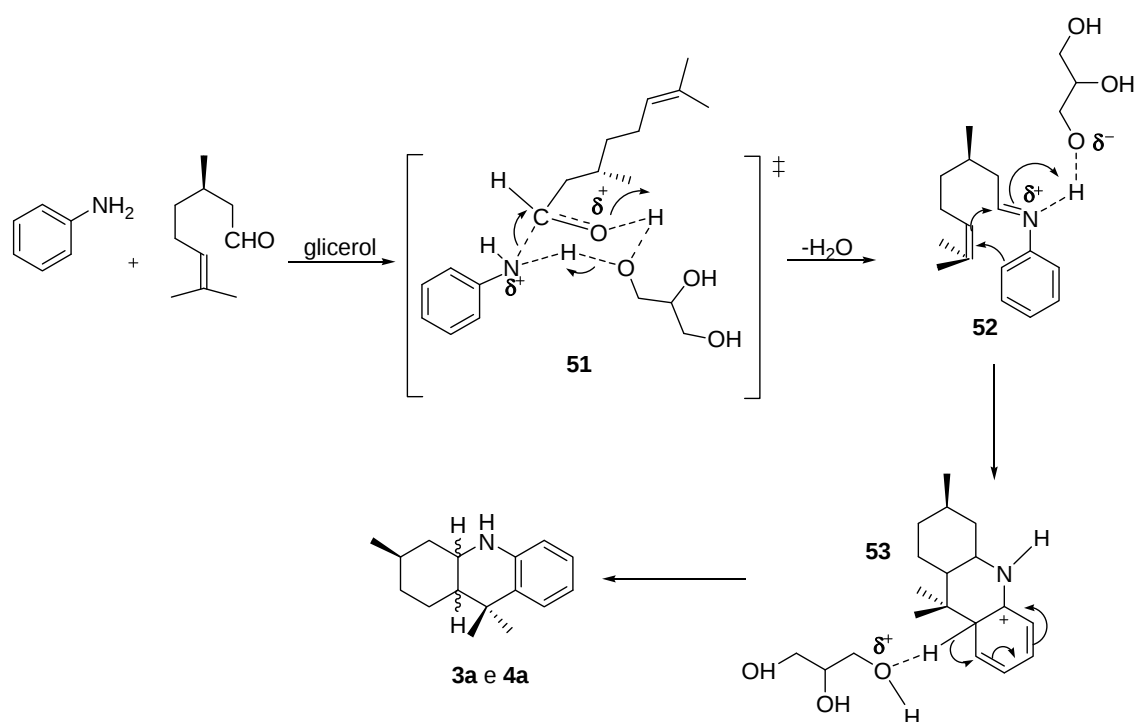


Figura 3. Reutilização do Glicerol na síntese de **3a** e **4a**.

A seguir descrevemos uma proposta para o mecanismo envolvido na síntese das octaidroacridinas, utilizando glicerol como solvente (Esquema 35). Este mecanismo está baseado no mecanismo proposto para a síntese de tioacetais em glicerol desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa.³⁸ Inicialmente, o grupo

carbonílico do citronelal estaria sofrendo uma ativação pela interação com o glicerol, assim como, com o grupamento amino, através da formação do estado de transição **51** (formação favorável do heterociclo de seis membros). No estado de transição ocorre um rearranjo, levando à formação da imina **52** que novamente ativada pelo glicerol, sofreria a reação imino-Diels-Alder seguida de uma etapa de desprotonação que recuperaria a aromaticidade do anel aromático, levando as OHAs **2a** e **4a**.



Esquema 35

Todos os compostos foram purificados por coluna cromatográfica e caracterizados por meio de análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Espectrometria de Massas (EM). Observa-se que em todas OHAs obtidas, o isômero *cis* apresenta o sinal relativo ao hidrogênio que está alfa ao grupo NH em campo mais baixo (próximo a 4 ppm) do que o isômero *trans* (próximo a 3 ppm). A título de exemplo, discutiremos a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H para as OHAs **3a** (Figura 3) e **4a** (Figura 4) que foram separados por cromatografia em coluna.

cis-3a: Em δ 7,11 e 6,41 ppm aparecem dois dubletos de dubleto com $J= 7,6$; 1,4 Hz e $J= 7,9$ e 1,1 Hz relativos aos hidrogênios H^1 e H^4 do anel aromático. Em 6,94 ppm aparece um ddd com $J= 8,0$, 7,5 e 1,5 Hz e em 6,57 aparece um dt com $J= 7,4$ e 1,2 Hz relativos aos demais hidrogênios aromáticos. Em 3,81-3,83 ppm encontra-se um multipletto relativo ao hidrogênio alfa ao nitrogênio característico do isômero *cis*. Em 3,50 ppm observa-se um singleto largo relativo ao hidrogênio do grupo amino. Entre 1,56-1,77 ppm e entre 1,07-1,31 ppm observa-se dois multipletos com 5 e 3 hidrogênios, respectivamente. As metilas do anel central aparecem como dois singletos em 1,31 e 1,21 ppm. A outra metila aparece como um duplo dubleto em 0,88 ppm.

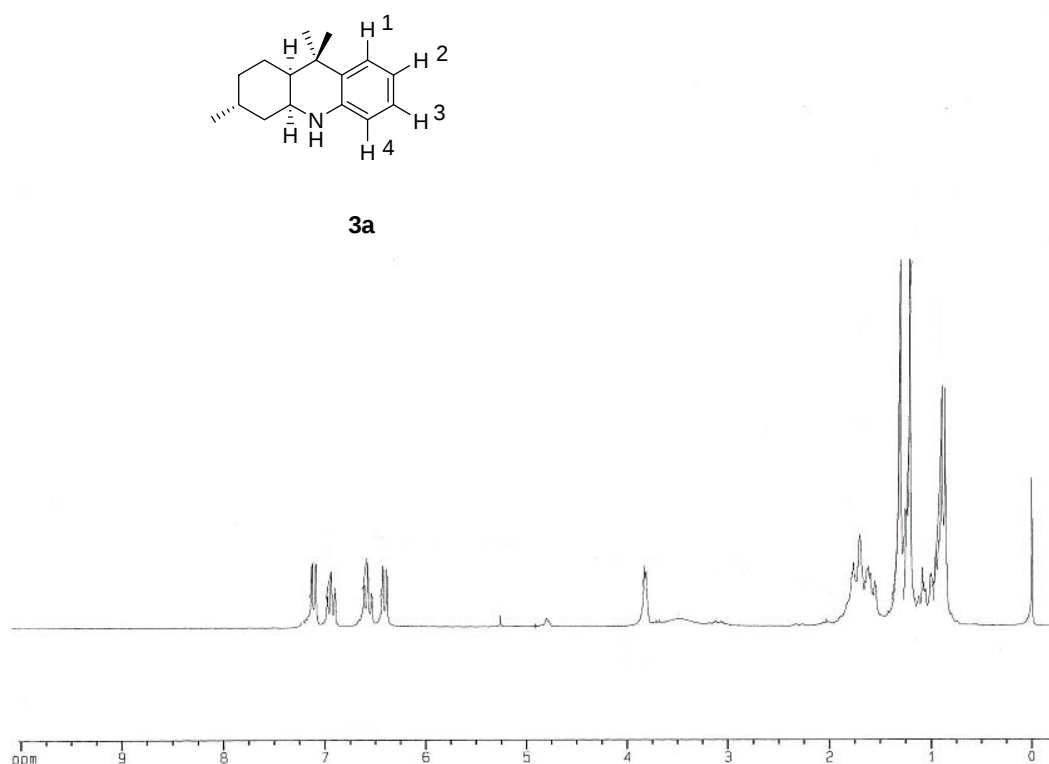


Figura 4. Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 200 MHz.

trans-4a: Em δ 7,21 e 6,63 ppm aparecem dois dubletos de dubleto com $J= 7,9$ e 1,1 Hz e $J= 7,6$; 1,4 Hz relativos aos hidrogênios H^1 e H^4 do anel aromático.

