



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Instituto de Química
Curso de Química Tecnológica

Estudo do processo de obtenção de 2-alkil-4,5-dihydrooxazóis e 2-alkenil-4,5-dihydrooxazóis a partir de óleo vegetal.

Bárbara Liz Coutinho Pevidor dos Santos

Trabalho de conclusão de curso

Orientador: Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado

Brasília, 1 de dezembro de 2016.



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Instituto de Química
Curso de Química Tecnológica

Estudo do processo de obtenção de 2-alkil-4,5-diidrooxazóis e 2-alkenil-4,5-diidrooxazóis a partir de óleo vegetal.

Bárbara Liz Coutinho Pevidor dos Santos

Orientador: Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado

Monografia apresentada ao Instituto de Química – IQ, da Universidade de Brasília – UnB, como requisito parcial ao programa de graduação em Química Tecnológica, para obtenção do título de Bacharel em Química Tecnológica.

Brasília, 1 de dezembro de 2016.

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Instituto de Química
Curso de Química Tecnológica

Monografia apresentada ao Instituto de Química – IQ, da Universidade de Brasília – UnB, como requisito parcial ao programa de graduação em Química Tecnológica, para obtenção do título de Bacharel em Química Tecnológica.

Estudo do processo de obtenção de 2-alkil-4,5-diidrooxazóis e 2-alkenil-4,5-diidrooxazóis a partir de óleo vegetal.

Bárbara Liz Coutinho Pevidor dos Santos

Aprovado por:

Professor orientador: Ângelo Henrique de Lira Machado

Professor: Wender Alves da Silva

Professor: Gesley Alex Veloso Martins

Brasília, 1 de dezembro de 2016.

DEDICATÓRIA

Dedico essa conquista principalmente a Deus que ilumina meu caminho, e à minha família que sempre me apoiou em todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, por todo amor incondicional durante essa etapa da minha vida.

Agradeço aos meus amigos do curso de Química tecnológica, com os quais compartilhei muitos momentos nesses cinco anos na Universidade de Brasília.

Agradeço ao meu professor orientador Ângelo Henrique de Lira Machado por me fazer encantar pela química orgânica e por todo suporte acadêmico não só neste trabalho, mas em tudo o que precisei durante esse tempo no laboratório e na graduação.

Agradeço à minha colega de laboratório e amiga Fernanda Fávero, pela ajuda em tudo o que foi necessário, pelos ensinamentos e paciência durante esse ano.

Agradeço à todas os membros do LITMO os quais em algum momento me auxiliaram da melhor maneira possível.

Agradeço à todos os membros da Central Analítica da Universidade de Brasília, por todas as análises feitas, de muita ajuda nesse processo.

RESUMO

2-Alquil-4,5-diidrooxazóis e 2-alquenil-4,5-diidrooxazóis, igualmente conhecidas como oxazolinas, são heterocíclios aromáticos de cinco membros que contém um átomo de nitrogênio, um de oxigênio e, na posição 2 do anel, um grupo alquila ou alquenila, respectivamente. Essas moléculas têm o potencial de interferir no *quorum sensing* bacteriano, impedindo a comunicação entre os indivíduos de uma colônia e, conseqüentemente, reduzindo a sua expressão de fatores de patogenicidade bem como sua ação danosa nos seus hospedeiros.

O processo de formação das oxazolinas depende de duas etapas. A primeira é a formação de hidroxietilamidas a partir dos ácidos graxos presentes no óleo de girassol com etanolamina, e a posterior ciclização é feita com o auxílio de cloreto de tionila.

Palavras-chave: oxazolinas; óleo de girassol; inibidores de quorum sensing; quorum sensing

ABSTRACT

2-alkyl-4,5-dihydrooxazoles and 2-alkenyl-4,5-dihydrooxazoles, also known as oxazolines, are five-membered aromatic heterocycles containing one nitrogen atom, one oxygen atom and, at the 2-position of the ring, one Alkyl group or alkenyl, respectively.

These molecules have the potential to interfere with quorum bacterial sensing by preventing communication between individuals in a colony and thereby reducing their expression of pathogenicity factors as well as their damaging action on their hosts.

The process of formation of the oxazolines depends on two steps. The first is the formation of hydroxyethylamides from the fatty acids present in the sunflower oil with ethanolamine, and the subsequent cyclization is done with the aid of thionyl chloride.

