

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE LORENA**

LEANDRO DA ROCHA NOVAES

**Potencialização das atividades biológicas através de modificações
estruturais do α -Bisabolol**

**Lorena - SP
2013**

LEANDRO DA ROCHA NOVAES

**Potencialização das atividades biológicas através de modificações
estruturais do α -Bisabolol**

Dissertação apresentada à Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química.

Área de concentração: Novos Materiais e Química fina.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Aarão Serra.

Edição reimpressa e corrigida

Lorena – SP

Abril, 2013

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

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Biblioteca Especializada em Engenharia de Materiais
USP/EEL

Novaes, Leandro da Rocha

Potencialização das atividades biológicas através de modificações estruturais do α -Bisabolol/ Leandro da Rocha Novaes; orientador Antônio Aarão Serra. --Lorena, -ed. reimpr., corr.- 2013.
138 p.: il.

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

1. α -Bisabolol 2. Oxidação 3. Cicloadição 4. Acetilação
I. Título.

CDU 661.11

DEDICATÓRIA:

Dedico este trabalho a meus pais, Gilson e Márcia, e a minha tia, Antônia, que sempre me deram suporte e amor em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que sempre me ajudou nas horas mais complicadas e difíceis.

A meus pais, principalmente a minha mãe Márcia, que sempre acreditou na realização deste trabalho.

Aos Professores Doutores Antônio Aarão Serra e Jayne Carlos de Souza Barboza, pela orientação, compreensão, sinceridade e amizade construída ao longo desta caminhada.

A Prof^a Dr^a Jayne que me ensinou as técnicas e análises do laboratório, além de fazer todas as minhas análises de RMN (Ressonância Magnética Nuclear) e Infravermelho.

Aos meus amigos do Laboratório de Química Fina, com quem compartilhei momentos inesquecíveis.

A CAPES pela bolsa concedida.

À FAPESP, FINEP e CAPES pelo apoio financeiro.

Ao programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade de São Paulo (EEL/USP).

A todos que de alguma forma contribuíram para conclusão deste trabalho.

RESUMO

NOVAES, L. R. *Potencialização das atividades biológicas através de modificações estruturais do α -Bisabolol*. 2013. 138p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena/SP, 2013.

O (-)- α -bisabolol é um produto natural abundante na natureza, possui atividades biológicas reconhecidas, que o torna extremamente interessante para as indústrias de cosméticos e fármacos. Este trabalho tem como objetivo a preparação de novos compostos com possíveis aplicações biológicas, agregando valor ao produto natural. Durante as transformações procura-se trabalhar com metodologias ecologicamente corretas (Green Chemistry). O trabalho foi dividido em 4 (quatro) partes principais: oxidação, cicloadição, alquilação e acetilação. A oxidação alílica do (-)- α -bisabolol usando trióxido de cromo (CrO_3) forneceu o Deodarone (tetraidro-2,2,6-trimetil-6-(4-metil-3-cicloexen-1-il)-4H-piran-4-ona) com 45,3% de rendimento. A cicloadição [1+2] entre diclorocarbeno e o (-)- α -bisabolol usando CETABr ou $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ originou o 4-(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil)-2-(7,7-dicloro-6-metilbicyclo[4.1.0]hept-3-il)-2-butanol com rendimentos de 92% e 97% respectivamente. A alquilação do álcool benzílico com o produto resultante da cicloadição gerou o 4-((2,2-bis(benzilóxi)-3,3-dimetilciclopropil)-2-(7,7-bis(benzilóxi))-6-metilbicyclo[4.1.0]heptan-3-il)butan-2-ol, o rendimento obtido foi de 92%. A epoxidação do (-)- α -bisabolol forneceu o Óxido de Bisabolol B: 1-metil-1-[5-(4-metil-3-cicloexenil)tetraidro-2-furanil]etil álcool com rendimento de 30%. A acetilação do (-)- α -bisabolol utilizando DMAP ou ZnCl_2 forneceu o 2-acetil-(S)-2-metil-2-((R)-4-metilciclohex-3-enil)hept-5-eno com rendimentos de 72,6% e 76,5% respectivamente. Os resultados obtidos foram bastante promissores e podem ser expandidos para trabalhar com outros grupos de moléculas com atividades biológicas. Todos os compostos foram caracterizados por RMN^{13}C (apt).

Palavras-chave: α -Bisabolol, Oxidação, Cicloadição, Acetilação.

ABSTRACT

NOVAES, L. R. *Potentiation of the biological activities through structural modifications of α -Bisabolol*. 2013. 138p. Dissertation (Master of Science) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena/SP, 2013.

The (-)- α -bisabolol is a natural product abundant in nature, it has recognized biological activities, which makes it very interesting for the cosmetic and pharmaceutical products. This work aims to prepare new compounds with potential biological applications, adding value to natural product. During the transformation we seek to work with eco-friendly methodologies (Green Chemistry). The work was divided into four (4) main parts: oxidation, cycloaddition, alkylation and acetylation. The allylic oxidation of (-)- α -bisabolol using chromium trioxide (CrO₃) provided Deodarone (tetrahydro-2,2,6-trimethyl-6-(4-methyl-3-cicloexen-1-yl)-4H-pyran-4-one) with 45,3% yield. The cycloaddition [1+2] between dichlorocarbene and (-)- α -bisabolol using CETABr or KF/Al₂O₃ afforded the 4-(2,2-dichloro-3,3-dimethylcyclopropyl)-2-(7,7-dichloro-6-methylbicyclo [4.1.0] hept-3-yl)-2-butanol with yields of 92% and 97% respectively. Alkylation of benzyl alcohol with the product resulting from cycloaddition generated the 4-(2,2-bis(benzyloxi)-3,3-dimethylcyclopropil)-2-(7,7-bis(benzyloxi))-6-methylbicyclo[4.1.0] heptan-3-yl)butan-2-ol, the yield was 92%. The epoxidation of (-)- α -bisabolol provided the Bisabolol Oxide B: 1-methyl-1-[5-(4-methyl-3-cicloexenil) tetrahydro-2-furanyl] ethyl alcohol with yield of 30%. Acetylation of (-)- α -bisabolol using DMAP or ZnCl₂ gave the 2-acetyl-(S)-2-methyl-2-((R)-4-methylciclohex-3-enyl) hept-5-en with yields of 72,6% and 76,5% respectively. The results were very promising and can be expanded to work with others groups of molecules with biological activities. All compounds were characterized by RMN ¹³C (apt).

Keywords: α -Bisabolol, Oxidation, Cycloaddition, Acetylation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplo de oxidação alílica do 3 β -acetoxi- Δ 5-esteróide.....	20
Figura 2 - Exemplos de terpenos.....	26
Figura 3 - Budleína A.....	26
Figura 4 - Estereoisômeros do (-)- α -Bisabolol.....	27
Figura 5 - Fórmula estrutural do (-)- α -Bisabolol.....	29
Figura 6 - Íon Trialquiloxônio obtido a partir do (-)- α -Bisabolol.....	30
Figura 7 - Formação do γ -Bisaboleno e do β -Bisaboleno.....	31
Figura 8 - Adição seletiva do HSCN no (-)- α -Bisabolol.....	32
Figura 9 - Modificação do Bisabolol para Bisaboleno e reação com HSCN.	32
Figura 10 - Metabolismo do fungo <i>Glomerella cingulata</i>	33
Figura 11 - Reação entre bisabolol e PCC em meio ácido.....	34
Figura 12 - Exemplo de oxidação alílica de um sesquiterpeno.....	43
Figura 13 - Oxidação alílica usando dióxido de selênio.....	44
Figura 14 - Estrutura do bisabolol e possíveis sítios de oxidação alílica. ...	44
Figura 15 - Oxidação alílica e epoxidação do ciclohexeno.....	45
Figura 16 - Exemplo de éster esteroidal.....	46
Figura 17 - Oxidação benzílica do xanteno para a xantona.....	46
Figura 18 - Oxidação alílica usando dicromato de sódio.....	48
Figura 19 - Diferentes reagentes baseados em cromo.....	48
Figura 20 - Mecanismo da oxidação alílica do Cr ^{VI}	49
Figura 21 - Oxidação alílica do 1-metilciclohex-2-eno.	50
Figura 22 - Oxidação alílica de um colesterol usando DMP.....	51
Figura 23 – Oxidação alílica com CrO ₃ -TBHP.....	51
Figura 24 - Complexo feito na reação com paládio.	52
Figura 25 - Oxidação alílica do produto natural pirona.	53
Figura 26 - Mecanismo para formação do composto carbonílico.	53
Figura 27 - Oxidação alílica com NBS.....	54
Figura 28 – Oxidação alílica usando clorito de sódio.	55
Figura 29 - Reação com oxigênio singlete.....	55
Figura 30 - Possibilidade de remoção do hidrogênio.....	56
Figura 31 – Oxidação alílica usando oxigênio molecular.....	56

Figura 32 - Exemplos de reações de cicloadição.....	57
Figura 33 - Cicloadição 1,3-dipolar.....	58
Figura 34 - Dipolos Propargil/alenil e alil.....	58
Figura 35 - Grupos funcionais que podem fazer a cicloadição.....	59
Figura 36 - Exemplo de cicloadição [2+2] com cetonas.....	59
Figura 37 - Combinações de cicloadição para polienos conjugados.....	59
Figura 38 - Exemplo de reação de cicloadição sob sonicação.....	63
Figura 39 - Oxidação com trióxido de cromo.....	66
Figura 40 - Oxidação com TBHP 50% em ftalato de dimetila.....	68
Figura 41 - Oxidação com TBHP 70% em água.....	69
Figura 42 - Oxidação com TBHP 70% em água e dióxido de selênio.....	70
Figura 43 - Cicloadição [1+2] com CETABr.....	72
Figura 44 - Cicloadição [1+2] com KF/Al ₂ O ₃	73
Figura 45 - Alquilação do tetraclorod ciclopropano do bisabolol.....	74
Figura 46 - Epoxidação com m-CPBA.....	75
Figura 47 - Epoxidação com TBHP.....	76
Figura 48 - Acetilação do bisabolol.....	77
Figura 49 - RMN do bisabolol puro.....	78
Figura 50 - Sesquiterpeno β-Himachaleno.....	79
Figura 51 - Comparação entre Bisabolol e Reação 2.....	81
Figura 52 - Síntese do Deodarone.....	82
Figura 53 – RMN do Deodarone purificado em coluna de sílica.....	83
Figura 54 - Comparação entre Bisabolol e Reação 3.....	84
Figura 55 - Comparação entre Reação 2 e Reação 5.....	85
Figura 56 – Oxidação alílica do β-Himachaleno.....	86
Figura 57 - Acetato de colesterol.....	87
Figura 58 - Molécula do ftalato de dimetila.....	88
Figura 59 – Comparação entre o Bisabolol e reação 4.....	90
Figura 60 - Comparação entre Bisabolol e reação 1.....	92
Figura 61 - Comparação entre Bisabolol, reação 1 e reação 2.....	93
Figura 62 - Comparação entre Bisabolol e reação 3.....	94
Figura 63 - Comparação entre Bisabolol e reação 4.....	95
Figura 64 - Oxidação seletiva com selênio de grupos metílicos alílicos.....	96
Figura 65 - Espectro do bisabolol e reação 1.....	98

Figura 66 - Espectros de próton e carbono.	99
Figura 67 - Espectro de próton e carbono da reação 2.	100
Figura 68 - Espectro de próton e carbono da amostra após coluna.	101
Figura 69 - Formação de dicloroaziridinas.....	103
Figura 70 - Tetraclorodieciclopropano do Bisabolol.....	104
Figura 71 - Produto alquilado.	106
Figura 72 - Comparação entre produto da cicloadição e o alquilado.....	107
Figura 73 - Linalool.....	108
Figura 74 - Óxidos do Bisabolol.....	108
Figura 75 - Óxido de Bisabolol-B.....	109
Figura 76 - Comparação entre o Bisabolol e o produto acetilado.....	111
Figura 77 - Bisabolol acetilado.	112
Figura 78 - Comparação entre espectros.	113
Figura 79 - Espectro do bisabolol acetilado.....	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1– Mercado mundial no setor de HPPC.	23
Tabela 2– Classificação dos terpenos.....	25
Tabela 3– Estereoisômeros do α -Bisabolol.	28
Tabela 4 – Exemplos de oxidantes.....	42
Tabela 5 - Comparação de rendimento e de velocidade de reação para os métodos de obtenção sob agitação e sob ultrassom.	63
Tabela 6 - Condições de reação.....	80
Tabela 7 - Oxidação com trióxido de cromo	86
Tabela 8 - Reações utilizando TBHP 50% em ftalato de dimetila e CrO_3 ...88	
Tabela 9 - Reações utilizando TBHP 70% em água e CrO_3	91
Tabela 10 - Reações utilizando TBHP 70% em água e SeO_2	97

LISTA DE ABREVIações

TBHP – hidroperóxido de terc-butila

CETABr – catalisador Brometo de N-Cetil-N,N,N-trimetilamônio

KF/Al₂O₃ - catalisador fluoreto de potássio em alumina ativada

mCPBA - ácido m-cloro-perbenzóico

ABIHPEC - Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos

HPCC - produtos de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos

CG - Cromatografia gasosa

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Próton

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

DMAP - 4-Dimetilaminopiridina

CrO₃ – oxidante trióxido de cromo

SeO₂ – dióxido de selênio

SiO₂ – sílica gel para coluna

CCF – cromatografia em camada fina

PCC – clorocromato de piridínio

PDC – dicromato de piridínio

PTC – catalisador de transferência de fase

Sumário

1	INTRODUÇÃO	19
2	OBJETIVOS	21
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	21
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
3.1	MERCADO DE PRODUTOS NATURAIS	23
3.2	ÓLEOS ESSENCIAIS	24
3.3	α -BISABOLOL	27
3.4	MODIFICAÇÕES ENVOLVENDO O α -BISABOLOL	30
3.4.1	<i>Modificação do α-Bisabolol com $SO_2FCI-HSO_3F$</i>	30
3.4.2	<i>Modificação do α-Bisabolol com $POCl_3$/ Piridina</i>	31
3.4.3	<i>Modificação do α-Bisabolol com adição seletiva de HSCN</i>	31
3.4.4	<i>Biotransformação do α-Bisabolol</i>	33
3.4.5	<i>Formação de anéis THF 2,2,5-trissubstituídos</i>	33
3.5	PROCESSOS QUÍMICOS AMBIENTALMENTE ACEITÁVEIS	34
3.5.1	<i>Doze Princípios da Química Verde</i>	36
3.5.2	<i>Aceitabilidade Ambiental para um Processo Químico</i>	37
3.6	PROCESSOS OXIDATIVOS	39
3.6.1	<i>Definição de oxidação</i>	39
3.6.2	<i>Oxidantes ambientalmente aceitáveis</i>	39
3.6.3	<i>Escolha do Oxidante</i>	41
3.7	OXIDAÇÃO ALÍLICA.....	43
3.7.1	<i>Uso da oxidação alílica</i>	45
3.7.2	<i>Principais reagentes para a oxidação alílica</i>	47
3.7.3	<i>Reações baseadas em Cr^{VI}</i>	47
3.7.4	<i>Reações baseadas em outros tipos de metais de transição</i>	52
3.7.5	<i>Reações baseadas em selênio</i>	52
3.7.6	<i>Reações baseadas em reagentes diversos</i>	54
3.8	REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO	57
3.9	CATALISADOR KF/Al_2O_3	60
3.10	ULTRASSOM	62

3.10.1	<i>Emprego do ultrassom na química</i>	63
4	MATERIAIS E MÉTODOS	64
4.1	MATERIAIS	64
4.1.1	<i>Equipamentos:</i>	64
4.1.2	<i>Reagentes:</i>	64
4.2	MÉTODOS	66
4.2.1	<i>Oxidação do (-)-α-Bisabolol</i>	66
4.2.1.1	<i>Oxidação do (-)-α-Bisabolol usando CrO₃</i>	66
4.2.1.2	<i>Oxidação do (-)-α-Bisabolol usando TBHP e CrO₃</i>	67
4.2.1.2.1	<i>Reações com TBHP 50% em ftalato de dimetila</i>	67
4.2.1.2.2	<i>Reação com TBHP 70% em água</i>	69
4.2.1.3	<i>Oxidação do (-)-α-Bisabolol usando TBHP e SeO₂</i>	70
4.2.2	<i>Reação de cicloadição [1+2]</i>	72
4.2.3	<i>Alquilação do tetraclorod ciclopropano do bisabolol</i>	74
4.2.4	<i>Reação de Epoxidação do bisabolol</i>	75
4.2.5	<i>Reação de acetilação do (-)-α-Bisabolol</i>	76
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	78
5.1	OXIDAÇÃO DO (-)- α -BISABOLOL.....	78
5.1.1	<i>Oxidação alílica com CrO₃:</i>	79
5.1.2	<i>Oxidação alílica com TBHP e CrO₃</i>	87
5.1.3	<i>Oxidação com TBHP e SeO₂</i>	95
5.2	REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO.....	101
5.3	REAÇÃO DE ALQUILAÇÃO.....	104
5.4	REAÇÃO DE EPOXIDAÇÃO	108
5.5	ACETILAÇÃO DO (-)- α -BISABOLOL.....	110
6	CONCLUSÃO	115
	REFERÊNCIAS	117
	APÊNDICES	127

1 INTRODUÇÃO

Não há dúvidas que cada vez mais as matérias primas de origem vegetal fazem parte do universo das indústrias químicas¹. Dentro desse universo, a indústria de cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumaria, chamada de indústria da beleza, tem um grande desafio nesse século: a busca por desenvolvimento de produtos com menor impacto ambiental. Estimulado pela preocupação ambiental e ecológica dos consumidores, há muito tempo, o setor de beleza está desenvolvendo produtos que utilizam ingredientes derivados de insumos naturais².

Mas não é só na área de cosméticos que há essa busca por matérias primas de origem vegetal. Na área de fármacos, os primeiros relatos indicam que há 7000 anos usavam-se várias formas de produtos naturais para o tratamento de dores em geral, como o ópio.

O (-)- α -bisabolol é um produto natural extraído de várias espécies de plantas e árvores. No Brasil, é extraído, principalmente, da árvore de Candeia, na forma de óleo, com 85% de pureza. Existe, um mercado nacional estabelecido para este óleo de Candeia de aproximadamente 120 toneladas/ano, em 2011, bem como cultivo sustentável da árvore da *Candeia*³, uma vez que, suas atividades biológicas o tornam extremamente interessante para as indústrias de cosméticos e fármacos.

Com esse pensamento, o (-)- α -Bisabolol está sendo utilizado como produto natural a ser modificado quimicamente. Isto devido às suas aplicações na indústria química, por exemplo, como biocida no mercado de cosméticos, sua facilidade de extração da árvore de Candeia e da camomila (*Matricaria recutita*), e suas atividades biológicas comprovadas: anti-inflamatório, analgésico, antibiótico, protetor gástrico e anti-irritante^{4,5}.

Embora o (-)- α -Bisabolol tenha diversos usos tanto na indústria de cosméticos como na de fármacos, não tem muitos estudos sobre modificação de sua estrutura química. Um dos motivos para poucas publicações deve-se, provavelmente, à dificuldade de modificar sua estrutura química. As modificações

químicas do produto natural Bisabolol irão agregar tecnologia ao produto nacional e, desta forma, criar novas moléculas para viabilizar novas aplicações.

O foco deste trabalho são as reações de modificação envolvendo o (-)- α -bisabolol, em especial as reações de oxidação, cicloadição, alquilação e acetilação do produto natural. Sempre buscando agregar valor ao produto utilizando os conceitos de Química Verde (*Green Chemistry*).

Um exemplo interessante de oxidação é a preparação das cetonas a partir de esteroides. Este é um método importante em síntese orgânica, visto que sua oxidação alílica gera grupos enonas que tem um elevado interesse biológico e medicinal⁶ (Figura 1).

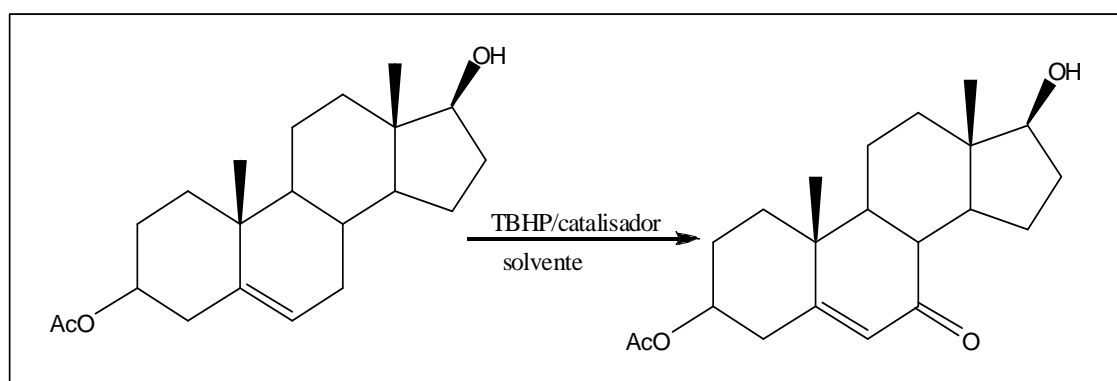


Figura 1 - Exemplo de oxidação alílica do 3 β -acetoxi- Δ^5 -esteróide.

2 OBJETIVOS

2.1 *Objetivos gerais*

O objetivo deste trabalho foi o estudo de reações de modificação do α -Bisabolol visando à preparação de novos compostos com possíveis aplicações biológicas, agregando valor ao produto natural.

2.2 *Objetivos específicos*

- Síntese de cetonas, através da oxidação alílica do Bisabolol.
- Síntese do tetraclorod ciclopropano do Bisabolol, empregando reação de cicloadição [1+2] entre diclorocarbênio e as insaturações do produto natural:
 - 1) Catalisador de transferência de fase, o Brometo de N-Cetil-N,N,N-trimetilamônio (CETABr),
 - 2) Catalisador fluoreto de potássio sob alumina (KF/Alumina).
- Alquilação do tetraclorod ciclopropano do bisabolol.
- Epoxidação do Bisabolol usando o hidroperóxido de terc-butila (TBHP) e o ácido m-cloroperbenzóico (mCPBA).
- Acetilação do Bisabolol.
- Verificar as melhores condições de síntese e purificação dos produtos modificados.
- Estudo das reações propostas buscando melhorar sua metodologia, tornando seu procedimento mais simples e com melhores rendimentos.

- Condução dos experimentos com o uso de reagentes menos agressivos ao meio ambiente.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 *Mercado de produtos naturais*

A indústria da beleza é classificada como um dos segmentos da indústria química, devido à utilização e sintetização de ingredientes. Mantém ligação com a indústria farmacêutica para desenvolvimento e pesquisa de princípios ativos, além de fitoterápicos ou medicamentos originados de material botânico e de seus extratos⁷.

Mundialmente, a indústria da beleza movimentou cerca de US\$ 425,8 bilhões em 2010, segundo o levantamento disponibilizado pela Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (Abihpec). O Brasil é o terceiro maior mercado de produtos de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (HPPC), com um volume de US\$ 43 bilhões no período de 2011, atrás apenas do Japão e dos Estados Unidos. O Brasil registrou também o maior crescimento percentual entre os 10 maiores mercados do setor. O segundo maior aumento percentual foi da Rússia, com 14,7% de expansão no comparativo entre 2010 e 2011. Na América Latina o Brasil mantém a liderança, com 58% de participação no mercado da região. A tabela 1 mostra a participação do Brasil e outros países no mercado mundial no setor de HPPC.

Tabela 1– Mercado mundial no setor de HPPC.

País	Participação no setor de HPPC (%)
Estados Unidos	14,8%
Japão	11,1%
Brasil	10,1%
China	6,5%

Fonte: ABIHPEC (2011).

Atualmente, o país conta com mais de 1.755 empresas especializadas em Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos⁸.

A geração de novos insumos, principalmente novas essências, princípios ativos e novas substâncias que são incorporadas aos produtos é importantíssimo para o crescimento do setor.

3.2 Óleos essenciais

Os óleos essenciais são matérias primas importantes para as indústrias químicas. Eles são misturas complexas de compostos naturais voláteis extraídos de plantas aromáticas, e vem sendo amplamente utilizados, tanto na indústria de cosméticos, como no tratamento e na prevenção de doenças humanas. Nas últimas décadas, o potencial terapêutico dos óleos essenciais tem chamado a atenção de vários grupos de pesquisa no mundo, na tentativa de investigar as possíveis atividades biológicas dos seus componentes⁹.

Existe uma vasta literatura sobre a atividade biológica dos óleos essenciais, incluindo atividades sobre sistema nervoso como propriedade analgésica, anticonvulsivante e ansiolítica^{10,11,12,13}.

Os óleos essenciais são constituídos principalmente por terpenos junto com moléculas menores, como álcoois, ésteres, aldeídos e cetonas de cadeia curta. O perfil terpênico apresenta, principalmente, substâncias constituídas por dez e por quinze átomos de carbono, conhecidas como monoterpenos e sesquiterpenos, respectivamente¹⁴.

Os terpenos, terpenóides ou isoprenóides são três nomes utilizados para designar uma extensa e numerosa família de produtos naturais. A palavra terpeno tem origem no termo inglês *terpene* que, por sua vez, reflete o fato de as primeiras estruturas conhecidas (dos terpenos) terem sido a estrutura do alfa-pineno e a da cânfora, os quais foram isolados da terebentina, em inglês *turpentine*¹⁵. A terebentina é um líquido obtido por destilação da resina de árvores coníferas como pinheiro-bravo (*Pinus pinaster*)¹⁶. A palavra isoprenóide indica que os terpenos são formalmente derivados do isopreno.

Os terpenos são classificados de acordo com a tabela 2.

Tabela 2– Classificação dos terpenos.

Classe	Número de C	Ocorrência	Aplicação	Exemplos
Hemiterpeno	5	Óleos, compostos voláteis.	-----	Isopropeno
Monoterpenos	10	Óleos, pétalas.	Perfumes	Cânfora, geraniol
Sesquiterpenos	15	Óleos, resinas, pétalas.	Aromatizantes, perfumes, etc.	α -Bisabolol, sirenina
Diterpenos	20	Óleos, resinas.	Colas, vernizes	Ácido abiético
Sesterterpenos	25	Óleos, resinas.		Ofiobolina
Triterpenos	30	Resinas, madeira.	Produtos farmacêuticos, perfumaria	Ambreína

Fonte: www.dqb.fc.ul.pt Química dos Produtos Naturais 2010/11, data de acesso out/2011.

A figura 2 mostra alguns exemplos de estruturas moleculares de terpenos, desde estruturas simples com apenas 5 carbonos, o caso do isopropeno, até estruturas mais complexas com 20 carbonos, o caso do ácido abiético.

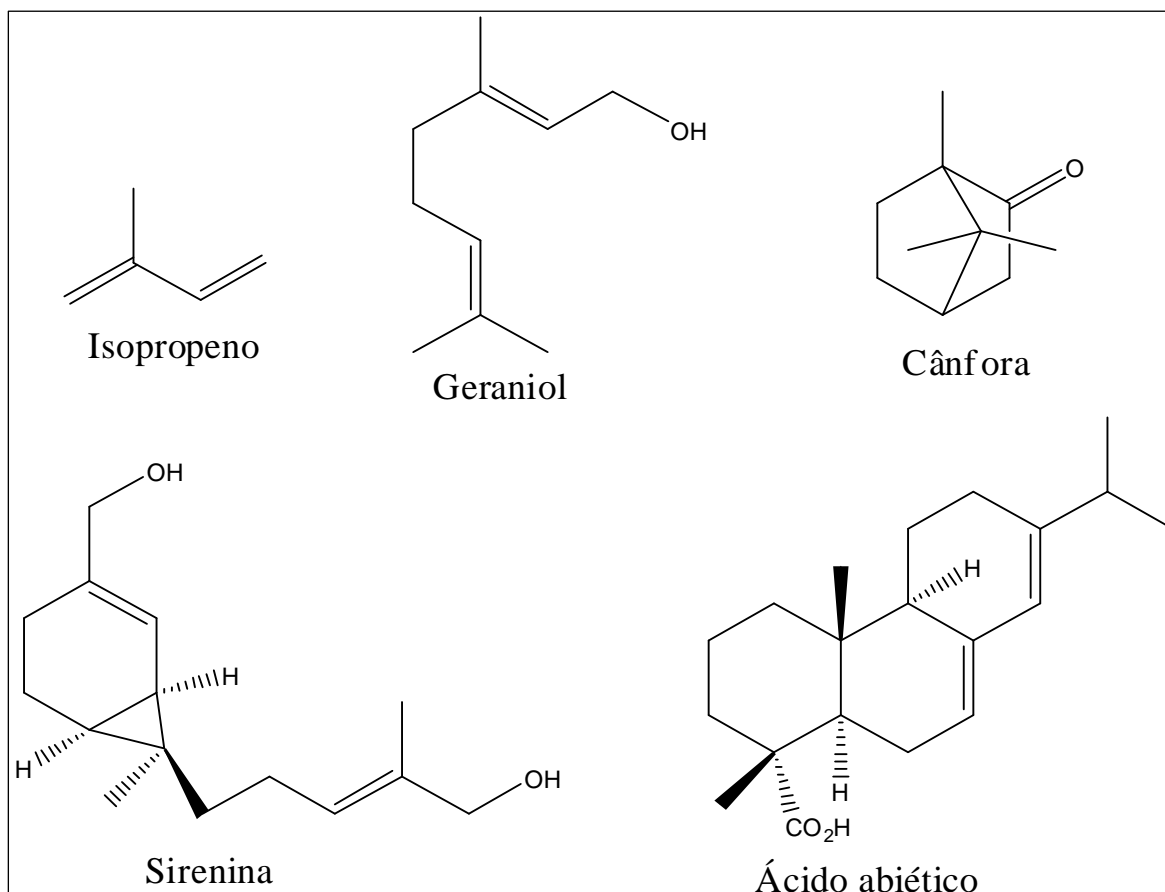


Figura 2 - Exemplos de terpenos.

Os sesquiterpenos foram identificados como constituintes ativos presentes em várias plantas medicinais usadas na medicina tradicional, com uma vasta área de propriedades biológicas, desde antiinflamatórias até anticancerígenas¹⁷. Um exemplo é o caso da budleína A (Figura 3), uma lactona sesquiterpênica isolada do arbusto nativo *Viguiera robusta*, encontrado em regiões do cerrado brasileiro que apresentou atividades anti-inflamatória e analgésica¹⁸.

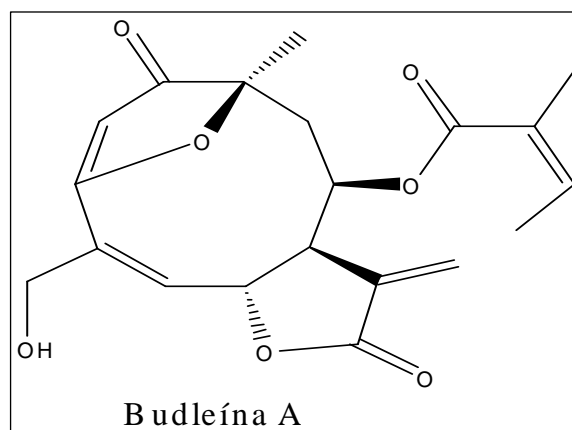


Figura 3 - Budleína A.

3.3 α -Bisabolol

O Bisabolol formalmente identificado como (-)- α -Bisabolol conhecido também como levomenol, cuja nomenclatura oficial é (2S)-6-metil-2-[(1S)-4-metilciclohex-3-en-1-il]hept-5-en-2-ol é um álcool sesquiterpênico, monocíclico, natural, extraído de várias espécies de plantas, arbustos e árvores. Foi primeiramente isolado em 1951 a partir das pétalas da camomila (*Matricaria recutita*), também conhecida como “camomila alemã”, “camomila comum”, “camomila vulgar”, “matricaria”, dentre outros¹⁹.

Na natureza, o (-)- α -bisabolol pode existir em 4 formas possíveis de estereoisômeros (Figura 4)²⁰. Sendo que somente a forma enantiomérica(-)- α -Bisabolol possui atividades biológicas^{21,22}.

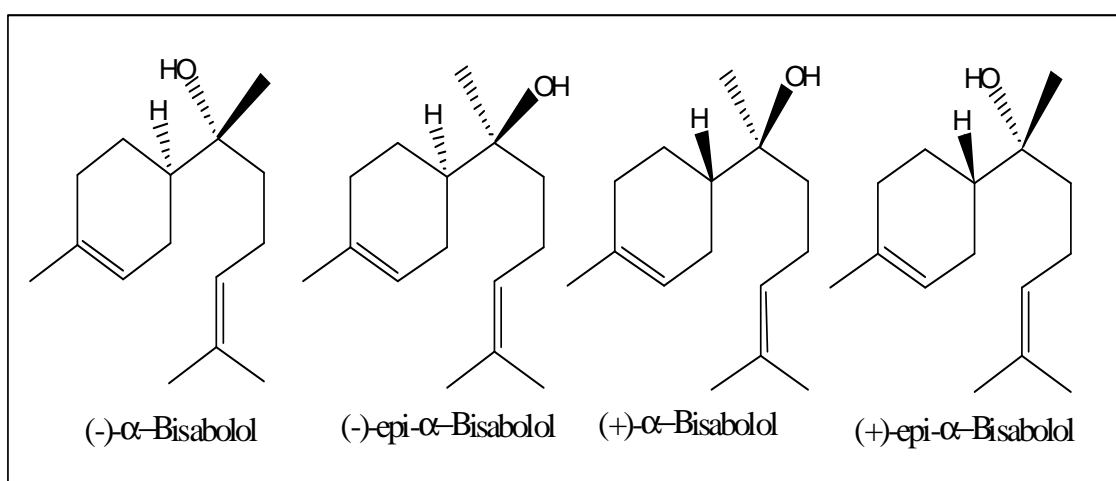


Figura 4 - Estereoisômeros do (-)- α -Bisabolol.

A Tabela 3 resume as propriedades e alguns exemplos de origens dos 4 estereoisômeros do α -Bisabolol²³.

Tabela 3– Estereoisômeros do α -Bisabolol.

Isômero	Configuração	$(\alpha)_D^{20}$	Origem
(-)- α -bisabolol	1S,2S	-55.4	Camomila (<i>Matricaria chamomilla</i>)
(-)-epi- α -bisabolol	1S,2R	-68.9	Mióporo (<i>Myoporum crassifolium</i>)
(+)- α -bisabolol	1R,2R	+54.9	Bálsamo (<i>Populus balsamifera</i>)
(+)-epi- α -bisabolol	1R,2S	+67.7	Sálvia (<i>Salvia stenophylla</i>)

Além de estar presente no óleo essencial da camomila, o (-)- α -Bisabolol pode ser encontrado em outras plantas. No Brasil pode ser encontrado principalmente no óleo essencial da Candeia, extraído preferencialmente da *Eremanthus erythropapus* (DC) Macleish, árvore da Família da Asteracea. A maior ocorrência desta espécie é no estado de Minas Gerais^{24,25}. O óleo de candeia natural bruto é extraído diretamente da madeira de candeia através de autoclaves a vapor. O (-)- α -bisabolol natural é um produto obtido a partir da destilação do óleo bruto de candeia e tem pureza mínima de 85% por Cromatografia a Gás (CG). Espectro de RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) apresenta os sinais: 5,37 (s, largo, H₂); 5,12 (t, J = 7Hz, H₁₀); 1,68 (H₁₂); 1,64 (C-3 Me); 1,10 (C-7 Me); 1,62 (C-11 Me)²⁶.

Do ponto de vista químico, o (-)- α -Bisabolol (Figura 5) apresenta configuração absoluta 1S, 2S, é um sesquiterpeno monocíclico, com um grupo hidroxila terciário equidistante a duas insaturações. Uma destas insaturações se situa em um anel ciclohexeno do tipo p-mentânico e a segunda é encontrada em uma ramificação linear. Estas características tornam o (-)- α -Bisabolol um grande desafio quando usado como material de partida em sínteses orgânicas. Tal desafio faz com que existam poucas referências de reações com este material de partida. Possui a fórmula mínima C₁₅H₂₆O, peso molecular de 222,37g, número CAS: (-) [23089-26-1] (e para o racemato (\pm) [515-69-5]), densidade: 0,9223g/mL e ponto de ebulição 153°C (12mmHg).

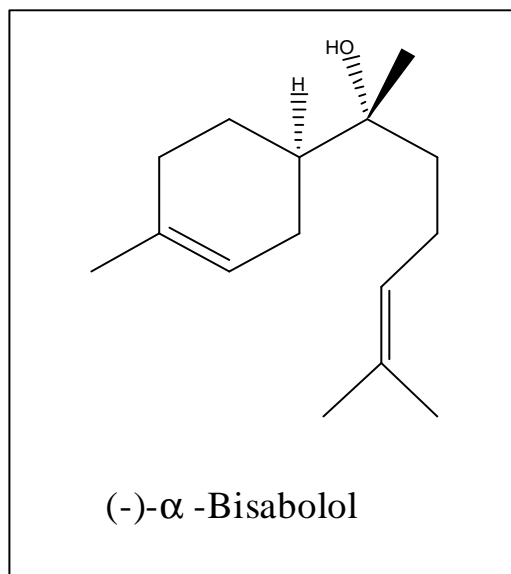


Figura 5 - Fórmula estrutural do (-)- α -Bisabolol.

O mercado brasileiro para o produto natural α -bisabolol gira em torno de 120 toneladas/ano 2011, sendo que cerca de 98% do produto natural é exportado²⁷. O α -bisabolol natural é produzido principalmente pelas indústrias (Citróleo, Purita, Atina e Dierberger) a partir da destilação do óleo bruto, sendo o rendimento desta destilação, em α -Bisabolol, de 65 a 75 %. A maior parte do óleo de candeia é exportado, principalmente, para indústrias de cosméticos e fármacos de países europeus. Cada quilo de óleo bruto chega a custar US\$ 80 no mercado nacional, e de aproximadamente US\$ 110,00/kg para os distribuidores internacionais. Os distribuidores cobram de US\$ 140,00 a 160,00/Kg para o α -bisabolol purificado²⁸.

O produto natural (-)- α -Bisabolol é um óleo viscoso, incolor, de aroma agradável, odor floral fraco, sendo utilizado há centenas de anos em cosméticos e fragrâncias devido a sua baixa toxicidade (LD50 em animais = 13-14 g/kg). Possui propriedades anti-irritante, anti-inflamatória, antimicrobiana^{29,30}. Estudos recentes indicam que o α -bisabolol é um inibidor para o glioma (tumor maligno) em ratos e humanos³¹. Além disso, tem função biocida, logo estudos científicos mostraram que o bisabolol pode ser usado como fungicida³².

3.4 **Modificações envolvendo o α -Bisabolol**

Encontra-se na literatura diversas sínteses do α -bisabolol e derivados^{33,34,35,36}. Entretanto a literatura consultada é muito pobre sobre trabalhos de modificações do (-)- α -bisabolol, provavelmente devido às dificuldades de trabalhar com este tipo de estrutura química. Seguem alguns exemplos de modificações envolvendo o α -bisabolol.

3.4.1 Modificação do α -Bisabolol com $\text{SO}_2\text{FCl-HSO}_3\text{F}$

A formação de epóxidos a partir de terpenos é um campo promissor na química moderna, visto que os epóxidos podem ser transformados em álcoois, aldeídos, cetonas, heterociclos. Além disso, a introdução do grupo epóxido em uma molécula polifuncional de um composto natural pode dar a possibilidade de fazer previsões no mecanismo de reações carbocatiônicas visto que o centro catiônico fica realçado.

A reação do (-)- α -bisabolol em presença de $\text{SO}_2\text{FCl-HSO}_3\text{F}$ à -80°C dá origem ao íon trialquioxônio³⁷ (Figura 6).

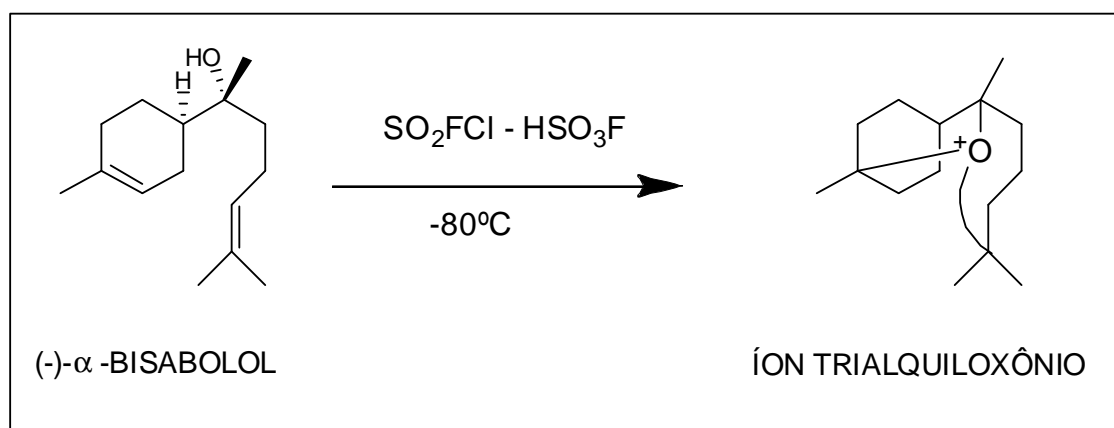


Figura 6 - Íon Trialquioxônio obtido a partir do (-)- α -Bisabolol.

3.4.2 Modificação do α -Bisabolol com POCl_3 / Piridina

Quando se coloca o (-)- α -bisabolol em presença de POCl_3 (cloreto de fosforila) e piridina, à temperatura de 80°C , ocorre a eliminação da hidroxila terciária, resultando no γ -bisaboleno e β -bisaboleno³⁸ na proporção de 1:1 (Figura 7).

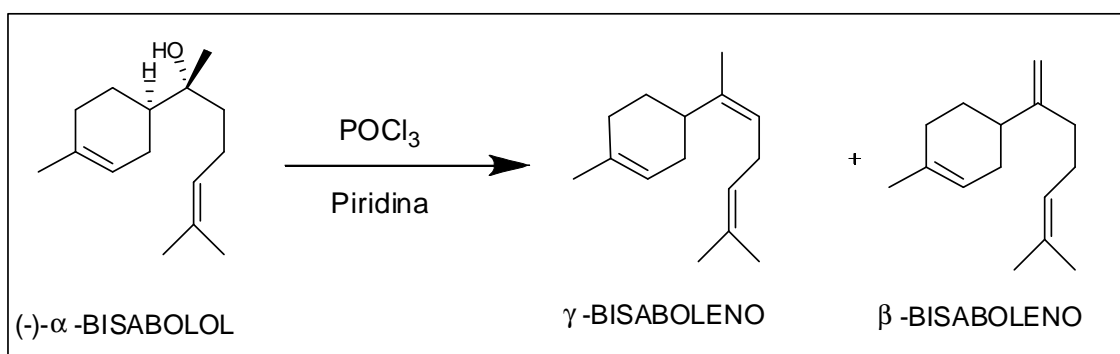


Figura 7 - Formação do γ -Bisaboleno e do β -Bisaboleno.

3.4.3 Modificação do α -Bisabolol com adição seletiva de HSCN

A atividade biológica (antimicrobiano, anticancerígeno e anti-bulímico) presente em produtos naturais isolados no metabolismo de esponjas marinhas atraiu a atenção de diversos pesquisadores. Estes produtos naturais contêm em sua estrutura isotiocianosesquiterpenos³⁹.

Foi estudada a adição do ácido tiocianídrico (HSCN) nas duplas ligações terminais de mono e sesquiterpenos. Obteve-se com sucesso mono e sesqui-isotiocianoterpenos. Além disso, ficaram evidenciados que fatores cinéticos são responsáveis pela adição quimiosseletiva dos grupos SCN e NCS nas duplas ligações terminais de terpenos⁴⁰.

A adição de HSCN na dupla ligação terminal do (-)- α -bisabolol resultou em dois produtos A e B (Figura 8)³⁶.

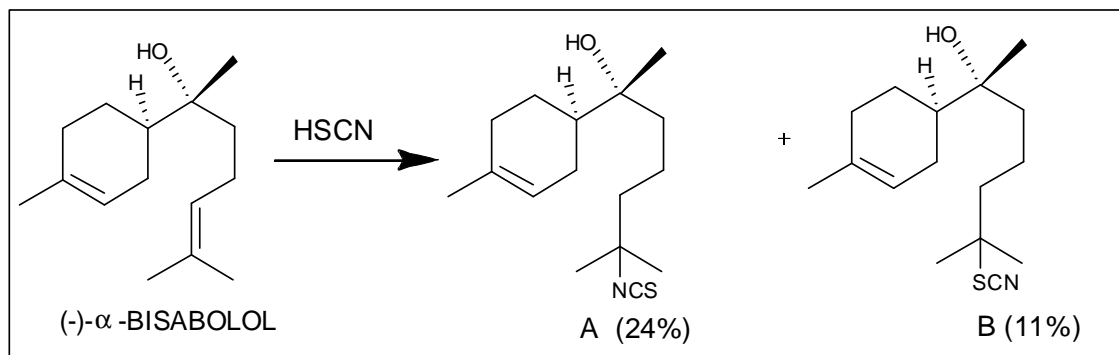


Figura 8 - Adição seletiva do HSCN no (-)-α-Bisabolol.

