

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Química
Mestrado em Química

Bruno Mascarenhas Oliveira

**Modificação de Óleos Através da Reação de Hidroformilação Seguida da
Reação de Morita-Baylis-Hillman**

Porto Alegre

2019

Bruno Mascarenhas Oliveira

**Modificação de Óleos Através da Reação de Hidroformilação Seguida da
Reação de Morita-Baylis-Hillman**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Orientador: Prof. Dr. José Ribeiro Gregório
Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Gomes da Rosa

Porto Alegre

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Mascarenhas Oliveira, Bruno
Modificação de Óleos Através da Reação de
Hidroformilação Seguida da Reação de
Morita-Baylis-Hillman / Bruno Mascarenhas Oliveira. --
2019.

91 f.

Orientador: José Ribeiro Gregório.

Coorientador: Ricardo Gomes da Rosa.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Programa de
Pós-Graduação em Química, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Oleoquímica. 2. Hidroformilação. 3. Reação de
Morita-Baylis-Hillman. 4. Avaliação de Atividade
Biológica. I. Gregório, José Ribeiro, orient. II.
Rosa, Ricardo Gomes da, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pelo dom da vida e pela oportunidade de eu poder progredir e me aperfeiçoar, tanto como profissional quanto como pessoa. Depois, aos meus pais pelo apoio e por acreditarem em mim, inclusive quando eu não o fazia. Obrigado, de coração, e espero retribuir tudo isso um dia.

Agradecer também aos meus irmãos e familiares por sempre se fazerem presentes na minha vida, me incentivando quando foi preciso e compartilhando comigo essa fase em minha vida que foi viver e estudar no Rio Grande do Sul.

Ao professor Gregório, que acreditou em mim desde o primeiro momento, muito antes de eu pisar em terras gaúchas, me ajudando e me socorrendo a qualquer momento. Meu muito obrigado e te desejo tudo de bom pela sua amabilidade e por estar sempre lá. Ao professor Ricardo, pela companhia no dia-a-dia, pelos momentos de descontração no laboratório e pela incrível quantidade de conhecimento compartilhada sem pedir nada em troca, muito obrigado por tudo. À professora Silvana, por ser tão amável comigo no cotidiano, contribuindo tanto para o meu trabalho e também me socorrendo quando eu mais precisei.

E muito obrigado também aos meus colegas de laboratório durante esta jornada. Aos colegas do LAMOCA, em especial o Leonardo que, apesar do pouco tempo de convívio, sempre sereno e gentil conosco. Também muito obrigado a Juliana, sempre transparecendo alegria e boas energias para com os outros, e em especial à Laríssa, com quem eu mais convivi neste laboratório e que me deu ótimos conselhos para o trabalho e para a vida em geral, sempre me motivando a seguir em frente.

Por fim, mas não menos importante, um muito, muito obrigado a tudo mundo do LRC, em especial aos meus colegas do K108/K114. Agradeço à Ana Paula e a Veronica, minhas colegas há mais tempo, pelo suporte e pelo interesse em me ajudar e me ver bem. Também um obrigado especial à Karine, o João, o Gustavo e o Vítor, amigos que eu fiz para a vida e que fizeram dessa caminhada bem mais prazerosa e feliz. Enfim, muitíssimo obrigado a todos que contribuíram do seu modo para a realização deste trabalho e também para meu progresso pessoal. Abraço a todos!

Happiness is only real when shared.

Christopher McCandless

Resumo

O objetivo deste trabalho é a transformação de óleos através da reação de hidroformilação seguida de uma reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH), e depois investigar a bioatividade dos compostos resultantes. Para o óleo de rícino, todos os produtos obtidos foram caracterizados por ^1H e ^{13}C -RMN, porém, apesar do sucesso na transesterificação, diversos grupos protetores tiveram de ser utilizados na intenção de impedir a ciclização intramolecular pós-hidroformilação, e também resistir às transformações posteriores. Apesar de tais precauções, ficou evidenciado o insucesso da metodologia sugerida pois, provavelmente devido à dificuldade de aproximação do intermediário acrílico ao grupo formila pela presença das longas cadeias carbônicas, não foi possível obter o produto da reação de MBH desejado. Contudo, no caso do (*R*)-limoneno, tal sequência de reações foi bem sucedida onde todos os compostos inéditos dele gerados foram caracterizados por CHN, ^1H e ^{13}C -RMN, e IV, comprovando a formação de uma nova classe de compostos vindos de uma fonte tão comum no Brasil. Por fim, para tais compostos gerados a partir do (*R*)-limoneno, foi avaliada uma possível bioatividade frente a certos microorganismos e também se tais compostos possuem alguma atividade antitumoral. No caso desta segunda proposição, resultados significativos foram obtidos, fornecendo uma nova alternativa a estudos de novos substratos com atividade antitumoral derivados de fontes naturais.

Palavras-chave: Óleo de Rícino, (*R*)-Limoneno, Hidroformilação, Reação de Morita-Baylis-Hillman, Atividade Antitumoral.

Abstract

This work aims the transformation of oils through the hydroformylation followed by the Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction, and then to investigate the bioactivity of such compounds. Regarding the castor oil, all the products generated were characterized by ^1H and ^{13}C -RMN, but despite the success in the transesterification reaction, some protecting groups were used to prevent post-hydroformylation intramolecular cyclization and also to resist further transformations. In spite of taking those precautions, it had been shown that the methodology suggested failed probably due to the approximation difficulties exercised by the long alkyl chains between the acrylic intermediary and the formyl group, thus it was not possible to obtain such MBH derivatives (adducts). However, in the case of (*R*)-limonene, this sequence was successful and all the new adducts formed were then characterized by CHN analysis, ^1H and ^{13}C -NMR, and IR spectroscopy, proving the formation of a new class of compounds originated from a source so common in Brazil. Finally, for these (*R*)-limonene derivatives, it was evaluated the possible bioactivity against some microorganisms and also if such compounds had some antitumoral activity. This last proposition was shown to be more accurate in this case, providing a new alternative for studies of new substrates with antitumoral activity originated from natural sources.

Keywords: Castor Oil, (*R*)-Limonene, Hydroformylation, Morita-Baylis-Hillman reaction, Antitumoral Activity.

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura do ricinoleato de metila.	15
Figura 2. Esquema da reação de Morita-Baylis-Hillman.....	16
Figura 3. Estruturas do (<i>R</i>)-Limoneno e do Isopreno.	19
Figura 4. Estruturas do álcool (<i>R</i>)-perílico, (<i>S</i>)-mentol e (<i>S</i>)-carvona.....	20
Figura 5. Formas oxidadas do (<i>R</i>)-Limoneno.	21
Figura 6. Exemplos de fosfinas quirais e tioureias já utilizadas na reação de MBH.	30
Figura 7. Estruturas do (<i>2E</i>)-2-tridecileptadec-2-enal e do (<i>2E</i>)-2-butiloct-2-enal.	36
Figura 8. Estruturas do XTT e do PMS, respectivamente.	53
Figura 9. Estrutura do MTT.....	54
Figura 10. Estrutura do MOPS.	55
Figura 11. Regiosseletividade observada para o ricinoleato de metila acetilado	60
Figura 12. Os dois regioisômeros produzidos pós-hidroformilação e o novo centro quiral gerado em cada um.....	61
Figura 13. RMN- ¹ H do produto obtido pós-reação de MBH. Solvente: CDCl ₃ com TMS.	63

Lista de Esquemas

Esquema 1. Etapas de síntese idealizadas para o (<i>R</i>)-Limoneno.	16
Esquema 2. Etapas previstas de síntese partindo-se do óleo de rícino. Para fins de simplificação, somente um isômero é apresentado na reação de hidroformilação. ..	17
Esquema 3. Etapas previstas de síntese partindo-se do (<i>R</i>)-limoneno.	17
Esquema 4. Formação da espécie ativa de cobalto(-I) na hidroformilação.	22
Esquema 5. Esquema da reação de hidroformilação.	22
Esquema 6. Mecanismo da reação de hidroformilação para catalisadores Rh-fosfinas: (1) dissociativo e (2) associativo.	24
Esquema 7. Possíveis produtos obtidos da hidroformilação do ricinoleato de metila.	26
Esquema 8. Possíveis produtos obtidos da hidroformilação do ricinoleato de metila.	26
Esquema 9. Possíveis sínteses pós-hidroformilação.	27
Esquema 10. Hidroformilação redutiva de alguns óleos insaturados.	28
Esquema 11. Possíveis produtos obtidos da hidroformilação do ricinoleato de metila.	29
Esquema 12. Esquema da reação de Morita-Baylis-Hillman.	30
Esquema 13. Mecanismo proposto para a reação de MBH para a acrilonitrila como alqueno ativado.	31
Esquema 14. Mecanismo proposto por McQuade.	32
Esquema 15. Mecanismo proposto por Aggarwal.	33
Esquema 16. Reação de MBH feita por Plata e Singleton.	34
Esquema 17. Formação do sal de alilditiocarbimato a partir do benzaldeído.	35
Esquema 18. Formação de compostos N-alílicos a partir de um racemato de MBH.	37
Esquema 19. Reação de transesterificação do óleo de rícino.	56
Esquema 20. Reação de proteção (acetilação) do ricinoleato de metila.	58
Esquema 21. Reação de hidroformilação do ricinoleato de metila acetilado (para simplificar, somente um regioisômero é mostrado).	59

Esquema 22. Reação de MBH do ricinoleato de metila acetilado hidroformilado.....	62
Esquema 23. Reação de hidroformilação do (<i>R</i>)-limoneno.	64
Esquema 24. Reação de MBH entre o limoneno hidroformilado e acrilato de metila.	65
Esquema 25. Reação de MBH entre o limoneno hidroformilado e a acrilonitrila (somente um diastereoisômero é mostrado para fins de simplificação).	67
Esquema 26. Redução do ricinoleato de metila a um derivado aldeído terminal.	71

Lista de Tabelas

Tabela 1. Reagentes e solventes utilizados neste trabalho.	37
Tabela 2. Dados do complexo hidridocarboniltris(trifenilfosfina)ródio (I).	38
Tabela 3. Dados do ricinoleato de metila silanizado hidroformilado (RMSH).	40
Tabela 4. Resultados das análises de RMN para o ricinoleato de metila silanizado hidroformilado (RMSH).	40
Tabela 5. Dados do ricinoleato de metila acetilado hidroformilado (RMAH).	41
Tabela 6. Resultados das análises de RMN para o ricinoleato de metila acetilado hidroformilado (RMAH).	41
Tabela 7. Dados do limoneno hidroformilado (LH).	41
Tabela 8. Resultados das análises de RMN para o limoneno hidroformilado.	42
Tabela 9. Valores empíricos para os cálculos das constantes A_i	43
Tabela 10. Resultados dos cromatogramas da hidroformilação do (<i>R</i>)-limoneno.	43
Tabela 11. Resultados de seletividade e rendimento da hidroformilação do (<i>R</i>)-limoneno, com conversão de 92%.	44
Tabela 12. Dados do aduto 1 (esterificado).	44
Tabela 13. Resultados da análise elementar (CHN) para o aduto 1.	45
Tabela 14. Resultados das análises de RMN para o aduto 1.	45
Tabela 15. Dados do aduto 2 (nitrilado).	46
Tabela 16. Resultados da análise elementar (CHN) para o aduto 2.	46
Tabela 17. Resultados das análises de RMN para o aduto 2.	46
Tabela 18. Dados do ricinoleato de metila (RM).	47
Tabela 19. Resultados das análises de RMN para o ricinoleato de metila (RM).	47
Tabela 20. Dados do ricinoleato de metila mesilado (RMM).	48
Tabela 21. Resultados das análises de RMN para o ricinoleato de metila mesilado.	49
Tabela 22. Dados do ricinoleato de metila silanizado (RMS).	50
Tabela 23. Resultados das análises de RMN para o ricinoleato de metila silanizado.	50
Tabela 24. Dados do ricinoleato de metila acetilado (RMA).	51
Tabela 25. Resultados das análises de RMN para o ricinoleato de metila acetilado.	51
Tabela 26. Grupos protetores utilizados e resultados obtidos.	57

Tabela 27. Resultados dos testes biológicos diante de espécies protozoárias.	68
Tabela 28. Resultados dos testes biológicos diante de espécies fúngicas e bacterianas.....	69
Tabela 29. Resultados da avaliação da atividade antitumoral.	69

Lista de Abreviaturas e Siglas

^1H -RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
^{13}C -RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
APT	Attached Proton Test
CaCl_2	Cloreto de Cálcio
CC_{50}	Concentração de Contaminação 50%
CG	Cromatografia Gasosa
CHN	Análise Elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio
CMH	Caldo Mueller Hinton
CSD	Caldo Saboraud Dextrose
d	Dupleto
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
dd	Duplo Dupleto
DIBAL-H	Hidreto de Diisobutilalumínio
DMSO	Dimetilsulfóxido
DP	Desvio Padrão
HaCaT	Queratinócitos Humanos Imortalizados
HeLa	Carcinoma Cervical
HT-29	Carcinoma de Cólon
IC_{50}	Concentração de Inibição 50%
IR	Infrared Spectroscopy
IV	Espectroscopia por Infravermelho
L	(R)-Limoneno
L_{H_2}	Limoneno Hidrogenado
LH	Limoneno Hidroformilado
MBC	Concentração Bactericida Mínima
MBH	Morita-Baylis-Hillman
MFC	Concentração Fungicida Mínima
MOPS	Ácido 3-(N-morfolino)propanossulfônico
MTT	Brometo de 3-(4,5-Dimetiltiazol-2il)-2,5difeniltetrazólio
NaCl	Cloreto de Sódio
Na_2CO_3	Carbonato de Sódio
OMS	Organização Mundial da Saúde

PC-3	Carcinoma de Próstata
PBS	Solução Salina Tamponada com Fosfato
PMS	Metilsulfato de 1-Metoxi-5-metilfenazínio
q	Quintupeto
RMA	Ricinoleato de Metila Acetilado
RMAH	Ricinoleato de Metila Acetilado Hidroformilado
RMM	Ricinoleato de Metila Mesilado
RMS	Ricinoleato de Metila Silanizado
RMSH	Ricinoleato de Metila Silanizado Hidroformilado
RPMI	Rosewell Park Memorial Institute
s	Simpleto
t	Tripleto
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
XTT	2,3-Bis-(2-Metoxi-4-Nitro-5-Sulfofenil)-2H-Tetrazólio-5-Carboxanilida

Sumário

1 Introdução	15
2 Revisão Bibliográfica	18
2.1 Óleo de Rícino	18
2.2 (R)-Limoneno	19
2.3 Hidroformilação	22
2.3.1 Hidroformilação de Óleos Essenciais	25
2.3.2 Sínteses pós-Hidroformilação	26
2.4 Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	29
2.4.1 Mecanismo da Reação de MBH.....	31
2.4.2 Sínteses e aplicações dos adutos de MBH	35
3 Procedimento Experimental	37
3.1 Reagentes e Solventes	37
3.2 Síntese do Complexo RhH(CO)(PPh ₃) ₃ (I).....	38
3.3 Reações de Hidroformilação	39
3.4 Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	44
3.5 Rota Sintética do Óleo de Rícino	47
3.5.1 Reação de Transesterificação.....	47
3.5.2 Reação de Proteção do Ricinoleato de Metila – Mesilação.....	48
3.5.3 Reação de Proteção do Ricinoleato de Metila – Silanização	49
3.5.4 Reação de Proteção do Ricinoleato de Metila - Acetilação.....	51
3.6 Metodologias de Avaliação de Atividade Biológica	52
3.6.1 Avaliação de Atividade Antiprotozoária	53
3.6.2 Avaliação de Atividade Antitumoral	53
3.6.3 Avaliação da Atividade Antimicrobiana e Antifúngica.....	54
4 Resultados e Discussão	56
4.1 Óleo de Rícino	56
4.1.1 Transesterificação do Óleo de Rícino	56
4.1.2 Reação de Proteção do Ricinoleato de Metila.....	57
4.1.3 Reação de Hidroformilação do Óleo Protegido	59
4.1.4 Reação de Morita-Baylis-Hillman do Óleo Hidroformilado.....	61

4.2 (R)-Limoneno	63
4.2.1 <i>Hidroformilação do (R)-Limoneno</i>	63
4.2.2 <i>Reações de Morita-Baylis-Hillman do Produto Hidroformilado.....</i>	65
4.3 Testes Biológicos.....	68
5 Conclusão	71
Referências	73
Apêndice – Espectros e Cromatogramas	77

1 Introdução

Óleos vegetais são líquidos extraídos de diversas partes das plantas como caule, folhas e raízes por meio dos mais diferentes processos. O Brasil, por possuir enormes reservas naturais, é um dos grandes produtores mundiais desses óleos. Sendo assim, de suma importância a utilização e transformações destes em derivados de maior valor agregado frente às mais diversas utilidades, desde princípios ativos de medicamentos até na indústria de surfactantes.

Dentre as mais diversas possibilidades de transformação de óleos essenciais está a hidroformilação, descoberta em 1938 por Otto Roelen, definida como a adição de um grupo formila e um átomo de hidrogênio a uma ligação dupla, a fim da produção de aldeídos com um carbono a mais do que a olefina de partida¹. Por ser um método limpo e com 100% de economia atômica² (todos os reagentes se encontram no produto final), a hidroformilação foi o processo escolhido pela possibilidade de ser realizado na presença de diversos grupos funcionais como nitrilas, amidas e ésteres.

O ricinoleato de metila (C18:1, 12-OH), obtido a partir do óleo de rícino via transesterificação com metanol, é um éster candidato à hidroformilação^{1,3} e também a posteriores transformações e, por possuir uma hidroxila de estereoquímica definida já inserida em sua estrutura, é um substrato interessante para a síntese de compostos bioativos, sendo esta a motivação inicial deste trabalho.

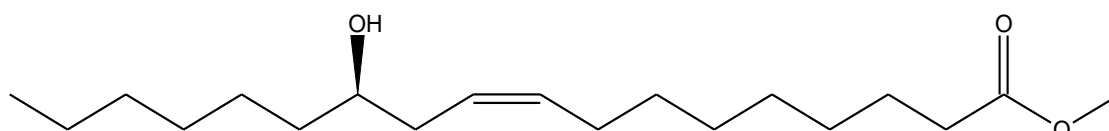


Figura 1. Estrutura do ricinoleato de metila.

Entre as modificações possíveis de serem feitas com o óleo hidroformilado, encontra-se a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH), definida como uma reação de acoplamento entre alquenos ativados (ou seja, alquenos conjugados a um grupo retirador de elétrons) com aldeídos ou cetonas, gerando adutos de elevado valor sintético e potencial bioatividade^{4,5}.

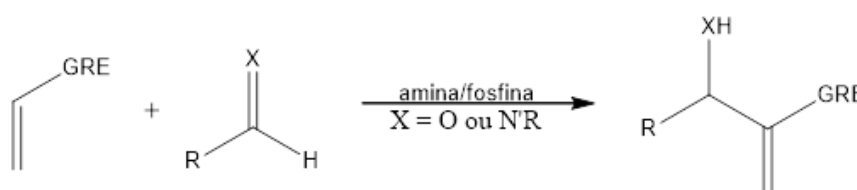


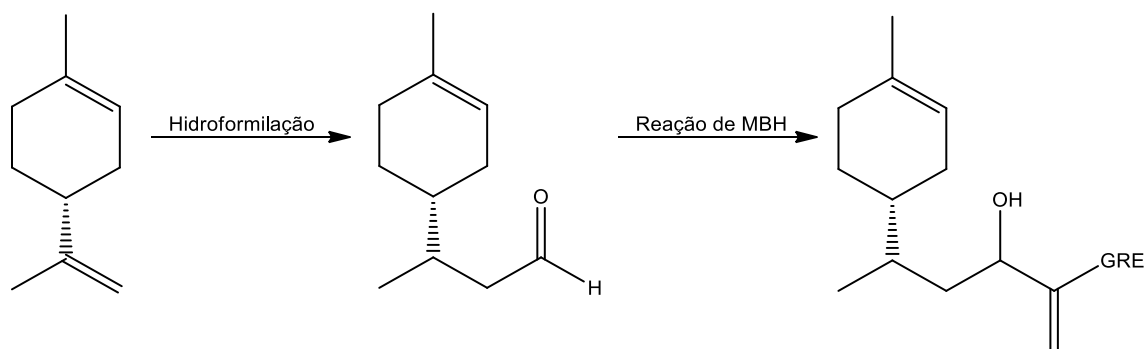
Figura 2. Esquema da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Fonte: Adaptado de Pellissier (2017).

Outro óleo passível de tais transformações e também extremamente abundante no país é o (*R*)-limoneno, um terpeno extraído de algumas frutas cítricas como a laranja e o limão, que é bastante utilizado na indústria de alimentos e também já se tem pesquisado na literatura as propriedades medicinais deste no tratamento de diabetes, câncer, hipertensão, entre outros males^{6,7}. Assim, a transformação do (*R*)-limoneno através da reação de hidroformilação seguida da reação de MBH poderá gerar compostos com bioatividade semelhante ou até superior às já relatadas na literatura.

Assim, com base no que foi exposto acima, os objetivos principais deste trabalho são:

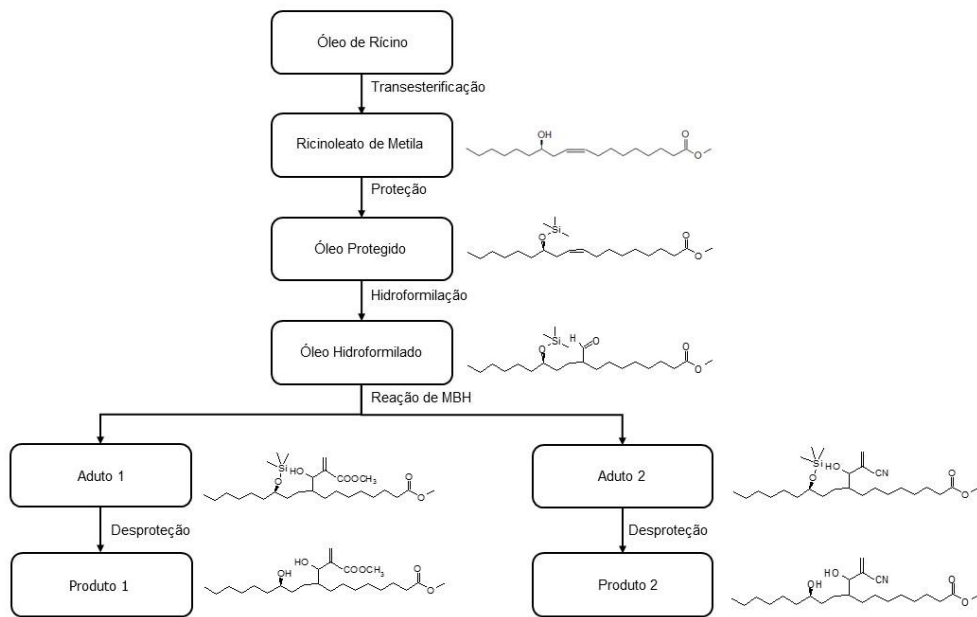
1. Realizar a hidroformilação de um derivado do óleo de rícino e do (*R*)-limoneno, utilizando como precursor catalítico o complexo $RhHCO(PPh_3)_3$;
2. Realizar a reação de Morita-Baylis-Hillman dos óleos hidroformilados destes substratos, usando como alquenos ativados o acrilato de metila e a acrilonitrila;
3. Verificar a bioatividade de tais compostos frente a determinados microrganismos, como espécies de fungos ou de bactérias.



Esquema 1. Etapas de síntese idealizadas para o (*R*)-Limoneno.

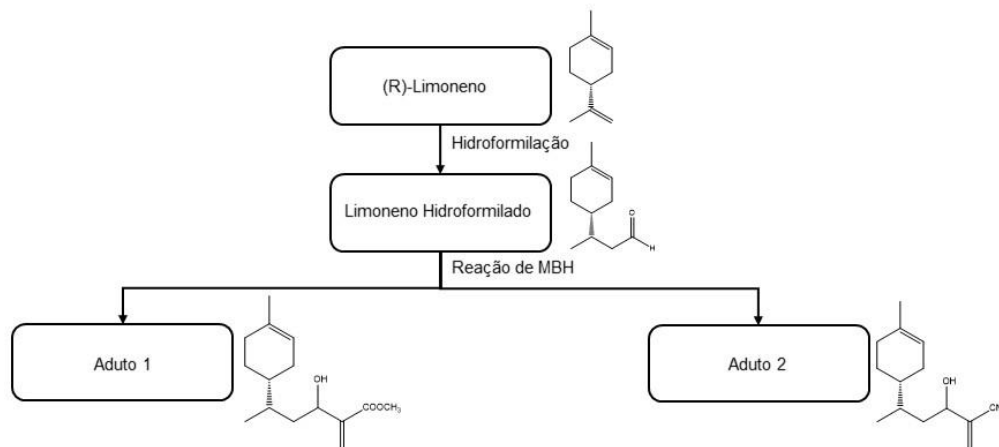
Para tal, a sequência de reações a serem feitas são diferentes para cada óleo. Partindo-se do óleo de rícino, as etapas de síntese são:

1. Transesterificação com metanol em meio ácido;
2. Proteção da hidroxila no carbono 12;
3. Hidroformilação;
4. Reação de Morita-Baylis-Hillman;
5. Desproteção, com regeneração da hidroxila de partida.



Esquema 2. Etapas previstas de síntese partindo-se do óleo de rícino. Para fins de simplificação, somente um isômero é apresentado na reação de hidroformilação.

Já para o (*R*)-limoneno, a sequência é mais simples, onde é feita somente a hidroformilação deste e posterior reação de Morita-Baylis-Hillman do derivado hidroformilado com diferentes compostos acrílicos.



Esquema 3. Etapas previstas de síntese partindo-se do (*R*)-limoneno.

2 Revisão Bibliográfica

2.1 Óleo de Rícino

O óleo de rícino é conhecido desde a antiguidade. Apesar da divergência dos autores sobre qual a origem da mamona (alguns dizem que a planta se origina da África Tropical, outros da Absínia ou mesmo do Egito). O que é certo é que os egípcios antigos conheciam esta planta: é vista sua presença em sarcófagos, ao redor de múmias de personagens ilustres de aproximadamente 4000 anos de idade. E, a partir do Egito, a planta foi introduzida na Grécia e posteriormente entre os povos latinos que a apreciavam devidos às suas qualidades terapêuticas⁸.

Atualmente, são observadas diversas aplicações terapêuticas para o óleo de rícino ao redor do mundo. O uso mais conhecido deste é como laxante – é possível verificar tal uso do óleo em todos os continentes. Já no Haiti, o óleo de rícino também é usado junto com uma infusão de folhas de laranja para tratar bronquite; no Brasil o óleo é colocado em queimaduras, aliviando as dores e promovendo a cura destas. Por fim, na Colômbia e no Sul e Leste da África é verificado o uso dermatológico do óleo de rícino, pois este é usado no tratamento de berrugas, uso conhecido desde a Grécia Antiga⁸.

Na literatura, tal aplicação como laxante ainda é muito usada visando novos produtos e tratamentos. Katiyar e colaboradores⁹ usaram o óleo de rícino como indutor de diarreia em ratos para verificar se a planta *Ocimum sanctum* (conhecido como manjerição-sagrado ou tulsi) poderia ser utilizada no seu tratamento, uma vez que essa disfunção mata cerca de 3,5 milhões de pessoas por ano segundo a OMS, obtendo, no fim, resultados muito positivos neste sentido.

Além deste aspecto medicinal, o óleo de rícino possui ainda outras aplicações, como na produção de elastômeros e espuma de poliuretano, de adesivos e tintas, lubrificantes, sabões, resinas e uma vasta variedade de outros produtos¹⁰.

Do ponto de vista sintético, o óleo de rícino também pode ser usado como material de partida para diversos materiais de interesse industrial. Um destes materiais é óleo de rícino hidrogenado, usado majoritariamente em cosméticos e produtos para o cabelo, mas também como aditivo em tintas e substituintes de certas ceras¹⁰.

Outro produto formado pela modificação do óleo de rícino é o seu derivado sulfatado (conhecido no mercado como Turkey red oil). Formado pela adição de ácido sulfúrico concentrado ao óleo de rícino, é um importante e ativo agente molhante, e como tal, é usado extensivamente em tingimento e no acabamento do algodão e do línem. Em geral, essa habilidade do óleo de rícino e de alguns de seus derivados em molhar superfícies faz deles excelentes carregadores de tintas e pigmentos¹⁰.

Recentemente, uma nova aplicação tem sido investigada para o óleo de rícino, isto é – como agente de nivelamento e estabilizante na síntese de nanopartículas. Como alternativa a solventes mais caros e tóxicos, o óleo de rícino mostrou-se uma ótima opção pois, além do aspecto da química verde, ele pode ser usado tanto na síntese de nanopartículas metálicas e metal-calcogênicas, como fonte de polioli para a formação de compósitos poliméricos nanoparticulados quimicamente ligados, sendo tais compósitos biodegradáveis¹¹.

2.2 (*R*)-Limoneno

O limoneno, hidrocarboneto constituído de 2 unidades de isopreno, é um terpeno monocíclico produzido por mais de 300 espécies de plantas ao redor do mundo. Tais plantas são ricas em isômeros deste, sendo que o (*R*)-limoneno é o constituinte principal da maioria dos óleos cítricos e também nos óleos de cominho, néroli e tangerina. Já o (*S*)-limoneno é encontrado em vários óleos de pinhas em formato de agulha e na terebintina⁶.

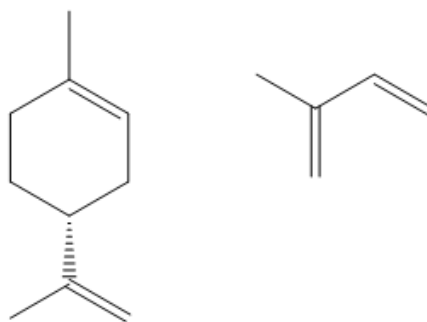


Figura 3. Estruturas do (*R*)-Limoneno e do Isopreno.

