



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - UFG

Programa de Pós-Graduação em Química

Instituto de Química

Diêgo de Melo

**“Síntese de derivados do bisabolol através de
Reações de Heterociclização Intramolecular
promovidas por calcogenetos de organoíla”**

Goiânia - GO

Março, 2017

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Nome completo do autor: Diêgo de Melo

Título do trabalho: Síntese de derivados do bisabolol através de reações de heterociclicização intramolecular promovidas por calcogenetos de organoíla.

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

Diêgo de Melo

Assinatura do (a) autor (a) ²

Data: 18 / 04 / 17

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

² A assinatura deve ser escaneada.

Diêgo de Melo

“Síntese de derivados do bisabolol através de Reações de Heterociclicização Intramolecular promovidas por calcogenetos de organoíla”

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás para a obtenção do título de Mestre em Química do Programa de Pós-graduação em Química

Orientadora: Prof^a Dra. Olga Soares do Rêgo Barros

Goiânia - Go
Março, 2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

de Melo, Diêgo

Síntese de derivados do bisabolol através de reações de heterociclicização intramolecular promovidas por calcogenetos de organoíla [manuscrito] / Diêgo de Melo. - 2017.
vi, 49 f.

Orientador: Prof. Dra. Olga Soares do Rêgo Barros.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Química (IQ), Programa de Pós-Graduação em Química, Goiânia, 2017.
Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. (-)-alfa-bisabolol. 2. ciclização eletrofílica. I. Soares do Rêgo Barros, Dra. Olga , orient. II. Título.

CDU 547



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ-IQ)

Ata da defesa de Dissertação de Mestrado de Diêgo de Melo, aluno regularmente matriculado no Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, para a obtenção do título de Mestre em Química.

Aos dias 07 (sete) de março do ano de 2017 (dois mil e dezessete), com início às 10:00 hs (dez horas) no Instituto de Química da UFG, reuniu-se a Banca Examinadora designada pela Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação em Química da UFG, composta pelos seguintes doutores: Prof. Dra. Olga Soares do Rêgo Barros (UFG), Prof. Dra. Monique Ferreira Marques (UEG) e o Prof. Dr. Luiz Henrique Keng Queiroz Júnior (UFG), sob a presidência da primeira, para julgar a dissertação de Diêgo de Melo intitulada: "Síntese de derivados do bisabolol através de reações de heterociclicização intramolecular promovidas por calcogenetos de organoíla". A presidente da Banca Examinadora abriu a sessão prestando esclarecimentos sobre os trâmites da avaliação e, em seguida, passou a palavra ao candidato para que o mesmo fizesse uma exposição do seu trabalho. Terminada a exposição, o candidato foi arguido pelos membros da Banca Examinadora e, após as arguições, foi determinado um intervalo de tempo para que a banca, em sessão fechada, procedesse ao julgamento do trabalho. O resultado do julgamento foi o seguinte:

Prof. Dra. Olga Soares do Rêgo Barros: APROVADO
Prof. Dra. Monique Ferreira Marques: Aprovado
Prof. Dr. Luiz Henrique Keng Q. Júnior: APROVADO

A seguir, na presença do público e do candidato, a presidente da Banca Examinadora declarou que Diêgo de Melo, candidato ao título de Mestre em Química foi: Aprovado (), Reprovado (). Este resultado deverá ser homologado pela Coordenadoria de Pós-Graduação do Programa de Pós-Graduação em Química do IQ/UFG. Nada mais havendo a tratar, o Senhor Presidente cumprimentou o candidato e encerrou os trabalhos. E para constar, eu, Lídia dos Santos Ferreira de Freitas, lavrei a presente ata que segue assinada pelos membros da banca examinadora. Goiânia, 07 de março de 2017.

Prof. Dra. Olga Soares do Rêgo Barros (IQ/UFG)

Prof. Dra. Monique Ferreira Marques (UEG)

Prof. Dr. Luiz Henrique Keng Queiroz Junior (IQ/UFG)

*“O êxito começa no momento exato em que o homem decide o que quer e começa a trabalhar para conseguir”
(Roberto Shinyashiki).*

AGRADECIMENTOS

Desenvolver um trabalho a nível científico nunca é um esforço solitário, e portanto há muitas pessoas a quem devo agradecer por terem contribuído para a realização deste projeto.

Queria agradecer à Professora Olga Soares do Rêgo Barros pela forma como me orientou ao longo desses dois anos, transmitindo sabedoria e fornecendo ferramentas para construir o conhecimento, que foram indispensáveis para a realização desse trabalho.

Obrigado também ao Professor Rafael Pavão das Chagas, pelas contribuições constantes em nossas reuniões de grupo semanais e no laboratório que foram imprescindíveis para o caminhar da pesquisa, e também aos outros professores do Instituto de Química; Cecília, Lucília e Danielle, pelo apoio e conhecimentos transmitidos.

Quero ainda agradecer a todos os que constituem o Laboratório de Síntese Molecular – LabSim: Gabriela Matos, Francielle, Achilles, Pamella, Gabriela Miranda, Renato, Renata, Tamires, Joice, Jorge, Jhonny, Lucas, Gabriel, Vanessa e Nanda pela maneira como me acolheram, e pela disponibilidade em ajudar e partilhar conhecimentos que foram essenciais.

Depois, obrigado aos amigos, mesmo que distantes transmitiram infinito apoio e otimismo: Ana Luiza, Romario, Jaqueline, Bianca, Beatriz, Aline.

As entidades financiadoras: CNPq, FAPEG e a CAPES pela bolsa concedida.

À Universidade de Alicante e ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear pelas análises realizadas.

À CPG, ao Instituto de Química e aos funcionários do IQ-UFG

Por fim, àqueles que têmme apoiado desde sempre, a família, um sincero agradecimento por mais uma vez terem ajudado a cada passo de mais esta etapa, e por terem contribuído para o meu desenvolvimento pessoal.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	I
LISTA DE ESQUEMAS	II
LISTA DE TABELAS	III
LISTA DE ABREVIATURAS	IV
RESUMO	V
ABSTRACT	VI
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	2
2.1. Objetivo Geral.....	4
2.2. Objetivo Específico.....	4
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
3.1. Óleos essenciais.....	5
3.2. (-)- α -bisabolol.....	6
3.3. Ciclização Eletrofílica.....	7
3.4. Regras de Baldwin.....	8
3.5. Compostos organocalcogênicos.....	10
3.6. Obtenção de éteres cíclicos.....	10
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
4.1. Reações de Heterociclicização Intramolecular.....	16
4.2. Caracterização do (-)- α -bisabolol.....	17
4.3. Condições estabelecidas.....	18
4.4. Caracterização dos produtos 1c e 1d	23
4.5. Caracterização dos produtos 2c e 2d	29
4.6. Proposta Mecanística.....	32
5. CONCLUSÃO	33
6. PARTE EXPERIMENTAL	34
6.1. Materiais e métodos.....	34
6.1.1. Solventes e Reagentes.....	34
6.1.2. Cromatografia em camada preparativa.....	35
6.1.3. Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear.....	35
6.1.4. Espectrometria de Massas.....	35
6.2. Procedimentos experimentais.....	35
6.2.1. Preparação do disseleneto de difenila – (PhSe) ₂	35
6.2.2. Preparação do brometo de fenilsselenenila - PhSeBr.....	36

6.2.3. Síntese dos éteres cíclicos em PhSeBr.....	37
6.2.4. Síntese dos éteres cíclicos em PhSBr gerado <i>in situ</i>	37
7. ESPECTROS SELECIONADOS.....	38
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química do (-)- α -bisabolol	2
Figura 2 – Estruturas representativas típicas para óleos essenciais.....	5
Figura 3 – Estereoisômeros do (-)- α -bisabolol.....	7
Figura 4 – Possíveis formas de fechamento de anéis (Regras de Baldwin).....	9
Figura 5 – Ciclizações segundo as Regras de Baldwin.....	9
Figura 6 – Intermediário cíclico para o enxofre.....	23
Figura 7 – Dados de RMN de ^1H (em azul), RMN de ^{13}C (em vermelho) e dos experimentos de NOESY (em verde).....	25
Figura 8 – Ângulo diedro.....	25
Figura 9 – Correlações no diastereoisômero 1c	26
Figura 10 – Correlações no diastereoisômero 1d	28
Figura 11 – Diastereoisômeros 2c e 2d	31
Figura 12 – Derivados cíclicos do (-)- α -bisabolol funcionalizados.....	31
Figura 13 – Espectro de RMN de ^1H do (-)- α -bisabolol em CDCl_3 a 500 MHz.....	45
Figura 14 – Espectro de RMN de ^1H de 1c:1d em CDCl_3 a 500 MHz.....	46
Figura 15 – Espectro de RMN de ^1H de 1c em CDCl_3 a 500 MHz.....	47
Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H de 1d em CDCl_3 a 500 MHz.....	48
Figura 17 –Espectro de RMN de ^{13}C de 1c em CDCl_3 a 500 MHz.....	49
Figura 18 – Espectro de DEPT-135 de 1c em CDCl_3 a 500 MHz.....	50
Figura 19 – Espectro de HSQC de 1c em CDCl_3 a 500 MHz.....	51
Figura 20 – Espectro de HMBC de 1c em CDCl_3 a 500 MHz.....	52
Figura 21 – Espectro de massas obtido pela técnica de EI do composto 1c	53
Figura 22–Espectro de Massas de Alta Resolução do padrão isotópico de 1c ...	53
Figura 23–Espectro de RMN de ^{13}C de 1d em CDCl_3 a 500 MHz.....	54
Figura 24 – Espectro DEPT-135 de 1d em CDCl_3 a 500 MHz.....	55
Figura 25 – Espectro de HSQC de 1d em CDCl_3 a 500 MHz.....	56
Figura 26 – Espectro de HMBC de 1d em CDCl_3 a 500 MHz.....	57
Figura 27 – Espectro de massas obtido pela técnica de EI do composto 1d	58
Figura 28 –Espectro de Massas de Alta Resolução do padrão isotópico de 1d .	58
Figura 29 – Espectro de RMN de ^1H de 2c e 2d em CDCl_3 a 500 MHz.....	59
Figura 30 – Espectro de RMN de ^1H de 3c e 3d em CDCl_3 a 500MHz.....	60
Figura 31 – Espectro de RMN de ^1H de 4c e 4d em CDCl_3 a 500 MHz.....	61

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Heterociclização do (-)- α -bisabolol.....	V
Esquema 2 – Reatividade dos reagentes eletrofílicos de selênio	3
Esquema 3 – Proposta de obtenção dos éteres cíclicos.....	4
Esquema 4 – Mecanismo geral para a formação de ciclos.....	8
Esquema 5 – Regiosseletividade de alcoóis olefínicos.....	11
Esquema 6 – Ciclização na presença de piridina e ácido de Lewis.....	12
Esquema 7 – Ciclizações com triflatos de fenilselenenila.....	13
Esquema 8 – Ciclização a partir de álcool insaturado.....	14
Esquema 9 – Estudo teórico dos intermediários em reações de ciclizações.....	15
Esquema 10– Obtenção dos éteres cíclicos.....	16
Esquema 11 – Obtenção de produtos <i>exo-trig</i>	31
Esquema 12 – Proposta de mecanismo para obtenção de (1a:1b)	32
Esquema 13 – Proposta de mecanismo para obtenção de (2a:2b)	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados de RMN de ^1H para o (-)- α -bisabolol.....	17
Tabela 2 - Condições utilizando brometo de fenilsselenenila – PhSeBr.....	18
Tabela 3 – pka's das bases orgânicas utilizadas.....	21
Tabela 4 – Condições utilizando brometo de sulfenila – PhSBr.....	22
Tabela 5 – Dados de RMN de ^1H dos produtos 1c e 1d	24
Tabela 6 - Dados de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT-135 (500 MHz, CDCl_3) de 1c	25
Tabela 7 - Fragmentos do diastereoisômero 1c	27
Tabela 8 - Dados de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT-135 (500 MHz, CDCl_3) de 1d	28
Tabela 9 - Fragmentos do diastereoisômero 1d	29
Tabela 10 – Dados de RMN de ^1H dos produtos 2c e 2d	30

LISTA DE ABREVIATURAS

AFNOR – Associação Francesa de Normalização.....	5
DFT – <i>Density Functional Theory</i>	14
CPCM – <i>Conductor-like Polarizable Continuum Model</i>	14
DCM – cloreto de metileno.....	18
THF – tetrahidrofurano.....	18
TMEDA – tetrametilenodiamina.....	19
HSQC – <i>Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy</i>	26
HMBC - <i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy</i>	26
NOESY – <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>	39
CDCl ₃ – clorofórmio deuterado.....	47
EI – <i>Electron Impact</i>	54

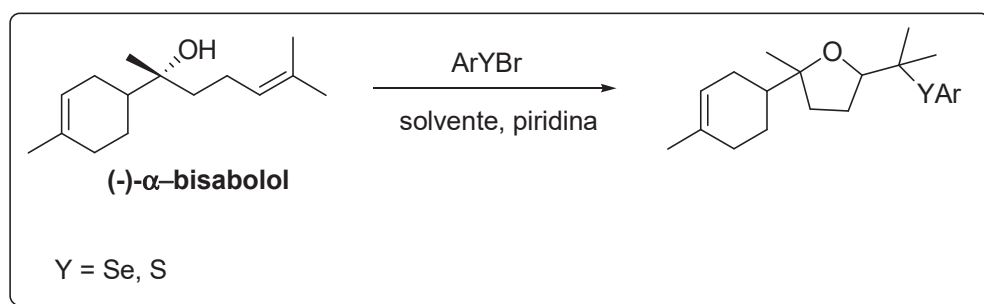
RESUMO

Título: **Síntese de derivados do bisabolol através de Reações de Heterociclicização Intramolecular promovidas por calcogenetos de organoíla**

Mestrando: Diêgo de Melo

Orientador: Profa. Dra. Olga Soares do Rêgo Barros

Este trabalho descreve um método simples para a heterociclicização intramolecular do (-)- α -bisabolol para obtenção de ariltioeteres e arilselenoeteres cíclicos. A ciclização eletrofílica é promovida por brometo de arilselenenila (ArSeBr) e cloreto de arilsulfenila (ArSCI) através da adição eletrofílica no carbono vinílico do (-)- α -bisabolol (Esquema 1).



Esquema 1 – Heterociclicização do (-)- α -bisabolol

A reação de ciclização procedeu-se sob condições brandas fornecendo arilselenoeteres e ariltioeteres cíclicos com 71% e 47% de rendimento respectivamente, empregando piridina como aditivo, em atmosfera inerte. A metodologia mostrou-se altamente regioseletiva, uma vez que se obteve como produto principal somente tetrahydrofuranos organocalcogeno funcionalizado sem consequência de fatores eletrônicos e conformacionais.

Adicionalmente sabe-se que, os éteres cíclicos estão presentes nos esqueletos de vários grupos de compostos naturais, apresentando importantes atividades biológicas.

Palavras chaves: (-)- α -bisabolol, ciclização eletrofílica.

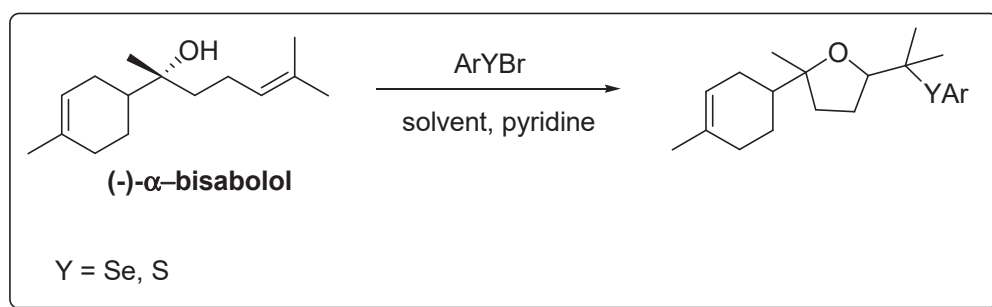
ABSTRACT

Title: Intramolecular Cyclization of alfa-bisabolol promoted by arylselenenyl halides or arylthionyl halides.

Author: Diêgo de Melo

Academic Advisor: Profa. Dra. Olga Soares do Rêgo Barros

This work describes a practical method for intramolecular heterocyclization of the (-)- α -bisabolol to obtain cyclic arylselenoethers and arylthioethers. The electrophilic cyclization addition is promoted by arylselenenyl bromide (ArSeBr) and arylsulfenyl chloride (ArSCI) through electrophilic addition on vinyl of carbon (-)- α -bisabolol (Scheme 1).



Scheme 1 - heterocyclization of the (-)- α -bisabolol

The cyclization reaction proceeded cleanly and smoothly under mild reaction conditions and provided the cyclic arylselenoethers and arylthioethers with 71% and 47% of yield respectively, employing pyridine as additive under inert atmosphere. The methodology showed to be highly regioselective since the tetrahydrofuranes were obtained as unique products, presumably because of electronic and conformational factors.

It is well known that cyclic ethers are present in the skeletons of several groups of natural compounds exhibiting important biological activities.

Keywords: (-)- α -bisabolol, electrophilic cyclization

1. INTRODUÇÃO

Os produtos naturais são classificados de acordo com suas características estruturais como compostos graxos ou alifáticos de cadeia aberta, terpenóides, esteróides, alcalóides, compostos fenólicos e heterocíclicos (SHI; GAO, 2016). Essa diversidade propicia estudos que visem potencializar as atividades farmacológicas já conhecidas no meio científico.

As modificações estruturais segundo Roessner; Dias, (2013) na síntese de produtos naturais, tornam-se desejáveis devido à produção de substâncias com melhor perfil farmacocinético, bem como a elevada atividade biológica que podem apresentar. Apesar das características desejáveis, tais modificações podem ocasionar propriedades adversas como a alta toxicidade, baixa solubilidade, baixa biodisponibilidade, pouca ou nenhuma eficácia em doses moderadas, além da ineficácia para aplicação oral ou tópica ou perda da atividade (SILVERMAN; HOLLADAY, 2014).

O Cerrado constitui uma das fontes promissoras para a obtenção de matéria-prima de origem natural, visto que representa um domínio fitogeográfico, sendo o segundo maior em área do Brasil superado em área apenas pela Amazônia, ocupando 23% do território nacional (aproximadamente dois milhões de km²), considerado um complexo vegetacional de grande heterogeneidade fitofisionômica (BATALHA, 2011). Essa savana, segundo Mosquetta, (2010) concentra um terço da biodiversidade nacional e 5% da fauna e da flora mundial, com aproximadamente 7.000 espécies nativas na região. Um crescente interesse em plantas medicinais do Cerrado tem atraído diversos pesquisadores especialmente devido a essa vasta diversidade natural apresentada, como fonte de compostos bioativos (JÚNIOR *et al.*, 2016).

Dentre esses compostos bioativos, pode-se destacar o (-)- α -bisabolol, produto natural abundante no Cerrado (Figura 1). Piochon *et al.*, (2009), destaca o (-)- α -bisabolol como um álcool sesquiterpeno oleoso abundante como matéria-prima natural, utilizado principalmente em produtos dermatológicos por apresentar atividade antimicrobiana (GOMES-CARNEIRO *et al.*, 2005), antifúngica (ANDRADE *et al.*, 2004) e anti-inflamatória (KIM *et al.*, 2011). Diversos autores apontam também a ampla atividade biológica como: despigmentador (VILLEGAS *et al.*, 2001), antimutagênico (SZELENYI; ISSAC; THIEMER, 1979),

antibacteriano e gastroprotetor (GRASSI; PALERMI; PARADISI, 2000), além de sua atuação em células tumorais (DARRA *et al.*, 2008).

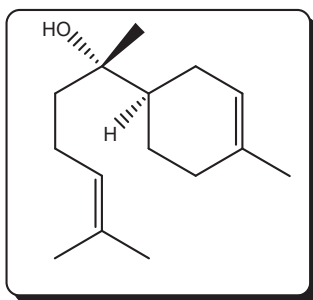


Figura 1- Estrutura química do (-)-α-bisabolol

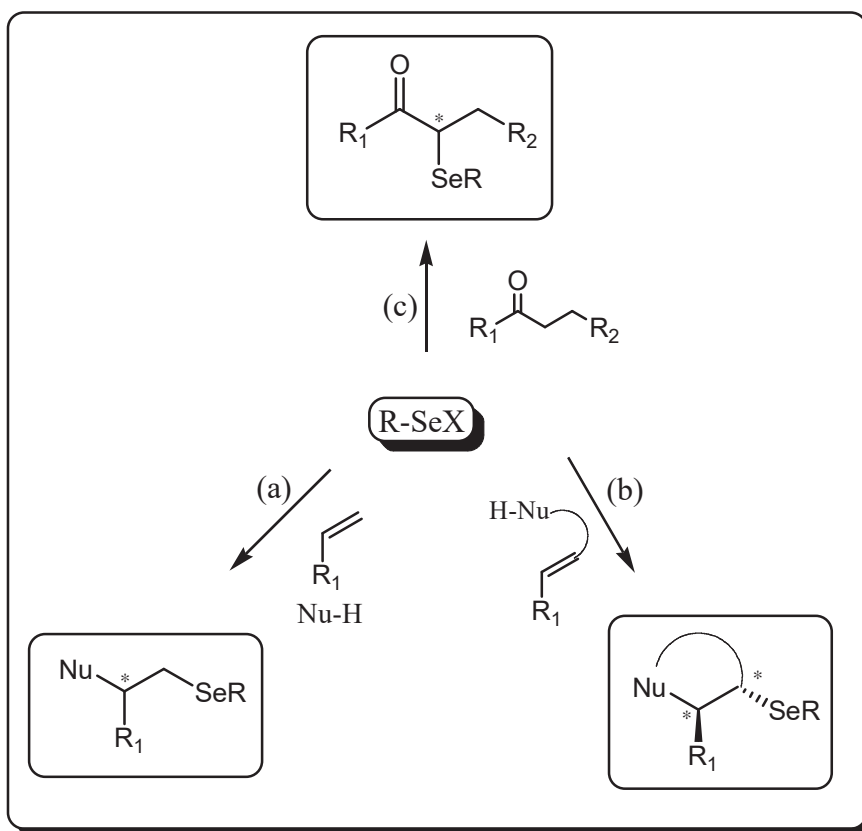
Compostos insaturados, como o bisabolol, têm-se destacado em mecanismos de ciclização eletrofílica para a obtenção de novos derivados cíclicos. Nesse contexto, a ciclização intramolecular de alcoóis insaturados constitui um dos métodos mais importantes para a construção estereosseletiva de heterocíclicos, que por sua vez, é o constituinte fundamental de vários produtos naturais biologicamente ativos (RVOVIC *et al.*, 2011).

Segundo Brandt; Comasseto; Ferraz, (1991), derivados de enxofre, selênio, telúrio são utilizados como eletrófilos em reações de ciclização. Os organocalcogênios formados por esses elementos contribuem para a formação do intermediário cíclico, determinando-se a formação do produto (AUZMENDI-MURUA; BOZZELLI, 2014). Assim, a partir do intermediário será possível prever a formação de anéis de 5 ou 6 membros.

Os compostos organocalcogênios possuem propriedades semelhantes e uma ampla aplicabilidade sintética devido a fácil manipulação dos produtos obtidos e excelentes rendimentos, além do controle régio e estereosseletivo apresentado (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004). Grupos organosselenios, segundo Petragani; Stefani; Valduga (2001) podem ser facilmente introduzidos como eletrófilos, nucleófilos, ou como radicais de forma quimio, régio e estereosseletiva (WIRTH, 2012). Uma vez inseridos, podem contribuir para a obtenção de novos derivados, sejam eles cíclicos ou não.

A funcionalização com grupos organocalcogênios de selênio (WIRTH, 2012), por exemplo, em hidrocarbonetos alifáticos representa um importante método para a rápida introdução de grupos funcionais, muitas vezes com a formação concomitante de anéis com estereocentros (Esquema 2- a e b). Além

disso, os reagentes de selênio eletrofílico podem também ser utilizados na selenenilação de compostos carbonílicos (Esquema 2 - c) favorecendo intermediários úteis para a síntese de derivados α , β -insaturados (NAGURA; INAGI; FUCHIGAMI, 2009).