Uma possível eliminação da hidroxila terciária usando cloreto de tionila (SOCl_2) e, em seguida, adição de HSCN leva a formação de outros dois tipos de produtos (Figura 9).

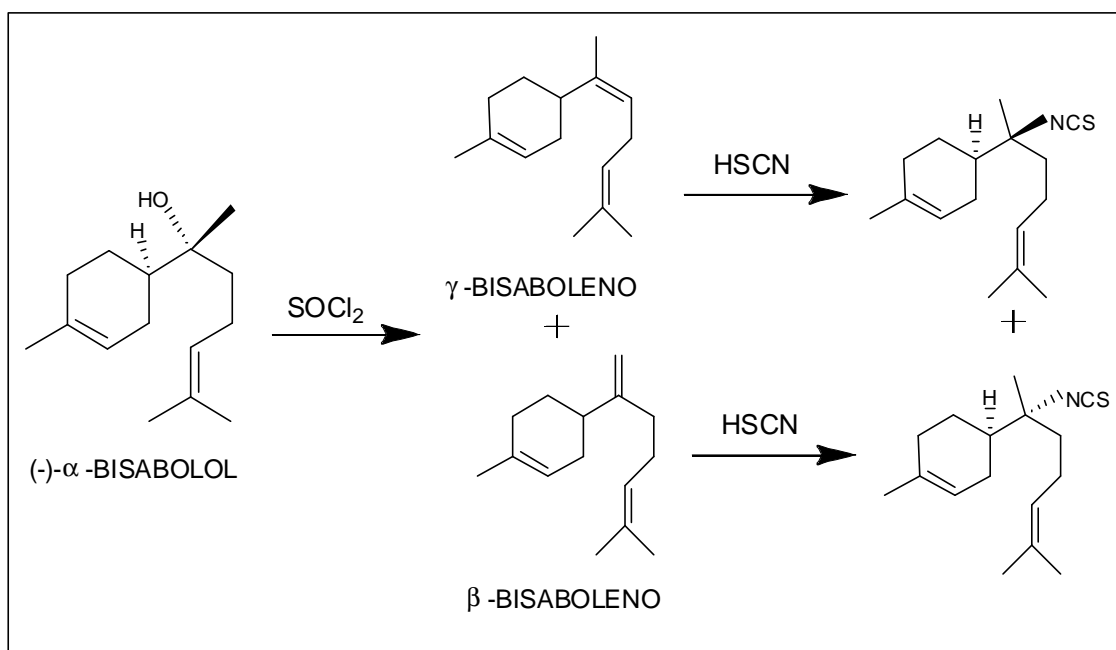


Figura 9 - Modificação do Bisabolol para Bisaboleno e reação com HSCN.

No estudo é demonstrado que adição do ácido tiocianídrico na dupla ligação após a retirada da hidroxila (Figura 9) é 17 vezes mais rápida que a adição na dupla ligação terminal (Figura 8). A presença de um grupo hidroxila na molécula diminui sensivelmente a cinética da reação.

3.4.4 Biotransformação do α -Bisabolol

Muitos terpenos são conhecidos por sua atividade biológica. Usando um tipo de fungo buscou-se a biotransformação do (-)- α -bisabolol para produzir novos terpenos biologicamente ativos⁴¹.

O fungo *Glomerella cingulata* encontrado nas plantas foi usado para provocar essa biotransformação. Uma pequena amostra do (-)- α -bisabolol foi incubada com o fungo por 7 dias. Durante esse período, a transformação do substrato (α -bisabolol) foi acompanhada por CCF e CG.

Na Figura 10 é mostrado o caminho preferencial do metabolismo do fungo e conseqüentemente as principais estruturas analisadas durante a sua incubação. O produto majoritário encontrado é o (1S,3R,4R,7S,10S)-3,4-dihidroxi-óxido bisabolol B (80%).

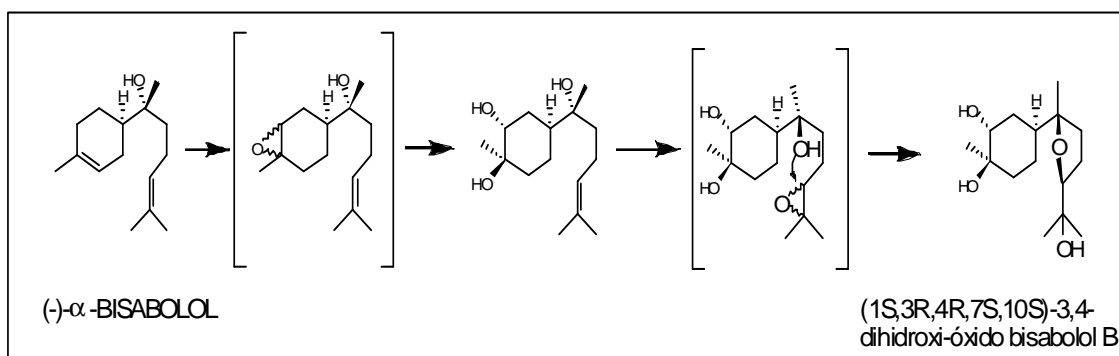


Figura 10 - Metabolismo do fungo *Glomerella cingulata*.

3.4.5 Formação de anéis THF 2,2,5-trissubstituídos

Para a obtenção de anéis tetraidrofuranos (THF) 2,2,5-trissubstituídos a partir do (-)- α -bisabolol foi utilizado reações syn-oxidativas com clorocromato de piridínio (PCC). Este tipo de reação forma anéis preferencialmente em posição trans a partir de metais de transição (cromo ou rênio). Ocorre através de ciclizações oxidativas com o auxílio de hidroxialcenos e catálise ácida, onde ocorre a formação de um complexo alcóximetalico. Este complexo leva a uma

adição *syn* sobre o alceno, isto é, os oxigênios ligados ao metal se ligam à olefina com aproximação sobre apenas uma das faces dos orbitais π .

Estes anéis são fragmentos ou análogos de fragmentos presentes em triterpenos e frações terpênicas de moléculas com ação antineoplásica, antibiótica ou antiviral (Figura 11) ⁴².

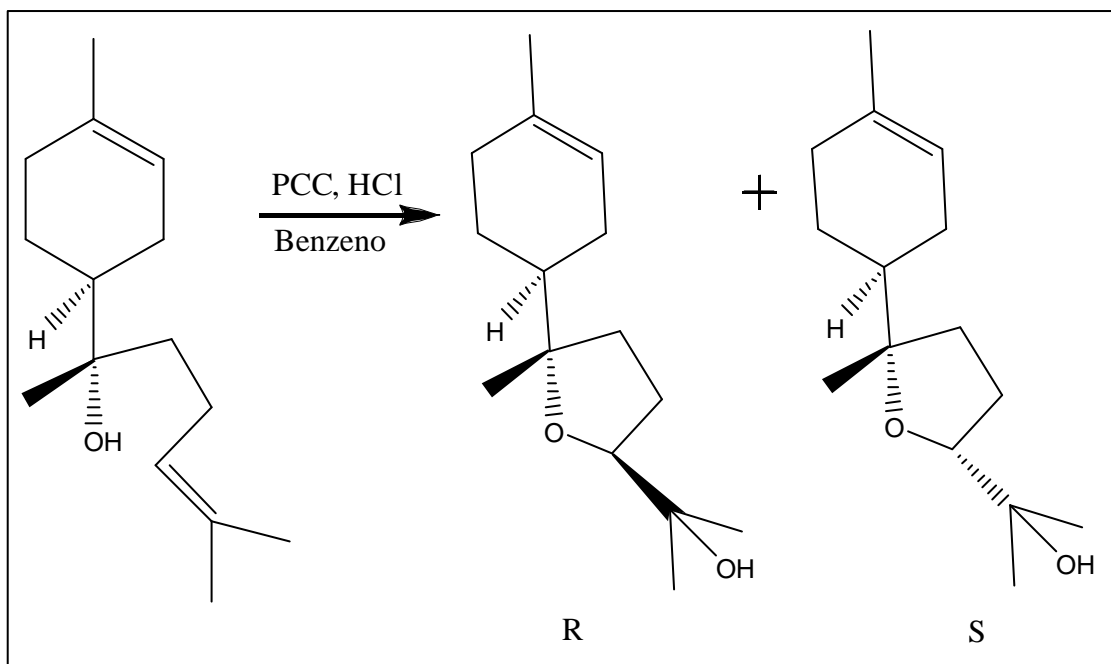


Figura 11 - Reação entre bisabolol e PCC em meio ácido.

3.5 *Processos químicos ambientalmente aceitáveis*

Nos últimos anos, questões ambientais têm merecido destaque na mídia nacional e internacional e praticamente todas as reuniões entre Chefes de Estado contem em sua pauta temas envolvendo a redução de emissões ou o controle da degradação de reservas ambientais – o desenvolvimento autossustentável. Desenvolvimento sustentável pode ser definido como o progresso industrial que atende às necessidades do presente sem comprometer a capacidade das futuras gerações satisfazerem às suas próprias necessidades ^{43,44,45,46}.

Por outro lado, a atividade química é frequentemente relacionada, direta ou indiretamente, à maioria dos desastres ambientais, embora outras atividades

humanas também exerçam papel importante na degradação e poluição ambiental. Uma das principais ações no sentido de minimizar o impacto ambiental causado por atividades industriais que geram algum tipo de resíduo é o tratamento adequado do mesmo, que embora apresente baixa vantagem ambiental relativa se comparada com técnicas de redução na fonte, tem colaborado bastante para diminuir a velocidade de contaminação do ambiente por muitas atividades industriais.

No início da década de 90, uma nova tendência na maneira como a questão dos resíduos químicos deve ser tratada começou a tomar forma. Esta nova visão do problema considera que, fundamentalmente, é preciso buscar uma alternativa que evite ou diminua a produção de resíduos, em detrimento da preocupação exclusiva com o tratamento do resíduo no fim da linha de produção. Este novo direcionamento na questão da redução do impacto da atividade química ao ambiente vem sendo chamado de “*Green Chemistry*”, ou química verde, química limpa, química ambientalmente benigna, ou ainda, química autossustentável⁴⁷.

Química verde pode ser definida como o desenho, desenvolvimento e implementação de produtos químicos e processos para reduzir ou eliminar o uso ou geração de substâncias nocivas à saúde humana e ao ambiente⁴⁸. Este conceito, que pode também ser atribuído à tecnologia limpa, é relativamente comum em aplicações industriais, especialmente em países com indústria química bastante desenvolvida e que apresentam controle rigoroso na emissão de poluentes e vem, gradativamente, sendo incorporado ao meio acadêmico, no ensino e pesquisa^{49,50}.

Esta idéia representa a suposição de que processos químicos que geram problemas ambientais possam ser substituídos por alternativas menos poluentes ou não poluentes. Tecnologia limpa, prevenção primária, redução na fonte, química ambientalmente benigna, ou ainda “*Green Chemistry*”, são termos que surgiram para definir esta importante ideia. “*Green Chemistry*”, o termo mais utilizado atualmente, foi adotado pela IUPAC, pois associa o desenvolvimento na química com o objetivo, buscado cada vez mais, pelo homem moderno, o desenvolvimento sustentável⁵¹.

3.5.1 Doze Princípios da Química Verde

Os doze princípios que norteiam este conceito são:

1. *Prevenção*: é melhor evitar a produção de resíduos/desperdícios do que tratá-los após estarem formados;
2. *Economia do átomo*: os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos no sentido de maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final;
3. *Sínteses com compostos menos tóxicos*: sempre que possível, as metodologias sintéticas devem ser desenvolvidas no sentido de utilizar e/ou originar substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade para a saúde humana e para o ambiente;
4. *Desenvolvimento de produtos seguros*: os produtos químicos devem ser desenvolvidos no sentido de poderem realizar a função desejada e ao mesmo tempo não serem tóxicos;
5. *Solventes e auxiliares mais seguros*: o uso de substâncias auxiliares (por exemplo, solventes, agentes de separação, etc.) deve ser reduzido, ou mesmo evitado, sempre que possível, e, quando utilizadas, essas substâncias devem ser inócuas;
6. *Procura da eficiência energética*: as necessidades energéticas devem ser consideradas no nível de seu impacto econômico e ambiental, e devem ser minimizadas. Se possível, os processos químicos devem ser realizados à temperatura e pressão ambiente;
7. *Uso de fontes renováveis de matérias primas*: sempre que técnica e economicamente viável, a utilização de matérias primas renováveis (por exemplo, açúcares) deve ser escolhida em detrimento de fontes não renováveis;
8. *Evitar a formação de derivados*: a derivatização desnecessária (por exemplo, proteção/ desproteção) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, porque estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos;

9. *Catálise*: reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) são superiores relativamente aos reagentes estequiométricos;
10. *Desenvolvimento no sentido da degradação*: os produtos químicos devem ser desenvolvidos de tal modo que após exercerem a sua função, se degradem em produtos inócuos e que não persistam no ambiente;
11. *Análise em tempo real para a prevenção da poluição*: é necessário o desenvolvimento futuro de metodologias analíticas que viabilizem uma monitoração e um controle no decorrer do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas;
12. *Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes*: as substâncias, bem como o modo pelo qual uma substância é utilizada num processo químico, devem ser escolhidos para minimizar o potencial de acidentes químicos, incluindo derrames, explosões e incêndios.

3.5.2 Aceitabilidade Ambiental para um Processo Químico

Os processos químicos consistem na transformação de matérias primas em produtos por meio de reações químicas e a química de processo refere-se geralmente ao designe desenvolvimento de vias sintéticas no sentido de atingir o objetivo último da manufatura em escala comercial na indústria de química fina e, em especial, farmacêutica⁵².

A fabricação aceitável de um produto não envolve somente o rendimento da reação, mas também a facilidade de trabalhá-lo e sua purificação. Segurança e responsabilidade ambiental também são parâmetros importantes. Portanto para avaliar a qualidade geral de um processo químico é importante analisar todos os componentes envolvidos em sua preparação. Para analisar os processos químicos, alguns parâmetros para medir a eficiência de preparação do produto têm sido desenvolvidos. Eles são utilizados principalmente como uma das ferramentas preditivas para prever se um processo químico é viável ou não. Entre

estes parâmetros temos o Fator E (de “*Environmental factor*”) e a Utilização Atômica (calculada dividindo-se o peso molecular do produto desejado pela soma dos pesos moleculares de todas as substâncias produzidas na equação estequiométrica)⁵³.

Na sua definição o Fator E é a razão de massas entre a totalidade da massa dos resíduos produzidos e a massa de produto desejado. O valor ideal é zero, que ocorreria se não houvesse produção de quaisquer resíduos; nas situações reais, ele é frequentemente um número superior à unidade e muitas vezes têm um valor bastante elevado, ou seja, produzem-se muito mais resíduos do que produto.

O Fator E é bem útil, porque põe em evidência a extensão do problema da produção de resíduos na fabricação de substâncias químicas. Alguns exemplos do cálculo do Fator E, para diversos tipos de indústria⁵⁴, são:

(i) Refinação de petróleo – processa grandes massas de materiais, mas não produzem, em termos relativos, grandes massas de resíduos (E muito baixo);

(ii) Indústria Química Pesada – produz grandes quantidades dos compostos mais utilizados pela indústria química e pelas outras indústrias (ácidos, compostos orgânicos de base, etc.), com produção de quantidades relativamente pequenas de resíduos (E baixo: uma fração substancial dos átomos dos reagentes são incorporados nos produtos);

(iii) Indústria Química Fina – produz substâncias mais complexas e caras, em quantidades menores, mas em cuja produção a quantidade de resíduos é relativamente maior (E elevado);

(iv) Indústria Farmacêutica – a síntese do produto é frequentemente acompanhada pela acumulação de quantidades relativamente grandes de resíduos (E muito elevado – a maior parte dos átomos dos reagentes “perdem-se” nos resíduos).

3.6 **Processos oxidativos**

3.6.1 Definição de oxidação

O termo oxidação cobre uma larga variedade de reações e mecanismos. Em química inorgânica, a oxidação é normalmente definida como uma reação que envolve a perda de um ou mais elétrons por parte de um átomo ou grupo, envolvendo um aumento do número de oxidação. Em química orgânica, estas reações envolvem a transformação de um núcleo específico (Ex: C, S, N) de um composto orgânico num estado de oxidação superior, habitualmente por aumento do número de ligações ao oxigênio.

Devido à difícil aplicabilidade destes conceitos à maioria das reações orgânicas, os químicos orgânicos ordenaram, de forma qualitativa, por ordem crescente do estado de oxidação, séries de grupos funcionais. A oxidação foi, então, definida como a conversão de um grupo funcional de uma dada série num de outra superior⁵⁵.

3.6.2 Oxidantes ambientalmente aceitáveis

Os processos oxidativos são mediados por agentes oxidantes. Atualmente é conhecida uma larga variedade de agentes oxidantes químicos⁵⁶, os quais podem ser organizados em diferentes grupos:

- a) Oxidantes com metais de transição: entre estes, os mais conhecidos são os que contêm cromo (por exemplo, reagente de Jones, clorocromato de piridina) e em manganês (KMnO_4 , MnO_2). Outros menos comuns, mas igualmente importantes são, por exemplo, os baseados em rutênio (RuO_4 , RuO_2), ósmio (OsO_4) e prata (Ag_2O ,

AgO). A desvantagem destes oxidantes clássicos reside na formação de quantidades estequiométricas de resíduos metálicos, normalmente tóxicos, de difícil recuperação e regeneração.

- b) Oxidantes derivados do oxigênio, como o O_2 , H_2O_2 , hidroperóxido de terc-butila (TBHP) e peroxiácidos. Os mais aceitáveis em termos de Química Verde ou Sustentável são o O_2 , H_2O_2 e TBHP, embora sejam ainda muito utilizados os peroxiácidos, os quais têm o problema de gerarem resíduos ácidos;
- c) Oxidantes com halogênios, como os derivados do bromo (Br_2 , N-bromossuccinimida, $NaBrO_2$, $NaBrO_3$), do cloro (Cl_2 , $NaOCl$, $NaClO_2$, N-clorossuccinimida) e do iodo ($NaIO_4$, N-iodossuccinimida, iodossilbenzeno). A grande desvantagem deste tipo de oxidantes é a possível formação de derivados halogenados, conhecidos pela sua toxicidade e dificuldade de eliminação do meio ambiente.
- d) Outros mais variados, como o N_2O , Oxone® ($KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$), dimetilsulfóxido ativado, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), etc. A maioria destes oxidantes tem vários problemas associados, como o fato de levarem à formação de resíduos (por exemplo, metálicos ou ácidos, muitas vezes tóxicos e de difícil eliminação), serem instáveis (especialmente alguns peróxidos), e serem caros.

Por esta razão, apenas o O_2 , H_2O_2 , hidroperóxidos de alquila, N_2O e alguns derivados do cloro, como o $NaOCl$, se enquadram no contexto da Química Verde ou Sustentável. Entretanto, estes oxidantes, por si só, geralmente não originam conversões e seletividades elevadas, sendo necessário associá-los a catalisadores adequados, frequentemente baseados em metais, para terem utilidade sintética e industrial. O oxigênio molecular, O_2 é considerado o oxidante ideal pelas suas vantagens ecológicas e econômicas por isso, é o mais adequado para processos em larga escala.

Dentro do contexto de processos oxidativos ambientalmente aceitáveis, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) tem assumido especial relevância, pois tem elevado conteúdo de oxigênio ativo (47%), origina água como coproduto e é relativamente econômico⁵⁷. As desvantagens deste oxidante relacionam-se com a

sua fraca estabilidade em relação à decomposição radicalar, sendo muito sensível à presença de vestígios de metais. Outro problema frequentemente encontrado com as oxidações catalisadas por metais utilizando H_2O_2 é a sua concomitante decomposição devido à atividade de catálise, ocorrendo transformação de H_2O_2 em O_2 e H_2O . Esta decomposição leva geralmente à necessidade de utilizar grandes excessos deste oxidante para ocorrer à total conversão dos substratos.

Os hidroperóxidos de alquila⁵⁸ dos quais o hidroperóxido de *terc*-butila (*t*-BuOOH ou TBHP) é o mais conhecido e utilizado, tem a vantagem de ser livremente solúvel em meio orgânico e, assim, pode ser usado em solventes estritamente não aquosos. Em alguns aspectos, o TBHP pode ser mais útil que o H_2O_2 , pois a sua eficiência como oxidante não é desperdiçada em decomposição. Outra grande vantagem do TBHP é a sua seletividade, pois é fracamente reativo na ausência de catalisadores, sendo também menos sensível à contaminação por metais e, por estas razões, é de mais fácil manuseio. O problema deste oxidante é a sua percentagem de oxigênio ativo, que é inferior à de oxidantes como O_2 e H_2O_2 , e origina como coproduto o álcool correspondente (embora este possa ser facilmente recuperado, por destilação, tornando possível a regeneração do hidroperóxido).

O hipoclorito de sódio (NaOCl)⁵⁹ é relativamente benigno em termos ambientais, sendo muito utilizado uma vez que se trata de um eficiente mono doador de oxigênio, versátil e muito econômico. É empregado na forma de soluções aquosas pouco concentradas, o que reduz os riscos associados com problemas de instabilidade embora dificulte a sua manipulação em comparação com oxidantes sólidos.

3.6.3 Escolha do Oxidante

Enquanto na manufatura de química pesada a escolha do oxidante é largamente restrita ao oxigênio molecular, na química fina e farmacêutica existe uma seleção mais vasta de oxidantes. Além do preço e da simplicidade de manuseio, os outros fatores importantes que condicionam a escolha do oxidante

são a natureza do coproduto, que é um fator óbvio no contexto ambiental, e a percentagem de oxigênio disponível, a qual influencia diretamente a produtividade. A Tabela 4 apresenta exemplos de oxidantes, bem como sua percentagem de oxigênio ativo e o coproduto que é formado após a reação⁶⁰.

Tabela 4 – Exemplos de oxidantes.

Oxidante	Oxigênio ativo (%)	Coproduto (observações)
O ₂	100	Nenhum ou H ₂ O ₂
H ₂ O ₂	47	H ₂ O
N ₂ O	36	N ₂
O ₃	33,3	O ₂ (potencialmente interessante do ponto de vista ambiental; corrosivo e difícil de armazenar)
NaOCl	21,6	NaCl (relativamente muito barato)
CH ₃ CO ₃ H	21,1	CH ₃ CO ₂ H (pode ser reciclado por reação com H ₂ O ₂)
NaClO ₂	19,9	NaCl (relativamente muito barato)
TBHP	17,8	<i>t</i> -BuOH (potencialmente importante em oxigenação catalítica; pode ser reciclado por reação com H ₂ O ₂)
N-óxido de N-metilmorfolina	13,7	<i>N</i> -metilmorfolina (pode ser reciclado por reação com H ₂ O ₂)
KHSO ₅	10,5	KHSO ₄
<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CO ₃ H	10,2	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CO ₂ H
Iodosilbenzeno (PhIO)	7,3	PhI (oxidações catalisadas por metais são bastante seletivas, mas o custo é elevado)

O oxigênio molecular e o peróxido de hidrogênio são os oxidantes comercialmente mais atrativos visto terem elevada percentagem de oxigênio ativo e terem como único coproduto a água. Deve ser notado, contudo, que o coproduto dos oxidantes orgânicos, TBHP, ácido peroxiacético e os óxidos de aminas, podem ser reciclados através da reação da sua forma reduzida com H₂O₂ num processo global que origina água como coproduto, mas que requer uma etapa extra.

Aos fatores ambientais e econômicos soma-se a influência da seletividade na escolha do oxidante. Neste contexto, cada oxidante tem as suas próprias condicionantes, como as reações laterais competitivas e sua própria

decomposição catalítica. Assim, a seleção do oxidante requer o conhecimento e ponderação dos fatores enumerados, bem como dos mecanismos possíveis para as oxidações por ele mediadas.

3.7 *Oxidação alílica*

A oxidação alílica define-se como um tipo de oxidação em que se forma geralmente uma nova ligação C-O (Ex: cetonas, álcoois, ésteres, éteres, etc.) em posição alílica (“ao lado”) (Figura 12). No caso particular em que a oxidação ocorre em posição α em relação a um composto aromático, designa-se oxidação benzílica⁶¹.

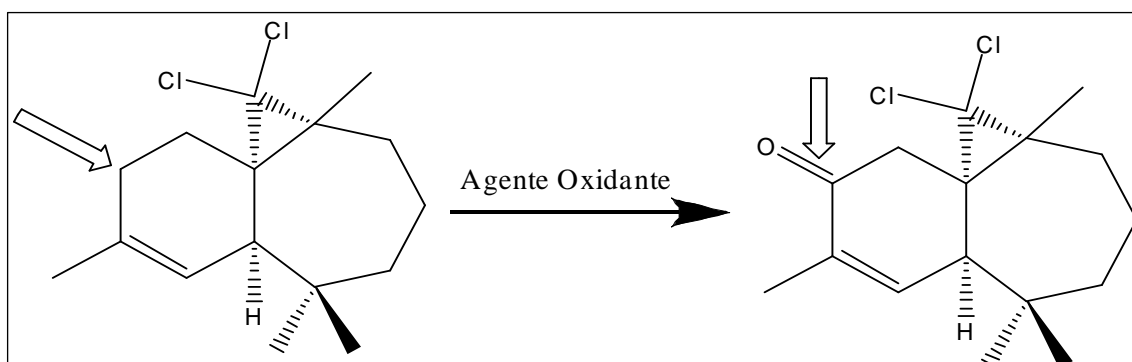


Figura 12 - Exemplo de oxidação alílica de um sesquiterpeno.

A oxidação alílica pode ser usada também para obter álcoois. Usando dióxido de selênio existe uma preferência na produção de álcoois pseudoaxiais em sistemas cíclicos (Figura 13)⁶².

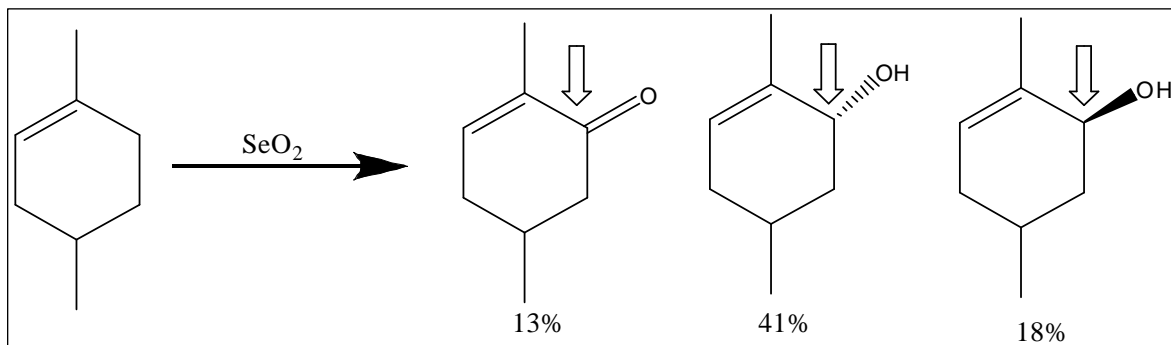


Figura 13 - Oxidação alílica usando dióxido de selênio.

Em geral, o curso da oxidação depende principalmente do tipo de substrato usado. Caso o reagente possua mais de um sítio possível para a oxidação, a formação da nova dupla $\text{C}=\text{O}$ poderá levar a obtenção de diferentes subprodutos. Um exemplo é a própria molécula do bisabolol, que possui duas insaturações e com isso possui mais de um sítio possível para a oxidação alílica (Figura 14).

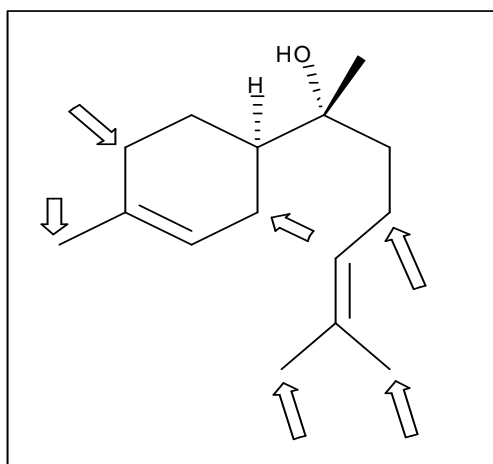


Figura 14 - Estrutura do bisabolol e possíveis sítios de oxidação alílica.

Outra dificuldade neste tipo de reação é a competição entre a epoxidação e a oxidação alílica. Tipicamente, os produtos da oxidação alílica ocorrem quando a abstração do hidrogênio é a reação dominante em relação ao ataque eletrofílico à dupla ligação. Em contraste com a epoxidação, a oxidação alílica permite que se mantenha a dupla ligação no produto (Figura 15), sendo assim permitidas posteriores funcionalizações⁶³.

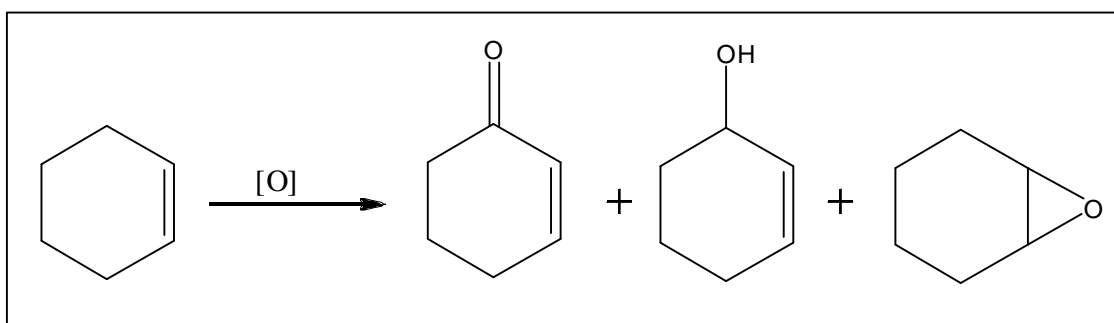


Figura 15 - Oxidação alílica e epoxidação do ciclohexeno.

A oxidação alílica é um processo que envolve radicais livres e, geralmente, ocorre na presença de metais de transição com baixos estados de oxidação. Por outro lado, a epoxidação está geralmente associada a espécies oxometálicas tais como Ru^{VIII} , Cr^{VI} e Mn^{V} . Na prática, contudo, a epoxidação e a oxidação alílica são, muitas vezes, processos competitivos e frequentemente ocorrem em simultâneo. O predomínio de uma reação sobre a outra está também muito dependente da natureza do substrato usado e da estabilidade relativa do radical alílico intermediário formado⁵⁷.

3.7.1 Uso da oxidação alílica

O estudo deste tipo de oxidação é muito importante para a área de esteroides. A oxidação de moléculas de esteroides nas correspondentes cetonas (os oxo-esteroides) constitui um importante exemplo da oxidação alílica de alcenos a enonas. Ao longo das últimas décadas, foram desenvolvidos estudos sobre o perfil biológico destes compostos, tendo sido evidenciado o seu elevado interesse biológico e medicinal⁷.

Os oxo-esteroides podem ser encontrados em tecidos animais produtos alimentares e em certas medicinas alternativas tradicionais⁶⁴. Estes compostos têm sido considerados agentes potentes para o tratamento de vários tipos de câncer uma vez que foi observado que são mais tóxicos para as células cancerosas do que para as células normais (atividade citotóxica seletiva) e que tem capacidade para inibir a replicação celular (atividade antiproliferativa)⁵⁸.

Alguns esteroides da série androstano com a função cetona são também inibidores competitivos da atividade da enzima aromatase e, assim, têm potencial terapêutico no tratamento do câncer de mama⁷.

Ésteres esteroidais de agentes alquilantes (mostardas nitrogenadas) (Figura 16) têm atividade citogenética e efeitos antineoplásicos (evita crescimento exagerado das células) e foi observado que a função Δ^5 -7-cetona levou a um grande aumento da atividade anti-leucêmica da molécula⁶⁵.

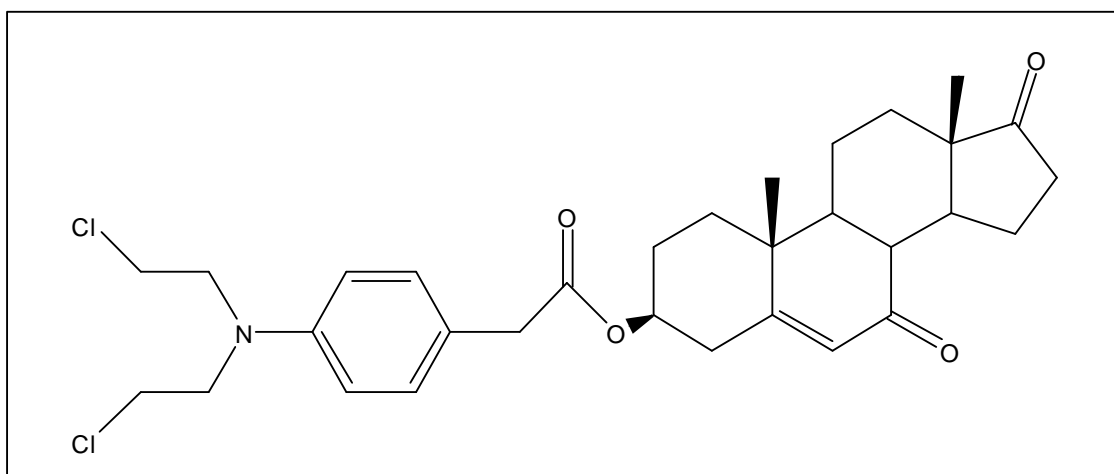


Figura 16 - Exemplo de éster esteroidal.

Outro tipo de uso da reação de oxidação seria a oxidação benzílica do xanteno para a xantona (Figura 17). Sendo o primeiro usado como fungicida e intermediário de síntese orgânica e o segundo como inseticida e também intermediário em sínteses orgânicas.

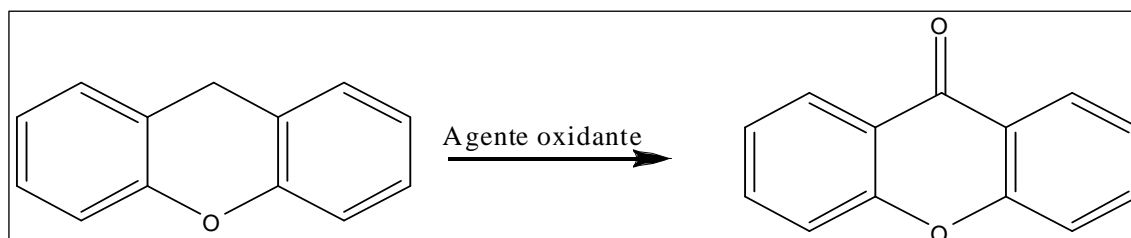


Figura 17 - Oxidação benzílica do xanteno para a xantona.

3.7.2 Principais reagentes para a oxidação alílica

Devido à grande preocupação com o meio ambiente e a necessidade de reagentes mais limpos, houve um grande aumento na pesquisa de sínteses orgânicas livres de metais tóxicos como resíduos. A área de oxidação empregando metais de transição como catalisadores e hidroperóxidos de alquila tem apresentado um grande avanço neste tipo de reação.

Tradicionalmente, reagentes baseados em Cr^{VI} como o complexo CrO_3 -piridina, CrO_3 e 3,5-dimetilpirazol, clorocromato de piridínio (PCC), dicromato de piridínio (PDC), hidroperóxido de terc-butila e PDC, cromato de sódio, dicromato de sódio em ácido acético, fluorcromato de piridínio, combinação da imida ácida N-hidroxidicarboxílica com cromo contendo oxidante, entre outros, foram usados para fazer este tipo de oxidação⁶⁶. Entretanto, o uso excessivo tanto de reagente como o volume de solvente, na maioria das reações, junto com o problema ambiental trazido pelos resíduos de cromo, que são altamente tóxicos, fazem com que estes procedimentos se tornem difíceis para serem usados em escala comercial. Outros processos clássicos de oxidação envolvem o uso de dióxido de manganês, permanganato de potássio ou dióxido de selênio.

Além dos métodos clássicos de oxidação, os quais foram descritos anteriormente, uma variedade de métodos catalíticos para a oxidação alílica e benzílica vem sendo descritos na literatura^{67,68} e geralmente os reagentes baseados em peróxidos tem sido os escolhidos. Um dos mais usados são os hidroperóxidos de alquila, entretanto o uso de peróxido de hidrogênio associado com catalisadores metálicos também é descrito na literatura⁶⁹.

Na sequência serão apresentadas algumas reações baseadas em diferentes tipos de reagentes usados na oxidação alílica.

3.7.3 Reações baseadas em Cr^{VI}

Paquette *et al.*⁷⁰ realizaram a oxidação alílica de um sesquiterpeno usando dicromato de sódio em ácido acético com um rendimento de 65% (Figura 18).

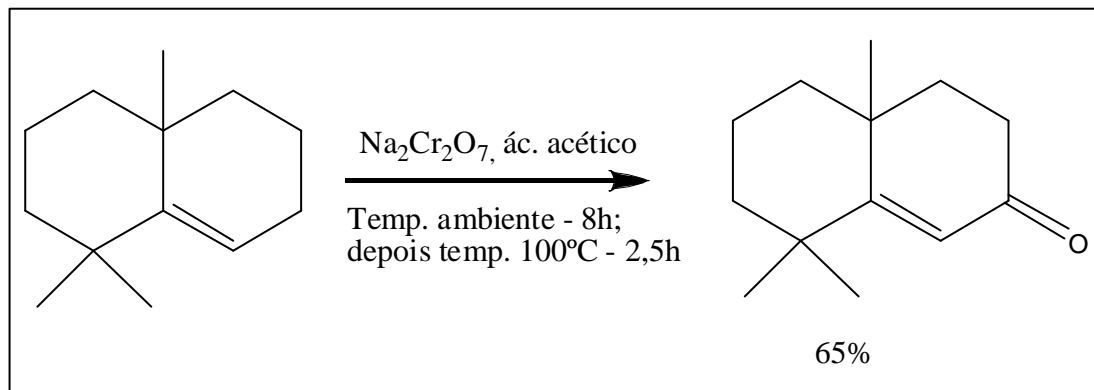


Figura 18 - Oxidação alílica usando dicromato de sódio.

Para a oxidação alílica de esteroides, podem ser usados diferentes reagentes baseados em cromo⁷¹ (Figura 19).

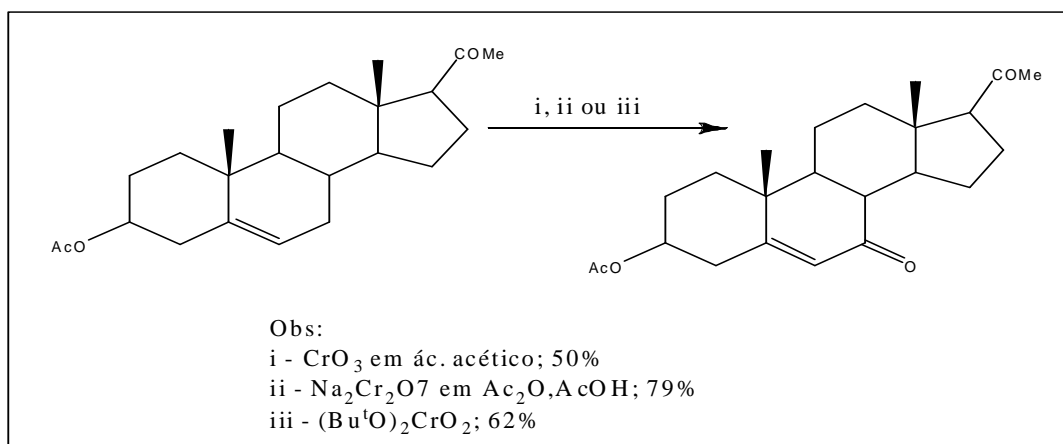


Figura 19 - Diferentes reagentes baseados em cromo.

O mecanismo proposto para oxidação alílica do Cr^{VI} pode ser entendido como a remoção do átomo de hidrogênio ou do íon hidreto do alceno, formando um radical alílico estabilizado por ressonância, o qual é convertido na etapa final em uma cetona insaturada⁷² (Figura 20).

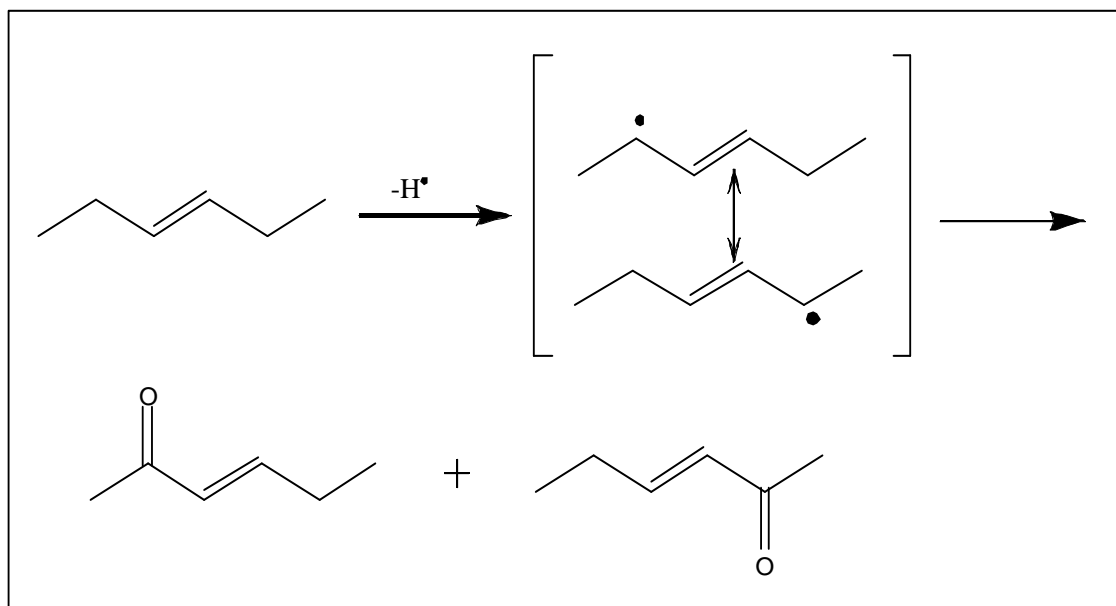


Figura 20 - Mecanismo da oxidação alílica do Cr^{VI} .

A descoberta do complexo trióxido de cromo (CrO_3)–piridina viabilizou a oxidação alílica em condições bem menos severas, reações em temperaturas ambientes numa solução de diclorometano durante alguns dias, ao invés de altas temperaturas por extensos períodos^{73,74}.

Dauben et al.⁷⁵, propôs que os produtos da oxidação alílica usando o complexo CrO_3 -piridina deveriam ser governados por alguns fatores, como por exemplo a acessibilidade do átomo de hidrogênio alílico em frente a abstração e a estabilidade relativa do intermediário alílico. Logo, postulou que há uma preferência na abstração do átomo de hidrogênio alílico terciário e isto se deve a estabilidade relativa do radical intermediário ao invés da força relativa da ligação C-H (Figura 21).

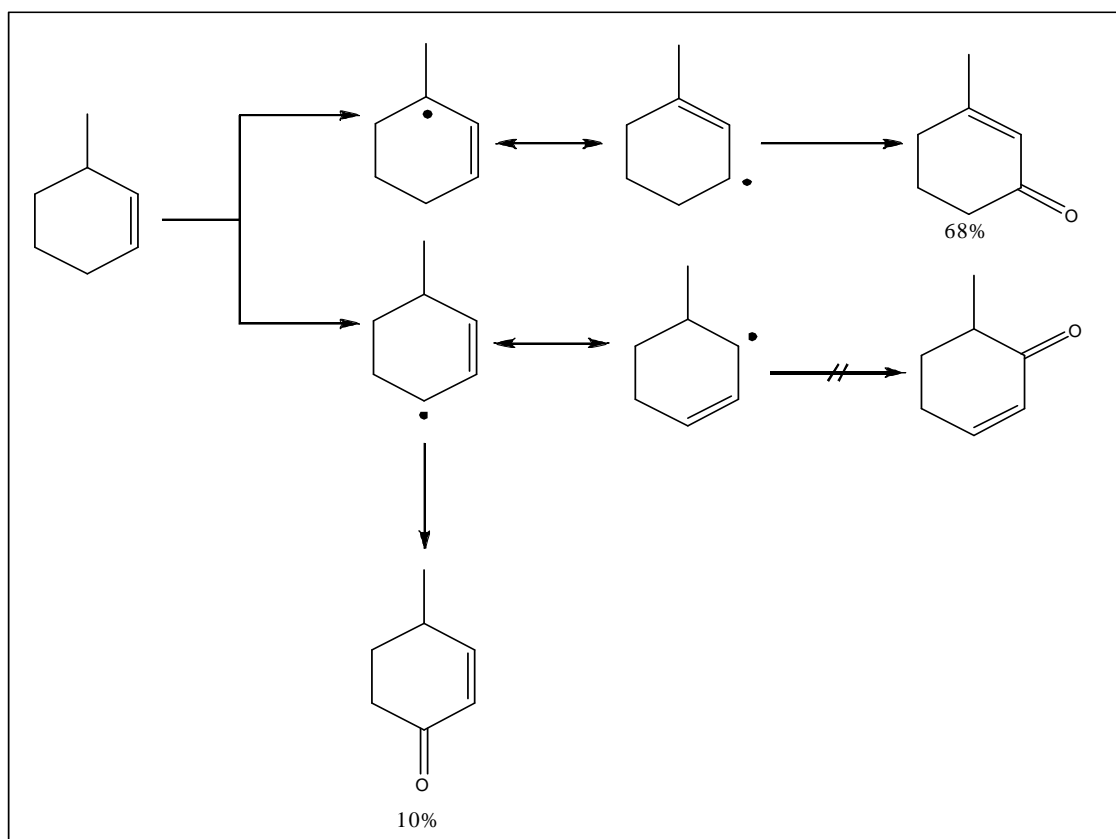


Figura 21 - Oxidação alílica do 1-metilciclohex-2-eno.