Entre 1945 e 1960 iniciou-se a era de suco de laranja na Flórida, o que aumentou a partir daí a disponibilidade de grandes quantidades de (*R*)-limoneno a baixo custo (cerca de U\$2/kg) e também o interesse de químicos e biólogos. Isso

explica, principalmente, o fato de alguns compostos medicinais e de aroma possuírem fórmulas estruturais semelhantes ao limoneno, sugerindo um grande potencial para a utilização na indústria desse rejeito industrial¹².

Como exemplo de aplicação industrial, pode-se citar alguns de seus derivados mais notáveis, como o álcool perílico, a carvona e o mentol. Mentol e carvona são compostos de aroma extensivamente utilizados na indústria, e o álcool perílico vem ganhando destaque crescente devido às comprovações relacionadas a seu poder de prevenção a doenças degenerativas¹³. Portanto, a utilização de (*R*)-limoneno para síntese de compostos de aroma e compostos funcionais pode ser considerada promissora do ponto de vista econômico¹².

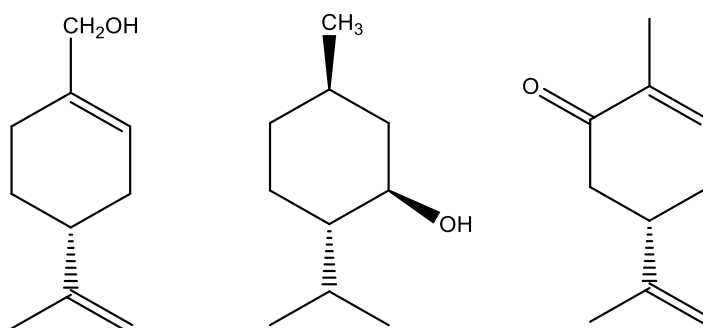


Figura 4. Estruturas do álcool (*R*)-perílico, (*S*)-mentol e (*S*)-carvona.

Devido ao seu odor característico de limão, o (*R*)-limoneno tem sido largamente utilizado por sua fragrância e sabor em cosméticos, alimentos e na indústria de bebidas em produtos como perfumes, sabonetes, sorvetes, gomas de mascar, entre outros. Ele também é usado como solvente para limpeza industrial e como agente desengordurante no lugar de solventes clorados e de clorofluorcarbonetos (CFCs)⁶.

De um modo geral, monoterpenos isolados de várias plantas medicinais têm sido usados na medicina tradicional para o tratamento de diabetes, câncer, hiperlipidemia, hipertensão e inflamações, entre outros. Como relação ao (*R*)-limoneno, Igimi e colaboradores⁷ reportaram que ele pode ser usado clinicamente para dissolver cálculos renais que contenham colesterol, graças às suas propriedades de solvente. Apesar da remoção mecânica de cálculos renais retidos no duto biliar ser um método aceitável, dificuldades técnicas geralmente ocorrem com diferentes tipos e tamanhos de pedras. Portanto, para pacientes de alto risco e para aqueles cujos cálculos retidos são inacessíveis via instrumentação, a terapia por dissolução pode se tornar uma alternativa ou até mesmo um tratamento primário.

Com relação à toxicidade do limoneno, a exposição humana frente a este composto é comum e pode ocorrer pela ingestão de diferentes alimentos ou pela inalação. O (*R*)-limoneno é considerado como uma substância de baixa toxicidade. Contudo, a exposição via contato com a pele em altas concentrações resulta em irritação e erupções purpúreas. A capacidade irritante deste composto varia com a forma do limoneno (*R* ou *S*) e com o grau de oxidação, sendo que as formas oxidadas do limoneno (como hidroperóxidos, (*R*)-carvona e óxido de limoneno) foram reportadas como tendo o maior potencial sensibilizante que a sua forma não-oxidada⁶.

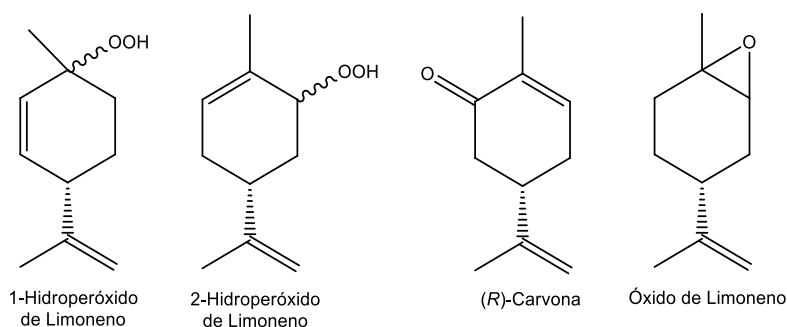


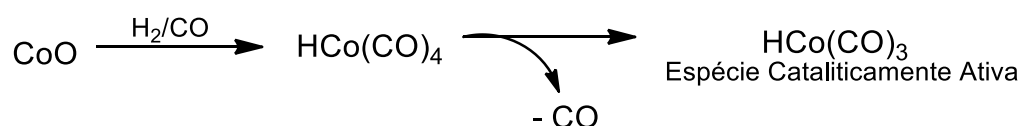
Figura 5. Formas oxidadas do (*R*)-Limoneno.

Uma outra aplicação observada para o (*R*)-limoneno é na indústria de polímeros. Miranda e colaboradores¹⁴ reportaram uma nova síntese de nanofibras de poliestireno utilizando o (*R*)-limoneno no lugar do tolueno como solvente devido a sua grande capacidade de dissolver o poliestireno, alternativa esta em acordo com os princípios da química verde, visando a substituição de solventes petroquímicos por outros de fontes naturais.

Além disso, o (*R*)-limoneno também pode ser utilizado como aditivo em combustíveis. Todaka e Kowhakul relataram o uso do limoneno como antioxidante na fabricação do biodiesel, sendo este derivado de óleos de restos de semente de café e/ou de sementes de plantas¹⁵. Como o objetivo de aumentar a qualidade destes óleos naturais originados de fontes que são, na verdade, resíduos de outros processos, o (*R*)-limoneno foi adicionado como antioxidante volátil, verificando-se, no final do processo, que a adição deste diminui o ponto de fulgor (temperatura na qual uma substância é capaz de gerar vapores suficientes para formar uma mistura inflamável com o ar) e aumenta a estabilidade oxidativa deste biodiesel, algo que não é possível quando o solvente é o tolueno.

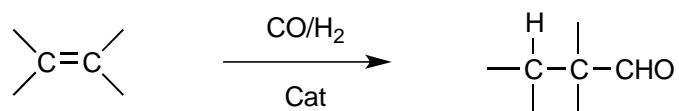
2.3 Hidroformilação

A reação de hidroformilação foi descoberta por acaso por Otto Roelen em 26 de julho de 1938, nos laboratórios da Ruhrchemie, na Alemanha. Naquela oportunidade, Roelen trabalhava na reação de Fischer-Tropsch, fazendo uma mistura de etileno e gás de síntese (constituído de uma mistura de CO e H₂ na proporção de 1:1) sobre um leito fixo contendo um catalisador a base de cobalto a 150 °C e a 100 bar de pressão. Ao fim da reação Roelen detectou, isolou e caracterizou pequenas quantidades de propanal e dietilcetona. A princípio, pensou-se que a reação era catalisada heterogeneamente pelo óxido de cobalto, mas através de trabalhos posteriores foi comprovado que o verdadeiro catalisador da reação era o complexo [HCo(CO)₃], formado a partir da dissociação de um ligante CO do complexo [HCo(CO)₄] e este sim originado do óxido de cobalto e do gás de síntese; e também que a reação ocorre em fase homogênea¹⁶.



Esquema 4. Formação da espécie ativa de cobalto(-I) na hidroformilação.

O processo formalmente consiste na adição de um grupo formila (CHO) e um átomo de hidrogênio a uma olefina através de uma mistura de CO e H₂ sob pressão elevada. Para efetuar a reação sob condições mais convenientes de temperatura e pressão, é necessário incluir na reação um catalisador, normalmente na forma de um precursor de metal de transição, seja disperso sobre um suporte (catalisador heterogêneo) ou na forma de um complexo molecular (catalisador homogêneo)¹⁷.



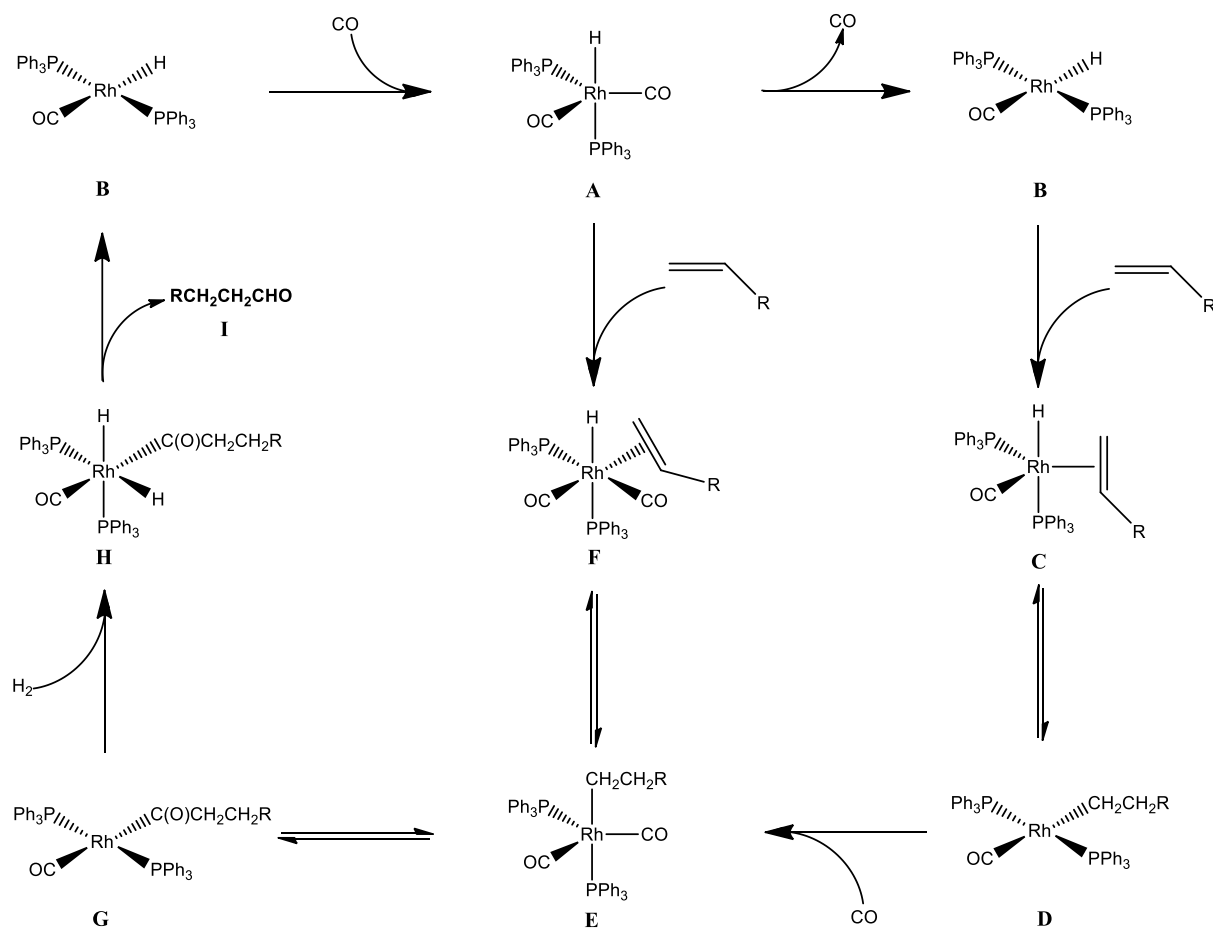
Esquema 5. Esquema da reação de hidroformilação.

Os primeiros precursores catalíticos conhecidos e utilizados na indústria foram os carbonilas de cobalto (Co₂(CO)₈), sendo que as temperaturas típicas de trabalho estão entre 150-180 °C e sob pressões de 200-350 bar. O cobalto pode ser introduzido no reator na forma de sais de cobalto, carbonilos ou até mesmo como cobalto

metálico. Nas condições da reação de hidroformilação, independente do precursor catalítico, é formada a espécie $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$, que dissocia um dos ligantes CO para formar a espécie cataliticamente ativa. Contudo, as principais desvantagens deste sistema são as baixas atividades, as altas pressões, a baixa quimiosseletividade (visto que cerca de 15 a 20% da olefina se hidrogena) e a baixa regioseletividade¹.

Um avanço importante na reação de hidroformilação foi introduzido por Wilkinson e colaboradores¹⁸, com a utilização dos catalisadores de ródio com ligantes fosfinas (catalisadores de ródio modificados). Anteriormente, já era conhecido a atividade dos catalisadores de ródio sem fosfina, análogos aos sistemas de cobalto não-modificados, mas apesar de muito mais ativos do que os de cobalto, as baixas regioseletividades obtidas e o elevado preço do metal não permitiam sua aplicação em escala industrial. Entretanto, os catalisadores de ródio modificados com trifenilfosfina operam em escala industrial a temperaturas e pressões moderadas (15-20 bar e 100-120 °C), com altas quimiosseletividades (>96%) no sentido da produção de aldeído em relação a uma possível reação paralela de hidrogenação, e também com altas regioseletividades (>90%), ou seja, a adição da formila se dá preferencialmente em um dado carbono olefínico. Além disso, a atividade dos catalisadores de ródio modificados é muito superior a dos de cobalto, permitindo trabalhar com baixas concentrações de ródio, compensando o maior preço deste metal^{16,19}.

Para a preparação dos catalisadores de ródio modificados é possível a utilização de diversos precursores, como $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ e $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3$, sendo que todos eles formam a espécie $\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$, conforme apresentado no ciclo do Esquema 3. De acordo com os relatos de Wilkinson, há dois caminhos possíveis para a reação de hidroformilação: o associativo e o dissociativo¹⁶:



Esquema 6. Mecanismo da reação de hidroformilação para catalisadores Rh-fosfinas: (1) dissociativo e (2) associativo.

Fonte: Adaptado de Frohning (1998).

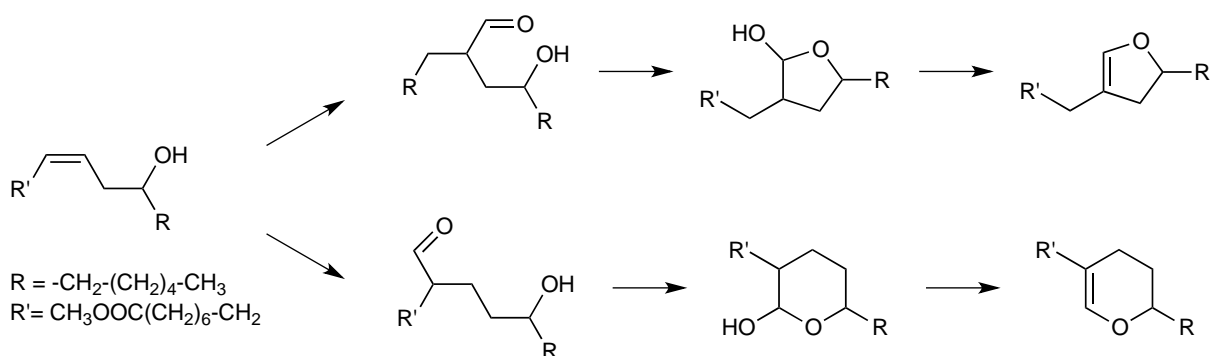
O caminho dissociativo é iniciado pela dissociação de um ligante CO do complexo $\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$ (espécie A) para formar $\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_2$ (B). A coordenação da olefina (C), a formação do complexo alquila (D) e a coordenação de um ligante CO , geram o complexo alquila $\text{R-Rh}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$ (E). Já o mecanismo associativo se inicia pela coordenação da olefina para a formação de uma espécie hexacoordenada (F), a qual é convertida rapidamente no complexo alquil-ródio $\text{R-Rh}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$ (E). Em ambos os casos, as etapas subsequentes são as mesmas: inserção de CO para formar o complexo acila $\text{RC}(\text{O})\text{Rh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ (G); adição oxidativa de H_2 (H) e a eliminação redutiva para a formação do aldeído (I). A posterior coordenação de CO regenera o complexo inicial $\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$ (A)²⁰.

2.3.1 Hidroformilação de Óleos Essenciais

Para dar suporte na direção de uma sociedade pós-petróleo, há uma procura crescente no sentido de desenvolver materiais inovadores derivados de matérias-primas naturais. Enquanto derivados de petróleo contêm um número limitado de átomos, muitos deles arranjados em estruturas ramificadas, triglicerídeos funcionalizados são compostos promissores por suas longas cadeias alquil. Como tal, eles podem ser considerados como alternativas a fontes baseadas em petróleo e podem encontrar aplicação na síntese de intermediários orgânicos com propriedades inéditas. As possibilidades sintéticas de triglicerídeos funcionalizados baseiam-se na grande variedade de modificações que uma ligação dupla carbono-carbono pode passar, como hidrogenação e hidroformilação²¹.

A hidroformilação de óleos insaturados tem sido realizada principalmente utilizando-se precursores de ródio. Contudo, anteriormente, catalisadores constituídos de carbonilos de cobalto também eram utilizados para tais substratos, porém os produtos ramificados formavam uma mistura complexa. Por fim, no início dos anos 70, Frankel relatou um sistema altamente seletivo para a hidroformilação do oleato de metila em 9(10)-formilestearato, utilizando condições relativamente brandas: T= 95-110 °C, P= 34-140 bar e CO/H₂=1:1. O catalisador de ródio utilizado (suportado em C, CaCO₃ ou Al₂O₃) na presença de trifenilfosfina e sob as condições da reação, produziu conversões de 90-99% de produto hidroformilado²².

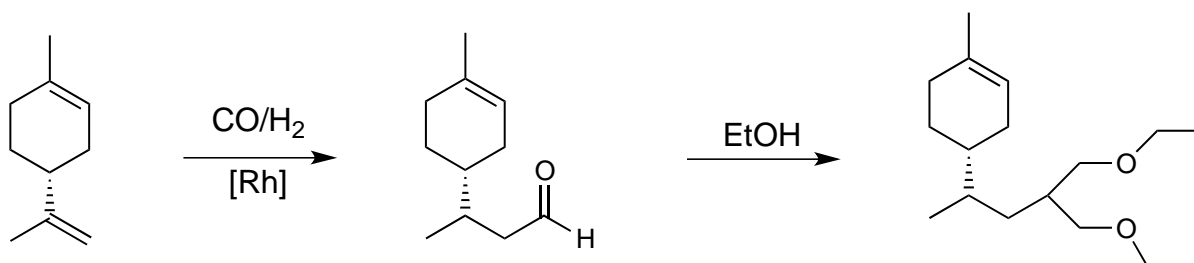
Entretanto, no caso do ricinoleato de metila, uma olefina que contém uma hidroxila em sua estrutura, quando este é submetido a uma reação de hidroformilação, observa-se uma formação espontânea de um hemiacetal (na forma de um anel pirânico ou furânico) a partir do ataque do grupo hidroxila presente na estrutura ao carbono da carbonila do aldeído formado durante a reação (Esquema 7)³. Desta forma, a fim de preservar o grupo funcional formila para possíveis reações posteriores, é necessária uma reação de proteção a esse grupo hidroxila (como uma silanização ou uma acetalização) para inibir tal ciclização intramolecular.



Esquema 7. Possíveis produtos obtidos da hidroformilação do ricinoleato de metila.

Fonte: Adaptado de Mendes (2007).

Com relação à hidroformilação do (*R*)-limoneno e de terpenos em geral, alguns trabalhos já foram publicados sobre o assunto^{23,24}. Dentre eles, a tese de Vieira destaca-se pela semelhante proposição com nosso trabalho onde, na presença do sistemas Rh/PPh₃ ou Rh/ P(O-*o*-^tBuPh)₃, foi efetuada a hidroformilação/acetalização de diversos monoterpênos, dentre eles o (*R*)-limoneno, com a obtenção do acetal do limoneno (composto que pode ser utilizado como fragância) em ambos os sistemas catalíticos analisados²⁵.

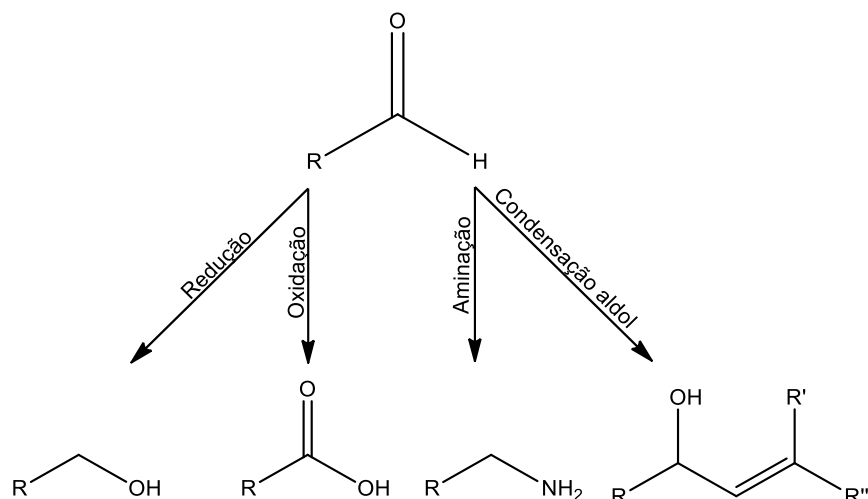


Esquema 8. Possíveis produtos obtidos da hidroformilação do ricinoleato de metila.

Fonte: Adaptado de Vieira (2013).

2.3.2 Sínteses pós-Hidroformilação

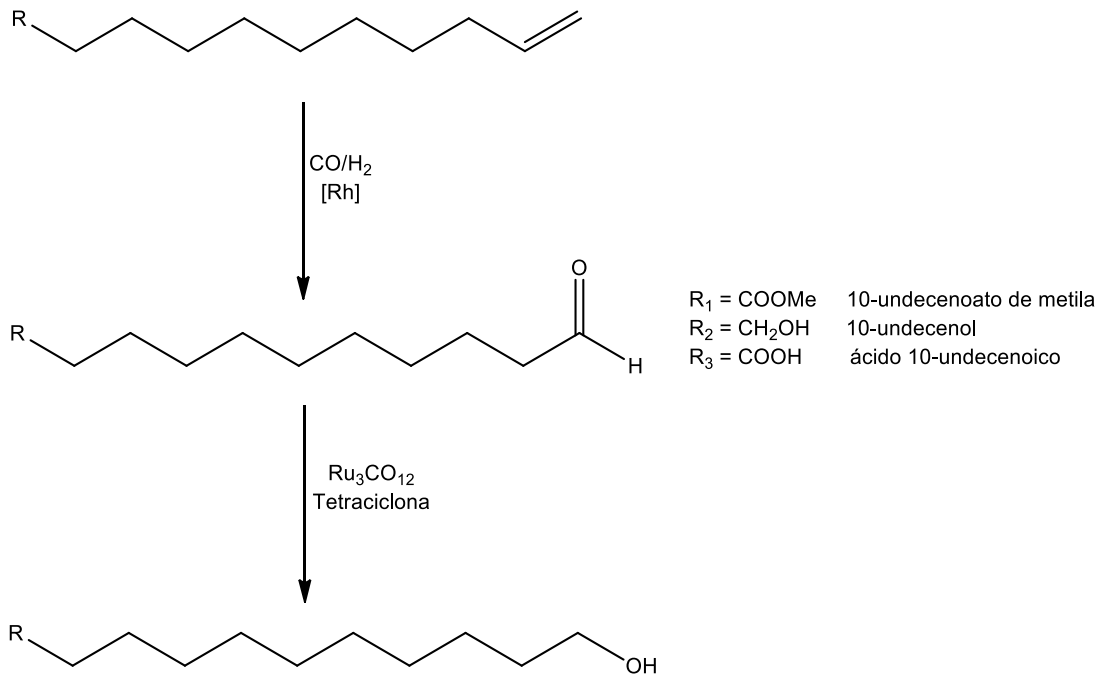
Os aldeídos produzidos via hidroformilação geralmente não são os produtos finais e sim matérias-primas para a obtenção de outros produtos. Devido à versatilidade química deste grupamento, estes podem ser convertidos via redução, oxidação ou outras reações formando aminas, ácidos carboxílicos e seus derivados, produtos de condensação aldólica e muitos outros.



Esquema 9. Possíveis sínteses pós-hidroformilação.

Seguindo uma tendência geral em química orgânica, a hidroformilação pode ser integrada numa sequência de reações denominadas “tandem” ou reações dominó. Assim sendo, a redução, a adição nucleofílica ou a condensação aldólica podem ser realizadas diretamente sob as condições da reação de hidroformilação²⁶.

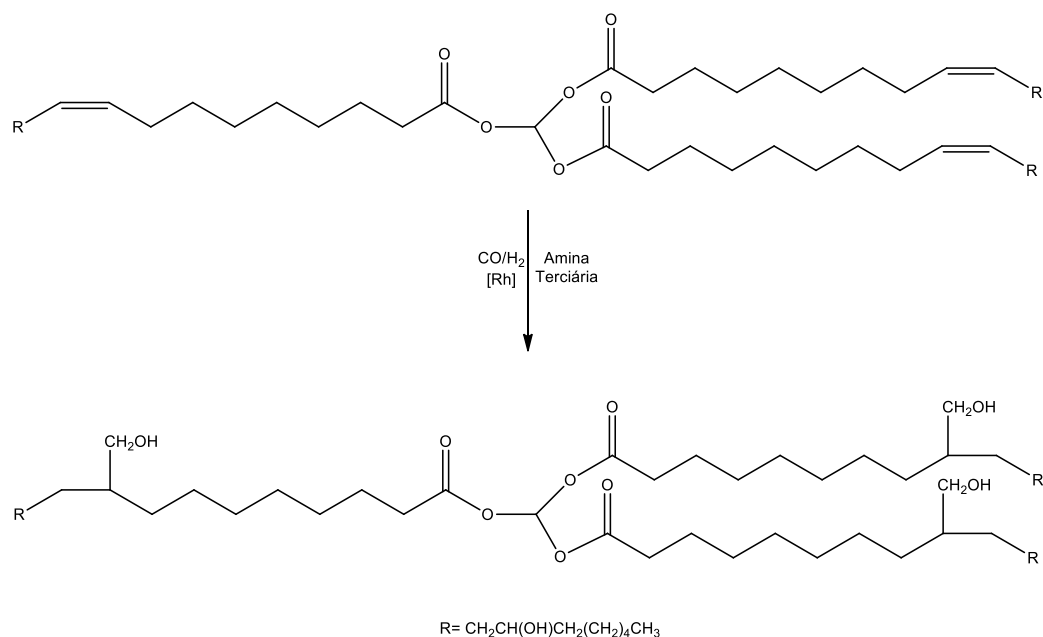
Furst e colaboradores relataram a síntese de compostos derivados de óleos insaturados através de uma reação-dominó do tipo hidroformilação redutiva, isto é, uma reação que consiste de uma hidroformilação de uma olefina e uma subsequente redução a álcool primário no mesmo reator. Para tal, é iniciada a hidroformilação com o substrato em condições similares às citadas anteriormente, e após uma hora, *in situ*, é adicionado o complexo de rutênio, $Ru_3(CO)_{12}$, e a tetraciclona, gerando um potente agente redutor à mistura, produzindo o álcool de interesse. Portanto, a geração *in situ* do catalisador redutivo é de alto valor, tanto da perspectiva econômica quanto da ecológica, pois evita tempos de reação adicionais, esforços, e reagentes auxiliares na síntese de catalisadores²⁷.



Esquema 10. Hidroformilação redutiva de alguns óleos insaturados.

Fonte: Adaptado de Furst (2017).

Além disso, também já foi descrito para o óleo de rícino uma reação-dominó do tipo hidroformilação-hidrogenação. Vanbésien e colaboradores relataram a síntese de polidroxi-triglicerídeos através de um catalisador a base de ródio ($\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$) e diferentes aminas terciárias como ligantes para a subsequente reação de hidrogenação. Como resultado, o uso de aminas terciárias favorece a formação de álcoois junto com pequenas quantidades de produtos hidrogenados (<10%). A razão para tal comportamento possivelmente deve-se ao fato de que um maior caráter básico do nitrogênio favorece sua coordenação com o centro metálico, portanto aumentando significativamente a habilidade do catalisador de ródio de hidrogenar grupos formila²¹.



Esquema 11. Possíveis produtos obtidos da hidroformilação do ricinoleato de metila.

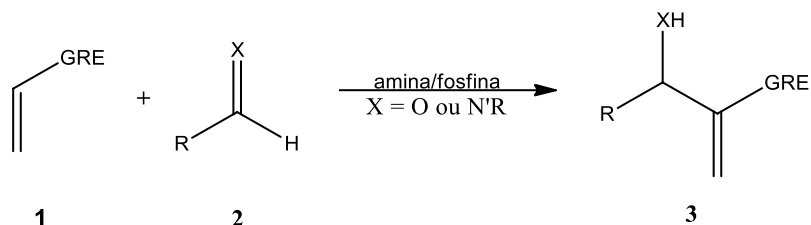
Fonte: Adaptado de Furst (2017).

2.4 Reação de Morita-Baylis-Hillman

A formação de ligações carbono-carbono é uma das mais fundamentais reações na química orgânica. Várias reações para a formação de tais ligações têm sido descobertas e exploradas. Progressos recentes têm claramente estabelecido que o desenvolvimento de uma reação depende de dois critérios principais: economia atômica e seletividade (químio, régio e estereosseletividades). Entre as reações formadoras de ligação carbono-carbono, a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) tem se tornado uma das mais úteis e populares, com enorme utilidade sintética²⁸.