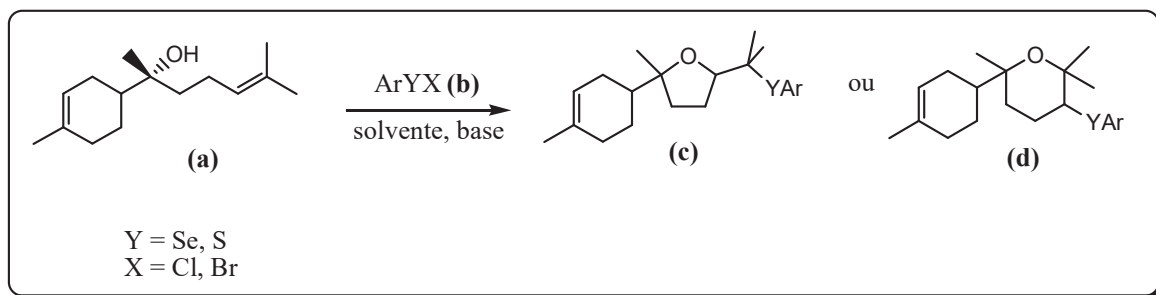
Esquema 2 – Reatividade dos reagentes eletrofílicos de selênio

A química dos organocalcogênios têm-se destacado também em metodologias que utilizam os princípios da química verde, na organocatálise, e na preparação de materiais biológicos (MUGESH; MONT; SIES, 2001).

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo principal investigar as reações de heterociclização intramolecular do (-)- α -bisabolol promovidas por haletos de arilcalcogenoíla (Esquema 3).



Esquema 3 – Proposta de obtenção dos éteres cíclicos

2.2. Objetivos Específicos

- Estabelecer uma metodologia sintética régio e estereosseletiva e de baixo custo para a obtenção de éteres cíclicos (c ou d) (Esquema 3);
- Sintetizar uma biblioteca de derivados cíclicos do (-)- α -bisabolol previamente funcionalizados com organocalcogênios;
- Avaliar o potencial bioativo dos derivados para doenças como: atividades antivirais, antibióticas e inflamatórias;

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Óleos essenciais

Os óleos essenciais, em sua maioria são constituídos basicamente de substâncias terpênicas lipofílicas, fenilpropanóides ou derivados de hidrocarbonetos alifáticos de cadeia curta de baixo peso molecular acrescidos de moléculas menores, como alcoóis, ésteres, aldeídos e cetonas de cadeia curta (Figura 2) (SIANI *et al.*, 2000). De acordo com a Associação Francesa de Normalização (AFNOR) e com a Farmacopeia Europeia (Ph. Eur), podem ser obtidos a partir da matéria-prima pura, de origem vegetal, sendo amplamente utilizados em todo o mundo abastecendo as indústrias farmacêuticas e de cosméticos (DO *et al.*, 2015).

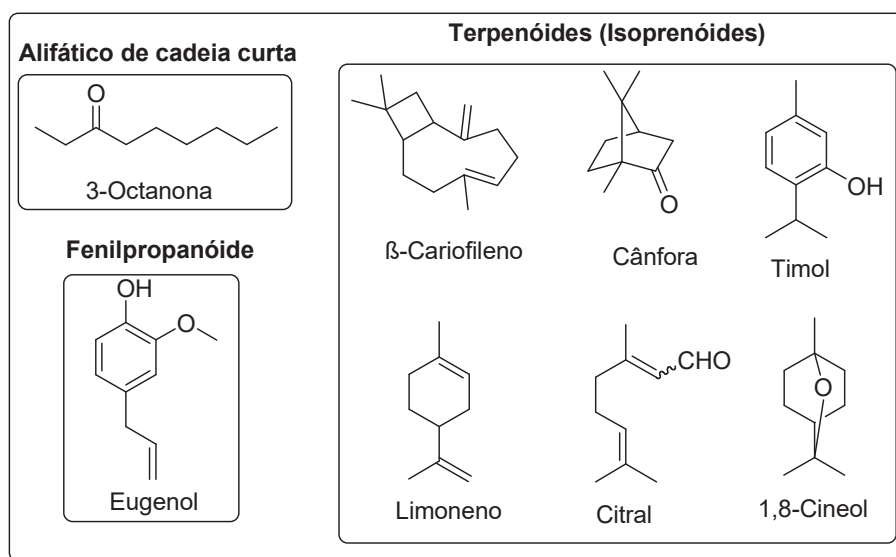


Figura 2 – Estruturas representativas típicas para óleos essenciais (TUREK; STINTZING, 2013)

As substâncias com perfil terpênico, segundo Gazim *et al.*, (2008), apresentam moléculas de dez e quinze carbonos (monoterpenos/óides e sesquiterpenos/óides), e possuem uma vasta aplicação farmacêutica, devido à sua alta qualidade sensorial.

Muitos terpenos são precursores de um grande número de substâncias sintéticas produzidas através de processos químicos, obtidos principalmente por prensagem, destilação por arraste a vapor, extração com solventes voláteis e CO₂

supercrítico (SEMEN; HIZIROGLU, 2005). Dentre essas técnicas Watanabe *et al.*, (2006) destaca a destilação por arraste a vapor, como uma técnica simples e de custo reduzido, que vêm sendo bastante utilizada na extração de diversos óleos essenciais, como por exemplo o (-)- α -bisabolol, que também pode ser obtido através da técnica de hidrodestilação, método que desde 3000 a.C. continua sendo o mais utilizado para a obtenção de óleos essenciais em escala comercial devido à sua viabilidade econômica (BABU; KAUL, 2007).

3.2. (-)- α -bisabolol

O bisabolol (Figura 1) é um sesquiterpenóide monocíclico natural, formalmente identificado como (-)- α -bisabolol e conhecido também como levomenol cuja nomenclatura oficial segundo a IUPAC é (2S)-6-metil-2-[(1S)-4-metilciclohex-3-en-1-il]hept-5-en-2-ol. Possui massa molecular de 222,37 g/mol, densidade relativamente baixa (0,929 g/cm³) e ponto de ebulição de 153°C (0,158 atm).

A obtenção do (-)- α -bisabolol é atribuída comumente à camomila (*Matricariachamomilla*), no entanto, existem outras fontes a partir das quais o (-)- α -bisabolol pode ser obtido, por exemplo, de espécies de *Vanillosmopsis erythropappa*, conhecida por candeia-da-serra (VICHNEWSKI *et al.*, 1989), além de várias espécies de plantas, arbustos e árvores principalmente do Cerrado brasileiro, como a candeia (*Eremanthus erythropappus*), das quais se extrai da casca o óleo rico em (-)- α -bisabolol (PERBELLINI *et al.*, 2004).

O bisabolol possui quatro estereoisômeros, ocorrendo na natureza nas formas enantioméricas (+), apesar de ser raro, e na forma (-) que existe em maior abundância e possui atividade biológica. O bisabolol sintético normalmente é uma mistura racêmica de dois isômeros (\pm)-bisabolol, que apresenta-se na forma de quatro estereoisômeros: (-)- α -bisabolol, (-)-epi- α -bisabolol, (+)- α -bisabolol e (+)-epi- α -bisabolol (Figura 3) (KAMATOU; VILJOEN, 2010).

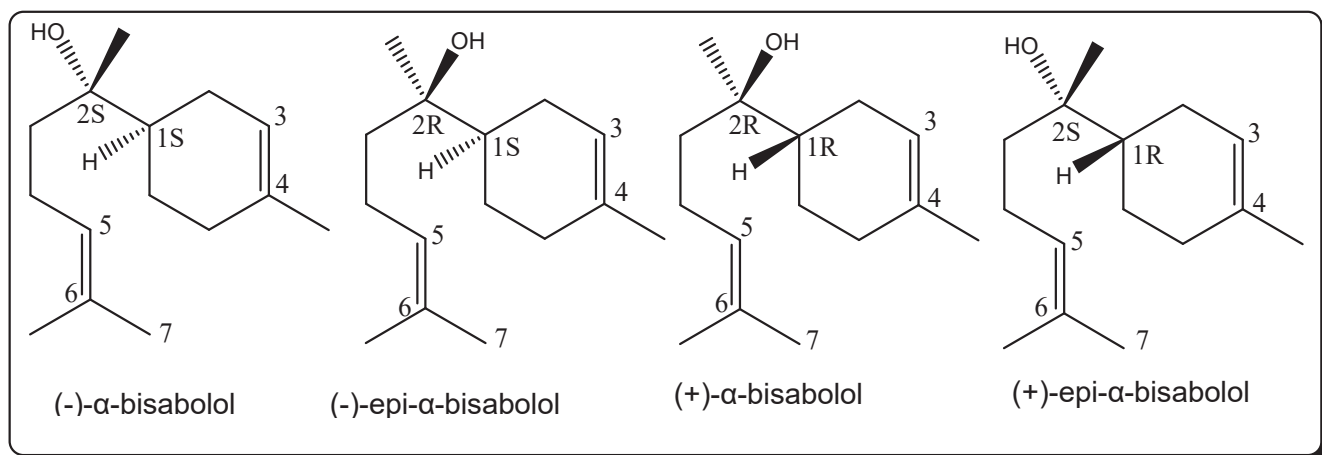


Figura 3 - Estereoisômeros do (-)- α -bisabolol

O composto (-)- α -bisabolol é abundante como matéria-prima natural e possui em sua estrutura características que o torna favorável em estudos de reação de ciclização eletrofílica, como a presença das insaturações e do heteroátomo oxigênio que pode atuar como nucleófilo interno.

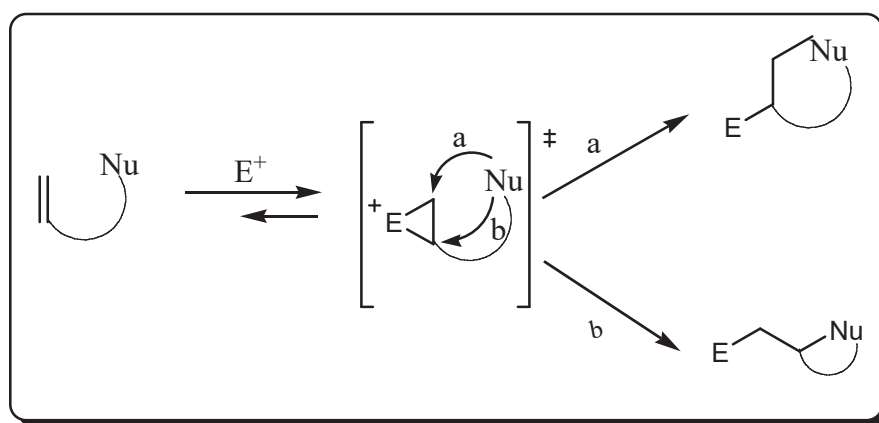
3.3. Ciclização Eletrofílica

As reações de ciclização eletrofílica envolvem um reagente eletrofílico e um substrato insaturado que possui um nucleófilo interno, levando à formação de anéis. Para fins de estratégias sintéticas é importante, neste processo, não só a formação do anel, mas também a sua funcionalização, que poderá ser utilizada em posteriores transformações da molécula. Para descrever esse tipo de reação, onde um substrato acíclico é concomitantemente ciclizado e funcionalizado, emprega-se atualmente o termo ciclofuncionalização.

O termo ciclofuncionalização foi introduzido por Clive, que aplica-se a reações de ciclização que ocorrem pelo ataque de um nucleófilo interno a uma insaturação previamente ativada por um agente eletrofílico (CLIVE *et al.*, 1977). O uso de eletrófilos leva à diminuição da densidade eletrônica nos carbonos da insaturação presente nos alcoóis com a formação de cátions iodônio, bromônio entre outros, dependendo do eletrófilo usado (DIAS, 2009).

De forma geral, as reações eletrofílicas seguem o mecanismo mostrado no Esquema 4, em que a espécie eletrofílica complexa-se na ligação pi (π) ativando o carbono γ ou δ . O intermediário formado pode sofrer ataque do nucleófilo de

duas maneiras alternativas (Esquema 4, a ou b), levando a diferentes produtos de ciclização.



Esquema 4 - Mecanismo geral para a formação de ciclos

O método de ciclização eletrofílica é uma ferramenta bastante poderosa na síntese de heterocíclicos e também em compostos carbocíclicos devido às condições reacionais brandas, além de apresentar uma boa regioseletividade na maioria dos casos. Os produtos derivados dessas reações são de extrema importância na química orgânica sintética e farmacêutica. Estudos realizados na última década revelaram que 85% dos fármacos disponíveis na medicina são de origem sintética, sendo destes 62% compostos heterocíclicos (BARREIRO; FRAGA, 2001).

3.4. Regras de Baldwin

Em 1976, Jack Baldwin propôs um conjunto de regras empíricas que contribuíram para a química das reações radiculares, especialmente as de ciclizações, para uso na previsão de formações de anéis de três a sete membros bem como da regioseletividade destas reações (BALDWIN, 1976).

As regras de Baldwin atribuem os prefixos *endo* e *exo* a ligações endo- e exocíclicas rompidas no processo de formação do anel, ou seja, quando o fechamento do anel ocorre no átomo mais externo (*endo*) ou mais interno (*exo*). Um prefixo numérico corresponde ao tamanho do anel (esqueleto do ciclo) e os sufixos *tet*, *trig*, e *dig* indicam a geometria do átomo que sofre o ataque nucleofílico, referindo-se, portanto, a átomos com hibridização sp^3 (tetraédricos), sp^2 (trigonais) e sp (digonais), respectivamente (Figura 4).

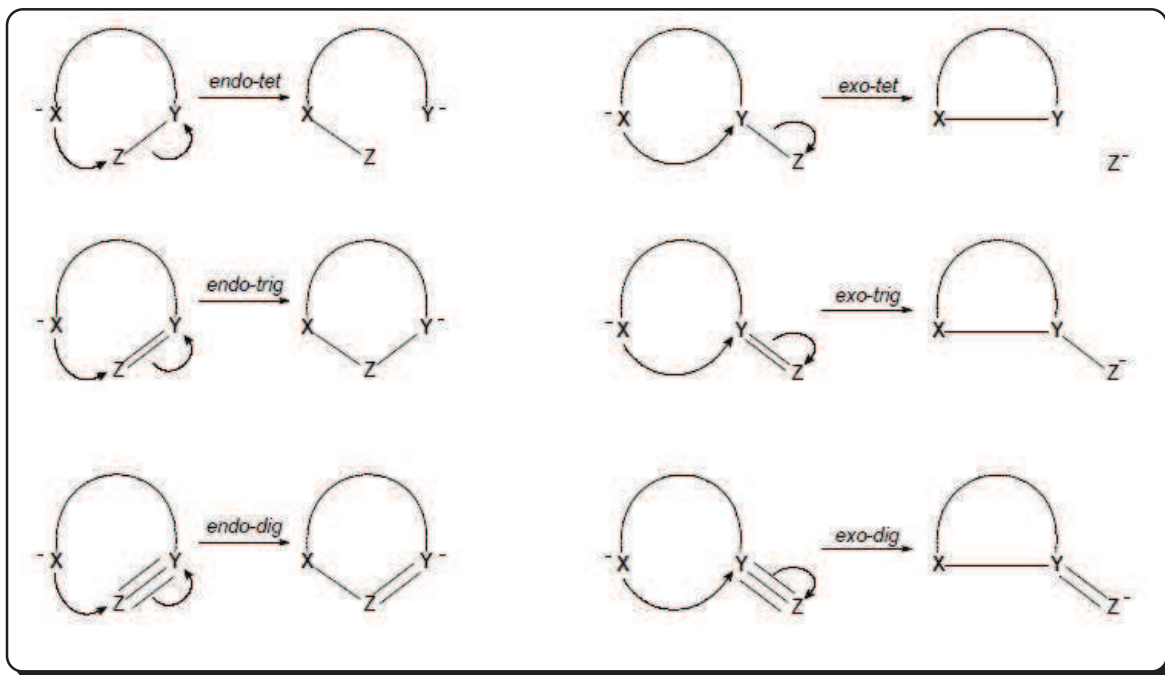


Figura 4 -Possíveis formas de fechamento de anéis (Regras de Baldwin)

Baldwin estabeleceu que certos modos de ciclização poderiam ser apenas favorecidos ou desfavorecidos (não significando sua impossibilidade), já que, dadas as condições de reação necessárias, os produtos desfavorecidos poderiam ser formados. Por isso, os termos favorecido e desfavorecido significariam uma facilidade relativa para o fechamento do anel. De maneira esquemática, para o fechamento de anéis de três a sete membros, a ordem de favorecimento dos processos é mostrado na Figura 5.

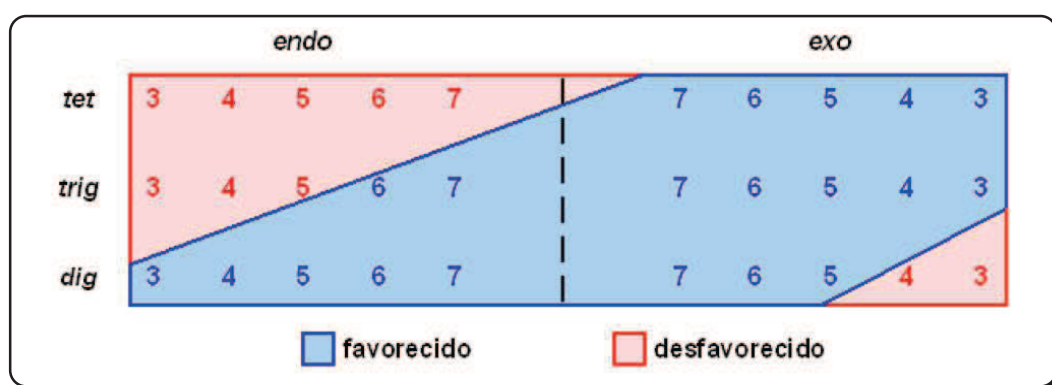


Figura 5 – Ciclizações segundo as Regras de Baldwin (LEAL, 2009).

Segundo Brandt; Comasseto; Ferraz, (1991), um grande número de reagentes eletrofílicos são utilizados para promover esse tipo de reação, como por exemplo derivados de enxofre, selênio e telúrio.

3.5. Compostos organocalcogênicos

Os compostos organosselenio e o organoenxofre são uma classe de compostos orgânicos que têm sido alvo de expressivo interesse pelas propriedades específicas que apresentam e por tratar-se de intermediários em diversos processos de síntese orgânica (IBRAHIM *et al.*, 2012). Dentre essas propriedades, Streitwieser; Willians, (1975), destaca a relativa facilidade que possuem em estabilizar cargas negativas e positivas em um átomo de carbono na posição α .

O etil selenol, da classe dos selenetos foi o primeiro composto organosselenio sintetizado por Wohler e Siemens em 1847 (SHARPLESS; LAUER, 1973). No início dos anos 1930 houve a primeira publicação sobre a utilização de óxido de selênio em reações de oxidação, devido à descoberta da aplicação de compostos organosselenios em síntese orgânica (RILEY; MORLEY; FRIEND, 1932). Portanto, a química do selênio não é exatamente nova em síntese orgânica e, desde então, são conhecidos diversos derivados destes calcogenetos orgânicos.

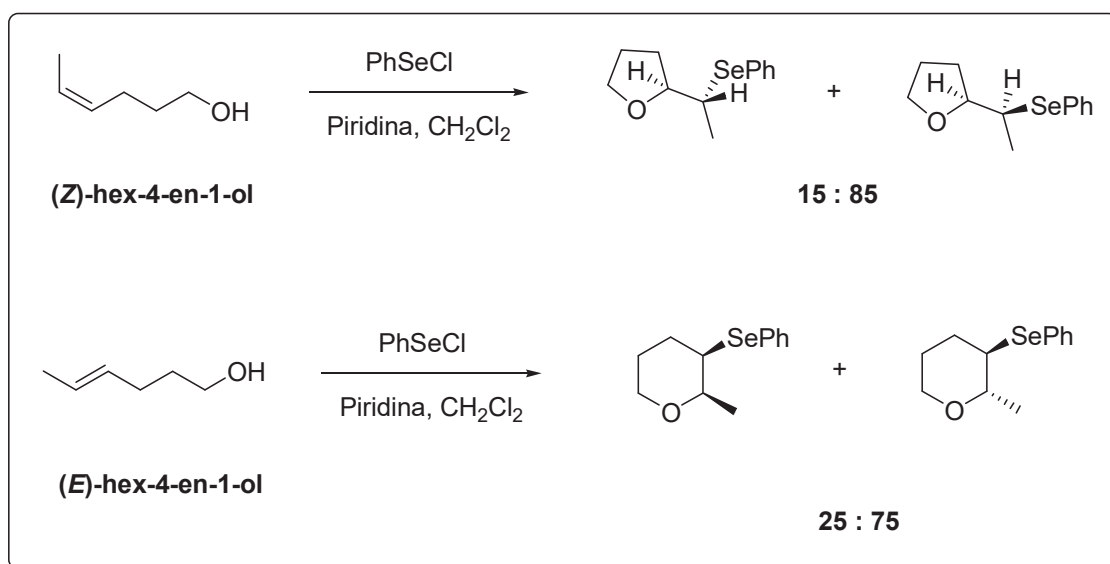
Os compostos orgânicos de selênio e enxofre, segundo Meijere *et al.*, (2000), apresentam propriedades específicas que ao longo dos últimos anos têm sido cada vez mais estudadas, principalmente na química orgânica sintética, por sua químio-, régio-, ou estereosseletividade e tolerância a uma ampla variedade de grupos funcionais. Além disso, na maioria dos casos, não há a necessidade da utilização de grupos protetores, e as reações podem ser conduzidas em condições brandas.

3.6. Obtenção de éteres cíclicos

Embora existam diversos usos para o(-)- α -bisabolol na indústria cosmética e farmacêutica, são relatados poucos estudos quanto às modificações de sua estrutura química. A estrutura do bisabolol apresenta características favoráveis às

reações de ciclização eletrofílica devido à presença da insaturação e de um nucleófilo interno, sendo possível a obtenção de éteres cíclicos funcionalizados, que poderão ser avaliados quanto sua atividade biológica posteriormente.

Metodologias para a síntese de éteres cíclicos a partir de outros alcoóis insaturados em ciclizações eletrofílicas são encontradas na literatura. Em 1992, Konstantinovic e colaboradores investigaram a regioseletividade da reação de ciclofuncionalização de alcoóis olefínicos acíclicos, (*Z*)-hex-4-en-1-ol e (*E*)-hex-4-en-1-ol do tipo Δ^4 (quatro carbonos entre a insaturação e o grupo hidroxila) utilizando cloreto de fenilsselenenila - PhSeCl na presença de quantidades catalíticas de piridina obtendo éteres cíclicos de 5 ou 6 membros à 0°C (Esquema 5) (KONSTANTINOVIC *et al.*, 1992).



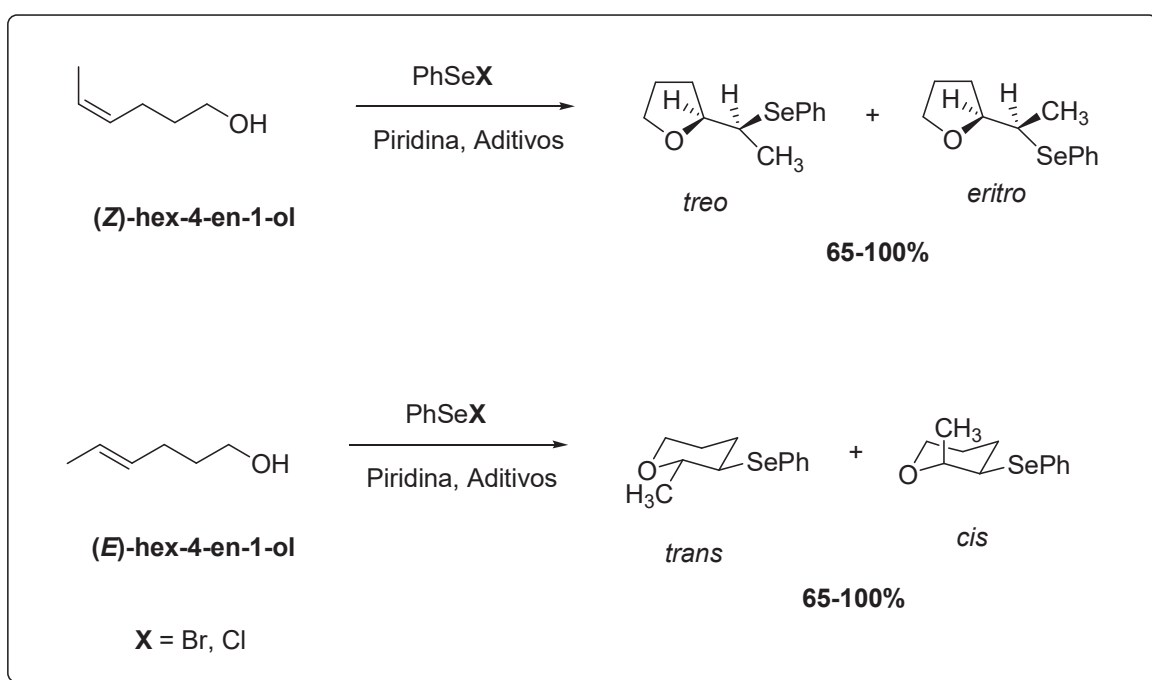
Esquema 5 –Regioseletividade de alcoóis olefínicos

Assim, nos estudos, relataram o interesse especial nos dois alcoóis em mecanismos de cicloeterificação intramolecular, visto que os átomos de carbono olefínico C-4 e C-5 são praticamente equivalentes para o ataque do nucleófilo.