Uma alternativa para o complexo CrO_3 -piridina é tanto o PCC como o PDC. Ambos superam a natureza higroscópica do complexo CrO_3 -piridina, e são preparados por procedimentos menos perigosos que o complexo anterior, além disso são encontrados facilmente para compra⁷⁶. Para os sistemas com PCC ou PDC obtém-se resultados melhores usando-se como solvente solução de benzeno em refluxo, dimetilsulfóxido (DMSO)⁶⁸ ou solução de hidroperóxido de terc-butila (TBHP) ao invés do diclorometano⁷⁷.

Outro tipo de reagente muito importante é o complexo CrO_3 -3,5-dimetilpirazol (DMP), que fornece o produto com menor tempo de reação. Isto ocorre devido à participação do núcleo pirazol na reação, que aumenta a solubilidade do reagente, acelerando o processo de oxidação⁷⁸ (Figura 22).

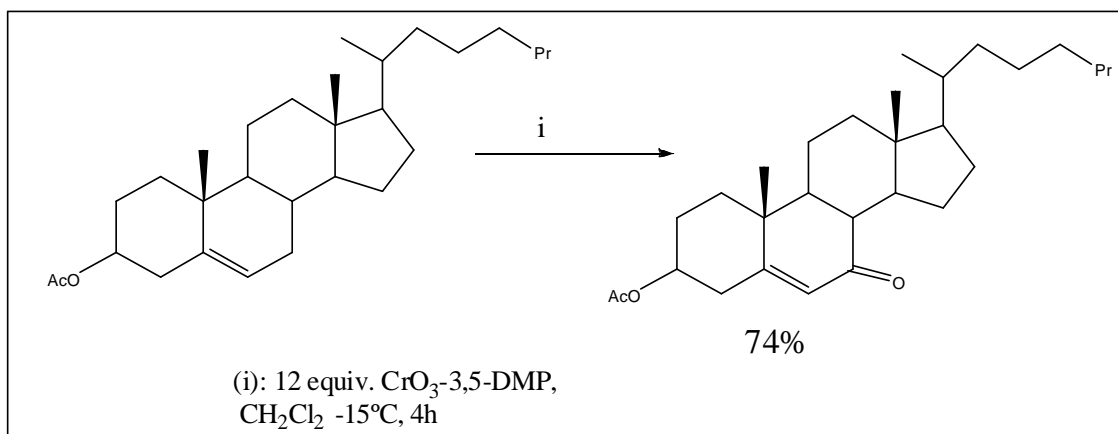


Figura 22 - Oxidação alílica de um colesterol usando DMP.

Atualmente, muitos trabalhos^{59,66,68} usam o sistema CrO_3 -TBHP, por ser um processo mais limpo, que não gera grandes quantidades de resíduos tóxicos, uma vez que o cromo é usado em quantidades catalíticas. Além disso, o solvente usado é o diclorometano, e a reação é feita em temperatura ambiente, logo este sistema acaba por reduzir custos, ser uma metodologia simples, não agride o meio ambiente e dependendo do meio reacional pode-se obter rendimentos acima de 70%⁷⁹ (Figura 23).

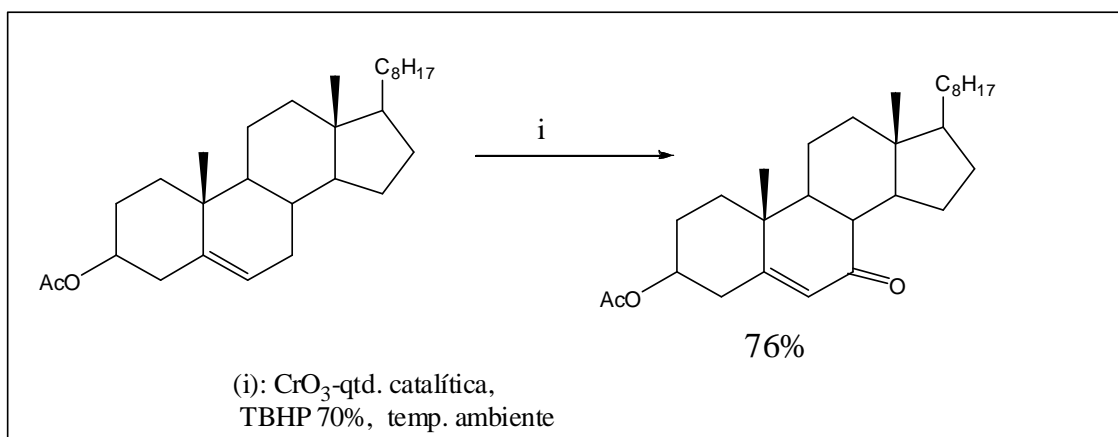


Figura 23 – Oxidação alílica com CrO_3 -TBHP.

3.7.4 Reações baseadas em outros tipos de metais de transição

Além do cromo, outros metais podem ser usados para catalisar a oxidação alílica. Um deles é o paládio, bem conhecido por oxidar alcenos para cetonas ou derivados de vinil. A formação de compostos carbonílicos α,β -insaturados por irradiação UV de soluções de alcenos oxigenadas na presença de quantidades catalíticas de sais de paládio foi observada por Muzart e Riahi⁸⁰. Acredita-se que a reação é conduzida através de um complexo π -alilpaládio trifluoroacetato (Figura 24).

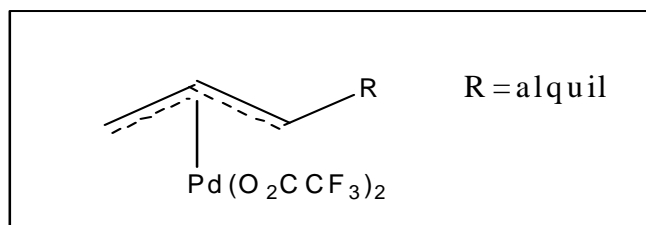


Figura 24 - Complexo feito na reação com paládio.

Os elementos químicos ródio, irídio, cobalto, manganês, rutênio, ferro, níquel e até mercúrio em certas condições reacionais podem ser usados para catalisar a oxidação alílica⁵⁷.

3.7.5 Reações baseadas em selênio

Oxidações alílicas usando o selênio geralmente produzem álcoois alílicos, entretanto em alguns casos a oxidação procede e acaba levando a formação de compostos carbonílicos α,β -insaturados diretamente (Figura 25), ou a misturas de álcoois e cetonas como produtos⁸¹.

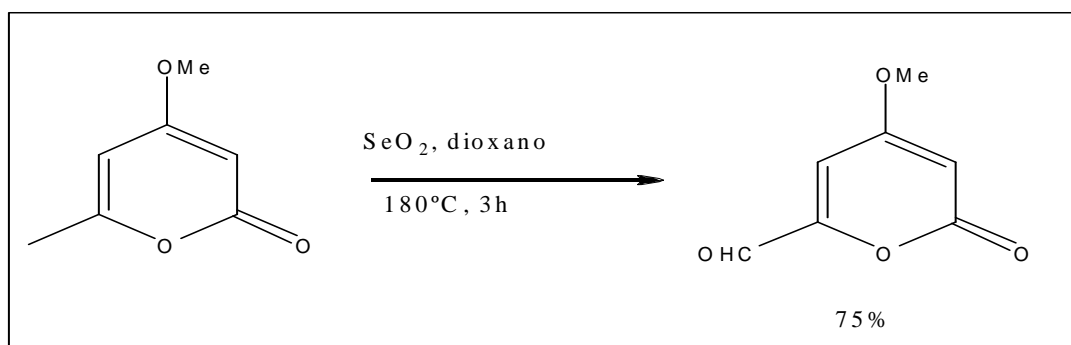


Figura25 - Oxidação alílica do produto natural pirona.

O processo que leva a formação do composto carbonílico a partir do álcool foi estudado por Bhalerao e Rapoport⁸² e foi explicado através do mecanismo de eliminação do intermediário alílico éster selênico, via um estado cíclico de transição, análogo a uma solvólise SN1 (Figura 26). Entre as duas possibilidades de estados de transição, A e B, a alternativa cíclica A é preferencial porque a oxidação leva a aldeídos trans.

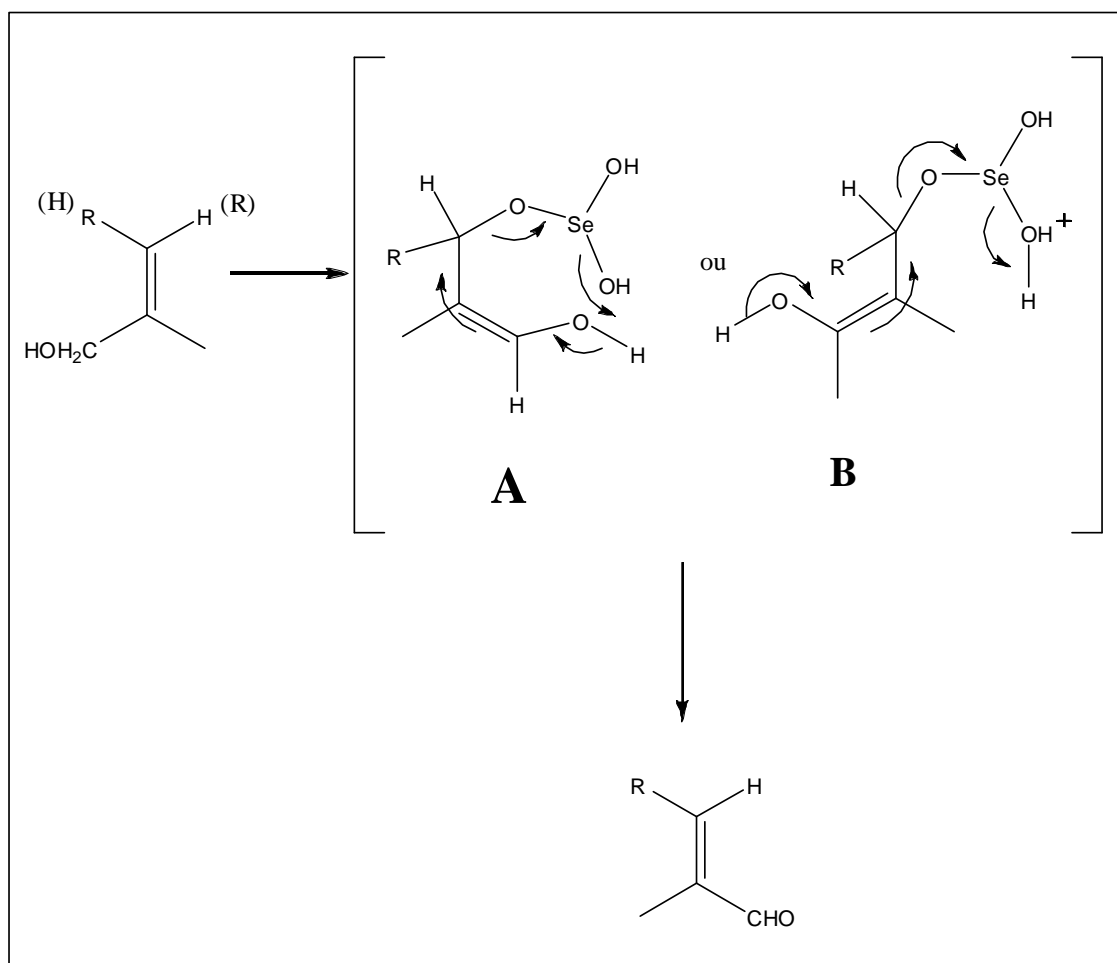


Figura 26 - Mecanismo para formação do composto carbonílico.

Outro reagente baseado em selênio foi estudado por Barton e Crich⁸³, o anidrido 2-piridina-selênio, ele se mostrou bastante reativo para oxidações benzílicas.

3.7.6 Reações baseadas em reagentes diversos

Dakir et al.⁸⁴, reportaram a otimização da oxidação alílica usando diversos tipos de reagentes, dentre eles, a N-bromosuccinimida (NBS) foi usada, e levou a rendimentos na casa de 80% para o produto oxidado (Figura 27).

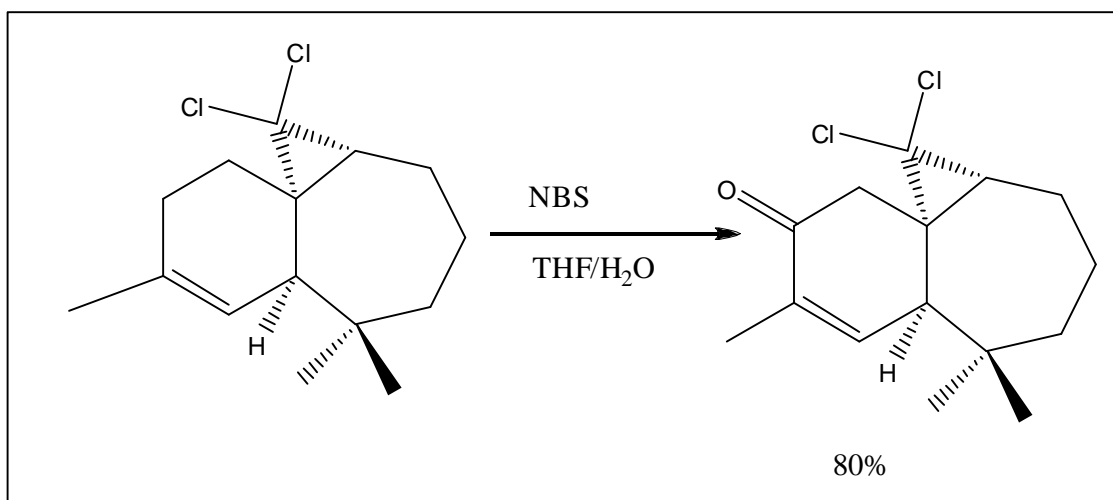


Figura 27 - Oxidação alílica com NBS.

Silvestre e Salvador⁶⁶, demonstraram que também é possível realizar tanto a oxidação alílica como benzílica usando clorito de sódio (NaClO₂) como catalisador em uma solução de TBHP. O NaClO₂ é um oxidante muito barato e tem sido usado no tratamento de água e como agente branqueador nas indústrias de papel e têxtil (Figura 28).

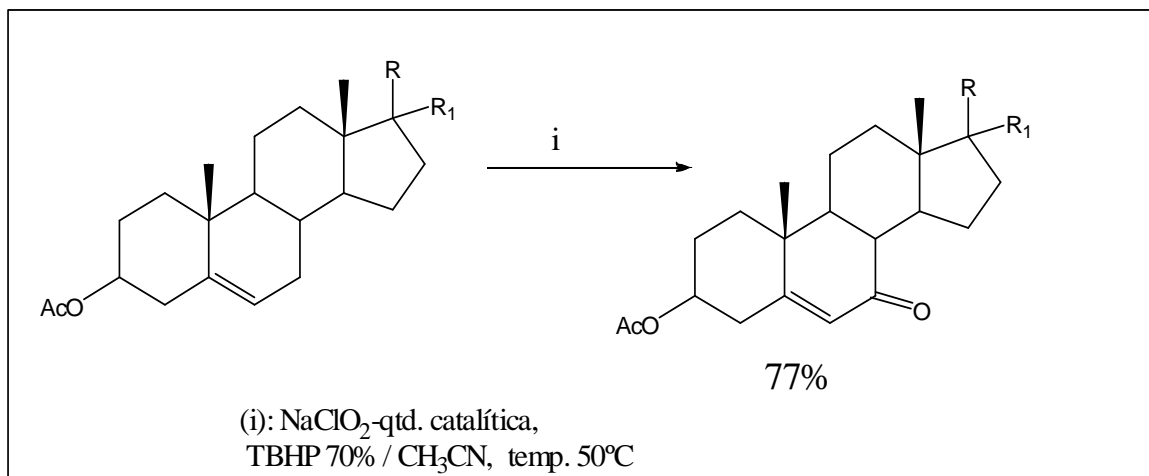


Figura 28 – Oxidação alílica usando clorito de sódio.

Entre os oxidantes que adicionam oxigênio na dupla ligação C-C está o oxigênio singleto (espécie eletronicamente excitada do oxigênio molecular, mais reativo que o oxigênio molecular). Para a maioria dos alcenos a reação procede com a remoção de um hidrogênio alílico e a mudança da localização da dupla ligação para dar um hidroperóxido alílico como produto inicial⁸⁵ (Figura 29).

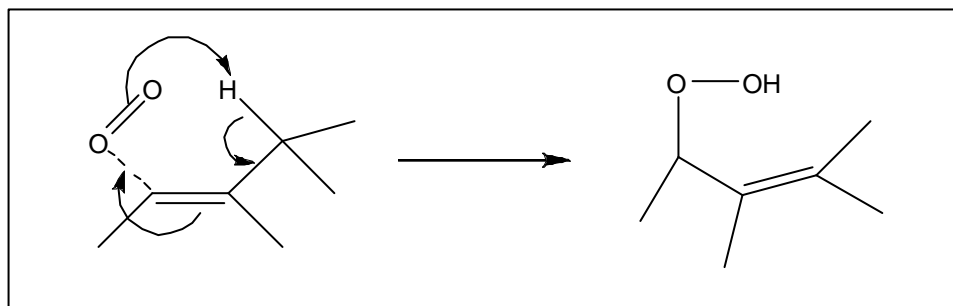


Figura 29 - Reação com oxigênio singleto.

Geralmente o hidroperóxido formado é reduzido para o álcool correspondente. Logo, a rota da reação com oxigênio singleto é a formação de um álcool, e/ou dependendo das condições uma enona alílica, com a transposição da dupla ligação.

A ordem de reatividade dos alcenos para a reação com O₂ é a mesma esperada para o ataque de um reagente eletrofílico. A reatividade aumenta com o número de substituintes alquil, alcenos terminais são relativamente inertes e o impedimento estérico governa a direção da aproximação do oxigênio, ou seja, o grupo hidroperóxido é geralmente introduzido na face menos impedida da dupla ligação⁸⁶.

Há alcenos que apresentam diversos hidrogênios alílicos, para estes casos existe uma generalização útil que diz: “há uma preferência para a remoção do hidrogênio a partir do lado mais congestionado da dupla ligação”⁸⁷ (Figura 30).

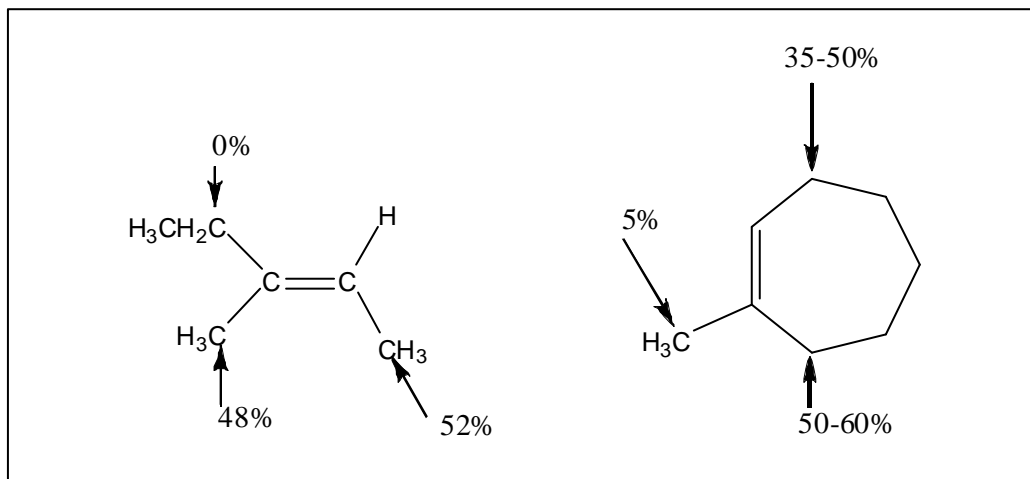


Figura 30 - Possibilidade de remoção do hidrogênio.

A figura 31 mostra um exemplo de oxidação alílica usando oxigênio molecular e radiação solar, e em seguida o hidroperóxido formado foi desidratado por anidrido acético para gerar um grupo enona.

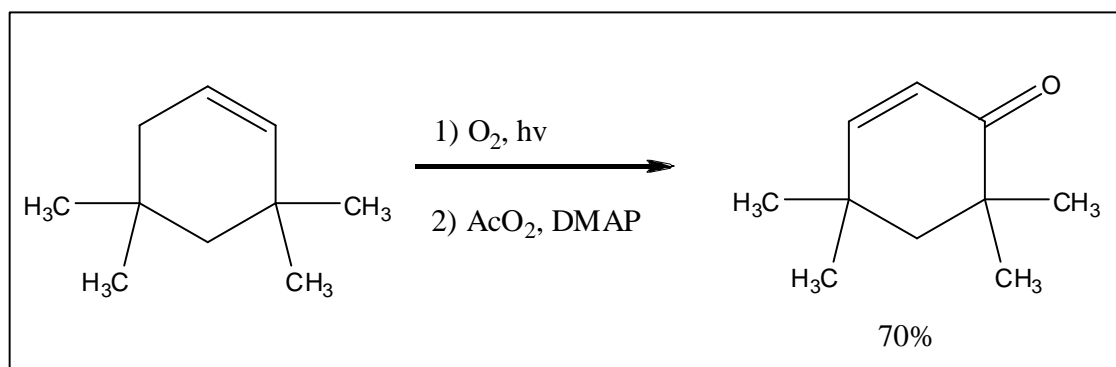


Figura 31 – Oxidação alílica usando oxigênio molecular.

3.8 Reações de cicloadição

Reações de cicloadição envolvem a combinação de duas moléculas para formar um novo anel. Elas envolvem reorganização dos sistemas de elétrons π dos reagentes para formar duas novas ligações σ . Exemplos (Figura 32) podem incluir a ciclodimerização de alcenos, cicloadição de cátions alílicos para alcenos e a reação de adição entre alcenos e dienos (Reação de Diels-Alder).

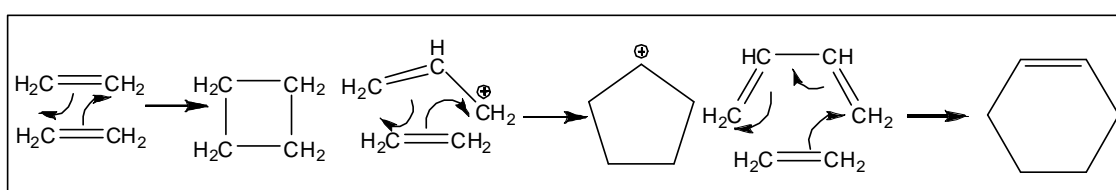


Figura 32 - Exemplos de reações de cicloadição.

As reações de cicloadição são caracterizadas pela especificação dos elétrons π envolvidos de cada espécie. Para os exemplos acima, seria respectivamente [2+2], [2+2] e [2+4]. Algumas reações de cicloadição ocorrem facilmente, e outras não são observadas. O padrão de reatividade pode ser compreendido através da aplicação do princípio da conservação da simetria do orbital⁸⁸.

Uma das reações mais estudadas é a reação Diels-Alder⁸⁹, que é a cicloadição entre um dieno e um derivado de alceno para formar ciclohexeno. Outro importante tipo de adição [2+4] é a cicloadição 1,3-dipolar (Figura 33).

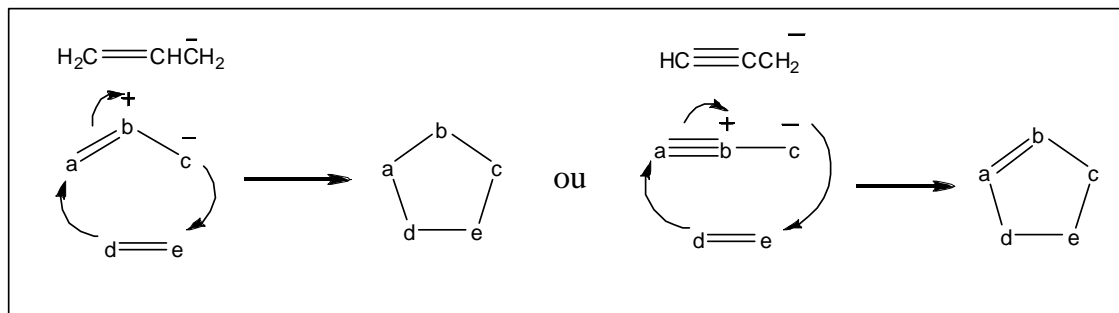


Figura 33 - Cicloadição 1,3-dipolar.

Estas reações envolvem sistemas que contem heteroátomos e podem ser divididas em duas classes distintas. A geometria curva do tipo alil tem 4π elétrons em três orbitais Pz paralelos e são isoeletrônicos com os ânions alílicos. A segunda classe de 1,3-dipolos são os lineares do tipo propargil/ alenil contendo uma tripla ligação e tem um adicional orbital ortogonal para três orbitais Pz paralelos (Figura 34).

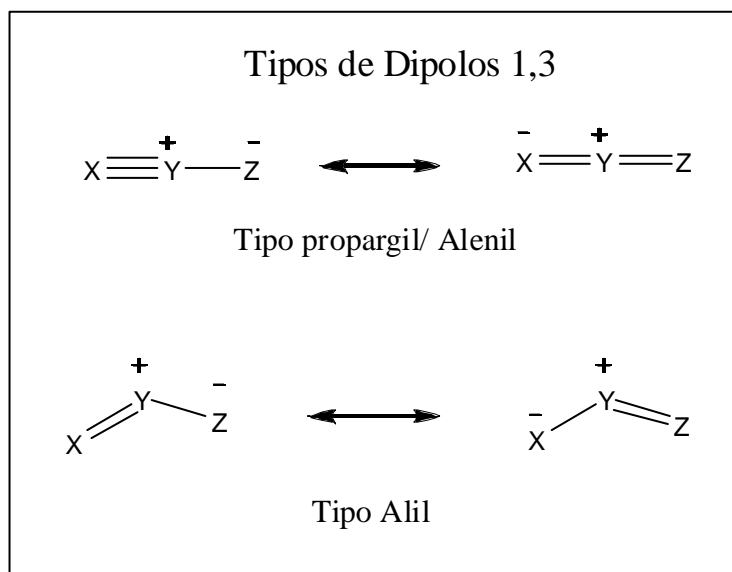


Figura 34 - Dipolos Propargil/alenil e alil.

Muitas combinações de grupos funcionais são possíveis para a cicloadição 1,3-dipolar, entre elas azidas, nitronas, óxidos de nitrila e ozônio (Figura 35). Como estes sistemas possuem elétrons π , eles são análogos a dienos, e nas cicloadições com alcenos e alcinos são permitidas reações [3+2].

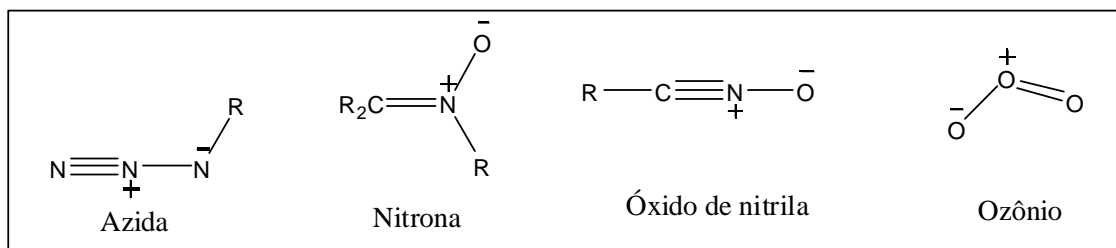


Figura 35 - Grupos funcionais que podem fazer a cicloadição.

Em alguns casos as cicloadições [2+2] são viáveis, particularmente com cetonas (Figura 36).

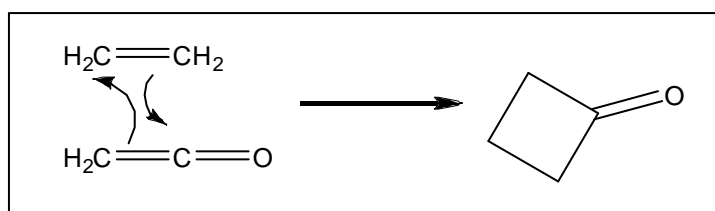


Figura 36 - Exemplo de cicloadição [2+2] com cetonas.

Para sistemas conjugados que possuem de 2 a 6 elétrons π , as possíveis reações de cicloadição podem ser observadas na figura 37⁸².

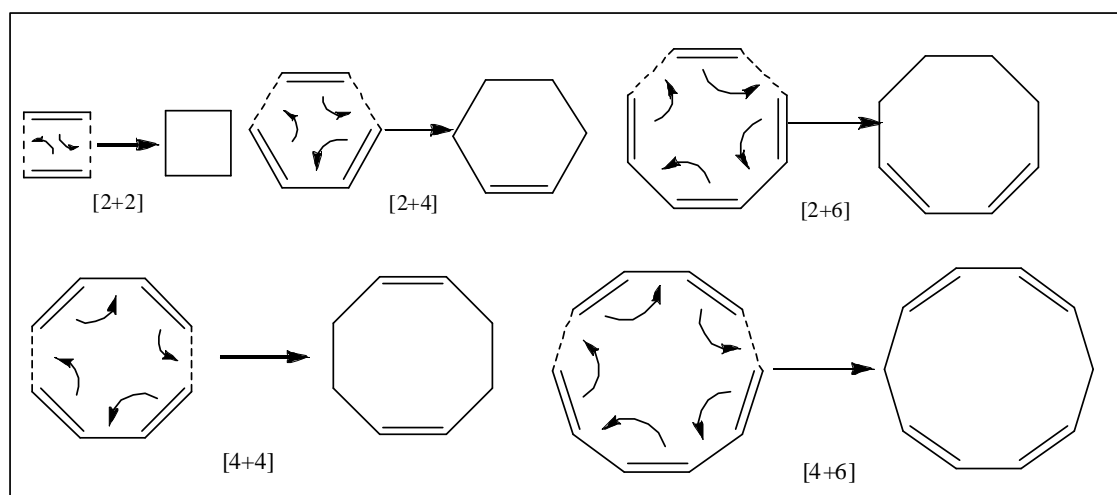


Figura 37 - Combinações de cicloadição para polienos conjugados.

3.9 *Catalisador KF/Al₂O₃*

A aplicação do catalisador KF/Al₂O₃ em síntese orgânica tem gerado novos métodos para um grande conjunto de reações orgânicas. Vários estudos foram publicados sobre as muitas aplicações do KF/Al₂O₃^{90,91}. Blass⁹¹, em 2002, demonstrou o uso do catalisador em uma série de reações envolvendo a formação de ligações carbono-oxigênio, carbono-nitrogênio e carbono-carbono. Como exemplos descritos em seu estudo, têm-se a síntese de éteres, aminas e amidas, epoxidações, fechamento de anéis e cicloadições.

Trata-se de um suporte sólido de caráter básico, obtido a partir da inserção de fluoreto de potássio (KF) em alumina ativada (Al₂O₃). Embora existam variações nos procedimentos experimentais descritos na literatura^{89,92,93}, o procedimento geral de obtenção do catalisador envolve a mistura dos reagentes em água, sob agitação e em temperatura ambiente durante alguns minutos, seguido de aquecimento a vácuo por horas.

O KF/Al₂O₃ foi introduzido pela primeira vez na química orgânica em 1979, quando se mostrou um eficiente indutor de reações de alquilação, nos estudos de Ando e Yamawaki⁹⁴. Possui propriedades interessantes do ponto de vista químico, e a natureza do seu poder catalítico permanece controversa⁹⁵. A reação química da síntese do catalisador é dada pela equação:



Weinstock et al.⁹², demonstraram a presença de íons hexafluoroaluminato por espectroscopia de infravermelho, que também indicava largas bandas de íons carbonato. A adsorção do hidróxido de potássio na superfície do sólido explicou a presença de carbonato, originado da reação do hidróxido com o gás carbônico do ar. O catalisador, quando seco e armazenado em atmosfera de nitrogênio, não gerou carbonatos, enquanto que em atmosfera de gás carbônico gerou formação completa de bicarbonatos.

Além disso, analisando os efeitos catalíticos do sólido em adição de clorofórmio em m-nitrobenzaldeído, Weinstock et al.⁹² chegaram à conclusão que a atividade catalítica do reagente é proveniente da basicidade gerada pelo hidróxido de potássio aderido à superfície do sólido. Quando alumina ativada foi colocada em contato com hidróxido de potássio para gerar um sólido de superfície com basicidade semelhante a do sistema $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, a reação em estudo gerou rendimentos semelhantes. Demais possibilidades também foram testadas, tais como carbonato de potássio e hexafluoroaluminato de potássio, porém não deram rendimentos satisfatórios. Outro ponto importante a se destacar neste estudo é o fato de que o uso de alumina não ativada na produção do catalisador se mostrou insatisfatório.

Por outro lado, Ando et al.⁹⁶ concluíram que o caráter básico do catalisador não é gerado apenas pelo hidróxido. Analisando a basicidade de amostras de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, descobriram que a mesma é bem maior do que seria caso a formação de KOH na superfície do catalisador fosse o único fator de origem do caráter básico. Além disso, sugeriram também que, em catalisadores contendo cargas de KF maiores que 0,6 mmol por grama de alumina ativada, o hidróxido formado seria recoberto por camadas superiores de KF, sendo impossibilitado de promover basicidade. Finalmente, concluíram que o caráter básico do catalisador tem a origem explicada por ao menos três mecanismos: 1- A presença de fluoretos ativos; 2- a presença de íons $[\text{Al}-\text{O}-]$, que liberam hidroxila na presença de água; 3- cooperação entre íons fluoreto e superfície hidratada de alumina.

Baba⁹⁵ trabalhou com a caracterização de vários catalisadores básicos sólidos, entre eles o $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ e observou que a condensação do benzaldeído não foi catalisada por hexafluoroaluminato de potássio puro e ligado em alumina. Hidróxido de potássio carregado em alumina ativada foi menos efetivo que o sistema $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$. Tratamento do catalisador sob calor e vácuo gerou maiores rendimentos nas reações estudadas, porém não ficou claro se isso ocorre devido a eliminação de moléculas adsorvidas (como água e gás carbônico) ou a formação de sítios ativos pela interação do fluoreto de potássio e o suporte sólido de alumina.

Independentemente da origem de sua ação catalítica, o sistema $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ apresenta uma série de vantagens, como promover inúmeras reações orgânicas,

ter alta seletividade, ser barato, não volátil, não inflamável, reciclável e não poluidor, sendo o seu uso ecologicamente correto⁸⁹.

3.10 *Ultrassom*

Irradiação ultrassônica é largamente utilizada na química e no mundo moderno. Desde o SONAR que é um aparelho capaz de medir a topografia do fundo do mar até questões médicas como é o caso da ultrassonografia (ecografia), que é um método de diagnóstico que aproveita o eco produzido pelo som para ver em tempo real as reflexões produzidas pelas estruturas e órgãos do organismo humano. As aplicações químicas se estendem por diversas áreas: química orgânica e organometálica, ciência de materiais, química dos alimentos e pesquisas medicinais⁹⁷. É importante ressaltar que os sistemas químicos com ultrassom não são só afetados pela melhoria da agitação do sistema ou a limpeza de superfícies, mas também envolve um complexo fenômeno físico-químico, o qual é estudado atualmente por diversos pesquisadores⁸³.

O campo de pesquisa que lida com os efeitos e aplicações de ondas ultrassônicas na química é denominado sonoquímica. As ondas ultrassônicas são emitidas numa frequência acima de 20kHz, acima do limite humano para escutar sons. A faixa das frequências ultrassônicas podem ser estendidas até 100MHz, nesta região a reatividade química dos líquidos é especialmente afetada.

A descoberta do ultrassom ocorreu em 1880 por Curie estudando o efeito piezoelétrico⁹⁸. Thornycroft e Barnaby, em 1894, observaram que na propulsão de mísseis lançados pelo destróier uma fonte de vibração era gerada causando implosão de bolhas e /ou cavidades na água⁹⁹. Essa vibração ficou conhecida como cavitação.

Alfredo Loomis e William Richards publicaram o primeiro artigo em 1927 que descrevia a influência do ultrassom nas taxas de reações químicas. Eles trabalharam com frequências na faixa de 100 até 500 kHz, o que era incomum na época, logo isso levou o artigo a atrair a atenção de diversos pesquisadores¹⁰⁰.

3.10.1 Emprego do ultrassom na química

Um exemplo de reação química na qual o ultrassom melhorou o desempenho é a cicloadição de um dieno com o 3-isopropil-1,2-dihidroxibenzeno (Figura 38)⁸⁵.

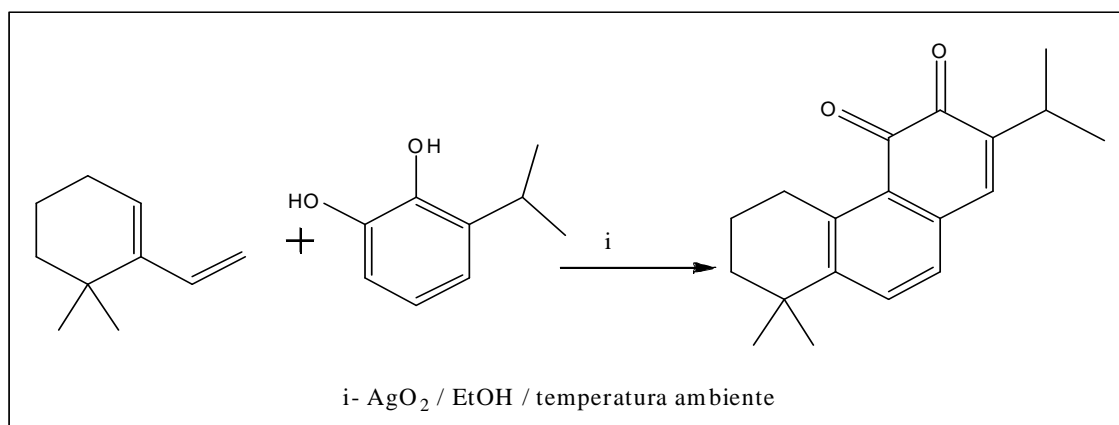


Figura 38 - Exemplo de reação de cicloadição sob sonicação.

Pela tabela 5 observa-se que usando ultrassom além da reação ser mais rápida, obtém-se um rendimento maior do produto¹⁰¹.

Tabela 5 - Comparação de rendimento e de velocidade de reação para os métodos de obtenção sob agitação e sob ultrassom.

Condição	Tempo de reação	Rendimento (%)
Agitação	96 horas	53
Ultrassom	3 horas	93

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 *Materiais*

4.1.1 Equipamentos:

- Aparelho de RMN (RMN)** - Marca: Varian (Modelo: Mercury - 300 MHz)
- Balança analítica** - Marca: Shimadzu (Modelo: AY220)
- Lâmpada de UV** - Marca: Mineralight Lamp (Modelo: UVGL-25)
- Rotaevaporador** - Marca Fisaton (Modelo: 803)
- Placa de Aquecimento** – Marca Fisaton (Modelo: 753A)
- Placa de Aquecimento** – Marca Quimis (Modelo: Q.261.2)
- Banho Maria** – Marca Fisaton (Modelo: 558)
- Forno de Microondas comercial** – Marca: Mallory Speed 600W, 220V
- Ultrassom** – Marca Sonics (Modelo: Kerry Pulsatron PUL60, 220V)

4.1.2 Reagentes:

-**Produto Natural:**

α -Bisabolol fornecido pela farmácia de manipulação Botica Belladonna, localizada na cidade de Lorena, estado de São Paulo, com pureza de 93%.

-**Catalisadores/Catalisador de Transferência de Fase (PTC):**

Brometo de N-Cetil-N,N,N-trimetil Amônio, 99%, (CETABr; PM=364,45g) - Aldrich; 4-Dimetilaminopiridina, 99%, (DMAP; PM=122,17g) – Aldrich; Alumina

neutra ativada – Aldrich, Fluoreto de potássio – Synth, Cloreto de zinco anidro, 99,9% (ZnCl_2 ; PM= 136,29g) – Aldrich.

-Agente Oxidante:

Trióxido de cromo em escamas, 99%, (PM=99,99g) – Vetec; Hidroperóxido de terc-butila, 50% (TBHP; PM=90,12g), estabilizado com ftalato de dimetila - Akzo Nobel; Hidroperóxido de terc-butila 70% aquoso (TBHP;PM=90,12g) – Aldrich; Dióxido de selênio, 98% (PM=110,96g) – Vetec.

-Ácidos:

Ácido Acético glacial, 99,7% (PM=60,05g) – Synth, Anidrido Acético, 97% (PM=102,09g) – Cinética Química LTDA.

-Solventes PA:

Diclorometano, 99% (PM=84,93g - Isofar); Acetato de etila, 99% (PM=88,11g) – Synth; Isoexano, 99% (PM=86,18g -Servatis); Acetonitrila, 99% (PM=41,04g) – Acros Organics, Acetato de sódio, 99% (PM=82,03g) – Synth.

-Outros Reagentes: Bicarbonato de sódio, 99,5% (PM=84,01g - Vetec); Iodo Ressublimado, 99,7% (PM=253,81g) – Vetec; Sulfato de Sódio Anidro - Vetec; Anidrido Acético, 97%, (PM=102,09g) – Vetec; Clorofórmio, 99,7% (PM=120,38g) – Aldrich; Álcool Benzílico, 99% (PM=108,14g) – Riedel-De Haen Química do Brasil Ltda, Ácido 3-cloro-perbenzóico, 70% (mCPBA, PM= 171,57g) – Aldrich; Celite - Aldrich (adsorvente para remoção de cátions metálicos).

-Reveladores: Luz Ultravioleta, vapores de iodo ressublimado, sulfato cérico e ácido sulfúrico concentrado.

-Cromatografia:

Cromatografia em camada fina - Cromatofolhas de Al com sílica Gel 60 F254 – Merck; Cromatografia em Coluna - Sílica Gel, 70-230Mesh, 60A – Aldrich.

4.2 Métodos

Todos os resíduos produzidos nas reações foram armazenados em locais apropriados, seguindo o conceito de Química Verde.

4.2.1 Oxidação do (-)- α -Bisabolol

4.2.1.1 Oxidação do (-)- α -Bisabolol usando CrO_3

O esquema geral da reação é apresentado na figura 39:

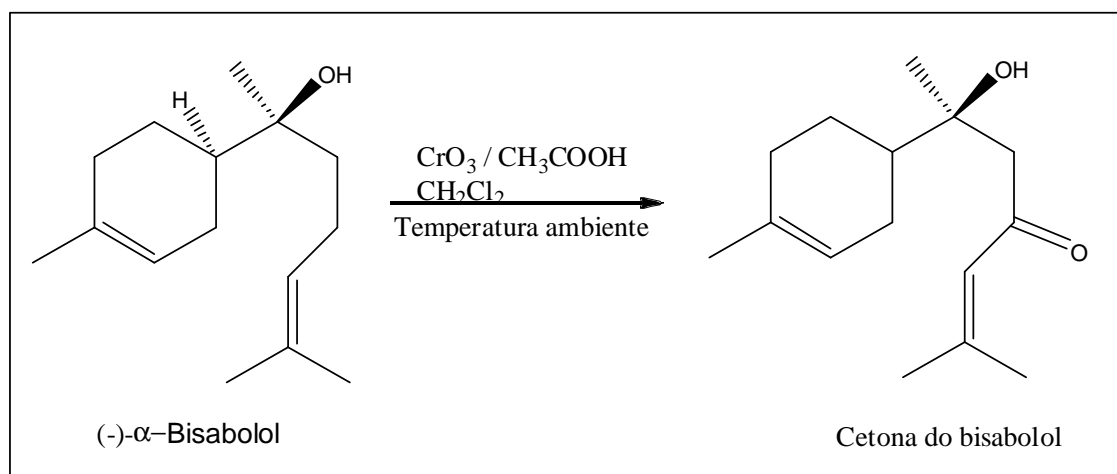


Figura 39 - Oxidação com trióxido de cromo.

Procedimentos para a reação sob agitação magnética

Em um balão de fundo redondo de 50mL, munido com barra magnética e sob atmosfera inerte, colocou-se 0,597g (2,5 mmol) de bisabolol 93% e 40mL de ácido acético glacial 99,7%. Adicionou-se lentamente 0,508g (5 mmol) de trióxido de cromo(CrO_3) 99,9% previamente triturado. A reação foi mantida sob agitação, em temperatura ambiente, durante 5 horas, e monitorada por CCF.