A origem da reação de Morita-Baylis-Hillman data de 1968 graças a um relato pioneiro apresentado por Morita²⁹, esta catalisada pela tricicloexilfosfina, e depois Baylis e Hillman descreveram uma reação similar (desta vez catalisada por aminas) em 1972. Apesar da fascinação e do potencial desta reação, infelizmente, ela foi preterida por quase uma década após sua descoberta. No início dos anos 80, os químicos começaram a olhar com mais detalhes esta reação e explorar alguns de seus aspectos. A partir dos anos 90, a reação e suas aplicações receberam um interesse crescente, e tal crescimento fica evidenciado pela quantidade de artigos e vários reviews de destaque^{4,5,28,30,31}.

A reação, por definição, envolve o acoplamento carbono-carbono de um alqueno ativado na posição α (**1**) com um grupo retirador de elétrons (GRE) com um carbono eletrofílico sp^2 (**2**, como de um aldeído), catalisado por uma amina terciária ou uma fosfina, sendo que tal processo permite a preparação direta de compostos α -metileno- β -hidroxicarbonílicos (**3**)⁵.



Esquema 12. Esquema da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Fonte: Adaptado de Pellissier (2017).

Entre as razões principais para o rápido crescimento da reação de MBH, pode-se citar que os materiais de partida são comercialmente disponíveis e que a reação, no geral, é adequada para uma produção em larga escala; a natureza de economia atômica (todos os átomos presentes nos reagentes estão presentes na estrutura do produto); os compostos gerados (adutos) são flexíveis e multifuncionais; normalmente envolve um sistema nucleofílico organocatalítico sem o uso de metais pesados e também as condições moderadas de reação²⁸.

Além disso, a reação de MBH cria um novo centro estereogênico, permitindo a síntese de alquenos quirais ativados ou eletrófilos quirais, através de organocatalisadores quirais de diferentes tipos, como fosfinas quirais ou até mesmo tioureias⁵.

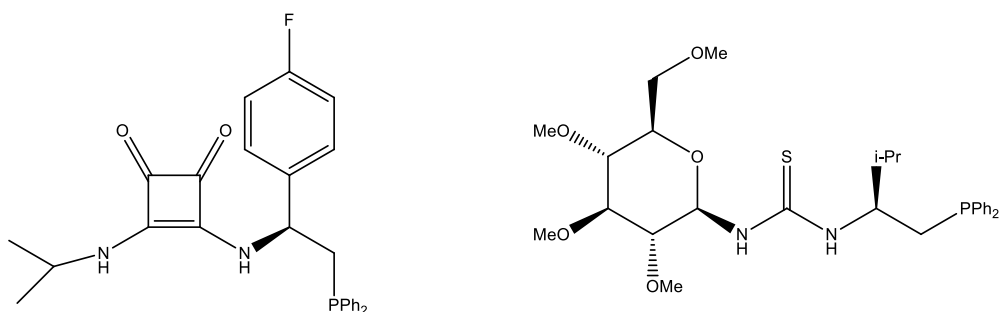
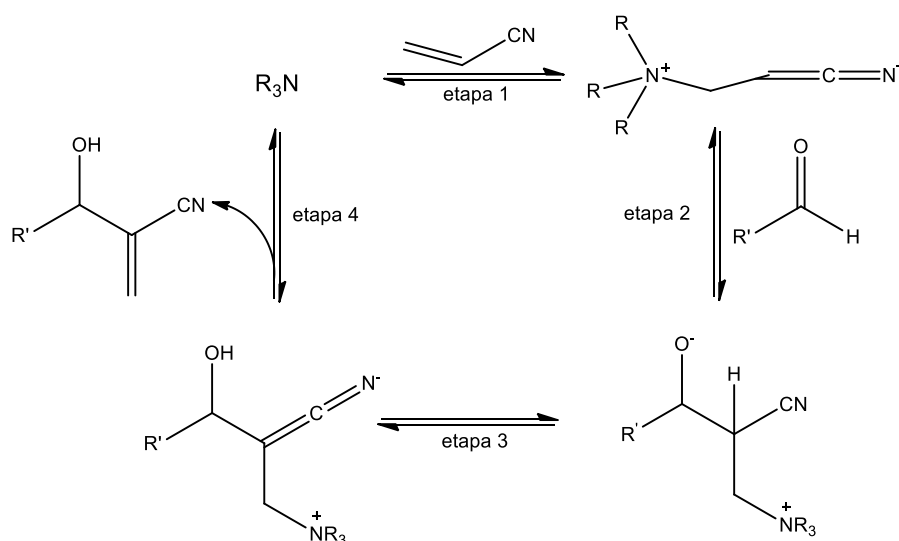


Figura 6. Exemplos de fosfinas quirais e tioureias já utilizadas na reação de MBH.

Fonte: Adaptado de Pellissier (2017).

2.4.1 Mecanismo da Reação de MBH

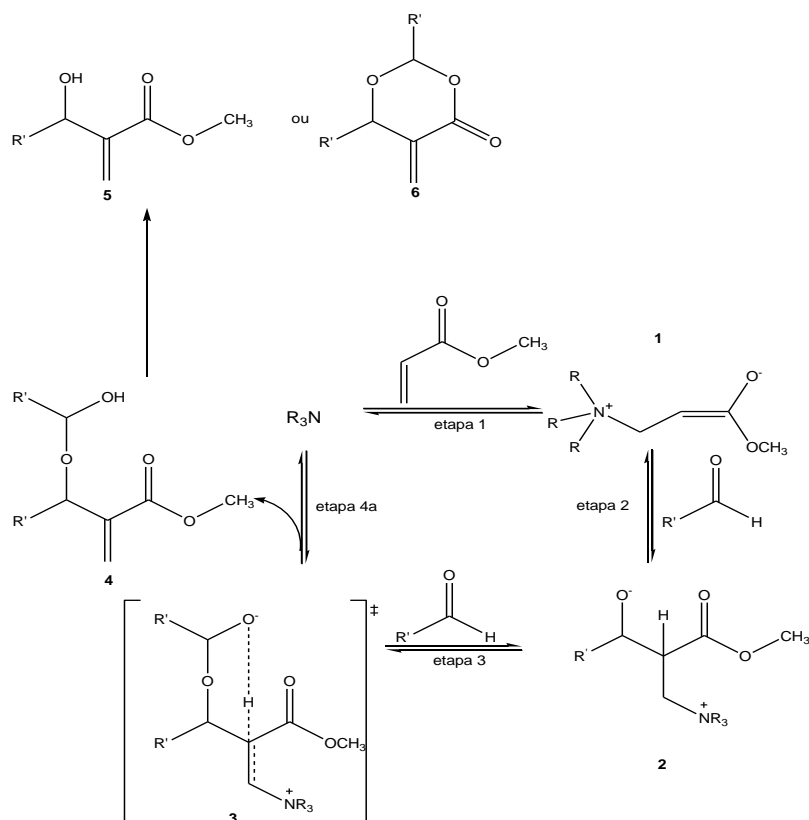
Com relação ao mecanismo da reação de MBH, tem-se que, enquanto que as etapas elementares foram postuladas nas primeiras publicações a respeito do assunto, maiores detalhes da reação, em particular aquelas a respeito da indução assimétrica, têm sido relatadas recentemente, e permanecem no centro das discussões mecanísticas. Em 1983, foi proposto o primeiro mecanismo da reação, ilustrado na Figura 5²⁸.



Esquema 13. Mecanismo proposto para a reação de MBH para a acrilonitrila como alqueno ativado.

Fonte: Adaptado de Zhao et al. (2011).

Apesar do fato de que observações puderam ser explicadas pelo mecanismo acima, houve algumas falhas que não foram explicadas. Primeiro, o mecanismo não provê nenhum indício do porquê o controle estereoquímico ser tão difícil nas reações de MBH, pois mesmo com a utilização de certas aminas e fosfinas quirais já consagradas (como as já destacadas na figura 6), que no passado haviam permitido bons resultados em outras transformações assimétricas, forneceram apenas modestas induções assimétricas. Outras observações, tais como o aumento na taxa de formação do produto após certa conversão deste (isto é, o efeito autocatalítico), e também a formação de uma quantidade de um coproduto na forma de uma dioxanona (como a espécie 6 do Esquema 14) nas reações de MBH de aldeídos arílicos com acrilatos, alertaram sobre os limites deste mecanismo²⁸.

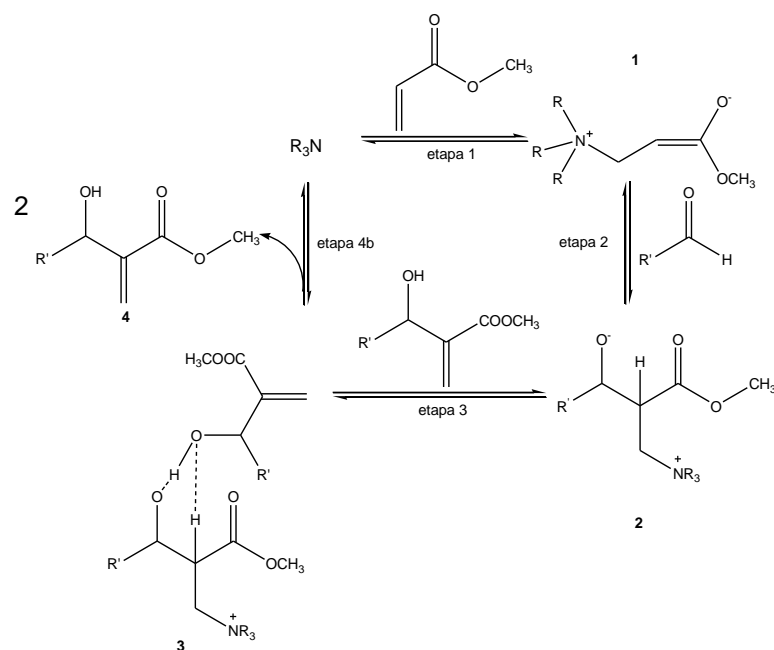


Proposta de McQuade
Etapa de transferência de próton via estado de transição de seis membros formado com uma segunda molécula de aldeído.

Esquema 14. Mecanismo proposto por McQuade.

Fonte: Adaptado de Zhao et al. (2011).

Recentemente, novos estudos foram feitos para reavaliar o mecanismo, usando tanto estudos cinéticos quanto teóricos, focando-se na etapa de transferência do próton. McQuade e colaboradores relataram que a reação de MBH é de segunda ordem com relação ao aldeído, mostrando também um significativo efeito isotópico ($k_H/k_D = 5,2 \pm 0,6$ em DMSO). O interessante é que, independente do solvente utilizado, o valor de efeito isotópico encontrado é sempre maior que 2, indicando a relevância da abstração do próton na etapa determinante da velocidade. Baseados nestes novos resultados, McQuade e colaboradores propuseram um novo mecanismo para a etapa da transferência de próton, sugerindo que tal etapa é a determinante da velocidade da reação³².



Proposta de Aggarwal
Etapa de transferência de próton via intermediário de seis membros formado por autocatálise.

Esquema 15. Mecanismo proposto por Aggarwal.

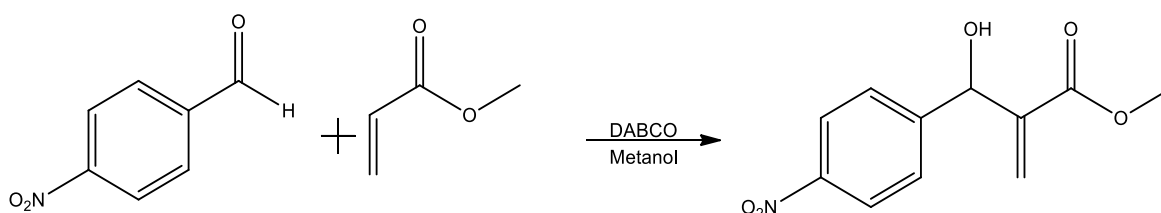
Fonte: Adaptado de Zhao et al. (2011).

No mesmo ano, Aggarwal e colaboradores³³ também propuseram a transferência do próton como a etapa determinante da velocidade, mas somente no início da reação (até cerca de 20% de conversão), logo daí em diante a adição de Michael (etapa 2) se torna a determinante da velocidade quando a concentração de produto aumenta e a transferência de próton se torna eficiente. Assim, aparentemente, os adutos de MBH podem agir como doadores de próton e, portanto, podem auxiliar na etapa de transferência de próton via um intermediário de seis membros sendo que, além disso, este modelo também explica o efeito autocatalítico do produto³³.

A fim de unificar a visão sobre o mecanismo da reação de MBH, Kappe e Castillo³⁴ fizeram estudos termodinâmicos e computacionais das reações entre aldeídos benzílicos e o acrilato de metila na presença do DABCO como catalisador, tanto em solventes próticos (como água e metanol) quanto em apróticos (como THF). Com base nos estudos teóricos feitos e na reinterpretação dos dados cinéticos já fornecidos na literatura^{32,33}, pôde ser concluído que ambos os mecanismos (McQuade e Aggarwal) são reações presentes e que competem entre si. Além disso, dependendo do progresso da reação (ou seja, se esta encontra-se no início ou no fim) e das condições reacionais (por exemplo, em solventes próticos é mais observado o

mecanismo de Aggarwal) um dos mecanismos será sempre mais favorecido que o outro, explicando o porquê das observações individuais de McQuade e de Aggarwal³⁴.

Em 2015, Plata e Singleton³⁵ fizeram estudos experimentais e computacionais para a reação entre o p-nitrobenzaldeído e o acrilato de metila na presença do metanol como solvente e do DABCO como catalisador, meio prótico onde se observa majoritariamente o mecanismo de Aggarwal. Para tal sistema, obtiveram que, para a etapa determinante da velocidade da reação (a transferência de hidrogênio), o que ocorre na verdade é tão somente um mecanismo ácido-base entre o solvente prótico e a espécie zwitteriônica 2 (Esquema 13), e não como Aggarwal afirmara, contrapondo-se a uma hipótese até então consagrada para o mecanismo da reação de MBH³⁵.



Esquema 16. Reação de MBH feita por Plata e Singleton.

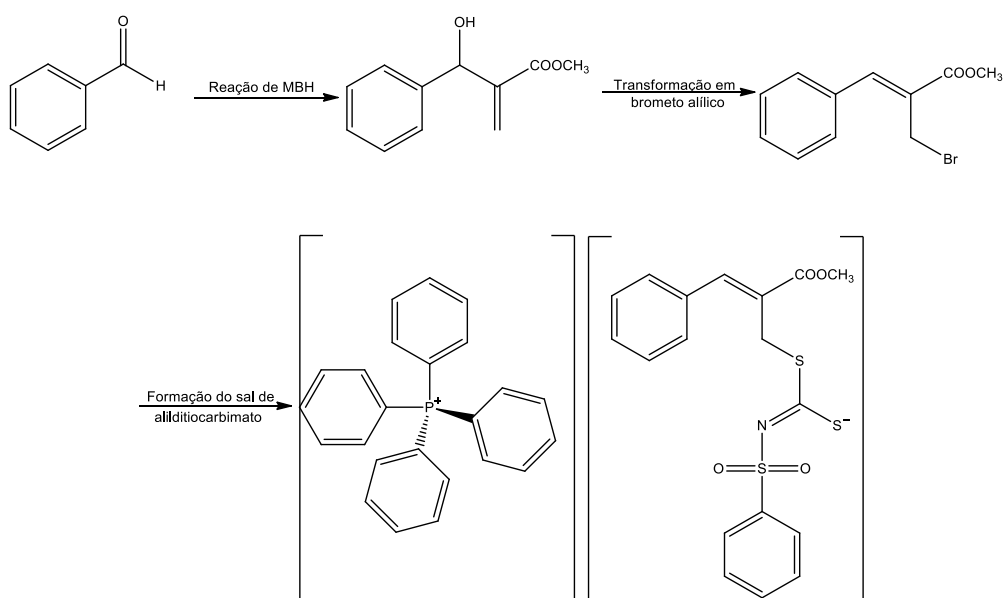
A fim de investigar o mecanismo da reação de MBH, Eberlin e colaboradores³⁶ usaram a espectrometria de massas por ionização de eletrospray (ESI-MS/MS) para caracterizar intermediários-chave desta reação³⁶. Motivados pelas novas proposições sobre a etapa de transferência de próton, eles conduziram investigações complementares sobre o mecanismo da reação, e novos intermediários para a etapa determinante da velocidade foram caracterizados com sucesso, fornecendo a primeira evidência estrutural que apoia as proposições mecanísticas feitas por McQuade, Aggarwal e seus colaboradores³⁷.

Mais recentemente, usando a mesma técnica (ESI-MS/MS), também foi possível lançar luz sobre o papel dos líquidos iônicos (LI's) como cocatalisadores em reações de MBH. Neto e colaboradores³⁸ relataram o uso de íons imidazólio tanto ligados quimicamente ao acrilato quanto na estrutura do líquido iônico, facilitando assim uma detecção mais uniforme e compreensiva dos intermediários da reação e permitindo também a investigação do efeito do líquido iônico. Para tal, através de cálculos teóricos, foram feitas simulações de possíveis estados de transição na presença e na ausência dos LI's, obtendo como resultado a confirmação da influência positiva dos LI's na reação de MBH, evidenciando a razão em ser tão difícil de se

realizar certas reações de MBH em solventes orgânicos e, contudo, a mesma reação se suceder tão bem nos LI's. Além disso, através deste trabalho, foi possível verificar experimentalmente a existência dos intermediários propostos por Aggarwal e McQuaid, comprovando mais uma vez a veracidade das proposições destes autores³⁸.

2.4.2 Sínteses e aplicações dos adutos de MBH

Os adutos de MBH podem passar por várias transformações sintéticas, consistindo de peças valiosas para a síntese de produtos naturais e outros materiais orgânicos. Tavares e colaboradores relataram, em 2016, a síntese de alilditiocarbimatos de tetrafenilfosfônio a partir de adutos de MBH portando grupos fenil e furil. Ditiocarbimatos orgânicos ($\text{RN}=\text{CS}_2^{2-}$) são uma classe versátil de ligantes, cujos derivados têm sido extensivamente estudados em diferentes campos, como na indústria de borracha como aceleradores de vulcanização e também na agricultura como fungicidas. Sendo este o objetivo deste trabalho, os sais de alilditiocarbimatos se mostraram eficazes ante o fungo *Botrytis cinerea*, também conhecido como mofo cinzento, que afeta mais de duzentas espécies de plantas, incluindo flores, árvores, vegetais folhosos e frutas³⁹.



Esquema 17. Formação do sal de alilditiocarbimato a partir do benzaldeído.

Fonte: Adaptado de Tavares et al. (2016).

Contudo, a síntese de produtos naturais a partir da reação de MBH não é recente. Em 1996 Basavaiah já havia relatado, via reação de MBH, a síntese de dois

produtos de origem natural: (2*E*)-2-tridecileptadec-2-enal, um metabólito incomum proveniente de espécies de algas vermelhas do gênero *Laurencia*, e o (2*E*)-2-butiloct-2-enal, um componente do feromônio de alarme de formigas-tecelãs africanas sendo que, além da reação de MBH, foram feitas mais algumas reações posteriores a fim de gerar o produto de interesse (Figura 7)⁴⁰.

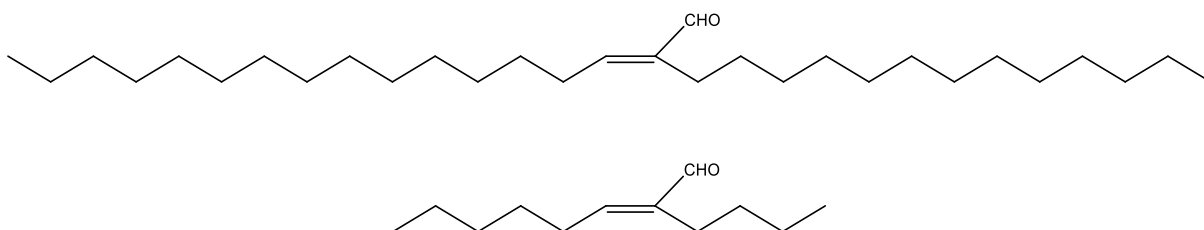


Figura 7. Estruturas do (2*E*)-2-tridecileptadec-2-enal e do (2*E*)-2-butiloct-2-enal.

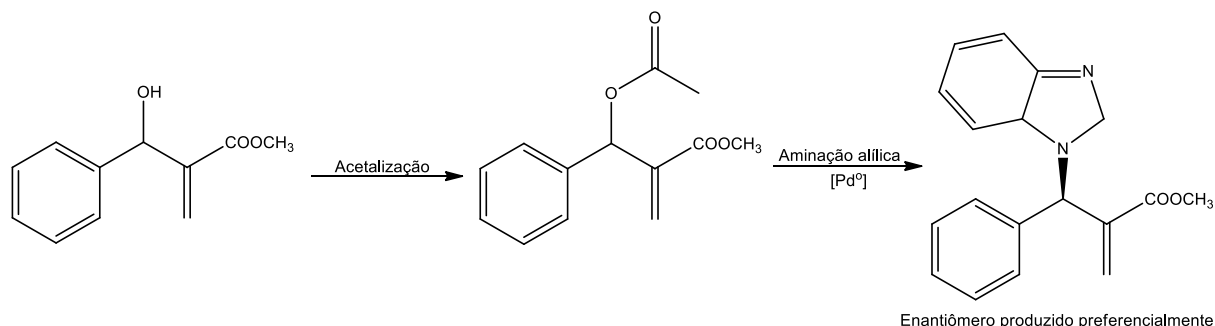
Fonte: Basavaiah. (1996).

Além disso, verificou-se, com o passar do tempo, a possibilidade de melhorias na síntese de tais adutos de MBH. Shi e colaboradores⁴¹ publicaram uma alternativa aos problemas de síntese verificados na reação entre arilaldeídos e a metilvinilcetona, um alqueno com um grupo retirador de elétrons relativamente fraco. Tal solução seria o uso de uma mistura de aminas de basicidade de Lewis fraca (como imidazóis e trietilamina) como catalisadores da reação, quando não houver a disponibilidade de uma base mais forte, como o DABCO, fornecendo produtos com alto rendimento⁴¹.

Os adutos de MBH são uma classe promissora de novos compostos bioativos que exibem diversas bioatividades, como anti-leishmania e antifúngica. Contudo, uma resolução enantiomérica seria um elemento chave na síntese de adutos opticamente ativos. O uso de lipases é um dos métodos mais úteis e convenientes descritos na literatura – como, por exemplo, quando o acetato de vinila é utilizado em solventes orgânicos. Outro método razoavelmente versátil envolve a hidrólise enzimática de acetatos gerados numa reação de acetalização pós-reação de MBH. Xavier e colaboradores utilizaram este último método para a síntese de adutos com no mínimo 86% de enantiosseletividade, e no fim verificaram a atividade anti-leishmania destes adutos, cujos resultados mostraram que, apesar da síntese enantiosseletiva ser possível, o composto racêmico ainda é mais potente que cada enantiômero separado, evidenciando, neste caso, ser desnecessário a separação do racemato produzido via reação de MBH⁴².

Recentemente, Wang e colaboradores⁴³ relataram a síntese de compostos N-alílicos opticamente puros originados de adutos de MBH racêmicos protegidos via

acetalização na hidroxila, com posterior aminação alílica via catálise com complexos de Pd(0) e ligantes difosfinas baseados em espirocetais. Tais compostos N-alílicos estão sempre presentes em produtos naturais e são moléculas biologicamente ativas, portanto tais métodos que geram compostos quirais são altamente desejáveis⁴³.



Esquema 18. Formação de compostos N-alílicos a partir de um racemato de MBH.

Fonte: Wang. (2018).

Tendo sido explicitado todo o aporte teórico para a realização deste trabalho, e tendo em mente os objetivos deste trabalho, que são:

1. Realizar a hidroformilação do ricinoleato de metila e do (*R*)-limoneno;
2. Realizar a reação de Morita-Baylis-Hillman a partir dos óleos hidroformilados destes substratos;
3. Verificar a bioatividade de tais compostos frente a determinados microrganismos.

A seguir serão descritos os procedimentos adotados, assim como os resultados obtidos.

3 Procedimento Experimental

3.1 Reagentes e Solventes

Todos os reagentes e solventes utilizados que não foram obtidos via síntese estão apresentados na Tabela 1 em ordem alfabética e seguidos das marcas e purezas características.

Tabela 1. Reagentes e solventes utilizados neste trabalho.

PRODUTO	MARCA	PUREZA
(<i>R</i>)-Limoneno	Aldrich	97%

Acrilato de Metila	Aldrich	99%
Acrilonitrila	Acros	99%
Clorotrimetilsilano	Acros	98%
Formaldeído	Synth	40%
Hidrogênio	White Martins	99%
Monóxido de Carbono	White Martins	99%
Óleo de Rícino	Delaware	98%
Trietilamina	Merck	99%
Trifenilfosfina	Aldrich	99%
1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano	Aldrich	99%

3.2 Síntese do Complexo $\text{RhH(CO)(PPh}_3)_3$ (I)

A síntese deste complexo foi feita baseando-se no procedimento já descrito na literatura¹⁸. Em um balão de duas bocas de 250 mL foram adicionados 0,940 g (3,58 mmol) de trifenilfosfina em 50 mL de etanol. A solução permaneceu sob vigorosa agitação e aquecimento a fim de que se dissolvesse completamente a trifenilfosfina adicionada. A seguir, foi transferida ao balão uma solução de 0,154 g (0,586 mmol) de cloreto de ródio (III) triidratado em 2 mL de etanol quente. Após cerca de 15 segundos foram adicionados rapidamente e sob agitação uma solução de 0,596 g (10,6 mmol) de hidróxido de potássio em 10 mL e também 15 mL de uma solução 40 % (v/v) de formaldeído. A solução resultante permaneceu sob forte agitação e refluxo por 10 minutos onde, de uma solução avermelhada, foi observada uma transição rápida para o amarelo, com o aparecimento de um precipitado também de coloração amarelada.

Após este período, a mistura foi posta em repouso a temperatura ambiente por 2 horas e os cristais formados foram filtrados com o auxílio de uma cânula revestida de um papel de filtro na sua extremidade. O sólido obtido foi lavado com os seguintes solventes, nessa ordem: água (10 mL), etanol (10 mL) e hexano (2x10 mL). Em seguida, os cristais foram transferidos a um schlenk e secos a vácuo. As análises de IV e RMN-¹H confirmaram a obtenção do complexo desejado.

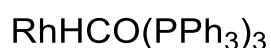


Tabela 2. Dados do complexo hidridocarboniltris(trifenilfosfina)ródio (I).

Fórmula Molecular	Massa Molar	Aspecto	Rendimento
C ₅₅ H ₄₆ P ₃ ORh	918,78 g/mol	Sólido amarelo	75%

Para fins de caracterização do complexo obtido, foi feita a análise de espectroscopia por infravermelho, onde as seguintes bandas confirmaram a síntese deste: 3055 cm⁻¹ (estiramento anel aromático-H), 2038 cm⁻¹ (estiramento Rh-H), 1921 cm⁻¹ (estiramento C≡O), 1431 cm⁻¹ (deformação assimétrica (P-C), 1086 cm⁻¹ (estiramento anel aromático-P), 743 cm⁻¹ (estiramento P-C) e 693 cm⁻¹ (deformação C-H de anel aromático monossustituído).

Além disso, via ¹H-RMN, foi obtida outra evidência do complexo descrito acima, devido aos sinais em 7,39 ppm (dos 45 hidrogênios oriundos de cada anel aromático presente em cada ligante trifenilfosfina), e principalmente devido ao sinal em - 9,69 ppm característico do hidreto ligado ao ródio, confirmando assim a existência da ligação Rh-H.

3.3 Reações de Hidroformilação

As reações de hidroformilação do (*R*)-limoneno e do óleo de rícino foram realizadas em um reator de aço inoxidável com 100 mL de capacidade interna, fazendo uso de agitação magnética e na ausência de solvente. Em uma reação típica, o substrato (7,00 g, 51,4 mmol), o precursor catalítico (23,0 mg, 0,0250 mmol) e o ligante (45,7 mg, 0,174 mmol) foram transferidos para o reator, o qual foi selado e purgado três vezes com a mistura gasosa de síntese, consistida de monóxido de carbono e hidrogênio na proporção de 2:1. Em seguida, o reator foi pressurizado com essa mistura gasosa a 40 bar de pressão, aquecido a 100 °C utilizando-se um banho de óleo de silicone e o início do tempo reacional (6 horas) contado a partir do momento em que a temperatura da mistura chega a tal valor, medida com o auxílio de um termopar adaptado ao reator.

As reações catalíticas foram finalizadas pelo resfriamento do reator à temperatura ambiente, com um auxílio de um banho de água corrente e posterior despressurização. Por fim, para fins de remoção de ródio e trifenilfosfina, a mistura passou por uma coluna de sílica-gel (cujo eluente foi uma mistura 4:1 de hexano e acetato de etila), e o produto, uma mistura da olefina de partina e dos derivados hidrogenado e hidroformilado, foi seco sob vácuo, com alíquotas sendo retiradas para

análise de ^1H -RMN (para todos os óleos), ^{13}C -RMN e CG (somente para o derivado do (*R*)-limoneno).

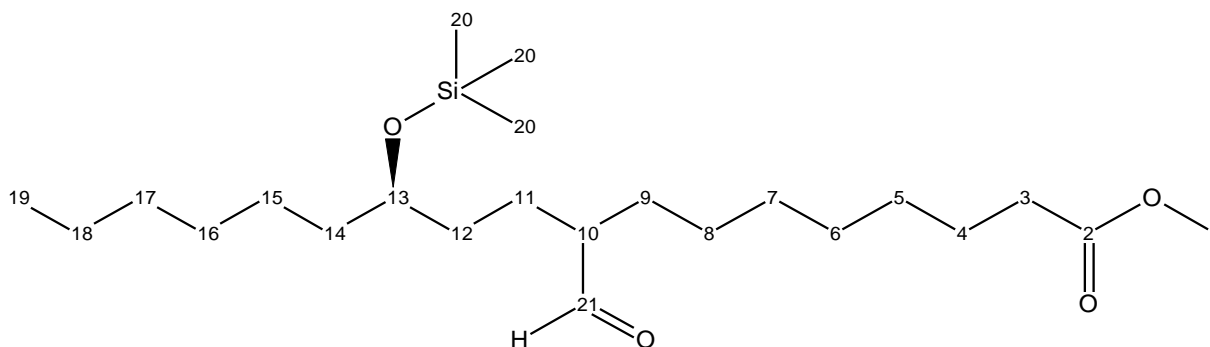


Tabela 3. Dados do ricinoleato de metila silanizado hidroformilado (RMSH).