Nesse aspecto, quando a reação processa-se a 0°C, obtêm-se os produtos *erythro* e *threo* (15:85) a partir do (*Z*)-hex-4-en-1-ol, e a partir do (*E*)-hex-4-en-1-ol uma proporção *cis* e *trans* (25:75), sendo os produtos *threo* e o *trans* os majoritários respectivamente quando se utiliza cloreto de fenilsselenenila- PhSeCl como eletrófilo. Em ambos os casos, os autores concluem que as cicloeterificações prosseguem de forma regioseletiva, e justificam a formação

dos anéis de 5 ou 6 membros a partir da estereoquímica do álcool influenciando-se assim na proporção dos produtos obtidos.

Em 2010, Smit e Bugarcic investigaram a fenilselenoeterificação de alguns alcoóis olefínicos, (*Z*)-hex-4-en-1-ol e (*E*)-hex-4-en-1-ol na presença de piridina e alguns ácidos de Lewis (Esquema 6) (SMIT; BUGARCIC, 2010). Nesse estudo, os autores relataram que o álcool (*Z*)-hex-4-en-1-ol favorece a formação de um derivado cíclico de 5 membros e o álcool (*E*)-hex-4-en-1-ol favorece a formação do derivado de 6 membros, 5-*exo* e 6-*endo* respectivamente pelas Regras de Baldwin.

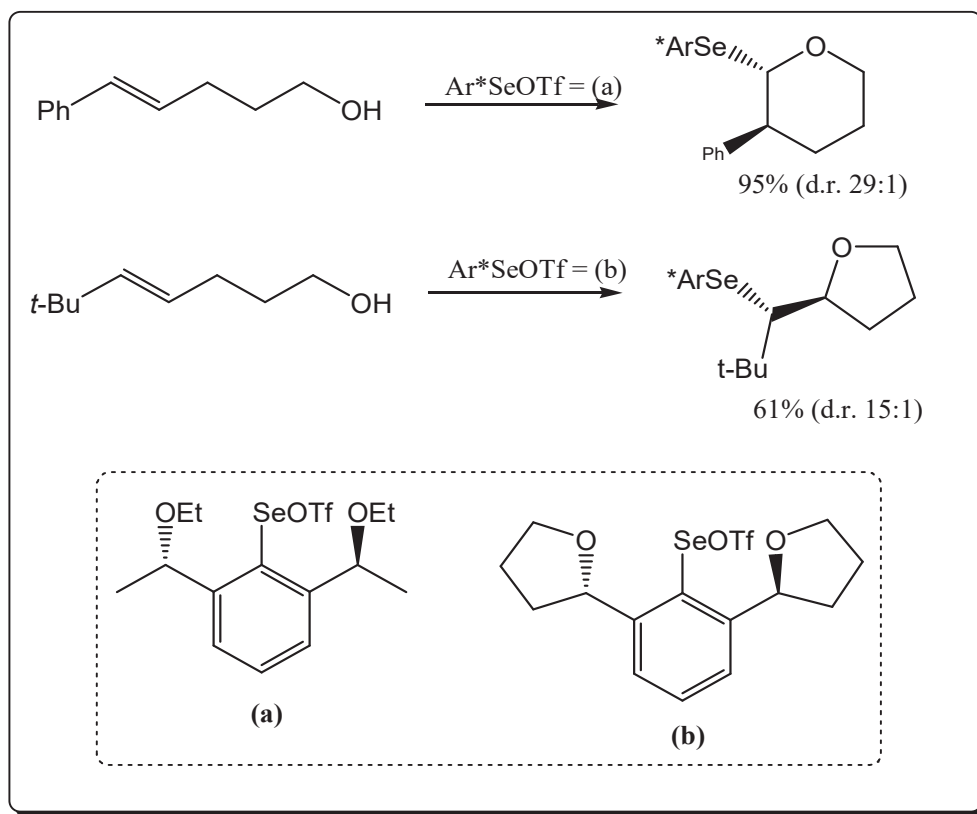


Esquema 6– Ciclização na presença de piridina e ácido de Lewis

As reações foram realizadas utilizando os eletrófilos, cloreto de fenilsselenenila - PhSeCl e o brometo de fenilsselenenila - PhSeBr, em quantidade equimolar e temperatura ambiente. Aditivos como a piridina e ácidos de Lewis, ZnCl₂ e FeCl₃, atuaram no controle do curso da ciclização, além de aumentarem drasticamente a velocidade da reação. Heterocíclicos de cinco ou seis membros foram obtidos com alto rendimento quando comparado aos produtos na ausência dos aditivos. Sendo assim, o curso da ciclização poder ser regido por meio da escolha do eletrófilo e dos aditivos na reação.

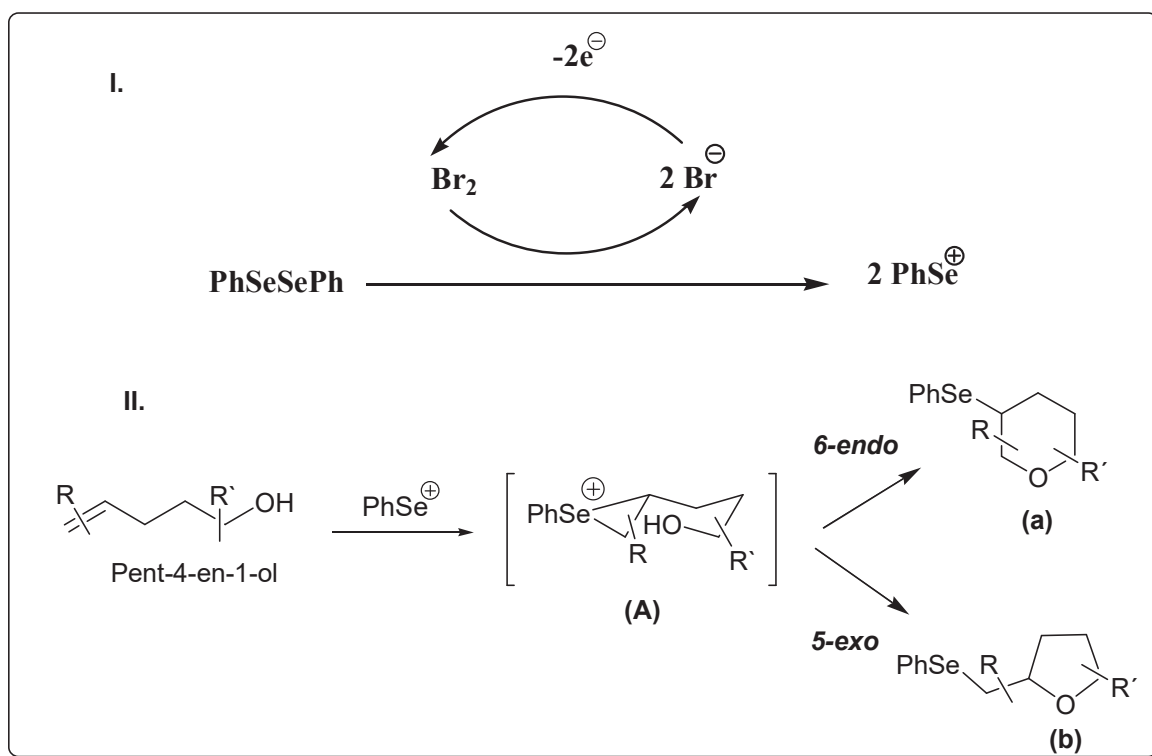
Déziel e colaboradores utilizaram como espécie eletrofílica, o triflato de fenilsselenenila, em reações de ciclização com uma série de alcoóis insaturados à temperatura de -78 °C na presença de pequenas quantidades de metanol,

permitindo uma maior régio e diastereosseletividade (Esquema 7)(DÉZIEL *et al.*, 1993).



Esquema 7– Ciclizações com triflatos de fenilselenenila.

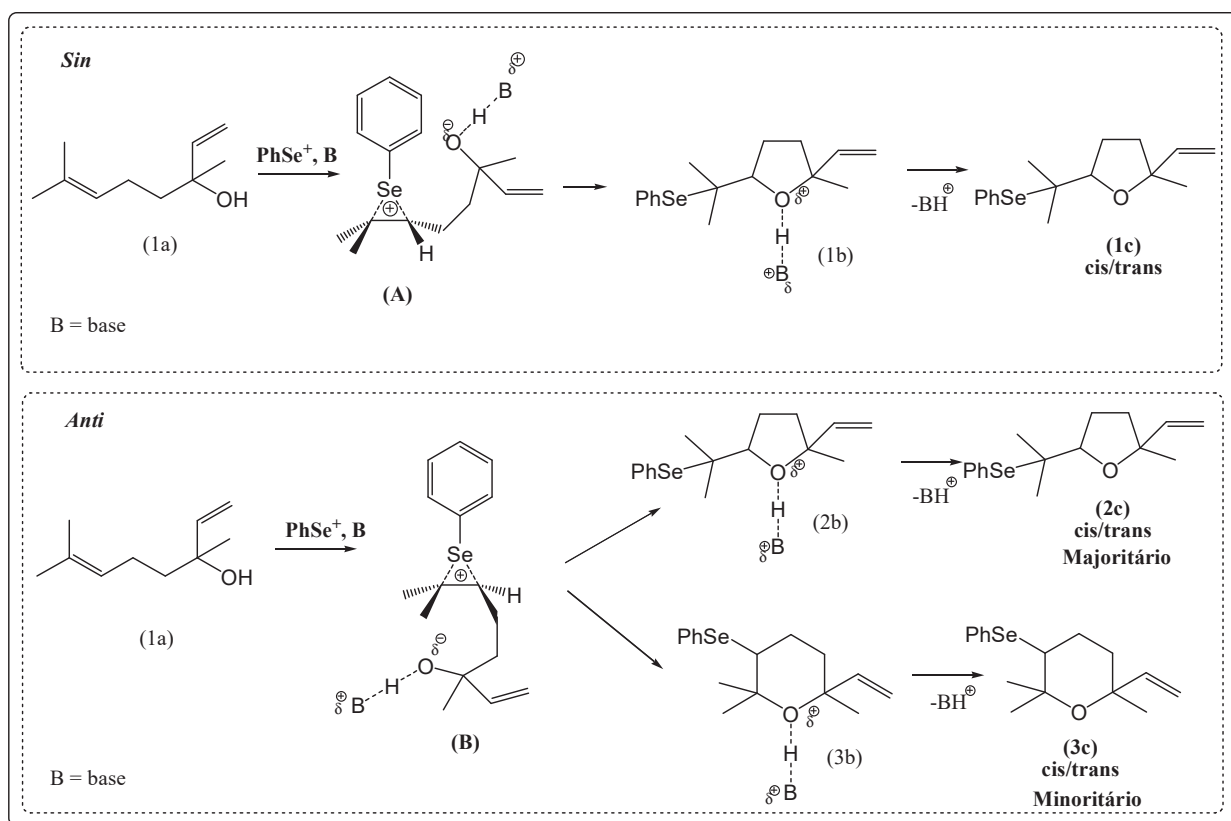
Stevanovic *et al.*, (2013) utilizou o álcool insaturado, pent-4-en-1-ol como substratos na síntese de derivados de tetrahidropirano e tetrahydrofuranos, seguindo as regras de Baldwin, *6-endo* e *5-exo* respectivamente (Esquema 8, II a e b). Nessa reação de ciclização o eletrófilo fenilselenenila é gerado por eletroquímica a partir da reação entre disseleneto de difenila (PhSe)₂ e bromo molecular (Esquema 8, I); a espécie PhSeBr é gerada *in situ* e reage com os alcoóis insaturados obtendo os respectivos éteres cíclicos.



Esquema 8 – Ciclização a partir de álcool insaturado

Os autores discutem que a reação de cicloeterificação aplicada ao álcool em questão segue a regra de Markovnikov, em que o eletrófilo adiciona-se ao carbono sp^2 de modo a formar o carbocátion mais estável, e quando planeja-se esse tipo de reação a natureza estereo-eletrônica do íon intermediário selenirânio (Esquema 8, A) deve ser levada em consideração.

Jankovic e colaboradores também discutem que a reação de ciclização obedece a regra de Markovnikov, em que o grupo hidroxila ataca o carbono mais substituído do intermediário íon selenirânio formado (Esquema 9, A e B), satisfazendo a natureza estereo-eletrônica dos átomos de carbono olefínico. Este intermediário foi proposto com auxílio de cálculos teóricos, *Density Functional Theory* ou Teoria Funcional da Densidade – DFT em conjunto com o modelo contínuo de solvatação, o CPCM (“*Conductor-like Polarizable Continuum Model*”) através do mecanismo de fenilselenoeterificação do linalol (1a) utilizando a espécie íon selenirânio para demonstrar a formação predominante de um anel de 5 membros ou de 6 membros (JANKOVIC; MARKOVIC; BUGARCIC, 2014).



Esquema 9 – Estudo teórico dos intermediários em reações de ciclizações

O modelo foi analisado via adição *sin* e *anti* para a formação dos produtos na presença de algumas bases de Lewis como, quinolina, piperidina, piridina e trietilamina como catalisadores facilitadores da reação por fortes ligações de hidrogênio que estabilizam os complexos/produtos, conduzindo a uma elevada regioseletividade. A ciclização intramolecular forneceu o anel de 5 membros como produto majoritário e o anel de 6 membros como produto minoritário. Esse fato pode ser atribuído ao impedimento estérico pronunciado nos estados de transição, consequência da alta energia de ativação requerida na formação do anel de 5 membros, apesar de ser termodinamicamente mais estável que o de 6 membros. Assim, Jankovic e colaboradores concluem que a reação de fenilselenociclização do linalol (1a) é controlada termodinamicamente.

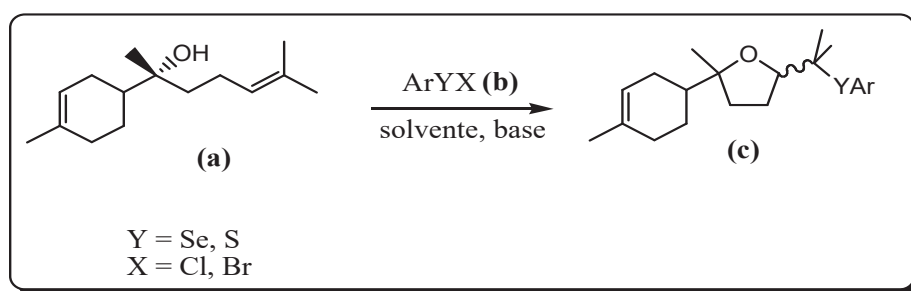
Embora vários avanços tenham sido alcançados em reações de ciclização eletrofílica para a obtenção de éteres cíclicos substituídos, ainda buscam-se estratégias que visem o controle químico, régio e estereosseletivo para a obtenção de éteres cíclicos funcionalizados, como por exemplo, a utilização de substratos estericamente impedidos e a presença de aditivos como ácidos/base de Lewis que proporcionem uma boa estereosseletividade para esse tipo de reação. Dentro

deste contexto, investigou-se nesse trabalho a heterociclicização intramolecular do (-)- α -bisabolol com diferentes eletrófilos e aditivos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

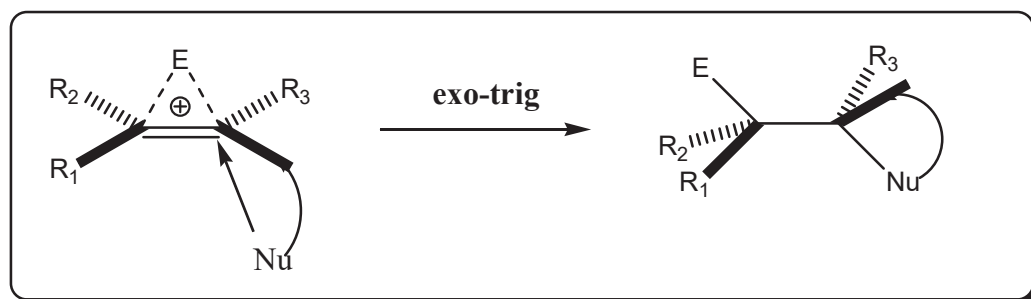
4.1. Reações de Heterociclicização Intramolecular

Neste trabalho serão relatados estudos referentes ao emprego dos reagentes organocalcogênicos PhSeX/PhSX (b) (X=bromo ou cloro), como espécies eletrofílicas em reações de heterociclicização do (-)- α -bisabolol (Esquema 10).



Esquema 10 – Obtenção dos éteres cíclicos

A formação de produtos cíclicos de 5 membros (*5-exo-trig*) é dada como favorável pelas Regras de Baldwin (Esquema 11). O (-)- α -bisabolol por suas características moleculares, como a presença da insaturação e do nucleófilo interno, poderá na presença de um eletrófilo ser ciclizado. Os eletrófilos de selênio e enxofre possuem reatividade moderada, mas, podem apresentar reatividades distintas frente ao (-)- α -bisabolol, obtendo-se assim os tetrahydrofuranos.



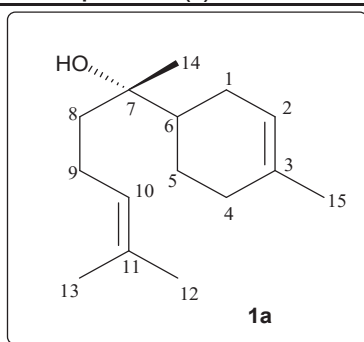
Esquema 11 – Obtenção de produtos *exo-trig*

Apresentaremos a seguir a caracterização do (-)- α -bisabolol, as condições estabelecidas para os dois métodos de ciclização intramolecular, utilizando o brometo de fenilsselenenila – PhSeBr e o brometo de sulfenila – PhSBr, as caracterizações dos derivados cíclicos obtidos para ambos os métodos, bem como as propostas mecanísticas.

4.2. Caracterização do (-)- α -bisabolol

O reagente de partida (-)- α -bisabolol (**1a**) cedido pela Prof^a Dra. Cecília Maria Alves de Oliveira do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás foi caracterizado pela técnica de RMN de ^1H (Figura 13, p. 45), para o qual obteve-se os dados espectroscópicos que são condizentes com os apresentados na literatura. (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados de RMN de ^1H para o (-)- α -bisabolol



C/H	^1H (ppm) ($J = \text{Hz}$)*	Dados da literatura ^a
1	1,87-1,90 (<i>m</i> , 1H, Ha)	1,73-1,85 (<i>m</i> , 1H, Ha)
	1,95-2,04 (<i>m</i> , 1H, Hb)	1,95-2,00 (<i>m</i> , 1H, Hb)
2	5,34-5,38 (<i>m</i> , 1H)	5,32 (<i>m</i> , 1H)
3	-	-
4	1,96-1,99 (<i>m</i> , 2H)	1,93-1,94 (<i>m</i> , 2H)
5	1,73-1,83 (<i>m</i> , 1H, Ha)	1,16-1,29 (<i>m</i> , 1H, Ha)
	1,96-1,99 (<i>m</i> , 1H, Hb)	1,84-1,90 (<i>m</i> , 1H, Hb)
6	1,54-1,59 (<i>m</i> , 1H)	1,48-1,55 (<i>m</i> , 1H)
7	-	-
8	1,46-1,52 (<i>m</i> , 2H)	1,42-1,47 (<i>m</i> , 2H)
9	1,99-2,09 (<i>m</i> , 2H)	1,97-2,04 (<i>m</i> , 2H)
10	5,09-5,14 (<i>m</i> , 1H)	5,08 (<i>t</i> , $J=6,8$, 1H)
11	-	-
12	1,61 (<i>s</i> , 3H)	1,63 (<i>s</i> , 3H)
13	1,68 (<i>s</i> , 3H)	1,57 (<i>s</i> , 3H)

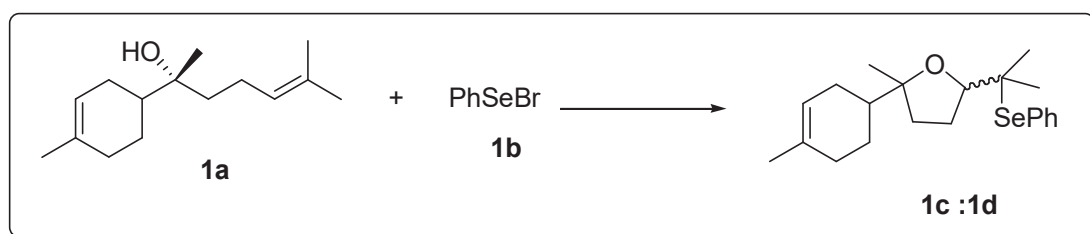
14	1,10 (s, 3H)	1,05 (s, 3H)
15	1,64 (s, 3H)	1,60 (s, 3H)

* m = multipeto; s = singeto; t = tripleto
^a(GUIMARÃES *et al.*, 2015)

4.3. Condições estabelecidas

O estudo de metodologias sintéticas régio e estereosseletivas para a obtenção de éteres cíclicos utilizando como eletrófilos PhSeX e PhSX (X = bromo ou cloro) pôde ser avaliado pela reação de ciclização eletrofílica intramolecular, em especial, o (-)- α -bisabolol em que foram testados os seguintes parâmetros: tempo de reação, temperatura, solvente e bases (Tabela 2).

Tabela 2 - Condições utilizando brometo de fenilselenenila - PhSeBr



Entrada	Solvente (mL)	Base (mmol)	Condições ^a	Rendimento	(1c:1d)
1	DCM (3,0)	Piridina (0,6)	2h/0 °C	42%	(52:48)
2	DCM (3,0)	Piridina (0,6)	2h/T.A.	Traços	(56:44)
3	DCM (3,0)	Piridina (0,6)	2h/-78 °C	35%	(58:42)
4	DCM (3,0)	Piridina (0,6)	4h/0 °C	47%	(55:45)
5	DCM (10,0)	Piridina (0,6)	4h/0 °C	30%	(53:47)
6	dioxano (3,0)	Piridina (0,6)	4h/0 °C	30%	(54:46)
7	acetonitrila (3,0)	Piridina (0,6)	4h/0 °C	57%	(41:59)
8	THF (3,0)	Piridina (0,6)	4h/0 °C	71%	(50:50)
9	THF (3,0)	Piridina (0,6)	6h/0°C	53%	(50:50)
10	THF (3,0)	Diaminociclohex. (0,12)	4h/0 °C	10%	(59:41)
11	THF (3,0)	Morfolina (0,6)	4h/0 °C	35%	(59:41)

12	THF (3,0)	TMEDA (0,6)	4h/0 °C	4%	(50:50)
13	THF (3,0)	2,2-bipiridina (0,6)	4h/0 °C	26%	(52:48)
14	THF (3,0)	Pirazinamida (0,6)	4h/0°C	38%	(51:49)
15	THF (3,0)	Ciclohexilamina (0,6)	4h/0 °C	30%	(54:46)
16	Piridina (3,0)	-	4h/0 °C	16%	(53:47)
17	DCM (1,5)	Piridina (0,3)	2h/0 °C ^b	Traços	-

^aForam utilizados 0,5 mmol de **1a** e 0,6 mmol de **1b**. ^bForam utilizados 0,3 mmol de **1a** e 0,3 mmol de **1b**.