Em 6,94 ppm aparece um ddd com $J = 7,6, 7,4$ e $1,2$ Hz e em 6,41 aparece um dd com $J = 8,0$ e $0,4$ Hz relativos aos demais hidrogênios aromáticos. Em 3,55 ppm observa-se um singleto largo relativo ao hidrogênio do grupo amino. Em 3,05 ppm encontra-se um ddd com $J = 10,4, 10,3$ e $4,0$ Hz relativo ao hidrogênio alfa ao nitrogênio característico do isômero *trans*. Entre 1,50-1,87 ppm e entre 0,99-1,28 ppm observa-se dois multipletos com 6 e 2 hidrogênios, respectivamente. As metilas do anel central aparecem como dois singletos em 1,32 e 1,09 ppm. A outra metila aparece como um duplo dubleto em 0,95 ppm.

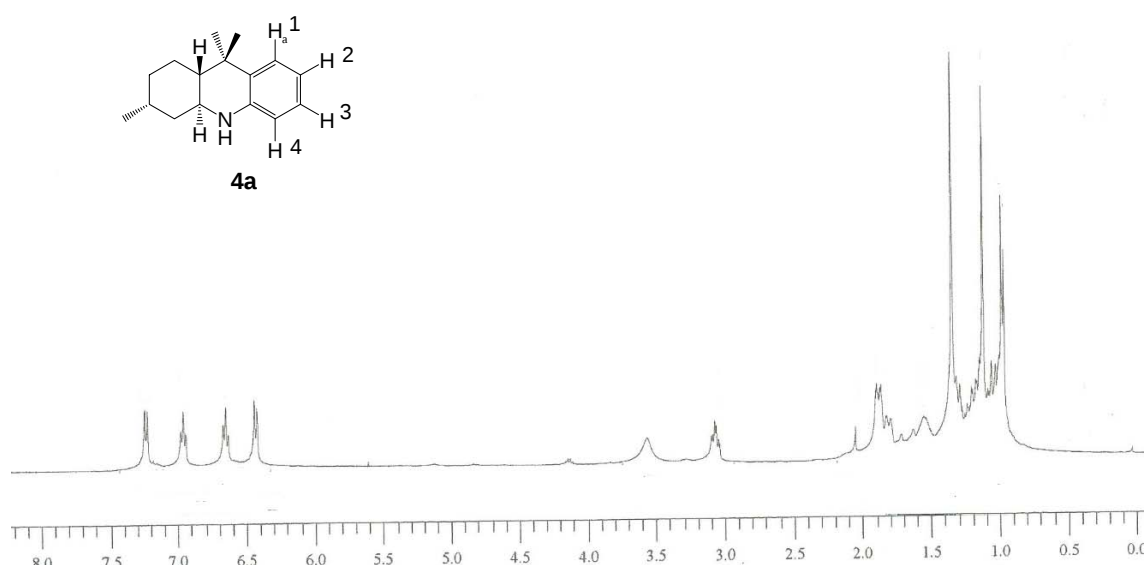
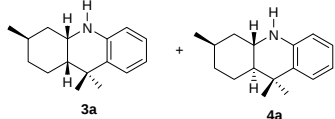
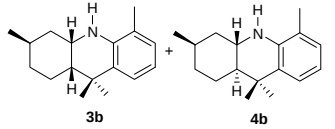
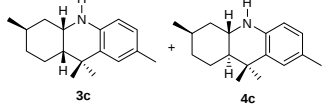
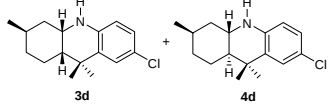
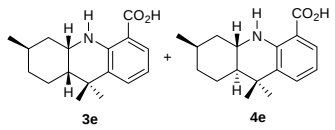


Figura 5. Espectro de RMN ^1H do composto **4a** em CDCl_3 a 400 MHz.

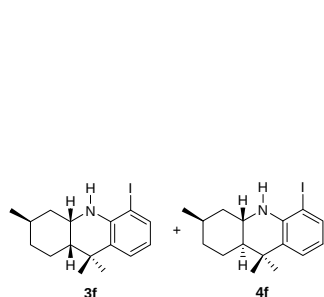
2.3. Dados espectrais dos compostos sintetizados

Tabela 3. Dados espectrais de RMN ^1H das octaidroacridinas

Compostos	RMN ^1H (CDCl_3), Freqüência MHz δ (ppm) J (Hz)
<i>cis</i> - 3a : ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3)	<i>trans</i> - 4a : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)
δ 7,11 (dd, $J = 7,6$ e $1,4$ Hz, 1H);	δ 7,21 (dd, $J = 7,6$ e $0,8$ Hz, 1H);
6,94 (ddd, $J = 8,0, 7,5$ e $1,5$ Hz, 1H);	6,94 (ddd, $J = 7,6, 7,4$ e $1,2$ Hz, 1H);
6,57 (dt, $J = 7,4$ e $1,2$ Hz, 1H);	6,63 (dd, $J = 7,9$ e $1,1$ Hz, 1H);
6,41 (dd, $J = 7,9$ e $1,1$ Hz, 1H);	6,41 (dd, $J = 7,6$ e $0,8$ Hz, 1H);
3,81-3,83 (m, 1H);	3,50 (sl, 1H);
3,50 (sl, 1H);	1,56-1,77 (m, 5H);
1,56-1,77 (m, 5H);	1,31 (s, 1H);
1,31 (s, 1H);	3,55 (sl, 1H);
3,55 (sl, 1H);	3,05 (ddd,