Após o término da reação, adicionou-se 30mL de água destilada, a fase orgânica foi extraída com diclorometano (3x30mL). As fases orgânicas

combinadas foram lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3), que deve ser adicionado lentamente (a adição rápida pode causar o transbordamento na vidraria porque há formação do gás carbônico devido a presença do ácido acético) até não haver mais formação de CO_2 . Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e evaporou-se a 45°C em evaporador rotativo.

Procedimentos para a reação no ultrassom

Em um balão de fundo redondo de 50mL, sob atmosfera inerte e temperatura ambiente, colocou-se 0,597g (2,5 mmol) de bisabolol 93% e 40mL de ácido acético glacial 99,7%. Adicionou-se lentamente 0,508g (5 mmol) de trióxido de cromo(CrO_3) 99,9% previamente triturado. Em seguida, colocou-se a reação sob efeito de ondas ultrassônicas (banho, 20KHz), durante 3 horas e monitorada por CCF.

Após o término da reação, adicionou-se 30mL de água destilada, a fase orgânica foi extraída com diclorometano (3x30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3), que deve ser adicionado lentamente (a adição rápida pode causar o transbordamento na vidraria porque há formação do gás carbônico devido a presença do ácido acético) até não haver mais formação de CO_2 . Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e evaporou-se a 45°C em evaporador rotativo.

4.2.1.2 Oxidação do (-)- α -Bisabolol usando TBHP e CrO_3

4.2.1.2.1 Reações com TBHP 50% em ftalato de dimetila

O esquema geral da reação é apresentado na figura 40:

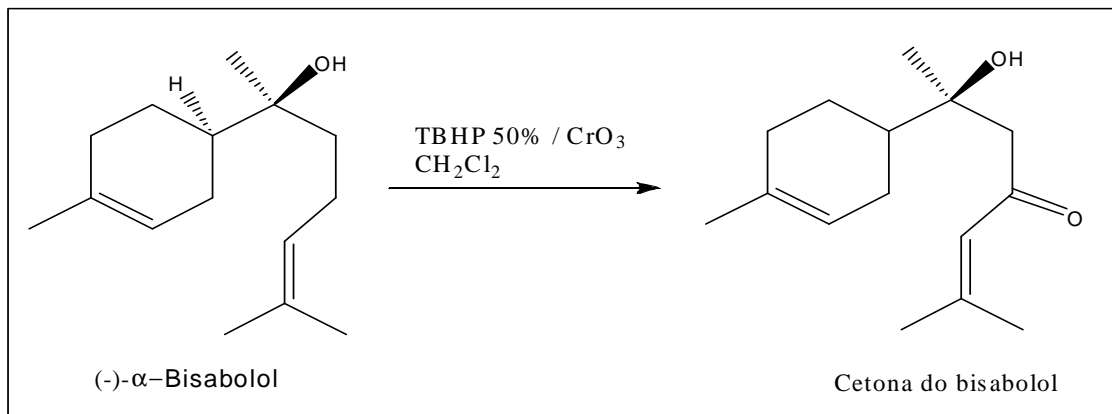


Figura 40 - Oxidação com TBHP 50% em ftalato de dimetila.

Procedimentos para a reação sob agitação magnética

Em um balão de fundo redondo de 50mL, munido com barra magnética, banho-maria atmosfera inerte e temperatura ambiente, colocou-se 0,01g (0,1 mmol) de trióxido de cromo (CrO_3) 99,9% e 5mL de diclorometano (CH_2Cl_2). Adicionou-se lentamente, para evitar o rápido aquecimento, 3,192g (17,5 mmol) de hidroperóxido de terc-butila (TBHP) 50% estabilizado em ftalato de dimetila. Deixou-se em agitação por 5 minutos e em seguida adicionou-se 0,597g (2,5 mmol) de bisabolol 93%.

A reação foi monitorada por CCF e após 24 horas de agitação, a mistura foi filtrada a vácuo em uma placa sinterizada com celite. O solvente, diclorometano (CH_2Cl_2), foi evaporado à 45°C em evaporador rotativo.

Procedimentos para a reação no ultrassom

Em um balão de fundo redondo de 50mL, munido com barra magnética, banho-maria, atmosfera inerte e temperatura ambiente, colocou-se 0,01g (0,1 mmol) de trióxido de cromo (CrO_3) 99,9% e 5mL de diclorometano (CH_2Cl_2). Adicionou-se lentamente, para evitar o rápido aquecimento, 3,192g (17,5 mmol) de hidroperóxido de terc-butila (TBHP) 50% estabilizado em ftalato de dimetila. Deixou-se em agitação por 5 minutos e em seguida adicionou-se 0,597g (2,5 mmol) de bisabolol 93%. Depois de 5 minutos sob agitação, a reação foi colocada sob efeito de ondas ultrassônicas (banho, 20KHz), durante 2 horas e meia e monitorada por CCF.

Após o término da reação, a mistura foi filtrada a vácuo em uma placa sinterizada com celite. O solvente, diclorometano (CH_2Cl_2), foi evaporado à 45°C em evaporador rotativo.

Procedimentos para a reação sob micro-ondas

Em um balão de fundo redondo de 50mL, munido com barra magnética, banho-maria, atmosfera inerte e temperatura ambiente, colocou-se 0,01g (0,1 mmol) de trióxido de cromo (CrO_3) 99,9% e 5mL de diclorometano (CH_2Cl_2). Adicionou-se lentamente, para evitar o rápido aquecimento, 3,192g (17,5 mmol) de hidroperóxido de terc-butila (TBHP) 50% estabilizado em ftalato de dimetila. Deixou-se em agitação por 5 minutos e em seguida adicionou-se 0,597g (2,5 mmol) de bisabolol 93%. Depois de 5 minutos sob agitação, a reação foi levada ao forno micro-ondas, onde se realizou 4 séries de 2 minutos, com intervalos de 5 minutos para esfriar o balão.

Após o término da reação, esperou-se o balão esfriar a temperatura ambiente. Em seguida a mistura foi filtrada a vácuo numa placa sinterizada com celite. O solvente, diclorometano (CH_2Cl_2), foi evaporado à 45°C em evaporador rotativo.

4.2.1.2.2 Reação com TBHP 70% em água

O esquema geral da reação é apresentado na figura 41:

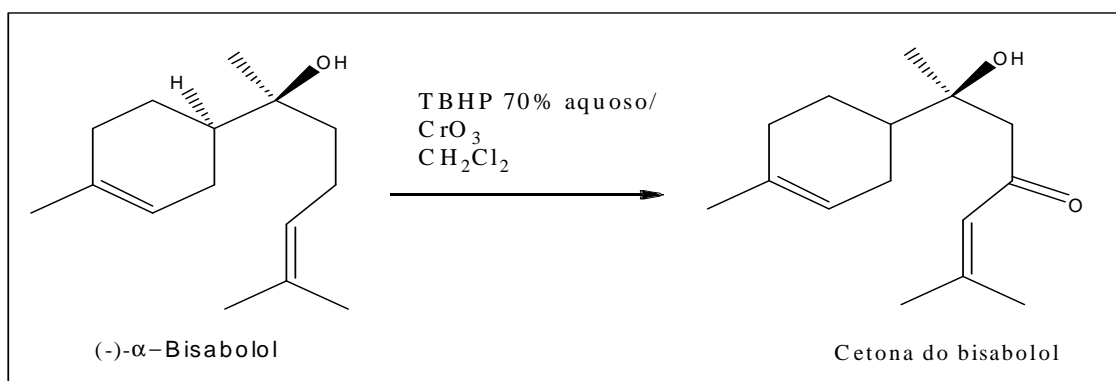


Figura 41 - Oxidação com TBHP 70% em água.

Procedimentos

Em um balão de fundo redondo de 50mL, munido com barra magnética, banho-maria, atmosfera inerte e temperatura ambiente, colocou-se 0,08g (0,08 mmol) de trióxido de cromo (CrO_3) 99,9% e 10mL de diclorometano (CH_2Cl_2). Adicionou-se lentamente, para evitar o rápido aquecimento, 1,801g (14 mmol) de hidroperóxido de terc-butila (TBHP) 70% em água. Deixou-se em agitação por 5 minutos e em seguida adicionaram-se 0,444g (2 mmol) de bisabolol 93% e 5mL de diclorometano (CH_2Cl_2), para facilitar a solubilização do reagente .

A reação foi monitorada por CCF e após 24 horas sob agitação, a mistura foi filtrada a vácuo numa placa sinterizada com celite. Secou-se a solução com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4). O solvente, diclorometano (CH_2Cl_2), foi evaporado à 45°C em evaporador rotativo.

4.2.1.3 Oxidação do (-)- α -Bisabolol usando TBHP e SeO_2

O esquema geral da reação é apresentado na figura 42:

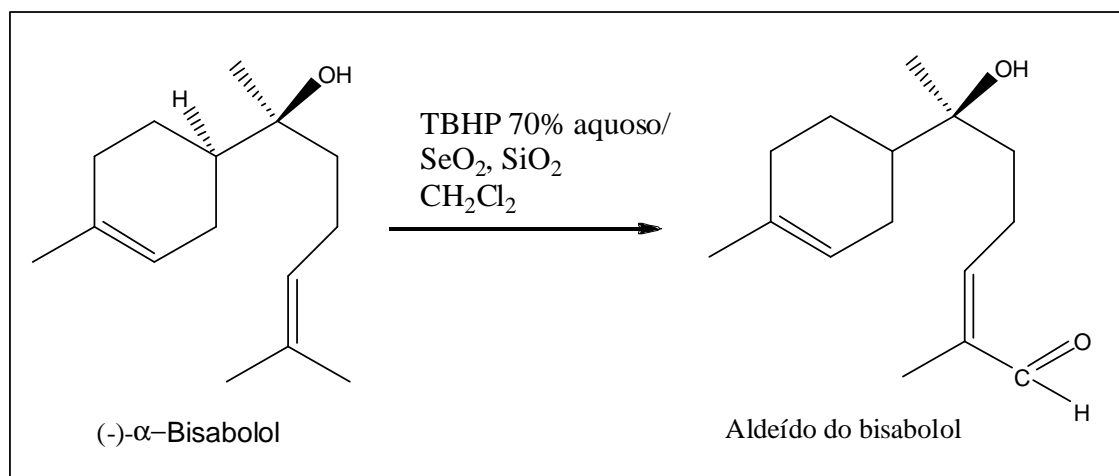


Figura 42 - Oxidação com TBHP 70% em água e dióxido de selênio.

Procedimentos para a reação sob micro-ondas

Em um balão de fundo redondo de 50mL, sob atmosfera inerte, colocou-se 0,374g (1,6 mmol) de bisabolol 93%, 0,09g (0,8 mmol) de dióxido de selênio (SeO_2) 98% e 0,29g (2,24 mmol) de hidroperóxido de terc-butila (TBHP) 70% em água. Adicionou-se 1mL de diclorometano (CH_2Cl_2) e 0,5g de sílica (SiO_2). Deixou-se reagir no forno de micro-ondas por 10 minutos.

Após o término da reação, adicionou-se 20mL de diclorometano (CH_2Cl_2) e a mistura foi filtrada em filtro de papel. O filtrado foi lavado com solução de NaOH 10% e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e evaporada à 45°C em evaporador rotativo.

Procedimentos para a reação sob agitação magnética

Em um balão de fundo redondo de 50mL, munido com barra magnética, sob atmosfera inerte e temperatura ambiente, colocou-se 0,374g (1,6 mmol) de bisabolol 93%, 0,09g (0,8 mmol) de dióxido de selênio (SeO_2) 98% e 0,29g (2,24 mmol) de hidroperóxido de terc-butila (TBHP) 70% em água. Adicionou-se 1mL de diclorometano (CH_2Cl_2) e 0,5g de sílica (SiO_2). A reação foi monitorada por CCF e mantida por 24 horas sob agitação.

Após o término da reação, adicionou-se 20 mL de diclorometano (CH_2Cl_2) e a mistura foi filtrada em filtro de papel. O filtrado foi lavado com solução de NaOH 10% e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e evaporada à 45°C em evaporador rotativo.

Procedimentos para a reação no ultrassom

Em um balão de fundo redondo de 50mL, sob atmosfera inerte e temperatura ambiente, colocou-se 0,374g (1,6 mmol) de bisabolol 93%, 0,09g (0,8 mmol) de dióxido de selênio (SeO_2) 98% e 0,29g (2,24 mmol) de hidroperóxido de terc-butila (TBHP) 70% em água. Adicionou-se 1mL de diclorometano (CH_2Cl_2) e 0,5g de sílica (SiO_2). A reação foi colocada sob efeito de ondas ultrassônicas e monitorada por CCF durante 2 horas e meia.

Após o término da reação, adicionou-se 20 mL de diclorometano (CH_2Cl_2) e a mistura foi filtrada em filtro de papel. O filtrado foi lavado com solução de NaOH 10% e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e evaporada à 45°C em evaporador rotativo.

4.2.2 Reação de cicloadição [1+2]

Procedimentos utilizando catalisador Brometo de N-Cetil-N,N,N-trimetilamônio (CETABr)

Em um balão de fundo redondo de 50mL, equipado com barra magnética e sob atmosfera inerte, colocou-se 2,113g (9,5 mmols) de Bisabolol 93%, 0,032g de CETABr 99% e 4,33 mL (54,125 mmols) de clorofórmio (CH_2Cl_2) 99,9%. A mistura foi homogeneizada por 10 minutos sob agitação vigorosa e adicionou-se, gota a gota, 4,6 mL de solução de hidróxido de sódio a 50% (Figura 43).

Concluída a adição, aqueceu-se a reação a 50°C por quatro horas. Após o término da reação, resfriou-se o balão à temperatura ambiente e o meio foi acidificado com solução de ácido sulfúrico a 10%. A fase orgânica foi extraída com diclorometano (3x10mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e evaporou-se à 45°C em evaporador rotativo.

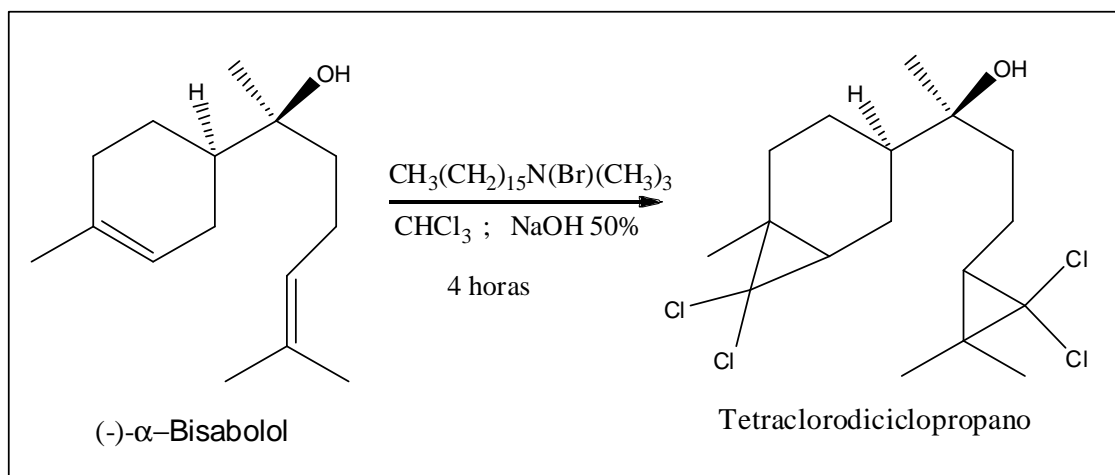


Figura 43 - Cicloadição [1+2] com CETABr.

Procedimentos para a preparação do catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$

O catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ foi obtido diretamente após a preparação da alumina básica ativada. No mesmo balão onde a alumina encontra-se (cerca de 30g de reagente), colocou-se 43,1mL (medidos em proveta graduada) de solução saturada de fluoreto de potássio, que continha cerca de 24,5g do sal. Adicionou-

se uma barra magnética ao sistema e, sob atmosfera de nitrogênio e em temperatura ambiente, a mistura é colocada sob agitação por 10 minutos.

A suspensão obtida foi colocada em micro-ondas até evaporação de toda água. O catalisador seco foi guardado em dessecador com sílica azul e após resfriamento em temperatura ambiente estava pronto para ser utilizado.

Procedimentos utilizando catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ no ultrassom

Em um balão de fundo redondo de 50mL, sob atmosfera inerte e temperatura ambiente, colocou 0,119g (0,5 mmol) de bisabolol 93% e 1g de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$. Adicionou-se 3mL de acetonitrila (CH_3CN). Em seguida, adicionou-se lentamente 0,16 mL (2 mmol) de clorofórmio (CH_2Cl_2) 99,9%. A reação foi colocada sob efeito de ondas ultrassônicas e monitorada por CCF durante 1 hora (Figura 44).

Após o término da reação, adicionou-se 20mL de diclorometano (CH_2Cl_2) e a mistura foi filtrada em filtro de papel. O filtrado foi evaporado à 45°C em evaporador rotativo.

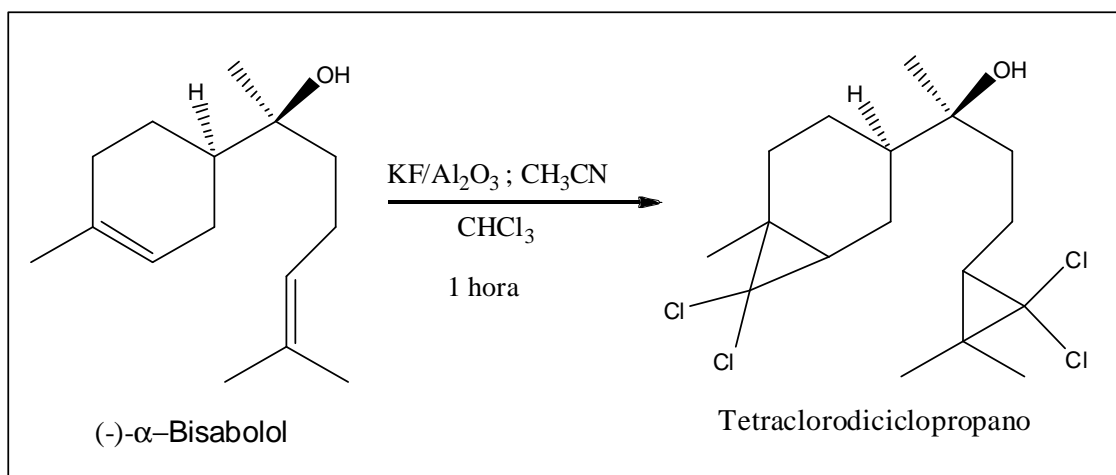


Figura 44 - Cicloadição [1+2] com $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$.

Procedimentos utilizando catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ no agitador magnético

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, munido com barra magnética, sob atmosfera inerte e temperatura ambiente, colocou-se 0,119g (0,5 mmol) de bisabolol 93% e 1g de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$. Adicionou-se 3mL de acetonitrila (CH_3CN). Em

seguida, adicionou-se lentamente 0,16mL (2 mmol) de clorofórmio (CH_3Cl) 99,9%. A reação foi mantida sob agitação durante 3 horas e monitorada por CCF.

Após o término, adicionou-se 20mL de diclorometano (CH_2Cl_2) e a mistura foi filtrada em filtro de papel. O filtrado foi evaporado à 45°C em evaporador rotativo.

4.2.3 Alquilação do tetraclorodidiciclopropano do bisabolol

Procedimentos

Em um balão de fundo redondo de 50mL, munido com barra magnética e sob atmosfera inerte, colocou-se 0,194g (0,5 mmol) do tetraclorodidiciclopropano do bisabolol e 0,5g de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$. Em seguida, adicionaram-se 1mL de acetonitrila (CH_3CN) e 0,41mL (4 mmol) de álcool benzílico ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$) 99,8%. A reação foi mantida sob agitação, a 50°C, durante 72 horas e monitorada por CCF.

Após o término, adicionou-se 20mL de diclorometano (CH_2Cl_2) e a mistura foi filtrada em filtro de papel. O filtrado foi lavado com NaOH 10%. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e evaporou-se à 45°C em evaporador rotativo (Figura 45).

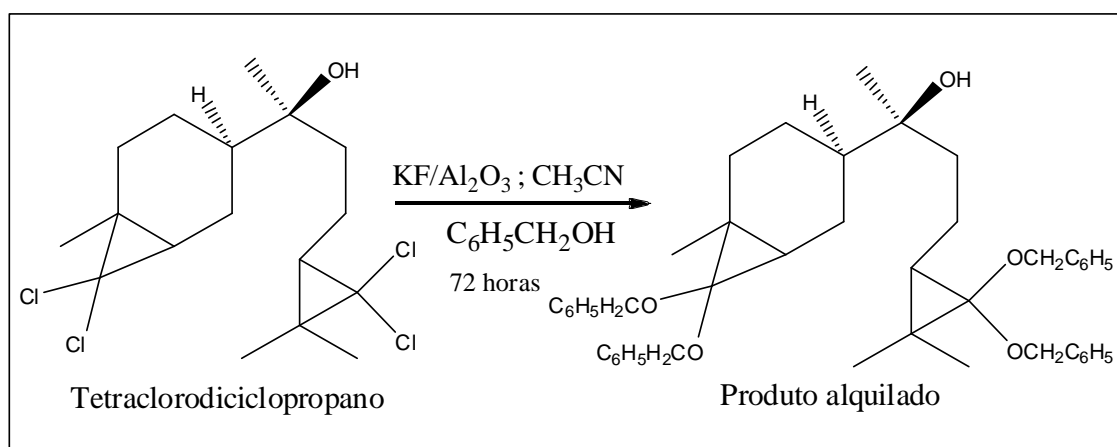


Figura 45 - Alquilação do tetraclorodidiciclopropano do bisabolol.

4.2.4 Reação de Epoxidação do bisabolol

Procedimentos utilizando o ácido m-Cloroperbenzóico [mCPBA]

Em um balão fundo redondo de 50mL, equipado com funil de adição, barra magnética e à temperatura ambiente, colocou-se 0,333g (1,5 mmol) de bisabolol, 93% e 8,4mL de diclorometano. Resfriou-se a mistura de reação a 0°C, com banho de gelo, e adicionou-se lentamente, durante aproximadamente 15 minutos, 0,554g (2,25 mmol) de *m*CPBA 70%. Após a adição, deixou-se a temperatura atingir a temperatura ambiente e manteve-se sob agitação durante 24 horas monitorando por CCF.

Após o término da reação, adicionou-se 5mL de diclorometano e filtrou-se a mistura de reação em papel de filtro. O filtrado foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e evaporou-se à 45°C em evaporador rotativo (Figura 46).

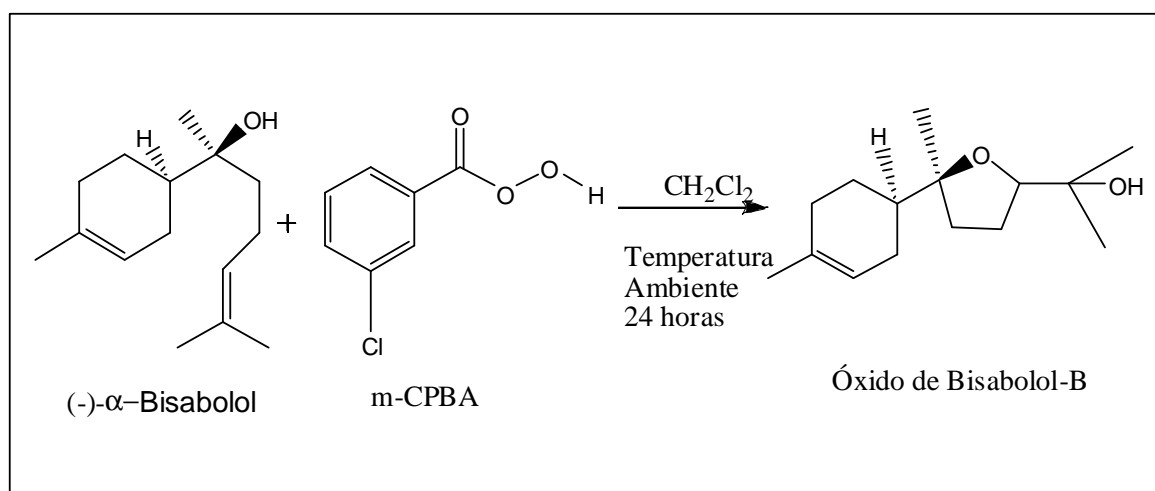


Figura 46 - Epoxidação com *m*-CPBA.

Procedimentos utilizando o TBHP 70% aquoso

Em um balão fundo redondo de 50mL, equipado com funil de adição, barra magnética e à temperatura ambiente, colocou-se 0,111g (0,5 mmol) de bisabolol,

93% e 5mL de diclorometano. Adicionou-se lentamente 0,5mL (3,5 mmol) de TBHP 70%. A reação foi mantida sob agitação durante 24 horas e monitorada por CCF.

Após o término, a fase orgânica foi extraída com diclorometano (3x5 mL), lavada com água e solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) para eliminar-se o resíduo de peróxido. Separou-se as fases, e secou a fase orgânica com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) (Figura 47). Por fim, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo, à 45°C.

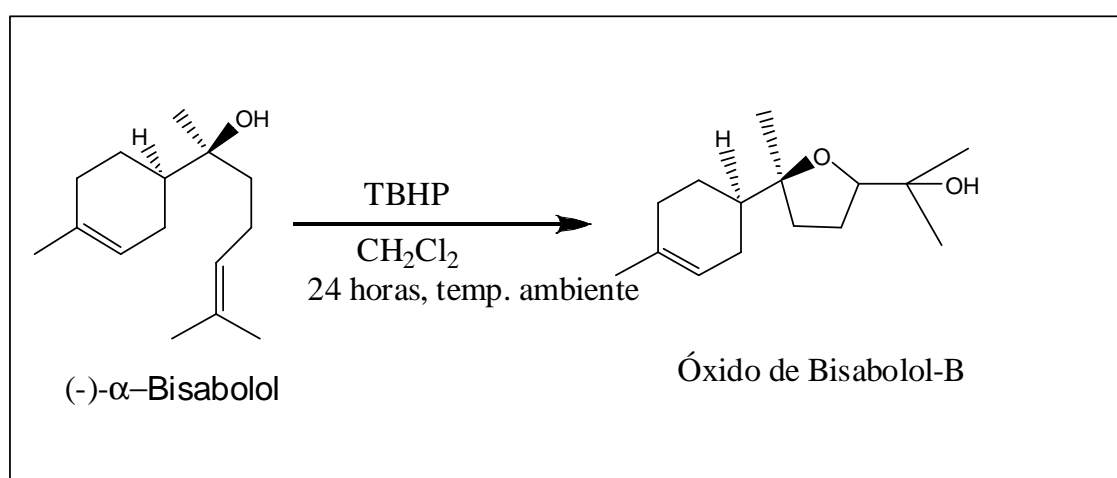


Figura 47 - Epoxidação com TBHP.

4.2.5 Reação de acetilação do (-)- α -Bisabolol

Procedimentos com dimetilamino-piridina (DMAP)

Em um balão de fundo redondo de 50mL, munido com barra magnética e sob atmosfera inerte, colocou-se 0,223g (1 mmol) de bisabolol a 93%, 5mL (53 mmols) anidrido acético 97%. Adicionou-se 0,03g de dimetilamino-piridina (DMAP). A solução foi aquecida a 120°C durante 4 horas e monitorada por CCF (Figura 48).

Após o término da reação o balão foi resfriado à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 20mL de solução de acetato de etila 99% e a mistura

foi agitada em um ambiente bifásico com solução aquosa saturada de NaHCO_3 durante uma noite. Após extração com acetato de etila (3 x 20mL), as fases orgânicas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de NaCl e secas sobre Na_2SO_4 . Após filtração, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo, à 70°C .

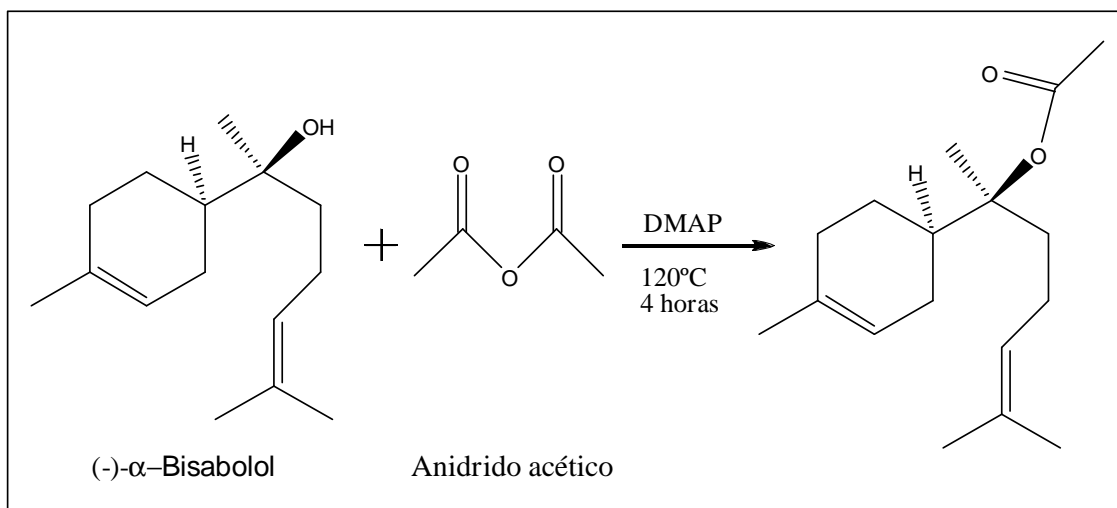


Figura 48 - Acetilação do bisabolol.

Procedimentos com cloreto de zinco (ZnCl_2)

Em um balão de fundo redondo de 100mL, munido com barra magnética, sob atmosfera inerte e temperatura ambiente, colocou-se 0,2mL de ácido acético glacial 99%, 0,057g de acetato de sódio 99%, 0,220g de cloreto de zinco anidro 99% e 20mL de anidrido acético 97%. Deixou-se em agitação até formar uma solução homogênea, e em seguida adicionou-se 0,490g (2,2 mmols) de bisabolol a 93%. A solução foi mantida sob agitação durante 12 horas e monitorada por CCF.

Após o término, adicionou-se 20mL de diclorometano e lavou-se a mistura com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3). Separou-se as fases com auxílio de um funil de separação, e secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4). Por fim, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo, à 45°C .

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Oxidação do (-)- α -Bisabolol

A caracterização dos compostos oxidados produzidos foram realizadas pela análise de seus espectros de RMN de ^{13}C (apt – teste dos hidrogênios ligados - distingue os grupos CH_3 , CH_2 , CH , C-quaternário), observando-se especialmente o deslocamento do carbono quaternário da função $\text{C}=\text{O}$ geralmente acima de 170 ppm.

Como se trata de uma molécula grande e com possibilidade de subprodutos, a melhor visualização das reações pode ser feita se observar primeiro o RMN do bisabolol puro usado nas reações (Figura 49).

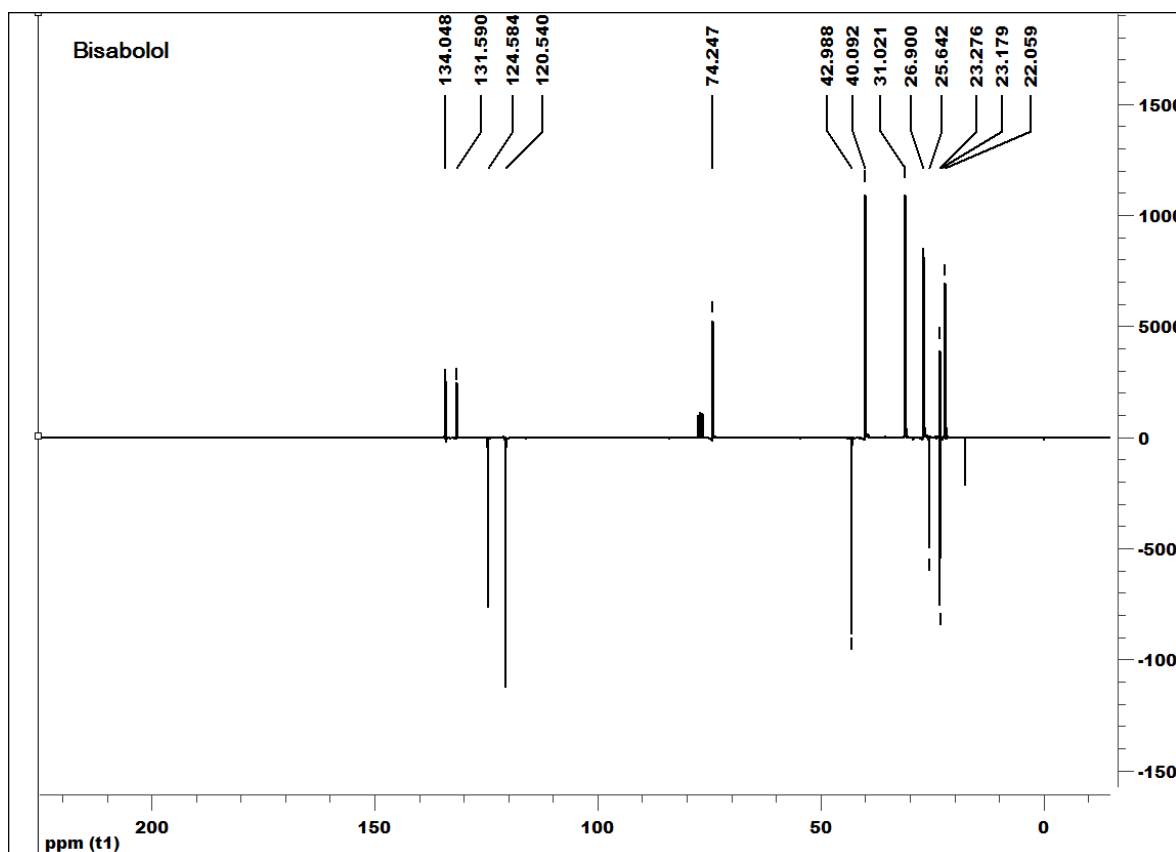


Figura 49 - RMN do bisabolol puro.

Dados espectroscópicos: RMN apt (CDCl_3 , δ ppm, 75MHz):134,04 ppm (Cq); 131,59 ppm (Cq); 124,58 ppm (CH); 120,54 (CH) ; 74,24 ppm (CH_2), 42,98 ppm (CH); 40,09 ppm (CH_2); 31,02 ppm (CH_2); 26,90 ppm (CH_2); 25,64 ppm (2 grupos CH_3); 23,27 ppm (CH_2); 23,17 ppm (2 grupos CH_3); 22,05 ppm (CH_2).

5.1.1 Oxidação alílica com CrO_3 :

A oxidação alílica do bisabolol empregando trióxido de cromo (CrO_3) e ácido acético glacial foi realizada usando a metodologia de Dakir et al.⁸⁴ como modelo. No seu experimento a molécula oxidada era também um sesquiterpeno, entretanto sua estrutura molecular só possui uma insaturação e nenhum grupo hidroxila na cadeia (Figura 50).

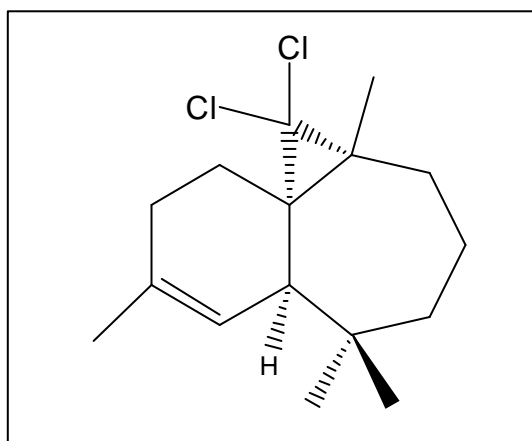


Figura 50 - Sesquiterpeno β -Himachaleno.

Seguindo a referência de Dakir, o primeiro experimento foi realizado a temperatura ambiente e durante 2 horas. Entretanto para o caso do Bisabolol, foi observado que em 2 horas não houve reação. Portanto, para investigar esta reação de oxidação alílica foi montada uma tabela com diversas condições de reação (Tabela 6).

Tabela 6 - Condições de reação.

<i>Oxidação Alílica com CrO₃</i>				
Reação	Meio	Solvente	Tempo	Temperatura*
1	Agitador magnético	Ácido acético glacial	2 horas	Ambiente
2	Agitador magnético	Ácido acético glacial	5 horas	Ambiente
3	Agitador magnético	Diclorometano	5 horas	Ambiente
4	Agitador magnético	Ácido acético glacial	10 horas	Ambiente
5	Agitador magnético	Ácido acético glacial	24 horas	Ambiente
6	Ultrassom	Ácido acético glacial	3 horas	Ambiente

*Faixa de temperatura ambiente: 25°C ~ 30°C

Para todas as reações, a proporção de Bisabolol para trióxido de cromo foi mantida em 1:2 (2,5 mmols bisabolol: 5mmols de CrO₃). Observou-se que as reações foram difíceis de serem acompanhadas por cromatografia em camada fina (CCF), foi observado o desaparecimento parcial do Bisabolol e não houve aparecimento de produto na placa cromatográfica, tanto na luz de ultravioleta como no vapor de iodo ressublimado, o que torna difícil o monitoramento da reação.

A reação 1 foi analisada e mostrou que não houve conversão do Bisabolol no produto.

Na reação 2 aumentou-se o tempo de reação para 5 horas, o espectro analisado indicou que houve reação devido ao aparecimento de um pico de carbono quaternário na região de 176 ppm, o qual é característico da função C=O (Figura 51).

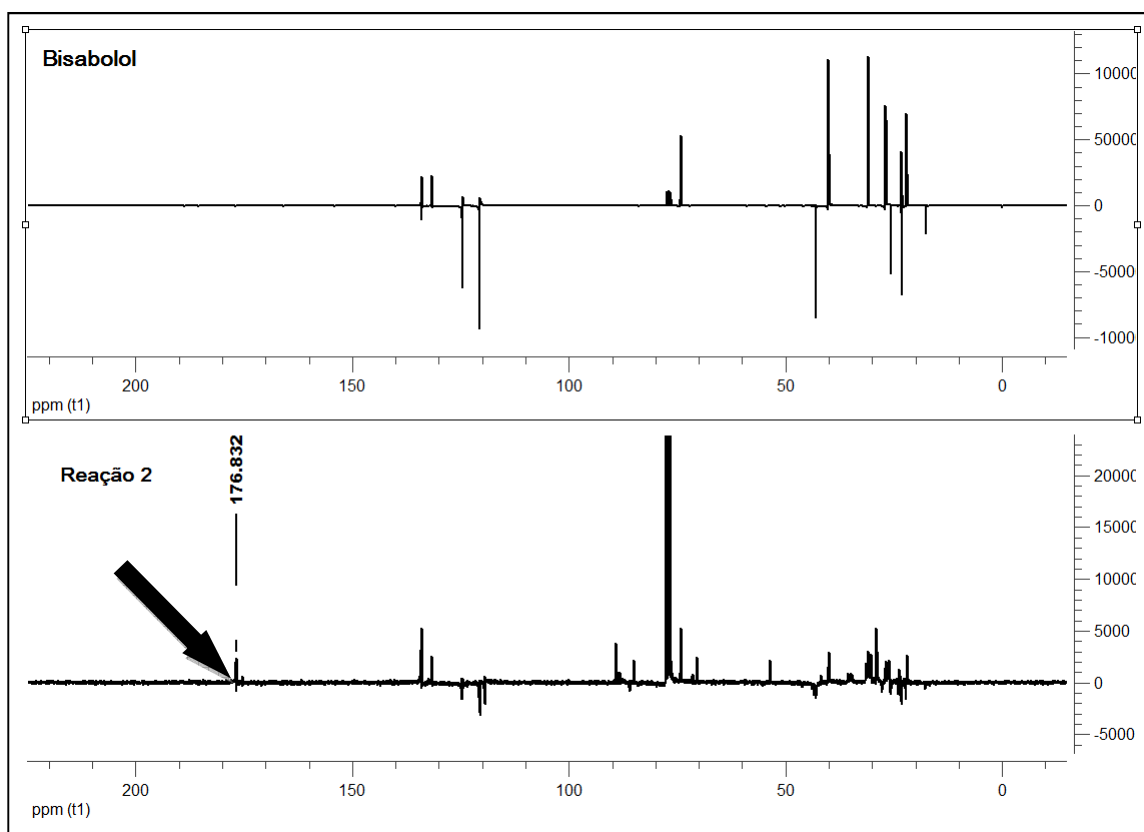


Figura 51 - Comparação entre Bisabolol e Reação 2.

Esta reação foi submetida a um processo de purificação em coluna de sílica, eluída inicialmente com 70 mL de solução de isohexano 99%. Em seguida, duas combinações de soluções de isohexano e acetato de etila, 70 mL de cada, foram usadas na coluna (10mL: 0,5mL e 10mL: 1mL respectivamente), e por fim 70mL de solução de acetato de etila 99%. As amostras obtidas foram analisadas por RMN.

Os compostos encontrados nos espectros de RMN de ^{13}C das amostras extraídas da coluna foram o próprio bisabolol e também uma molécula com um pico na região de carbonila (C=O) próximo de 170 ppm. Esperava-se encontrar a cetona do bisabolol, de acordo com a simulação do RMN (Apêndice C). Entretanto, após análise, concluiu-se que a molécula obtida é o Deodarone (tetraidro-2,2,6-trimetil-6-(4-metil-3-cicloexen-1-il)-4H-piran-4-ona). Este resultado vai de acordo com o artigo de Gopichand e Chakravarti¹⁰², onde concluíram que existe uma facilidade na transformação da cetona para o Deodarone quando em contato com uma solução ácida em um meio homogêneo. Como a reação foi

realizada com ácido acético glacial, ela não terminou na cetona, e sim na transformação da cetona do bisabolol no Deodarone (Figura 52).

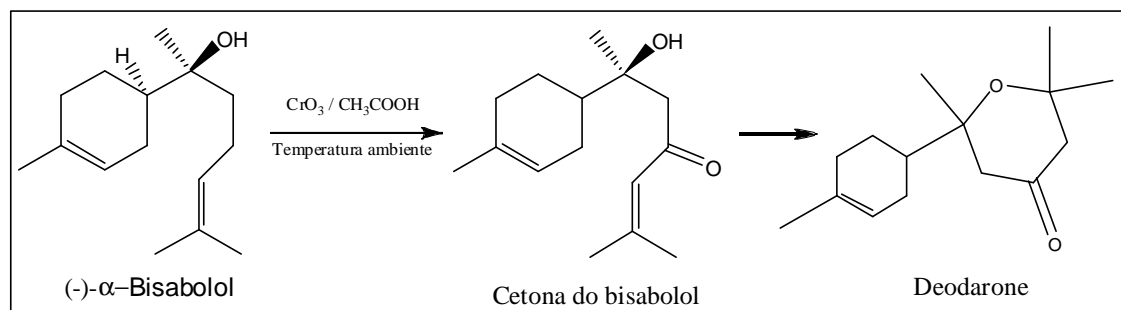


Figura 52 - Síntese do Deodarone

O Deodarone é um produto natural e pode ser extraído da madeira *Cedrus deodara*, é muito usado nos problemas gástricos, como úlceras, além de ser anti-inflamatório e antibacteriano¹⁰³. No nosso caso, ele foi obtido a partir do rearranjo da cetona alílica da dupla acíclica do bisabolol. Este rearranjo ocorre quando se tem prótons livres no meio reacional, ou seja, há um ataque do oxigênio da hidroxila na dupla ligação terminal, isto acaba fechando um heterociclo de 6 átomos.

Dados espectroscópicos do Deodarone: RMN apt (CDCl_3 , δ ppm, 75MHz): 176,76 ppm (Cq; Cq=O); 134,29 ppm (Cq); 119,42 ppm (CH); 89,03 ppm (Cq); 43,38 ppm (CH), 31,36 ppm (CH_2); 30,33 ppm (CH_2); 28,99 ppm (CH_2); 26,21 ppm (CH_2); 23,69 ppm (CH_2); 23,28 ppm (2 grupos CH_3); 22,17 ppm (2 grupos CH_3). (Figura 53).