A partir da síntese dos éteres cíclicos (**1c:1d**), estudamos a melhor condição de reação de ciclização para a obtenção desses produtos. Para isso, o (-)- α -bisabolol **1a** e brometo de fenilselenenila **1b** foram postos a reagir na presença de piridina nas seguintes condições: **1a** (0,5 mmol), **1b** (0,6 mmol) e piridina (0,6 mmol) utilizando-se cloreto de metileno como solvente (3,0 mL), a temperatura de 0 °C, obteve-se os dois diastereoisômeros do produto ciclizado **1c** e **1d** em 42% de rendimento após 2 horas de reação sob atmosfera de argônio (Tabela 2, entrada 1). Quando a reação foi realizada sob as mesmas condições, porém à temperatura ambiente, somente traços do produto foi observado, ao contrário de quando em -78 °C foi notado uma pequena diminuição no rendimento de 42% para 35% de rendimento (Tabela 2, entrada 2 e 3). Com o objetivo de melhorar o rendimento da reação, aumentamos o tempo para 4 horas nas mesmas condições e não observou-se um aumento significativo no rendimento reacional (Tabela 2, entrada 4). Nessas mesmas condições, aumentou-se o volume de cloreto de metileno para 10 mL, o que levou em uma diminuição substancial no rendimento para 30% (Tabela 2, entrada 5). Observamos que não era necessário a utilização de um grande volume de solvente e que a condição de 4 horas à 0°C seria a ideal, posteriormente também foi feito um estudo de solventes. Utilizando dioxano nas mesmas condições reacionais obteve-se o mesmo rendimento de 30% quando em cloreto de metileno (Tabela 2, entrada 6) e um aumento significativo para 57% quando utilizou-se acetonitrila (Tabela 2, entrada 7), e finalmente 71% de rendimento quando utilizou-se tetrahidrofurano (Tabela 2, entrada 8).

Após o estudo com o melhor solvente, investigou-se o efeito de várias bases. Quando utilizamos um excesso de diaminociclohexano (0,12 mmol), houve uma redução drástica no rendimento para 10% (Tabela 2, entrada 10). Assim, observando a Tabela 2, concluímos que a piridina é a base mais efetiva utilizada em 0,6 mmol (Tabela 2, entrada 8).

Por fim ainda avaliou-se a utilização de piridina (3,0 mL) como solvente com 4 horas de reação a 0°C, porém observou-se um rendimento de 16% (Tabela 2, entrada 16). Houve também a tentativa de diminuição do (-)- α -bisabolol (0,3 mmol) utilizando somente 0,3 mmol de brometo de fenilsselenenila em apenas 1,5 mL de cloreto de metileno na presença de piridina (0,6 mmol), mas observou-se somente traços dos produtos ciclizados (Tabela 2, entrada 17).

Fazendo-se uma análise dos resultados experimentais obtidos, consideramos relevante considerar a entrada 8 como a condição ótima para a obtenção dos éteres cíclicos 1c e 1d respectivamente, onde utilizou-se 0,5 mmol de (-)- α -bisabolol (**1a**) e 0,6 mmol de brometo de fenilsselenenila (**1b**) em 3,0 mL de tetrahidrofurano na presença de piridina (0,6 mmol) sob atmosfera de argônio a 0 °C por 4 horas de reação, obtendo 71% de rendimento (Tabela 2, entrada 8).

Os solventes podem afetar a velocidade da reação em termos da teoria do estado de transição. Assim, um aumento da constante de velocidade devido a um fator entálpico pode resultar em um aumento de entalpia do estado inicial, ou de uma diminuição da entalpia do estado de transição (MELOROSE; AUGÉ; QUENEAU, 1993). De acordo com esta teoria, solventes podem modificar a energia de ativação pela diferente solvatação exercida sobre os reagentes e o estado de transição.

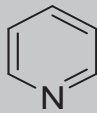
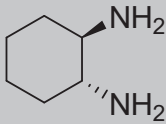
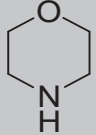
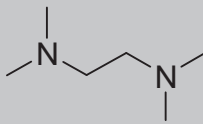
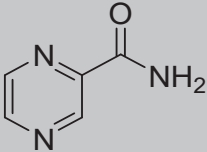
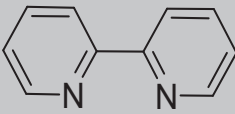
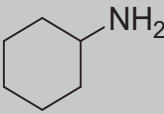
A partir desse pressuposto, no estudo de solventes deve-se considerar a capacidade de formação de ligações de hidrogênios e as propriedades de acidez e basicidade, classificando os solventes em: solventes que não formam ligações de hidrogênio e solventes básicos. Solventes como a acetonitrila, 1,4-dioxano e o tetrahidrofurano – THF, segundo Druzian (1988), são solventes básicos ou de basicidade moderada que estabilizam as cargas, favorecendo os intermediários carregados, ou seja, esses solventes interagem mais efetivamente com o estado de transição, estabilizando-o, diminuindo assim a

barreira energética para que a reação ocorra e, conseqüentemente, aumentando a sua velocidade. Os solventes que não formam ligações de hidrogênio utilizados nessa etapa de ciclização como o cloreto de metileno – DCM, não estabilizam intermediários carregados (REICHARDT; WELTON, 2011).

Pela análise da Tabela 2 foi possível observar que dentre os solventes apróticos polares utilizados na otimização das condições que possuem caráter básico, a acetonitrila e o tetrahidrofurano – THF apresentaram rendimentos satisfatórios (Entradas 7 e 8, Tabela 2), pois ambos podem interagir efetivamente com o estado de transição, diminuindo-se assim a barreira energética para que a reação ocorra mais facilmente.

A avaliação dos resultados apresentados na Tabela 2 permitiu concluir que a melhor condição para obter o produto esperados (Entrada 8, Tabela 1), se dá por meio da utilização em excesso do eletrófilo de selênio, em THF por 4h à 0 °C. Frente as bases testadas (Tabela 3) a piridina mostrou-se mais efetiva auxiliando na desprotonação do grupo hidroxila do (-)- α -bisabolol tornando o oxigênio mais nucleofílico para o ataque intramolecular no carbono 10.

Tabela 3 –pKa's das bases orgânicas utilizadas (PERRIN, 1983)

Bases orgânicas						
						
5,21	10,53	8,36	5,85			
						
13,06	4,33	10,68				

O mesmo estudo foi feito utilizando o brometo de sulfenila - PhSBr como eletrófilo:

Tabela 4 – Condições utilizando brometo de sulfenila - PhSBr



Entrada	Bisabolol (mmol)	Solvente (mL)	Condições ^a	Rendimento	(2c:2d)
1	1,0	DCM (2,0)	30min./ 0 °C ^b	31%	(52:48)
2	1,0	DCM (2,0)	30min./ 0 °C	47%	(60:40)
3	1,0	DCM (2,0)	30min./ -78 °C ^b	Traços	(53:47)
4	1,0	DCM (2,0)	2h/0 °C	28%	(65:35)
5	1,0	DCM (2,0)	4h/0 °C	9%	(55:45)
6	1,0	THF (2,0)	1h/0°C	27%	traços
7	1,0	DCM (2,0)	30min./ 0 °C ^c	8%	(55:45)

^aForam utilizados 1,0 mmol de 2b. ^bForam utilizados 0,5 mmol de 2b. ^cForam utilizados 1,1 mmol de piridina

Na síntese dos éteres cíclicos (**2c:2d**), estudamos a melhor condição de reação de ciclização para a obtenção desses produtos. Para isso, o (-)- α -bisabolol **2a** e brometo de sulfenila **2b** foram escolhidos como substratos padrões para esta reação. Então, reagindo-se **2a** (1,0 mmol) com brometo de sulfenila (0,5 mmol) utilizando-se cloreto de metileno como solvente (2,0 mL), a temperatura de 0 °C, obteve-se os dois diastereoisômeros do produto ciclizado **2c** e **2d** em 31% de rendimento após 30 minutos de reação sob atmosfera de argônio (Tabela 4, entrada 1). Avaliou-se a reação com um aumento de brometo de sulfenila (Tabela 4, entrada 2), com diminuição da temperatura para -78°C e logo variou-se o tempo reacional (Tabela 4, entrada 4,5 e 6). Por fim avaliou-se a utilização de piridina (1,1 mmol) com 30 minutos de reação à 0°C, porém observou-se um rendimento de 8% (Tabela 4, entrada 7), fato este que

deve-se ao impedimento estérico proporcionado pela presença da piridina que dificultaria o ataque do nucleófilo, reduzindo drasticamente o rendimento quando comparado com a entrada 2 em que não utilizou-se piridina.

Na análise dos resultados experimentais obtidos, consideramos relevante considerar a entrada 2 como a condição ótima para a obtenção dos éteres cíclicos 2c e 2d respectivamente, onde utilizou-se (-)- α -bisabolol (**2a**) e 1,0 mmol de brometo de sulfenila (**2b**) em 2,0 mL de cloreto de metileno sob atmosfera de argônio a 0 °C por 30 minutos de reação para a obtenção de 47% de rendimento (Tabela 4, entrada 2).

Na Tabela 4 observa-se que a reação de ciclização utilizando brometo de sulfenila – PhSBr como eletrófilo não fornece rendimentos satisfatórios quando se utiliza tetrahidrofurano (THF) como solvente, quando comparado com as reações de ciclização utilizando o brometo de fenilsselenenila – PhSeBr. Sendo assim, os melhores rendimentos foram obtidos utilizando como solvente cloreto de metileno (DCM) e em condições extremamente brandas com um tempo reacional de 30 minutos e temperatura de 0 °C (Entrada 2, Tabela 4). Atribuímos esse fato à ausência da estabilidade ou a não formação do correspondente intermediário de enxofre carregado no meio reacional (Figura 6).

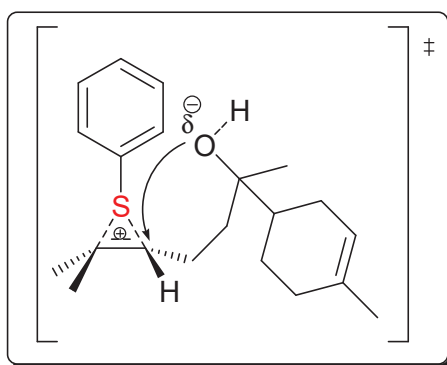


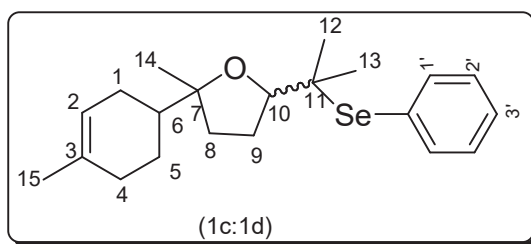
Figura 6 – Intermediário cíclico para o enxofre

4.4. Caracterização dos produtos 1c e 1d

Os produtos das reações foram caracterizados principalmente pela técnica de RMN de ^1H , em que a título de exemplo, selecionou-se os produtos **1c** e **1d** da **Entrada 8** (Tabela 2) para discussão da caracterização.

No espectro de RMN de ^1H dos compostos **1c** e **1d** (Figura 14, p.46) e através dos dados Espectroscópicos de RMN de ^1H dos produtos **1c** e **1d** (Tabela 5), conclui-se que a reação é regioseletiva, porém, não há diastereosseletividade nos produtos. Observa-se o tripleto em 3,92 ppm e um multipletto em 3,80 ppm correspondentes aos diastereoisômeros numa proporção de 50:50.

Tabela 5 – Dados de RMN de ^1H dos produtos **1c** e **1d**



C/H	^1H (ppm) ($J = \text{Hz}$)*
1	-
2	5,36 (s, 2H)
3	-
4	1,96 (m, 6H)
5	1,69-1,81 (m, 2H) 1,53-1,62 (m, 2H)
6	1,75 (s, 4H)
7	-
8	1,63-1,66 (m, 8H)
9	1,85-1,89 (m, 4H)
10	3,92 (t, $J=7,2$ Hz, 1H) 3,80 (m, $J=4,5$ Hz e 10,5Hz, 1H)
11	-
12	1,29 (s, 3H) 1,30 (s, 3H)
13	1,34 (s, 3H) 1,35 (s, 3H)
14	1,14 (s, 3H)
15	1,10 (s, 3H)
1'	7,64-7,69 (m, 4H)
2'	7,26-7,30 (m, 4H)
3'	7,32-7,38 (m, 2H)

Partindo-se da **Entrada 8**, utilizou-se a técnica de cromatografia preparativa em camada delgada para separar os diastereoisômeros obtidos **1c** e **1d**. Os produtos cíclicos foram caracterizados por RMN de ^1H , em que foi possível propor a configuração de **1c** e **1d**, através de deslocamentos químicos de hidrogênio ligado ao C-10, sendo δ 3,80 (Figura 15, p.47) para **1c** e δ 3,92 (Figura 16, p.48) para **1d**. Esses dados foram fundamentados no trabalho de Dias (2009), observando as mesmas correlações dos diastereoisômeros *R* e *S* (onde "*R*" e "*S*")

são referentes à configuração do carbono 5' - Figura 7) obtidos em reações de ciclização eletrofílica, sendo caracterizados por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e NOESY, utilizando também o produto natural (-)- α -bisabolol.

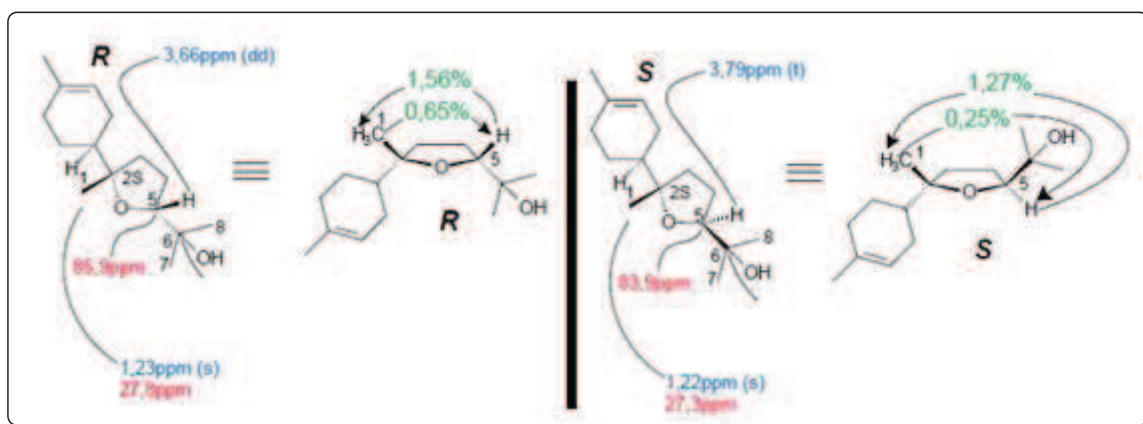


Figura 7 – Dados de RMN de ^1H (em azul), RMN de ^{13}C (em vermelho) e dos experimentos de NOESY (em verde)

A partir do espectro de RMN de ^1H para **1c** e **1d** pôde-se assinalar um tripleto em 3,92 ppm com constante de acoplamento $J = 7,4$ Hz; referente ao acoplamento entre o hidrogênio α do anel de 5 membros com os hidrogênios β (**1c**), em que o hidrogênio (H_α) perfaz um ângulo diedro de 60° com os hidrogênios ($\text{H}_{\beta 2}$ e $\text{H}_{\beta 3}$) (Figura 8, I), justificando a constante de acoplamento ($J = 7,4$ Hz). Em 3,80 ppm um duplo dubleto com constante de acoplamento 4,5 Hz e 10,5 Hz; referente ao acoplamento entre o hidrogênio α do anel de 5 membros com os hidrogênios β (**1d**), onde o hidrogênio (H_α) perfaz um ângulo diedro de aproximadamente zero, correspondendo assim à duas constantes de acoplamento distintas (Figura 8, II). Estudos adicionais a baixa temperatura serão realizados para corroborar com o observado.

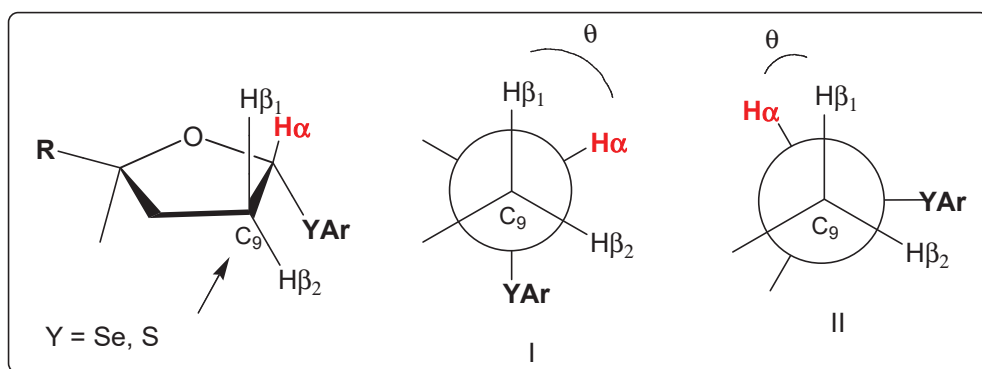


Figura 8 – Ângulo diedro

Os produtos **1c** e **1d** foram submetidos à experimentos de RMN de ^{13}C , DEPT-135 e RMN de 2D: HSQC e HMBC, visando confirmar a estrutura proposta. Assim, no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 17, p.49) e DEPT-135 (Figura 18, p.50) para **1c** (Tabela 6), foi possível identificar os deslocamentos dos carbonos, bem como determinar a correlação dos hidrogênios a uma ligação com os carbonos através do HSQC (Figura 19, p. 51): H-2 (δ 120,5), H-4 (δ 30,9), H-6 (δ 26,97), H-8 (δ 35,3), H-9 (δ 35,2), H-10 (δ 86,2), H-12 (δ 26,3), H-13 (δ 26,0), H-14 (δ 23,4), H-15 (δ 23,3)

A partir do espectro de HMBC de **1c** (Figura 20, p. 52), o qual apresenta correlações entre H e C a três ligações, pode-se verificar a correlação do H-2 com os carbonos em δ 23,3, δ 134,05, δ 30,93 e δ 27,0, o qual corresponde, portanto, aos C-15, C-3, C-6, C-4 respectivamente. O H-10 correlaciona-se com o carbono δ 49,7, δ 26,6, δ 26,2 sendo C-11, C-12, C-13 respectivamente.

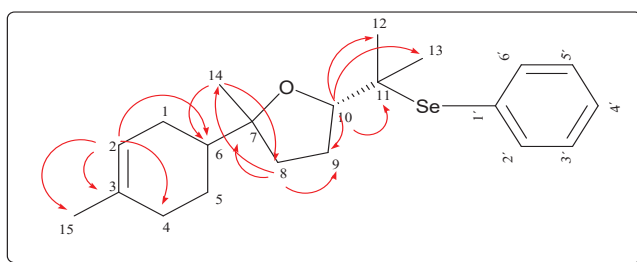
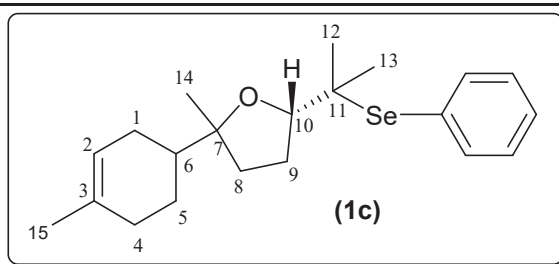


Figura 9 – Correlações no diastereoisômero **1c**

Tabela 6 - Dados de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT-135 (500 MHz, CDCl_3) de **1c**

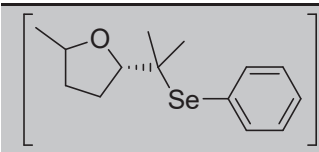
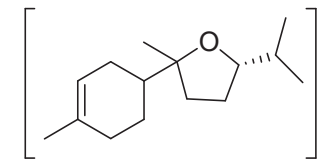
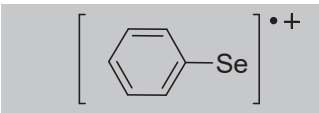


C/H	^1H (multiplicidade, J/Hz)	$\delta^{13}\text{C}$	DEPT-135
1	-	-	-
2	5,39 (s, 1H)	120,84(CH)	CH
3	-	134,28(C)	-
4	2,00 (s, 2H)	31,09(CH_2)	CH_2
5	-	-	CH_2
6	1,76 (s, 1H)	27,15(CH)	CH
7	-	85,24(C)	-
8	1,60 (s, 2H)	30,94(CH_2)	CH_2
9	1,89 (s, 2H)	35,48(CH_2)	CH_2

10	3,80 (<i>dd</i> , $J=10,5$ Hz e 14,5 Hz 1H)	86,39(CH)	CH
11	-	49,73(C)	-
12	1,29 (<i>s</i> , 3H)	26,60(CH ₃)	CH ₃
13	1,36 (<i>s</i> , 3H)	26,19(CH ₃)	CH ₃
14	1,14 (<i>s</i> , 3H)	23,68(CH ₃)	CH ₃
15	1,65 (<i>s</i> , 3H)	23,59(CH ₃)	CH ₃

No espectro de massas do composto **1c** (Figura 21, p.53) foi possível identificar o pico do íon molecular [M+1] com m/z 378,2, fórmula molecular C₂₁H₃₀OSe (MM = 377,42 g/mol) e os picos referentes aos principais fragmentos de **1c** (Tabela 7), sendo portanto, compatível com a estrutura do produto ciclizado **1c**, ao qual comprova-se também pelo padrão isotópico adquirido por Espectrometria de Alta Resolução (Figura 22, p.53), onde nota-se que o padrão isotópico experimental ($m/z = 378,1462$) está muito próximo do teórico com $m/z = 378,1456$.

Tabela 7 - Fragmentos do diastereoisômero **1c**

Fragmentos	m/z
	•+ 283,1
	•+ 221,2
	•+ 157,0

No espectro de RMN de ¹³C (Figura 23, p.54) e DEPT-135 (Figura 24, p.55) para **1d** (Tabela 8), também foi possível identificar os deslocamentos dos carbonos, bem como determinar a correlação dos hidrogênios a uma ligação com os carbonos através do HSQC.

Analisando o espectro de HSQC para **1d** (Figura 25, p.56) determinou-se os carbonos ligados aos hidrogênios da molécula: H-2 (δ 120,7), H-4 (δ 30,8), H-6 (δ 26,7), H-8 (δ 25,4), H-9 (δ 35,1), H-10 (δ 84,2), H-12 (δ 43,7), H-13 (δ 21,3), H-

14 (δ 27,5), H-15 (δ 43,9). Utilizando do espectro de HMBC (Figura 26, p.57), pôde-se verificar a correlação do H-2 com os carbonos em δ 43,9, δ 134,0, δ 30,8 e δ 26,7, o qual corresponde, portanto, aos C-15, C-3, C-4, C-6 respectivamente. O H-10, correlaciona-se com o carbono δ 43,7, δ 21,3, δ 25,4 sendo C-11, C-12, C-13 respectivamente.

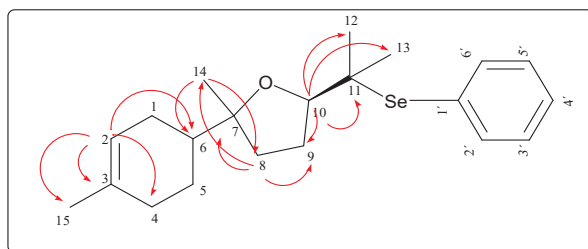
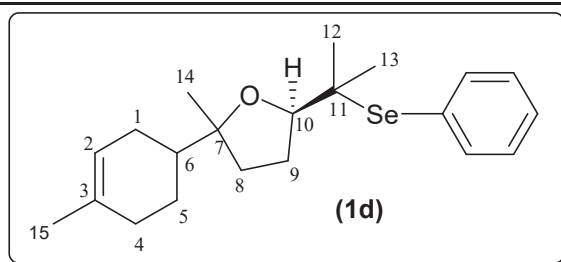


Figura 10 – Correlações no diastereoisômero **1d**

Tabela 8 - Dados de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT-135 (500 MHz, CDCl_3) de **1d**.

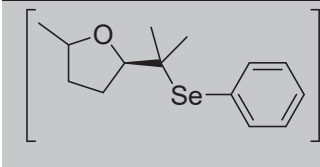
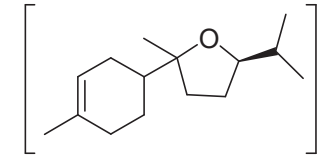
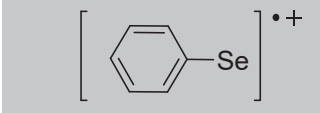


C/H	^1H (multiplicidade, J/Hz)	$\delta^{13}\text{C}$	DEPT-135
1	-	-	-
2	5,39 (s, 1H)	120,72(CH)	CH
3	-	134,0(C)	-
4	2,00 (s, 2H)	30,8(CH_2)	CH_2
5	-	-	-
6	1,34 (s, 1H)	25,71(CH)	CH
7	-	-	-
8	1,60 (s, 2H)	35,01(CH_2)	CH_2
9	1,87 (s, 2H)	27,91(CH_2)	CH_2
10	3,92 (t, $J=7,4$ Hz 1H)	84,25(CH)	CH
11	-	43,72	-
12	1,30 (s, 3H)	26,0(CH_3)	CH_3
13	1,34 (s, 3H)	25,42(CH_3)	CH_3
14	1,10 (s, 3H)	21,34(CH_3)	CH_3
15	1,67 (s, 3H)	43,91(CH_3)	CH_3

Para o composto **1d** também foi obtido o espectro de massas (Figura 27, p.58) ao qual foi possível identificar o pico do íon molecular $[\text{M}+1]$ com m/z 378,2, fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{OSe}$ (MM = 377,42 g/mol) e os picos referentes aos

principais fragmentos de **1d** (Tabela 9), sendo portanto, compatível com a estrutura do produto ciclizado **1d**, ao qual comprova-se também pelo padrão isotópico adquirido por Espectrometria de Alta Resolução (Figura 28, p. 58), onde nota-se que o padrão isotópico experimental ($m/z = 378,1462$) está muito próximo do teórico com $m/z = 378,1468$.