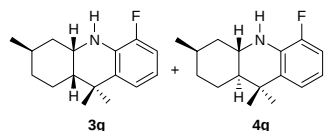
 3a + 4a	3H); 1,21 (s, 3H); 1,07-1,31 (m, 3H); 0,88 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); $J = 10,4, 10,3$ e $4,0$ Hz, 1H); 1,50-1,87 (m, 6H); 1,32 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 0,99-1,28 (m, 2H); 0,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H);
 3b + 4b	<i>cis</i>-3b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 6,52 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 3,82-3,85 (m, 1H); 3,31 (sl, 1H); 2,05 (s, 3H); 0,81-2,15 (m, 8H); 1,30 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 0,88 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). <i>trans</i>-4b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,83 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 6,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 3,44 (sl, 1H); 3,06 (td, $J = 10,4$ e $4,0$ Hz, 1H); 2,04 (s, 3H); 0,81-2,15 (m, 8H); 1,31 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 0,94 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).
 3c + 4c	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,91 (s, 1H); 6,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,77-3,78 (m, 1H); 3,01 (sl, 1H); 2,20 (s, 3H); 0,81-1,85 (m, 8H); 1,28 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 0,86 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). <i>trans</i>-4c: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,0 (s, 1H); 6,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,01 (sl, 1H); 3,43 (td, $J = 10,4$ e $4,0$ Hz, 1H); 2,21 (s, 3H); 0,81-1,85 (m, 8H); 1,30 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 0,93 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).
 3d + 4d	<i>cis</i>-3d: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,19 (s, 1H); 3,67-3,69 (m, 1H); 3,44 (sl, 1H); 1,18 (s, 3H); 0,81-1,80 (m, 8H); 1,08 (s, 3H); 0,77 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). <i>trans</i>-4d: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,23 (s, 1H); 3,44 (sl, 1H); 2,92 (td, $J = 10,4$ e $4,0$ Hz, 1H); 1,18 (s, 3H); 0,81-1,80 (m, 8H); 0,96 (s, 3H); 0,85 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).
 3e + 4e	<i>cis</i>-3e: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,78 (sl, 1H); 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,48 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H); 3,91-3,92 (m, 1H); 1,32 (s, 3H); 0,81-2,0 (m, 9H); 1,18 (s, 3H); 0,91 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). <i>trans</i>-4e: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,78 (sl, 1H); 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,50 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H); 3,13 (td, $J = 10,4$ e $4,0$ Hz, 1H); 1,32 (s, 3H); 0,81-2,0 (m, 9H); 1,05 (s,

3H); 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 3H).



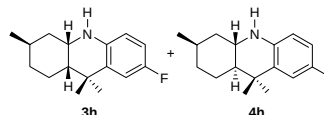
cis-3f: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 6,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,10 (sl, 1H); 3,85-3,86 (m, 1H); 0,81-2,00 (m, 8H); 1,29 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

trans-4f: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 6,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,10 (sl, 1H); 3,09 (td, J = 10,4 and 4,0 Hz, 1H); 0,81-2,00 (m, 8H); 1,29 (s, 3H); 0,96 (s, 3H); 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H).



cis-3g: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 6,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,10 (sl, 1H); 3,80-3,82 (m, 1H); 0,81-2,00 (m, 8H); 1,31 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

trans-4g: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 6,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,10 (sl, 1H); 3,08 (td, J = 10,4 e 4,0 Hz, 1H); 0,81-2,00 (m, 8H); 1,31 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

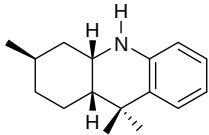
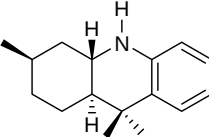
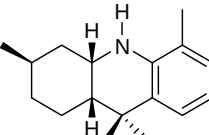
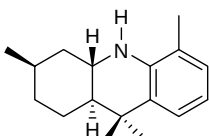
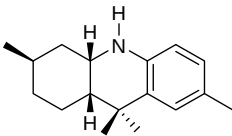
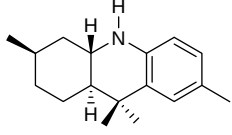
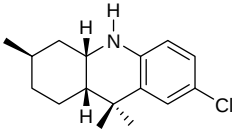


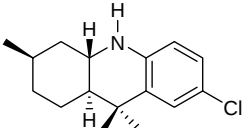
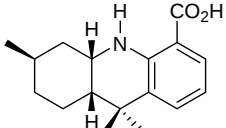
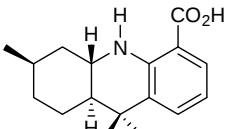
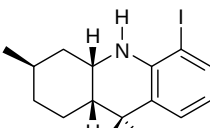
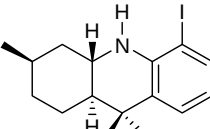
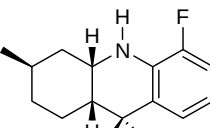
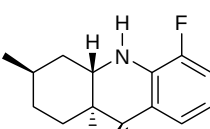
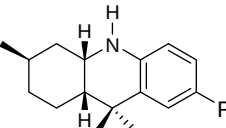
cis-3h: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.80-6.84 (m, 1H); 6.62-6.66 (m, 1H); 6.30-6.34 (m, 1H); 3.77-3.78 (m, 1H); 3.39 (sl, 1H); 0.86-2.0 (m, 9H); 1.27 (s, 3H); 1.20 (s, 3H); 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H);

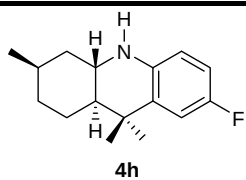
trans-4h: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.89-6.91 (m, 1H); 6.62-6.66 (m, 1H); 6.30-6.34 (m, 1H); 3.39 (sl, 1H); 3.01 (td, J = 10.2 and 4.4 Hz, 1H); 0.86-2.0 (m, 9H); 1.28 (s, 3H); 1.08 (s, 3H); 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H); 24.7, 23.0.

Nos dados de espectrometria de massas de baixa resolução estão mostrados os principais fragmentos obtidos nos espectros dos compostos relatados na Tabela 4 e também a confirmação dos outros diastereoisômeros. Observa-se que os resultados obtidos estão de acordo com as estruturas propostas para as octaidroacridinas.

Tabela 4: Dados de Espectrometria de Massas das OHAs.

Composto	Espectrometria de Massas	
	Baixa Resolução	
	Fórmula Molecular	Principais Fragmentos
 3a	C ₁₆ H ₂₃ N	229 (M ⁺ , 31,1), 214 (100,0), 158 (15,2), 144 (14,2).
 4a	C ₁₆ H ₂₃ N	229 (M ⁺ , 33,9), 214 (100,0), 158 (14,7), 144 (12,6).
 3b	C ₁₇ H ₂₅ N	243 (M ⁺ - 1, 34,4), 228 (100,0), 172 (10,7), 158 (10,8) 146 (11,2).
 4b	C ₁₇ H ₂₅ N	243 (M ⁺ - 1, 35,3), 228 (100,0), 172 (10,5), 158 (9,7) 146 (11,7).
 3c	C ₁₇ H ₂₅ N	243 (M ⁺ - 1, 34,3), 228 (100,0), 172 (9,9), 158 (11,3) 146 (8,7).
 4c	C ₁₇ H ₂₅ N	243 (M ⁺ - 1, 38,4), 228 (100,0), 172 (10,0), 158 (10,7) 146 (10,0).
 3d	C ₁₆ H ₂₂ ClN	263 (M ⁺ - 1, 36,6), 248 (100,0), 192 (14,3), 178 (12,0) 166 (7,2).