Fórmula Molecular	Massa Molar	Aspecto	Rendimento
$\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{SiO}_4$	414,70 g/mol	Óleo amarelado	67%

Tabela 4. Resultados das análises de RMN para o ricinoleato de metila silanizado hidroformilado (RMSH).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	
H	δ (ppm)
1	3,67 (s, 3H)
3	2,30 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz)
4-8,15-18	1,28 (m, 18H)
9,11	1,61 (m, 4H)
10	1,83 (m, 1H)
12, 14	1,40 (m, 4H)
13	3,61 (m, 1H)
19	0,88 (m, 3H)
20	0,11 (m, 9H)
21	9,55 (m, 1H)

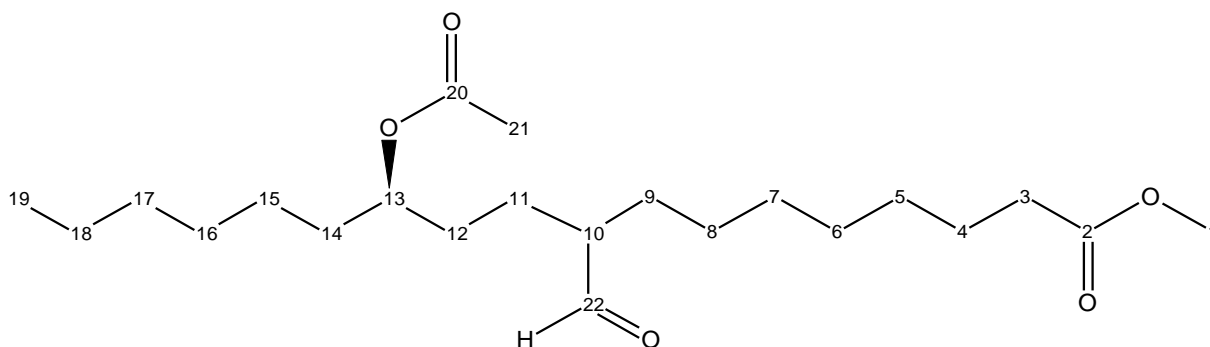


Tabela 5. Dados do ricinoleato de metila acetilado hidroformilado (RMAH).

Fórmula Molecular	Massa Molar	Aspecto	Rendimento
C ₂₂ H ₄₀ O ₅	384,55 g/mol	Óleo amarelado	89%

Tabela 6. Resultados das análises de RMN para o ricinoleato de metila acetilado hidroformilado (RMAH).

¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)	
H	δ (ppm)
1	3,66 (s, 3H)
3	2,30 (t, 2H, J = 7,5 Hz)
4,11	1,61 (m, 4H)
5-8, 14-18	1,30 (m, 18H)
9,10,12	1,50 (m, 5H)
13	4,85 (m, 1H)
19	0,87 (m, 3H)
21	2,04 (m,3H)
22	9,55 (m,1H)

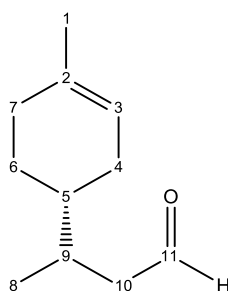


Tabela 7. Dados do limoneno hidroformilado (LH).

Fórmula Molecular	Massa Molar	Aspecto	Rendimento
C ₁₁ H ₁₈ O	166,55 g/mol	Óleo incolor	79%

Tabela 8. Resultados das análises de RMN para o limoneno hidroformilado.

¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)		¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃)	
H	δ (ppm)	C	δ (ppm)
1	1,64 (s, 3H)	1	23,4
3	5,36 (m, 1H)	2	133,9
4	1,96 (m, 2H)	3	120,4
5	1,43 (m, 1H)	4	29,1
6	1,25 (m, 1H) e 1,72 (m, 1H)	5	38,5
7	1,96 (m, 2H)	6	26,7
8	0,95 (t, 3H, J = 6,4 Hz)	7	30,7
9	1,72 (m, 1H)	8	17,1
10	2,47 (m, 1H) e 2,23 (m, 1H)	9	32,3
11	9,77 (m, 1H)	10	48,6
		11	203,1

Inicialmente, para a hidroformilação do (*R*)-limoneno, três compostos são passíveis de serem posteriormente detectados por cromatografia gasosa (CG): o produto hidroformilado (LH), o subproduto hidrogenado (L_{H2}) e o material de partida não-convertido (L). Contudo, a resposta do aparelho não é a mesma para todos os componentes da mistura pós-reacional, ou seja, a área indicada pelo CG está em função do (*R*)-limoneno (pico 1), sendo necessário calcular o *fator de resposta* para o produto hidroformilado (K_{LH}, pico 3) e do subproduto hidrogenado (K_{LH2}, pico 2), ambos calculados em relação à resposta do (*R*)-limoneno de forma empírica segundo a fórmula abaixo:

$$K_{L_i} = \frac{\frac{A_L}{M_L}}{\frac{A_{L_i}}{M_{L_i}}}$$

A_L e A_{L_i} são os números atômicos efetivos calculados a partir do valor da área registrado no CG devido à queima da molécula, M_L a massa molar do (*R*)-limoneno (136,25 g/mol) e M_{L_i} a massa molar do componente de interesse (166,25 g/mol para

o produto hidroformilado e 138,26 g/mol para o subproduto hidrogenado). Assim, conforme relatado na literatura⁴⁸ o cálculo das constantes A_i está ilustrado na tabela abaixo:

Tabela 9. Valores empíricos para os cálculos das constantes A_i .

COMPOSTO	C_A	C_O	C_C	F_A	F_O	F_C	A_i
L	6	4	0	1,0	0,95	0	9,8
L _{H2}	8	2	0	1,0	0,95	0	9,9
LH	8	2	1	1,0	0,95	0	9,9

Onde: $A_i = \sum F_i.C_i$, sendo que F_i é o fator empírico vindo da literatura e C_i o número de carbonos alifáticos (A), olefínicos (O) e carbonílicos (C), respectivamente. De posse de tais valores, os fatores de resposta para o limoneno hidroformilado (K_{LH}) e do coproduto hidrogenado (K_{LH2}) são:

$$K_{LH} = 1,208$$

$$K_{LH2} = 1,004.$$

E, a partir dos cromatogramas de cada fração (Figuras A.20 a A.23), dos fatores de resposta de cada componente e da massa de cada fração, são obtidos os resultados indicados na tabela a seguir, onde os valores das áreas contidas nesta já estão corrigidos pelos fatores de resposta calculados anteriormente.

Tabela 10. Resultados dos cromatogramas da hidroformilação do (*R*)-limoneno.

FRAÇÃO	1	2	3	4
A_L	113539	12619	21723	-
A_{LH2}	9238	2551	7108	-
A_{LH}	25807	136479	186376	229693
C_L (%)	76,4	8,3	10,1	-
C_{LH2} (%)	6,2	1,8	3,3	-
C_{LH} (%)	17,4	89,9	86,6	100
m_{FRAÇÃO} (g)	0,3884	2,8705	0,2194	2,1774
m_L (g)	0,2967	0,2389	0,0221	-
m_{LH2} (g)	0,0241	0,0482	0,0073	-
m_{LH} (g)	0,0676	2,5834	0,1900	2,1774

Onde, a partir das proporções relativas das áreas (A_i) de cada fração, é possível calcular a composição relativa (C_i) de cada componente e, partindo da massa de cada

fração ($m_{\text{FRAÇÃO}}$), é determinada a massa de cada componente (m_i). Por fim, a partir das quantidades mássicas acima convertidas em número de mols, determina-se os demais parâmetros necessários à reação: conversão (c_i), seletividade (s_i) e rendimento (τ_i), onde:

$$c_i = \frac{n_{\text{INICIAL}}^i - n_{\text{SEM REAGIR}}^i}{n_{\text{INICIAL}}^i} \quad s_i = \frac{n_i}{n_{\text{TOTAL}}} \quad \tau_i = c_i \cdot s_i$$

Tabela 11. Resultados de seletividade e rendimento da hidroformilação do (*R*)-limoneno, com conversão de 92%.

COMPONENTE	L	L _{H2}	LH
m_{TOTAL} (g)	0,5577	0,0796	5,0184
s_i (%)	-	2	86
RENDIMENTO	-	2	79

3.4 Reação de Morita-Baylis-Hillman

Em um frasco schlenk é adicionado, sob atmosfera inerte, o óleo hidroformilado (n mmol) e o DABCO (n mmol). Imediatamente depois, é adicionado à solução o acrilato de metila (ou acrilonitrila, 3,5 n mmol) a temperatura ambiente e sob agitação por 3 dias.

Após este período, a mistura passou por uma coluna de sílica-gel em um eluente constituído de hexano e acetato de etila (4:1), obtendo-se, após secagem em linha de vácuo, o produto puro. Por fim, todos os adutos de MBH foram caracterizados por IV, CHN, ¹H-RMN e ¹³C-RMN, confirmando as estruturas propostas.

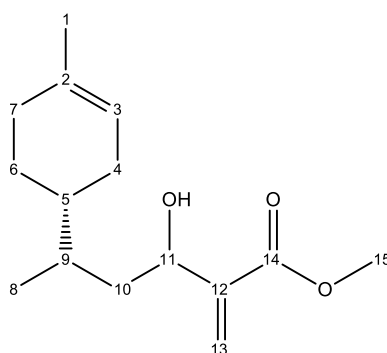


Tabela 12. Dados do aduto 1 (esterificado).

Fórmula Molecular	Massa Molar	Aspecto	Rendimento
-------------------	-------------	---------	------------

$C_{15}H_{24}O_3$	252,35 g/mol	Óleo incolor	32%
-------------------	--------------	--------------	-----

Principais bandas no infravermelho (Transmitância, $\nu_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$): 3482, 2918, 1718, 1676, 1653.

Tabela 13. Resultados da análise elementar (CHN) para o aduto 1.

ELEMENTO QUÍMICO	C	H	O
Valor Teórico	71,39%	9,59%	19,02%
Valor Experimental	70,83%	9,44%	19,73%

Tabela 14. Resultados das análises de RMN para o aduto 1.

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$)		^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$)	
H	δ (ppm)	C	δ (ppm)
1	1,63 (s, 3H)	1	23,4
3	5,37 (m, 1H)	2	133,9
4	1,95 (m, 2H)	3	120,9
5	1,43 (m, 1H)	4	29,1
6	1,43 (m, 1H) e 1,68 (m, 1H)	5	39,1
7	1,68 (m, 2H)	6	25,5
8	0,89 (m, 3H)	7	30,8
9	1,43 (m, 1H)	8	16,0
10	1,95 (m, 1H) e 2,47 (m, 1H)	9	33,4
11	4,47 (m, 1H)	10	40,9
13	5,82 (m, 1H) e 6,27 (m, 1H)	11	69,3
15	3,78 (s, 3H)	12	143,5
		13	124,4
		14	167,0
		15	51,9

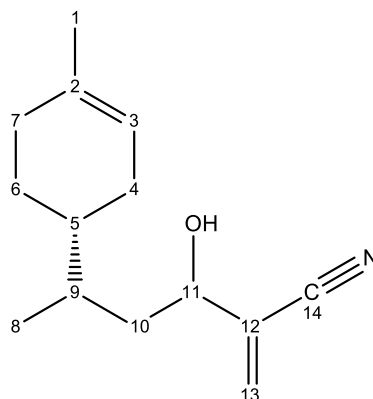


Tabela 15. Dados do aduto 2 (nitrilado).

Fórmula Molecular	Massa Molar	Aspecto	Rendimento
C ₁₄ H ₂₁ NO	219,33 g/mol	Óleo amarelado	95%

Principais bandas no infravermelho (Transmitância, $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹): 3447, 2918, 2226, 1684, 1653.

Tabela 16. Resultados da análise elementar (CHN) para o aduto 2.

ELEMENTO QUÍMICO	C	H	N	O
Valor Teórico	76,67%	9,65%	6,39%	7,29%
Valor Experimental	74,29%	9,15%	8,17%	8,39%

Tabela 17. Resultados das análises de RMN para o aduto 2.

¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)		¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃)	
H	δ (ppm)	C	δ (ppm)
1	1,64 (s, 3H)	1	23,4
3	5,37 (m, 1H)	2	134,0
4	1,96 (m, 2H)	3	120,7
5	1,25 (m, 1H)	4	29,1
6	1,25 (m, 1H) e 1,68 (m, 1H)	5	38,9
7	1,82 (m, 2H)	6	25,4
8	0,92 (m, 3H)	7	30,7
9	1,25 (m, 1H)	8	15,7
10	1,96 (m, 2H)	9	33,2
11	4,31 (m, 1H)	10	40,2
13	5,97 (m, 2H)	11	70,2

12	127,7
13	129,5
14	117,3

3.5 Rota Sintética do Óleo de Rícino

3.5.1 Reação de Transesterificação

Em um balão de fundo redondo foram adicionados o óleo de rícino (15 g, 16,80 mmol), metanol (200 mL, 4,93 mol) e ácido sulfúrico P.A. (2 mL, 37,50 mmol). A mistura permaneceu sob forte agitação e refluxo por 4 horas.

Após atingir a temperatura ambiente, uma solução saturada de cloreto de sódio (2 mL) foi adicionada à solução e a fase orgânica extraída com éter etílico (5x50 mL). As fases etéreas foram unidas e lavadas com água destilada. Por fim, a solução foi seca com sal anidro (CaCl_2), filtrada, concentrada em evaporador rotatório e seca em linha de vácuo. O éster obtido foi analisado por $^1\text{H-RMN}$ e $^{13}\text{C-RMN}$.

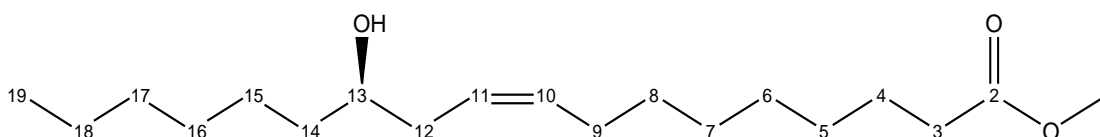


Tabela 18. Dados do ricinoleato de metila (RM).

Fórmula Molecular	Massa Molar	Aspecto	Rendimento
$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_3$	312,49 g/mol	Óleo amarelado	86%

Tabela 19. Resultados das análises de RMN para o ricinoleato de metila (RM).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3)		$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3)	
H	δ (ppm)	C	δ (ppm)
1	3,67 (s, 3H)	1	51,5
3	2,31 (t, 2H, J = 7,6 Hz)	2	174,4
4	1,62 (m, 2H)	3	35,4
5-8, 15-18	1,31 (m, 16H)	4	29,6
9	1,47 (m, 2H)	5	29,1
10	5,43 (m, 1H)	6	25,7
11	5,54 (m, 1H)	7	29,1

12	2,04 (dd, 2H, $J_1 = 15,7$ Hz e $J_2 = 6,8$ Hz)	8	29,1
13	3,62 (p, 1H, $J = 6,0$ Hz)	9	31,9
14	2,21 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz)	10	125,2
19	0,89 (m, 3H)	11	133,4
		12	36,9
		13	71,5
		14	34,1
		15	29,4
		16	27,4
		17	24,9
		18	22,6
		19	14,1

3.5.2 Reação de Proteção do Ricinoleato de Metila – Mesilação

Em um schlenk foram adicionados 1,00 g do ricinoleato de metila (3,20 mmol), 0,405 g (4,00 mmol) de trietilamina e 5 mL de diclorometano. Em um funil de separação é adicionado 0,458 g (4,00 mmol) em 2 mL de diclorometano. É adicionado gota a gota o volume do funil ao schlenk imerso em banho de gelo, com agitação vigorosa por 2 horas.

Após este período, a solução é posta em refrigeração a 0 °C por um dia (para deposição do sal de amônio), com posterior lavagem e filtração com éter etílico, e novamente posta sob refrigeração por um dia. Após nova filtração, a amostra passa por uma coluna de separação com sílica-gel como fase estacionária e e hexano: acetato de etila (6:1) como fase móvel, obtendo-se um óleo que foi, por fim, caracterizado ^1H -RMN e ^{13}C -RMN.

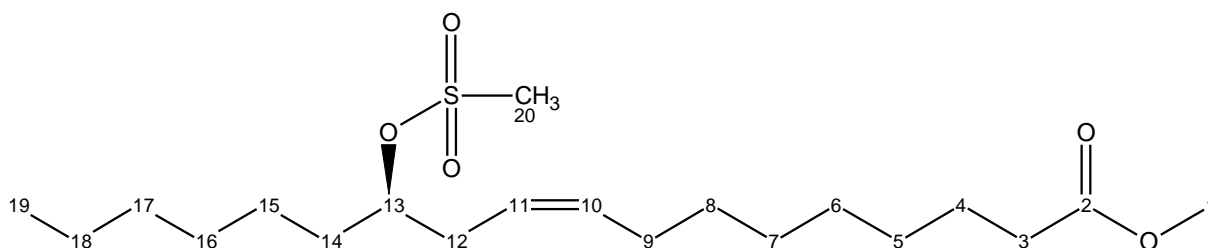


Tabela 20. Dados do ricinoleato de metila mesilado (RMM).

Fórmula Molecular	Massa Molar	Aspecto	Rendimento
C ₂₀ H ₃₈ SO ₅	390,58 g/mol	Óleo amarelado	93%

Tabela 21. Resultados das análises de RMN para o ricinoleato de metila mesilado.

¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)		¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃)	
H	δ (ppm)	C	δ (ppm)
1	3,67 (s, 3H)	1	51,5
3	2,30 (t, 2H, <i>J</i> = 7,6 Hz)	2	174,2
4	1,62 (m, 2H)	3	34,1
5-9, 15-18	1,31 (m, 16H)	4	29,4
10	5,38 (m, 1H)	5, 7, 8	29,1
11	5,54 (m, 1H)		
12	2,03 (dd, 2H, <i>J</i> ¹ = 6,9 Hz e <i>J</i> ³ = 15,6 Hz)	6	25,0
13	3,69 (q, 1H, <i>J</i> = 5,7 Hz)	9	31,7
14	2,47 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz)	10	123,0
19	0,88 (t, 3H, <i>J</i> = 6,6 Hz)	11	133,8
20	2,99 (s, 3H)	12	34,2
		13	83,7
		14	32,5
		15	28,9
		16	27,4
		17	24,9
		18	22,5
		19	14,0
		20	38,7

3.5.3 Reação de Proteção do Ricinoleato de Metila – Silanização

Em um balão-schlenk de 100 mL foram adicionados 3,70 g (9,62 mmol) de ricinoleato de metila, 15 mL de diclorometano seco, 1,90 mL (13,6 mmol) de trietilamina e 1,70 mL (13,5 mmol) de clorotrimetilsilano. A mistura permaneceu sob forte agitação a 40 °C por 6 horas.

Após este tempo, a solução é posta num funil de separação, junto com 15 mL de diclorometano e lavando a fase orgânica resultante com água (5x20 mL). Posteriormente é feita a secagem com sal anidro (Na_2CO_3) e filtragem da solução com posterior rotaevaporação. Por fim, é feita a caracterização por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN do óleo amarelado obtido ao fim do processo, confirmando a produção deste.

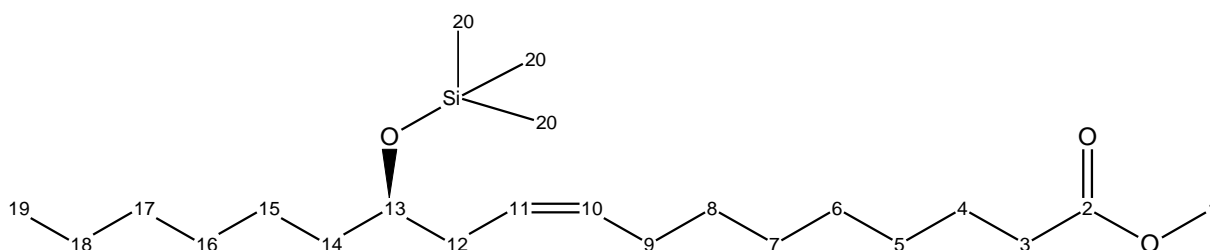


Tabela 22. Dados do ricinoleato de metila silanizado (RMS).

Fórmula Molecular	Massa Molar	Aspecto	Rendimento
$\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{SiO}_3$	384,68 g/mol	Óleo amarelado	90%

Tabela 23. Resultados das análises de RMN para o ricinoleato de metila silanizado.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)		^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	
H	δ (ppm)	C	δ (ppm)
1	3,66 (s, 3H)	1	51,4
3	2,30 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz)	2	174,3
4	1,60 (m, 2H)	3	34,1
5-9, 15-18	1,30 (m, 16H)	4	29,6
10, 11	5,42 (m, 2H)	5, 7	29,1
12	2,01 (dd, 2H, $J^1 = 6,8$ Hz e $J^3 = 15,8$ Hz)	6	25,8
13	3,62 (q, 1H, $J = 5,9$ Hz)	8	29,2
14	2,18 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz)	9	31,9
19	0,88 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz)	10	125,9
20	0,11 (s, 9H)	11	131,6
		12	36,9
		13	72,3
		14	35,6

15	29,4
16	27,4
17	24,9
18	22,6
19	14,1
20	0,4

3.5.4 Reação de Proteção do Ricinoleato de Metila - Acetilação

Em um balão-schlenk de 100 mL foram adicionados 6,00 g (19,2 mmol) do ricinoleato de metila, 3,10 mL (38,4 mmol) de piridina e 2,40 mL (25,4 mmol) de anidrido acético. A mistura permaneceu sob forte agitação a temperatura ambiente por 3 horas.

Após este tempo, a solução foi posta num funil de separação, junto com 20 mL de hexano. Em seguida a fase orgânica resultante foi separada e lavada com água (6x10 mL). Após esta etapa, foi feita a secagem com sal anidro (Na_2CO_3) e filtração da solução com posterior rotaevaporação. Por fim, foi feita a cromatografia em coluna de sílica-gel com uma mistura de hexano e acetato de etila (6:1) como eluente, obtendo-se um óleo amarelado após a secagem em linha de vácuo e este caracterizado por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN.

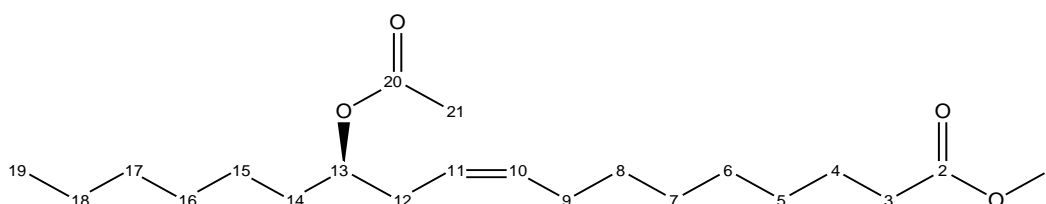


Tabela 24. Dados do ricinoleato de metila acetilado (RMA).

Fórmula Molecular	Massa Molar	Aspecto	Rendimento
$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_4$	354,53 g/mol	Óleo amarelado	91%

Tabela 25. Resultados das análises de RMN para o ricinoleato de metila acetilado.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)		^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	
H	δ (ppm)	C	δ (ppm)
1	3,67 (s, 3H)	1	51,4

3, 14	2,30 (m, 4H)	2	174,3
4	1,62 (t, 2H, J = 7,2 Hz)	3	33,6
5-8, 15-18	1,30 (m, 16H)	4	29,5
9	1,52 (dd, 2H, J ₁ = 16,4 Hz e J ₂ = 6,5 Hz)	5	29,1
10	5,43 (m, 1H)	6	25,4
11	5,54 (m, 1H)	7	29,1
12, 21	2,03 (m, 5H)	8	29,2
13	4,87 (p, 1H, J = 6,3 Hz)	9	31,8
19	0,88 (m, 3H)	10	124,3
		11	132,6
		12	34,1
		13	74,0
		14	31,9
		15	29,2
		16	27,3
		17	24,9
		18	22,6
		19	14,1
		20	170,8
		21	21,3

3.6 Metodologias de Avaliação de Atividade Biológica

Para a avaliação da atividade biológica dos compostos gerados neste trabalho, amostras dos adutos 1 e 2 derivados do (*R*)-limoneno foram enviadas ao Laboratório do professor Celso Nakamura da Universidade Estadual de Maringá, e lá a verificação do potencial bioativo foi feita diante de três grandes grupos de patógenos: protozoários, células tumorais e outros microorganismos (como fungos e bactérias).

Assim, para cada grupo de patógenos citados acima, uma metodologia foi adotada, a fim de se determinar a qual grupo os adutos produzidos possuem a maior atividade biológica e o maior potencial de combater tais males.

3.6.1 Avaliação de Atividade Antiprotozoária

Promastigotas de *Leishmania amazonensis* em fase log de crescimento (48 horas) e epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* (96 horas), foram dispensadas na concentração de 1×10^6 células/mL em placas estéreis de 96 poços, na presença de concentrações crescentes dos compostos (1 a 500 $\mu\text{g/mL}$). Após incubação de 72 horas a 25 °C ou 96 horas a 28 °C, para promastigotas e epimastigotas, respectivamente, a atividade foi determinada por meio da metodologia de redução do XTT (2,3-Bis-(2-Metoxi-4-Nitro-5-Sulfofenil)-2H-Tetrazólio-5-Carboxanilida).

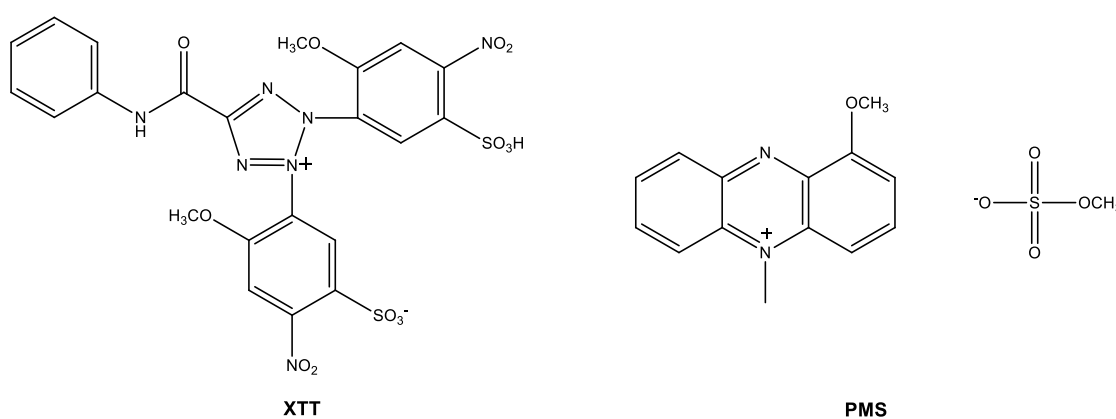


Figura 8. Estruturas do XTT e do PMS, respectivamente.

Para isso, foram adicionados 50 μL /poço de uma solução de XTT (0,5 mg/mL) em PMS (Metilsulfato de 1-Metoxi-5-metilfenazínio, 0,06 mg/mL) e incubados na ausência de luz, a 25 ou 28 °C conforme o parasito. Após 4 horas, foi realizada leitura em espectrofotômetro a 450 nm. A média dos resultados de três experimentos independentes foram plotados em um gráfico relacionando concentração do composto e porcentagem de inibição do crescimento, para cálculo da concentração capaz de inibir 50% do crescimento do parasito em relação ao controle (IC_{50})⁴⁴.

3.6.2 Avaliação de Atividade Antitumoral

Para a avaliação da atividade citotóxica, uma suspensão de células HT-29 (carcinoma de cólon), HeLa (carcinoma cervical), PC-3 (carcinoma de próstata) e HaCaT (queratinócitos humanos imortalizados) na concentração de $2,5 \times 10^5$ células/mL, foi dispensada em placa estéril de 96 poços e incubados por 24 horas, a 37°C e 5% de tensão de CO_2 . Após esse período, necessário para a adesão e multiplicação das células nos poços, o sobrenadante foi desprezado e foram

adicionadas concentrações crescentes das substâncias a serem testadas (1 a 500 µg/mL).

Os resultados foram obtidos, após 48 horas de incubação nas mesmas condições citadas anteriormente, por meio da metodologia de redução do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5difeniltetrazólio). Para isso, o meio de cultura foi retirado e os poços foram lavados com PBS (solução salina tamponada com fosfato), sendo adicionado, posteriormente, 50 µL de MTT (2 mg/mL em PBS) e incubados na ausência de luz, a 37 °C. Após 4 horas, foram adicionados 150 µL de DMSO, a fim de solubilizar os cristais de formaram, provenientes do MTT metabolizado pelas enzimas mitocondriais das células viáveis, seguindo-se da leitura em espectrofotômetro a 570 nm. A média dos resultados de três experimentos independentes foram plotados em um gráfico relacionando concentração do composto e a porcentagem de contaminação celular, para cálculo da concentração na qual 50% das células estão contaminadas com o carcinoma em questão, sempre em relação a uma amostra controle (CC₅₀)⁴⁵.

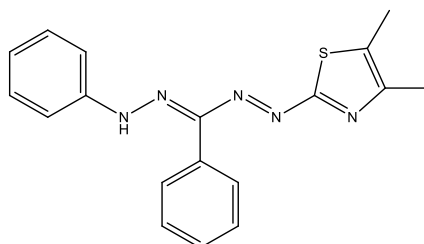


Figura 9. Estrutura do MTT.

3.6.3 Avaliação da Atividade Antimicrobiana e Antifúngica

Os microorganismos utilizados nos ensaios foram as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, cultivados em Caldo Mueller Hinton (CMH) a 37 °C. Nos ensaios também foi utilizada a levedura *Candida albicans* e *Candida tropicalis*, cultivadas em Caldo Saboraud Dextrose (CSD) a 37 °C. Antes de cada experimento os micro-organismos foram cultivados nos respectivos caldos a 37 °C durante 24 horas.