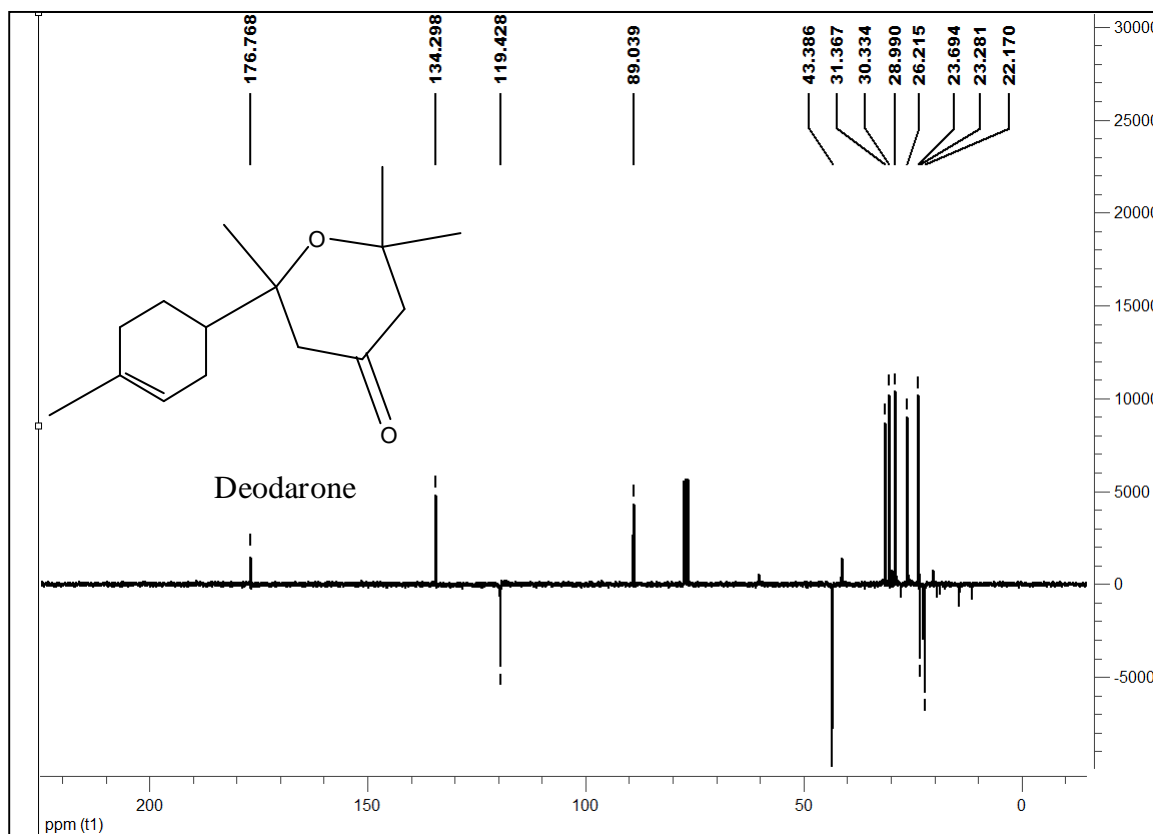


Figura 53 – RMN do Deodarone purificado em coluna de sílica.

A massa de produto bruto obtido logo após o tratamento da reação foi de 0,524g. As quantidades obtidas na coluna de sílica foram usadas para determinar o rendimento da reação. Após a purificação obteve-se 0,131g de Deodarone (PM=236,349 g/mol) e 0,1282g de Bisabolol livre. Abaixo segue o cálculo do rendimento para o Deodarone.

Descontando a massa de bisabolol que foi recuperada na coluna, obteve-se a massa de bisabolol que reagiu: $0,597\text{g} - 0,1282\text{g} = 0,4688\text{g}$ (2,108 mmols bisabolol)

$$2,108 \text{ mmols} \times 0,2363 \text{ g/mmol} = 0,4981\text{g} - 100\% \text{ rendimento}$$

$$0,131\text{g} - x \quad x=26,3\% \text{ rendimento}$$

A porcentagem de bisabolol que não reagiu em relação à massa de bisabolol inicial (0,597g) foi de 21,47%.

Na reação 3 houve a tentativa de trocar o ácido acético glacial pelo diclorometano mantendo-se 5 horas de reação e temperatura ambiente. Deste modo evitar-se-ia que o bisabolol oxidado para cetona, fosse transformado na

molécula do Deodarone. Entretanto, foi observado após análise que não houve reação (Figura 54).

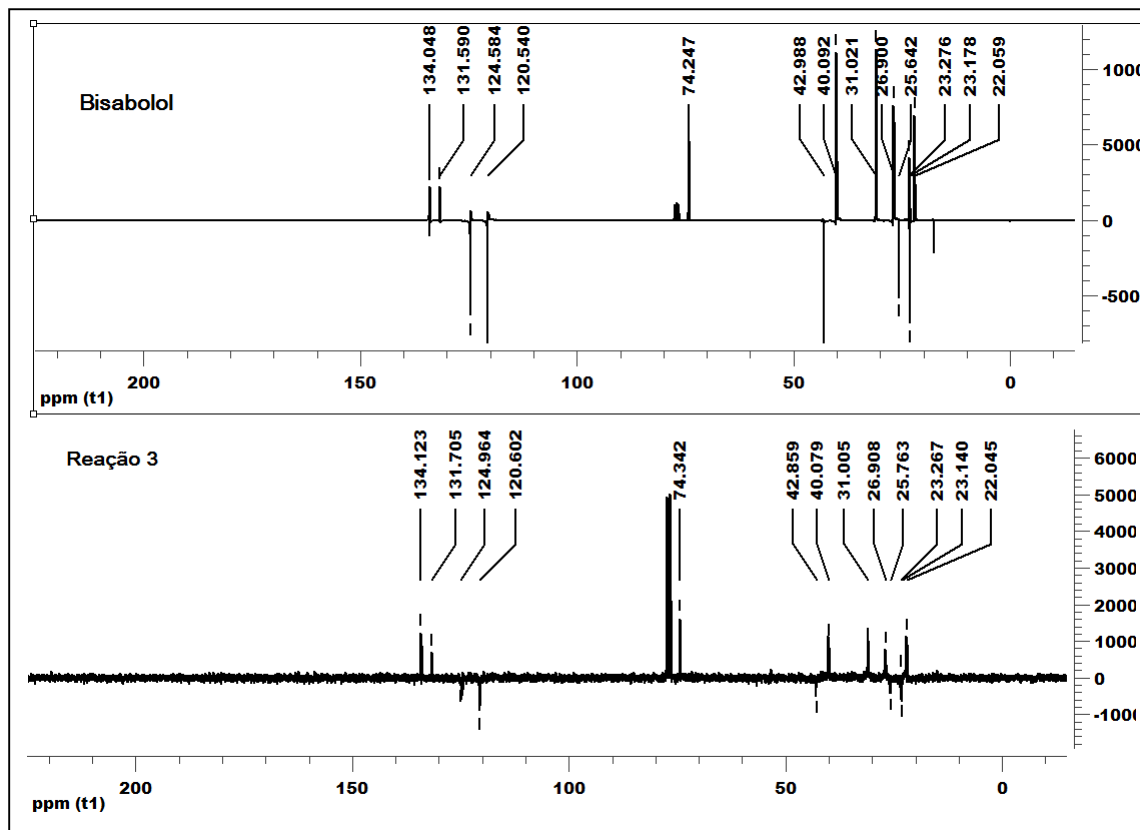


Figura 54 - Comparação entre Bisabolol e Reação 3.

Nas reações 4 e 5, o tempo de reação foi elevado para 10 e 24 horas, respectivamente, com intuito de buscar um aumento no rendimento. Os procedimentos de purificação e cálculos de rendimento foram os mesmos das reações anteriores.

A reação 4 mostrou pouca diferença em relação a 2, houve um aumento do rendimento para 34,5% de Deodarone e a quantidade de bisabolol livre caiu para 15%.

Na reação 5, tanto o rendimento em Deodarone como a quantidade de bisabolol que não reagiu caíram para 15,7% e 10% respectivamente.

Isto mostra uma das dificuldades das reações de oxidação, se o tempo de reação é alto, há possibilidade da degradação do produto desejado, uma vez que a oxidação não é limitada em um local da molécula e começa a haver diversos sítios de oxidação. Na Figura 55 é possível constatar que a oxidação pode ocorrer em outros pontos da molécula ao ampliar a região da carbonila (C=O).

Observa-se o aparecimento de mais 2 picos na reação 5 (um em 175 ppm e outro em 167 ppm) em comparação com a reação 2.

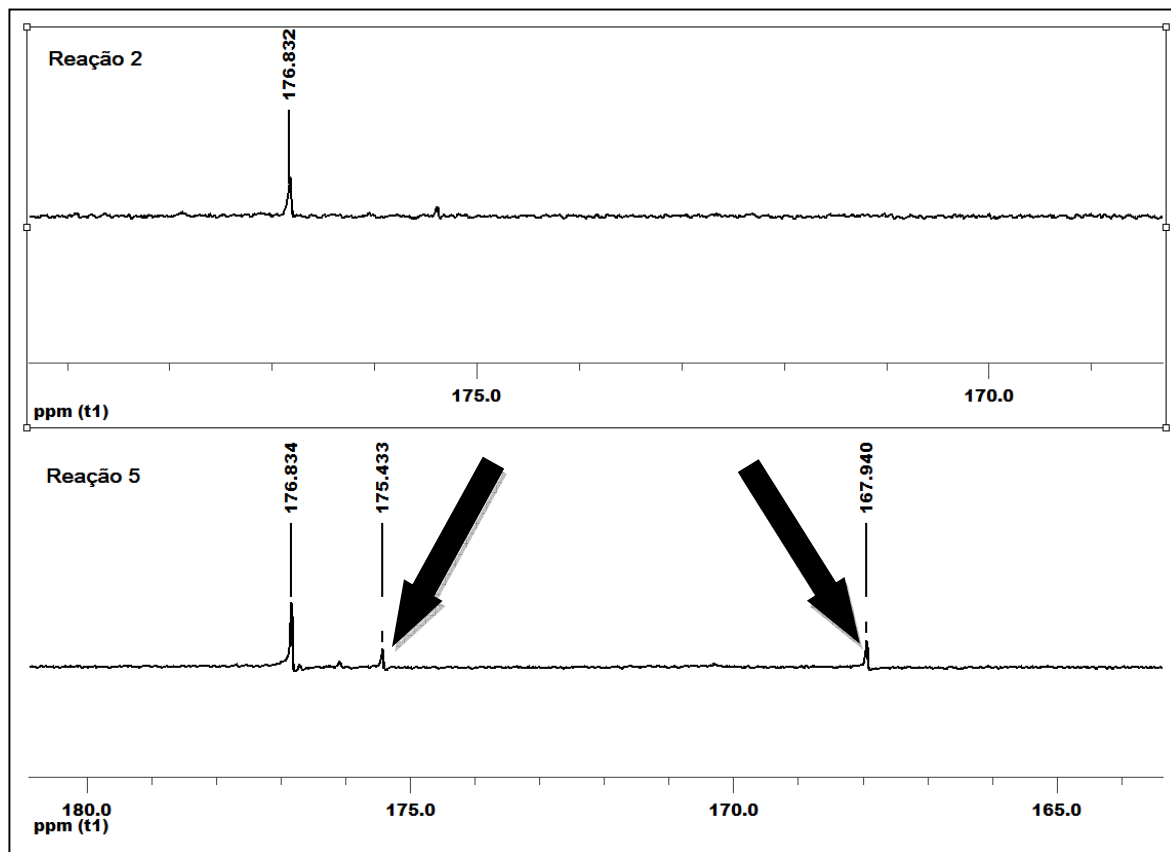


Figura 55 - Comparação entre Reação 2 e Reação 5.

Para a reação 6 usou-se o banho de ultrassom substituindo o agitador, magnético para melhorar o desempenho da reação. A reação foi monitorada por CCF, e quando atingiu 1h:30min de reação, a placa cromatográfica indicava ainda a presença de bisabolol, com isso estendeu-se o tempo até 3 horas de reação. A placa cromatográfica ainda apresentou vestígio de bisabolol no meio de reação.

O resultado da reação 6 foi melhor, tanto na melhoria de rendimento como no tempo menor de reação. Observa-se que as reações no ultrassom são mais seletivas, ou seja, o aumento no rendimento foi devido à seletividade na hora da oxidação do Bisabolol, evitando assim maiores quantidades de subprodutos. Entretanto, do mesmo modo que as reações anteriores, devido à presença do ácido acético na reação, o produto final foi o Deodarone.

A tabela 7 apresenta um resumo dos rendimentos bem como a quantidade de bisabolol livre para todas as reações que foram investigadas.

Tabela 7 - Oxidação com trióxido de cromo

Reação	Bisabolol livre	Deodarone
1	100%	-----
2	21,47%	26,3%
3	100%	-----
4	15%	34,5%
5	10%	15,7%
6	5%	45,3%

Como citado anteriormente, a dificuldade do monitoramento dessas reações torna a oxidação alílica com trióxido de cromo um desafio, porque o tempo não pode ser elevado porque favorece a degradação do produto e não muito curto porque o rendimento é baixo.

A literatura de Dakir et al.⁸⁴ apresenta um rendimento alto, aproximadamente 85% para a oxidação alílica de sua molécula (Figura 56), mas para o Bisabolol o rendimento não é alto, isto pode ser explicado na própria estrutura do Bisabolol, que apresenta não só 1, mas 6 possíveis pontos de oxidação (Figura 14), além de possuir uma hidroxila terciária, que pode acabar por fechar e formar um heterociclo quando o bisabolol é oxidado a cetona.

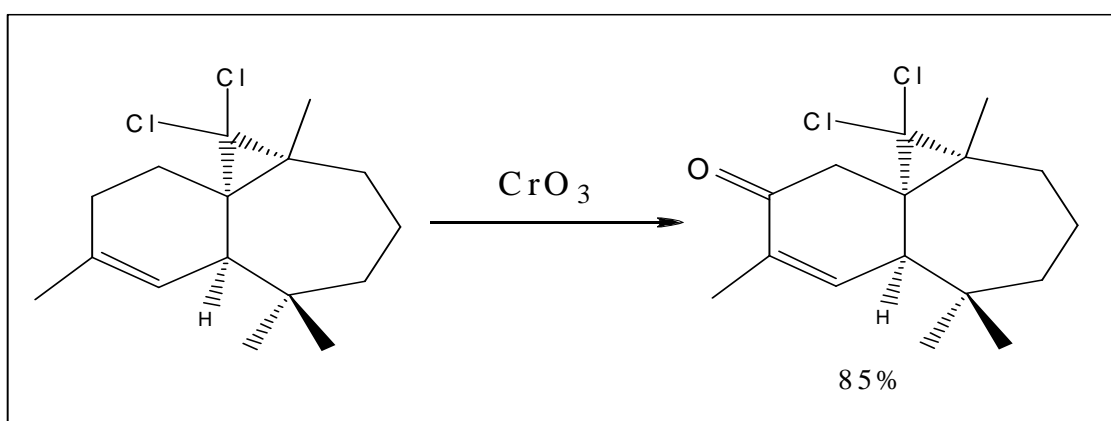


Figura 56 – Oxidação alílica do β -Himachaleno.

5.1.2 Oxidação alílica com TBHP e CrO₃

A oxidação do bisabolol empregando trióxido de cromo (CrO₃) como catalisador e hidroperóxido terc-butílica (TBHP) como oxidante foi realizada utilizando a metodologia de Fousteris et al.⁷⁹ como base, no seu experimento a molécula oxidada era da família dos esteroides, o acetato de colesterol (Figura 57).

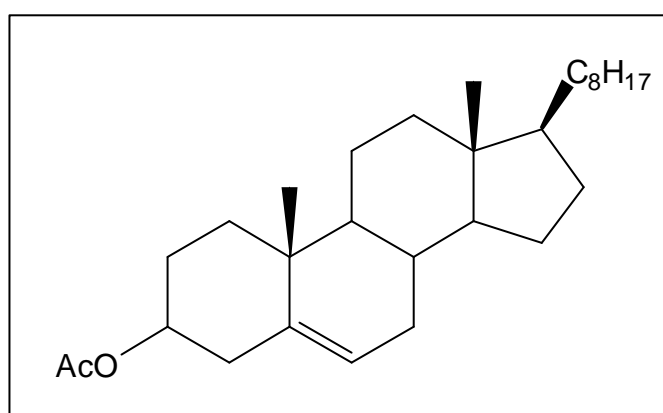


Figura 57 - Acetato de colesterol.

A oxidação com TBHP foi dividida em 2 etapas, na primeira usou-se o TBHP 50% estabilizado em ftalato de dimetila e na segunda o TBHP 70% em água, sendo este o usado na literatura de Fousteris.

Para todas as reações, tanto o TBPH em ftalato de dimetila como o TBHP em água, a proporção utilizada de cada reagente foi a mesma: 1 mmol bisabolol : 7 mmol de TBHP : 0,04 mmol de CrO₃. Observa-se também a necessidade de filtrar todas as reações a vácuo numa placa sinterizada com celite. A celite absorve o cromo, evitando que ele permaneça no produto e dificulte a análise no aparelho de RMN.

1° Etapa: TBHP 50% estabilizado em ftalato de dimetila

A primeira reação, seguindo a metodologia de Fousteris, realizou-se sob agitação por 24 horas e temperatura ambiente.

A reação foi difícil de ser acompanhada por CCF, não houve aparecimento de produto na placa cromatográfica utilizando os reveladores de luz ultravioleta, vapor de iodo ressublimado e sulfato de cério^{IV}.

Ao término de 24 horas, a reação foi tratada. A análise da amostra, no RMN, com o ftalato de dimetila (Figura 58) não pôde ser realizada, uma vez que poderia confundir os resultados devido a presença de muitos sinais. Logo, foi necessário realizar uma coluna de purificação para ter o produto livre de ftalato de dimetila. O método de purificação em coluna de sílica foi o mesmo realizado na oxidação com o trióxido de cromo. Após a purificação, as análises por RMN indicaram que não houve a oxidação do bisabolol.

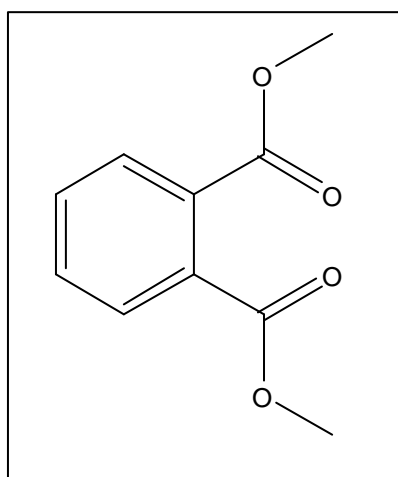


Figura 58 - Molécula do ftalato de dimetila.

Esse resultado demonstrou a necessidade de investigar melhor esta reação, logo uma tabela com outras condições de reação foi proposta (Tabela 8).

Tabela 8 - Reações utilizando TBHP 50% em ftalato de dimetila e CrO₃.

<i>Oxidação Alílica com TBHP 50% em ftalato de dimetila e CrO₃</i>			
Reação	Meio	Tempo	Temperatura*
1	Agitador magnético	24 horas	Ambiente
2	Ultrassom	2h: 30min	Ambiente
3	Ultrassom	6 horas	50°C
4	Micro-ondas	8 minutos	-----

*Faixa de temperatura ambiente: 25°C ~ 30°C

Na segunda reação foi utilizado o ultrassom na busca por melhores resultados. Manteve-se a temperatura ambiente e a reação ficou no banho de ultrassom por 2 horas e 30 minutos. Após purificação por coluna e análise por RMN constatou-se que não houve oxidação do bisabolol.

Com a ideia de trabalhar em um meio mais energético, resolveu-se fazer a reação numa temperatura maior, mas utilizando novamente o ultrassom como meio reacional. A terceira reação foi realizada em 50°C e durante 6 horas. Novamente, o acompanhamento por CCF não foi esclarecedor, nenhum produto era observado, enquanto que o bisabolol continuava na reação. As análises de RMN feitas após o tratamento e a purificação da reação mostraram que o bisabolol não foi oxidado.

Por fim, na busca por um meio ainda mais energético utilizou-se um forno de micro-ondas comercial para tentar ativar o oxidante, no caso o TBHP. Trabalhou-se com um forno micro-ondas utilizando a metodologia apresentada na dissertação de mestrado de Dias⁴², que obteve melhoras significativas na acetilação do óxido de bisabolol ao utilizar um forno micro-ondas.

A quarta reação foi realizada no forno micro-ondas. Fez-se a reação em 4 séries de 2 minutos cada no forno, com intervalos de 5 minutos entre as séries para esfriar o balão. A potência utilizada foi de 20% do total possível gerado pelo forno. O resultado obtido mostrou a não oxidação do bisabolol.

A Figura 59 mostra o resultado da quarta reação de forma a comparar o espectro do produto após coluna de purificação e o reagente de partida (bisabolol). Ressalta-se que as outras amostras retiradas nas colunas de purificações de todas as reações, apresentam espectros com impurezas não relacionadas à oxidação do bisabolol.

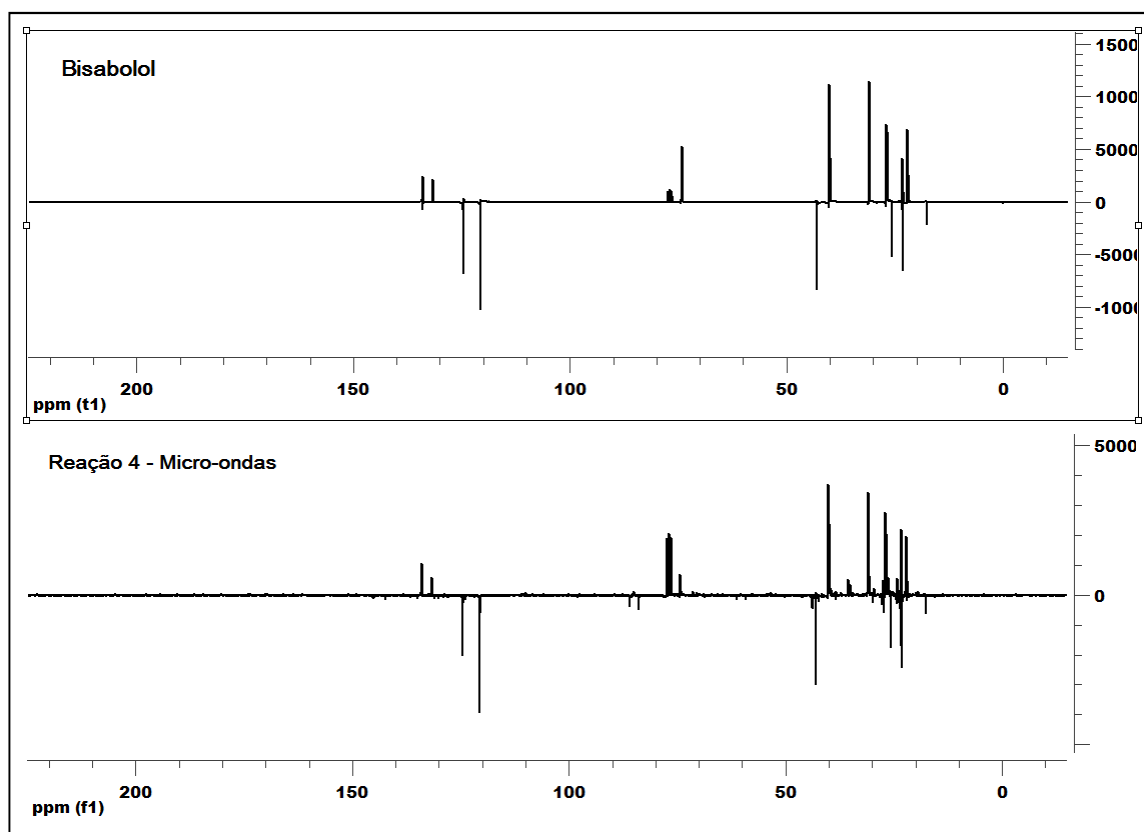


Figura 59 – Comparação entre o Bisabolol e reação 4.

Com os 4 resultados obtidos, concluiu-se que o TBPH estabilizado em ftalato de dimetila não gerou condições para que o Bisabolol fosse oxidado utilizando o CrO_3 como catalisador. Como observação, não foi encontrado na literatura trabalhos utilizando este TBHP como oxidante.

2° Etapa: TBHP 70% em água

As reações nesta etapa foram realizadas utilizando as quantidades de bisabolol, TBHP, CrO_3 , diclorometano apresentadas no procedimento. Somente variou-se o tempo de reação e a temperatura para investigar a oxidação. As condições de reação utilizadas estão resumidas na tabela 9.

Tabela 9 - Reações utilizando TBHP 70% em água e CrO₃.

<i>Oxidação Alílica com TBHP 70% em água e CrO₃</i>			
Reação	Meio	Tempo	Temperatura*
1	Agitador magnético	24 horas	Ambiente
2	Agitador magnético	5 horas	Ambiente
3	Agitador magnético	15 minutos	Ambiente
4	Agitador magnético	10 minutos	8°C

*Faixa de temperatura ambiente: 25°C ~ 30°C

De maneira semelhante à etapa anterior, a primeira reação utilizando o TBHP em água foi realizada sob agitação por 24 horas e temperatura ambiente. O acompanhamento da reação por CCF, utilizando o revelador ultravioleta, vapor de iodo ressublimado e ácido sulfúrico mostraram que em 24 horas de reação todo o bisabolol havia sido consumido, mas não houve o aparecimento de algum tipo de produto nas placas.

A análise do espectro da reação 1 mostrou que todo o bisabolol foi consumido, o produto esperado seria a cetona do bisabolol (simulação do RMN de ¹³C no apêndice C). Entretanto, no espectro do produto não foi possível detectar sinais do bisabolol e nem sinais da cetona do bisabolol formada, indicando que foram degradados (Figura 60).

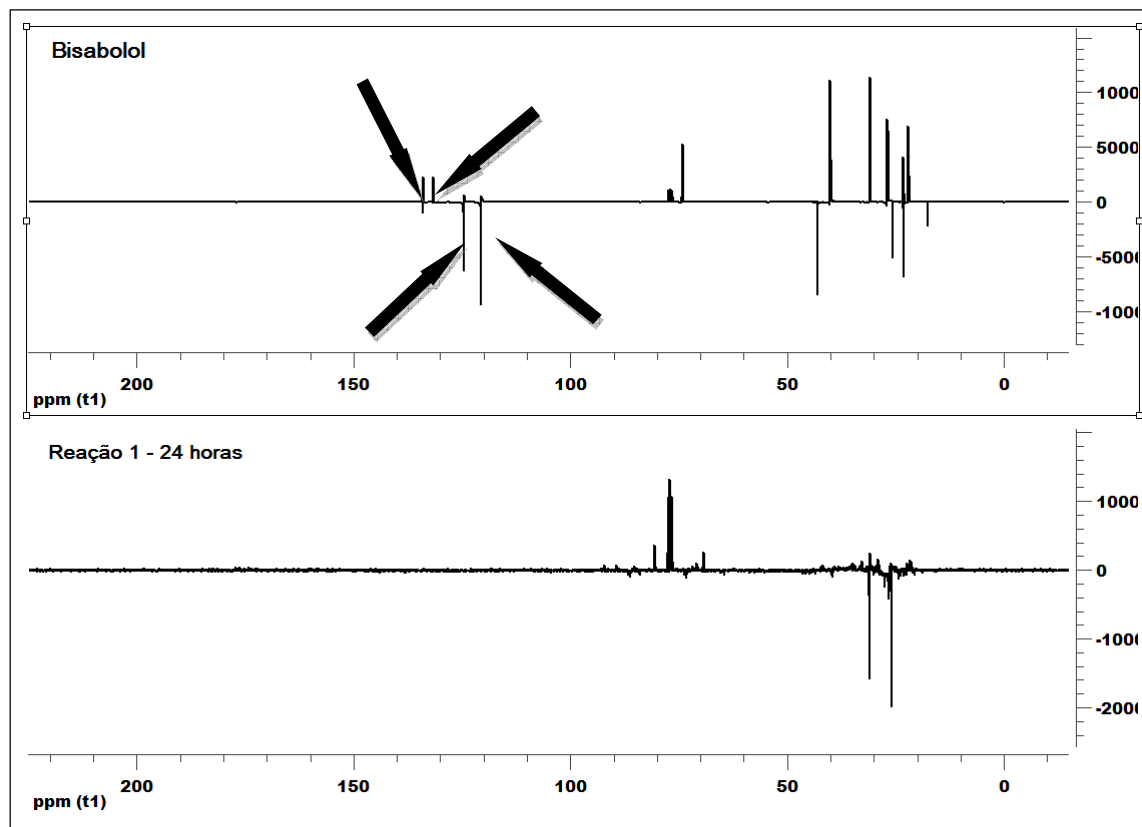


Figura 60 - Comparação entre Bisabolol e reação 1.

Diminuiu-se o tempo da reação, evitando deste modo que o produto formado fosse degradado devido à oxidação que não foi limitada em um único sítio da molécula.

A segunda reação foi semelhante à primeira, reduzindo o tempo para somente 5 horas e temperatura ambiente para avaliar o andamento da reação. O espectro da amostra foi muito semelhante ao da reação 1, observam-se no máximo três picos significativos na mesma região em ambas as reações (1 e 2), mostrando que em 5 horas não havia bisabolol e nem o produto desejado (Figura 61).

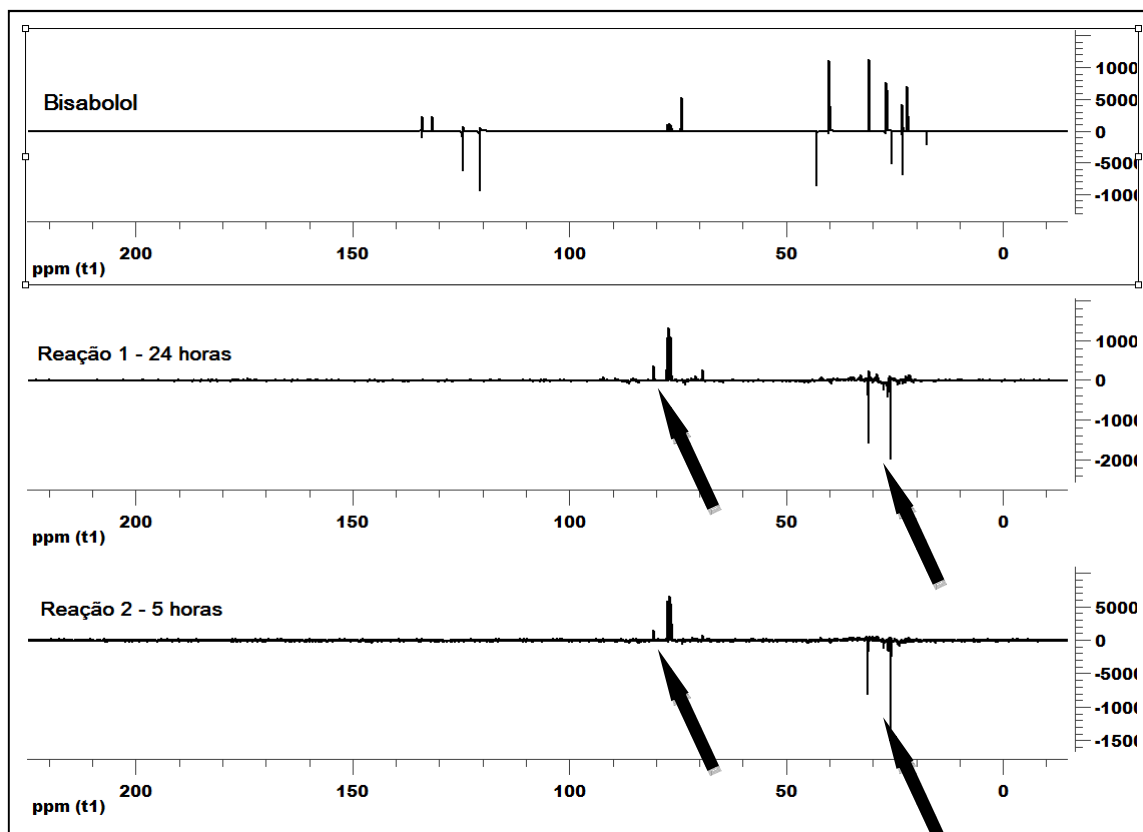


Figura 61 - Comparação entre Bisabolol, reação 1 e reação 2.

De acordo com a literatura de Fousteris, o menor tempo utilizado, em suas reações, foi de 24 horas, para o bisabolol diminuiu-se ainda mais o tempo de reação para evitar a degradação do produto.

A reação 3 foi realizada em apenas 15 minutos a temperatura ambiente, deste modo ter-se-ia uma ideia sobre como a reação estava progredindo. Esperava-se encontrar pelo menos alguma parte de bisabolol não reagido no espectro da reação, mas o resultado obtido mostrou que neste pequeno tempo não o tínhamos na reação, e também nenhum pico semelhante a um produto oxidado do bisabolol foi observado (Figura 62).

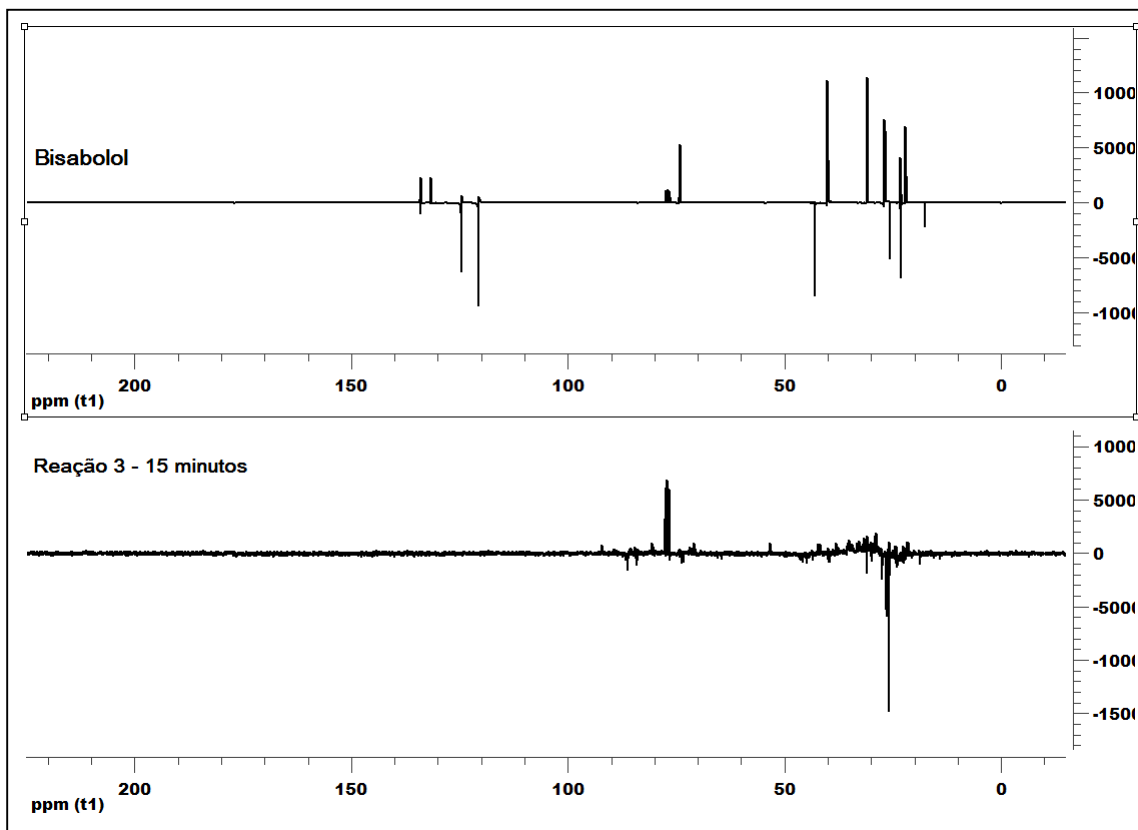


Figura 62 - Comparação entre Bisabolol e reação 3.

Os resultados mostraram que quando o bisabolol entrou em contato com o TBHP em água e o CrO_3 , a velocidade da oxidação foi muito elevada, e por isso a reação ficou difícil de ser finalizada antes da degradação do produto. Os motivos desta situação podem ser: alta reatividade do TBHP na água, a própria molécula do bisabolol que possui várias possibilidades de oxidação em sua estrutura (Figura 14) e também as reações de oxidação que são difíceis de serem monitoradas e finalizadas.

Como último experimento, foi realizada a reação 4 à baixa temperatura. Manteve-se a reação sob agitação magnética, atmosfera inerte e temperatura de 8°C por 10 minutos. Nesta reação o bisabolol foi adicionado aos poucos, para evitar o rápido contato com o oxidante (TBHP) e o catalisador (CrO_3).

Após o tratamento da reação, o produto foi analisado por RMN. O espectro confirmou a ausência do bisabolol e do produto, mostrando que somente diminuindo a temperatura não é suficiente para reduzir, de modo significativo, a velocidade da oxidação (Figura 63).

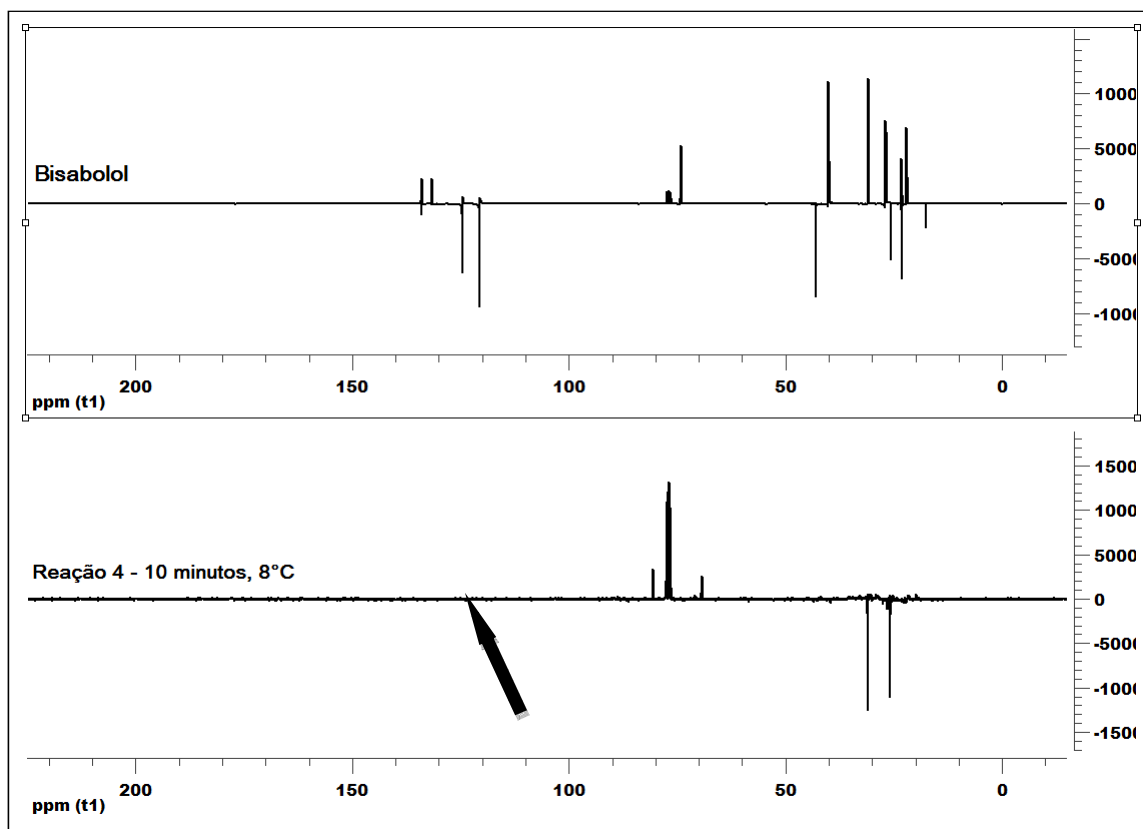


Figura 63 - Comparação entre Bisabolol e reação 4.

As reações com TBHP em água mostraram-se opostas em relação às reações com TBHP em ftalato de dimetila. A velocidade da oxidação com TBHP em água foi alta a ponto de ser difícil parar o processo de degradação; com o TBHP em ftalato de dimetila foi o contrário, mesmo com altas condições energéticas não foi possível oxidar o bisabolol.

5.1.3 Oxidação com TBHP e SeO_2

A oxidação do bisabolol empregando dióxido de selênio (SiO_2) como catalisador e hidroperóxido de terc-butila (TBHP) como oxidante foi realizada utilizando a metodologia de Singh et al.¹⁰⁴ como modelo. O artigo trata de uma oxidação seletiva de grupos metílicos alílicos sobre um suporte sólido, no caso a

sílica, sob irradiação de micro-ondas. Foi obtido trans aldeídos α,β -insaturados, com grande seletividade (Figura 64).

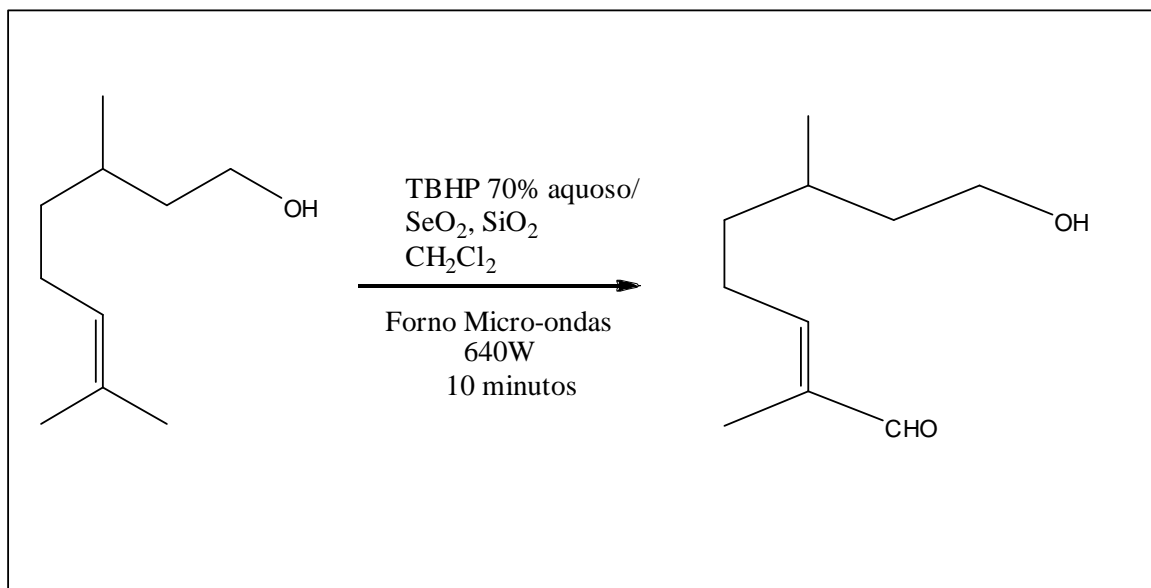


Figura 64 - Oxidação seletiva com selênio de grupos metílicos alílicos.

Como o bisabolol possui no término de sua cadeia esses grupos metílicos alílicos, a metodologia apresentada no artigo foi utilizada, como base, para obter o aldeído.

Para a análise dos resultados, utilizou-se o RMN de ^1H para verificar a presença ou não da função aldeído no produto, porque o pico do aldeído é característico no espectro e sai aproximadamente na região de 9,52 ppm, uma simulação do espectro de próton do aldeído do bisabolol encontra-se no apêndice H. Além disso, utilizou-se também a análise de infravermelho para visualizar o pico característico de aldeído ($\text{C}=\text{O}$) que sai na região de 1728 cm^{-1} de acordo com a literatura¹⁰⁵.

Nesta oxidação utilizou-se, preferencialmente, o TBHP 70% em água. Alguns experimentos foram feitos com o TBHP em ftalato de dimetila e como no caso da oxidação alílica com trióxido de cromo não houve reação.

Além do forno micro-ondas, utilizou-se também agitação magnética e ultrassom (banho) como possibilidades. As reações foram feitas em uma potência menor que a literatura, uma vez que se usou um forno micro-ondas comercial que não possui, por exemplo, controle de temperatura.

A tabela 10 apresenta as condições das reações mantendo a estequiometria descrita no procedimento. O acompanhamento das reações foi realizado via CCF onde foi possível ver o produto quando revelado no ultravioleta.

Tabela 10 - Reações utilizando TBHP 70% em água e SeO₂.

<i>Oxidação Alílica com TBHP 70% aquoso e SeO₂</i>			
Reação	Meio	Tempo	Observações
1	Micro-ondas	10 minutos	4 séries de 150 segundos cada
2	Agitador magnético	24 horas	-----
3	Ultrassom	3 horas	-----

Um teste prévio da reação foi realizado no micro-ondas por 3 minutos para observar o comportamento da reação. Observou-se que para reagir por 10 minutos, ter-se-ia que fazer a reação em intervalos, porque o balão da reação esquentava bastante e seria perigoso deixar no micro-ondas, com risco do balão estourar.

A reação 1 foi realizada em 4 séries de 150 segundos cada. Como resultado foi observado no RMN de ¹H o aparecimento de um pico na região de 9,34 ppm (Figura 65), que não aparece no espectro de próton do bisabolol puro.