 4d	$C_{16}H_{22}ClN$	263 ($M^+ - 1$, 35,8), 248 (100,0), 192 (12,1), 178 (9,8) 166 (7,0).
 3e	$C_{17}H_{23}NO_2$	
 4e	$C_{16}H_{23}NO_2$	
 3f	$C_{16}H_{22}IN$	355 (M^+ , 2,9), 340 (10,0), 248 (100,0), 207 (42,2).
 4f	$C_{16}H_{22}IN$	355 (M^+ , 2,5), 340 (9,8), 248 (100,0), 207 (42,0).
 3g	$C_{16}H_{22}FN$	247 (M^+ , 32,3), 232 (100), 176 (16,2), 162 (11,4).
 4g	$C_{16}H_{22}FN$	247 (M^+ , 32,7), 232 (100), 176 (13,4), 162 (9,8).
 3h	$C_{16}H_{22}FN$	247 (M^+ , 36,6), 232 (100), 176 (14,1), 162 (14,3).



C₁₆H₂₂FN

247 (M⁺,36,4), 232 (100), 176 (12,4), 162
(12,3).

Considerações Finais e Conclusões

Baseado nos objetivos propostos neste trabalho e analisando os resultados obtidos, podemos concluir que os mesmos foram atingidos, pois foi desenvolvida uma nova metodologia para a preparação de uma série de octaidroacridinas contemplando alguns dos princípios da Química Verde. A diminuição do uso de solventes orgânicos voláteis (VOCs), através da utilização do glicerol como solvente que pode ser obtido de fonte renovável e o fato da reação ocorrer sem a necessidade de catalisadores metálicos, já que o glicerol também exerce a função, são as principais vantagens, quando comparado aos métodos previamente descritos na literatura. A metodologia apresentou resultados positivos para diferentes arilaminas e em todos os casos os produtos foram obtidos em bons rendimentos.

Capítulo 3

Parte Experimental

3. Materiais e Métodos

3.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

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

3.2. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos a partir de um aparelho equipamento CG/MS (Shimadzu, QP2010 Plus) equipado com RTX 1 (30,0 m X 0,25 mm X 0,25mm), programa de temperatura 40°C – 4°C/min-220°C (2 min); gás de arraste: He (0,8 mL/min); (velocidade linear 32,6 cm/seg); tipo de injeção: split 1:50.

3.3 Solventes e Reagentes

Os solventes hexano e acetato de etila (AcOEt) foram purificados por destilação fracionada. 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 hexano/acetato de etila. 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.

3.5. Procedimento Geral para a obtenção do (*R*)-citronelal a partir do Óleo Essencial de Citronela

O (*R*)-citronelal foi obtido através da destilação fracionada sob pressão reduzida do óleo essencial de citronela, produzido no Pólo

Oleoquímico de Três Passos/UNIJUÍ. 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 com alto grau de pureza 98%. O (*R*)-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.

3.6. Procedimento geral para a preparação das octaidroacridinas.

Uma mistura de (*R*)-citronelal **1** (0,154g; 1 mmol) e arilamina **2** (1 mmol) em glicerol (3 mL) foi mantida sob agitação a 90 °C em banho de óleo. O progresso da reação foi acompanhado por CCD e após o tempo reacional descrito na Tabela 2, a agitação foi interrompida e foi observada a formação de duas fases. A fase superior de cor amarelo escuro foi diluída com 1 mL de hexano, removida com uma pipeta, o glicerol residual foi lavado 2 vezes com 2 mL de hexano e após serem separados à fase hexânica, o glicerol era submetido à rota evaporação para remoção do hexano, os produtos foram purificados por coluna cromatográfica de silicagel (SiO₂) usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (98 : 2). Os produtos **3** e **4** foram obtidos com a razão descrita na Tabela 2 e com rendimentos que variaram de 54 a 98%.

3.7. Procedimento geral para o aproveitamento do glicerol.

Após os produtos **3a** e **4a** serem decantados, o glicerol contido no balão foi deixado em rota-evaporação para remoção completa do hexano e em seguida foi reutilizado, a esse glicerol foram adicionados mais uma vez o (*R*)-citronelal (1,0 mmol) e a anilina (1,0 mmol). Deixou-se agitando a 90 °C até a obtenção dos produtos, que após a mistura ser resfriada, foram decantados. Esse procedimento foi repetido até a quinta utilização do glicerol.

Referências Bibliográficas

1. Prado, A. G. S. *Quim. Nova*, Vol. 26. **2003**, 5, 738-744.
2. Gu, Y.; Jérôme, F. *Green Chem.*, **2010**, 12, 1127–1138.
3. Shinmi, Y.; Koso, S.; Kubota, T.; Nakagawa, Y.; Tomishige, K. *Appl. Catal. B: Environ.* **2010**, 94, 318..
4. Claus, P. *Top. Catal.* **1998**, 5, 51.
5. Volckmar, C. E.; Bron, M.; Bentrup, U.; Martin, A.; Claus, P. *J. Catal.* **2009**, 261, 1.
6. Bailie, J. E.; Hutchings, G. J. *Chem. Commun.* **1999**, 21, 2151.
7. Urbano, F. J.; Aramendía, M. A.; Marinas, A.; Marinas, J. M. *J. Catal.* **2009**, 268, 79.
8. Liu, Y.; Tuysuz, H.; Jia, C.; Schwickardi, M.; Rinaldi, R.; Lu, A.; Schmidt, W.; Schuth, F. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1238.
9. Tuysuz, H.; Liu, Y.; Weidenthaler, C.; Schuth, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14108.
10. Lee, S. H.; Song, S. H.; Park, D. R.; Jung, J. C.; Song, J. H.; Woo, S. Y.; Song, W. S.; Kwon, M. S.; Song, I. K. *Catal. Commun.* **2008**, 10, 160.
11. Di Serio, M.; Casale, L.; Tesser, R.; Santacesaria, E. *Energy Fuels* **2010**, 24, 4668.
12. Mizuno, T.; Nakai, T.; Mihara, M. *Heteroatom Chem.* **2010**, 21, 99.
13. Wegenhart, B. L.; Abu-Omar, M. M. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 4741.
14. Kirillova, M. V.; Kirillov, A. M.; Mandelli, D.; Carvalho, W. A.; Pombeiro, A. J. L.; Shul'pin, G. B. *J. Catalysis* **2010**, 272, 9.
15. (a) Weinreb, S. M. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; vol. 5, pp. 401-449; (b) Buonora, P.; Olsen, J-C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6099; (c) Xing. X.; Wu, J.; Dai, W-M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11200, e referências citadas.
16. Lucchini, V.; Prato, M. Scorrano, G.; Stivanello, M.; Valle, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans, 2*, **1992**, 259.
17. (a) Elslager, E. F.; Worth, E. F. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 6, 597; (b) Perricone, S. C.; Elslager, E. F.; Worth, D. F. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 135; (c) Trifonov, L. S.; Orohovats, A. S. *Heterocycles* **1984**, 22, 355; (d) Kametani, T.; Takeda, H.; Suzuki, Y.; Honda, T. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 499; (e) Ojima, I.; Inaba, S. I.; Yoshida, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3643.