Para a avaliação da atividade microbiana, foram utilizadas placas de 96 poços, nas quais foram distribuídos 100 µL de CMH em cada poço, acrescentado, em seguida, 100 µL dos compostos diluídos em CMH na concentração de 2000 µg/ml (para ficar 1000 µg/ml no primeiro poço), prosseguindo diluição seriada (1:2),

homogeneizando e transferindo 100 μL para o poço seguinte até o último poço. As suspensões microbianas foram padronizadas em salina de NaCl 0,9% (m/v), diluídas 1:10 em CMH e por fim acrescentados 5 μL do inóculo em cada poço da placa. Foi realizado também controle positivo (poços sem composto) e controle negativo (poços sem extrato e inóculo). As placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas.

Já para as leveduras, o MIC (Concentração Mínima de Inibição) foi determinado da mesma forma, diferindo-se pelo uso de meio de cultura Rosewell Park Memorial Institute (RPMI) 1640, pH 7,0, tamponado com 0,165 mol/L de tampão ácido 3-(N-morfolino)propanossulfônico (MOPS) e as suspensões microbianas foram padronizadas em diluição 1:100 e, em seguida, acrescentados 5 μL em cada poço das placas e incubadas a 37 °C por 48 horas.

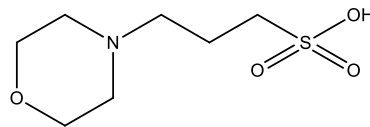


Figura 10. Estrutura do MOPS.

Após os períodos de incubação, a determinação da Concentração Bactericida e Fungicida Mínima (MBC e MFC), foi realizada através da técnica do subcultivo em Agar Muller Hinton e Agar Sabouraud para bactérias e leveduras, respectivamente. Para isso, retirou-se 10 μL de cada poço onde houve inibição do crescimento e um controle positivo (poço com crescimento visível), e transferiu para a placa de ágar, incubando a 37 °C por 24 horas.

O MIC é definido como a menor concentração de um agente suficiente para inibir o crescimento visível do micro-organismo empregado no teste de sensibilidade. A concentração bactericida ou fungicida mínima (MBC ou MFC) é a menor concentração que resulta na morte microbiana. Para a análise dos resultados, a atividade antimicrobiana foi considerada boa para MIC menor que 100 $\mu\text{g/mL}$; moderada para MIC entre 100 e 500 $\mu\text{g/mL}$; fraca para MIC entre 500 e 1000 $\mu\text{g/mL}$ e inativo se MIC for maior que 1000 $\mu\text{g/mL}$ ⁴⁶.

4 Resultados e Discussão

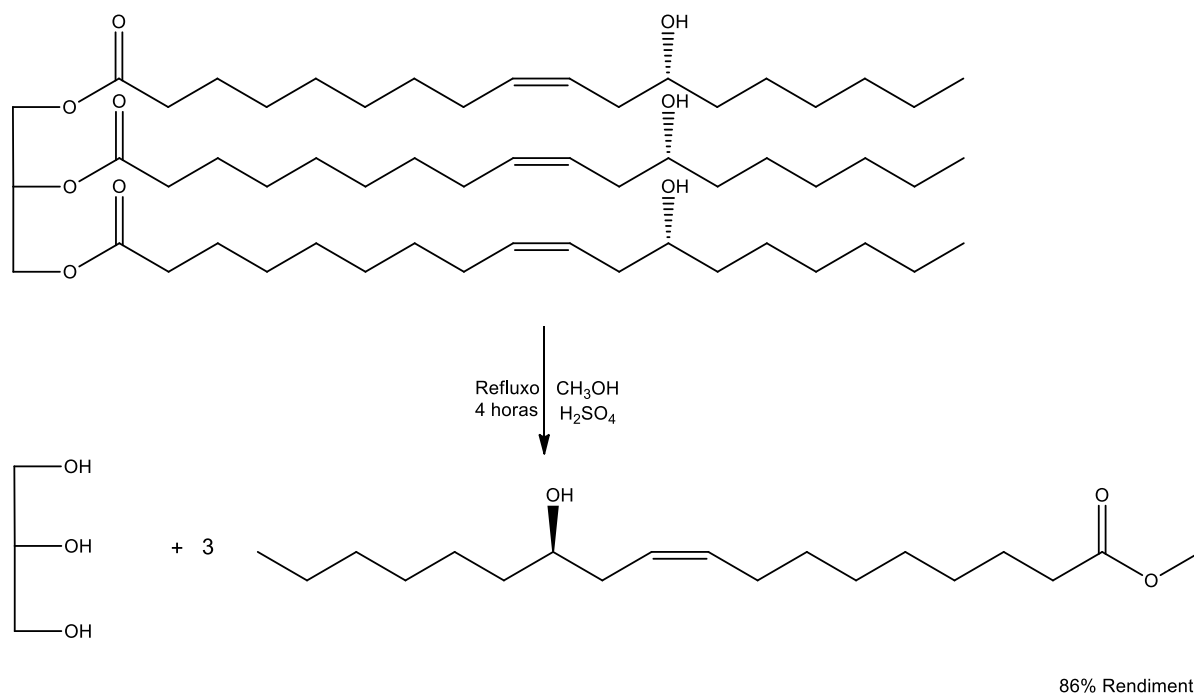
4.1 Óleo de Rícino

4.1.1 Transesterificação do Óleo de Rícino

O óleo de rícino é um triglicerídeo quimicamente formado por uma molécula de glicerol esterificado a três longas cadeias carbônicas. A principal destas cadeias é um ácido insaturado e hidroxilado, o ácido 12-hidroxi-octadec-9-enoico, mais conhecido como ácido ricinoleico, cuja composição no óleo de rícino é cerca de 87%⁴⁷.

Assim sendo, através da reação de transesterificação do óleo de rícino com metanol em meio ácido e sob refluxo, foi produzido o ricinoleato de metila, cujo rendimento foi de 86% (bem próximo aos 87% relatados na literatura⁴⁷). Além disso, a fim de caracterizar o produto desejado, foram obtidos os espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C do ricinoleato de metila, evidenciando, assim, a formação deste.

A partir dos sinais devidamente atribuídos e da comparação destes com os encontrados na literatura¹, foi possível comprovar a síntese deste composto, com elevado rendimento e pureza (Tabela 10).

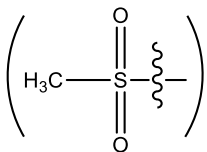
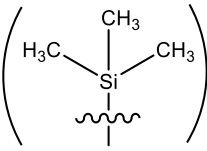
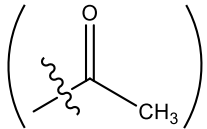


Esquema 19. Reação de transesterificação do óleo de rícino.

4.1.2 Reação de Proteção do Ricinoleato de Metila

Como relatado anteriormente, a fim de evitar a formação de compostos pirânicos/furânicos via acetalização intramolecular (Esquema 7), é necessária uma reação de proteção anterior à hidroformilação, preservando, assim, o grupo formila para uma futura reação de Morita-Baylis-Hillman. Para tal, diversos grupos protetores foram testados, verificando posteriormente, via $^1\text{H-RMN}$ e $^{13}\text{C-RMN}$, se tais grupos resistiam às reações que se seguiam.

Tabela 26. Grupos protetores utilizados e resultados obtidos.

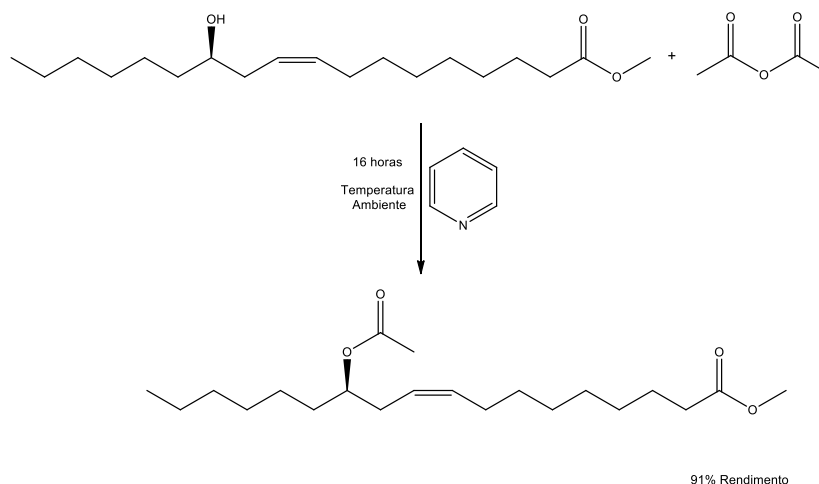
GRUPO FUNCIONAL	RENDIMENTO	PÓS-REAÇÃO DE HIDROFORMILAÇÃO	PÓS-REAÇÃO DE MBH
Mesil 	93%	Formação de derivados mais insaturados	-
Trimetilsilil 	90%	Permaneceu na estrutura	Formação de derivados pirânicos/furânicos
Acetil 	91%	Permaneceu na estrutura	Permaneceu na estrutura

O primeiro grupo protetor pensado foi o grupo mesila, sendo a razão principal para o seu uso foi o fato de este ser aparentemente um ótimo grupo abandonador, sendo possível de se recuperar facilmente o grupo hidroxila ao final do processo via hidrólise ácida. Contudo, foi verificado através de $^1\text{H-RMN}$ que, na reação de hidroformilação, a reação preferencial foi a eliminação do grupo mesila juntamente com o oxigênio que outrora fora constituinte da hidroxila do ricinoleato de metila, com a formação de mais insaturações e demonstrando que o grupo mesila não pode ser usado como grupo protetor. Tais conclusões foram tiradas devido ao desaparecimento

do sinal da metila ligada ao enxofre em 3,0 ppm, sem restituição da hidroxila (sinal verificável em 4,7 ppm) e com o aparecimento de um sinal em 5,4 ppm (típico de tais derivados^{3,1}). Os espectros do ricinoleato de metila mesilado e do produto pós-hidroformilação encontram-se nos anexos deste trabalho (Figuras A.3 e A.4).

Após a obtenção de tais resultados, a reação de proteção passou a ser feita empregando-se o grupo protetor trimetilsilil, com excelentes rendimentos. Além disso, verificou-se a partir do espectro de ¹H-RMN que, após a reação de hidroformilação, houve a formação do produto de interesse, ou seja, o grupo protetor permaneceu ligado à estrutura ricinoleica e o grupo formila foi efetivamente gerado. Contudo, também a partir de espectros de ¹H-RMN, foi possível concluir que o grupo protetor não resistiu à reação de Morita-Baylis-Hillman e houve a formação dos mesmos derivados pirânicos/furânicos (surgimento de sinais em 5,2 ppm), possivelmente devido ao meio básico exercido pela trietilamina, usada como catalisador na reação, que acaba por regenerar a hidroxila e esta, por consequência, ataca o grupo formila, produzindo novamente tais derivados. Os espectros do ricinoleato de metila silanizado (RMS), do seu derivado hidroformilado (RMSH) e do produto pós-reação de MBH encontram-se também como anexos a este trabalho (Figuras A.5, A.6 e A.7).

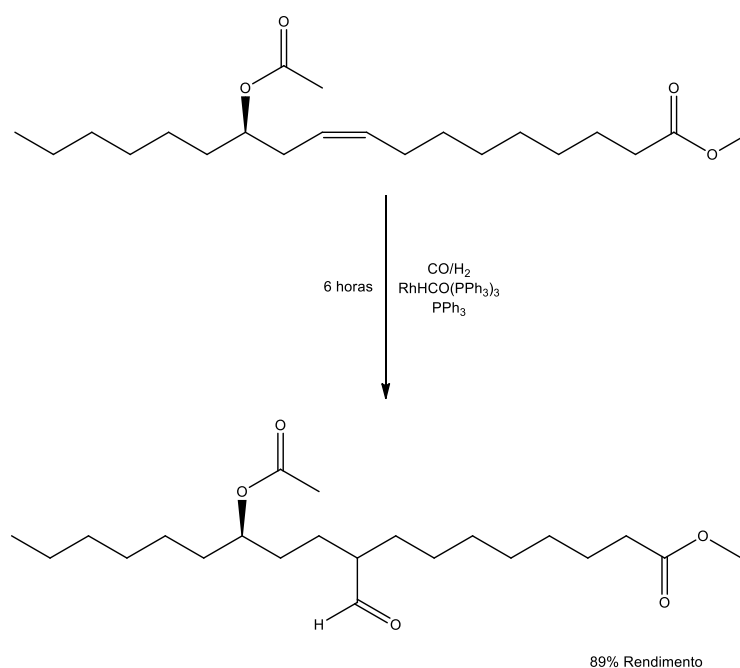
Por fim, foi testado também o grupo acetil como grupo protetor, a fim de verificar se ele resistiria tanto à reação de hidroformilação quanto ao meio básico da reação de MBH. Com 91% de rendimento, o ricinoleato de metila acetilado (RMA) foi produzido conforme a reação a seguir. Ao final desta, através de ¹H-RMN e ¹³C-RMN (Figuras A.8 e A.9), foi comprovada a formação do RMA, conforme a Tabela 3 ilustra.



Esquema 20. Reação de proteção (acetilação) do ricinoleato de metila.

4.1.3 Reação de Hidroformilação do Óleo Protegido

Após a reação de acetilação do ricinoleato de metila, a reação com o óleo protegido (RMA) procedeu conforme o Esquema 22, onde a proporção molar de duplas em relação à quantidade de trifenilfosfina e complexo foi de cerca de 2000:10:1.



Esquema 21. Reação de hidroformilação do ricinoleato de metila acetilado (para simplificar, somente um regioisômero é mostrado).

Com rendimento de 89%, a reação de hidroformilação mostrou-se de fato uma ótima opção para a geração de grupos formila em derivados de óleos vegetais. Contudo, a formação dos dois isômeros de posição possíveis foi verificada (formação do grupo formila no carbono 11) via ¹³C-RMN, ou seja, o esquema acima trata-se de uma representação do que é formado via hidroformilação. Além disso, foi observado que, além de não ser necessário o uso de qualquer solvente, é possível realizar a reação com uma faixa ampla de óleo protegido como material de partida, podendo utilizar desde 2,0 g até 7,5 g de substrato, evidenciando a versatilidade do sistema utilizado na síntese.

Por fim, através de espectros de RMN de hidrogênio, foi possível confirmar a síntese do composto proposto, conforme as Figuras A.10 e a Tabela 3:

Com relação ao espectro de carbono-13 do RMAH, também anexado a este trabalho (Figura A.11) é possível fazer uma observação interessante: como ilustrado

anteriormente (Esquema 5), a hidroformilação consiste de uma adição de um grupo formila e um átomo de hidrogênio a uma olefina. Contudo, inicialmente, não há qualquer regiosseletividade na reação, visto que a formila pode ser adicionada a qualquer um dos carbonos olefínicos. Entretanto, é possível observar regiosseletividade na hidroformilação quando os grupos vizinhos a cada carbono olefínico diferem-se fortemente com relação ao seu volume, ou seja, se um grupo volumoso está mais próximo a um dado carbono olefínico, a formila gerada pela hidroformilação será formada preferencialmente no outro carbono olefínico vizinho a este, mais distante deste grupo volumoso (no caso, o grupo protetor acetil).

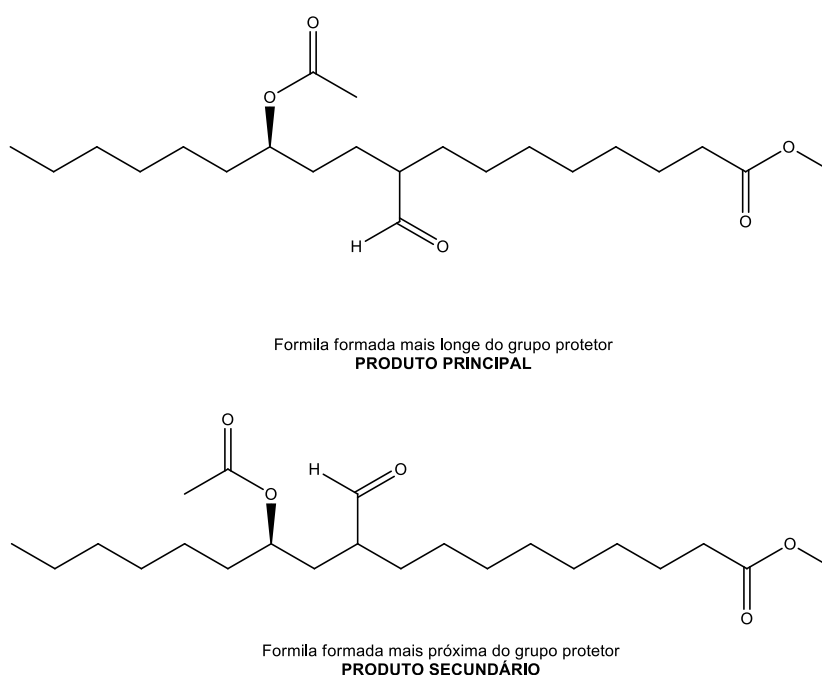


Figura 11. Regiosseletividade observada para o ricinoleato de metila acetilado

Assim sendo, via ^{13}C -RMN, é possível observar que vários sinais (como os em 204, 170 e 74 ppm, por exemplo) foram duplicados ou até mesmo quaduplicados, e tal multiplicação pode ser explicada pelo fato de que o grupo protetor adicionado (acetil) ser volumosamente pequeno, não sendo capaz de induzir qualquer regiosseletividade. Por consequência, após a hidroformilação, são gerados dois diastereoisômeros e, em cada um deles, é gerado um novo centro estereogênico, num total de quatro produtos gerados.

Além disso, a aparente formação de somente quatro diastereoisômeros implica no fato de que a hidroformilação mostrou-se bem mais rápida que uma isomerização da dupla pois, se este fosse o caso, poderia ocorrer um processo sequencial de isomerização/hidroformilação que levaria a um número bem maior de isômeros de

aldeído, fenômeno que refletiria no espectro de ^{13}C -RMN em mais sinais na região de 205 ppm.

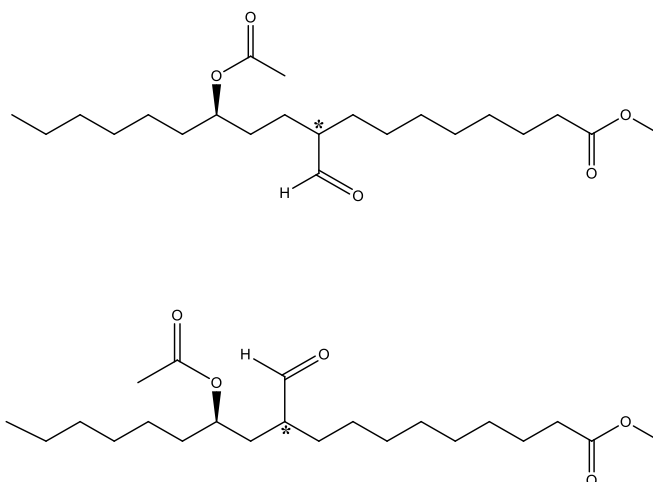
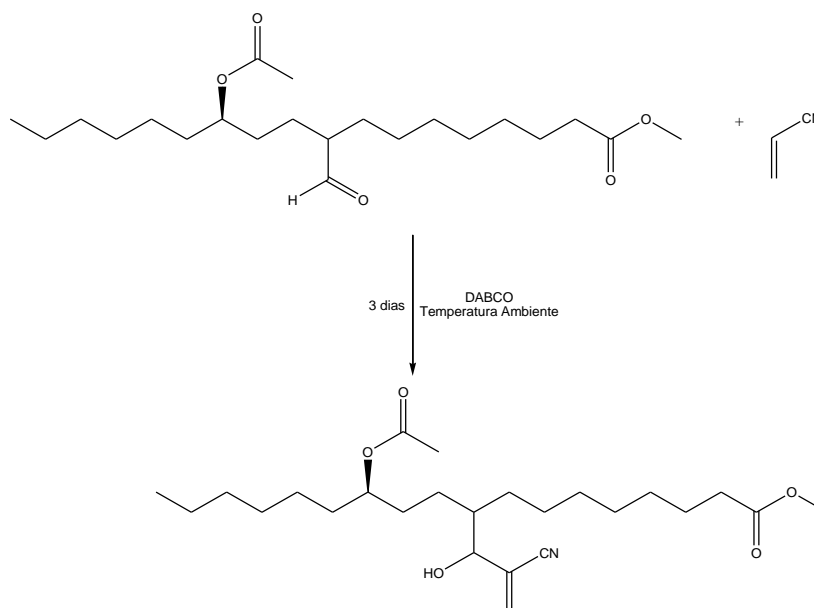


Figura 12. Os dois regioisômeros produzidos pós-hidroformilação e o novo centro quiral gerado em cada um.

4.1.4 Reação de Morita-Baylis-Hillman do Óleo Hidroformilado

Diversas tentativas foram feitas na intenção da síntese a partir da mistura de regioisômeros ilustrada acima, sempre em atmosfera inerte, tanto do aduto esterificado (Aduto 1) quanto do aduto nitrilado (Aduto 2) a partir do acrilato de metila e da acrilonitrila, respectivamente, conforme o esquema abaixo. Com relação ao Aduto 1, não houve a formação do produto desejado, verificado via ^1H -RMN, apesar das diversas alterações tentadas, como alteração na temperatura da reação, variação nas proporções de acrilato para óleo hidroformilado e também no tempo de reação.



Esquema 22. Reação de MBH do ricinoleato de metila acetilado hidroformilado.

Com relação ao aduto 2, alterações similares foram feitas e, devido à maior reatividade da acrilonitrila em relação ao acrilato de metila, foi possível detectar (via RMN-¹H) uma formação mínima do aduto desejado, com cerca de 7% de rendimento, sendo este calculado a partir da integração das áreas dos sinais em 6,05 ppm em relação ao pico de referência usado (3,67 ppm, sinal este referente à metila ligada ao grupo éster no fim da cadeia principal). Contudo, não foi possível obtê-lo puro, visto a extrema dificuldade de separá-lo do material de partida por cromatografia em coluna, cujos fatores de retenção (R_f) são muito próximos.

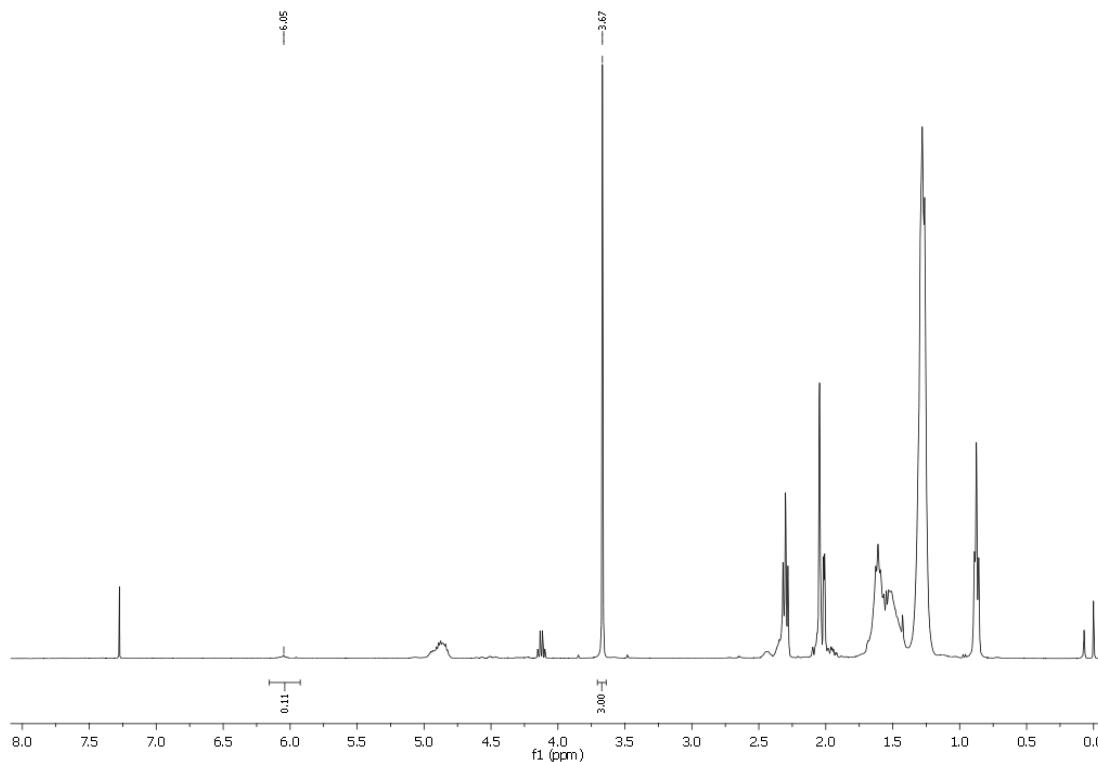


Figura 13. RMN-¹H do produto obtido pós-reação de MBH. Solvente: CDCl₃ com TMS.

Uma possível explicação para tal pode ser devido à natureza química do óleo hidroformilado – um grupo formila interno a uma longa cadeia carbônica. Como visto na proposta de mecanismo da reação de MBH (Esquema 13) a primeira etapa consiste na adição da amina terciária à acrilonitrila, sendo que no caso deste trabalho a amina usada, o DABCO, é uma de volume relativamente elevado. Por consequência, o zwitterion volumoso formado tem de se adicionar posteriormente a essa formila, e como esta encontra-se interna a longas cadeias carbônicas de ambas as extremidades, o impedimento estérico de tais cadeias dificulta consideravelmente a adição e, por consequência, a formação do aduto como um todo.

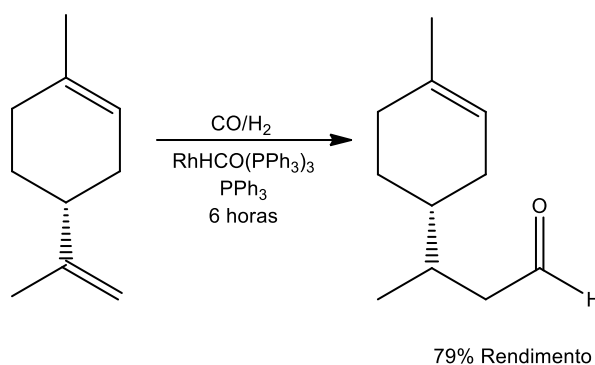
4.2 (*R*)-Limoneno

4.2.1 Hidroformilação do (*R*)-Limoneno

Visto as dificuldades na síntese dos derivados do óleo de rícino, foi sugerido a hidroformilação de outros óleos essenciais visando uma futura reação de MBH, e o material de partida escolhido foi o (*R*)-limoneno. Exclusivamente no caso da hidroformilação do (*R*)-limoneno, alguns procedimentos tiveram de ser modificados e

adaptados. Primeiramente, foi verificado que uma coluna de sílica-gel não poderia ser usada como um método de separação do produto hidroformilado (LH) do coproduto hidrogenado (L_{H_2}) e do material de partida (L), visto a reação que ocorre entre o aldeído formado e os grupos silanois da sílica, retendo o produto na coluna. Para tal, passou a ser utilizado um forno de bolas, instrumento de destilação diferencial que permite o recolhimento de diversas frações, cada qual com diferentes concentrações dos componentes da mistura. Ao todo, quatro frações foram coletadas e analisadas por CG e, assim, a concentração individual de cada componente foi determinada e, por consequência, a conversão, seletividade e rendimento da reação foram obtidos com alta precisão.

Após a determinação do rendimento da reação, foi feita a caracterização do produto, tanto por ^1H -RMN quanto por ^{13}C -RMN, a fim de confirmar a formação deste. O esquema da reação (Esquema 24) assim como as atribuições feitas a partir dos espectros (Tabela 4) ilustram a estrutura do produto obtido regioseletivamente. Isto é, o outro regioisômero possível (vindo de uma adição da formila ao carbono secundário exterior ao anel de 6 membros) não se forma devido à velocidade de reação do produto ilustrado ser muito maior, pelo fato da adição, neste caso, se suceder num carbono primário.



Esquema 23. Reação de hidroformilação do (*R*)-limoneno.

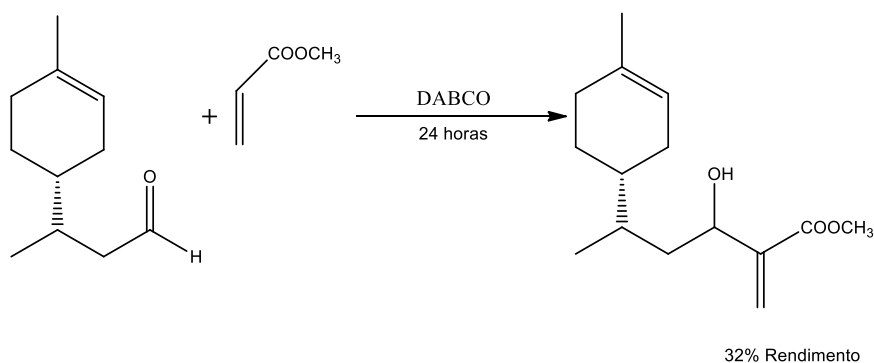
Com relação ao espectro de ^{13}C -RMN, foi verificado que todos os sinais contidos neste apareceram duplicados, e tal comportamento deve-se à formação de dois diastereoisômeros a partir da reação de hidroformilação do (*R*)-limoneno, com a geração de um novo centro estereogênico no carbono 9 e, por consequência, todos os sinais apresentam um leve desdobramento químico.

4.2.2 Reações de Morita-Baylis-Hillman do Produto Hidroformilado

De posse do produto hidroformilado, foi possível realizar diversas reações de MBH deste com os reagentes acrílicos citados anteriormente, a fim de otimizar diversos parâmetros da reação, como tempo de reação, a relação reagente acrílico/DABCO/LH, a temperatura reacional e a necessidade de atmosfera inerte.