Keywords: oxazolines; Sunflower oil; Quorum sensing inhibitors; quorum sensing

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Oligopeptídeo específico de um tipo de cepa de <i>Staphylococcus aureus</i>	2
Figura 2: AHL geral.....	2
Figura 3 – Dihidroxipentanodiona (DPD).....	3
Figura 4: Processo de <i>QuorumSensing</i> (QS) na bactéria bioluminescente <i>Vibriofischeri</i>	4
Figura 5: Representação de alguns tipos de ácidos graxos.....	8
Figura 6: Estrutura geral das amidas.....	9
Figura 7: N-palmitoiletanolamida.....	10
Figura 8: Anandamida.....	10
Figura 9: cis-Oleamida.....	11
Figura 10: 2-oxazolina, 3-oxazolina e a 4-oxazolina.....	11
Figura 11: BE-70016.....	12
Figura 12: CG-MS do óleo de girassol após esterificação.....	16
Figura 13: Fragmentação do ácido palmítico.....	17
Figura 14: Fragmentação do ácido linoleico.....	17
Figura 15: Fragmentação do ácido oleico.....	17
Figura 16: Fragmentação do ácido esteárico.....	18
Figura 17: Fluxograma da síntese de amidas graxas do óleo de girassol.....	19
Figura 18: Estrutura do Nafion®.....	18
Figura 19: Espectro de infravermelho do produto OG 1.....	23
Figura 20: RMN ¹ H do produto OG 1.....	24
Figura 21: RMN ¹³ C do produto OG 1.....	25
Figura 22: CG-MS do produto OG 3.....	27
Figura 23: Balão de fundo redondo com três vias.....	32

LISTA DE ESQUEMAS E TABELAS

Esquema 1: Reação de formação da DPD.....	5
Esquema 2: Reações de conversão da DPD nos AI-2.....	6
Esquema 3: Formação de oxazolinas a partir de triacilgliceróis.....	8
Esquema 4: Principais rotas sintéticas das 2-oxazolinas.....	13
Esquema 5: Preparação de oxazolinas a partir de aldeídos.....	14
Esquema 6: Preparação de oxazolinas a partir de nitrilas.....	14
Esquema 7: Reações de aminólise dos ácidos graxos.....	14
Esquema 8: Esterificação dos triacilgliceróis.....	15
Esquema 9: Reação da primeira etapa.....	18
Tabela 1: Composição do óleo de girassol após esterificação.....	15
Tabela 2: Rendimentos obtidos nas reações.....	20

LISTA DE SIGLAS

QS – *quorumsensing*

AI – autoindutores

AHL – n-acilhomoserinalactona

DPD – dihidroxipentanodiona

LuxR - proteínas receptoras citoplasmáticas

LuxI - proteínas sintetizadoras

DNA - ácido desoxirribonucleico

SAM - S-metiladenosina

SAH - S-adenosilhomocisteína

SRH – S-ribosehomocisteína

Pfs - 5' 14 metiltioadenosina/S-adenosilhomosisteinucleasse

S-THMF-borato - (2S,4S)-2-metil-2,3,3,4-tetrahidroxitetrahydrofurano-borato

R-THMF - (2R,4S)-2-metil-2,3,3,4- tetrahidroxitetrahydrofurano

QSI – inibidores de *quorumsensing*

QQ – *quorumquenching*

AEA – anandamida

cOA – cis-Oleamida

CG-MS - *chromatographygas–massspectrometry*

OG – oleo de girassol

IV – infravermelho

RMN – ressonância magnética nuclear

SUMÁRIO

Resumo	I
Abstract	II
Lista de Ilustrações	III
Lista de Tabelas	IV
Lista de Equações	V
Lista de Siglas	VI
Sumário	VII
1. Introdução teórica	1
1.1. Quorum sensing bacteriano	1
1.2. Aminólise de ácidos graxos.....	8
1.3. 2-alkil-4,5-dihydroxazóis e 2-alkenil-4,5-dihydroxazóis.....	11
2. Objetivos.....	14
3. Resultados e discussões.....	15
3.1. Síntese das amidas graxas.....	15
3.2. Recristalização das amidas graxas.....	21
3.3. Caracterização dos produtos.....	22
4. Balanço de massa e de energia.....	27
5. Conclusões.....	30
6. Procedimento experimental.....	31
7. Referências.....	33
8. Anexos.....	37