18. (a) Tomoda, S.; Takeuchi, Y.; Nomura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3549-3552; (b) Nomura, Y.; Kimura, M.; Takeuchi, Y.; Tomoda, S. *Chem. Lett.* **1978**, 267; (c) Goasdone, C.; Gaudemar, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 1015.
19. (a) Moore, H. W.; Hughes, G.; Srinivasachar, K.; Fernandez, M.; Nguyen, N. V.; Schoon, D.; Tranne, A. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4231; (b) Aben, R. W. M.; Smit, R.; Scheeren, J. W. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 365.
20. (a) Bau, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5765; (b) Ma, Y.; Qian, C.; Xie, M.; Sun, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6462; (c) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, J. S. S.; Rao, R. S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1599; (d) Kiselyov, A. S.; Smith, H. L.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5089.
21. (a) Sakanishi, K.; Mochida, I.; Okazaki, H.; Soeda, M. *Chem. Lett.* **1990**, 319, e referências citadas. (b) Nagai, M.; Masunaga, T. *Fuel* **1988**, 67, 771.
22. Nagai, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 330.
23. Sakane, S.; Matsumura, Y.; Yamamura, Y.; Ishida, Y.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 372.
24. Tanaka, J.; Takabe, K.; Taniguchi, K.; Katagiri, T. *Nippon Kagaku Kaishi* **1981**, 1043; *Chem. Abstr.* **1981**, 95, 219818t.
24. (a) Temme, O.; Laschat, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 125; (b) Beifuss, U.; Herde, A.; Ledderhose, S. *Chem. Commun.* **1996**, 1213.
26. (a) Canas-Rodrigues, A.; Canas, R. G.; Mateo-Bernardo, A. *An. Quim., Ser. C.* **1987**, 83, 24; *Chem. Abstr.* **1988**, 108, 112191; (b) Schultz, H.; Ebel, S.; Fitz, H. *Arzneim. Forsch.* **1985**, 35, 1015; (c) A. Adrien, *Acridines; their preparation, physical, chemical and biological properties and uses* Interscience Publishers Ltd., London, 1951. (a) Canas-Rodrigues, A.; Canas, R. G.; Mateo-Bernardo, A. *An. Quim., Ser. C.* **1987**, 83, 24; *Chem. Abstr.* **1988**, 108, 112191; (b) Schultz, H.; Ebel, S.; Fitz, H. *Arzneim. Forsch.* **1985**, 35, 1015; (c) A. Adrien, *Acridines; their preparation, physical, chemical and biological properties and uses* Interscience Publishers Ltd., London, **1951**.
27. Anastas, P. T.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: Oxford, **1998**.
28. Jacob, R. G.; Perin, G.; Botteselle, G. V.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6809.
29. Jacob, R.G.; Silva M.S.; Mendes S.R.; Borges E.L.; Lenardão E.J.; Perin G. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 2247.

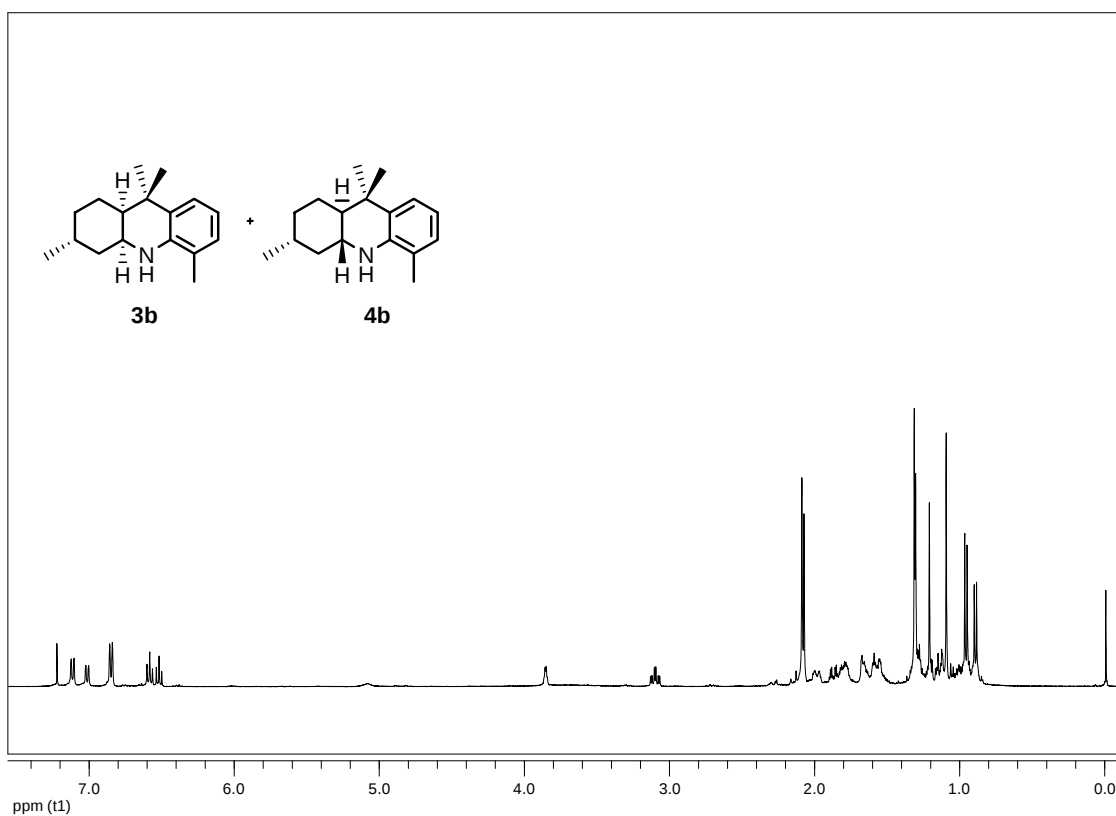
30. Garcia, J. I.; Marín, H. G.; Mayoral, J. A.; Pérez, P. *Green Chem.* **2010**, *12*, 426.
31. Delample, M.; Villandier, N.; Douliez, J. P.; Camy, S.; Condoret, J. S.; Pouilloux, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F. *Green Chem.* **2010**, *12*, 804.
32. Wolfson, A.; Litvak, G.; Dlugy, C.; Shotland, Y.; Tavor, D. *Industrial Crops and Products.* **2009**, *30*, 78.
33. Wolfson, A.; Dlugy, C. *Chem. Pap.* **2007**, *61*, 228.
34. Lenardão, E. J.; Trecha, D. O.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 93.
35. He, F.; Li, P.; Gu, Y. and Li, G. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1767.
36. Gu, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2007.
37. Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Líbero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6060.
38. Perin, G.; Mello, L. G.; Radatz, C. S., Savegnago, L.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4354.
39. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. *Quim. Nova.* **2003**, *26*, 123-129.
40. (a) Ermolaeva, V. G.; Yashunskii, V. G.; Polezhaeva, A. I.; Mashkovskii, M. D. *Khim. Farm. Zh.* **1968**, *2*, 20; (b) Lafargue, P.; Moriniere, J. L.; Pont, P.; Mennier, J. C. R. *Acad. Sci., Ser. C* **1970**, *270*, 1186.
41. (a) Daly, J. W.; Spande, T. F. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Pelletier, S. W.; Ed.; Wiley: New York, **1986**; Vol. 4, pág. 1-254; (b) Fodor, G. B.; Colasanti, B. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, **1985**; Vol. 3, pág. 1-91.
42. (a) Batey, R. A.; Simoncic, P. D.; Lin, D.; Smyj, R. P.; Lough A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 651; (b) Béres, M.; Hajós, G.; Riedl, Z.; Timári, G.; Messmer, A.; Holly, S.; Schanti, J. G. *Tetrahedron* **1997**, *59*, 9393; (c) Palacios, F.; Peres de Heredia, I.; Rubiales, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2384; (d) Barluenga, J.; Tomas, M.; Ballesteros, A.; Santamaría, J.; Suares-Sobrinho, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9229; (e) Hadden, M.; Stevenson, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1215.
43. Ghosez, L. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 15.
44. Laschat, S.; Lauterwein, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2856.