A primeira observação feita nesta etapa do trabalho foi confirmar a necessidade do uso de atmosfera inerte para o bom andamento da reação, visto que se trata de uma reação relativamente lenta com alguns dias de duração, e como alguns reagentes são sensíveis à presença de oxigênio (no caso, o aldeído derivado do limoneno e também o DABCO) é vital um meio reacional com ausência total de gás oxigênio, para a obtenção do maior rendimento possível.

Com relação ao Aduto 1, derivado do acrilato de metila, várias tentativas foram feitas, e o rendimento médio de todas foi de 32% (Esquema 25). Contudo, importantes resultados foram obtidos. O primeiro é referente à temperatura da reação: foi observado que a temperatura ótima da reação é de cerca de 40 °C. Além disso, nesta temperatura, foi possível diminuir o tempo de reação de 3 dias para 24 horas, não sendo observado um grande ganho de rendimento em realizar a reação por mais tempo.



Esquema 24. Reação de MBH entre o limoneno hidroformilado e acrilato de metila.

Outra observação feita foi a respeito da razão molar de acrilato de metila para aldeído. Foi verificado que a razão molar citada anteriormente (3,5 vezes o número de mols de limoneno hidroformilado) é de fato a mais indicada, visto que um excesso ainda maior (5 vezes o número de mols) praticamente não altera o rendimento da reação, e uma quantidade menor de acrilato (2 vezes o número de mols do aldeído) diminui consideravelmente a velocidade da reação (possivelmente devido à menor

quantidade de alqueno ativado pelo DABCO disponível para a adição ao aldeído, como a espécie 2 do Esquema 14), além de fornecer o mesmo rendimento.

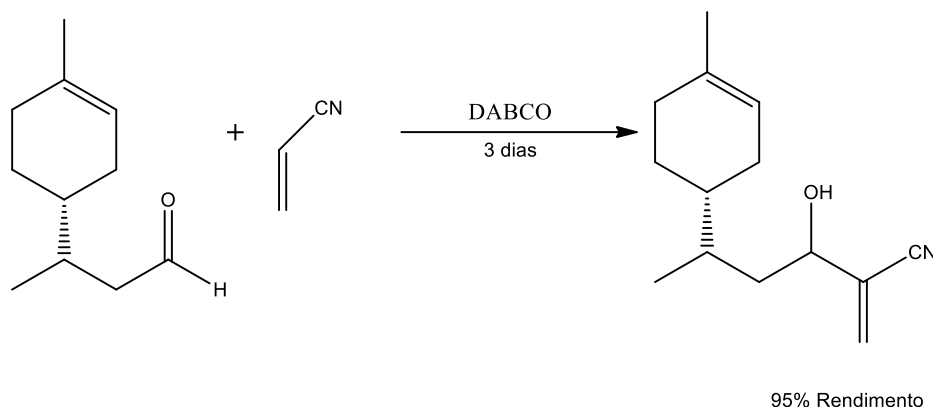
A fim de uma caracterização mais completa deste composto, foram utilizadas diversas técnicas para a confirmação de tal aduto, como CHN, IV, ^1H -RMN e ^{13}C -RMN, cujos resultados foram mostrados na página 43.

Primeiramente, com relação aos resultados da análise de CHN, vê-se certa discrepância entre os valores teóricos com os respectivos valores experimentais. Tal fato deve-se principalmente à vidraria utilizada, que não separada e preparada exclusivamente para esta análise, tendo sido usada anteriormente e, provavelmente, carregando impurezas consigo à amostra.

Já com relação ao espectro de infravermelho para o aduto em questão (Figura A.15), é possível identificar algumas bandas que confirmam o que foi proposto. Primeiramente, em aproximadamente 3500 cm^{-1} é possível identificar a banda intensa e larga de estiramento O-H de álcoois, o que está de acordo com a estrutura proposta. Além disso, as bandas em cerca de 3000 cm^{-1} (estiramento C-H de alquenos), em 1740 cm^{-1} (estiramento C=O de ésteres) em 1670 cm^{-1} (estiramento C=C de alquenos trissubstituídos) e também em 1650 cm^{-1} (estiramento C=C de um grupo vinilideno) são fortes indícios de que o composto foi mesmo obtido.

Os resultados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN seguem-se conforme tabela abaixo, corroborando para a estrutura proposta e confirmando a síntese deste. O que vale novamente ser mencionado é que, através da reação de MBH, é gerado um novo centro estereogênico (carbono 11), resultando na produção de 4 diastereoisômeros, visto que na reação anterior já havia ocorrido fenômeno similar, com a formação de um centro estereogênico (carbono 9) e formação prévia de dois diastereoisômeros; e através do espectro de ^{13}C -RMN, é possível confirmar a produção destes diastereoisômeros, visto que vários sinais aparecem quadruplicados.

Para a síntese do aduto 2 (nitrilado), as condições iniciais foram as mesmas – mesmo tempo de reação, temperatura ambiente e mesma razão molar. Contudo, os resultados foram consideravelmente melhores, com rendimento médio de 95% e com uma versatilidade bem maior, podendo realizar-se a reação variando-se razoavelmente a quantidade inicial do material de partida, desde 0,300 g até 2,50 g.



Esquema 25. Reação de MBH entre o limoneno hidroformilado e a acrilonitrila (somente um diastereoisômero é mostrado para fins de simplificação).

Assim, as seguintes condições de reação (3 dias de reação, temperatura ambiente e razão molar de 3,5 Acrilonitrila: 1 DABCO: 1 LH) foram as que forneceram os melhores resultados e, realizando-se a reação num tempo inferior a 3 dias, verificou-se um decréscimo razoável no rendimento da mesma. Além disso, foi possível concluir também que um maior excesso de acrilonitrila não diminui significativamente o tempo de reação.

De modo similar ao aduto 1, foram realizadas as mesmas caracterizações citadas anteriormente para o aduto 2, cujos resultados estão mostrados na Tabela 8.

Novamente, para as análises de CHN, vê-se também discrepância entre os valores teóricos e os experimentais. Mais uma vez, o possível uso de vidraria contaminada prejudicou os resultados desta análise, mas, apesar disso, a citação desta análise é importante no sentido de mostrar que os valores experimentais dos adutos sintetizados encontram-se não tão distantes assim dos teóricos, sendo um bom indicativo inicial da síntese destes.

Com relação a espectroscopia no infravermelho, além de algumas das bandas já citadas anteriormente, a principal diferença aqui é a presença de uma banda fraca e aguda em 2250 cm^{-1} , típica de estiramento $\text{C}\equiv\text{N}$, indicando a existência de um grupo nitrila na estrutura do composto, o que condiz com a estrutura proposta.

Com relação aos espectros de ^1H e ^{13}C -RMN, cujos resultados encontram-se abaixo, comportamento similar ao aduto 1 foi observado: a formação dos 4 diastereoisômeros, sem qualquer estereoespecificidade mas, apesar disso, a confirmação da estrutura do composto foi obtida sem maiores problemas.

4.3 Testes Biológicos

Como descrito no Procedimento Experimental, a avaliação da atividade biológica dos adutos formados a partir do (*R*)-limoneno foi dividida em três partes, de acordo com cada método disponível a cada classe de microrganismos. Com relação à avaliação da atividade antiprotozoária, os resultados obtidos para os adutos 1 (esterificado) e 2 (nitrilado) estão ilustrados na Tabela 18, onde os valores de IC₅₀ encontram-se em µg/mL, junto com o respectivo valor de desvio padrão (DP) originado das medidas feitas em triplicata.

Tabela 27. Resultados dos testes biológicos diante de espécies protozoárias.

Espécie	Promastigotas	Epimastigotas
	<i>Leishmania amazonensis</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Substâncias	IC ₅₀ (µg/mL) ± DP	IC ₅₀ (µg/mL) ± DP
Aduto 1	>500	475,0 ± 18,0
Aduto 2	>500	>500

Como visto na tabela acima, os adutos sintetizados não são ativos diante das espécies de protozoários testadas, especialmente no caso da *Leishmania amazonensis*, onde não foi possível determinar o IC₅₀ visto que a maior concentração testada foi de 500 µg/mL e, ainda sim, a porcentagem de inibição não chegou a tal patamar, ou seja, o que é possível afirmar é que o IC₅₀ está acima deste valor, mas seu valor exato é indeterminado. Contudo, para os testes realizados com as amostras contendo *Trypanosoma cruzi* foi possível determinar o IC₅₀ para o aduto 1 (475,0 µg/mL), porém seu valor ainda é considerado alto demais em comparação com as outras classes de microrganismos avaliadas neste trabalho.

A segunda classe de microrganismos testados, algumas espécies de bactérias e fungos, a situação é parecida: os adutos 1 e 2 também não são ativos diante de tais espécies, apesar do fato de ter sido possível determinar a faixa na qual o MBC do aduto 1 (esterificado) está situado para a espécie bacteriana *Staphylococcus aureus*. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 19 abaixo.

Tabela 28. Resultados dos testes biológicos diante de espécies fúngicas e bacterianas.

MICROORGANISMOS	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>
Substâncias	MBC (µg/mL)	MBC (µg/mL)	MFC (µg/mL)	MFC (µg/mL)
Aduto 1	Entre 250 e 1000	>1000	>1000	>1000
Aduto 2	>1000	>1000	>1000	>1000

Por fim, também foi avaliada uma possível atividade antitumoral de tais adutos, e aqui, sem dúvida, encontram-se os resultados mais promissores deste trabalho. A Tabela 20 relaciona as espécies de carcinoma testados com o respectivo valor de CC₅₀ obtido para cada composto.

Tabela 29. Resultados da avaliação da atividade antitumoral.

Linhagens celulares	HT-29	PC-3	HeLa	HACAT
Substâncias	CC ₅₀ (µg/mL) ±DP	CC ₅₀ (µg/mL) ±DP	CC ₅₀ (µg/mL) ±DP	CC ₅₀ (µg/mL) ±DP
Aduto 1	211,4 ± 49,1	48,0 ± 2,6	37,9 ± 6,7	53,3 ± 3,1
Aduto 2	353,0 ± 10,4	423,3 ± 20,8	351,7 ± 12,6	327,5 ± 53,0

HT-29 (carcinoma de cólon/intestino)

PC-3 (carcinoma de próstata)

HeLa (carcinoma de colo de útero/cérvix)

HACAT (célula normal, queratinócitos humanos)

A primeira observação a ser destacada dos resultados acima é que, independente da linhagem celular analisada, o aduto 1 (esterificado) é sempre mais ativo que o aduto 2 (nitrilado), sendo que em alguns casos a atividade do aduto derivado do acrilato de metila chega a ser até cerca de 9 vezes maior. Tal observação provém do fato do menor valor CC₅₀ para o aduto 1, ou seja, quanto menor este valor menor também será a quantidade de aduto necessário para produzir o efeito desejado (no caso, inibir o crescimento celular em 50%).

A segunda observação a respeito da atividade do aduto 1 frente ao carcinoma de colo de útero (HeLa), na qual o valor de CC₅₀ apresenta o menor e mais promissor resultado dos testes aqui realizados. Tal valor permite a possibilidade de futuros estudos adicionais a respeito deste aduto, como efeitos adversos deste composto no organismo e também um levantamento econômico de uma hipotética produção em massa deste.

Contudo, algumas considerações devem ser feitas. Primeiro, avaliando-se os valores de CC_{50} observados para as células normais oriundas de queratinócitos humano (HACAT) em relação aos carcinomas testados, é possível observar certa citotoxicidade dos adutos sintetizados, isto é, a margem de segurança da inibição do crescimento dos carcinomas em relação às células saudáveis é pequena, visto que os valores de CC_{50} estão na mesma ordem de grandeza.

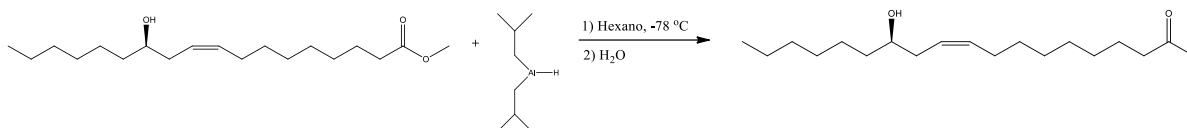
Por fim, comparando os valores obtidos neste trabalho com os da literatura, vê-se certo potencial dos adutos sintetizados neste trabalho. Para o aduto 1, o mais promissor deste trabalho, apesar de não ser tão ativo frente às linhagens celulares HT-29 quanto os compostos estudados por Martinez⁴⁹ e Riva e colaboradores⁵⁰, o aduto esterificado 1 possui atividade parecida frente às linhagens de PC-3⁵¹, indicando uma possível linha de pesquisas futuras que podem ser originadas deste trabalho.

5 Conclusão

O objetivo principal deste trabalho, verificar a viabilidade da reação de hidroformilação seguida da reação de Morita-Baylis-Hillman e a verificação da bioatividade de tais produtos, foi alcançado com sucesso. Apesar de que, para o primeiro substrato pensado (óleo de rícino), tal sequência de reações não gerou os resultados esperados, os resultados para o (*R*)-limoneno foram considerados bons e com potencial para a obtenção de uma nova série de derivados deste insumo tão comum no Brasil.

Com relação ao óleo de rícino, a razão principal para o insucesso da reação de MBH é a posição do grupo formila adicionado à molécula – interna a uma longa cadeia carbônica, onde tais cadeias laterais, pelo movimento natural de vibração e rotação das ligações na molécula de RMAH, dificultam uma aproximação do nucleófilo a esta formila. Por outro lado, se um grupo formila fosse gerado numa posição terminal, ou seja, numa das extremidades da cadeia carbônica deste substrato, tal dificuldade de aproximação seria significativamente menor, sendo inicialmente possível uma posterior reação de MBH.

Para tal, uma alternativa seria, a partir do ricinoleato de metila como substrato, realizar a redução do grupo éster para aldeído, utilizando o DIBAL-H como agente redutor em hexano. Tal síntese já é conhecida da literatura⁵² e uma subsequente reação de MBH poderia gerar uma nova série de compostos com diversas aplicações, desde moléculas com potencial bioativo até uma nova classe de surfactantes (Esquema 27).



Esquema 26. Redução do ricinoleato de metila a um derivado aldeído terminal.

Já para o (*R*)-limoneno, cujos resultados alcançaram o que foi proposto para este trabalho, conseguiu-se uma nova classe de produtos derivados de uma fonte natural tão abundante no território nacional. Além disso, o potencial de tais derivados como uma possível alternativa ao combate de células tumorais é animador e motivação para futuros trabalhos com esta proposta: reações de hidroformilação

seguida da reação de MBH voltada a moléculas oriundas de produtos encontrados na natureza.

Como perspectiva de trabalhos futuros com o (*R*)-limoneno, sugere-se a investigação desta mesma sequência de reações para outros compostos acrílicos para a reação de MBH, como metacrilatos e a acrilamida, por exemplo, produzindo novos compostos bioativos diante de diversos microrganismos. Em adição a isto, comprovada a bioatividade dos compostos sintetizados neste trabalho, um possível trabalho derivado deste seria a síntese enantiosseletiva de tais adutos, algo de grande interesse da indústria farmacêutica, tanto na hidroformilação quanto na reação de MBH, a fim de verificar se algum diastereoisômero é mais efetivo contra um determinado alvo.

Referências

- (1) Mendes, A. N. F. Hidroformilação de α -Olefinas e Ésteres Graxos Insaturados Catalisada por Complexos de Ródio: Estudo da Atividade Catalítica e de Novas Estratégias para Reciclagem do Catalisador, Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre, **2007**.
- (2) Trost, B. M. Atom Economy - A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (3).
- (3) Mendes, A. N. F.; Rosa, R. G.; Gregório, J. R. Furans and Pyrans Derivatives from the Hydroformylation of Ethyl Ricinoleate and Castor Oil. *Catalysis Communications* **2005**, *6*, 379–384.
- (4) Basavaiah, D.; Venkateswara Rao, K.; Jannapu Reddy, R. The Baylis–Hillman Reaction: A Novel Source of Attraction, Opportunities, and Challenges in Synthetic Chemistry. *Chemical Society Reviews* **2007**, *36* (10), 1581.
- (5) Pellissier, H. Recent Developments in the Asymmetric Organocatalytic Morita–Baylis–Hillman Reaction. *Tetrahedron* **2017**, *73* (20), 2831–2861.
- (6) Ravichandran, C.; Badgujar, P. C.; Gundev, P.; Upadhyay, A. Review of Toxicological Assessment of D-Limonene, a Food and Cosmetics Additive. *Food and Chemical Toxicology* **2018**, *120*, 668–680.
- (7) Igimi, H.; Tamura, R.; Toraishi, K.; Yamamoto, F.; Kataoka, A.; Ikejiri, Y.; Hisatsugu, T.; Shimura, H. Medical Dissolution of Gallstones. *Digestive Diseases and Sciences* **1991**, *36* (2), 200–208.
- (8) Scarpa, A.; Guerci, A. Various Uses of the Castor Oil Plant (*Ricinus Communis* L.) a Review. *Journal of Ethnopharmacology* **1982**, *5* (2), 117–137.
- (9) Katiyar, N. S.; Singh, A. P. Evaluation of Anti-Diarrhoeal Potential of Leaf Extracts of *Ocimum Sanctum* Linn. in Experimental Rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **2015**, *6* (11), 4804–4809.
- (10) Ogunniyi, D. Castor Oil: A Vital Industrial Raw Material. *Bioresource Technology* **2006**, *97* (9), 1086–1091.
- (11) Mensah, M. B.; Awudza, J. A. M.; O'Brien, P. Castor Oil: A Suitable Green Source of Capping Agent for Nanoparticle Syntheses and Facile Surface Functionalization. *Royal Society Open Science* **2018**, *5* (180824), 1–19.
- (12) Maróstica Júnior, M. R.; Pastore, G. M. Biotransformação de limoneno: uma revisão das principais rotas metabólicas. *Química Nova* **2007**, *30* (2), 382–387.
- (13) Yapa, A. S.; Shrestha, T. B.; Wendel, S. O.; Kalubowilage, M.; Yu, J.; Wang, H.; Pyle, M.; Basel, M. T.; Toledo, Y.; Ortega, R.; et al. Peptide Nanosponges Designed for the Delivery of Perillyl Alcohol to Glioma Cells. *ACS Applied Bio Materials* **2018**, <https://doi.org/10.1021/acsabm.8b00305>.
- (14) Miranda, K. W. E.; Mattoso, L. H. C.; Bresolin, J. D.; Hubinger, S. Z.; Medeiros, E. S.; de Oliveira, J. E. Polystyrene Bioactive Nanofibers Using Orange Oil as an Ecofriendly Solvent: Polystyrene Bioactive Nanofibers Using Orange Oil as an Ecofriendly Solvent. *Journal of Applied Polymer Science* **2019**, *136* (15), 47337.
- (15) Todaka, M.; Kowhakul, W. The Flash Points and Thermal Behaviors of Diesel Blends with Biodiesels, α -Pinene, d-Limonene and Caffeic Acid as Antioxidants. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2018**.
- (16) Frohning, C. D.; Kohlpaintner, C. W. Hydroformylation (Oxo Synthesis, Roelen Reaction). *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* **1998**, 29.

- (17) *Hydroformylation for Organic Synthesis*; Taddei, M., Mann, A., Bates, R., Eds.; Topics in current chemistry; Springer: Heidelberg; New York, **2013**.
- (18) Wilkinson, G., B., C. K. Homogeneous Hydroformylation of Alkenes with Hydridocarbonyltris-(Triphenylphosphine)Rhodium(I) as Catalyst. *Journal of Chemical Society (A)* **1970**, 2753–2764.
- (19) Moulijn, J. A.; van Leeuwen, P. W. N. M.; van Santen, R. A. *Studies in Surface Science and Catalysis: An Integrated Approach to Homogeneous, Heterogeneous and Industrial Catalysis*; **1993**.
- (20) Cotton, F. A. *Advanced Inorganic Chemistry*; **1998**.
- (21) Vanbésien, T.; Monflier, E.; Hapiot, F. Rhodium-Catalyzed One Pot Synthesis of Hydroxymethylated Triglycerides. *The Royal Society of Chemistry* **2016**, 18 (24), 6687–6694.
- (22) Frankel, E. N. Methyl 9(10)-Formylstearate by Selective Hydroformylation of Oleic Oils. *Journal of the American Oil Chemists' Society* **1971**, 48 (5), 248–253.
- (23) Rosa, R. G.; Graebin, C. S.; Eifler-Lima, V. L. One-Pot Synthesis of Secondary and Tertiary Amines from R(+)-Limonene by Tandem Hydroformylation/Reductive Amination (Hydroaminomethylation). *Catalysis Communications* **2008**, 9, 1066–1070.
- (24) Vieira, C. G.; Santos, E. N.; Gusevskaya, E. V. Synthesis of Fragrance Compounds from Acyclic Monoterpenes: Rhodium Catalyzed Hydroformylation and Tandem Hydroformylation/Acetalization of Linalool and β -Citronellene. *Applied Catalysis A: General* **2013**, 466, 208–215.
- (25) Vieira, C. G. Valorização de monoterpenos de origem natural através de processos catalíticos tandem envolvendo a reação de hidroformilação catalisada por complexos de ródio., Universidade Federal de Minas Gerais: Belo Horizonte, **2013**.
- (26) Eilbracht, P.; Bärfacker, L.; Buss, C.; Hollmann, C.; Kitsos-Rzychon, B. E.; Kranemann, C. L.; Rische, T.; Roggenbuck, R.; Schmidt, A. Tandem Reaction Sequences under Hydroformylation Conditions: New Synthetic Applications of Transition Metal Catalysis. *Chemical Reviews* **1999**, 99 (11), 3329–3366.
- (27) Furst, M. R. L.; Korkmaz, V.; Gaide, T.; Seidensticker, T.; Behr, A.; Vorholt, A. J. Tandem Reductive Hydroformylation of Castor Oil Derived Substrates and Catalyst Recycling by Selective Product Crystallization. *ChemCatChem* **2017**, 9 (23), 4319–4323.
- (28) Zhao, M.-X.; Wei, Y.; Shi, M. The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction. In *Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2011**.
- (29) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. Reaction of Acrylic Compounds. *Bull.Chem.Soc.Jpn.* **1968**, No. 41, 2815.
- (30) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. Recent Contributions from the Baylis–Hillman Reaction to Organic Chemistry. *Chemical Reviews* **2010**, 110 (9), 5447–5674.
- (31) Basavaiah, D.; Veeraraghavaiah, G. The Baylis–Hillman Reaction: A Novel Concept for Creativity in Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (1), 68–78.
- (32) McQuade, D. T.; Kristin, E. P.; Steven, J. B.; Hyun, M. J. Baylis–Hillman Mechanism: A New Interpretation in Aprotic Solvents. *Organic Letters* **2005**, 7 (1), 147–150.
- (33) Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. Reevaluation of the Mechanism of the Baylis-Hillman Reaction: Implications for Asymmetric Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 44 (11), 1706–1708.

- (34) Cantillo, D.; Kappe, C. O. A Unified Mechanistic View on the Morita–Baylis–Hillman Reaction: Computational and Experimental Investigations. *The Journal of Organic Chemistry*, **2010**, *75* (24), 8615–8626.
- (35) Plata, R. E.; Singleton, D. A. A Case Study of the Mechanism of Alcohol-Mediated Morita Baylis–Hillman Reactions. The Importance of Experimental Observations. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137* (11), 3811–3826.
- (36) Coelho, F.; Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Eberlin, M. N. Probing the Mechanism of the Baylis–Hillman Reaction by Electrospray Ionization Mass and Tandem Mass Spectrometry. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (33), 4330–4333.
- (37) Coelho, F.; Amarante, G. W.; Benassi, M.; Milagre, H. M. S.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Eberlin, M. N. Brønsted Acid Catalyzed Morita–Baylis–Hillman Reaction: A New Mechanistic View for Thioureas Revealed by ESI-MS(/MS) Monitoring and DFT Calculations. *Chemistry: A European Journal* **2009**, *15*, 12460–12469.
- (38) Neto, B. A. D.; Rodrigues, T. S.; Silva, V. H. C.; Lalli, P. M.; de Oliveira, H. C. B.; da Silva, W. A.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. Morita–Baylis–Hillman Reaction: ESI-MS(/MS) Investigation with Charge Tags and Ionic Liquid Effect Origin Revealed by DFT Calculations. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 5239–5248.
- (39) Tavares, E. C.; Rubinger, M. M. M.; Filho, E. V.; Oliveira, M. R. L.; Piló-Veloso, D.; Ellena, J.; Guilardi, S.; Souza, R. A. C.; Zambolim, L. Tetraphenylphosphonium Allyldithiocarbimates Derived from Morita–Baylis–Hillman Adducts: Synthesis, Characterization, Crystal Structure and Antifungal Activity. *Journal of Molecular Structure* **2016**, *1106*, 130–140.
- (40) Basavaiah, D.; Hyma, R. S. Synthetic Applications of the Baylis–Hillman Reaction: Simple Synthesis of 12EJ-2-Butyloct-2-Enal and (2EJ-2-Tridecylheptadec-2-Enal. *Tetrahedron* **1996**, *52* (4), 1253–1258.
- (41) Shi, M.; Jiang, J.-K.; Li, C.-Q. Lewis Base and L-Proline Co-Catalyzed Baylis–Hillman Reaction of Arylaldehydes with Methyl Vinyl Ketone. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (1), 127–130.
- (42) Xavier, F. J. S.; Neto, J. S. S.; Néris, P. L. N.; Oliveira, M. R.; Vale, J. A.; Vasconcelos, M. L. A. A. Kinetic Resolution of Leishmanicidal Meta and Para (\pm)-2-[Hydroxy(Nitrophenyl)Methyl]Acrylonitrile Catalyzed by CALB: In Vitro Evaluations of Separated Meta (R), (S) and (R/S) Adducts. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2014**, *108*, 7–12.
- (43) Wang, H.; Yu, L.; Xie, M.; Wu, J.; Qu, G.; Ding, K.; Guo, H. Regio- and Enantioselective Allylic Amination of Aliphatic MBH Adducts with N-Heteroaromatics. *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24* (6), 1425–1430.
- (44) Roehm, N. W.; Rodgers, G. H.; Hatfield, S. M.; Glasebrook, A. L. An Improved Colorimetric Assay for Cell Proliferation and Viability Utilizing the Tetrazolium Salt XTT. *Journal of Immunological Methods* **1991**, *142* (2), 257–265.
- (45) Mosmann, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *Journal of Immunological Methods* **1983**, *65* (1–2), 55–63.
- (46) Holetz, F. B.; Pessini, G. L.; Sanches, N. R.; Cortez, D. A. G.; Nakamura, C. V.; Dias Filho, B. P. Screening of Some Plants Used in the Brazilian Folk Medicine for the Treatment of Infectious Diseases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* **2002**, *97* (7), 1027–1031.

- (47) Akpan, U. G.; Jimoh, A.; Mohammed, A. D. Extraction, Characterization and Modification of Castor Seed Oil. *Leonardo Journal of Sciences* **2006**, No. 8, 43–52.
- (48) Tranchant, J. *Chromatographie en Phase Gazeuse*, 3rd ed.; Masson: Paris, **1982**.
- (49) Martinez, N. P. Investigação do Potencial Antitumoral da Rutina Enzimaticamente Modificada no Adenocarcinoma de Cólon. Estudos *in Vitro* e *in Vivo*, Universidade São Francisco: Bragança Paulista, 2016.
- (50) Riva, D.; Barison, A.; Stefanello, M. É. A.; Poliquesi, C. B.; Ruiz, A. L. T. G.; Carvalho, J. E. de; Salvador, M. J. Estudo químico de *Sinningia allagophylla* guiado por testes de atividade antiproliferativa. *Química Nova* **2012**, 35 (5), 974–977.
- (51) Oliveira, A. S. S. de. Estudo da composição química e avaliação da atividade antiproliferativa *in vitro* de *Aldama arenaria* Baker (Sin.: *Viguiera arenaria*), Universidade Estadual de Campinas: Campinas, **2013**.
- (52) Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Química Orgânica*, 7th ed.; LTC: Rio de Janeiro, **2002**; Vol. 2.

Apêndice – Espectros e Cromatogramas

Figura A.1. Espectro de RMN-¹H do ricinoleato de metila. Solvente: CDCl₃ com TMS.

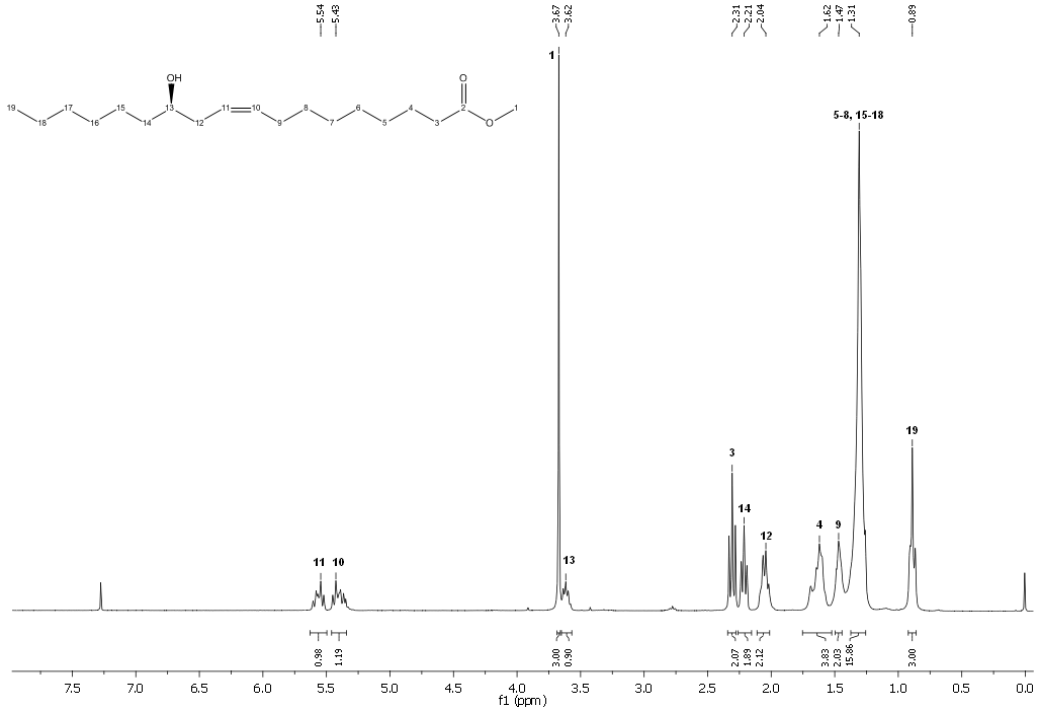


Figura A.2. Espectro de RMN-¹³C do ricinoleato de metila. Solvente: CDCl₃ com TMS.