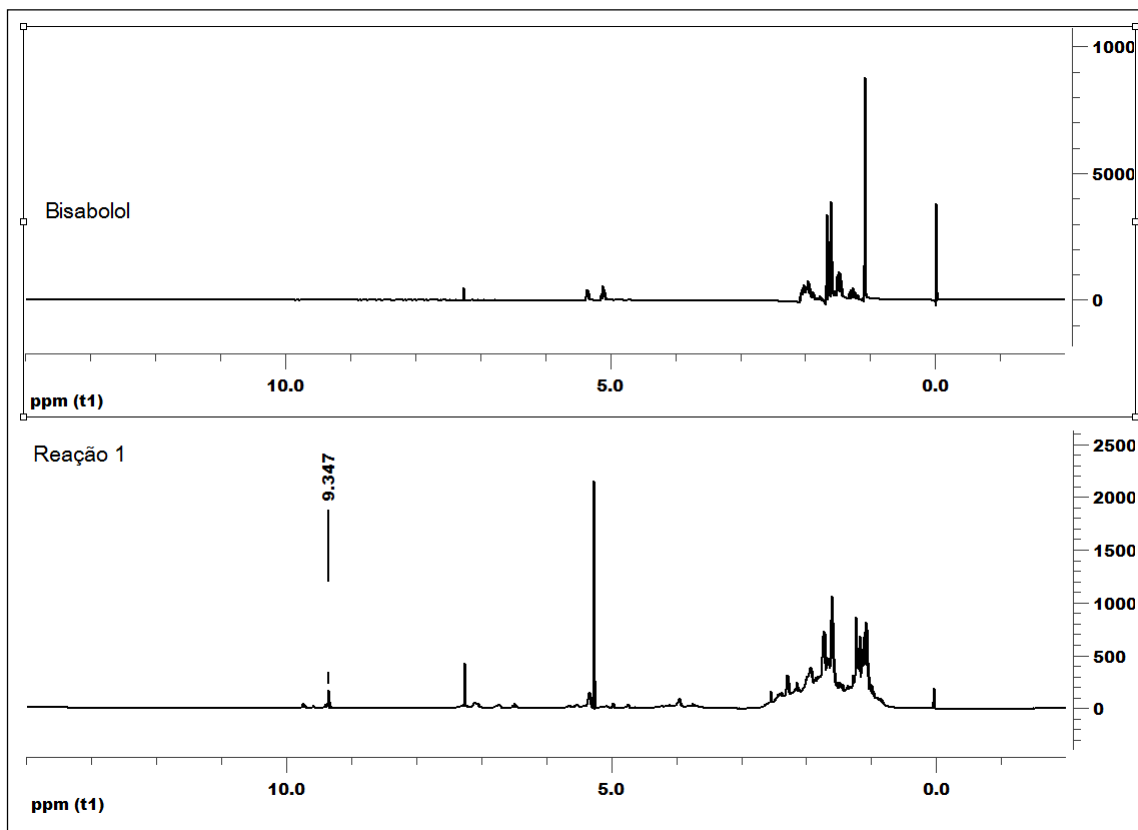


Figura 65 - Espectro do bisabolol e reação 1.

A partir deste resultado, uma coluna de purificação com sílica foi realizada para tentar isolar o produto. De todas as amostras retiradas da coluna e analisadas, somente 1 espectro apresentou um pico na região de 9 ppm (Figura 66).

Analisando o RMN de ^{13}C desta amostra, foi observado que o produto esperado, de acordo com a simulação do espectro no apêndice G não apresentava sinais semelhantes. O pico encontrado no RMN de próton é muito pequeno, o que levou a acreditar que não é significativo, provavelmente o rendimento do aldeído do bisabolol foi bem baixo. Assim, o resultado do espectro não foi conclusivo.

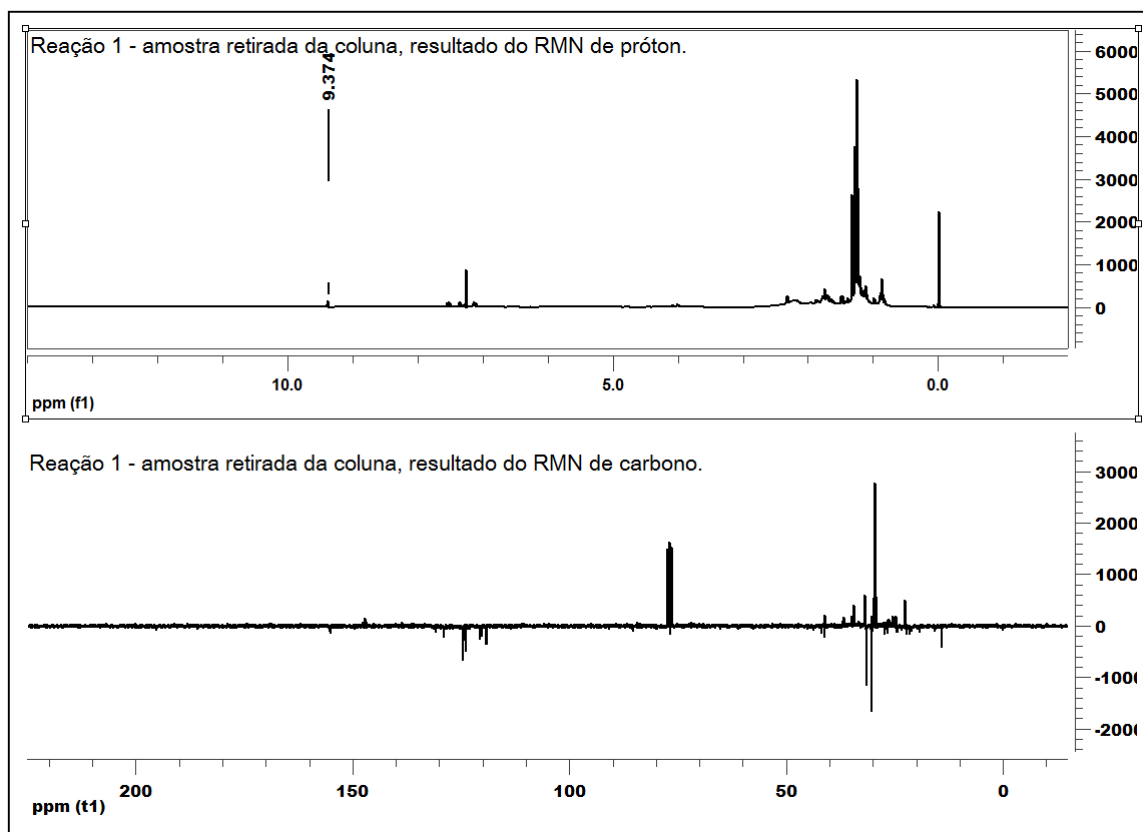


Figura 66 - Espectros de próton e carbono.

A reações 2 e 3 foram semelhantes a reação 1. Em uma análise prévia dos espectros de próton das duas reações, observou-se a existência do pico na região de aldeído, aproximadamente no mesmo ponto: 9,36 ppm. Entretanto o espectro do produto da reação 2 (24 horas sob agitação magnética) apresentou o pico característico de aldeído bem mais acentuado, levando a acreditar que nesta condição de reação houve melhor resultado. Neste espectro foi possível observar a presença de alguns picos, mesmo que pequenos, bem semelhantes aos encontrados na simulação do produto e que não foram encontrados nas reações 1 e 3 (Figura 67).

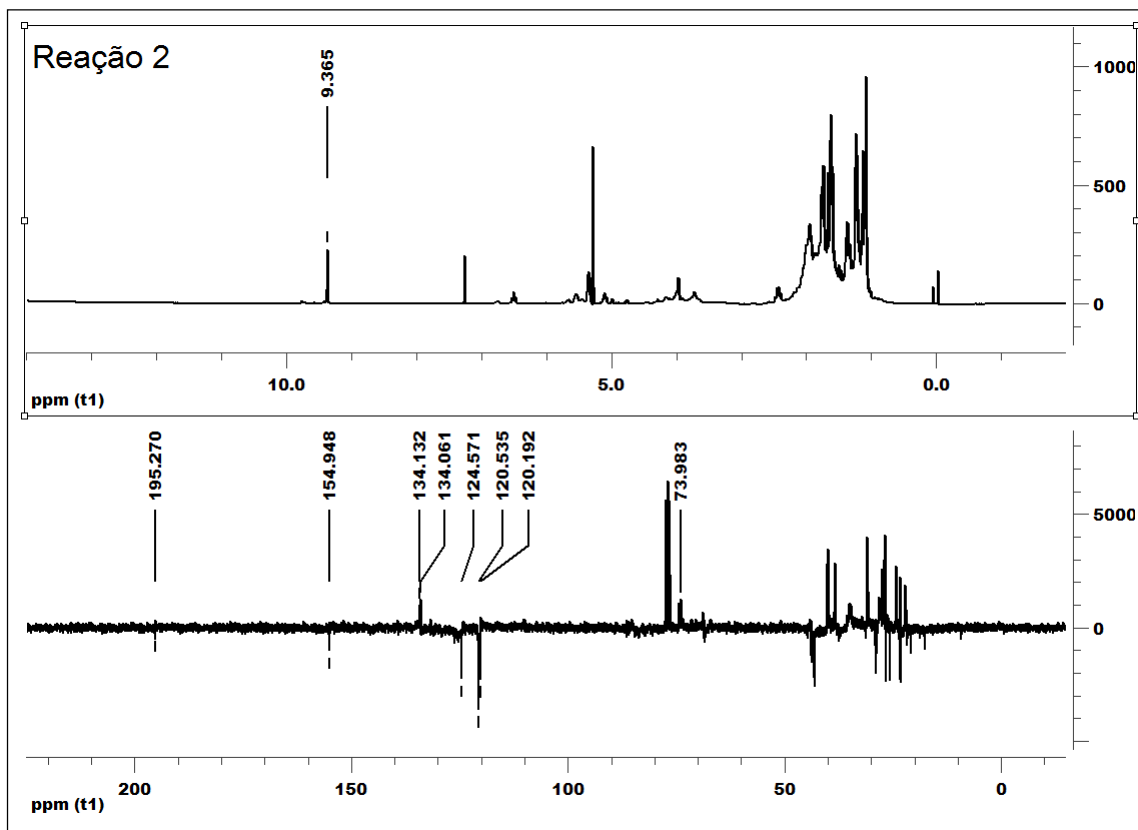


Figura 67 - Espectro de próton e carbono da reação 2.

Uma coluna de purificação foi realizada para a reação 2. Uma das amostras apresentou o pico na região de 9,35 ppm no espectro de próton e também mostrou o aparecimento de um pico de carbonila na análise de infravermelho (ver apêndice L).

O espectro de carbono (Figura 68) não saiu claro como esperado, continha impurezas mesmo após a purificação, mas alguns picos do produto desejado podem ser observados, como o carbono terciário que está ligado no oxigênio do aldeído (195,27 ppm), de acordo com a simulação no apêndice G. Entretanto não é possível afirmar, de modo conclusivo, que o produto está contido no espectro devido à falta de clareza no mesmo.

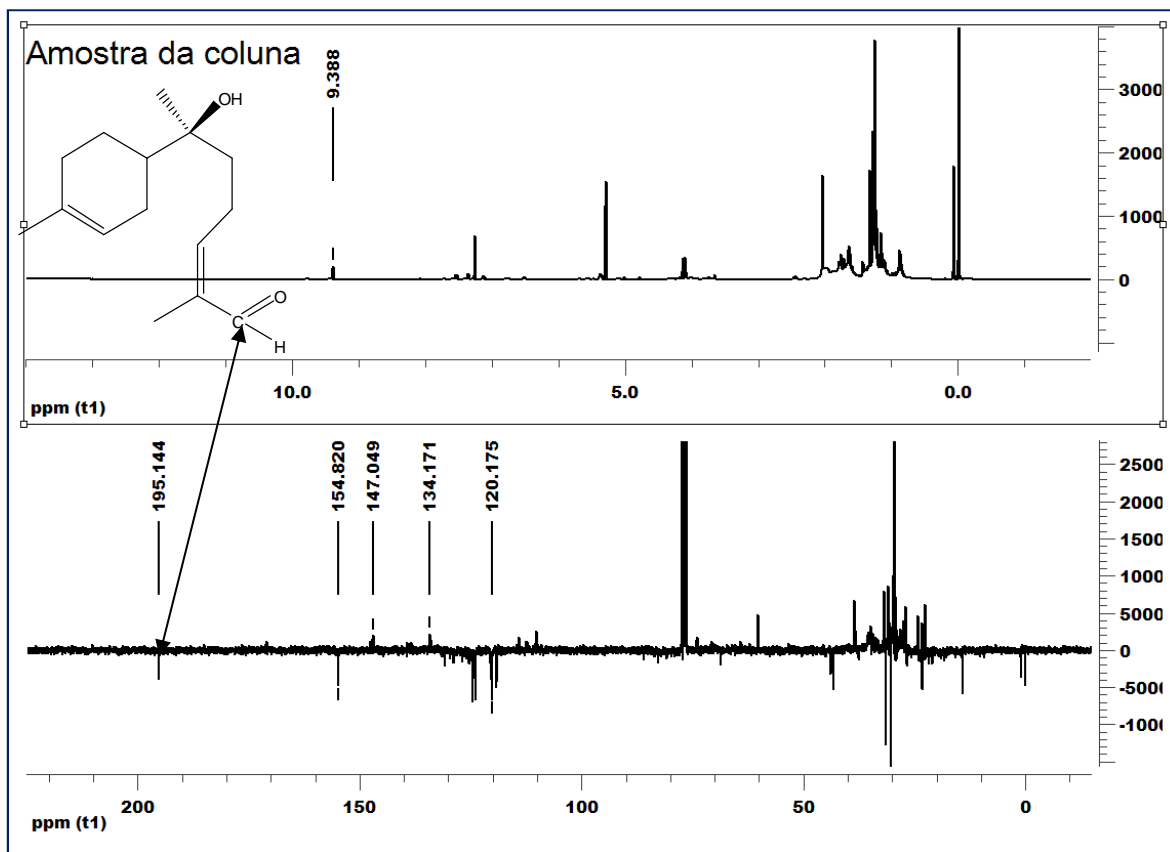


Figura 68 - Espectro de próton e carbono da amostra após coluna.

Com a dificuldade em separar o produto, o baixo rendimento obtido nas amostras que possuem o pico característico de aldeído, aliado com a falta de clareza dos espectros, as reações com o dióxido de selênio e hidroperóxido de terc-butila não mostraram uma boa seletividade para oxidar o grupo metílico alílico do bisabolol.

5.2 *Reação de cicloadição*

A reação de cicloadição [1+2] entre o alceno (bisabolol) e o diclorocarbeno foi executada em presença de catalisador de transferência de fase, o Brometo de N-Cetil-N,N,N-trimetilamônio [CETABr; CH₃(CH₂)₁₅N(Br)(CH₃)₃] e também do catalisador fluoreto de potássio em suporte de alumina ativada (KF/Al₂O₃). Obteve-se, em ambos os casos, com sucesso, o gem-diclorociclopropano do (-)-

α -bisabolol: 4-(2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropil)-2-(7,7-dicloro-6-metilbicyclo[4.1.0]-hept-3-il)-2-butanol.

A reação de cicloadição com o bisabolol e o diclorocarbeno pode ocorrer somente em uma insaturação do bisabolol formando dicloromonociclopropano ou pode ocorrer nas duas insaturações, formando os tetraclorodieciclopropanos. Empregando a proporção de 1 mmol de bisabolol: 5,7 mmols de clorofórmio na reação com CETABr e 1 mmol de bisabolol: 4 mmols de clorofórmio na reação com KF/Al₂O₃, obteve-se produto oriundo da reação nas duas insaturações.

Na análise dos espectros de RMN ¹³C apt os sinais do produto estão abaixo de 74,47 ppm, o que está em concordância com a simulação do espectro de RMN apt que sugere valores para o produto tetraclorado abaixo a 72,79 ppm (Apêndice D).

Todas as reações foram acompanhadas por CCF, e observou-se o desaparecimento do bisabolol em todos os reveladores utilizados: vapores de iodo, ultravioleta, ácido sulfúrico e sulfato de cério^{IV}.

Para a reação utilizando o CETABr obteve-se 3,4g do produto modificado (PM:388,21g/mol; C₁₇H₂₆OCl₄). O cálculo do rendimento para o produto tetraclorado é:

$$9,5 \text{ mmols} \times 0,38821 \text{ g/mmol} = 3,687\text{g} - 100\% \text{ rendimento}$$

$$3,4\text{g} - x = 92,2\% \text{ rendimento}$$

As reações de cicloadição utilizando o catalisador KF/Al₂O₃ foram bem sucedidas, elas foram propostas seguindo uma metodologia apresentada no artigo de Mihara et al.¹⁰⁶, como modelo. Os autores trabalharam na síntese de gem-dicloroaziridinas a partir de iminas via o KF/Al₂O₃, gerando os diclorocarbenos a partir do clorofórmio (Figura 69).

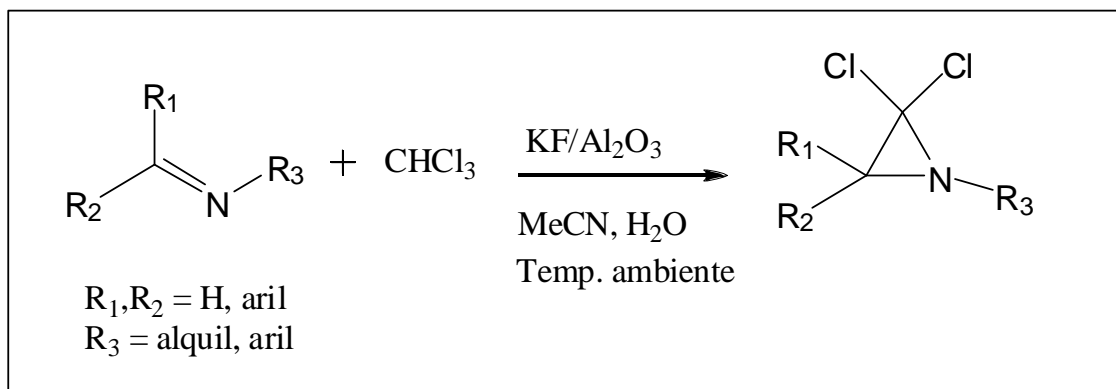


Figura 69 - Formação de dicloroaziridinas.

A principal diferença entre a reação feita no ultrassom e sob agitação magnética, utilizando o $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$, foi o tempo de reação, em 1 hora no ultrassom todo o bisabolol havia sido consumido e sob agitação magnética demorou 3 horas. O rendimento das duas reações foi semelhante, sendo que a reação no ultrassom forneceu um rendimento de 97% e sob agitação 94%.

Comparando a reação de cicloadição com CETABr e a reação utilizando $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ observou-se que a segunda é melhor em alguns aspectos, como:

1. Tempo de reação bem menor utilizando tanto o ultrassom (1 hora) quanto agitação magnética (3 horas);
2. Reação é feita em temperatura ambiente ao invés dos 50°C com CETABr ;
3. Metodologia de reação mais simples, visto que na reação com $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ não é necessário adicionar NaOH ;
4. Simplicidade no tratamento, uma vez que basta filtrar a solução e evaporar o solvente.

A análise espectroscópica do produto tetraclorodieciclopropano do bisabolol foi: 74,24 ppm (Cq); 72,87 ppm (Cq); 71,91 ppm (Cq); 39,99 ppm (CH); 39,02 ppm (CH₂); 38,80 ppm (CH); 38,58 ppm (CH₂); 28,52 ppm (CH₂); 28,11 ppm (CH₂); 25,94 ppm (CH₂); 22,98 ppm (2 grupos CH₃); 21,89 ppm (CH₂); 20,43 ppm (CH₂); 19,73 ppm (CH₂); 17,10 ppm (2 grupos CH₃) (Figura 70).

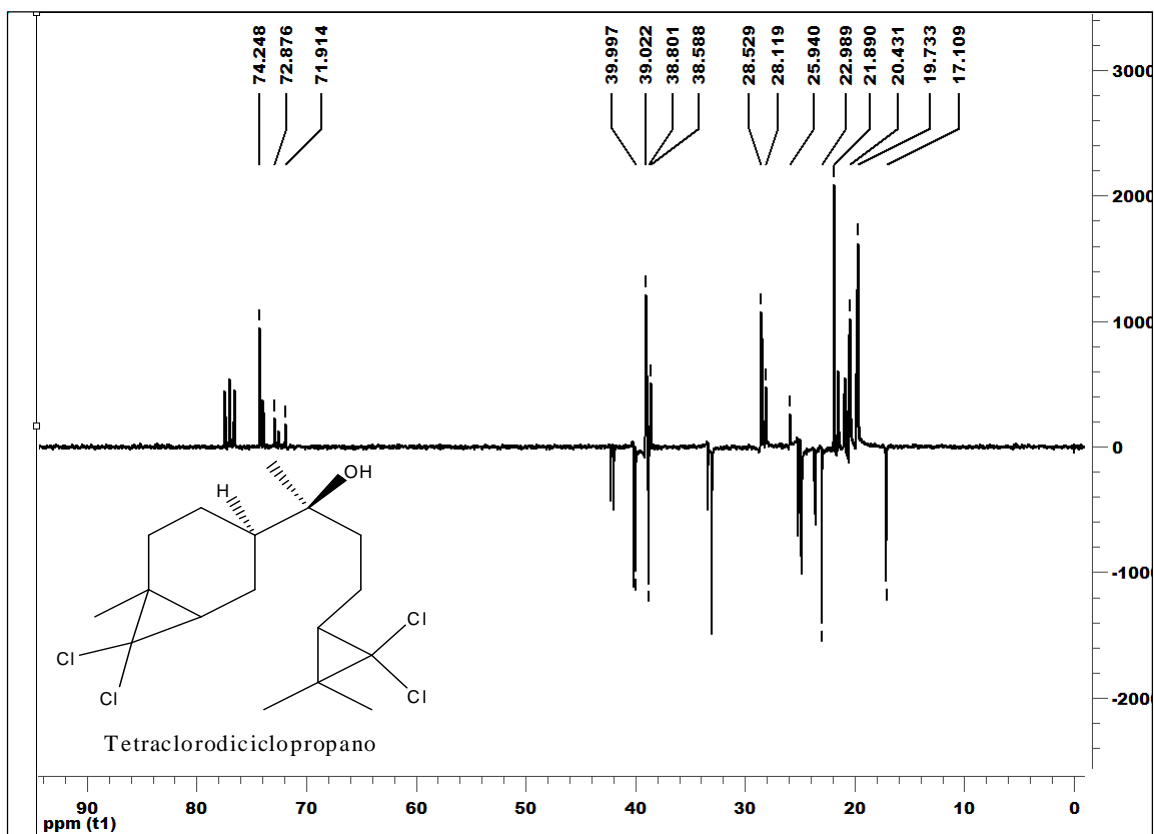


Figura 70 - Tetraclorodicciclopropano do Bisabolol.

A reação de cicloadição do bisabolol foi melhor ao se trabalhar com o catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ pelos motivos citados anteriormente. Além disso, também existe a possibilidade de recuperar esse catalisador após a reação. A desvantagem deste catalisador é a rápida perda de atividade em contato com o ar atmosférico, logo é necessário cuidados para que o rendimento seja bom, como por exemplo, evitar que o frasco fique aberto e colocar em um dessecador a vácuo para não absorver CO_2 .

5.3 *Reação de Alquilação*

Após obter o tetraclorodicciclopropano do bisabolol com sucesso, pensou-se em dar continuidade à reação, ou seja, promover outra reação na molécula. Surgiu a ideia de tentar reagir os quatro cloros com algum grupo orgânico. Como o cloro é um bom grupo abandonador, resolveu-se alquilar a molécula.

Ando et al.¹⁰⁷ estudou a alquilação de fenóis e álcoois com haletos de alquila utilizando sais de fluoreto em alumina com bons rendimentos. Em um de seus procedimentos utilizou o $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ como catalisador. Seguindo esta metodologia, como modelo, e dispondo do mesmo catalisador, foi utilizado álcool benzílico para alquilar o produto tetraclorado.

A reação foi acompanhada por CCF apesar da dificuldade de visualizar o tetraclorodidiciclopropano. Empregando o sulfato de cério^{IV}, como revelador, foi possível ver um produto sendo formado, e o desaparecimento do álcool benzílico foi acompanhado a partir da revelação por luz ultravioleta.

A reação de alquilação de fenóis e álcoois da literatura¹⁰⁷ foi realizada em 24 horas a temperatura ambiente, mas a alquilação em estudo necessitou de mais tempo, porque a molécula possui 4 átomos de cloros, além disso trabalhou-se em uma temperatura de 50°C para que o catalisador fosse ativado de maneira mais eficiente.

Para cada átomo de cloro foi utilizado 2 moléculas de álcool. Como a molécula do tetraclorodidiciclopropano possui 4 átomos de cloro, utilizou-se a proporção de 1 mmol do tetraclorodidiciclopropano : 8 mmols de álcool benzílico. Foram necessários 72 horas para garantir o consumo total do reagente.

O produto possui 45 carbonos (simulação do espectro no Apêndice J):

- 8 carbonos quaternários (Cq);
- 24 carbonos terciários (CH);
- 9 carbonos secundários (CH₂);
- 4 carbonos primários (CH₃).

Possui fórmula molecular $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{O}_5$ e peso molecular 674,91g/mol. O nome da molécula é 4-(2,2-bis(benzilóxi)-3,3-dimetilciclopropil)-2-(7,7-bis(benzilóxi))-6-metilbicyclo[4.1.0]heptan-3-il)butan-2-ol. O espectro por RMN ¹³C apt mostra os sinais (Figura 71):

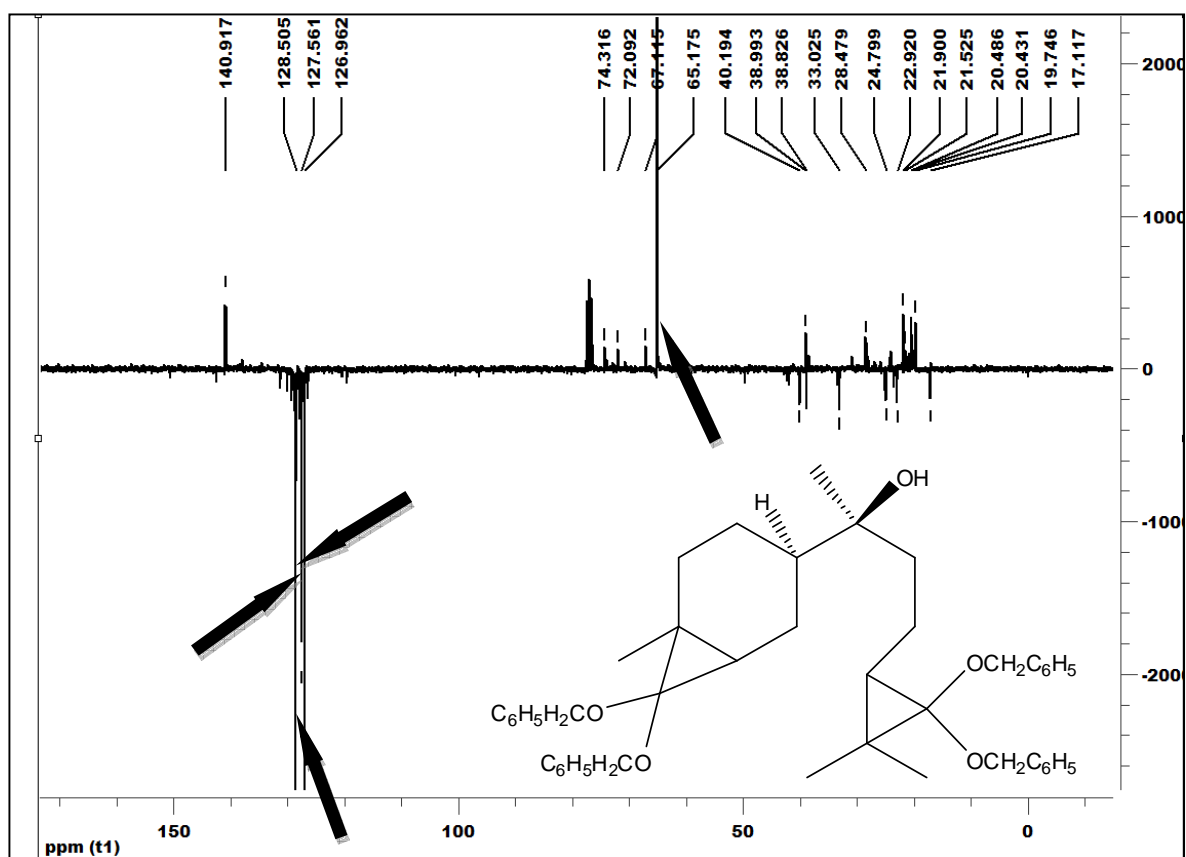


Figura 71 - Produto alquilado.

Analisando o espectro e comparando com a simulação do produto (Apêndice J), confirmou-se que a alquilação foi bem sucedida. O espectro apresenta 4 picos bem significativos, provenientes do 4 anéis benzênicos que cujo carbonos correspondentes possuem a mesma vizinhança e portanto apresentam o mesmo sinal.

Dados espectroscópicos: RMN apt (CDCl_3 , δ ppm, 75MHz): 140,91 ppm (4 Cq); 128,50 ppm (4 grupos CH); 127,56 ppm (8 grupos CH); 126,96 ppm (8 grupos CH); 74,31 ppm (Cq), 72,09 ppm (Cq); 67,11 ppm (Cq); 65,17 ppm (4 grupos CH_2); 40,19 ppm (CH); 38,99 ppm (CH_2); 38,82 ppm (CH); 33,02 ppm (CH_3); 28,47 ppm (CH); 24,79 ppm (CH); 22,92 ppm (2 grupos CH_3); 21,90 ppm (CH_2); 21,52 ppm (CH_2); 20,48 ppm (Cq); 20,43 ppm (CH_2); 19,74 ppm (CH_2); 17,11 ppm (CH_3).

Para a reação obteve-se 0,31g do produto alquilado (PM:674,91g/mol). O cálculo do rendimento é:

$0,5 \text{ mmols} \times 0,67491 \text{ g/mmol} = 0,3374\text{g} - 100\% \text{ rendimento}$

$0,31\text{g} - x = 92\% \text{ rendimento}$

Ao comparar a Figura 70 e a Figura 71, observa-se que todo o produto tetraclorod ciclopropano do bisabolol foi consumido na reação de alquilação, isto porque não se observa mais os 3 carbonos quaternários, bem próximos, na região de 71 a 74 ppm (Figura 72).

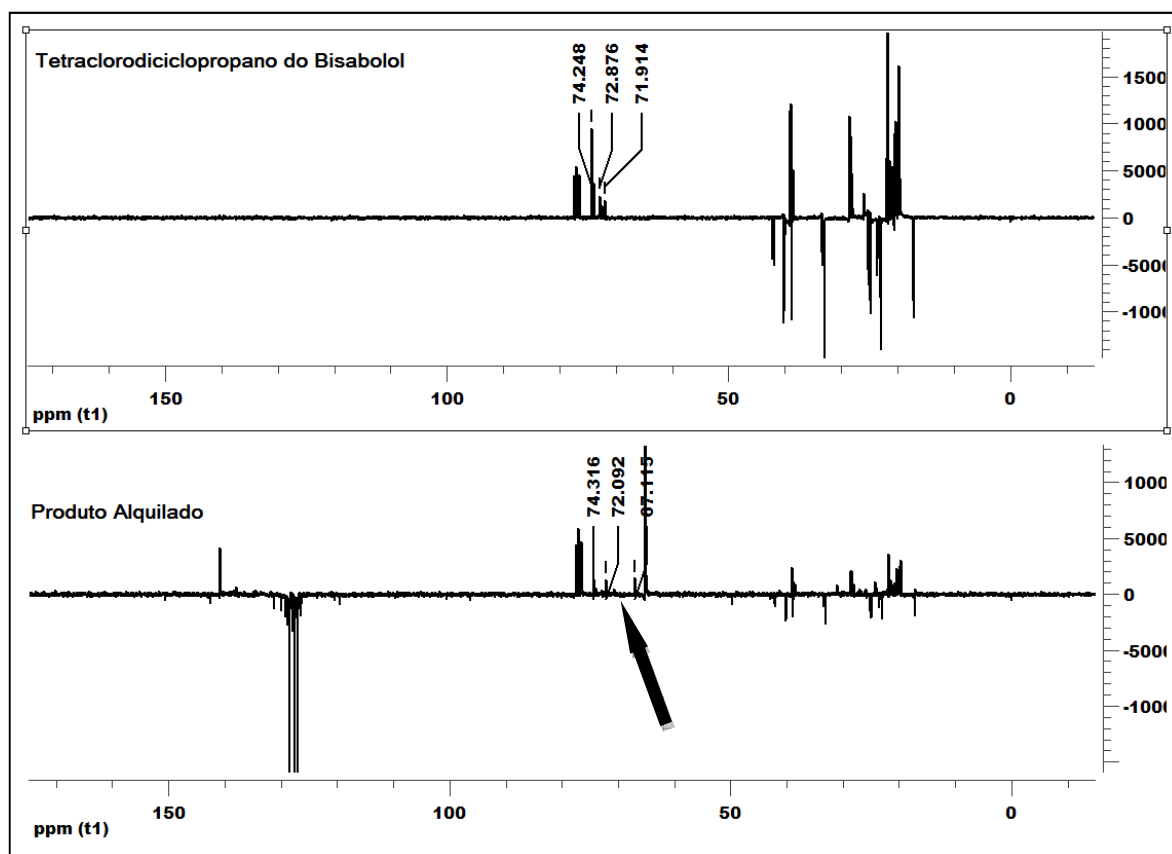


Figura 72 - Comparação entre produto da cicloadição e o alquilado.

5.4 Reação de Epoxidação

A reação de epoxidação do bisabolol foi realizada usando a metodologia de Urones et al.¹⁰⁸ como modelo, que trabalhou com o linalool (Figura 73), um composto da família dos terpenos, cuja molécula é semelhante a do bisabolol.

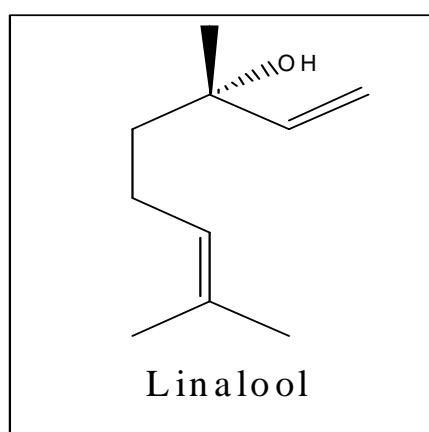


Figura 73 - Linalool.

Após a epoxidação, ocorre um rearranjo na molécula devido a presença da hidroxila terciária, ou seja, a hidroxila ataca o epóxido em dois locais diferentes, podendo formar dois novos produtos: o Óxido de Bisabolol A e B (Figura 74).

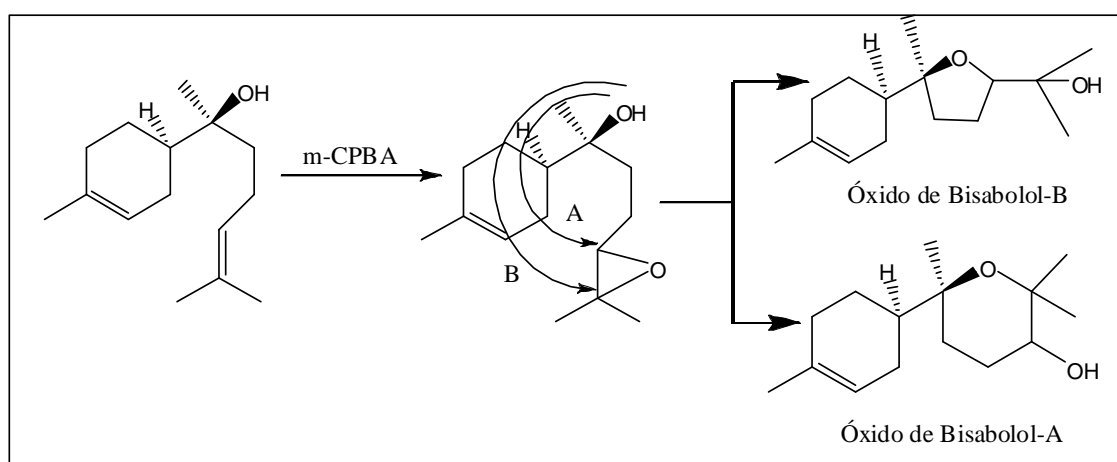


Figura 74 - Óxidos do Bisabolol.

O acompanhamento da reação por CCF só mostrou o bisabolol sendo consumido. Após 24 horas de reação, foi necessário purificar os produtos em coluna.

Na análise dos espectros por RMN ^{13}C apt das amostras retiradas da coluna, detectou-se somente o Óxido de Bisabolol-B (PM=238,37g/mol, $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$) (Figura 75). Obteve-se 0,106g, que corresponde a 30% de rendimento. O cálculo do rendimento é:

$$1,5 \text{ mmols} \times 0,2383 \text{ g/mmol} = 0,3544\text{g} - 100\% \text{ rendimento}$$

$$0,106\text{g} - x = 30\% \text{ rendimento}$$

Esta reação gerou uma boa quantidade de subprodutos e impurezas. Observa-se na figura 74 que um epóxido forma um heterociclo de 5 átomos e o outro um heterociclo de 6 átomos. Como se isolou somente o Óxido de Bisabolol-B é provável que o heterociclo de 5 átomos seja mais estável, logo o rendimento dele foi maior.

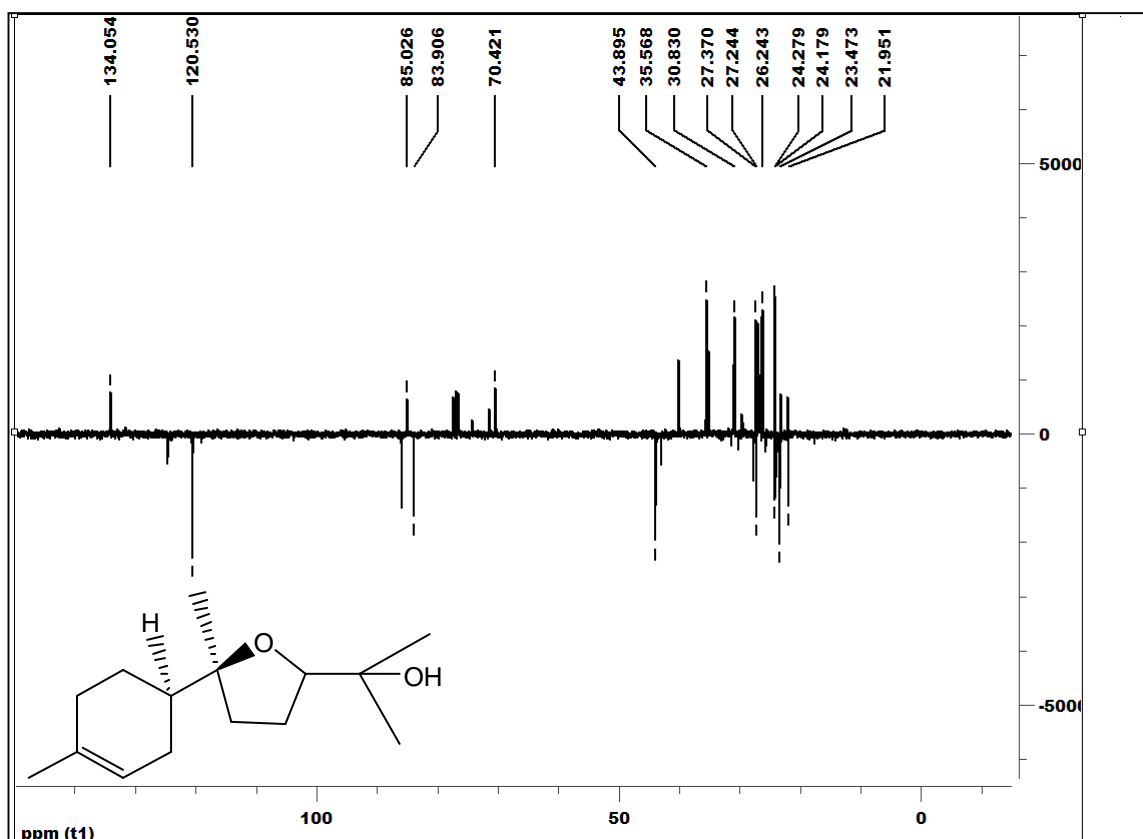


Figura 75 - Óxido de Bisabolol-B.

Dados espectroscópicos: RMN apt (CDCl_3 , δ ppm, 75MHz):134,05 ppm (Cq); 120,53 ppm (CH); 85,02 ppm (Cq); 83,90 ppm (CH); 70,42 ppm (Cq); 43,89 ppm (CH); 35,56 ppm (CH_2); 30,83 ppm (CH_2); 27,37 ppm (CH_2); 27,24 ppm (CH_3); 26,24 ppm (CH_2); 24,27 ppm (CH_2); 24,17 ppm (CH_3); 23,47 ppm (CH_3); 21,95 ppm (CH_3).

Uma tentativa de realizar a epoxidação utilizando somente o hidroperóxido de terc-butila (TBHP) 70% aquoso como oxidante sem nenhum tipo de ativador, em 24 horas de agitação e a temperatura ambiente, não forneceu bons resultados. Observou-se que não houve reação, o espectro analisado apresentou a molécula do bisabolol. O TBHP usado sozinho é um agente oxidante fraco, necessitando de ativação. Por isso ele é usualmente utilizado com complexos de metais de transição⁴⁰.

5.5 **Acetilação do (-)- α -Bisabolol**

Para a acetilação do produto natural foi utilizada a referência de Dias⁴², como modelo, que acetilou uma hidroxila terciária a partir dos óxidos de bisabolol utilizando dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador e anidrido acético como solvente e reagente, a temperatura de 120°C.

A introdução de um grupo acetato na molécula do bisabolol é uma forma interessante de proteger a hidroxila terciária, evitando um futuro rearranjo da molécula quando submetida a uma oxidação.

O monitoramento da reação por CCF mostrou o desaparecimento do bisabolol, utilizando o revelador iodo, e de anidrido acético utilizando luz ultravioleta. Além disso, um novo produto apareceu nas placas cromatográficas quando revelado na luz ultravioleta.

Uma etapa do tratamento muito importante, que deve ser ressaltada, foi à agitação da mistura da reação com bicarbonato de sódio durante uma noite. Esta etapa é necessária para a remoção completa de qualquer traço restante de anidrido acético ou de ácido acético que pode ser formado pela degradação do anidrido em alta temperatura.

O espectro de RMN ^{13}C do produto forneceu um pico na região de 170 ppm, que indica presença de um grupo carbonílico ($\text{C}=\text{O}$). A comparação entre os espectros de ^{13}C do bisabolol e do produto acetilado (Figura 76) levou a algumas observações:

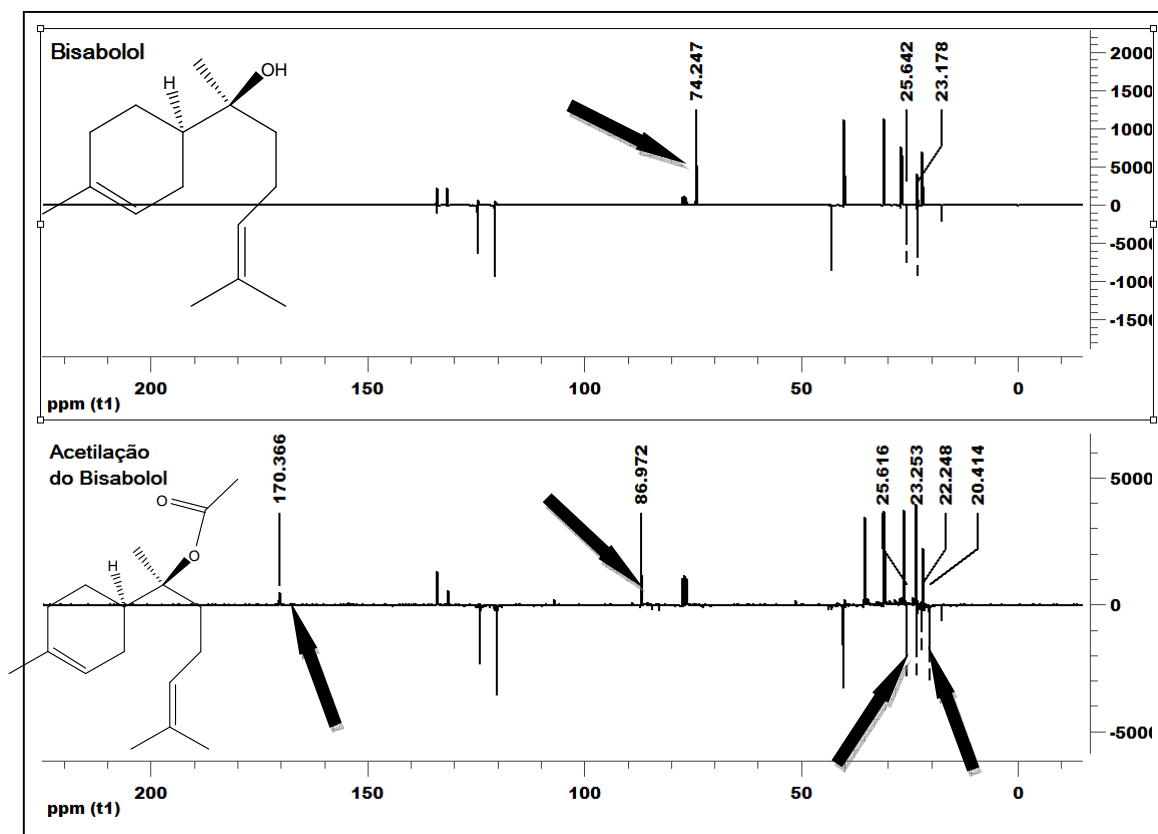


Figura 76 - Comparação entre o Bisabolol e o produto acetilado.