45. Laschat, S.; Noe, R.; Riedel, M.; Krüger, C. *Organometallics* **1993**, *12*, 3738.
46. (a) Linkert, F.; Laschat, S.; Kotila, S.; Fox, T.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 955; (b) Schulte, J. L.; Laschat, S.; Kotila, S.; Hecht, J.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B.; *Heterocycles* **1996**, *43*, 2713.
47. (a) Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2256; (b) Nobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8977.
48. Kouznetsov, V.; Palma, A.; Rozo, W.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6985.
49. Sabitha, G.; Reddy, E. V.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2002**, 409.
50. Mayekar, N. V.; Nayak, S. K.; Chattopadhyay, S. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3111.
51. *Benign by Design: Alternative Synthetic Design for Pollution Prevention*; Anastas, P., Farris, C., Eds; American Chemical Society; Washington, DC, **1994**.
52. (a) Tanaka, K.; Toda, F.; *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 1025; (b) Min, B. K.; Friend, C. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2709; (c) Mizuno, N.; Misono, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 199.
53. (a) Li, C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023 e **2005**, *105*, 3095; (b) *Aqueous Organometallic Chemistry and Catalysis*, Horváth, I. T., Joó, F., Eds; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, **1995**; (c) Jessop, P.; Leitner, W. *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**; (d) *Agricultural Materials as Renewable Resources: Nonfood and Industrial Applications* Ed. (U.S. Department of Agriculture). ACS: Washington, DC. **1996**; (e) Liu, Z.; Erhan, S. Z.; Akin, D. E.; Barton, F. E. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 2134; (f) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071; (g) Earle, M.; Deddon, K. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1391.
55. (a) Banthorpe, D. V.; Charlwood, B. V.; Francis, M. J. O. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 115; (b) Velankar, H. R.; Heble, M. R. *Electron J. Biotechnol.* **2003**, *6*, 90; (c) Noma, Y.; Akehi, E.; Miki, N.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 515; (d) Noma, Y.; Takahashi, H.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1147; (e) Joglekar, S. S.; Dhavlikar, R. S. *Appl. Microbiol.* **1969**, *18*, 1084; (f) Young, C. S.; Ward, O. P. *Biotechnol. Bioeng.* **1991**, *38*, 1280; (g) Roberts, E. S.; Vaz, A. D. N.; Coon, M. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*,

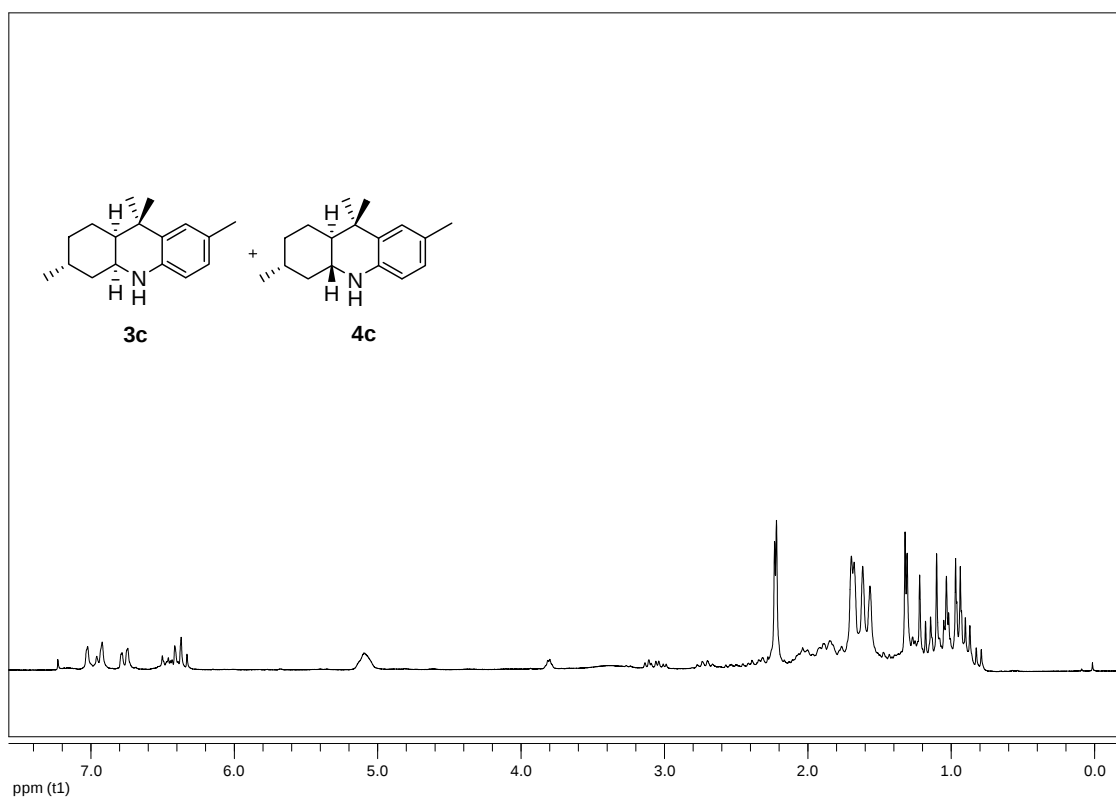
- 8963; (h) Vanek, T.; Novotny, M.; Podlipna, R.; Saman, D.; Valterova, I. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1239.
56. (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chetia, L.; Srinixasulu, G.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1039; (b) Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7439.
57. (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**.