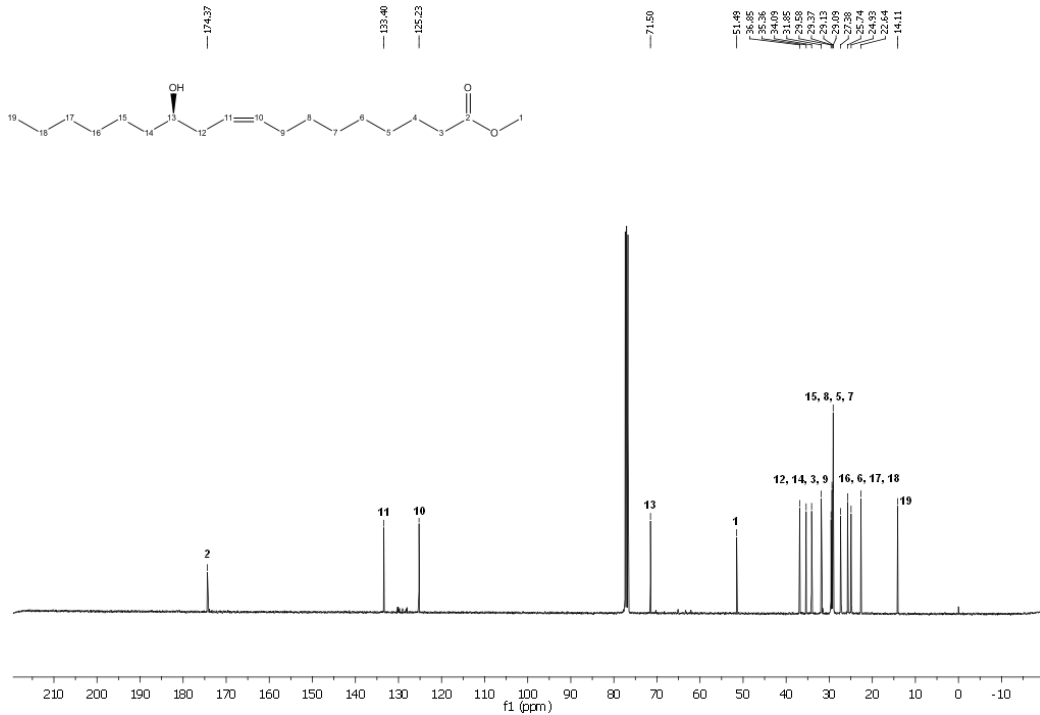


Figura A.3. Espectro de RMN-¹H do ricinoleato de metila mesilado (RMM). Solvente: CDCl₃ com TMS e CH₂Cl₂.

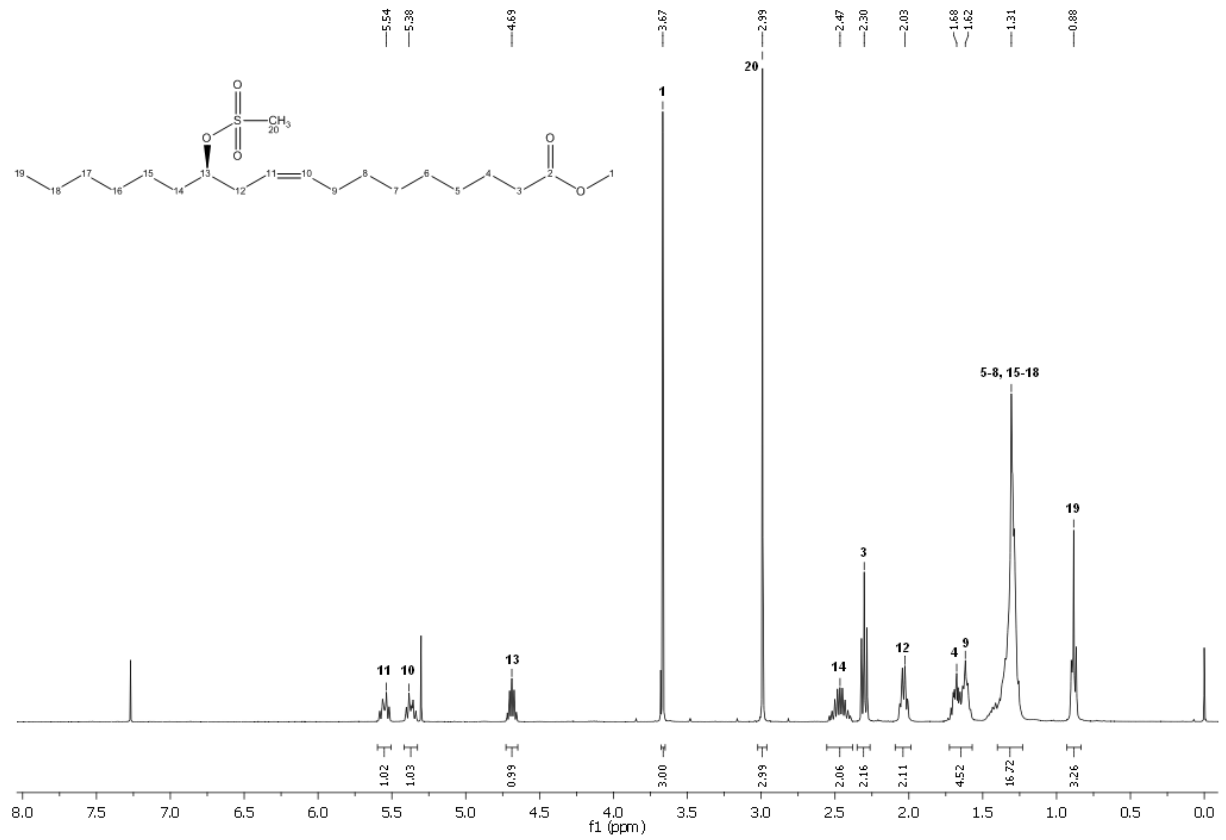


Figura A.4. Espectro de RMN-¹H do RMM pós-hidroformilação. Solvente: CDCl₃ com TMS.

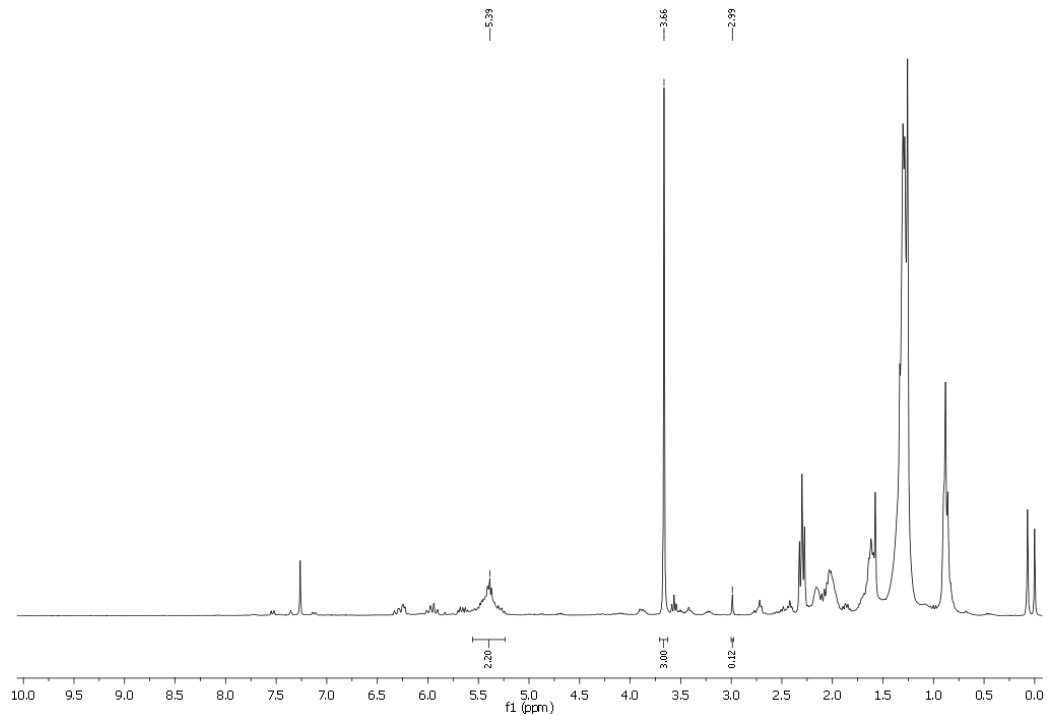


Figura A.5. Espectro de RMN-¹H do ricinoleato de metila silanizado (RMS). Solvente: CDCl₃ com TMS.

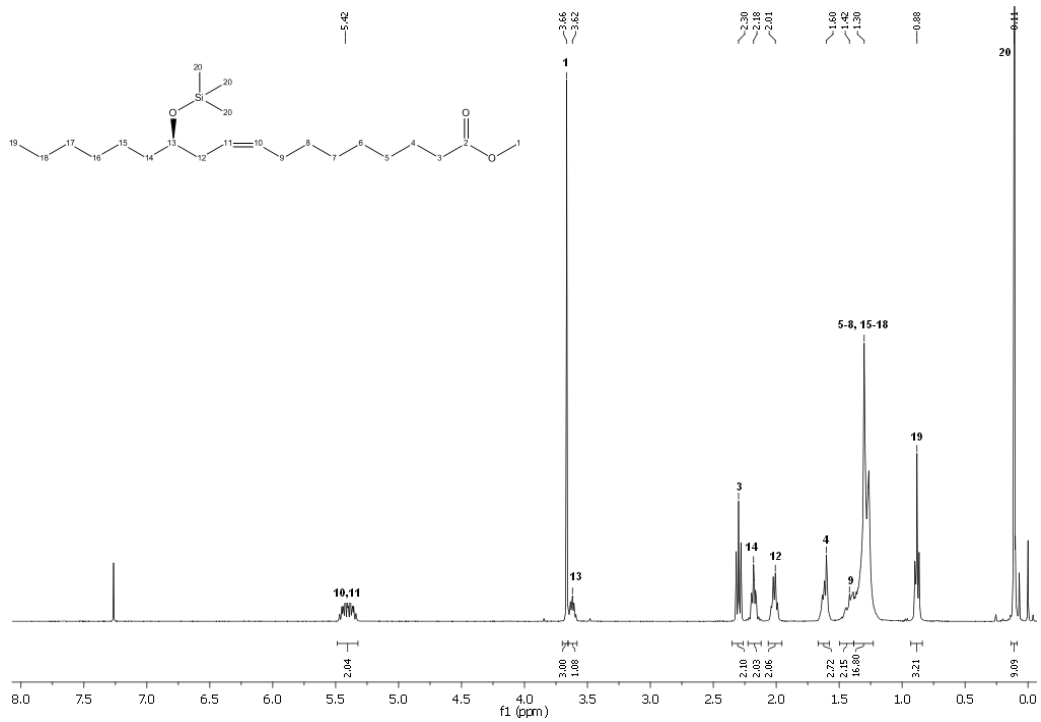


Figura A.6. Espectro de RMN-¹H do ricinoleato de metila silanizado hidroformilado (RMSH). Solvente: CDCl₃ com TMS.

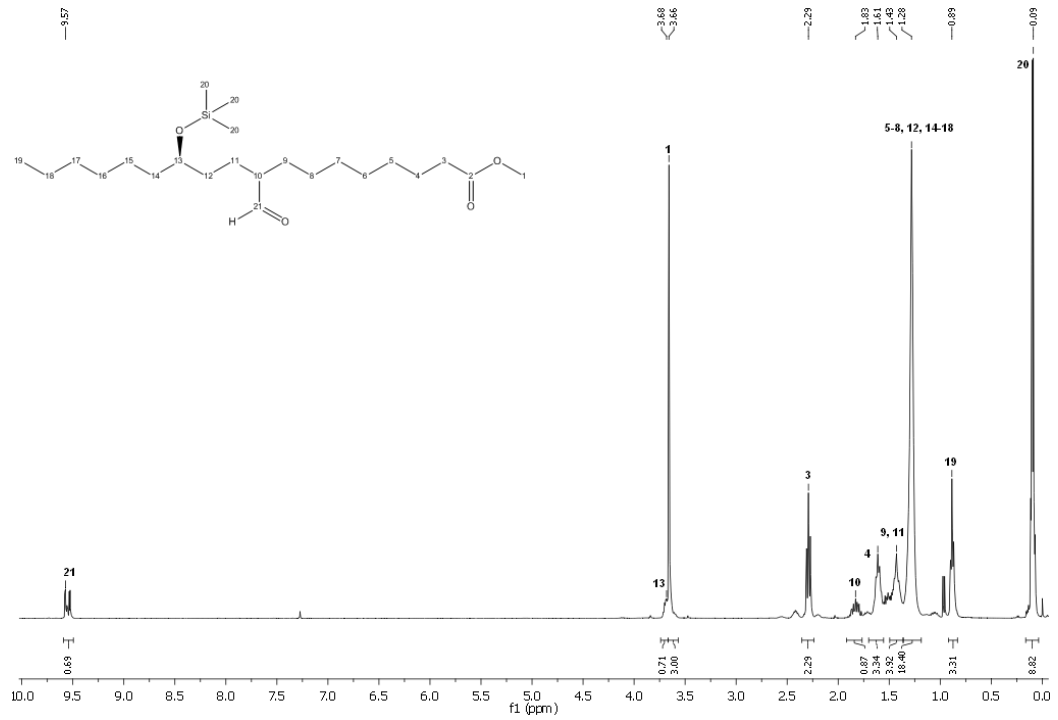


Figura A.7. Espectro de RMN-¹H do RMSH pós-reação de MBH. Solvente: CDCl₃ com TMS.

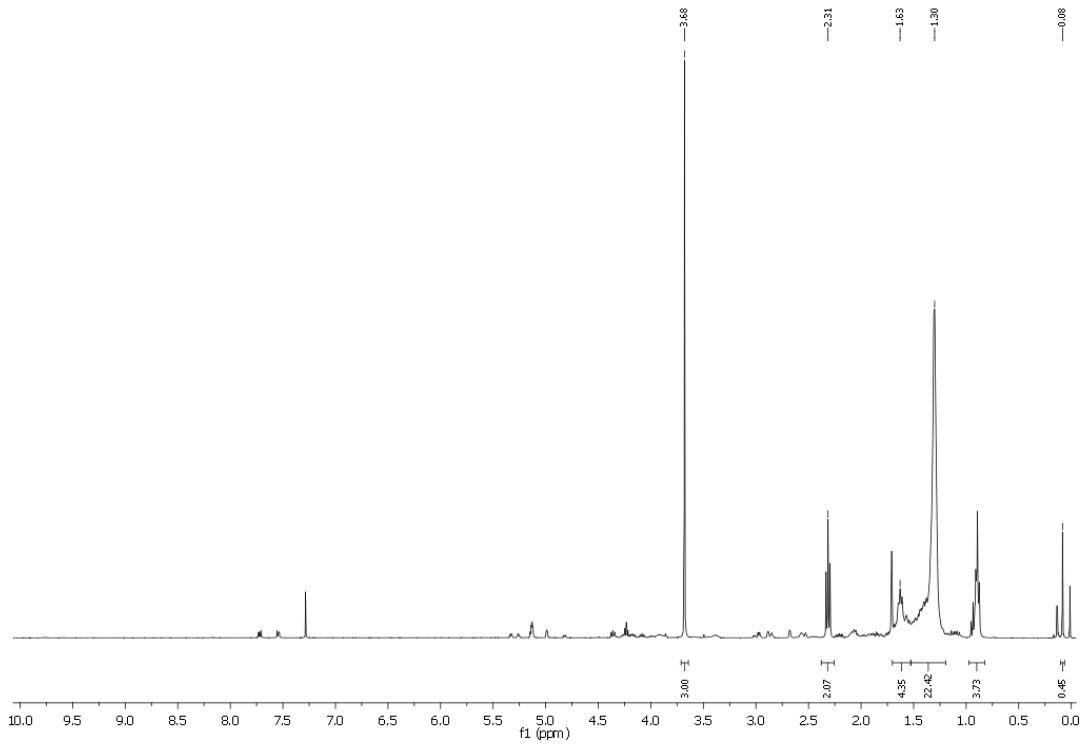


Figura A.8. Espectro de RMN-¹H do ricinoleato de metila acetilado (RMA). Solvente: CDCl₃ com TMS.

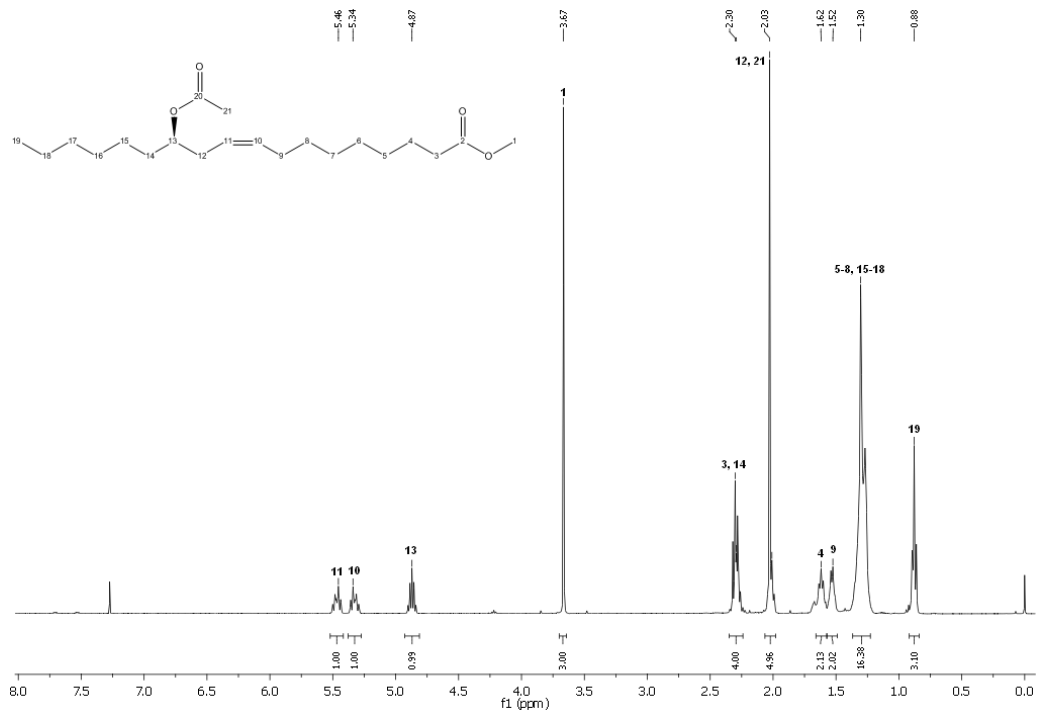


Figura A.9. Espectro de RMN-¹³C do ricinoleato de metila acetilado (RMA). Solvente: CDCl₃ com TMS.

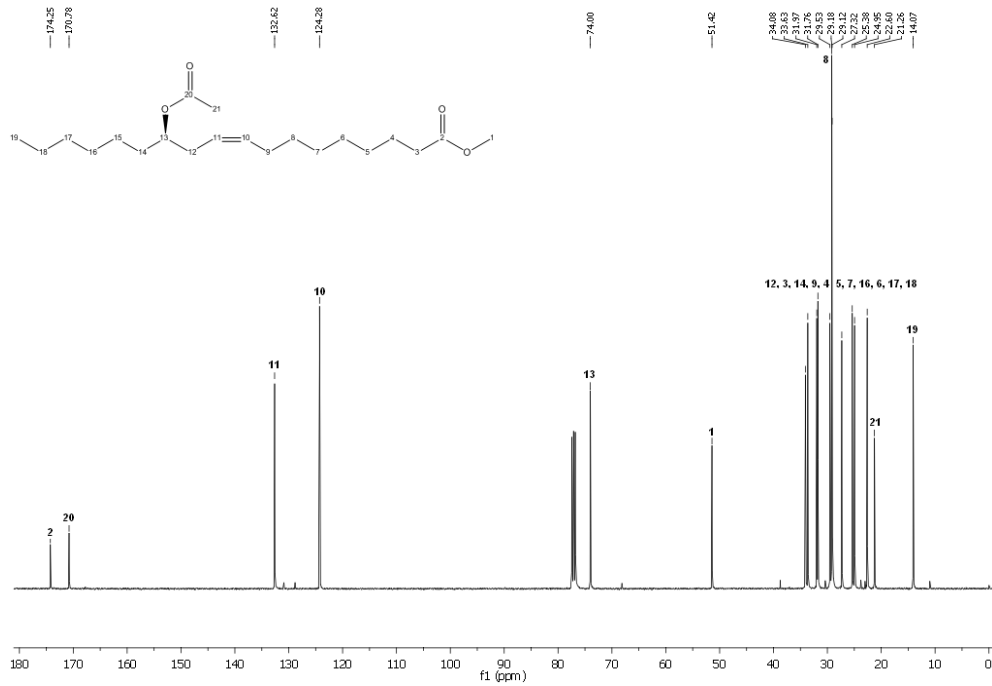


Figura A.10. Espectro de RMN-¹H do ricinoleato de metila acetilado hidroformilado (RMAH). Solvente: CDCl₃ com TMS.

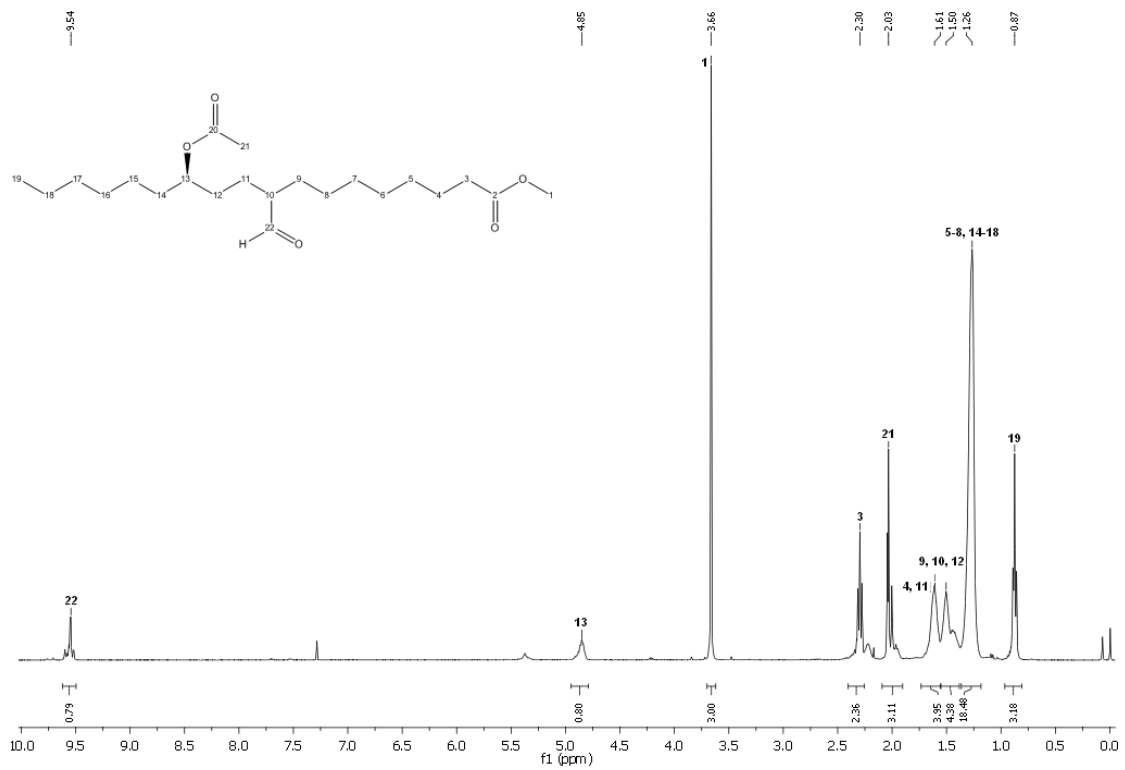


Figura A.11. Espectro de RMN-¹³C do ricinoleato de metila acetilado hidroformilado (RMAH). Solvente: CDCl₃ com TMS.

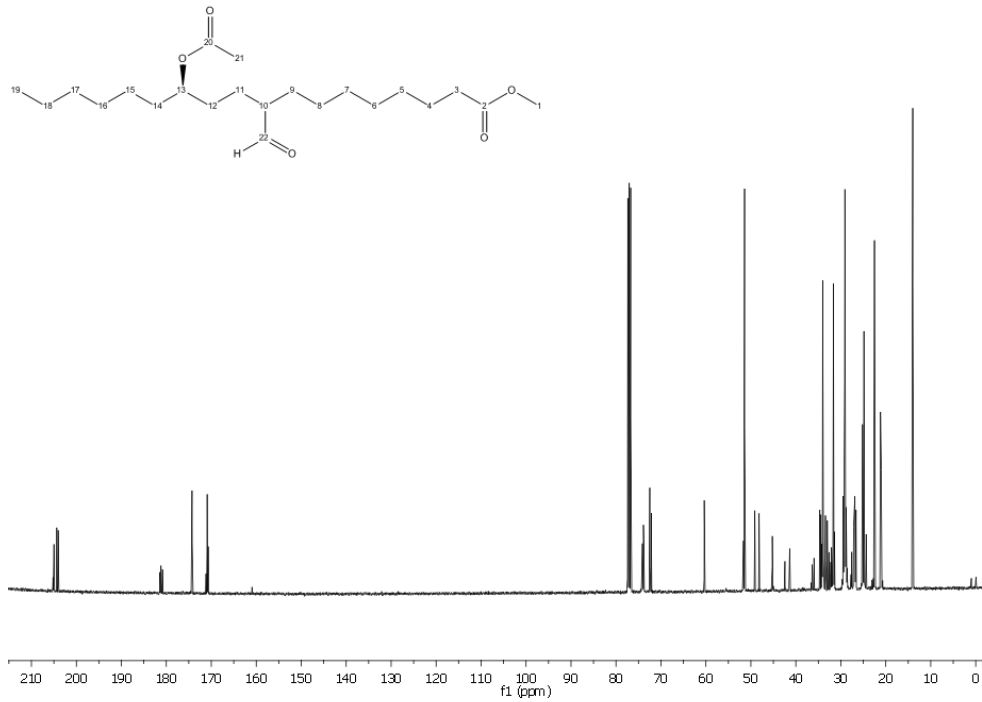


Figura A.12. Espectro de RMN-¹H do limoneno hidroformilado (LH). Solvente: CDCl₃ com TMS.

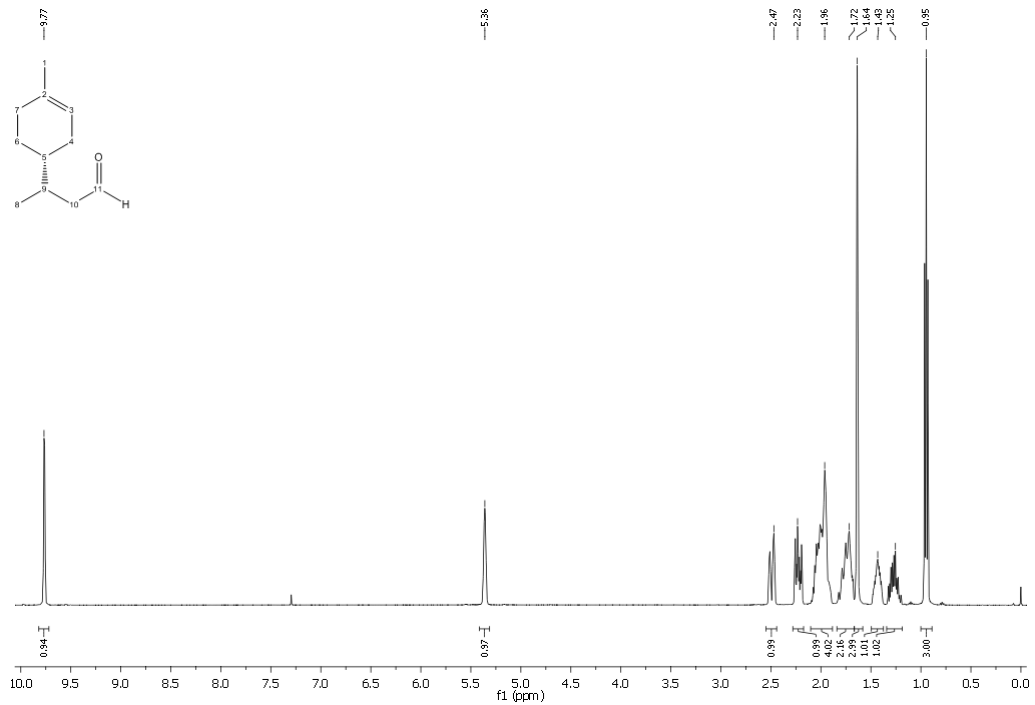


Figura A.13. Espectro de RMN-¹³C (APT) do limoneno hidroformilado (LH). Solvente: CDCl₃ com TMS.