1. Introdução teórica

1.1. *Quorum sensing* bacteriano

Inicialmente, acreditava-se que as bactérias eram microorganismos individuais, os quais se multiplicavam caso houvesse condições favoráveis, porém, de acordo com os estudos inicializados na bactéria *Vibrio fischeri*, mostrou-se que, na verdade, além de se multiplicarem em condições favoráveis, elas podem agir como um organismo multicelular através de um mecanismo de comunicação denominado por *Quorum Sensing* (QS).^{1,2}

Na década de 60, os pesquisadores Kenneth H. Nealson e John Woodland Hastings tiveram a percepção de uma característica diferente na bactéria marinha gram-negativa *Vibrio fischeri*. Essa bactéria é simbiote, ou seja, ela interage bem com seu hospedeiro. Por exemplo, observou-se que a lula *Euprymna scolopes* e a *Vibrio fischeri* tinham uma interação muito atrativa, visto que, a bactéria garantia luminescência à lula, sendo possível confundir seus predadores e evitar o ataque, e também, atrair potenciais presas. A lula por sua vez, oferecia nutrientes para a sobrevivência e crescimento bacteriano.^{3,4,5}

Posteriormente, com o avanço dos estudos, notou-se que essa luminescência não era proveniente de uma única bactéria, mas sim de um grande número de bactérias que se encontravam num mesmo ambiente. Através de moléculas sinalizadoras, os autoindutores (AI), as bactérias tem a percepção da densidade populacional do meio, e assim, quando essa densidade é considerada crítica, a comunicação por QS é iniciada e as bactérias passam a se comportar como um único grande organismo. Ou seja, o QS é um sistema de comunicação mediado por sinais químicos, semelhante ao sistema hormonal.^{1,6}

As bactérias Gram-positivas e Gram-negativas possuem diferentes sistemas para se comunicarem. As Gram-positivas utilizam moléculas sinalizadoras baseadas em peptídeos modificados, lineares ou cíclicos (Figura 1). Já as Gram-negativas usam as de *N*-acil homoserina lactonas (Figura 2), também denominado AHLs e classificadas como AI-1. Ambos os sistemas baseiam-se na comunicação intraespécie. Existe também, uma família de autoindutores conhecidos como autoindutor do tipo 2 (AI-2) que é pertencente a um grupo de furanonas interconversíveis derivadas da 4,5-dihidroxi-2,3-pentaediona (DPD) (Figura 3) presente nos dois tipos de bactérias, o qual permite uma comunicação interespecíes.^{1,7,8}

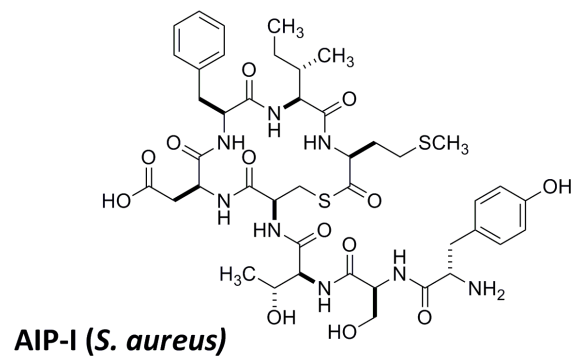


Figura 1: Exemplo de Oligopeptídeo autoindutor específico de um tipo de cepa de *Staphylococcus aureus*.⁹

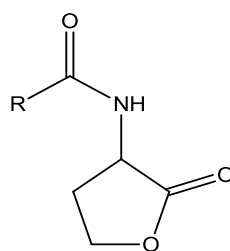


Figura 2: Estrutura geral para uma *N*-acilhomoserinalactona (AHL).

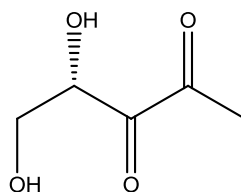


Figura 3 – 4,5-dihidroxi-2,3-pentaediona (DPD) que origina os autoindutores do tipo 2.