Tabela 9 - Fragmentos do diastereoisômero **1d**

Fragmentos	m/z
	283,1
	221,2
	157,0

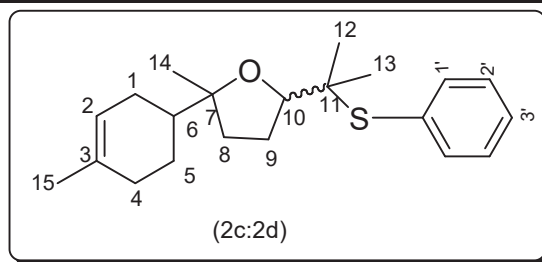
4.5. Caracterização do produtos **2c** e **2d**

A mistura dos produtos **2c** e **2d** também foi caracterizada pela técnica de RMN de ^1H , sendo a título de exemplo a **Entrada 2** (Tabela 4) para discussão da caracterização.

No espectro de RMN de ^1H dos produtos **2c** e **2d** (Figura 29, p. 59) e através dos dados Espectroscópicos de RMN de ^1H dos produtos (Tabela 10) e o observa-se um sinal em 3,85 ppm um tripleto com constante de acoplamento $J = 7.3$ Hz, e em 3.75 ppm um duplo dubleto com constante de acoplamento $J = 9.0$ Hz e 6.0 Hz

Assim, na **Entrada 2** (Tabela 4), observa-se uma total regioseletividade entre os produtos **2c** e **2d** visto os valores de integrais obtidas nos deslocamentos característicos dos produtos em questão, em uma proporção de 60:40 caracterizando uma baixa diasterosseletividade.

Tabela 10 – Dados de RMN de ^1H dos produtos **2c** e **2d**



C/H	^1H (ppm) ($J = \text{Hz}$) [*]
1	-
2	5,39 (s, 2H)
3	-
4	1,96 (m, 4H)
5	1,69-1,81 (m, 2H) 1,53-1,62 (m, 2H)
6	1,75 (s, 4H)
7	-
8	1,63-1,66 (m, 4H)
9	2,40 (m, 2H)
10	3,85 (t, $J=7,3$ Hz, 1H) 3,75 (dd, $J=6,2$ Hz e 9,0 Hz, 1H)
11	-
12	1,19 (s, 3H) 1,18 (s, 3H)
13	1,22 (s, 3H) 1,23 (s, 3H)
14	1,14 (s, 3H) 1,15 (s, 3H)
15	1,10 (s, 3H) 1,11 (s, 3H)
1'	7,51-7,60 (m, 2H)
2'	7,26-7,37 (m, 4H)
3'	7,40-7,51 (m, 2H)

A avaliação dos resultados da Tabela 4 permitiu concluir que a melhor condição para se obter o produto esperado é através da utilização de uma relação equimolar de (-)- α -bisabolol e o eletrófilo de enxofre (PhSBr), em cloreto de metileno - DCM por 30min à 0 °C com 46,59% (60:40) de rendimento (Entrada 2, Tabela 4).

A técnica de cromatografia preparativa em camada delgada também será utilizada para isolar e confirmar os diastereoisômeros obtidos **2c** e **2d** respectivamente, através dos experimentos de RMN de 2D: HSQC e HMBC, bem como RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , DEPT-135, além perfis de fragmentação semelhantes aos diastereoisômeros **1c** e **1d**. Sendo assim, acredita-se que os diastereoisômeros **2c** e **2d** sigam a mesma tendência dos diastereoisômeros **1c** e **1d**, obtendo-se respectivamente conforme Figura 10:

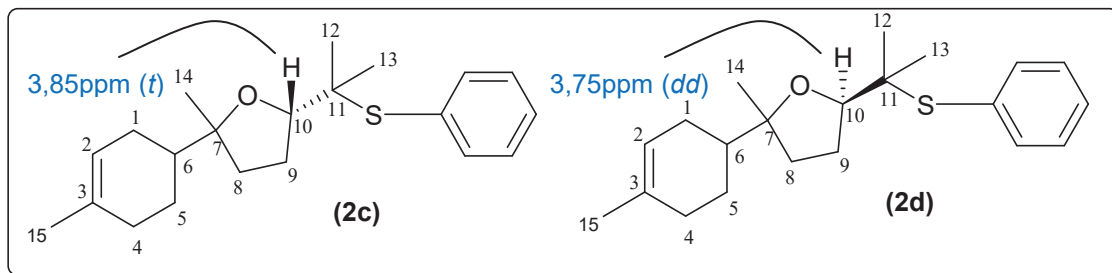


Figura 11 – Diastereoisômeros **2c** e **2d**

Através das condições previamente otimizadas foi possível sintetizar vários éteres cíclicos funcionalizados através de reações de heterociclicização intramolecular, ao qual tornou-se possível sintetizar dois derivados cíclicos do (-)- α -bisabolol com ligações Csp^3 -arilcalcogênio (Figura 11), porém em rendimentos baixos. Ainda não foi investigado porque estes derivados foram obtidos em rendimentos muito inferiores, se por decomposição na purificação por coluna cromatográfica ou se os substituintes presentes no anel aromático influenciam drasticamente no rendimento dos produtos obtidos.

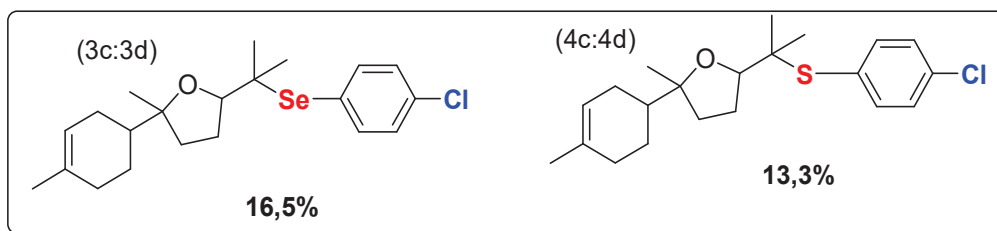
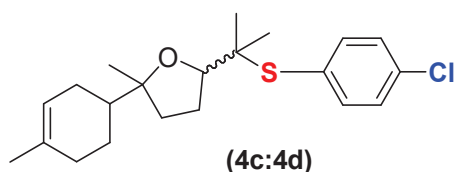


Figura 12 - Derivados cíclicos do (-)- α -bisabolol funcionalizados

Produto	RMN de 1H ($CDCl_3/TMS$) δ (ppm); J (Hz)
 (3c:3d)	1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 – 7,25 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,89 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 8,6$ Hz, 6,3 Hz, 1H), 1,93 – 2,04 (m, 3H), 1,87 – 1,93 (m, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,85 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 1,83 (d, $J = 4,2$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 1,74 – 1,82 (m, 2H), 1,63 – 1,66 (m, 4H), 1,53 – 1,63 (m, 2H), 1,35 (s, 1H), 1,33 (s, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).



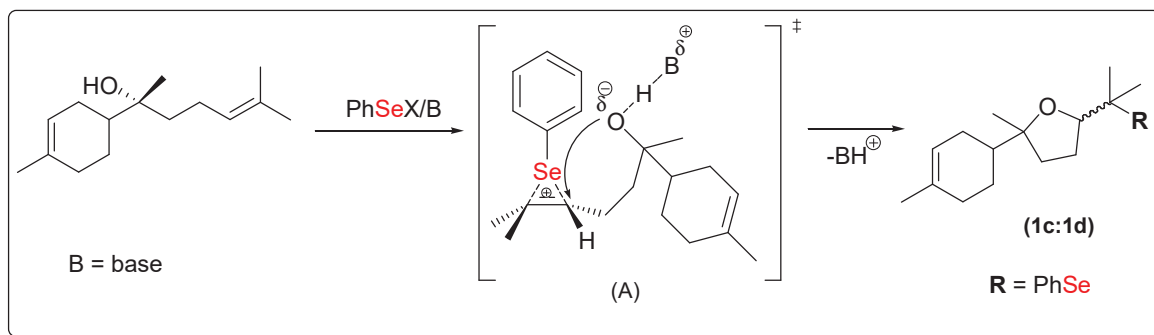
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,43 – 7,53 (*m*, 4H), 7,34 – 7,41 (*m*, 1H), 7,25 – 7,32 (*m*, 5H), 5,38 (*s*, 1H), 3,80 – 3,84 (*m*, 1H), 2,01 – 2,09 (*m*, 4H), 1,99 (*s*, 2H), 1,98 (*s*, 2H), 1,67 – 1,95 (*m*, 15H), 1,65 (*s*, 2H), 1,64 (*s*, 3H), 1,21 (*s*, 2H), 1,21 (*s*, 2H), 1,20 (*s*, 5H), 1,20 (*s*, 2H), 1,19 (*s*, 1H), 1,18 (*s*, 1H), 1,16 (*s*, 2H), 1,15 (*d*, $J = 1,4$ Hz, 1H), 1,13 (*s*, 2H), 1,12 (*s*, 1H), 1,12 (*s*, 3H), 1,09 (*s*, 3H), 1,07 (*s*, 3H), 1,04 (*s*, 3H).

4.6. PROPOSTA MECANÍSTICA

O curso da ciclização segundo Khokhar; Wirth (2004) depende de fatores como a estrutura do eletrófilo, de seu contra-íon, do solvente e também dos aditivos envolvidos na reação. Aliado a isso, a estrutura do intermediário determinará a formação dos éteres cíclicos de acordo com as Regras de Baldwin.

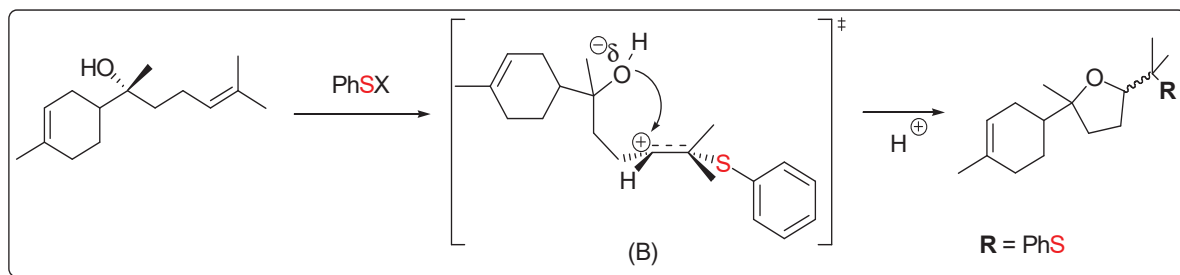
A estereoquímica da ciclização eletrofílica na obtenção dos éteres cíclicos (1c:1d) na presença do eletrófilo de selênio é determinada pelo intermediário íon selenirânio (Esquema 12, A) através da orientação pseudo-equatorial dos substituintes (CAREY; SUNDBERG, 1992). Quando na presença de um eletrófilo de enxofre há a formação de um carbocátion mais estável no intermediário reacional (Esquema 13, B) que definirá a estereoquímica do produto cíclico.

Mecanismo I:



Esquema 12 – Proposta de mecanismo para obtenção de (1c:1d)

Mecanismo II:



Esquema 13 – Proposta de mecanismo para obtenção de (2c:2d)

Sabendo que o Mecanismo I passa por um intermediário cíclico de selênio (Mecanismo I, A), necessita-se de uma base para desprotonar a hidroxila e tornar-la mais nucleofílica para atacar os carbonos que estão pouco positivos, visto que, o compartilhamento de cargas é muito pequeno, favorecendo-se assim o produto (1c:1d). Por outro lado, na presença do eletrófilo de enxofre (Mecanismo II, B), sugere-se a formação de um carbocátion como intermediário estabilizado pelo átomo de enxofre com conseqüente ataque nucleofílico intramolecular levando a formação do produto cíclico (2c:2d).

Comparando-se o intermediário de enxofre que é solvatado pelo cloreto de metileno (Mecanismo I, A) com o intermediário de selênio, tem-se que o ataque intramolecular do nucleófilo frente ao carbocátion é menos solvatado pelo cloreto de metileno que não dificulta a ciclização do que quando utilizando tetrahydrofurano que dificultaria o ataque nucleofílico para a formação dos éteres cíclicos devido ao impedimento estérico provocado pela solvatação do carbocátion pelo tetrahydrofurano desfavorecendo assim a formação dos produtos cíclicos.

5. CONCLUSÃO

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas considerações pertinentes frente ao trabalho desenvolvido.

O presente trabalho demonstrou que apesar do (-)- α -bisabolol ser um material de partida pouco explorado, ainda permite a modificação de sua

estrutura formando derivados bem interessantes como os ariltioeteres e os arilselenoeteres de forma altamente regioseletiva, obtendo como produto principal somente tetrahidrofuranos.

A reação de heterociclicização intramolecular do (-)- α -bisabolol foi executada com sucesso, obtendo éteres cíclicos com 71,3% de rendimento na presença de brometo de fenilsselenenila - PhSeBr, e 46,6% quando utilizou-se brometo de sulfenila – PhSBr, fornecendo diastereoisômeros de 5 membros como proposto por Baldwin. Cabe destacar que esta foi a primeira metodologia de síntese de heterocíclicos utilizando como substrato o (-)- α -bisabolol que foi caracterizada e identificada os respectivos diastereoisômeros obtidos nas reações.

Avaliou-se o potencial bioativo dos derivados cíclicos no Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás dos compostos **1c** e **1d** quando na utilização de brometo de fenilsselenenila porém até a concentração de 500 $\mu\text{g/mL}$ não foi observado atividade antifúngica para o *Paracoccidioides brasilienses*. O mesmo estudo será feito para os compostos **2c** e **2d** quando em brometo de sulfenila e também outros testes que visem avaliar o potencial bioativo será realizado para ambos os éteres cíclicos obtidos.

Com base nos resultados obtidos e em trabalhos da literatura foi possível propor mecanismos plausíveis para a formação dos éteres ciclos tanto para o organocalcogênio de selênio quanto para o de enxofre.

Por fim, substratos mais complexos com outros grupos funcionais deverão ser empregues na reação de heterociclicização intramolecular.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Será apresentada a descrição dos equipamentos e dos métodos utilizados para a caracterização dos compostos obtidos neste trabalho. Também serão descritas as metodologias empregadas para a obtenção de reagentes que não foram obtidos comercialmente.

6.1. Materiais e métodos

6.1.1. Solventes e Reagentes

Os solventes purificados e secos utilizados nas reações foram obtidos conforme procedimentos descritos na literatura (ARMARENGO; CHAI, 2009). Os demais solventes e reagentes empregados nas sínteses, purificações e caracterizações foram obtidos de fontes comerciais (Aldrich e Synth) e utilizados sem prévia purificação.

As reações foram acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (CCD) com indicador UV, e a revelação foi realizada em câmara com luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina. As cromatografias em coluna foram realizadas com sílica, usando como eluente hexano ou mistura de hexano e acetato de etila em proporções adequadas.

6.1.2. Cromatografia em camada preparativa

Os produtos foram isolados em uma cuba (27 x 29, 5 cm) com o auxílio de uma placa de vidro (20 x 20 cm). Foi feita uma solução de sílica gel para cromatografia em camada fina com UV 254 (Macherey-Nagel) utilizando 30 g para 70 mL de água e aplicou-se sob a placa de vidro e ativou-se por 24 horas a 100 °C. Depois de ativada, deixou-se esfriar a temperatura ambiente, aplicou-se a amostra e deixou-se eluir em solução de hexano:acetato de etila (56:1).

6.1.3. Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance III 500 MHz localizado no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – LabRMN do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás – UFG.

Todos os espectros foram obtidos em CDCl_3 e os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm), com relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como referência interna. Entre parênteses encontra-se a multiplicidade (*s* = singlete, *d* = dubleto, *dd* = duplo dubleto, *t* = tripleto, *m* = multiplete), a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

6.1.4. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) no modo positivo foram obtidos a partir de um aparelho Shimadzu QP2010Plus 70eV na Universidade de Alicante.

6.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.2.1. Preparação do disseleneto de difenila - (PhSe)₂

Em um balão de três vias de 250 mL sob agitação magnética e atmosfera de argônio, equipado com condensador de refluxo e funil de adição de líquidos, contendo magnésio elementar (2,55 g; 105 mmol), alguns cristais de iodo e THF anidro (10 mL), foi adicionada lentamente uma solução de bromobenzeno (18 g; 115 mmol em 100 mL de THF anidro). Após o consumo total do magnésio (cerca de duas horas), foi adicionado em pequenas porções com intervalos regulares, selênio elementar em pó (7,9 g; 100 mmol). O sistema ficou sob agitação por mais duas horas. Posteriormente, a mistura reacional foi neutralizada com cloreto de amônio em banho de gelo e foi oxidada ao ar por uma noite. Extraiu-se com acetato de etila (3 x 100 mL) e lavou-se com solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado em hexano e os cristais amarelos foram secos sob alto-vácuo.

Rendimento: 72%

Ponto de fusão: 61°C; (lit: 61-62 °C) (PETRAGNANI; CAMPOS, 1965).

6.2.2. Preparação do brometo de fenilsselenenila - PhSeBr

Em um balão de 50 mL sob agitação magnética e atmosfera de argônio, dissolveu-se disseleneto de difenila (2,0 mmol; 0,6278 g) em 3,0 mL de clorofórmio anidro. Adicionou-se uma solução de bromo (2,0 mmol; 102 µL em 2,0 mL de clorofórmio anidro) gota a gota à 0 °C durante 30 minutos. Logo após essa etapa, evaporou-se o solvente até aproximadamente 1/3 do volume inicial à temperatura ambiente. Foram obtidos cristas de coloração castanha em 61% de rendimento.

Ponto de fusão: 61-62 °C; (lit: 61-62 °C) (PETRAGNANI; CAMPOS, 1965).

6.2.3. Síntese dos éteres cíclicos em PhSeBr

Em um tubo sob agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se o bisabolol (0,5 mmol; 0,111 g), a piridina (0,6 mmol; 48,3 µL) e o brometo de fenilsselenenila (0,6 mmol; 0,141 g). Solubilizou-se em THF anidro (3,0 mL) e deixou-se reagir por 4 horas à 0 °C. Extraíu-se com solução saturada de bicarbonato de sódio NaHCO₃ (30 mL) e cloreto de metileno CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). O produto foi isolado por coluna cromatográfica utilizando 30g de Sílica com solução hexano:acetato de etila (8:2), obtendo um óleo amarelo (134,5 mg; 71,3%). Através desse foi isolado com o auxílio de cromatografia em camada preparativa os compostos 1c e 1d.

6.2.4. Síntese dos éteres cíclicos em PhSBr gerado *in situ*

Em um tubo sob agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se o dissulfeto de difenila (0,5 mmol; 0,1092 g), o bisabolol (1,0 mmol; 0,222 g) e o bromo (0,5 mmol; 80 mg). Solubilizou-se em cloreto de metileno (2,0 mL) e deixou-se reagir por 30 minutos à 0 °C. Extraíu-se com solução saturada de bicarbonato de sódio - NaHCO₃ (30 mL) e cloreto de metileno – CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). O produto foi isolado por coluna cromatográfica utilizando 40g de Sílica com solução hexano/acetato de etila (8:2), obtendo um óleo amarelo pálido (77,0 mg; 46,5%).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, I. L.; BEZERRA, J. N. S.; LIMA, M. A. A.; FARIA, R. A. P. G.; LIMA, M. A. S.; ANDRADE-NETO, M. Chemical composition and insecticidal activity of essential oils from *Vanillosmopsis pohlii* baker against *Bemisia argentifolii*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 52, p. 5879–5881, 2004.

AUZMENDI-MURUA, I.; BOZZELLI, J. W. Thermochemical Properties and Bond Dissociation Enthalpies of 3- to 5-Member Ring Cyclic Ether Hydroperoxides, Alcohols, and Peroxy Radicals: Cyclic Ether Radical + $^3\text{O}_2$ Reaction Thermochemistry. *The Journal of Physical Chemistry A*, v.118, p. 3147-3167, 2014.

BABU, K. G. D.; KAUL, V. K. Variations in quantitative and qualitative characteristics of wild marigold (*Tagetes minuta* L.) oils distilled under vacuum and at NTP. *Industrial Crops and Products*, v. 26, p. 241-251, 2007.

BATALHA, M. A. O cerrado não é um bioma. *Biota Neotropica*, v. 11, p. 21–24, 2011.

BRANDT, C. A.; COMASSETO, J. V.; FERRAZ, H. M. C. Ciclofuncionalizações envolvendo reagentes de enxofre, selênio e telúrio. *Química Nova*, v. 14, p. 165–174, 1991.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry-Part B: Reactions and Synthesis*. Charlottesville, Virginia. 15ª edição, p.320-321, 1999.

DARRA, E.; ABDEL-AZEIM, S.; MANARA, A.; SHOJI, K.; MARÉCHAL, J.; 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.

DÉZIEL, R.; GOULET, S.; GRENIER, L.; BORDELEAU, J.; BERNIER, J.

Asymmetric selenomethoxylation of Olefins Involving a Chiral C₂ Symmetrical Electrophilic Organoselenium Reagent. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 58, p. 3619–3621, 1993.

DIAS, A. J. L. Estudos para a preparação de tetraidrofuranos substituídos a partir do (-)- α -bisabolol e obtenção de análogos de compostos com atividade biológica. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Química, p.21, 2009.

GAZIM, Z. C.; REZENDE, C. M.; FRAGA, S. R.; FILHO, B. P. D.; NAKAMURA, C. V.; CORTEZ, D. A. G. Analysis of the essential oils from *Calendula officinalis* growing in Brazil using three different extraction procedures. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 44, p. 391–395, 2008.

GOMES-CARNEIRO, M. R.; DIAS, D. M. M.; 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 - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, v. 585, p. 105–112, 2005.

GUIMARÃES, L. G. L.; CARDOSO, M. G.; LUCAS, E. M. F.; FREITAS, M. P.; FRANCISCO, W.; NELSON, D. L. Structural Elucidation of a New Sesquiterpene Alcohol by Comparative NMR Studies. *Records of Natural Products*, v. 2, p. 201–207, 2015.

JANKOVIC, N.; MARKOVIC, S.; BUGARCIC, Z. DFT study of the mechanism of the phenylselenoetherification reaction of linalool. *Monatshefte fur Chemie*, v. 145, p. 1287-1296, 2014.

JÚNIOR, J. T. C.; MORAIS, S. M.; GOMEZ, C. V.; MOLAS, C. C.; ROLON, M.; BOLIGON, A. A.; ATHAYDE, M. L.; OLIVEIRA, C. D. M.; TINTINO, S. R.; COUTINHO, H. D. M. Phenolic composition and antiparasitic activity of plants from the Brazilian Northeast “Cerrado”. *Saudi Journal of Biological Sciences*, v. 23, p. 434–440, 2016.

KAMATOU, G. P. P.; VILJOEN, A. M. A Review of the Application and

Pharmacological Properties of α -Bisabolol and α -Bisabolol-Rich Oils. *Journal of the American Oil Chemists Society*, v. 87, p. 1–7, 2010.

KIM, S.; JUNG, E.; KIM, J.; PARK, Y.; LEE, J.; PARK, D. Inhibitory effects of (-)- α -bisabolol on LPS-induced inflammatory response in RAW264.7 macrophages. *Food and Chemical Toxicology*, v. 49, p. 2580–2585, 2011

KHOKHAR, S. S.; WIRTH, T. Selenocyclizations: Control by Coordination and by the Counterion. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 43, p. 631-633, 2004.

KONSTANTINOVIC, S.; BUGARCIC, Z.; MILOSAVLJEVIC, S.; SCHROTH, G.; MIHAILOVIC, M. L. Regioselectivity in Cyclofunctionalization of Olefinic Alcohols with Benzeneselenenyl Halides at Different Temperatures. *Liebigs Annalen der Chemie*, v. 01, p. 261–268, 1992.