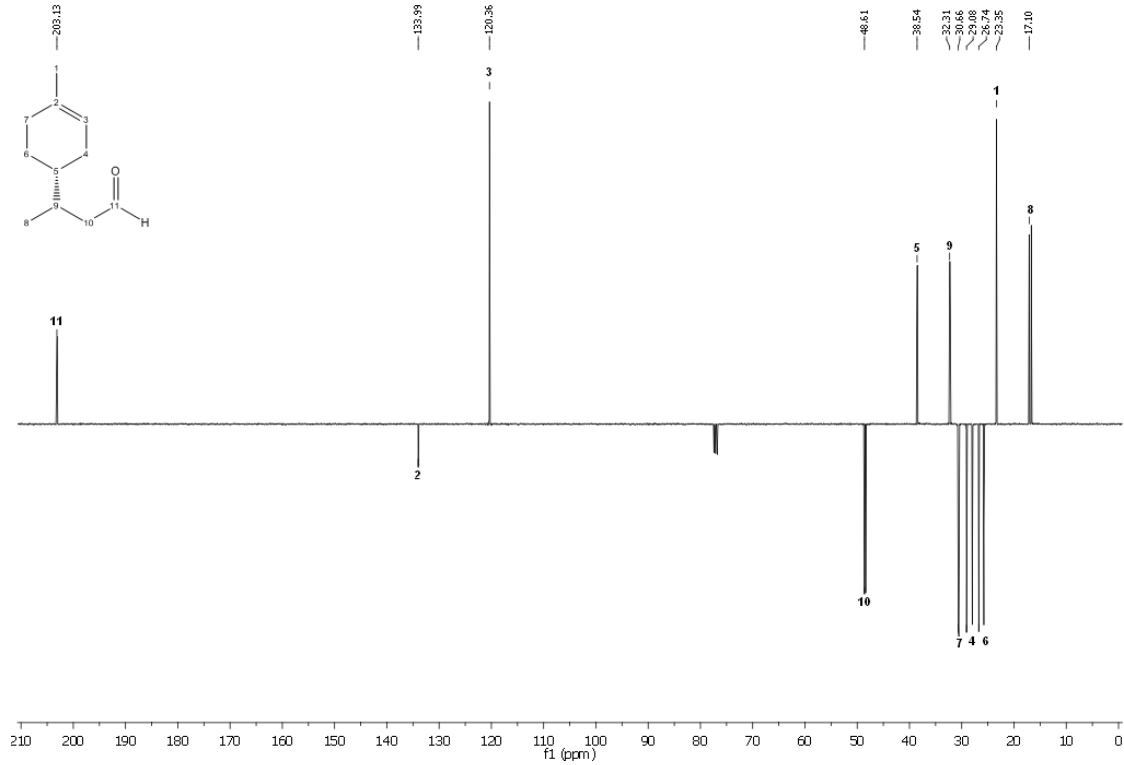


Figura A.14. Espectro de infravermelho do aduto 1.

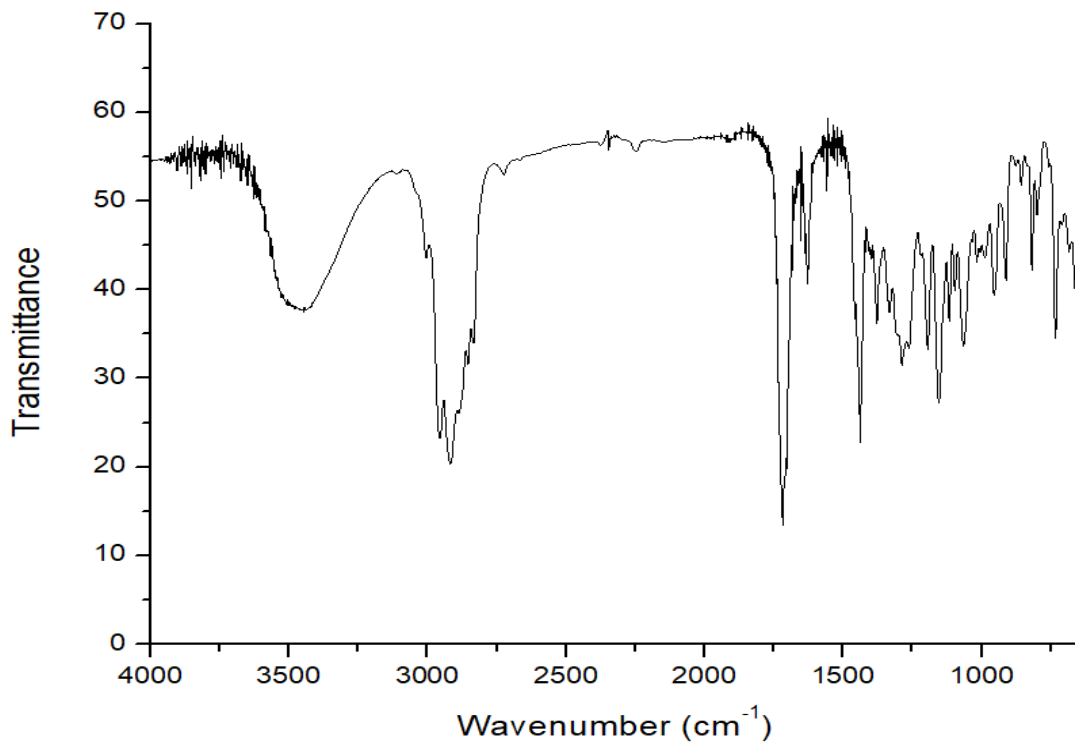


Figura A.15. Espectro de RMN-¹H do aduto 1. Solvente: CDCl₃ com TMS.

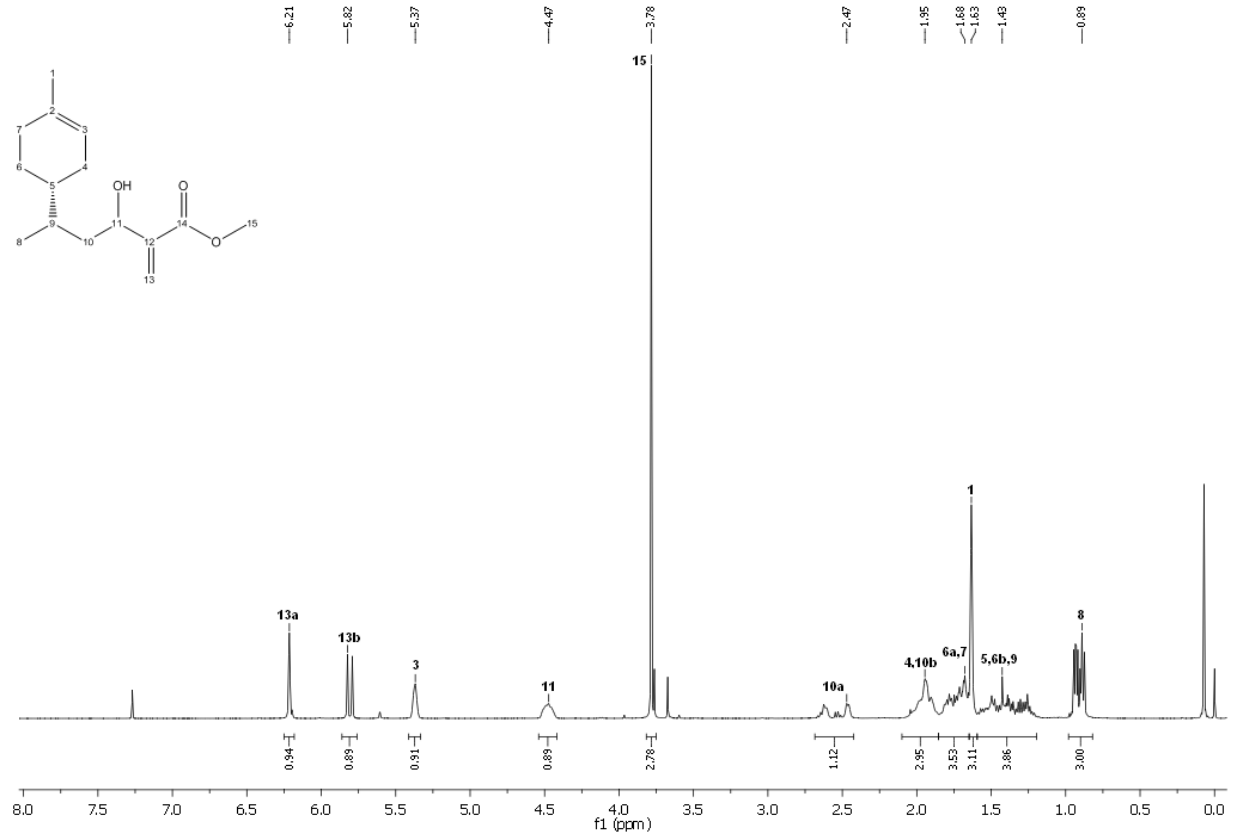


Figura A.16. Espectro de RMN-¹³C (APT) do aduto 1. Solvente: CDCl₃ com TMS.

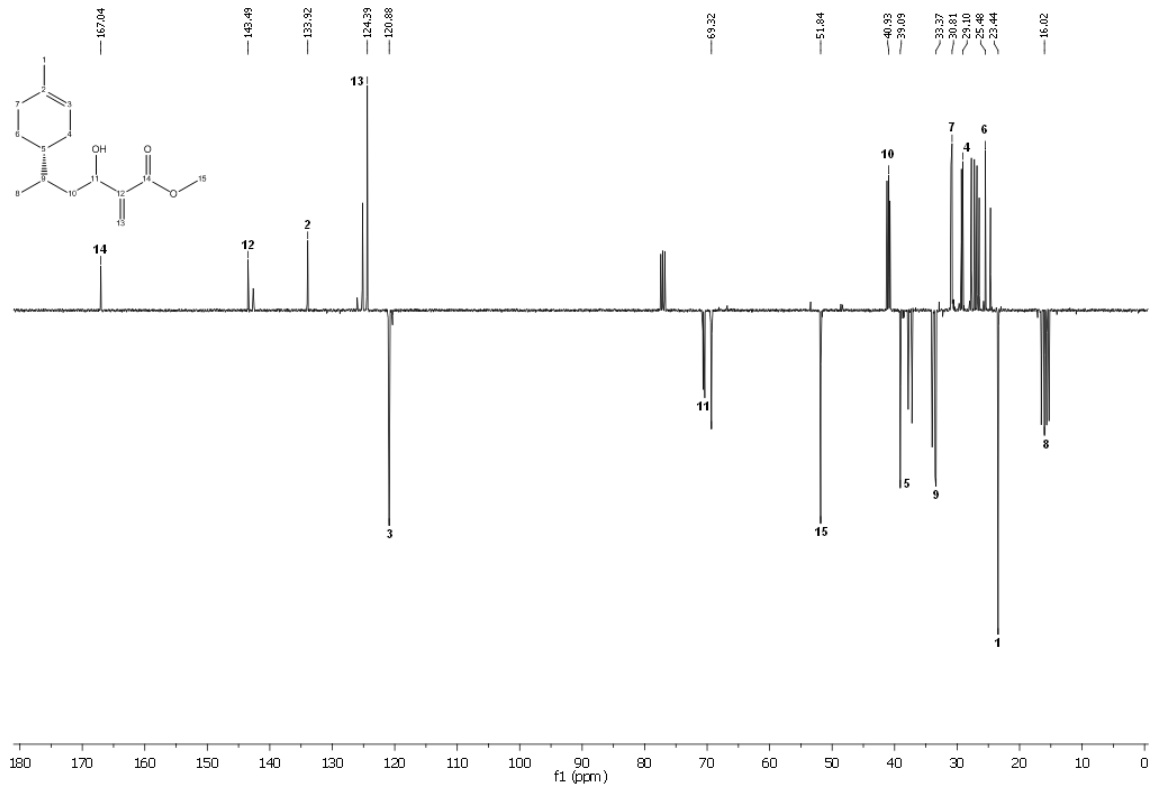


Figura A.17. Espectro de infravermelho do aduto 2.

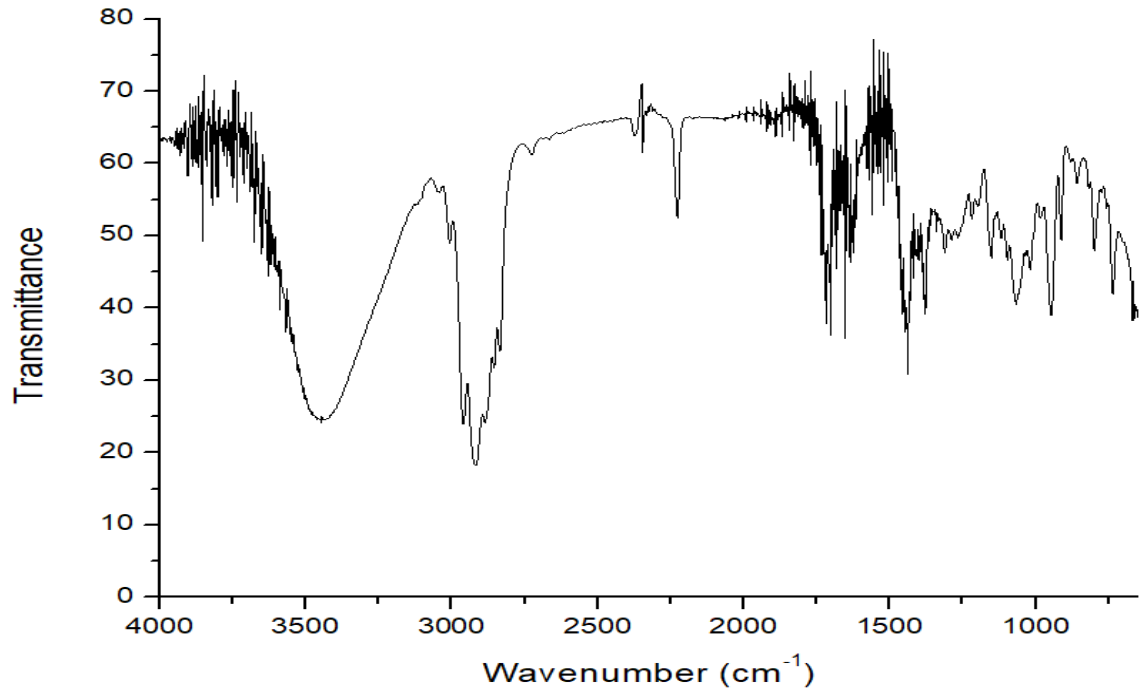


Figura A.18. Espectro de RMN- ^1H do aduto 2. Solvente: CDCl_3 com TMS.

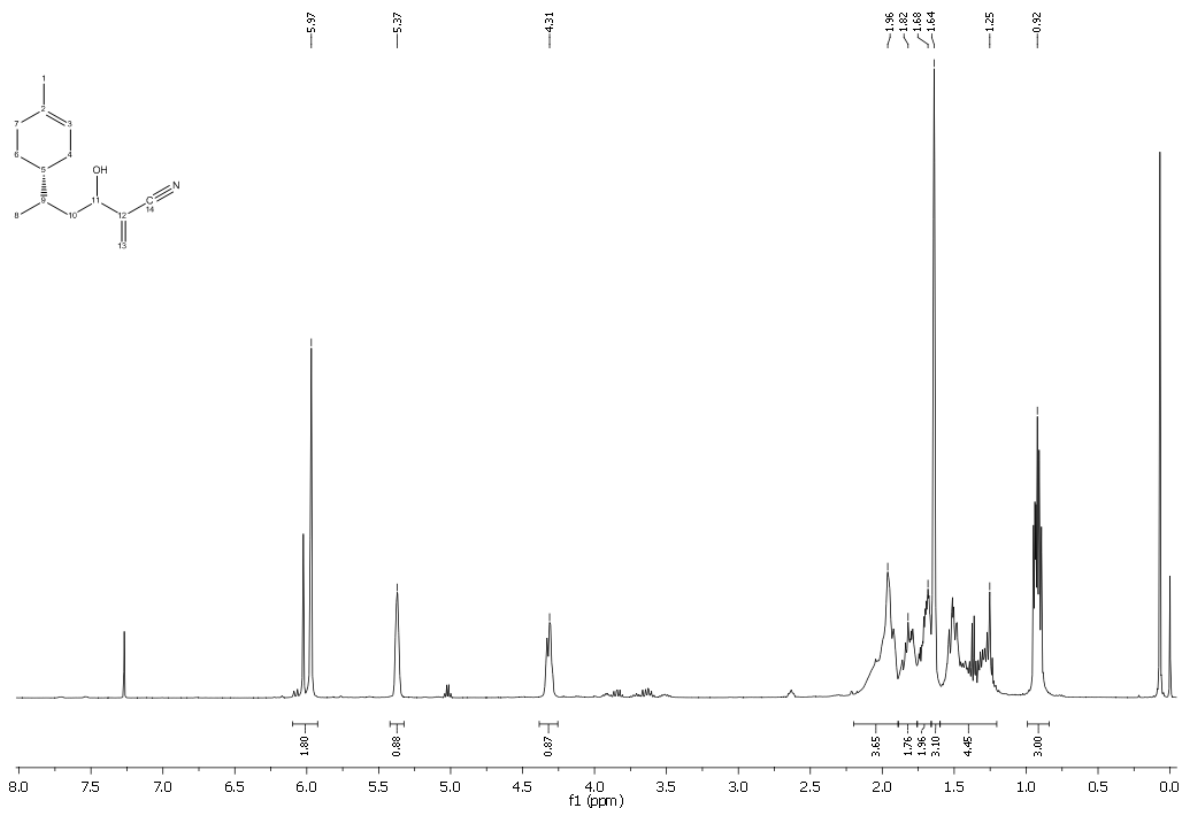


Figura A.19. Espectro de RMN-¹³C (APT) do aduto 2. Solvente: CDCl₃ com TMS.

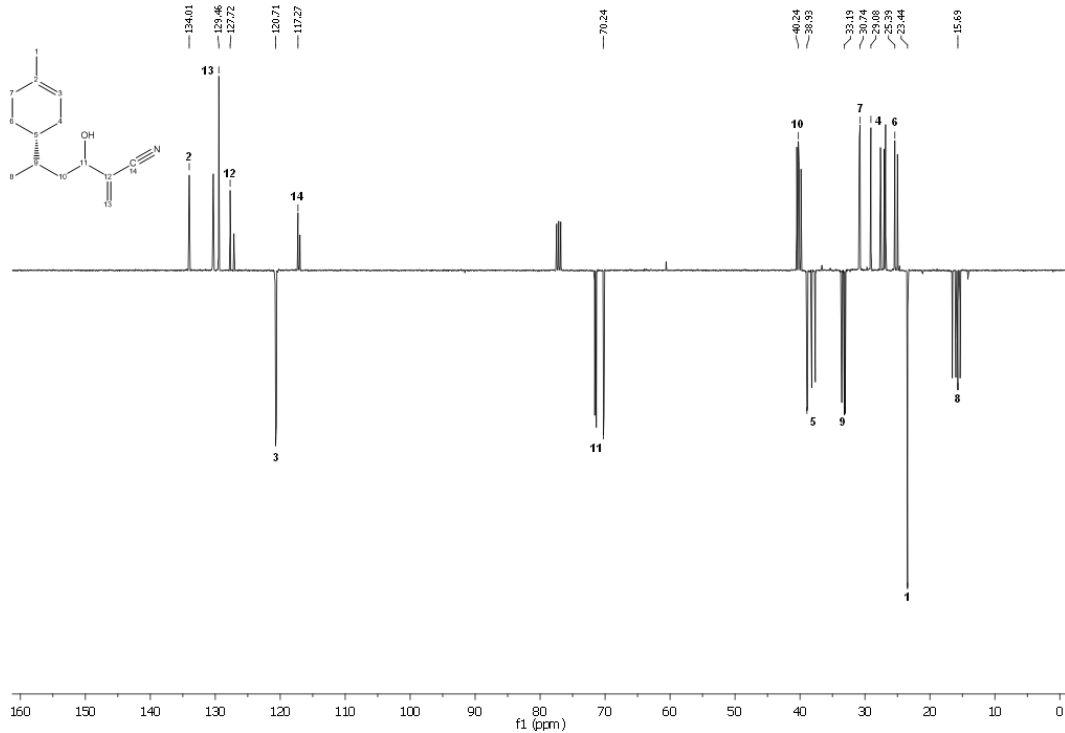
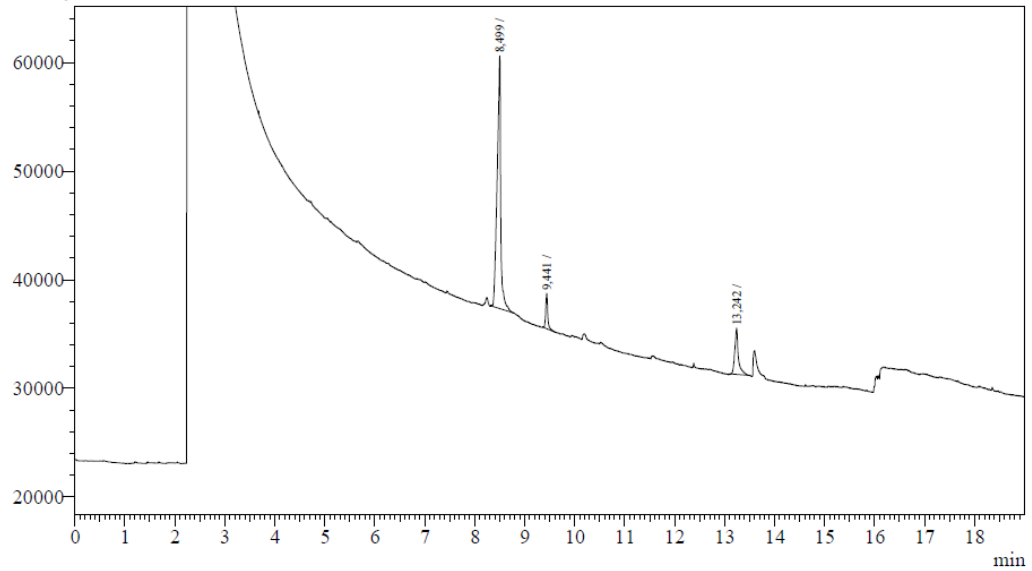


Figura A.20. Cromatograma por CG da primeira fração pós-hidroformilação do (*R*)-limoneno.

[Description]

50 C / 1 min / 10 C/min / 200 C / 3 mi

Intensity



Peak#	Ret.Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	ID#	Cmpd Name
1	8,499	113539	23116	78,790				
2	9,441	9202	3215	6,385				
3	13,242	21363	4256	14,825				
Total		144104	30587					

Figura A.21. Cromatograma por CG da segunda fração pós-hidroformilação do (*R*)-limoneno.

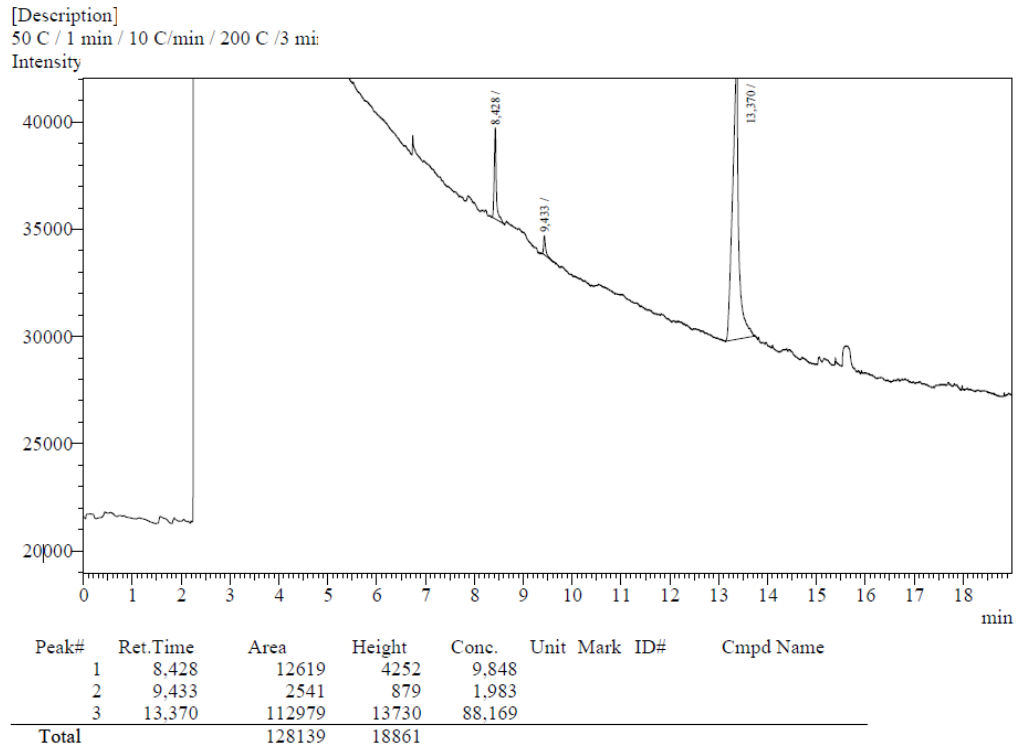


Figura A.22. Cromatograma por CG da terceira fração pós-hidroformilação do (*R*)-limoneno.

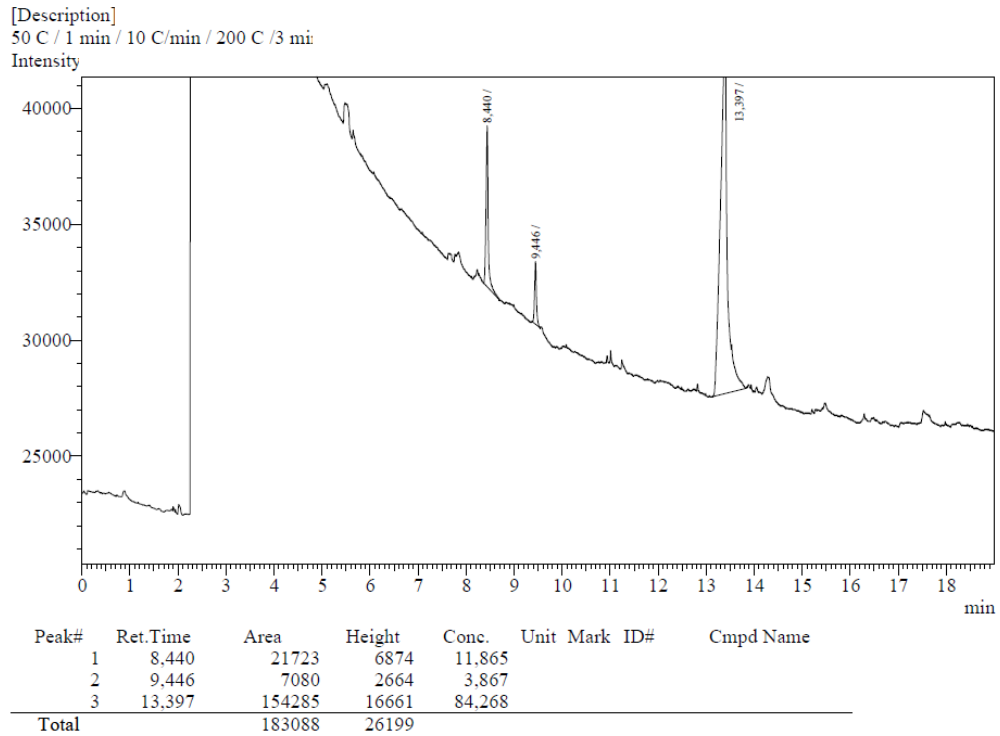
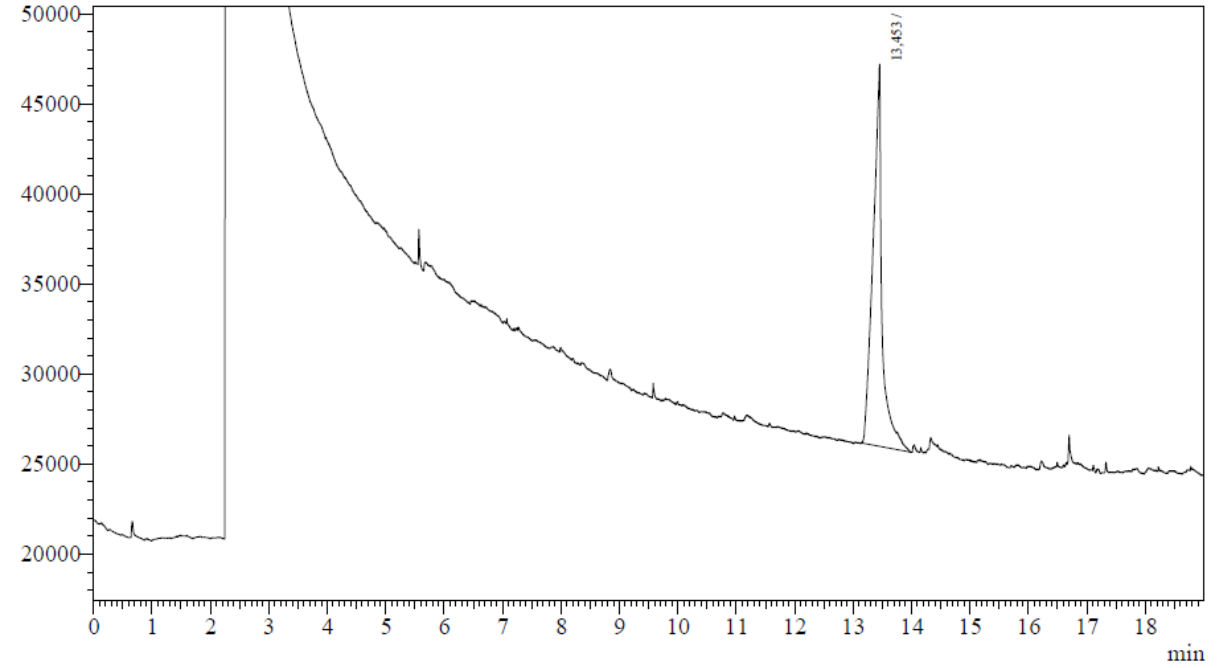


Figura A.23. Cromatograma por CG da quarta fração pós-hidroformilação do (*R*)-limoneno.

[Description]

50 C / 1 min / 10 C/min / 200 C / 3 mi

Intensity



Peak#	Ret.Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	ID#	Cmpd Name
1	13,453	229693	21192	100,000				
Total		229693	21192					