Capítulo 4

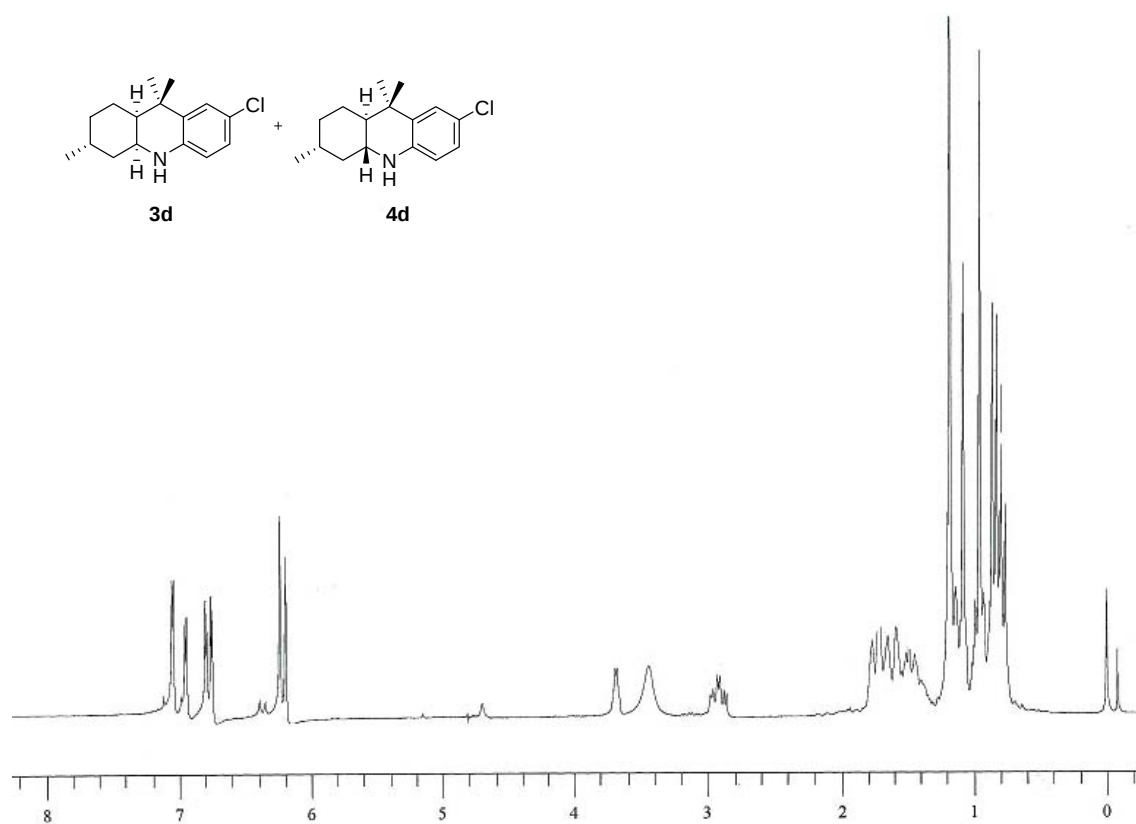
Espectros seleccionados



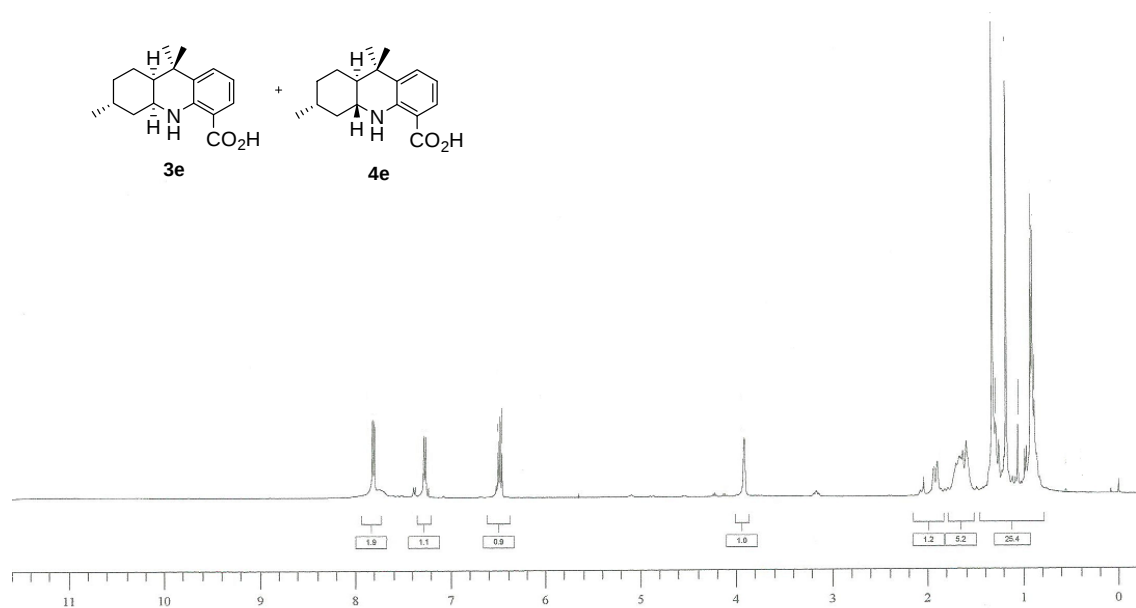
Espectro de RMN ^1H dos compostos **3b** e **4b** em CDCl_3 a 200 MHz



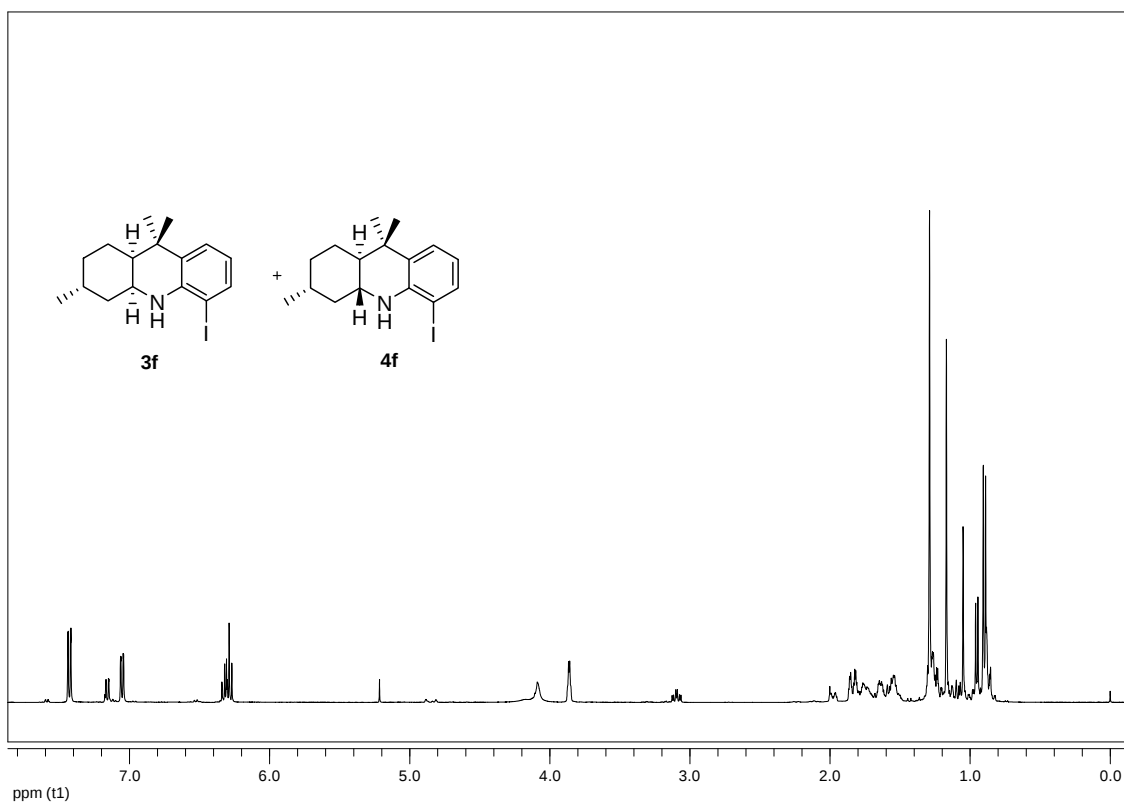
Espectro de RMN ^1H do composto **3c** e **4c** em CDCl_3 a 200 MHz.