MAREK, I.; LEFRANÇOIS, J.; NORMANT, J. Iodocyclization of Olefinic t-Butyl Ethers: An easy Stereocontrolled Synthesis of cis-substituted Tetrahydrofurans. *Tetrahedron Letters*, v. 33, n. 13, p. 1747-1748, 1992.

MEIJERE, A.; KESSLER, H.; LEY, S. V.; THIEM, J.; VOGTLE, F.; HOUK, K. N.; LEHN, J.; SCHREIBER, S. L.; TROST, B. M.; YAMAMOTO, H. Electrophilic Selenium, Selenocyclizations. *Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*, v. 01, p. 1-257, 2000.

MELOROSE, A.; AUGÉ, J.; QUENEAU, Y. Water-Promoted Organic Reactions. *Synthesis*, v. 1, p. 741–760, 1993.

MOSQUETTA, R. Remoção de cobre em álcool etílico hidratado combustível utilizando amêndoas de baru (*Dypterix alata*). Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia - Minas Gerais, 2010.

MUGESH, G.; MONT, W.; SIES, H. Chemistry of biologically important synthetic

organoselenium compounds. *Chemical Reviews*, v. 101, p. 2125–2179, 2001.

NAGURA, H.; INAGI, Shinsuke; FUCHIGAMI, T. Electrochemical fluoro-selenenylation of electron-deficient olefins. *Tetrahedron*, v. 65, p. 1559–1566, 2009.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. *Chemical Reviews*, v. 104, p. 6255–6285, 2004.

OKORONKWO, A. E.; GODOI, B.; SHUMACHER, R. F.; NETO, J. S. S.; LUCHESE, C.; PRIGOL, M.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Csp³-tellurium copper cross-coupling: synthesis of alkynyl tellurides a novel class of antidepressive-like compounds. *Tetrahedron Letters*, v. 50, p. 909-915, 2009.

PERBELLINI, L.; GOTTARDO, R.; CAPRINI, A.; BORTOLOTTI, F.; MARIOTTO, S.; TAGLIARO, F. Determination of alpha-bisabolol in human blood by micro-HPLC-ion trap MS and head space-GC-MS methods. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, v. 812, n. 1-2, p. 373–377, 2004.

PERRIN, D. D. pKa Prediction for Organic Acids and Bases, v. 01, p-308, 1983.

PETRAGNANI, N.; STEFANI, H. A.; VALDUGA, C. J. Recent advances in selenocyclofunctionalization reactions. *Tetrahedron*, v. 57, p. 1411–1448, 2001.

PIOCHON, M.; LEGAULT, J.; GAUTHIER, C.; PICHETTE, A. Synthesis and cytotoxicity evaluation of natural α -bisabolol β -d-fucopyranoside and analogues. *Phytochemistry*, v. 70, n. 2, p. 228–236, 2009.

REICHARDT, C.; WELTON, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*. 4. ed., 2011.

RILEY, H. L.; MORLEY, J. F.; FRIEND, N. A. C. Selenium Dioxide, a New

Oxidising Agent. Part I. Its Reaction with Aldehydes and Ketones. *Journal of the Chemical Society*, v. 1, p. 1875–1883, 1932.

ROESSNER, U.; DIAS, D. A. Metabolomics Tools for Natural Product Discovery Methods and Protocols. *Methods in Molecular Biology* 1055. 1. ed., p. 163–170. 2013.

RVOVIC, M.; DIVAC, V. M.; PUCHTA, R.; BUGARCIC, Z. M. Mechanistic investigation of the base-promoted cycloselenoetherification of pent-4-en-1-ol. *Journal of Molecular Modeling*, v. 17, p. 1251–1257, 2011.

SEMEN, E.; HIZIROGLU, S. Production, Yield and Derivatives of Volatile Oils from Eastern Redcedar (*Juniperus Virginiana* L.) *American Journal of Environmental Sciences*, v. 1(2), p. 133-138, 2005.

SHARPLESS, K. B.; LAUER, R. F. Mild procedure for the conversion of epoxides to allylic alcohols. First organoselenium reagent. *Journal of the American Chemical Society*, v. 95, p. 2697–2699, 1973.

SHI, Y.; GAO, S. Recent advances of synthesis of fluorenone and fluorene containing natural products. *Tetrahedron*, v. 72, n. 14, p. 1717–1735, 2016.

SIANI, A. C.; SAMPAIO, A. L. F.; SOUSA, M. C.; HENRIQUES, M. G. M. O.; RAMOS, M. F. S. Óleos essenciais: Potencial anti-inflamatório. *Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento*, v. 16, p. 38–43, 2000.

SILVERMAN, R. B.; HOLLADAY, M. W. The organic chemistry of drug design and drug action. 3 ed., 2014.

SMIT, B. M.; BUGARCIC, Z. M. Phenylselenoetherification of Some Alkenols Facilitated by Pyridine and Some Lewis Acids. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 47, p. 1443–1446, 2010.

STEVANOVIC, D.; PEJOVIC, A.; DAMLJANOVIC, I. S.; VUKICEVIC, M. D.;

DOBRIKOV, G.; DIMITROV, V.; DENIC, M. S.; RABULOVIC, N. S.; VUKICEVIC, R. D. Electrochemical Phenylselenoetherification as a Key Step in the Synthesis of (+/-)-Curcumene Ether. *Helvetica Chimica Acta*, v. 96, p. 1103–1110, 2013.

STREITWIESER, A.; WILLIAMS, J. E. Ab Initio SCF-MO Calculations of Thiomethyl Anion.Polarization in Stabilization of Carbanions.*Journal of the American Chemical Society*, v. 97, p. 191–192, 1975.

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

TUREK, C.; STINTZING, F. C. Stability of essential oils: A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, v. 12, p. 40–53, 2013.

VICHNEWSKI, W.; TAKAHASHI, A. M.; NASI, A. M. T.; GONÇALVES, D. C. R. G.; DIAS, D. A.; LOPES, J. N. C.; GOEDKEN, V. L.; GUTIÉRREZ, A. B.; HERZ, W. Sesquiterpene lactones and other constituents from *Eremanthus Seidelii*, *E. Goyazensis* and *Vanillosmopsis Erythropappa*. *Phytochemistry*, v. 28, p. 1441–1451, 1989.

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

WATANABE, C. H.; NOSSE, T. M.; GARCIA, C. A.; PINHEIRO, P. N. Extração do óleo essencial de menta (*Mentha arvensis* L.) por destilação por arraste a vapor e extração com etanol. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 8, n. 04, p. 76-86, 2006.

WIRTH, T. Electrophilic Selenium. *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*, p. 1–51. 2012.

Espectros seleccionados

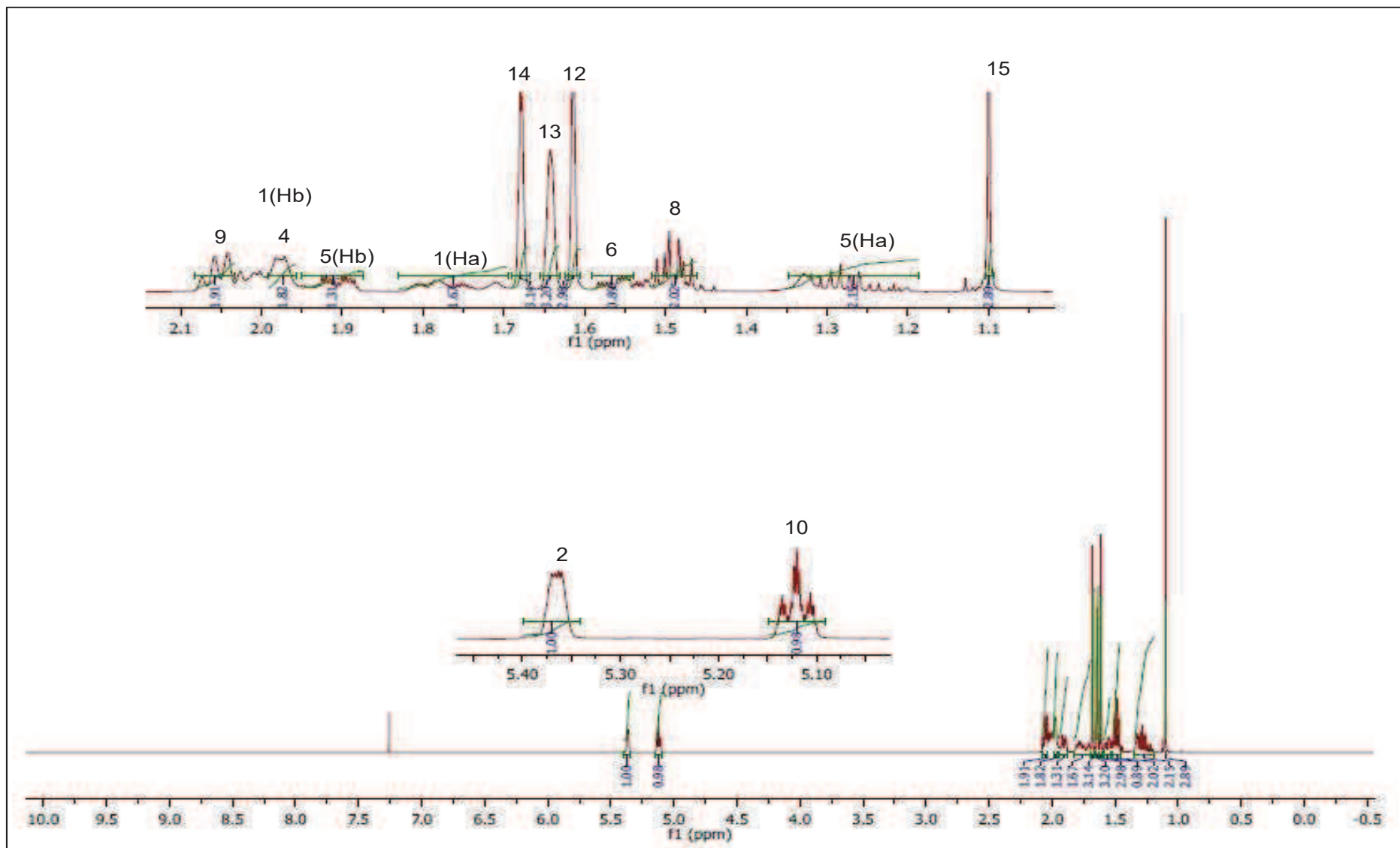


Figura 13 – Espectro de RMN de ^1H do (-)- α -bisabolol em CDCl_3 a 500 MHz

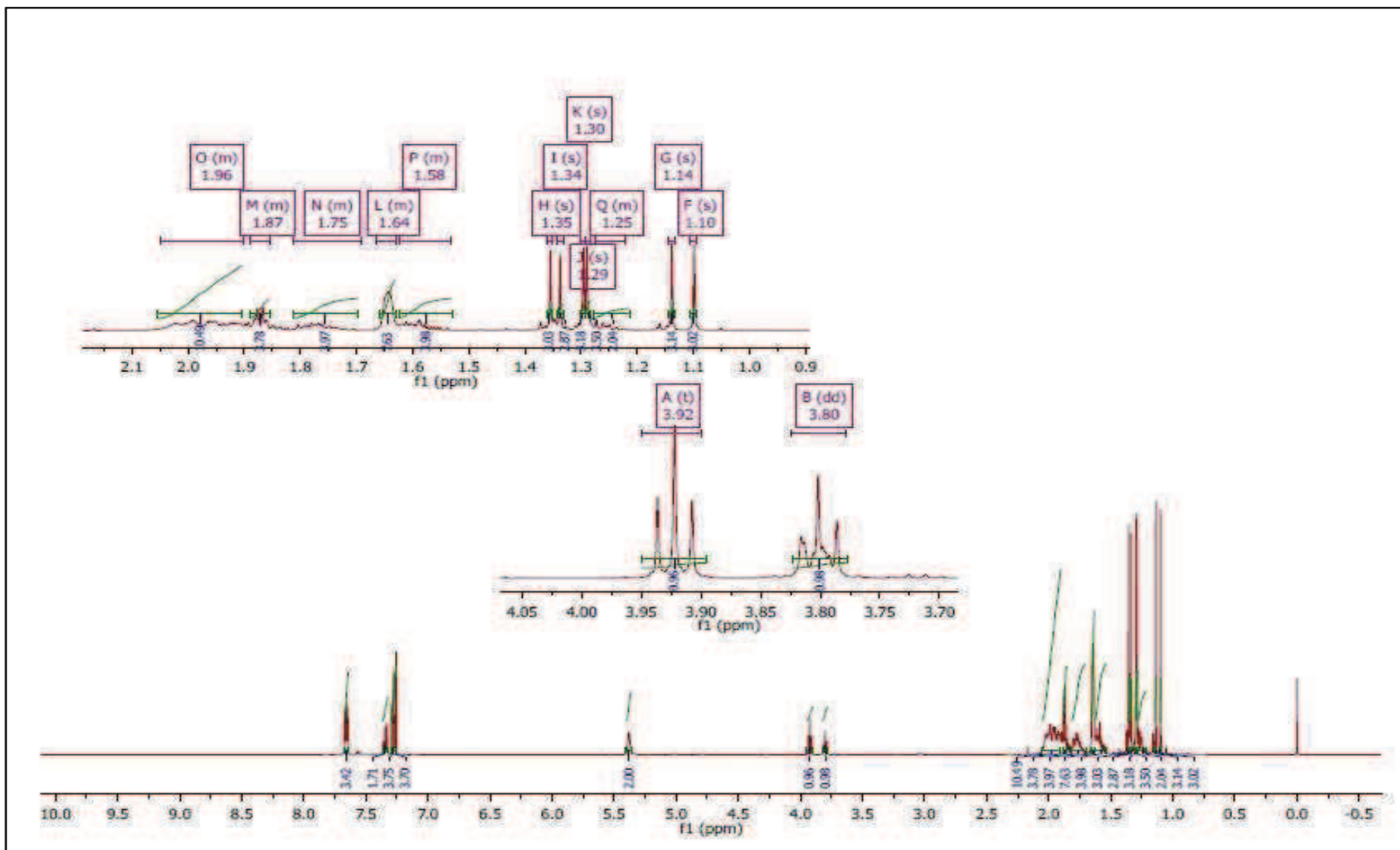


Figura 14 – Espectro de RMN de ^1H de **1c:1d** em CDCl_3 a 500 MHz

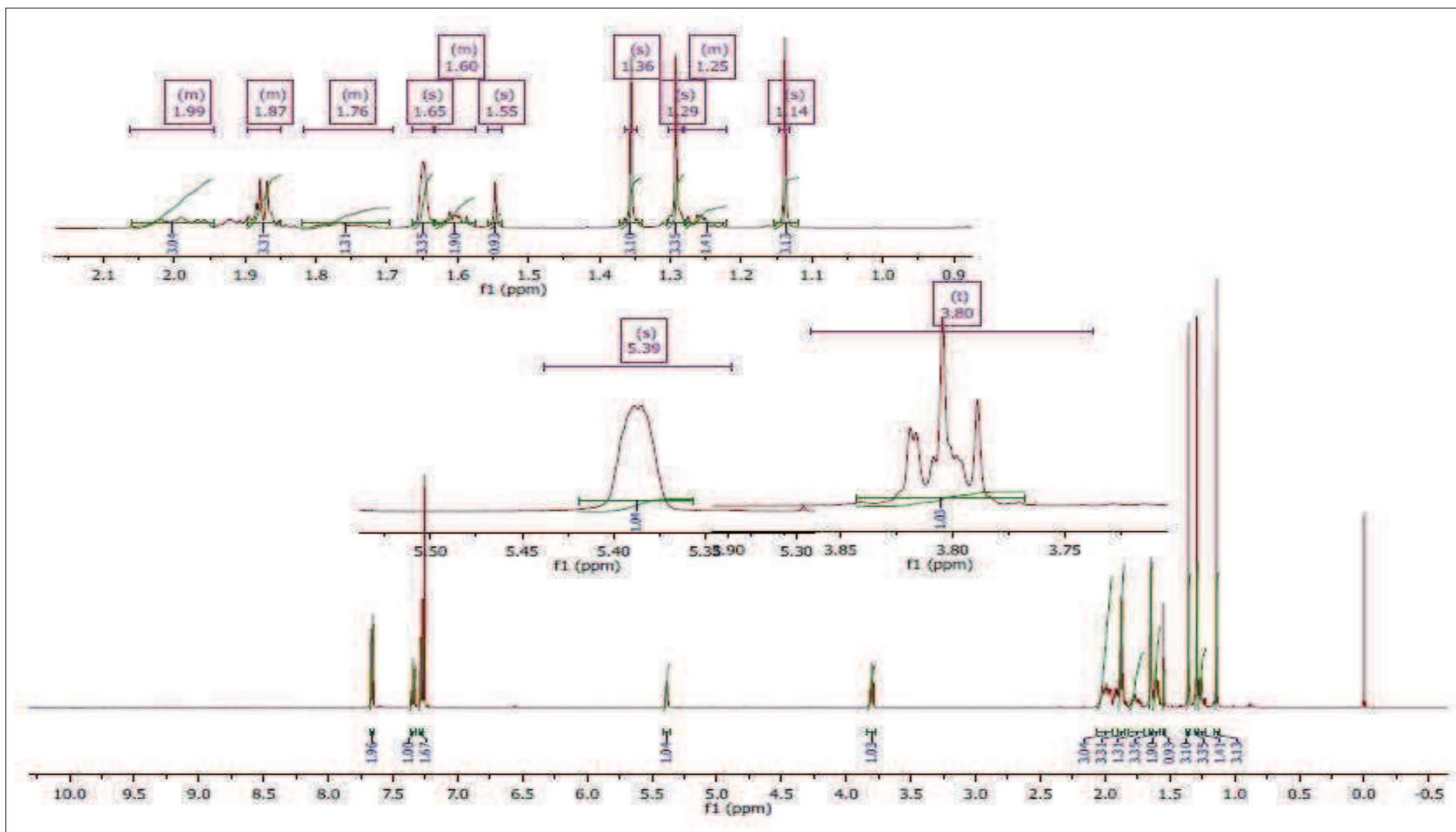


Figura 15 - Espectro de RMN de ^1H de **1c** em CDCl_3 a 500 MHz

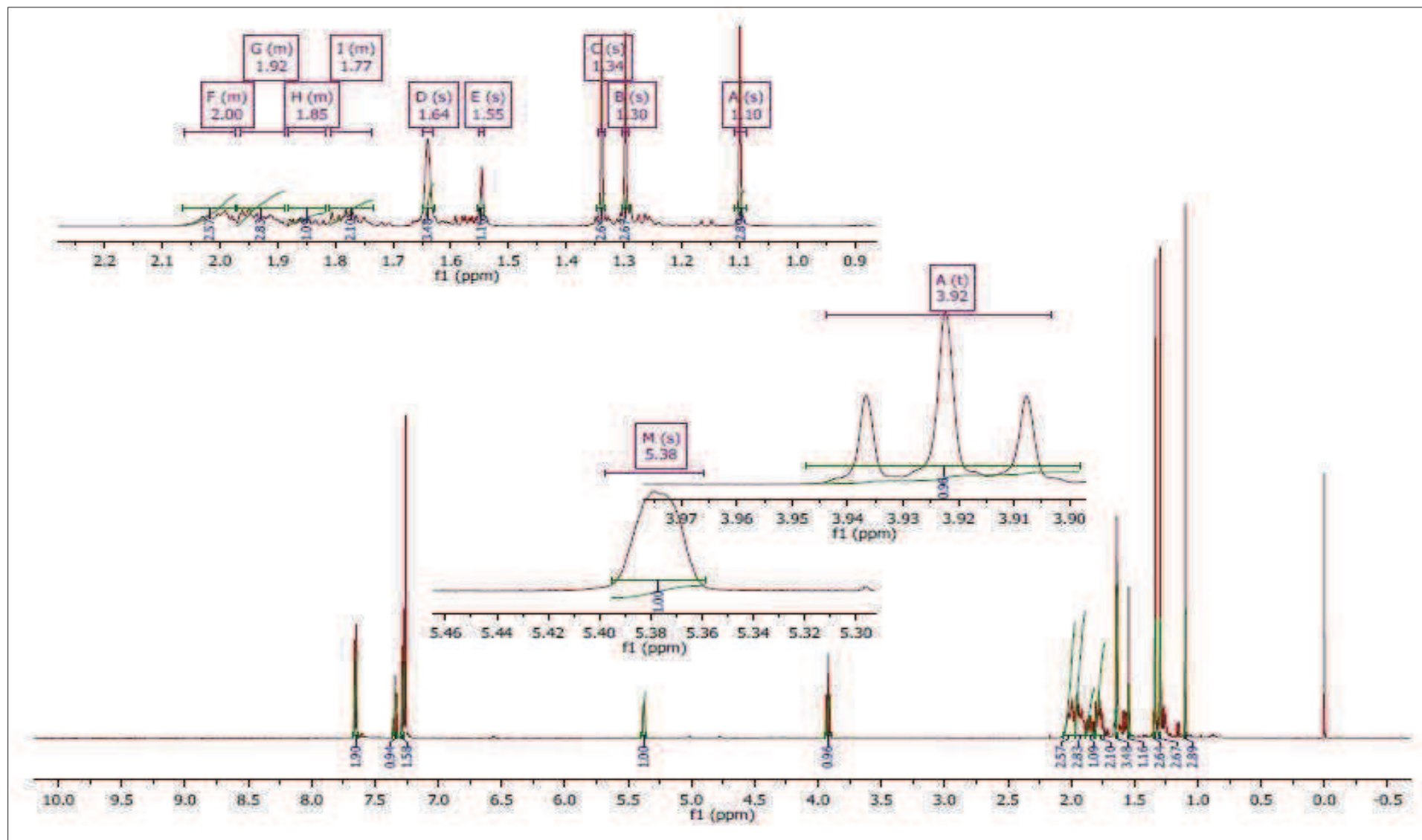


Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H de **1d** em CDCl_3 a 500 MHz