1. Aparecimento de um pico em 170,36 ppm, característico de carbono quaternário;
2. Deslocamento do carbono quaternário, no bisabolol está em 74,24 ppm e no produto acetilado em 86,97 ppm, devido a ligação do grupo acetato nesse átomo de carbono em substituição a hidroxila previamente existente;
3. Aparecimento de mais dois picos de carbono na região de 20 a 25 ppm, provavelmente um pico é o novo CH_3 introduzido na molécula e o outro corresponde ao deslocamento de um CH_3 , que está ligado ao carbono terciário que foi acetilado, antes da acetilação ele aparecia junto com outro grupo CH_3 .

Para facilitar a visualização, a Figura 77 mostra quais carbonos sofreram mudanças de acordo com as observações descritas.

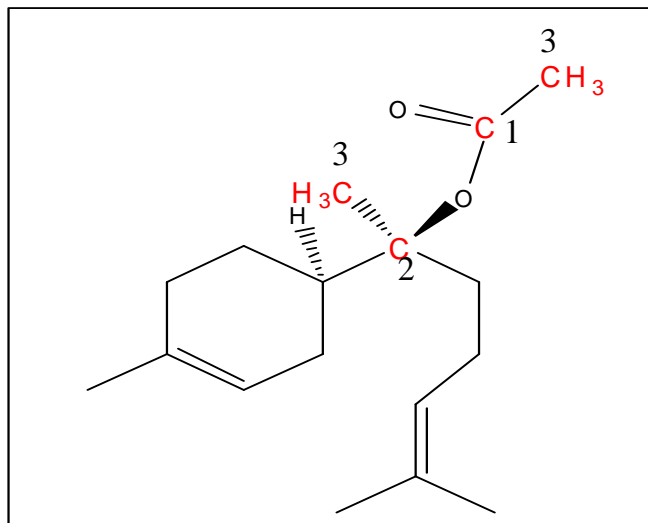


Figura 77 - Bisabolol acetilado.

Fez-se também a análise dos espectros do ácido acético, anidrido acético e do produto acetilado com o objetivo de verificar se os grupos carbonílicos destes compostos saem na região que foi observada no espectro do produto acetilado (Figura 78). É possível observar que os picos saem em regiões diferentes, logo o carbono quaternário do grupo acetil no espectro é proveniente do produto acetilado.

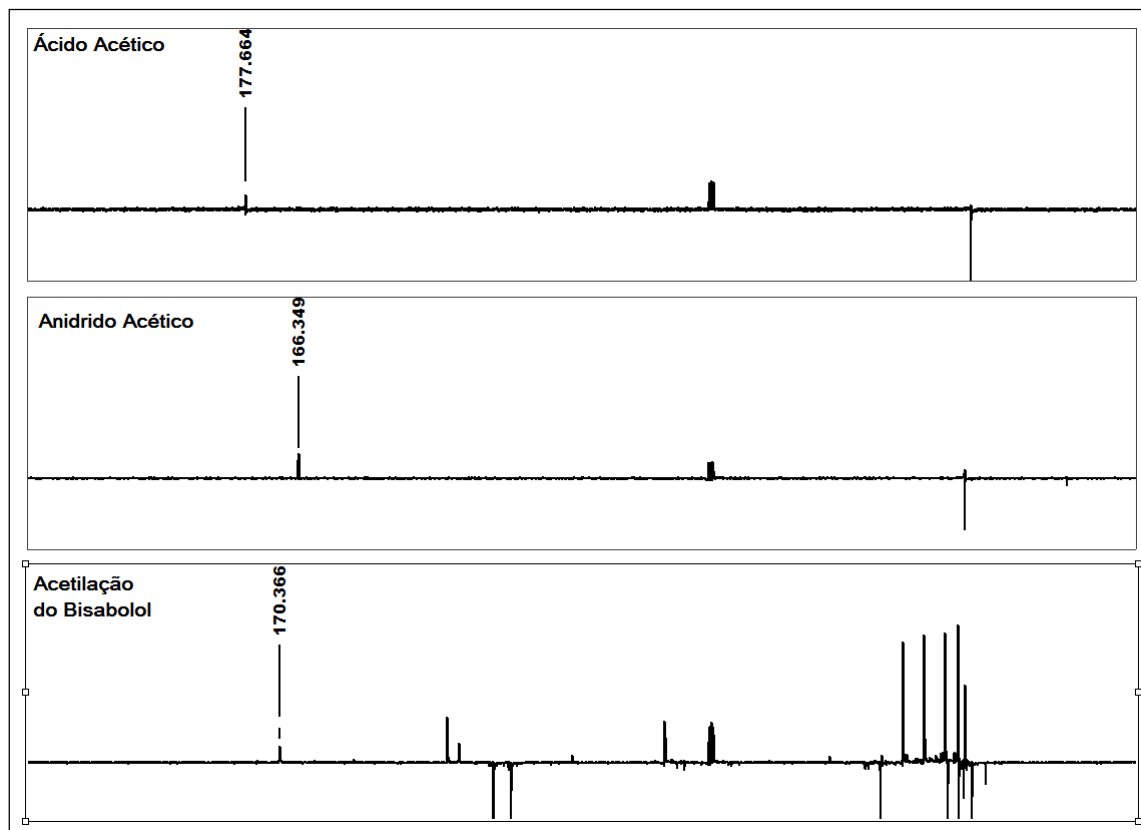


Figura 78 - Comparação entre espectros.

Portanto, a acetilação foi realizada com sucesso, o produto possui fórmula molecular $C_{17}H_{28}O_2$ e peso molecular 264,40 g/mol, seu nome é 2-acetil-(S)-2-metil-2-((R)-4-metilciclohex-3-enil)hept-5-eno.

Obteve-se 0,192g de massa de produto modificado com rendimento de 72,6%. O cálculo de rendimento é:

$$1 \text{ mmol} \times 0,2644 \text{ g/mmol} = 0,2644\text{g} - 100\% \text{ rendimento}$$

$$0,192\text{g} - x = 72,6\% \text{ rendimento}$$

Dados espectroscópicos do Bisabolol acetilado: RMN apt ($CDCl_3$, δ ppm, 75MHz): 170,36 ppm (Cq; Cq=O); 134,06 ppm (Cq); 131,50 ppm (Cq); 124,05 ppm (CH); 120,17 ppm (CH); 86,97 ppm (Cq); 40,30 ppm (CH), 35,43 ppm (CH_2); 30,85 ppm (CH_2); 26,31 ppm (CH_2); 25,61 ppm (2 grupos CH_3); 23,54 ppm (CH_2); 23,25 ppm (CH_3); 22,24 ppm (CH_3); 21,99 ppm (CH_2); 20,41 ppm (CH_3). (Figura 79).

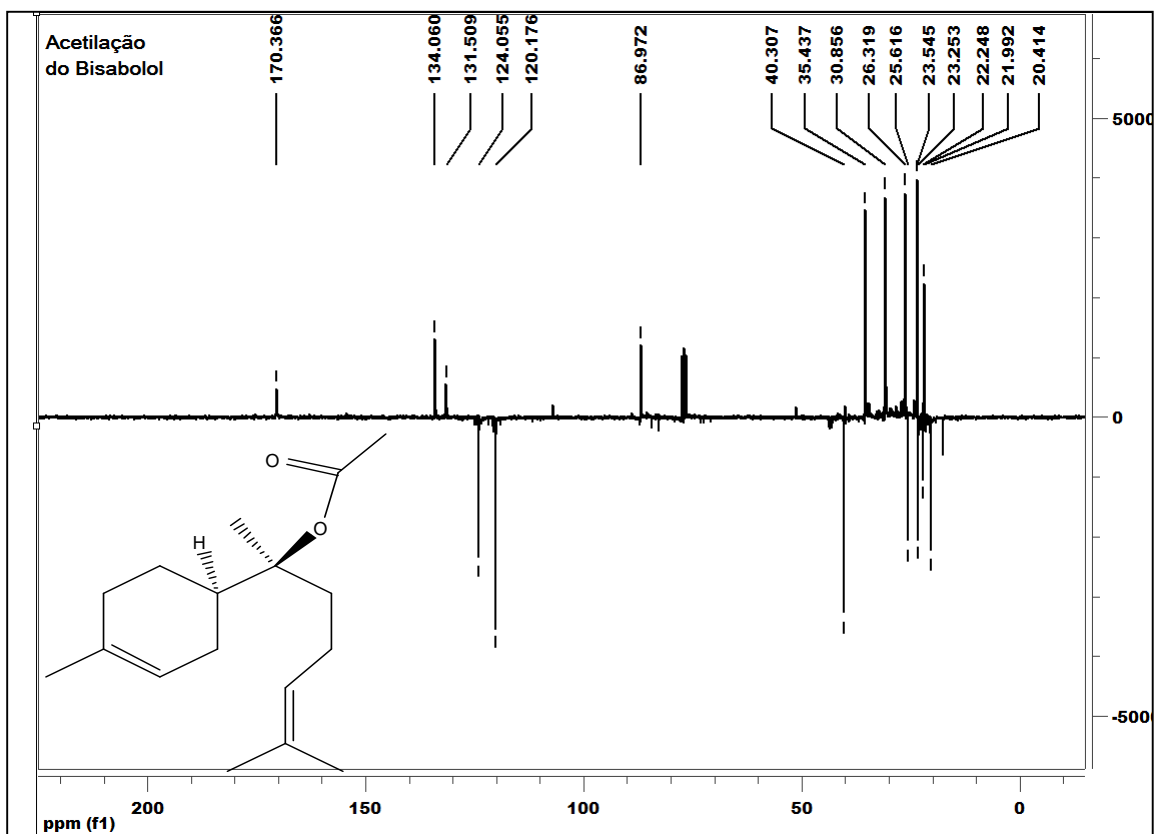


Figura 79 - Espectro do bisabolol acetilado.

Outro modo de acetilar o bisabolol é utilizando o cloreto de zinco como catalisador (ZnCl_2). Do mesmo modo que a reação utilizando o DMAP, a acetilação foi bem sucedida. O rendimento da reação foi de 76,5% e os espectros foram semelhantes aos já apresentados.

O rendimento de Dias⁴² para a acetilação dos óxidos de bisabolol foi 98% (os óxidos estão na figura 74). Obteve-se rendimentos de 72,6% para DMPA e 76,5% para o ZnCl_2 na acetilação do bisabolol.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho mostra que o bisabolol, apesar de ser um material de partida pouco explorado, permite a modificação de sua estrutura, formando alguns derivados bem interessantes, que podem ter atividades biológicas. As reações de modificação mostradas, nesse trabalho, podem ser expandidas e usadas para introduzir outros grupos na molécula do bisabolol, como no caso da alquilação, ou trabalhar com outros agentes oxidantes na busca da oxidação alílica do bisabolol.

A reação de oxidação com trióxido de cromo foi reproduzida com sucesso, entretanto devido ao rearranjo que o produto sofreu, conseguiu-se isolar a molécula do Deodarone. O grupo cetona presente no Deodarone pode ser utilizado em futuras reações como uma aminação redutiva, seguida de oxidação da amina secundária à nitrona e por fim uma reação de cicloadição com alcenos para originar isoxazolidinas que possuem comprovadas atividades biológicas. Uma das dificuldades da reação foi seu monitoramento e isto torna esta oxidação um desafio, uma vez que o tempo não pode ser elevado para não degradar o produto e não muito curto por causa do rendimento.

As duas oxidações alílicas utilizando o trióxido de cromo como catalisador e o TBHP 50% em ftalato de dimetila e o TBHP em água mostraram a dificuldade das reações de oxidação. No 1º caso, mesmo com condições energéticas altas não houve oxidação do bisabolol. No 2º o contato rápido do Bisabolol com o TBHP 70% aquoso e o CrO_3 foi suficiente para que a molécula degradasse, não conseguindo assim isolar o produto oxidado.

A tentativa de oxidar o bisabolol, objetivando o aldeído do bisabolol, com o TBHP e selênio no início se mostrou bastante promissora, houve o aparecimento de carbonila nos espectros. Entretanto, as dificuldades em separar o produto e o baixo rendimento nas amostras, que apresentam o pico de aldeído, mostraram que não houve uma boa seletividade do SeO_2 para oxidar o grupo metílico alílico do bisabolol nas condições de reação utilizadas.

A reação de cicloadição [1+2] entre o alceno (bisabolol) e o diclorocarbeno foi executada com sucesso obtendo o tetraclorod ciclopropano do bisabolol tanto com o CETABr como o $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$. Apesar de o rendimento ser bom utilizando o

CETABr (92%), a reação utilizando o $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ foi mais promissora, este catalisador pode ser recuperado mais facilmente, a reação ocorre em menor tempo, em condições mais brandas e forneceu maior rendimento.

Do mesmo modo que a reação de cicloadição, a alquilação do tetraclorodidiciclopropano do bisabolol foi bem sucedida (92% de rendimento), utilizando novamente o $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$. Esta reação abre amplas possibilidades para trabalhar com moléculas que possuem atividade biológica e moléculas com potencial atividade biológica, como é o caso do tetraclorodidiciclopropano do bisabolol.

A reação de epoxidação do bisabolol com m-CPBA foi reproduzida com sucesso, obtendo o Óxido de Bisabolol-B. A tentativa de oxidá-lo utilizando somente o TBHP aquoso não funcionou, ele sozinho é um oxidante fraco.

A reação de acetilação do bisabolol foi uma boa surpresa, conseguiu-se acetilar uma hidroxila terciária usando dois tipos de catalisadores, o DMAP e o ZnCl_2 . Além disso, obteve-se um bom rendimento para ambos, 72,6% e 76,5% respectivamente.

Considerando que o objetivo do trabalho é o estudo das reações de modificação do produto natural, (-)- α -bisabolol, buscando, com isso, melhorar suas atividades biológicas confirmadas ou agregar novas potencialidades biológicas, os resultados obtidos foram interessantes. Mesmo com todas as dificuldades de modificar a molécula do (-)- α -bisabolol, conseguiu-se trabalhar de modo satisfatório e promissor.

Para trabalhos futuros, tem-se como sugestão utilizar outros tipos de oxidantes sustentáveis, dar continuidade as reações apresentadas neste trabalho e avaliar se as moléculas possuem atividades biológicas.

REFERÊNCIAS

- ¹ Cresce a demanda por ingredientes de origem vegetal. **Revista - H&C – Household & Cosméticos**, v.VIII, n. 46, 2007.
- ² NEVES K., **Revista Cosmetics & Toiletries**, Março/Abril, 2009.
- ³ SCOLFORO, J. R. S.; OLIVEIRA, A. D.; DAVID, A. C. **Manejo sustentado das candeias *Eremanthus erythropappus* (dc.) e *McLeisch Eremanthus incanus* (Less) Less.** Universidade Federal de Lavras, UFL: Lavras, p.1-18, 2002.
- ⁴ GOMES-CARNEIRO, M. R.; DIAS, D. M. M.; DE-OLIVEIRA, A. C. A. X.; PAUMGARTTEN, F. J. R. Evaluation of mutagenic and antimutagenic activities of α -bisabolol in the Salmonella/microsome assay. **Mutation Research**, v.585, p.105–112, 2005.
- ⁵ JAKOLEV, V.; ISAAC, O.; THIEMER, K.; KUNDE, R. Pharmacological investigations with compounds of chamomile. II. New investigations on the antiphlogistic effects of (-)- α -bisabolol and bisabolol oxides. **Planta Medica**, v.35, p. 125-140, 1979.
- ⁶ ARSENOU, E. S.; FOUSTERIS, M. A.; KOUTSOUREA, A. I.; NIKOLAROPOULOS, S. S. 7-Keto- Δ^5 -Steroids: Key-Molecules Owing Particular Biological and Chemical Interest, **Mini-Reviews Medicinal Chemistry**, v.3, 557-567, 2003.
- ⁷ CRUZ, S.; XAVIER, P. N. F. Estratégias competitivas: o caso da indústria de cosmético no Brasil. **Revista Eletrônica de Ciências**, VEREDAS FAVIP v. 1, n. 1 - janeiro a junho de 2008.
- ⁸ SÁ, S. Mundo do Marketing. **Cosméticos brasileiros vivem momento de expansão.** Disponível em: <http://www.mundodomarketing.com.br>. Acesso em 26/03/2010.
- ⁹ ALMEIDA, R. N.; MOTTA, S. C.; LEITE, J. R. Óleos essenciais com propriedades anticonvulsivantes. **Boletim Latino americano e do Caribe de Plantas Medicinais Aromáticas**, v. 2, p. 3–6, 2003.
- ¹⁰ ALMEIDA, R. N.; NAVARRO, D. S.; BARBOSA-FILHO, J. M. Plants with central analgesic activity. **Phytomedicine**, v. 8, p. 310–322, 2001.
- ¹¹ LIMA I. O.; OLIVEIRA R. A. G.; LIMA E. O.; FARIAS N. M. P.; SOUZA E. L.. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida*, **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 2, p. 197-201, 2006.

¹²SIMAS, N. K.; LIMA E. C.; CONCEIÇÃO S. R.; KUSTER R. M.; FILHO A. M. O. Produtos naturais para o controle da transmissão da dengue – atividade larvicida de *myroxylon balsamum* (óleo vermelho) e de terpenóides e fenilpropanóides, **Química Nova**, v. 27, N. 1, p. 46-49, 2004.

¹³COSTA, J. G. M.; RODRIGUES, F. F. G.; ANGÉLICO, E. C.; SILVA, M. R.; MOTA, M. L.; SANTOS, N. K. A.; CARDOSO, A. L. H; LEMOS, T. L. G. Estudo químico-biológico dos óleos essenciais de *hyptismartiusii*, *lippiasidoide* e *syzigiumaromaticum* frente às larvas do *aedes aegypti*, **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, n. 4, p. 304-309, 2005.

¹⁴EDRIS, A. E. Pharmaceutical and Therapeutic Potentials of Essential Oils and Their Individual Volatile Constituents: A Review, **Phytotherapy Research**, v. 21, p. 308-323, 2007.

¹⁵ARAÚJO, M. E. M. **Química dos produtos naturais Terpenóides**. DQB, 2010. Disponível em: www.dqb.fc.ul.pt. Acesso em 26/05/2010.

¹⁶HORNBACK, J. M. **Organic Chemistry**. 2nd ed. University of Denver: Brooks Cole, 2006. Cap 28. ISBN 9780534389512.

¹⁷DARRA, E.; ABDEL-AZEIM, S.; MANARA, A.; SHOJI, K.; MARÉCHAL, J.D.; MARIOTTO, S.; CAVALIERI, E.; PERBELLINI, L.; PIZZA, C.; PERAHIA, D.; CRIMI, M.; SUZUKI, H. Insight into the apoptosis-inducing action of α -bisabolol towards malignant tumor cells: involvement of lipid rafts and bid. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 476, p. 113–123, 2008.

¹⁸VALÉRIO, D. A. R.; CUNHA, T. M.; ARAKAWA, N. S.; LEMOS, H. P.; COSTA, F. B.; PARADA, C. A.; FERREIRA, S. H.; CUNHA, F. Q.; VERRI-JÚNIOR, W. A. Antiinflammatory and analgesic effects of the sesquiterpene lactone budlein A in mice: Inhibition of cytokine production-dependent mechanism. **European Journal of Pharmacology**, v. 562, p. 155–163, 2007.

¹⁹CORRÊA-JUNIOR, C. **Influência das adubações orgânica e química na produção de camomila [*Chamomilla recutita*(L.) Rauschert] e o seu óleo essencial**. 1994.97f. Dissertação (Mestrado em Agronomia) Universidade do Estado de São Paulo, Jaboticabal, 1994.

²⁰KAMATOU, P. P. G.; VILJOEN, M. A. A. Review of the Application and Pharmacological Properties of α -Bisabolol and α -Bisabolol-Rich Oils. **Journal American Oil Chemical Society**, v. 87, p.1–7, 2010.

²¹NEMOTO, H.; SHIRAKI, M.; NAGAMOCHI, M.; FUKUMOTO, K. A concise enantiocontrolled total synthesis of (-)- α -bisabolol and (+)-4-epi- α -bisabolol. **Tetrahedron**, v. 34, n. 31, p. 4939-4942, 1993.

²²SCHWARTZ, M. A.; SWANSON, G. Stereospecific syntheses of the diastereomeric (\pm)- α -bisabolols: A caveat on the assignment of stereochemistry to natural α -bisabolol. **Journal of Organic Chemistry**, v. 44, n. 6, p. 953-958, 1979.

²³SCHILCHER, H.; IMMING, P.; GOETERS, S. Active Chemical Constituents of *Matricaria chamomilla* L. syn. *Chamomilla recutita* (L.)Rauschert, **Chamomile Industrial Profiles**, LLC 2005.

²⁴GALDINO, A. P. P.; BRITO, J. O.; GARCIA, R. F.; SCOLFORO, J. R. Estudo sobre rendimento e qualidade do óleo de candeia (*eremanthus ssp*) e a influência das diferentes origens comerciais da sua madeira. **Revista Brasileira Plantas Mediciniais**, v. 8 n. 4, p. 44-46, 2006.

²⁵RODRIGUES P. C. S.; VEIGA J. P. C.; MALAVAZI A. P. Sustentabilidade em cadeias produtivas: o caso da candeia. **Congresso Nacional de excelência em gestão**, agosto/2011. ISSN 1984-9354.

²⁶LOPES, L. T. **Modificação do produto natural (α -(-)-bisabolol**. 2010. 160f. Dissertação (mestrado em Engenharia Química), Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo, Lorena, 2010.

²⁷LINHARES, C. C. A sustentabilidade no manejo da candeia é investigada em pesquisa do IRI. **Agência Universitária de Notícias- USP**, julho/2011.

²⁸DONIZETTE, A. O.; SILVA, I. A. R.; SCOLFORO, J. R. S.; MELLO, J. M.; ACERBI, F. W. J.; CAMOLESI, J. F. Cadeia de Comercialização da Madeira de Candeia. **Revista Cerne**, Lavras, v. 15, n. 3, p. 257-264, jul./set. 2009

²⁹DARRA, E.; ABDEL-AZEIM, S.; MANARA, A.; SHOJI, K.; MARÉCHAL, J.D.; MARIOTTO, S.; CAVALIERI, E.; PERBELLINI, L.; PIZZA, C.; PERAHIA, D.; CRIMI, M.; SUZUKI, H. Insight into the apoptosis-inducing action of α -bisabolol towards malignant tumor cells: Involvement of lipid rafts and Bid. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 476, p. 113–123, 2008.

³⁰GALDINO, A. P. P.; BRITO, J. O.; GARCIA, R. F.; SCOLFORO, J. R. Estudo sobre o rendimento e a qualidade do óleo de candeia (*Eremanthus ssp.*) e a influência das diferentes origens comerciais de sua madeira. **Revista Brasileira Plantas Mediciniais**, v. 8, p. 44-46, 2006.

³¹ CAVALIERI, E. α -Bisabolol, a nontoxic natural compound, strongly induces apoptosis in glioma cells. **Biochemical and Biophysical Research Comm.**, v. 315, n. 3, p. 589-594, 2004.

³² PAULI, A. α -Bisabolol from Chamomile: A specific ergosterol biosynthesis inhibitor. **The International Journal of Aromatherapy**, v. 16, n. 1, p. 21-25, 2006.

³³ SCHWARTZ, M. A.; SWANSON, G. Stereospecific syntheses of the diastereomeric (\pm)- α -bisabolols: A caveat on the assignment of stereochemistry to natural α -bisabolol. **Journal of Organic Chemistry**, v. 44, n. 6, p. 953-958, 1979.

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

³⁵ KIM, J. H.; LIM, H. J.; CHEON, S. H. A facile synthesis of (6S,1'S)-(+)-hernandulcin and (6S,1'R)-(+)-epihernandulcin. **Tetrahedron**, v. 59, n. 38, p. 7501-7507, 2003.

³⁶ APSIMON, J. **The total synthesis of natural products**. New York: John Wiley & SONS, v. 5, p. 47, 1983.

³⁷ YAROVAYA, O. I.; SALOMATINA, O. V.; KORCHAGIMNA, D. V.; POLOVINKA, M. P.; BARKHASH, V. A. Transformations of 6,7-epoxy derivatives of citral and citronellal in various acidic media. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 38, n. 11, p. 1594-1605, 2002.

³⁸ FORRESTER, J. M.; MONEY, T. Sequence studies in biosynthesis: trichothecin. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 50, n. 20, p. 3310-3314, 1972.

³⁹ SILVA, C. C.; ALMAGRO, V.; SCHPECTOR, J. Z.; CASTELLANO, E. E.; MARSALOLI, A. J. A Easy Route to (-)-10(R)-Isothiocyanoaromadendrane and (-)-10(S)-Isothiocyanoalloaromadendrane. **Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 10, p. 2880- 1981, 1994.

⁴⁰ OLIVEIRA, C. M.; SILVA, C. C.; COLLINS, C. H.; MARSALOLI, A. J. Controlling factors determining the selective HSCN addition to double bonds and their application to the synthesis of 7-isothiocyano-7,8- α -dihydro-bisabolene. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 12, n. 5, p. 661-666, 2001.

⁴¹ MIYAZAWA, M.; NANKAI, H.; KAMEOKA, H. Biotransformation of (-)- α -bisabolol by plant pathogenic fungus, *glomerella cingulata*. **Phytochemistry**, v. 39, No. 5, pp. 1077-1080, 1995.

⁴² DIAS, A. J. L. G. **Estudos para a preparação de tetraidrofuranos substituídos a partir do α -(-)-bisabolol e obtenção de análogos de compostos com atividade biológica.** 2009. Dissertação (mestre em Química) – Instituto de Química da Universidade de Campinas, Campinas, 2009.

⁴³ WORLD COMMISSION ON ENVIRONMENT AND DEVELOPMENT, *Our Common Future*, New York: **Oxford University Press**, 1987.

⁴⁴ REHAN, M.A.; KNIGHT, C.T.; HAAS, A.J.A. Unger, Application of system dynamics for developing financially self-sustaining management policies for water and wastewater systems. **Water Research**, v. 45, p. 4737-4750, 2011.

⁴⁵ REYNOLDS, W.T.; FARLEY, J.; HUBER, C. Investing in human and natural capital: An alternative paradigm for sustainable development in Awassa, Ethiopia. **Ecological Economics**, v. 69, p. 2140-215, 2010.

⁴⁶ HARDY, J.D.; PATTERSON G.M. Cross-cultural environmental research in New Zealand: Insights for ecological economics research practice. **Ecological Economics**, v. 73, p. 75-85, 2012.

⁴⁷ TUNDO, P.; ANASTAS, P.; BLACK, D. S.; BREEN, J.; COLLINS, T.; MEMOLI, S.; MIYAMOTO, J.; POLYAKOFF, M.; TUMAS, W. **Pure Application Chemistry**, v. 72, p. 1207, 2000.

⁴⁸ ANASTAS, P. T.; WILLIAMSON, T. C. *Green Chemistry: Designing Chemistry for the Environment*. **American Chemical Society: Washington**, 1996.

⁴⁹ ANASTAS, P. T.; WARNER, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*. **Oxford University Press: Oxford**, 1998.

⁵⁰ SINGH, M. M.; SZAFRAN, Z.; PIKE, R. M. Microscale Chemistry and Green Chemistry: Complementary Pedagogies. **Journal of Chemical Education**, v. 76, p. 1684, 1999.

⁵¹ CANN, M. C.; CONNELLY, M. E. *Real World Cases in Green Chemistry*, **American Chemical Society**: Washington, DC, 2000.

⁵² CLARK, J. H.; MACQUARRIE, D. J. *Handbook of Green Chemistry & Technology*, Blackwell Science Ltd.: Oxford, 2002.

⁵³ SHELDON, R.A. Atom utilization, *E* factors and the catalytic solution. **Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series IIC - Chemistry**, v. 3, n. 7, p. 541-451, 2000.

⁵⁴ MACHADO, A. A. S. C. Métricas da Química Verde – A Produtividade Atômica. LAQUIPAI, Departamento de Química da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Campo Alegre, **Química 107** - Out/Dez 07

⁵⁵ MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms, and structure**, 4th Ed. New York: John Wiley & Sons, 1992, p. 1158-1161.

⁵⁶ BÄCKVALL, J. E. **Modern Oxidation Methods**. Weinheim: Wiley-VCH, 2004.

⁵⁷ STRUKUL, G. Introduction and Activation Principles. **Catalytic oxidations with hydrogen peroxide as oxidant**. Kluwer Academic Publishers, c. 1, p. 5-11, 1992.

⁵⁸ SHARPLESS, K. B.; VERHOEVEN, T.R. Metal-Catalyzed, Highly Selective Oxygenations of Olefins and Acetylenes with *tert*-Butyl Hydroperoxide. Practical Considerations and Mechanisms. **Aldrichimica Acta**, v. 12, n. 4, p. 63-74, 1979.

⁵⁹ SKARZEWSKI, J.; SIEDLECKA, R. Synthetic oxidations with hypochlorites. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 24, n. 6, p. 623-647, 1992.

⁶⁰ SILVESTRE, S. M. **Novos processos de oxidação ambientalmente aceitáveis usando esteróides como substratos**. 2007. 258f. Tese (Doutor em Farmácia) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2007.

⁶¹ SHELDON, R. A.; KOCHI, J. K. **Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds**; Academic Press: New York, 1981.

⁶² BULMAN A.; PAGE, P. C.; MCCARTHY, T. J. Oxidation Adjacent to C=C Bonds, **Comprehensive Organic Synthesis**. Oxford: Pergamon Press, v. 7, p. 83-117, 1991.

⁶³ MURPHY, E. F.; MALLAT, T.; BAIKER, A. Allylic oxofunctionalization of cyclic olefins with homogeneous and heterogeneous catalysts. **Catalysis Today**, v.57, p 115-126, 2000.

⁶⁴ SCHROEPFER, G. J. Oxysterols: Modulators of Cholesterol Metabolism and Other Processes. **Physiological Reviews**, v.80, p.361-554, 2000.

⁶⁵ ARSENOU, E. S.; FOUSTERIS, M. A.; KOUTSOUREA, A. I.; PAPAGEORGIOU, A.; KARAYIANNI, V.; MIOGLOU, E.; IAKOVIDOU, Z.; MOURELATOS, D.; NIKOLAROPOULOS, S. The allylic 7-ketone at the steroidal skeleton is crucial for the antileukemic potency of chlorambucil's active metabolite steroidal esters. **Anti-Cancer Drugs**, v. 15, p.983-990, 2004.

⁶⁶SILVESTRE, S. M.; SALVADOR, J. A. R. Allylic and benzylic oxidation with sodium chlorite. **Tetrahedron**, v.63, p. 2439-2445, 2007.

⁶⁷BRAS, J.; MUZART, J. Selective copper-catalyzed allylic oxidations using 1/1 ratio of cycloalkene and tert-butylperbenzoate. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v.185, p.113-117, 2002

⁶⁸SILVESTRE, S. M.; SALVADOR, J. A. R. Bismuth-catalyzed allylic oxidation using t-butyl hydroperoxide. **Tetrahedron Letters**, v.46, p.2581-2584, 2005.

⁶⁹PUNNIYAMURTHY, T.; VELUSAMY, S.; IQBAL, J. Recent Advances in Transition Metal Catalyzed Oxidation of Organic Substrates with Molecular Oxygen. **Chemical Review**, v.105, p.2329, 2005.

⁷⁰PAQUETTE, L. A.; ROBERTS, R. A.; DRTINA, G. J. Total Synthesis of (-)-Silphiperfol-6-ene and (-)-5-Oxosilphiperfol-6-ene. **Journal of the American Chemical Society**, v.106, p. 6690, 1984.

⁷¹WARING, A. J. **Comprehensive Organic Chemistry**, ed. D. H. R. Barton and W. D. Ollis, Oxford: Pergamon Press, v. 7, c. 2, p. 100, 1979.

⁷²WIBERG, K. B.; NIELSEN, S. D. Some Observations on Allylic Oxidation; **Journal of Organic Chemistry**, v.29, p.3353, 1964.

⁷³SISLER, H.; ACCOUNTIUS, C. E. Addition Compounds of Chromic Anhydride with Some Heterocyclic Nitrogen Bases. **Journal of the American Chemical Society**, v.70, p. 3827, 1948.

⁷⁴COLLINS, J. C.; HESS W. W.; FRANK, F. J. Dipyrindine-chromium(vi) oxide oxidation of alcohols in dichloromethane. **Tetrahedron Letters**, p. 3363, 1968.

⁷⁵DAUBEN, W. G.; LORBER, M.; FULLERTON, D. S. Allylic Oxidation of Olefins with Chromium Trioxidepyridine Complex. **Journal of Organic Chemistry**, v.34, p. 3587, 1969.

⁷⁶RATCLIFFE, R.; RODEHORST, R. Improved Procedure for Oxidations with the Chromium Trioxide-Pyridine Complex. **Journal of Organic Chemistry**, v.35, p. 4000, 1970.

⁷⁷CHIDAMBARAM, N.; CHANDRASEKMN, S. *Tert*-Butyl Hydroperoxide-Pyridinium Dichromate: A Convenient Reagent System for Allylic and Benzylic Oxidations. **Journal of Organic Chemistry**, v.52, p. 5048, 1987.

⁷⁸COREY, E. J.; FLEET, G.W. J. Chromium trioxide-3,5-dimethylpyrazole complex as a reagent for oxidation of alcohols to carbonyl compounds. **Tetrahedron Letters**, p.4499, 1973.

⁷⁹ FOSTERIS, M. A.; KOUTSOUREA, A. I.; NIKOLAROPOULOS, S. S.; RIAHI A.; MUZART J. Improved chromium catalyzed allylic oxidation of Δ^5 -steroids with t-butyl hydroperoxide. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v.250, p. 70-74, 2006.

⁸⁰MUZART, J.; RIAHI, A. Oxygenation under UV Light of Allylsilanes Catalyzed by Palladium (II) and of (n^3 -Allyl)-palladium Complexes: A Mechanist Approach. **Organometallics**, v.11, p. 3478-3481, 1992.

⁸¹WARING, A. J. **Comprehensive Organic Chemistry**. Oxford: Pergamon Press, 1979.v. 1, 1017p. Edited by D. H. R. Barton.; W. D. Ollis.

⁸²BHALERAO,U. T.; RAPOPORT, H. Stereochemistry of Allylic Oxidation with Selenium Dioxide. Stereospecific Oxidation of gem-Dimethyl Olefins. **Journal of the American Chemical Society**, v.93, p. 5311, 1971.

⁸³BARTON, D. H. R.; CRICH, D. Oxidation of olefins with 2-pyridineseleninic anhydride, **Tetrahedron**, v.41, p. 4359, 1985.

⁸⁴DAKIR, M.; AUHMANI, A.; ITTO, M. Y. Y.; MAZOIR, N.; AKSSIRA, M.; PIERROT, M.; BENHARREF, A. Optimization of Allylic Oxidation of (1S,3R,8R)-2,2-Dichloro-3,7,7,10-tetramethyltricyclo[6,4,0,01,3]dodec-9-ene.**Synthetic Communications**, v.34,p. 11, 2008.

⁸⁵CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis**. 5thed. Virginia: Springer, 2007.

⁸⁶KOPECKY, K. R.; REICH,H. J. *Reactivities in Photosensitized Olefin Oxidations*, **Canadian Journal of Chemistry**, 43, 2265, 1965.

⁸⁷ORFANOPOULOS, M.; GRDINA, M. B.; STEPHENSON, L. M. Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v.101, p. 275, 1979.

⁸⁸CAREY, F. A.; SUNDBERG R. J. **Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms**. 5thed. Virginia: Springer, 2007. 1222p.

⁸⁹CAMILO, F. F.; GRUBER, J. Reações de diels-alder entre compostos carbonílicos α,β -insaturados e ciclopentadieno. **Química Nova**, p. 22; v.3, 1999.

⁹⁰MOGHADDAM, F. M.; DOKHTTAIMOORY, S. M.; ISMAILI, H.; BARDAJEE, G. R. KF/Al₂O₃ mediated N-alkylation of amines and nitrogen heterocycles and S-alkylation of thiols. **Synthetic Communications**, v. 36, p. 3599-3607, 2006.

-
- ⁹¹ BLASS, B. E. KF/Al₂O₃ mediated organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 58, p.9301-9320, 2002.
- ⁹² WEINSTOCK, L. M.; STEVENSON, J. M.; TOMELLINI, S. A.; PAN, S.; UTNE, T.; JOBSON, R. B.; REINHOLD, D. F. Characterization of the actual catalytic agent in potassium fluoride on activated alumina systems. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 33, p. 3845-3848, 1986.
- ⁹³SCHMITTLING, E. A.; SAWYER, S.S. Selective desilylation of tert-butyldimethylsilyl ether of phenols using potassium fluoride-alumina and ultrasound. **Tetrahedron Letters**, v. 32, p. 7207-7210, 1991.
- ⁹⁴ANDO, T.; YAMAWAKI, J. Potassium fluoride on inorganic solid supports. A search for further efficient reagents promoting hydrogen-bond-assisted alkylations. **Chemistry Letters**, p. 755-758, 1979.
- ⁹⁵BABA, T. Preparation, characterization and application of KNH₂/Al₂O₃ and KF/Al₂O₃ as strong solid bases. **Catalysis Surveys from Japan**, v. 4, p.17-29, 2000.
- ⁹⁶ ANDO, T.; CLARK, J. H.; CORK, G. C.; HANAFUSA, T.; ICHIHARA, J.; KIMURA, T. Fluoride-alumina reagents: the active basic species. **Tetrahedron Letters**, v. 28, n.13, p. 1421-1424, 1987.
- ⁹⁷ CRAVOTTO, G.; CINTAS, P. Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications. **Chemical Society Reviews**, v.35, p. 180-196, 2006.
- ⁹⁸LORIMER, J. P.; MASON, T. J. Sonochemistry. Part 1 - The physical aspects. **Chemical Society Reviews**, v. 16, p. 239-274, 1987.
- ⁹⁹ SUSLICK, K. S. **Yearbook of Science and the Future Encyclopedia Britannica**, p. 139, 1994.
- ¹⁰⁰RICHARDS, W. T.; LOOMIS, A. L. The chemical effects of high frequency sound waves - a preliminary survey. **Journal of the American Chemical Society**, p.3086, v.49, 1927.
- ¹⁰¹LUCH, J-L. **Synthetic Organic Sonochemistry**. New York: Plenum Press, p. 101.
- ¹⁰²GOPICHAND, Y.; CHAKRAVARTI, K. K. The total syntheses of α-bisabolol-3-one and deodarone. **Tetrahedron Letters**, v. 15, n. 44, p. 3851-3852, 1974.

¹⁰³KUMAR, A.; SINGH, V.; CHAUDHARY, K. A. Gastric antisecretory and antiulcer activities of Cedrus deodara (Roxb.) loud in wistar rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, p. 294–297, 2011.

¹⁰⁴ SINGH, J.; SHARMA, M.; KAD, L. G.; CHHABRA, R. Selective Oxidation of Allylic Methyl Groups over a Solid Support under Microwave Irradiation. **Journal Chemical Research**, p. 264-265, 1997.

¹⁰⁵ SILVERSTEIN, M. R.; WEBSTER, X. F.; KIEMLE, J. D.; **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, p. 91, Ed. 7; LTC; 2005.

¹⁰⁶MIHARA, M.; ISHINO, Y.; MINAKATA, S.; KOMATSU, M. Novel Synthesis of gem-Dichloroaziridines from imines via the KF/Al₂O₃ – Promoted Generation of Dichlorocarbene from Chloroform. **Journal Organic Chemistry**, v.70, p. 5320-5322, 2005.

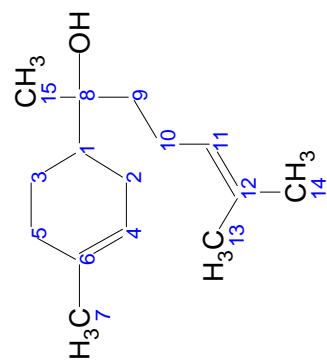
¹⁰⁷ANDO, T.; YAMAWAKI, J.; KAWATE, T.; SUMI, S.; HANAFUSA, T. Fluoride Slats on Alumina as Reagents for Alkylolation of Phenols and Alcohols. **The Chemical Society of Japan**, v.55, n. 8, 2504-2507, 1982.

¹⁰⁸ URONES, G.J.; DIEZ, D.; MARCOS, S. I.; BASABE, P.; LITHGOW, M. A.; MORO, F. R.; GARRIDO, N. M.; ESCARCENA, R. The Use of Acyclic Monoterpenes in the Preparation of [3-pyrones: Synthesis of the Right-hand Fragment of Usneoidone E. **Tetrahedron**,v. 51, No. 12, p. 3691-3704, 1995.

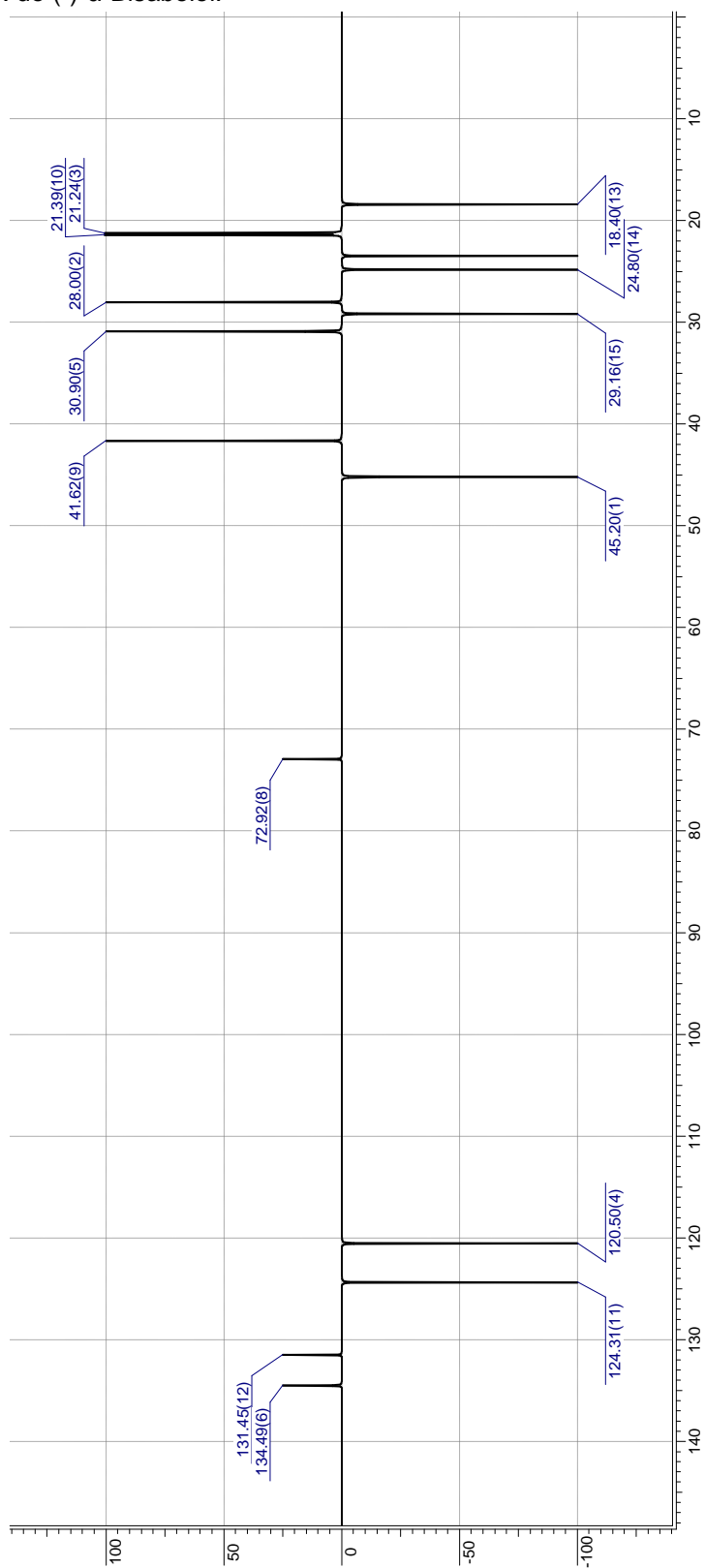
APÊNDICES

Apêndice A – Simulação RMN do (-)- α -Bisabolol.