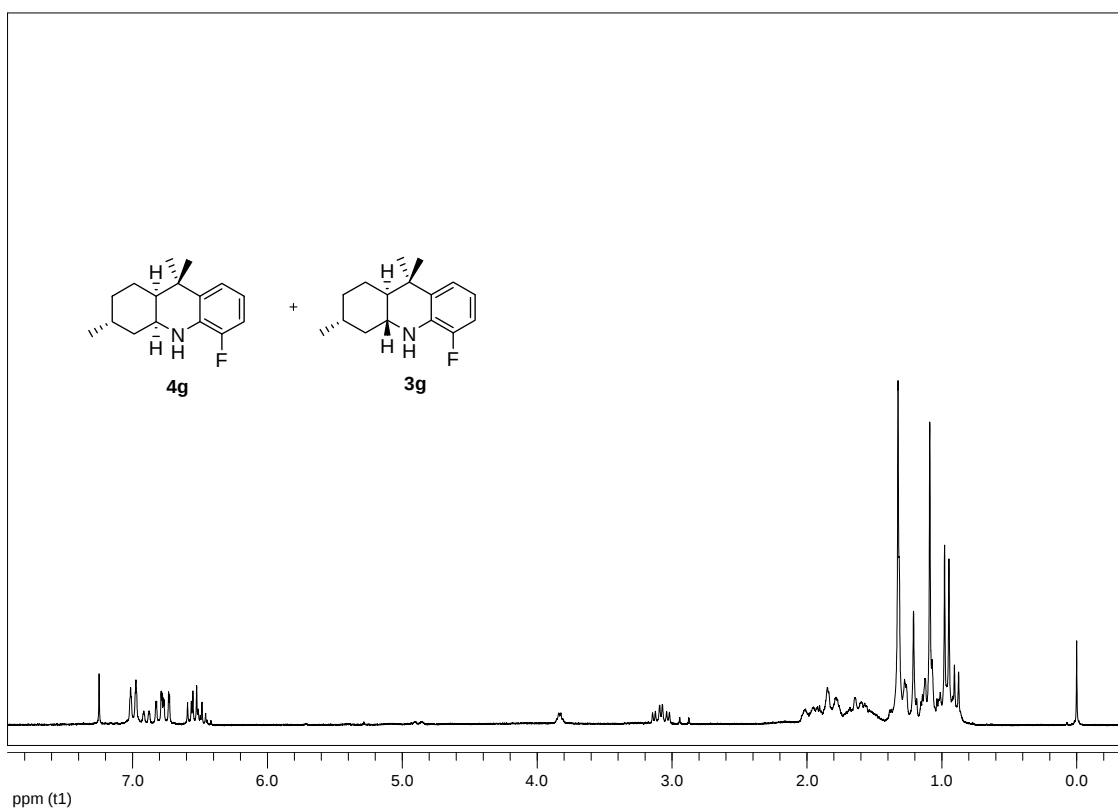
Espectro de RMN ^1H do composto **3d** e **4d** em CDCl_3 a 200 MHz.



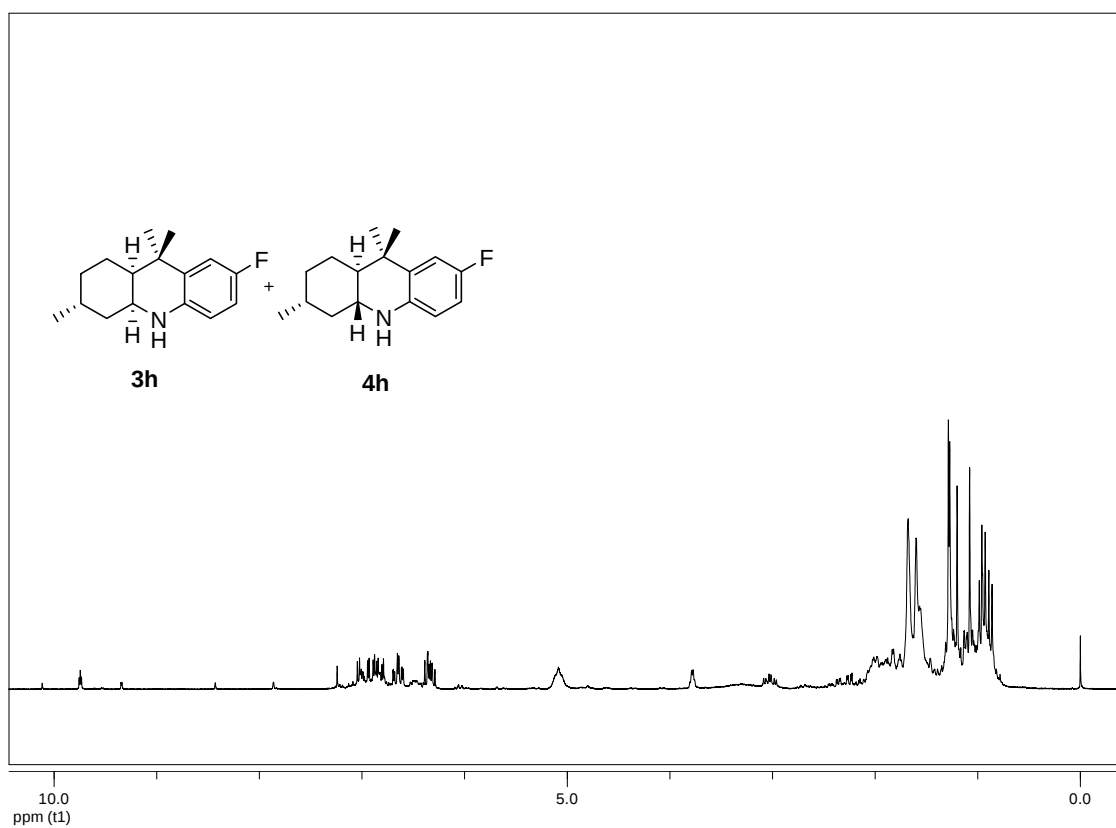
Espectro de RMN ^1H do composto **3e** e **4e** em CDCl_3 a 200 MHz



Espectro de RMN ^1H do composto **3f** e **4f** em CDCl_3 a 200 MHz.



Espectro de RMN ^1H do composto **3g** e **4g** em CDCl_3 a 200 MHz.



Espectro de RMN ^1H do composto **3h** e **4h** em CDCl_3 a 200 MHz.