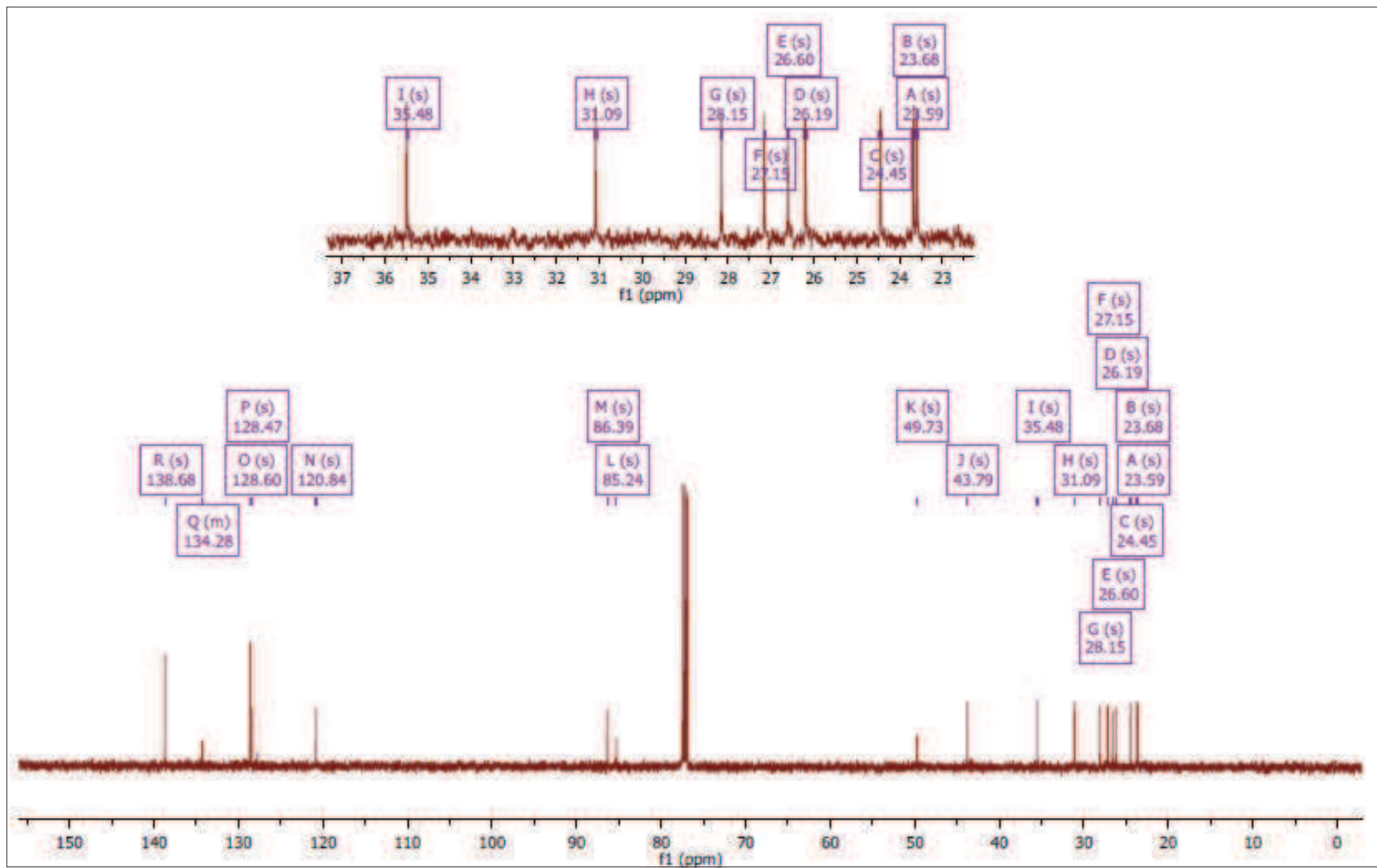


Figura 17 –Espectro de RMN de ¹³C de **1c** em CDCl₃ a 500 MHz

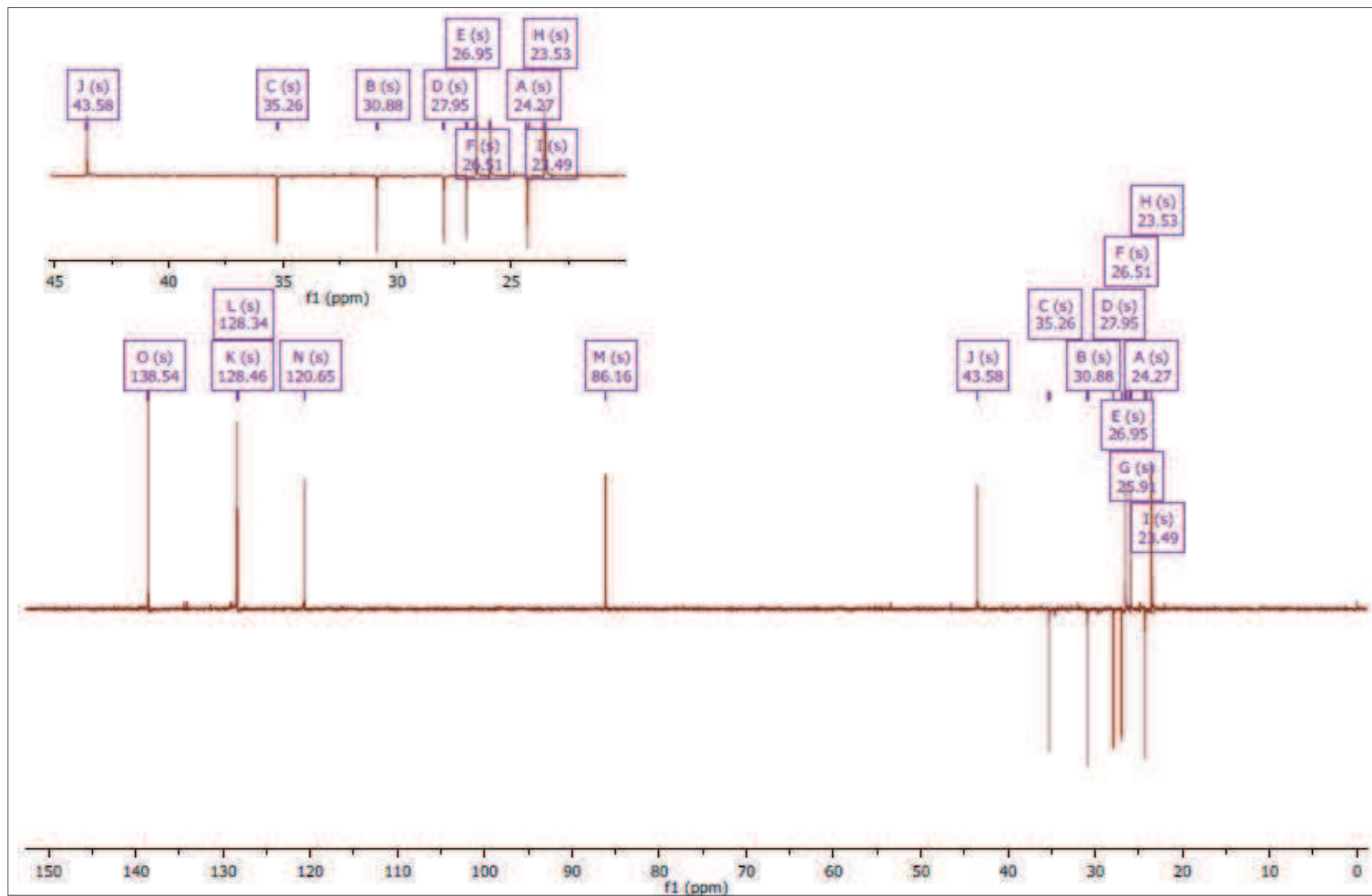


Figura 18 – Espectro de DEPT-135 de 1c em CDCl_3 a 500 MHz

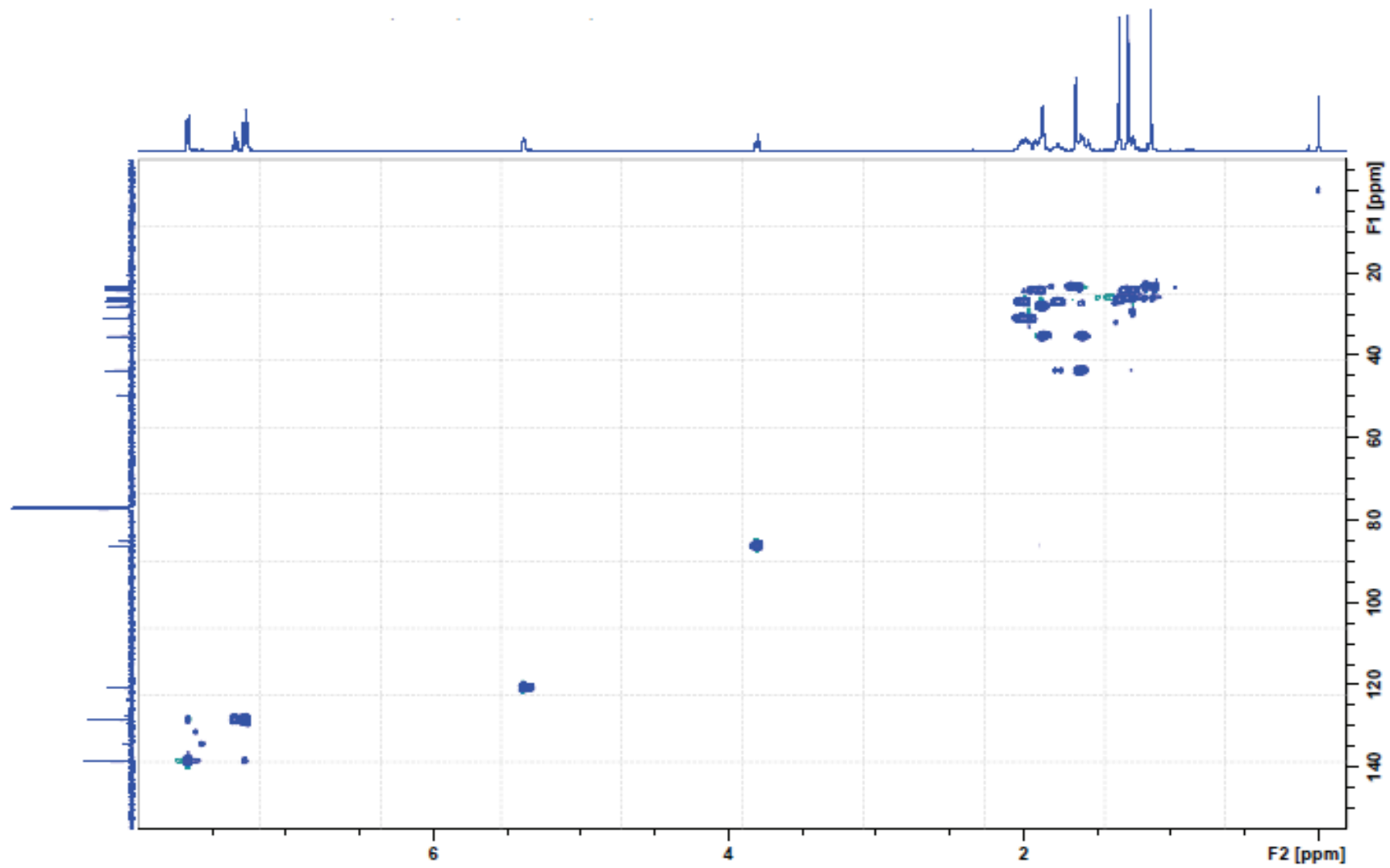


Figura 19 – Espectro de HSQC de **1c** em CDCl_3 a 500 MHz

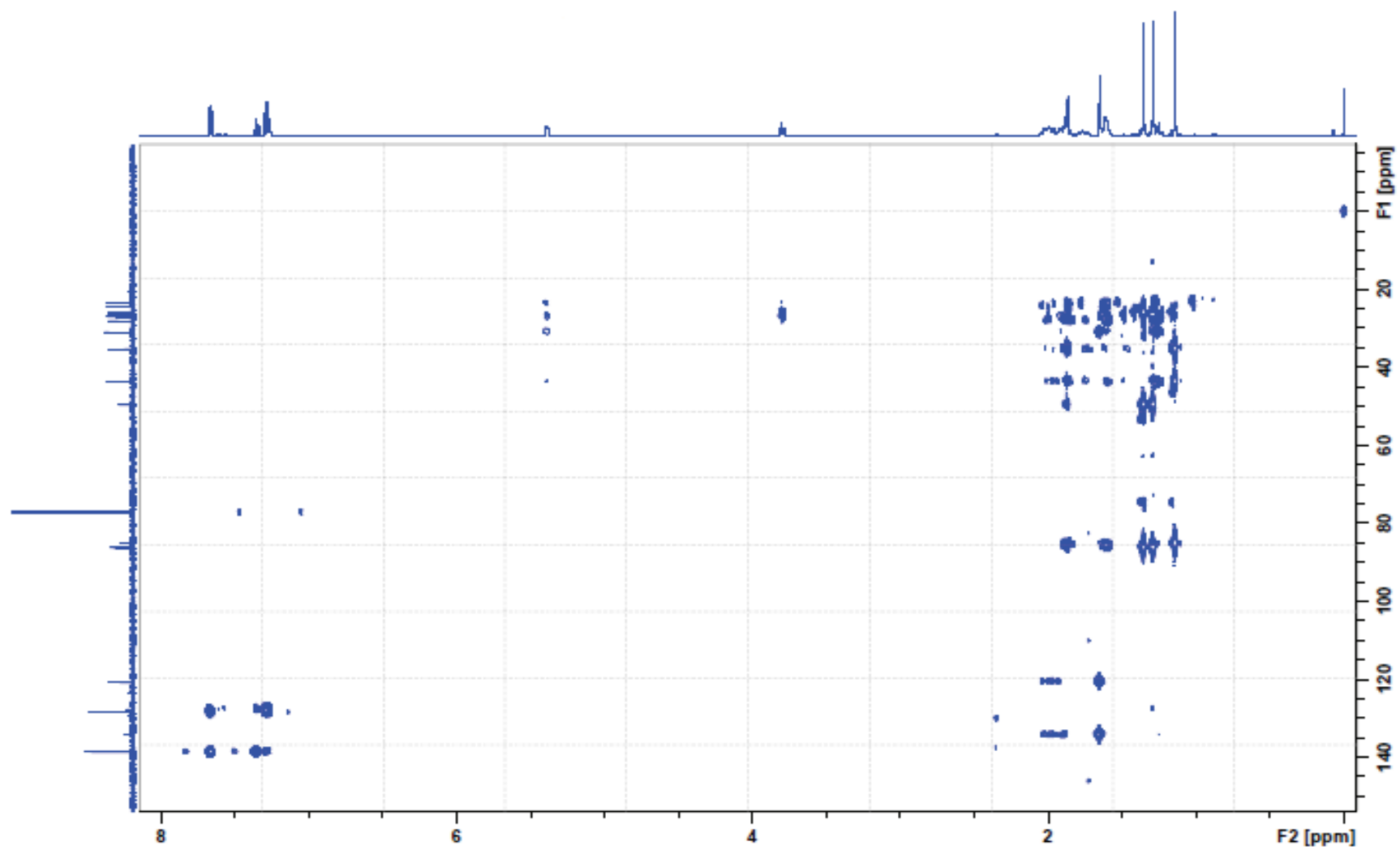


Figura 20 – Espectro de HMBC de **1c** em CDCl_3 a 500 MHz

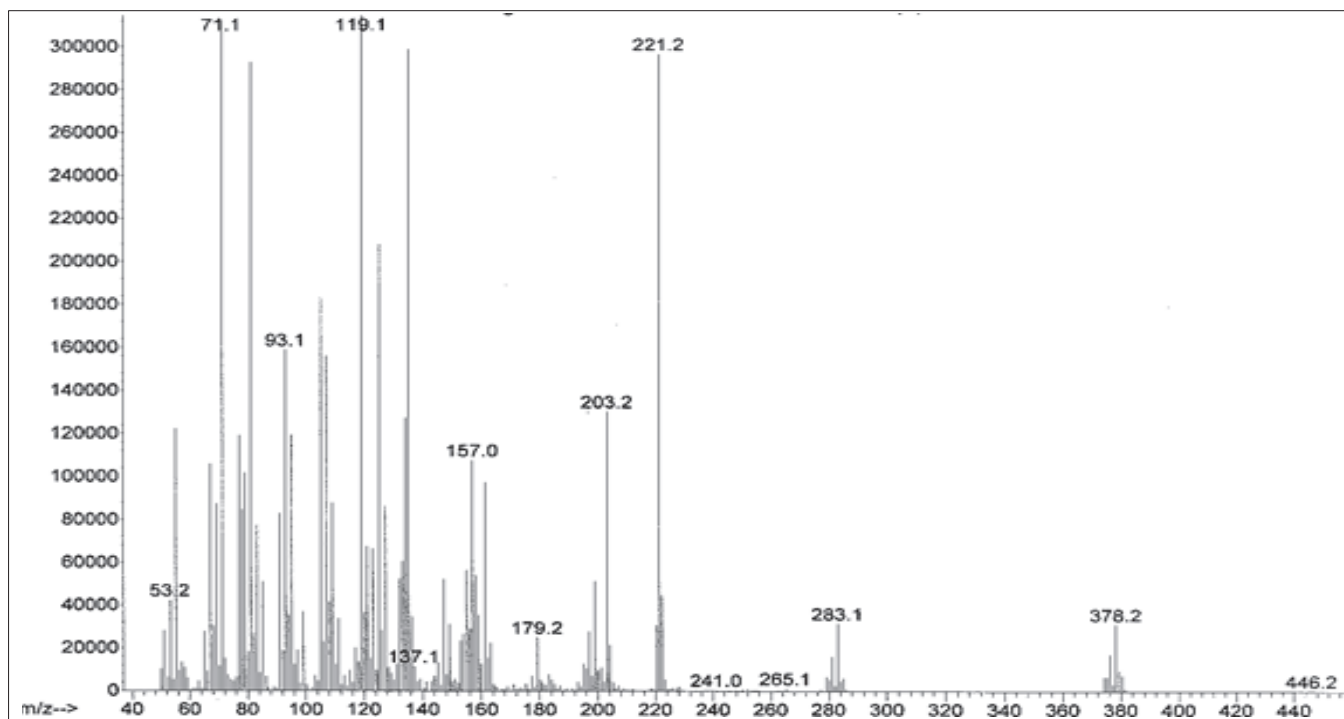


Figura 21 – Espectro de massas obtido pela técnica de EI do composto **1c**

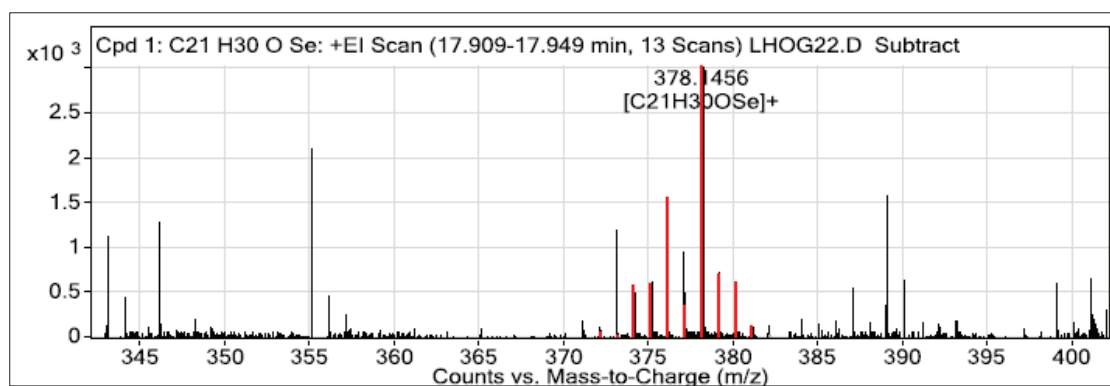


Figura 22 - Espectro de Massas de Alta Resolução do padrão isotópico de **1c**

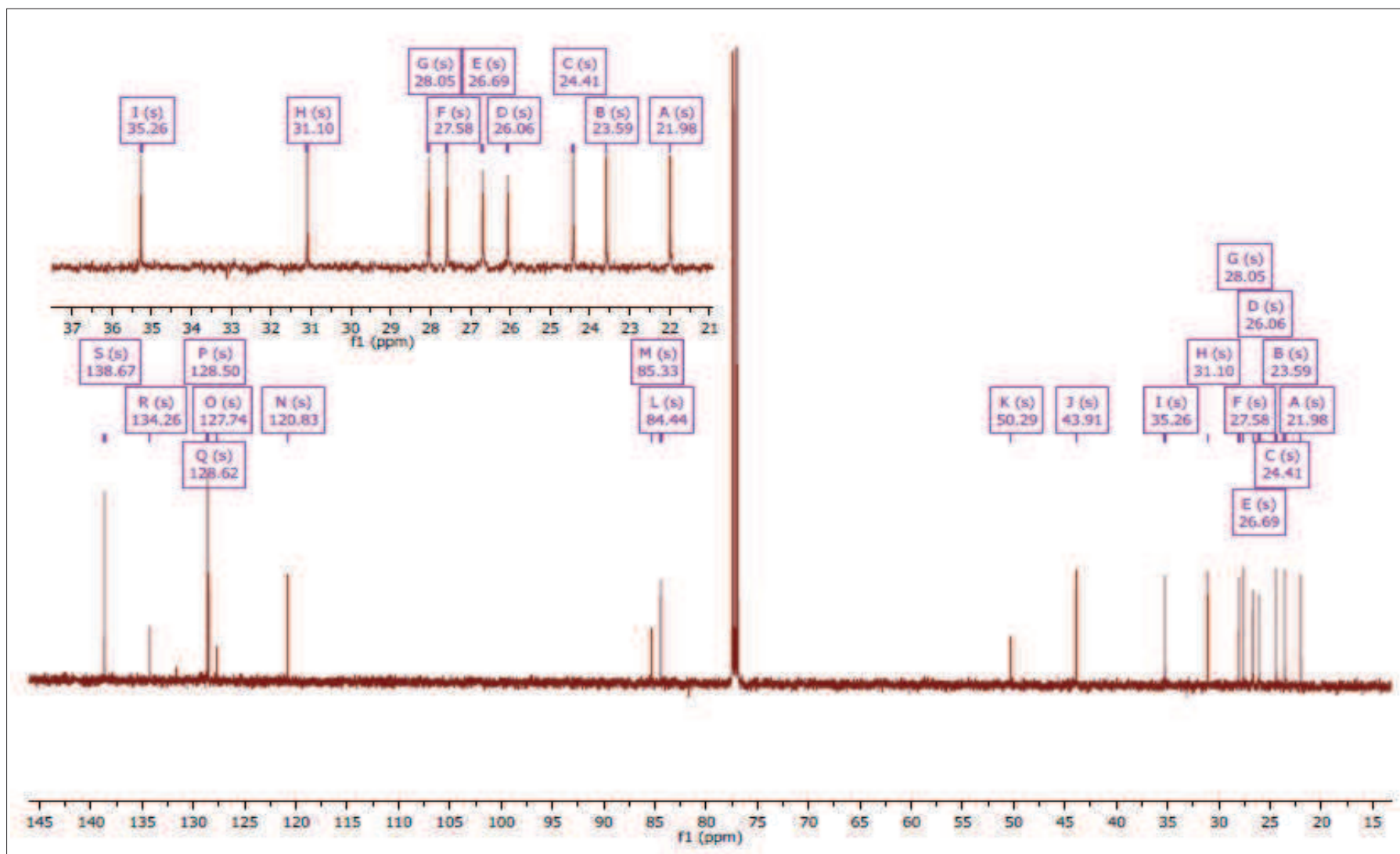


Figura 23 –Espectro de RMN de ^{13}C de **1d** em CDCl_3 a 500 MHz

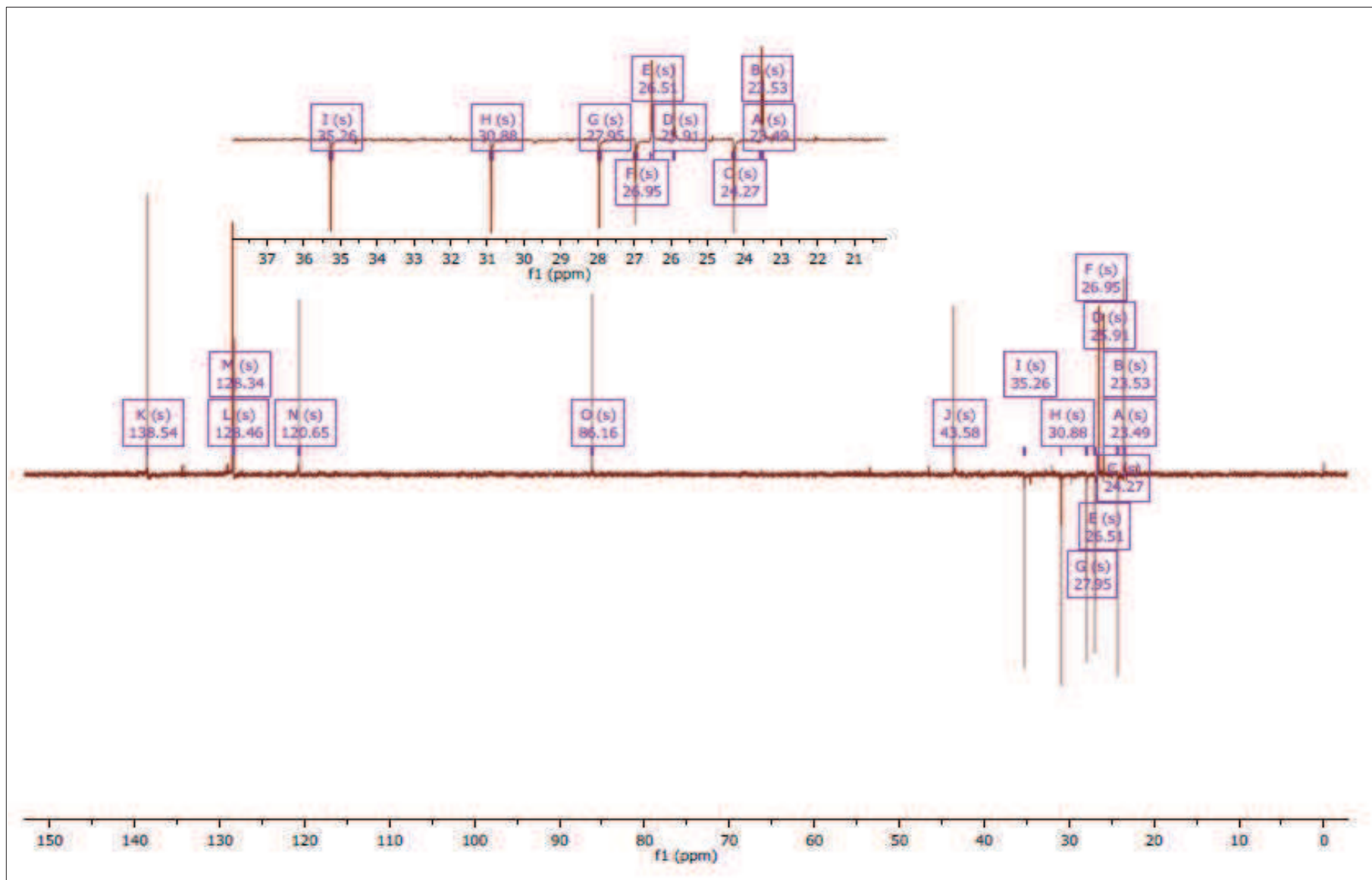