Carbon No.	CHn	Chem. Shifts	Conf. Limits
1	CH	45.2	3.5
2	CH ₂	28	0.9
3	CH ₂	21.24	1.6
4	CH	120.5	1.7
5	CH ₂	30.9	3.1
6	C	134.49	1.3
7	CH ₃	23.45	2.8
8	C	72.92	1.4
9	CH ₂	41.62	0.4
10	CH ₂	21.39	7.8
11	CH	124.31	0.1
12	C	131.45	0.2
13	CH ₃	18.4	6.5
14	CH ₃	24.8	3.3
15	CH ₃	29.16	1.1

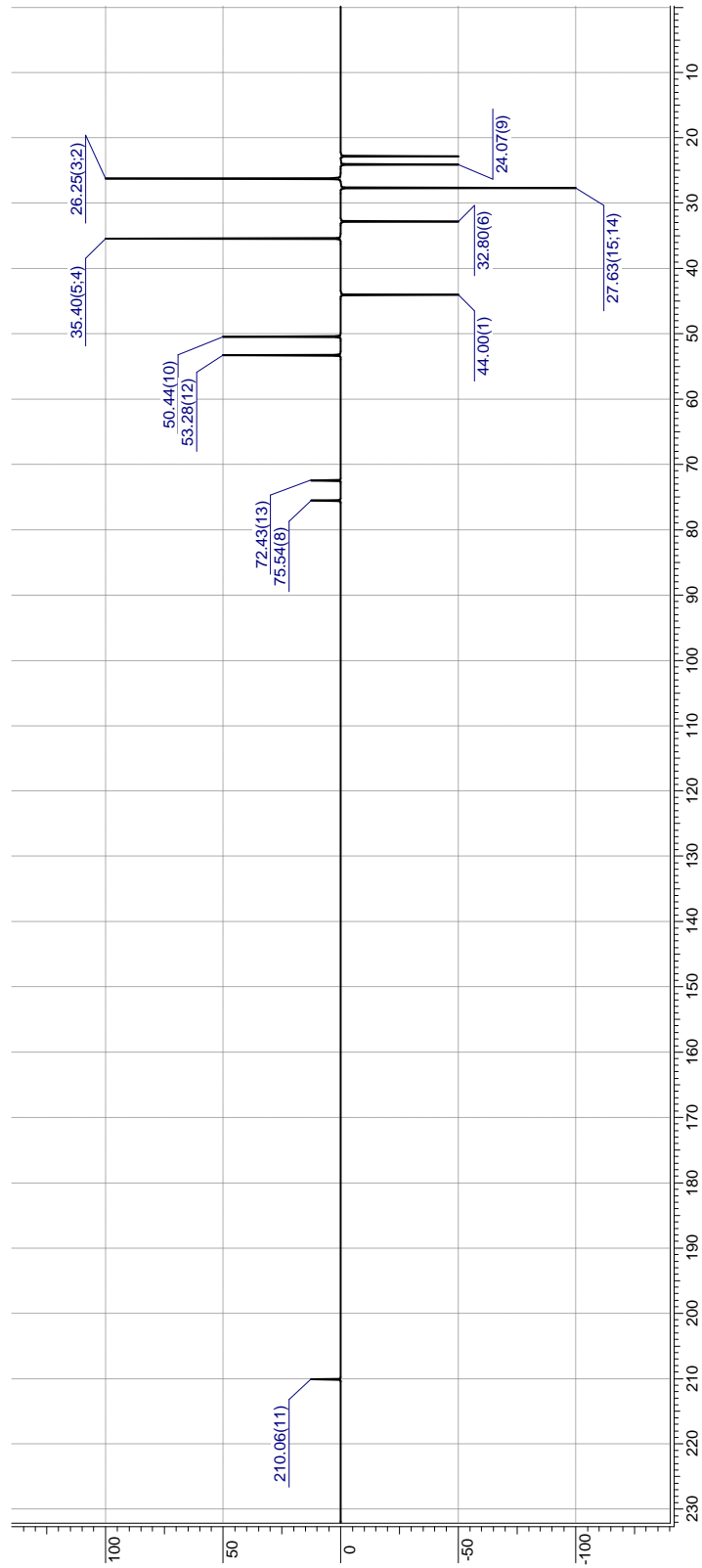
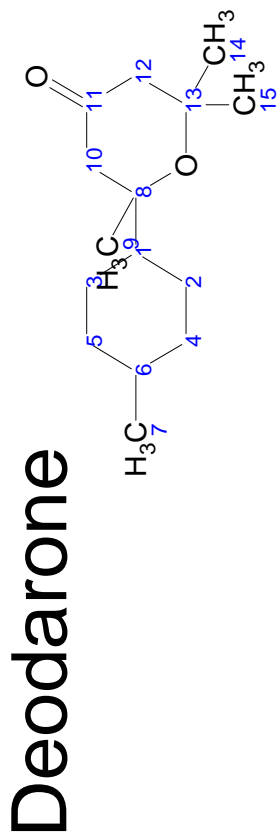


Bisabolol



Apêndice B – Simulação do RMN do Deodarone.

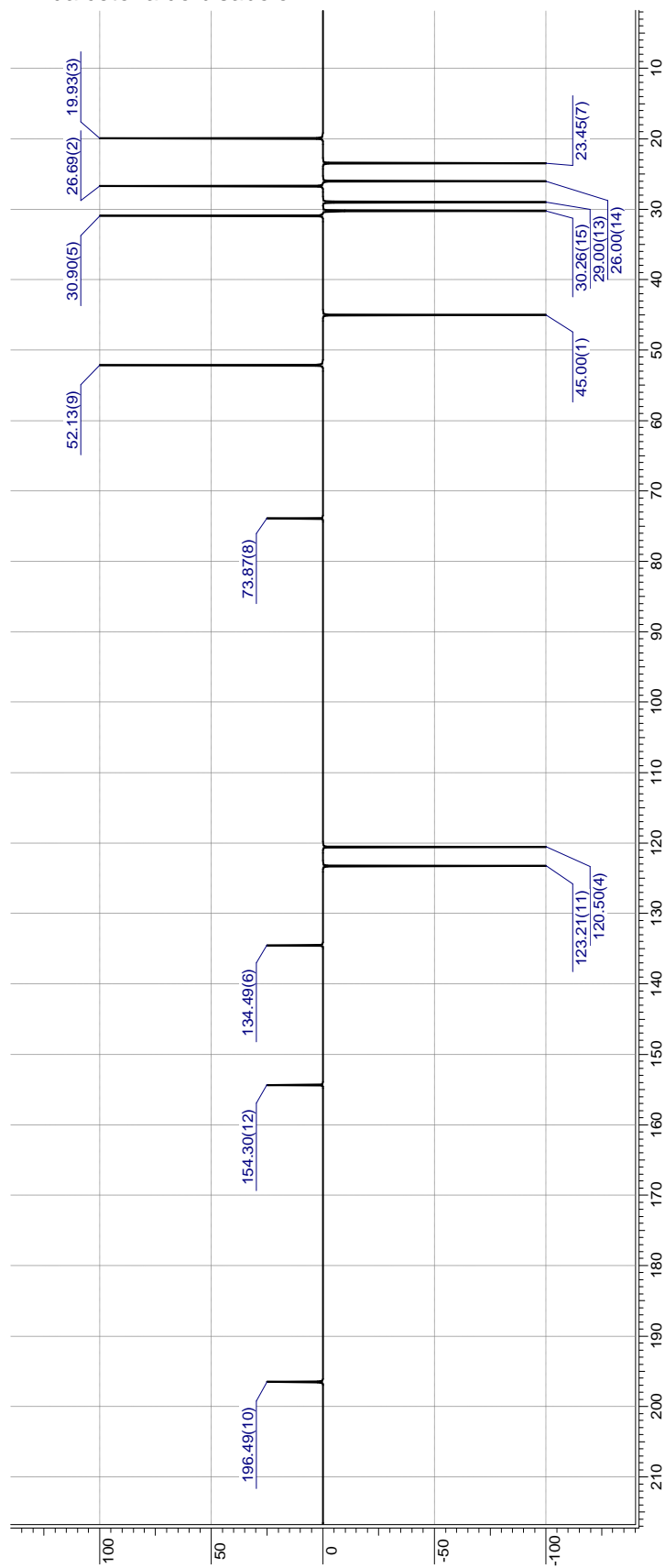
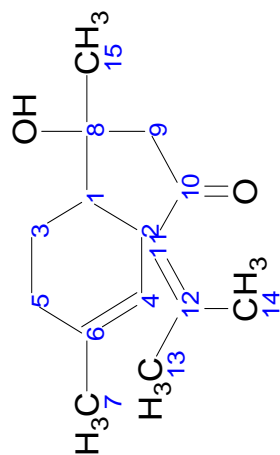
Carbon No.	C-In	Chem. Shifts	Conf. Limits
1	CH	44	4.3
2	CH ₂	26.25	1
3	CH ₂	26.25	1
4	CH ₂	35.4	1.8
5	CH ₂	35.4	1.8
6	CH	32.8	1.1
7	CH ₃	22.8	2.7
8	C	75.54	3.4
9	CH ₃	24.07	4.9
10	CH ₂	50.44	2.2
11	C	210.06	2.6
12	CH ₂	53.28	0.6
13	C	72.43	2.3
14	CH ₃	27.63	4.3
15	CH ₃	27.63	4.3



Cetona do Bisabolol

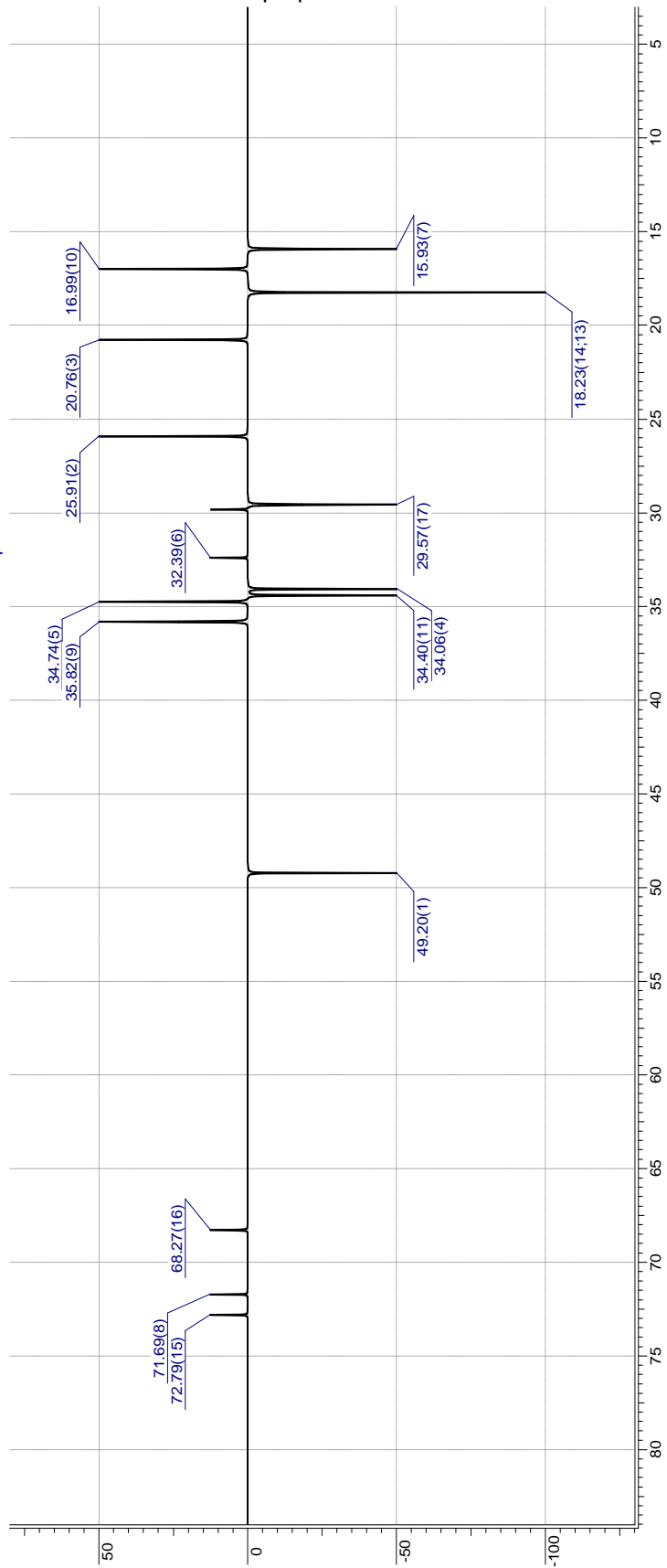
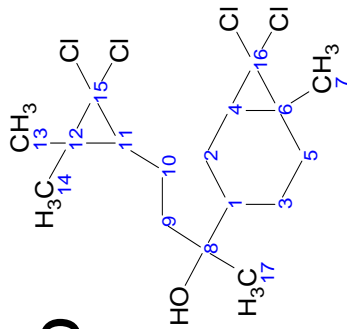
Apêndice C – Simulação do RMN da cetona do bisabolol.

Carbon No.	CHn	Chem. Shifts	Conf. Limits
1	CH	45	3.7
2	CH ₂	26.69	0.4
3	CH ₂	19.93	0.3
4	CH	120.5	1.7
5	CH ₂	30.9	3.1
6	C	134.49	1.3
7	CH ₃	23.45	2.8
8	C	73.87	2.4
9	CH ₂	52.13	0.6
10	C	196.49	2.2
11	CH	123.21	1.6
12	C	154.3	0.8
13	CH ₃	29	2.3
14	CH ₃	26	5.3
15	CH ₃	30.26	---



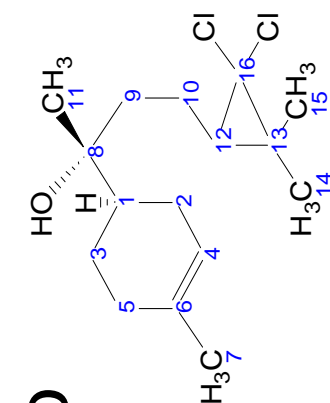
Apêndice D – Simulação do RMN do Tetraclorod ciclopropano do bisabolol.

Carbon No.	CHn	Chem. Shifts	Conf. Limits
1	CH	49.2	0.5
2	CH ₂	25.91	11.4
3	CH ₂	20.76	0.9
4	CH	34.06	8.3
5	CH ₂	34.74	3.2
6	C	32.39	17.5
7	CH ₃	15.93	4.6
8	C	71.69	0.2
9	CH ₂	35.82	3.9
10	CH ₂	16.99	0.7
11	CH	34.4	7.9
12	C	29.82	20.1
13	CH ₃	18.23	2.3
14	CH ₃	18.23	2.3
15	C	72.79	4.4
16	C	68.27	3.4
17	CH ₃	29.57	0.6

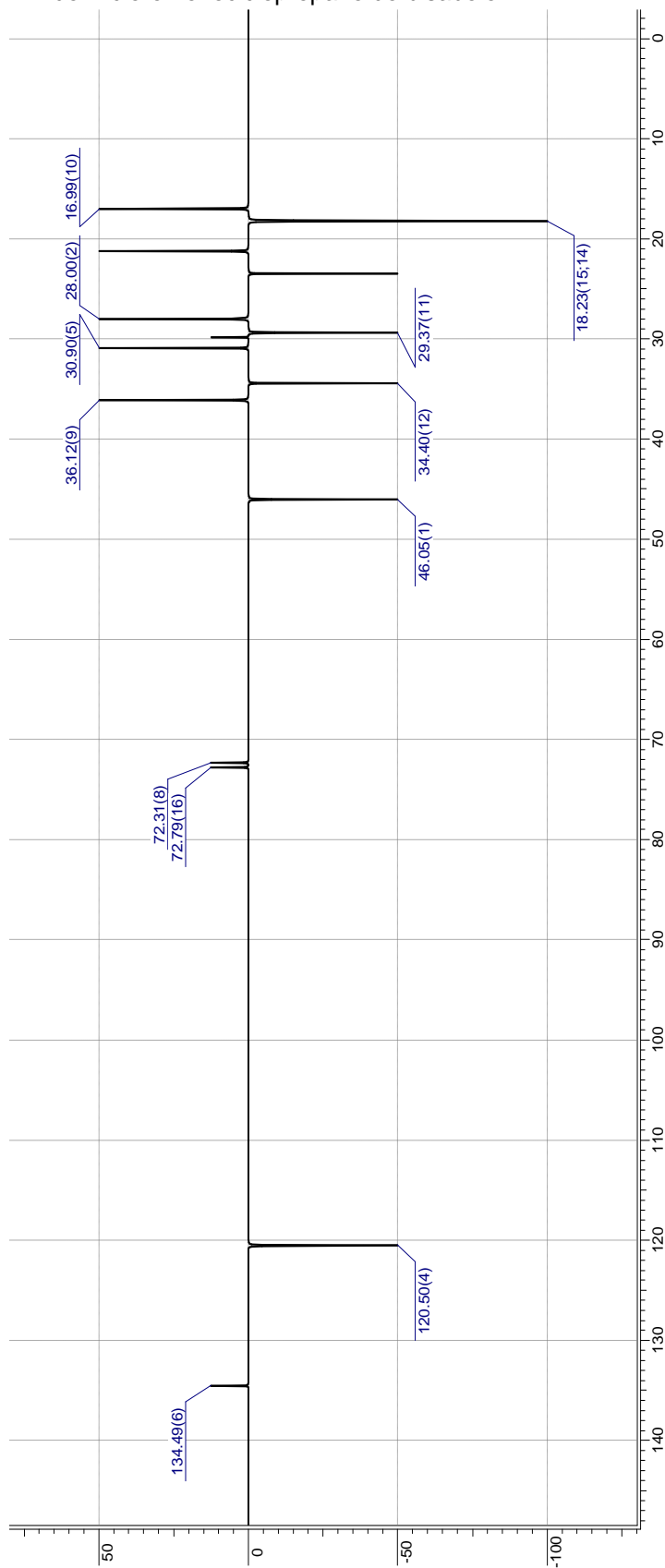


Apêndice E – Simulação do RMN do Dicloromonociclopropano do bisabolol A.

Carbon No.	CHn	Chem. Shifts	Conf. Limits
1	CH	46.05	2.7
2	CH ₂	28	0.9
3	CH ₂	21.24	1.6
4	CH	120.5	1.7
5	CH ₂	30.9	3.1
6	C	134.49	1.3
7	CH ₃	23.45	2.8
8	C	72.31	0.8
9	CH ₂	36.12	4.2
10	CH ₂	16.99	0.7
11	CH ₃	29.37	0.9
12	CH	34.4	7.9
13	C	29.82	20.1
14	CH ₃	18.23	2.3
15	CH ₃	18.23	2.3
16	C	72.79	4.4

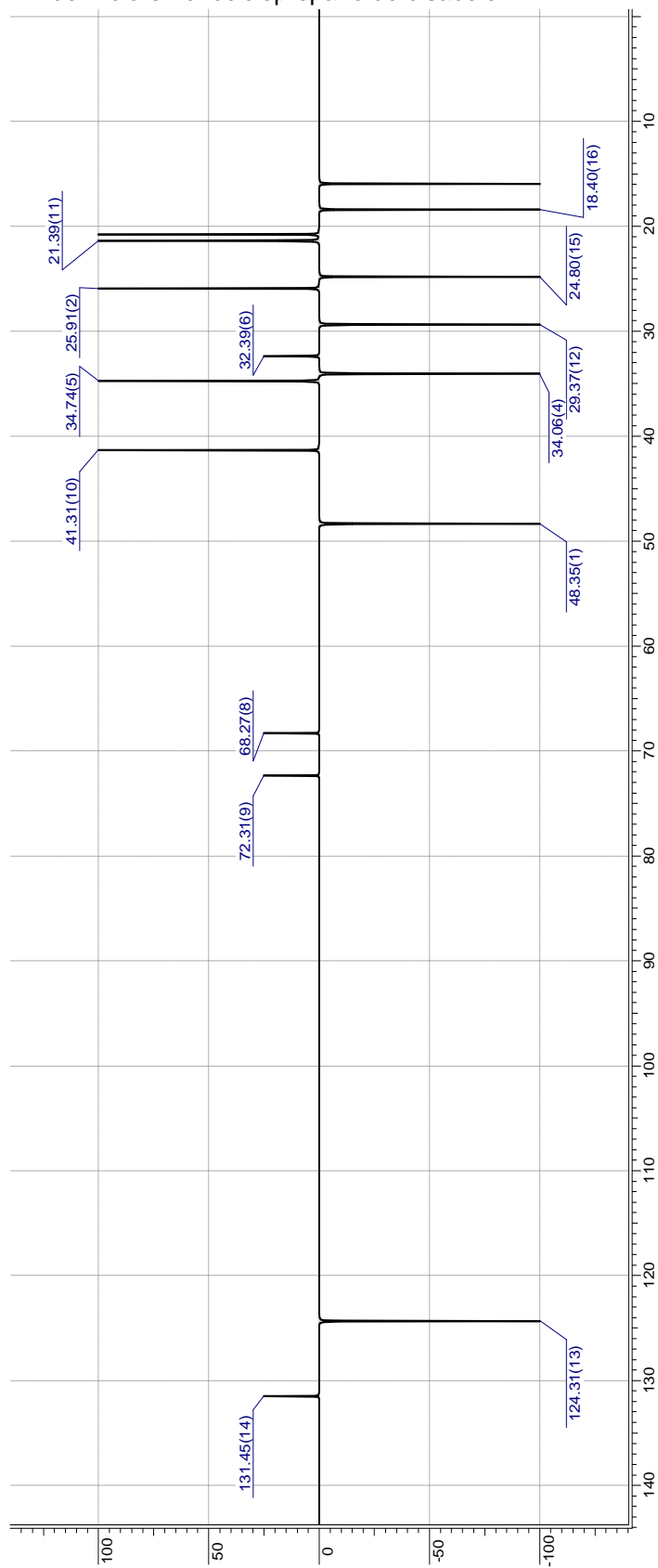
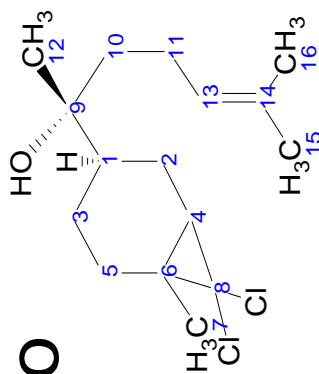


Dicloromonociclopropano do bisabolol A



Dicloromonociclopropano do bisabolol B

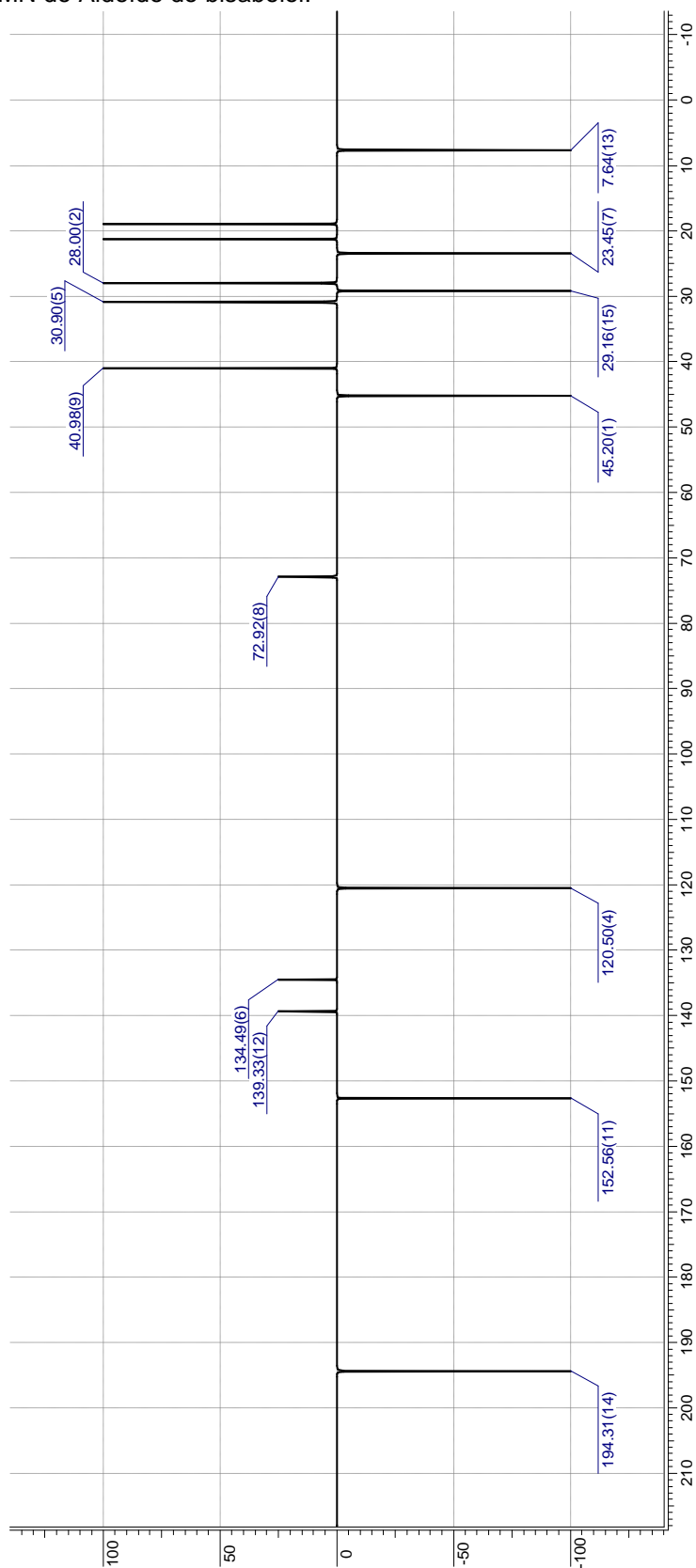
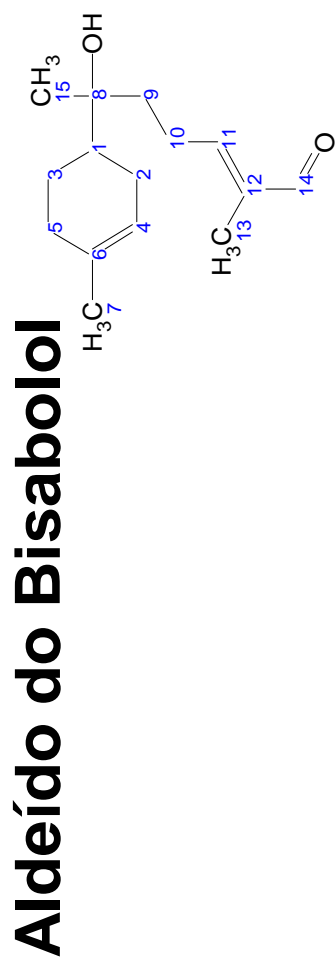
Carbon No.	Chn	Chem. Shifts	Conf. Limits
1	CH	48.35	0.4
2	CH ₂	25.91	11.4
3	CH ₂	20.76	0.9
4	CH	34.06	8.3
5	CH ₂	34.74	3.2
6	C	32.39	17.5
7	CH ₃	15.93	4.6
8	C	68.27	3.4
9	C	72.31	0.8
10	CH ₂	41.31	0.8
11	CH ₂	21.39	7.8
12	CH ₃	29.37	0.9
13	CH	124.31	0.1
14	C	131.45	0.2
15	CH ₃	24.8	3.3
16	CH ₃	18.4	6.5



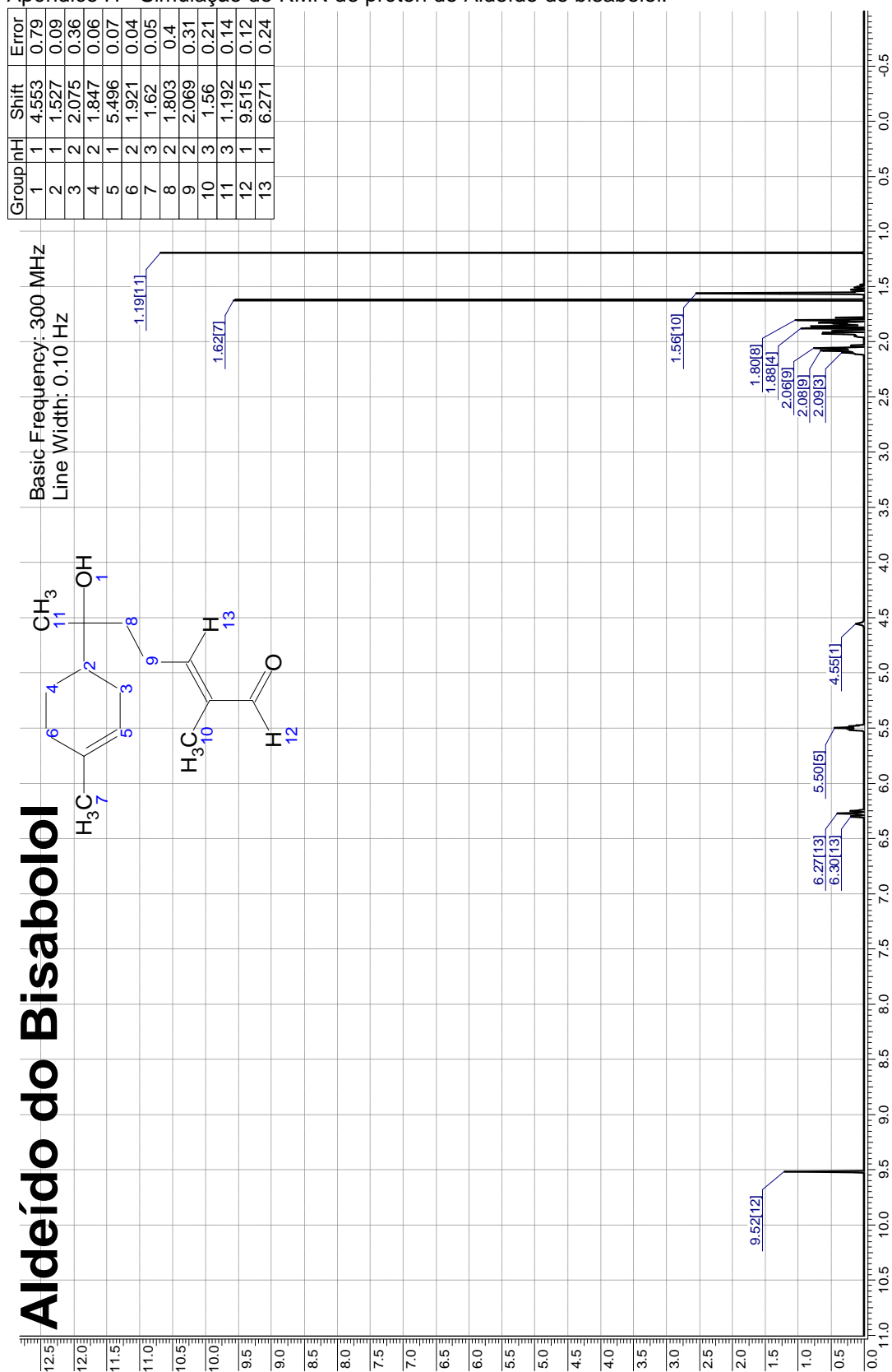
Apêndice F - Simulação do RMN do Dicloromonociclopropano do bisabolol B.

Apêndice G - Simulação do RMN do Aldeído do bisabolol.

Carbon No.	Chn	Chem. Shifts	Conf. Limits
1	CH	45.2	3.5
2	CH ₂	28	0.9
3	CH ₂	21.24	1.6
4	CH	120.5	1.7
5	CH ₂	30.9	3.1
6	C	134.49	1.3
7	CH ₃	23.45	2.8
8	C	72.92	1.4
9	CH ₂	40.98	1.1
10	CH ₂	18.95	4.1
11	CH	152.56	5.9
12	C	139.33	3.7
13	CH ₃	7.64	1.9
14	CH	194.31	4.5
15	CH ₃	29.16	1.1



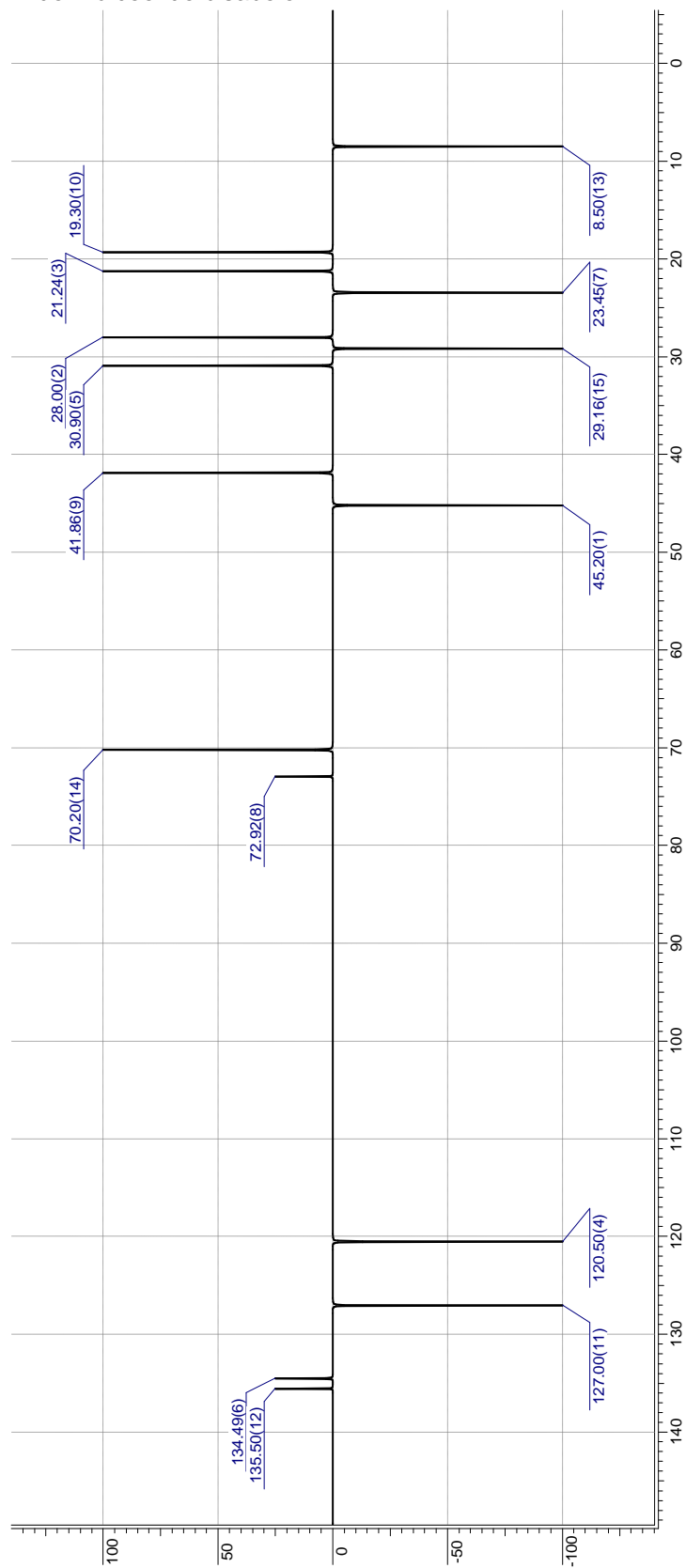
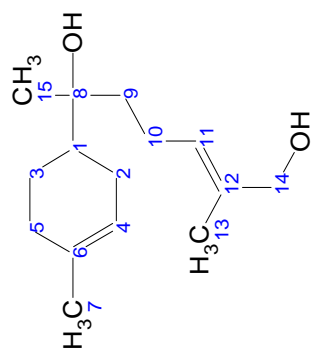
Apêndice H - Simulação do RMN de próton do Aldeído do bisabolol.



Apêndice I - Simulação do RMN do Diálcool do bisabolol.

Carbon No.	CHn	Chem. Shifts	Conf. Limits
1	CH	45.2	3.5
2	CH ₂	28	0.9
3	CH ₂	21.24	1.6
4	CH	120.5	1.7
5	CH ₂	30.9	3.1
6	C	134.49	1.3
7	CH ₃	23.45	2.8
8	C	72.92	1.4
9	CH ₂	41.86	0.2
10	CH ₂	19.3	3.9
11	CH	127	1.2
12	C	135.5	1
13	CH ₂	8.5	1
14	CH ₂	70.2	0.6
15	CH ₃	29.16	1.1

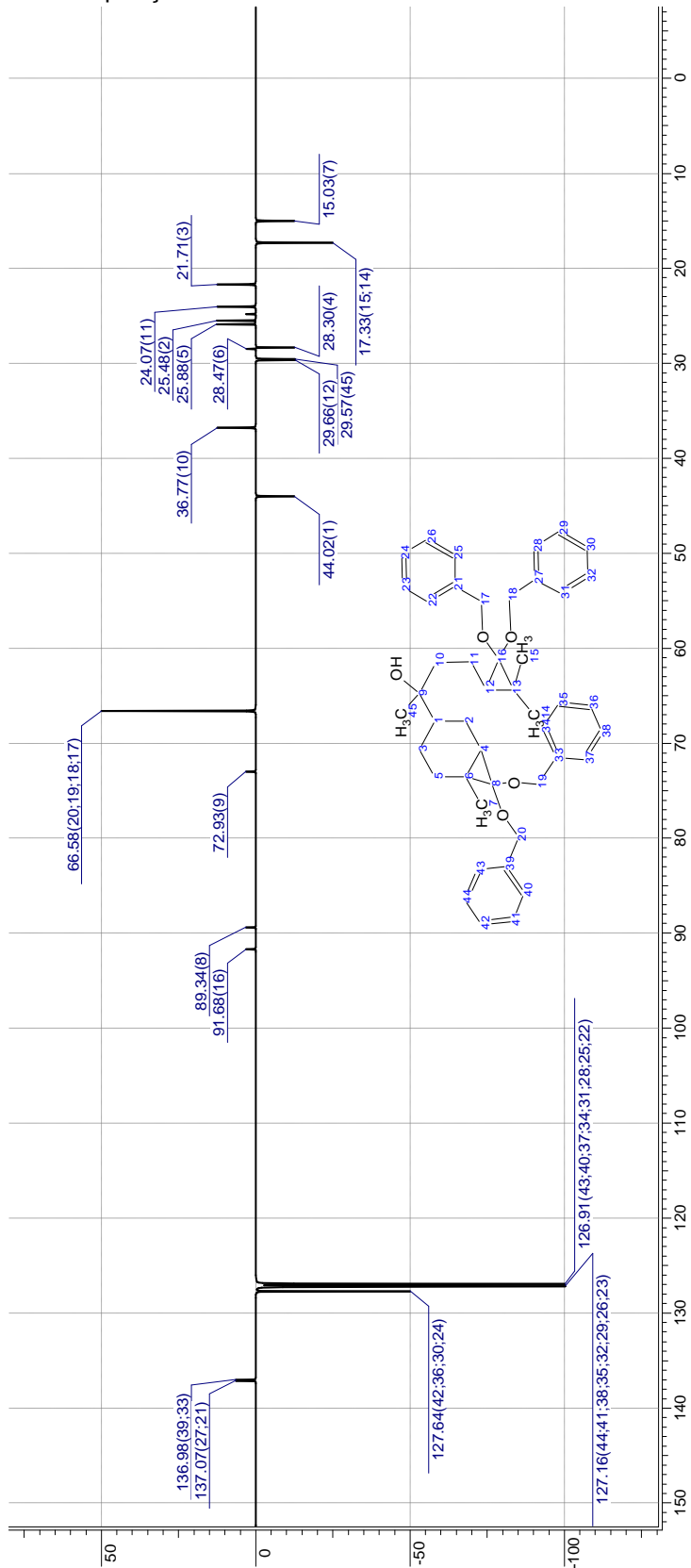
Diálcool do bisabolol



Alquilação do Bisabolol

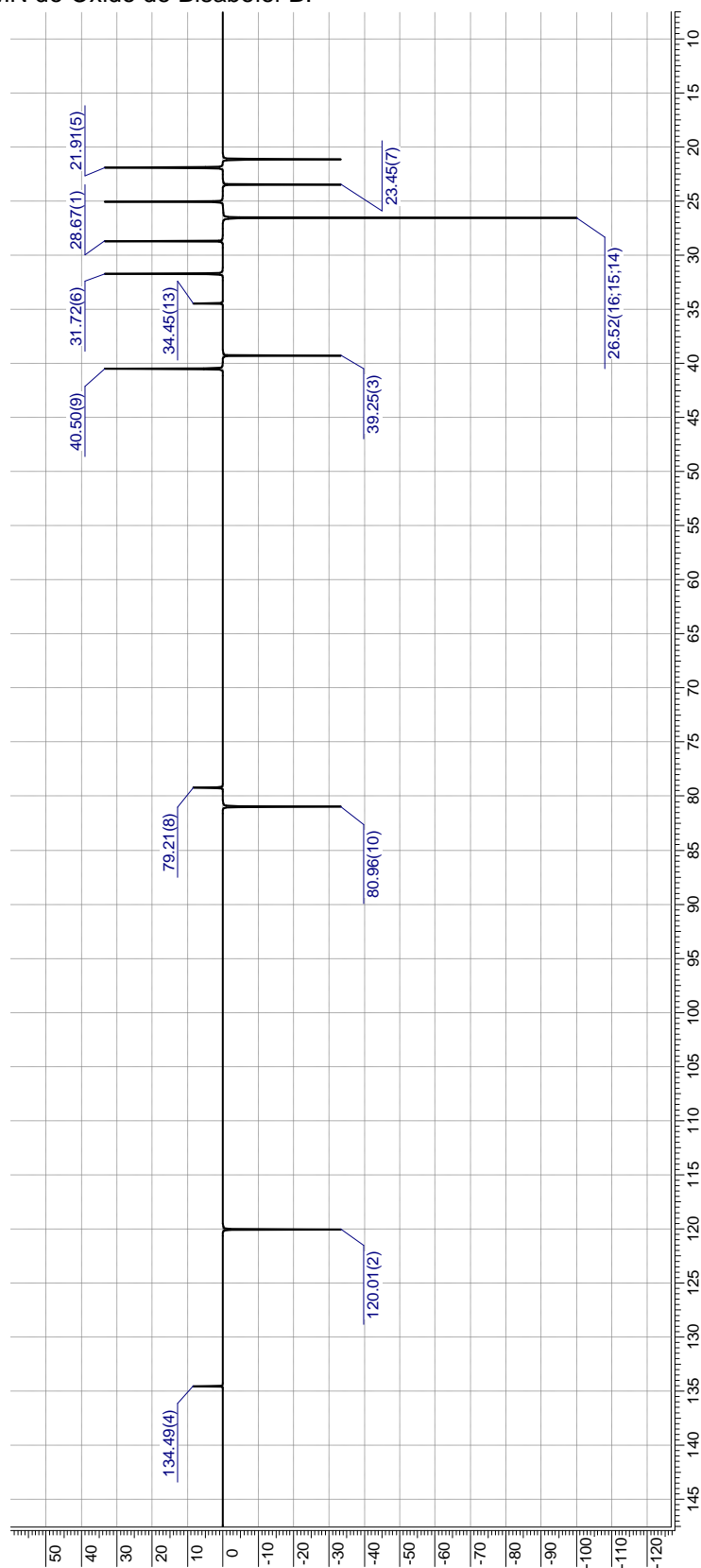
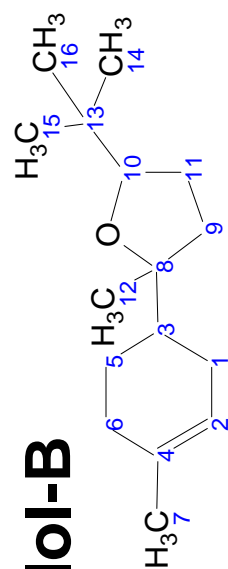
Apêndice J - Simulação do RMN da Alquilação do bisabolol.

Carbon No.	CHn	Chem. Shifts	Conf. Limits	Carbon No.	CHn	Chem. Shifts	Conf. Limits	Carbon No.	CHn	Chem. Shifts	Conf. Limits
1	CH	44.02	4.7	16	C	91.68	7.5	31	CH	126.91	1.2
2	CH ₂	25.48	11.8	17	CH ₂	66.58	6.3	32	CH	127.16	1.2
3	CH ₂	21.71	1.9	18	CH ₂	66.58	6.3	33	C	136.98	2
4	CH	28.3	0.1	19	CH ₂	66.58	6.3	34	CH	126.91	1.2
5	CH ₂	25.88	3.2	20	CH ₂	66.58	6.3	35	CH	127.16	1.2
6	C	28.47	3.6	21	C	137.07	2	36	CH	127.64	0.7
7	CH ₃	15.03	9.2	22	CH	126.91	1.2	37	CH	126.91	1.2
8	C	89.34	9.8	23	CH	127.16	1.2	38	CH	127.16	1.2
9	C	72.93	1.4	24	CH	127.64	0.7	39	C	136.98	2
10	CH ₂	36.77	4.7	25	CH	126.91	1.2	40	CH	126.91	1.2
11	CH ₂	24.07	8.6	26	CH	127.16	1.2	41	CH	127.16	1.2
12	CH	29.66	4.6	27	C	137.07	2	42	CH	127.64	0.7
13	C	24.8	8	28	CH	126.91	1.2	43	CH	126.91	1.2
14	CH ₃	17.33	7.2	29	CH	127.16	1.2	44	CH	127.16	1.2
15	CH ₃	17.33	7.2	30	CH	127.64	0.7	45	CH ₃	29.57	0.6



Apêndice K - Simulação do RMN do Óxido de Bisabolol-B.

Carbon No.	CHn	Chem. Shifts	Conf. Limits
1	CH ₂	28.67	1.5
2	CH	120.01	1.2
3	CH	39.25	3
4	C	134.49	1.3
5	CH ₂	21.91	2.2
6	CH ₂	31.72	3.9
7	CH ₃	23.45	2.8
8	C	79.21	0.3
9	CH ₂	40.5	6.8
10	CH	80.96	5.2
11	CH ₂	25.05	5
12	CH ₃	21.15	2
13	C	34.45	4.6
14	CH ₃	26.52	0.9
15	CH ₃	26.52	0.9
16	CH ₃	26.52	0.9



Apêndice L- Infravermelho do bisabolol e aldeído do bisabolol.