Figura 24 – Espectro DEPT-135 de 1d em CDCl₃ a 500 MHz

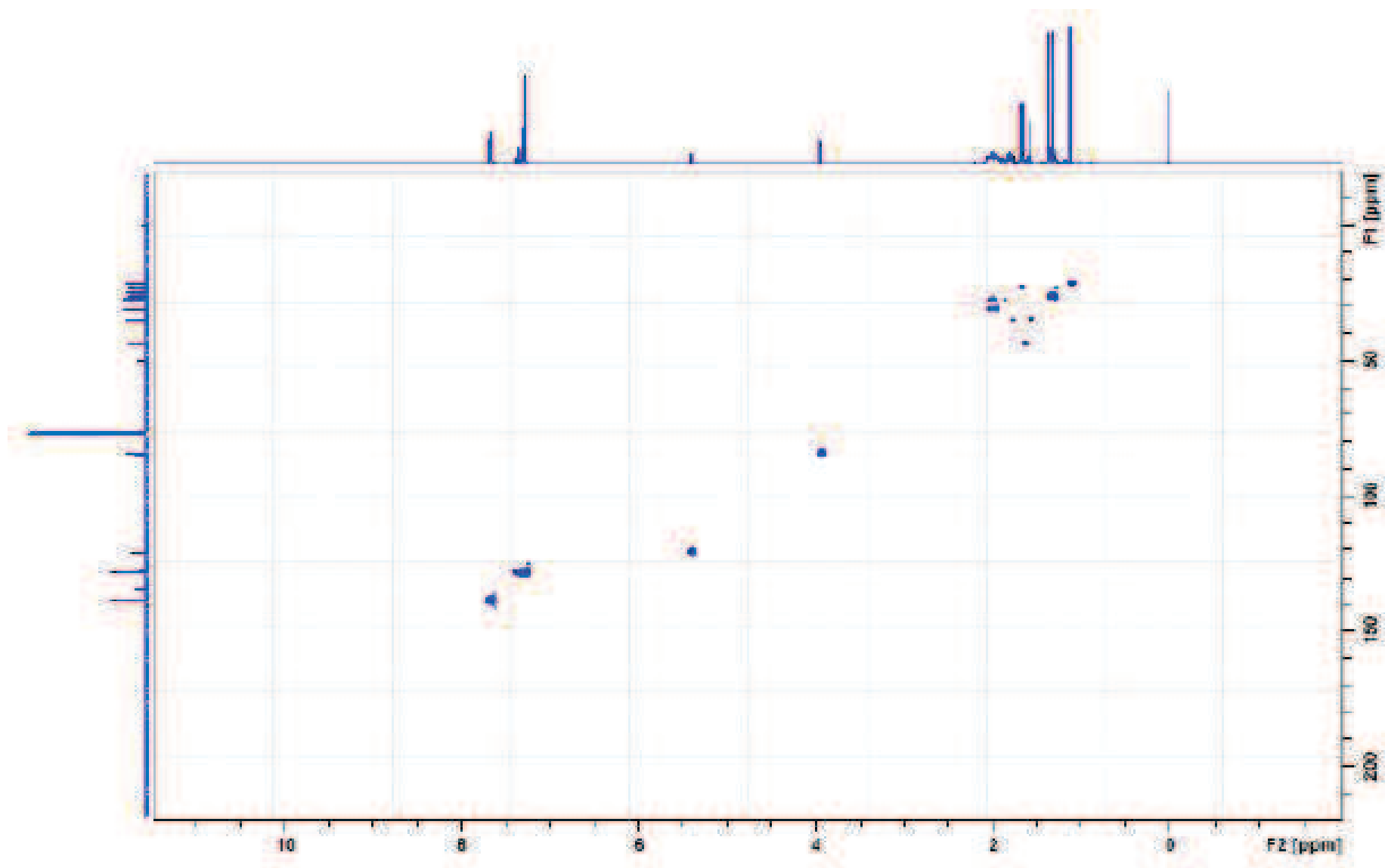


Figura 25 – Espectro de HSQC de **1d** em CDCl_3 a 500 MHz

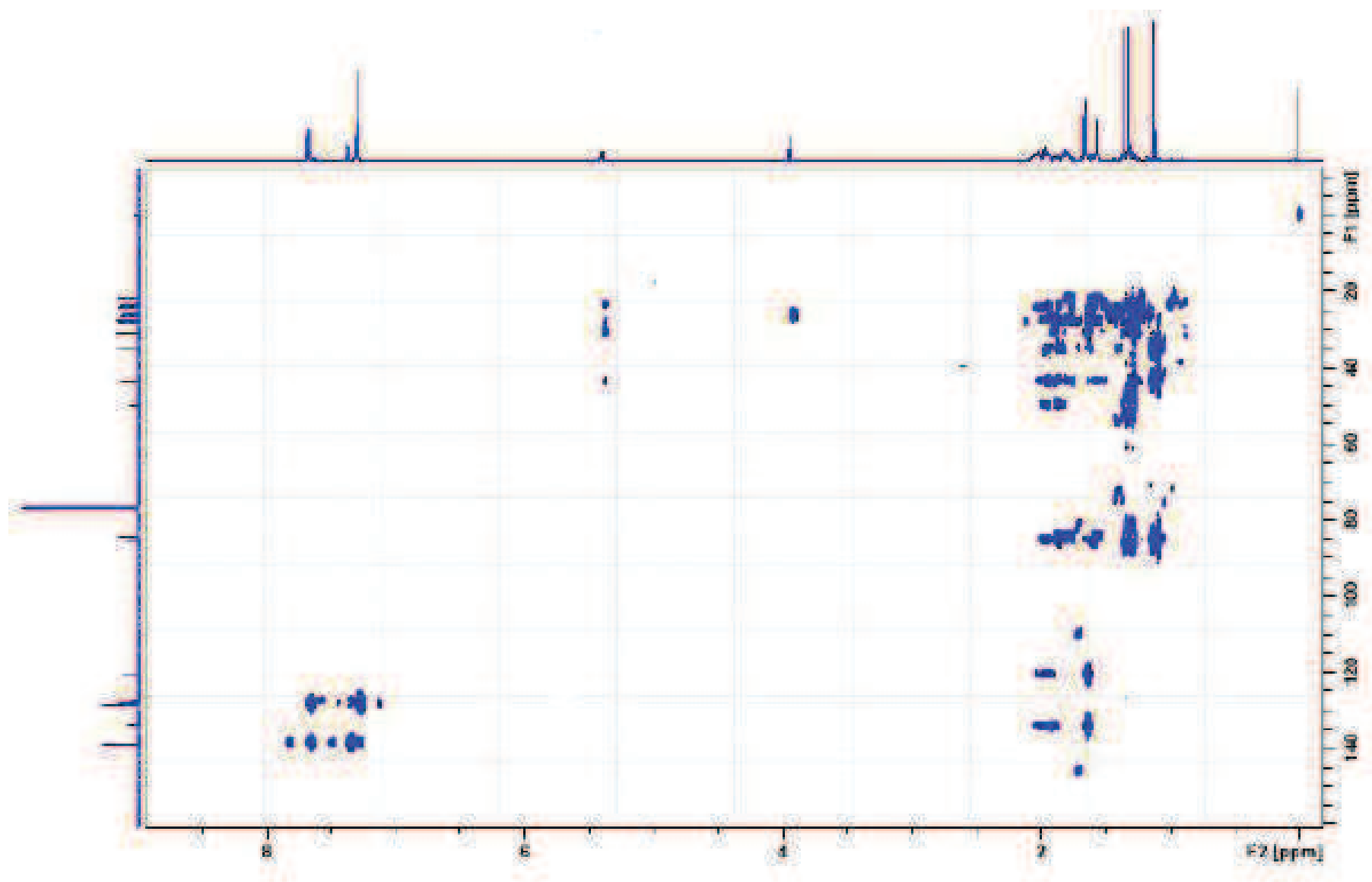


Figura 26 – Espectro de HMBC de **1d** em CDCl_3 a 500 MHz

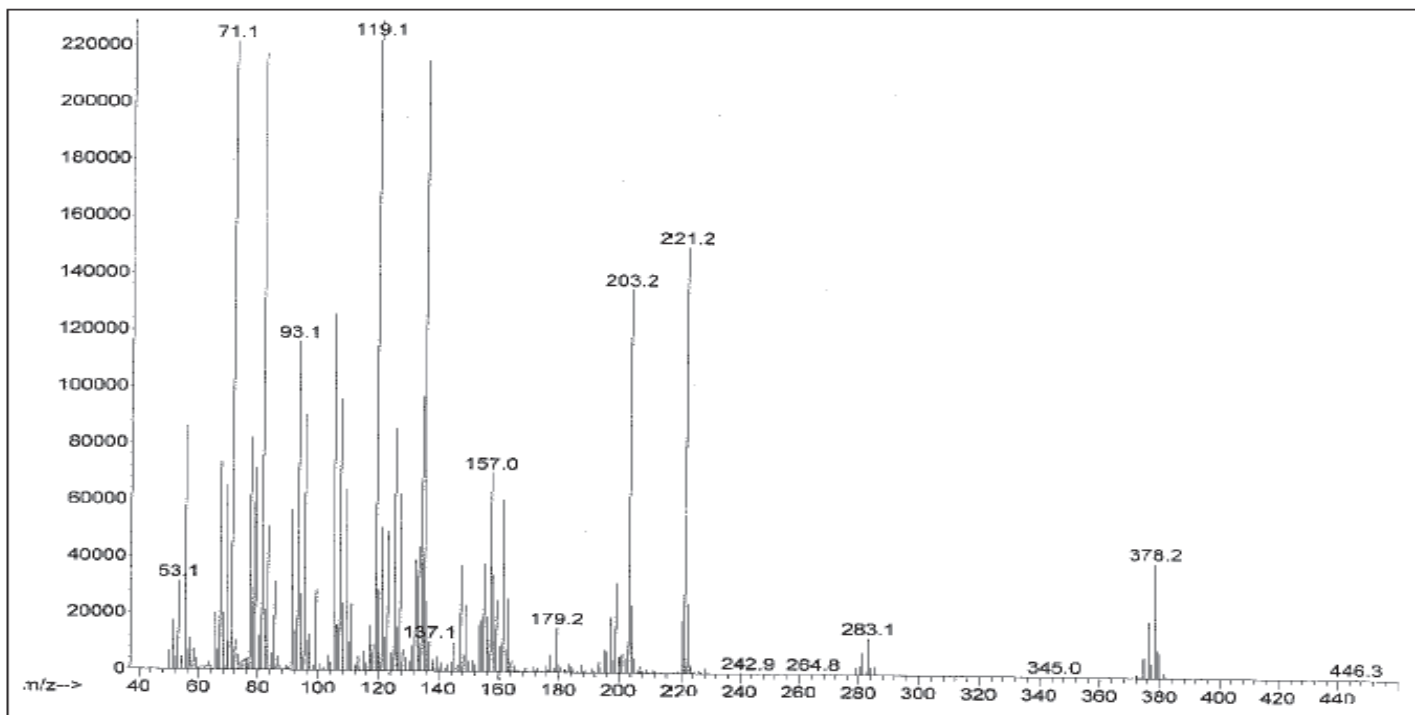


Figura 27 – Espectro de massas obtido pela técnica de EI do composto **1d**

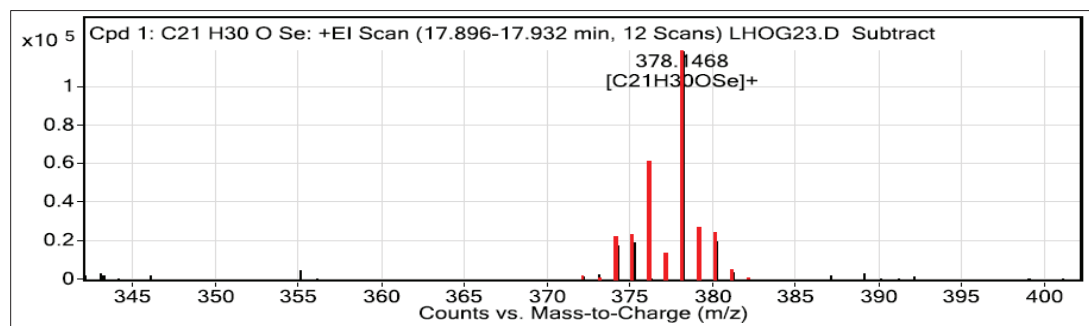


Figura 28 - Espectro de Massas de Alta Resolução do padrão isotópico de **1d**

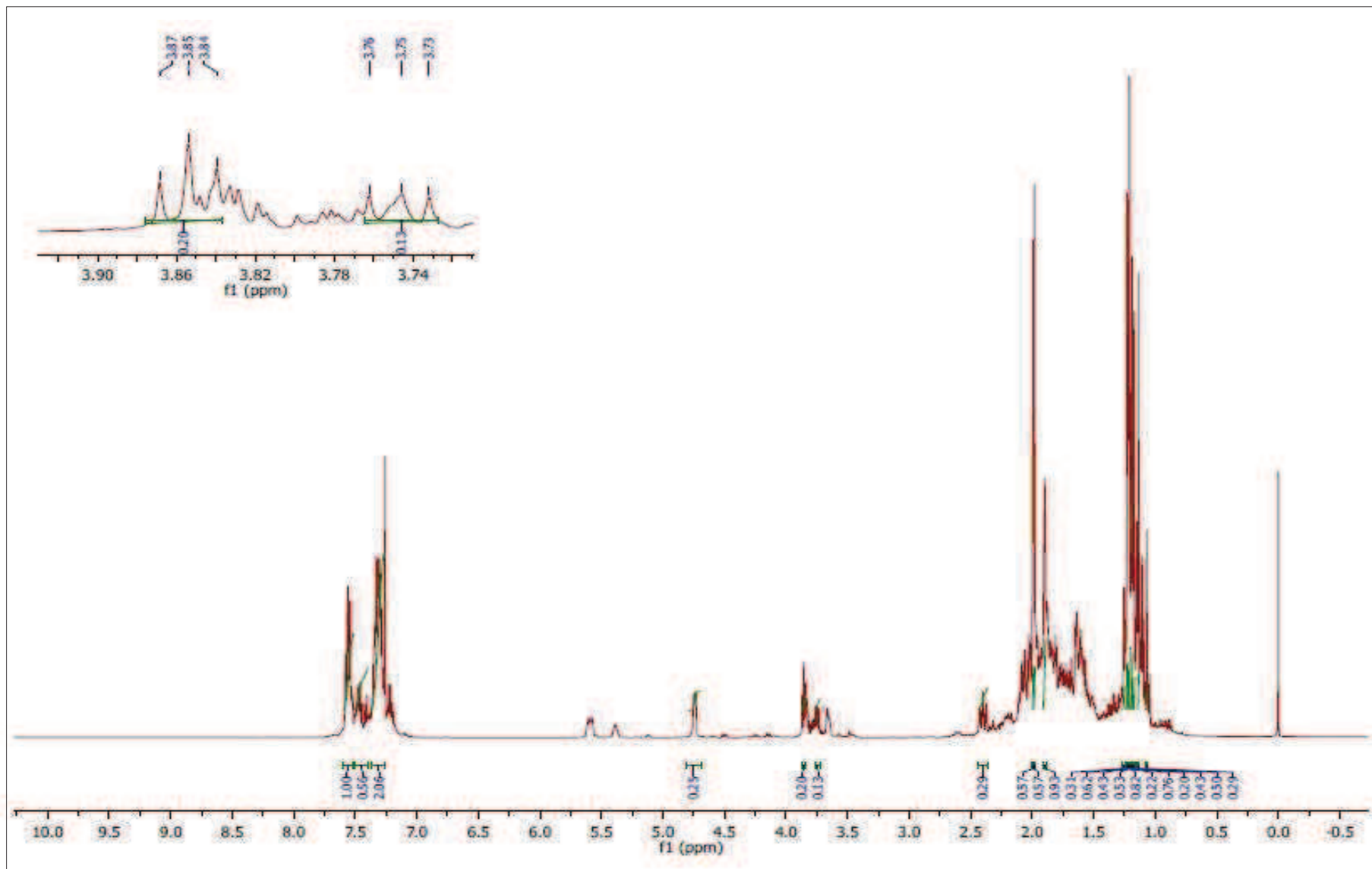


Figura 29 – Espectro de RMN de ^1H de **2c** e **2d** em CDCl_3 a 500 MHz

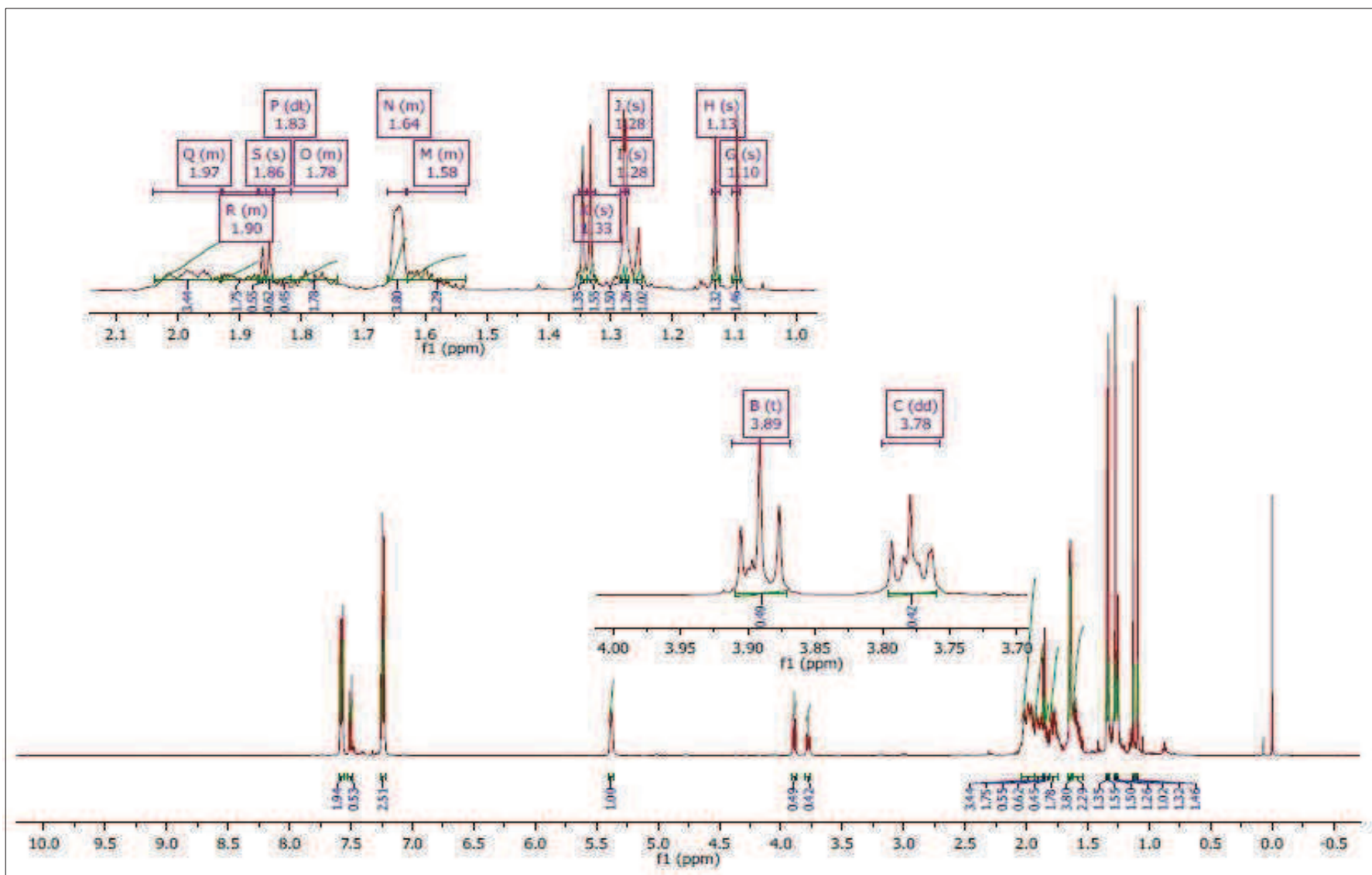


Figura 30 – Espectro de RMN de ^1H de **3c** e **3d** em CDCl_3 a 500 MHz

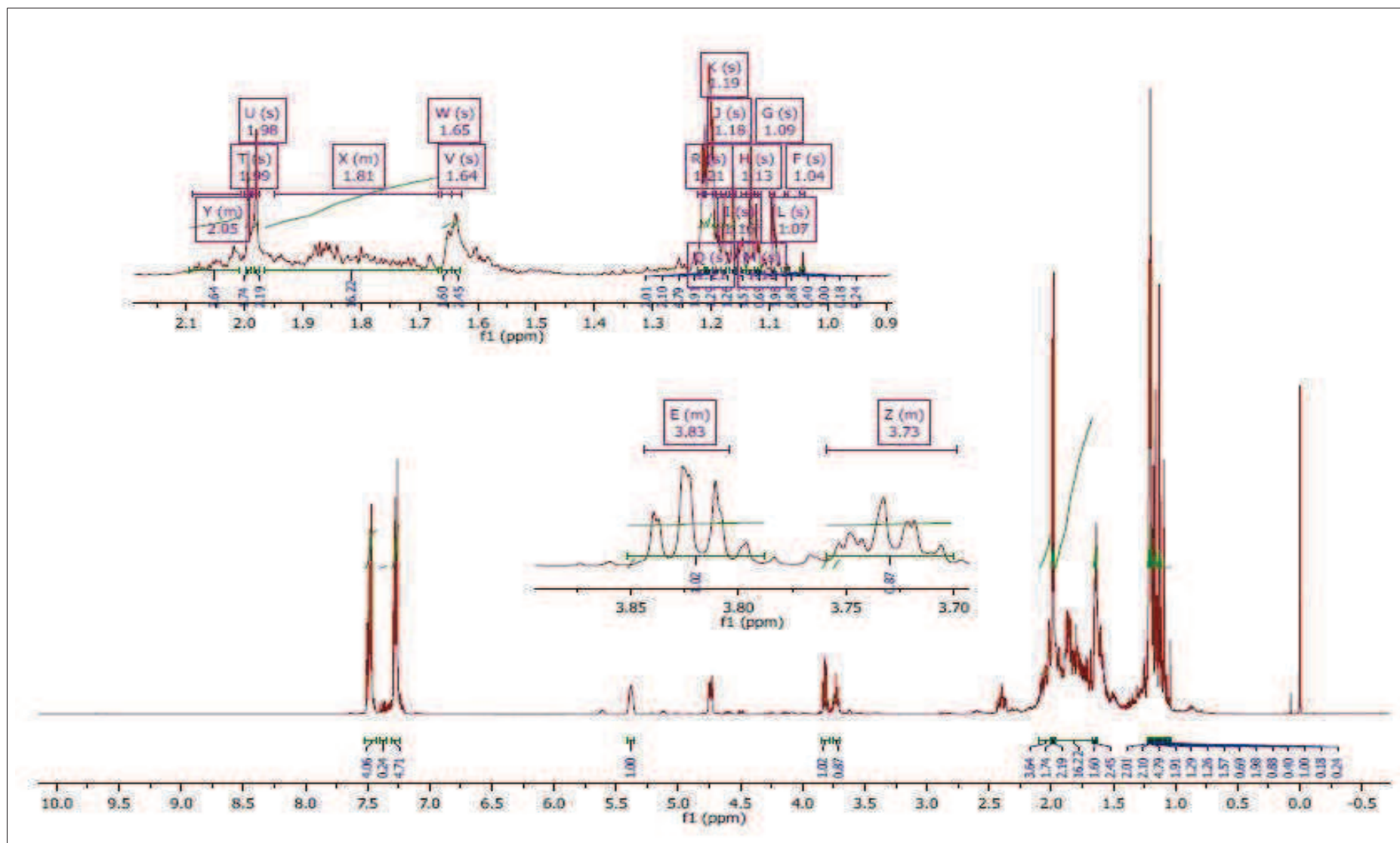


Figura 31 – Espectro de RMN de ^1H de **4c** e **4d** em CDCl_3 a 500 MHz