O sistema QS das bactérias Gram-negativas intraespécie ocorre da seguinte forma: quando a densidade populacional atinge um nível crítico, os AI-1, que são produzidos pela própria célula, se ligam às proteínas receptoras citoplasmáticas, LuxR, as quais ativam a transcrição do gene específico através do operon *lux* (Figura 4), nesse caso, gene de luminescência. Tal gene aumenta a síntese de AI-1 por meio das LuxI, que são as proteínas sintetizadoras, e conseqüentemente aumentam o ciclo de QS.⁹

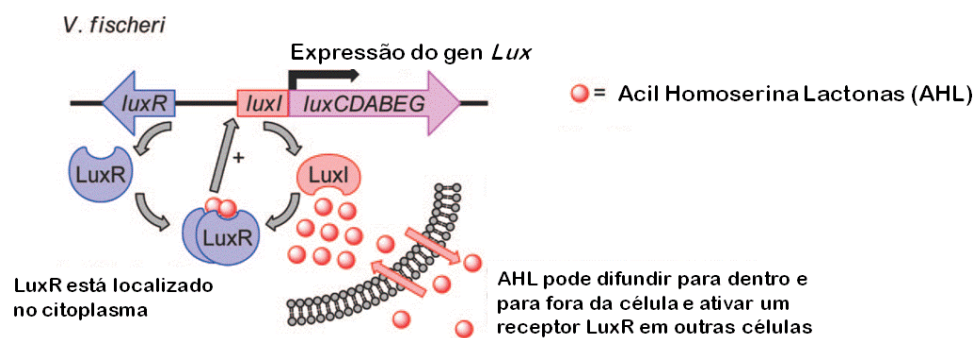


Figura 4: Processo de *Quorum Sensing* (QS) na bactéria bioluminescente *Vibrio fischeri*.¹¹

Nas bactérias Gram-positivas, os AI (oligopeptídeos) também são produzidos pela célula, e assim que modificados, são enviados para o meio externo. Ao atingir uma densidade celular considerada crítica, o acúmulo extracelular de oligopeptídeos permite a sua ligação ao receptor de membrana. Isso transfere esse sinal para o meio intracelular, por meio da ativação de uma quinase que fosforila o próximo componente, uma proteína que atua como um regulador de resposta, que se liga ao DNA, e regula a expressão dos genes alvo.^{1,7,12}

Alguns peptídeos internalizam a célula, por meio de permeases, interagindo com os receptores intracelulares, outros interagem apenas com os sensores de quinase ligados à membrana. Por esse mecanismo, destaca-se a regulação de virulência em *Staphylococcus aureus*. Essa espécie é um dos comensais Gram-positivos mais comumente encontrados no

organismo humano, sendo também frequentemente associada a diversos tipos de processos infecciosos, dentre estes, pneumonia, endocardites, osteomielites e diversas infecções de pele.¹³

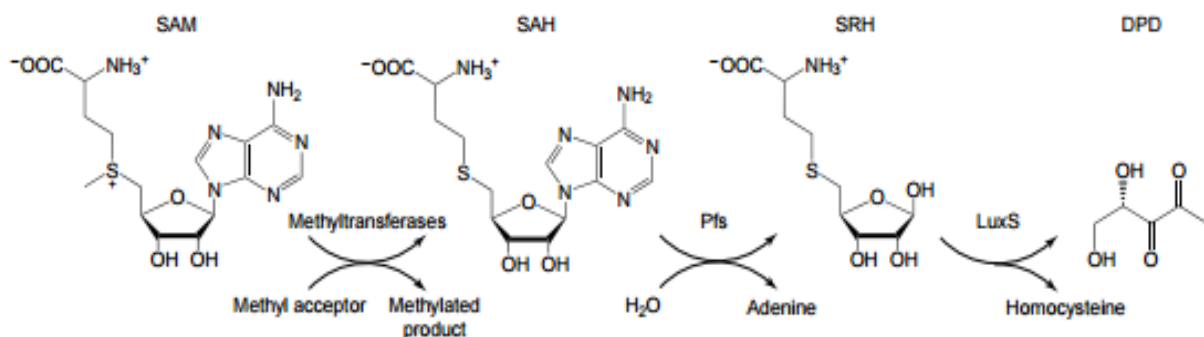
É provável que os dois sistemas – inter e intraespécies - envolvidos no mecanismo de comunicação celular, atendam necessidades diferentes para as bactérias, pois, enquanto o sistema capta informações sobre a presença de indivíduos da mesma espécie sob uma população mista, proporcionando uma avaliação da densidade populacional, a simples presença de um segundo sinal é capaz de detectar a presença de outras espécies, informando sobre o percentual da sua espécie em relação aos outros microrganismos. Desta forma, percebe-se a existência de uma modulação comportamental de uma determinada espécie frente às variações populacionais do seu habitat, permitindo avaliar as possibilidades de sobrevivência e multiplicação.^{14,15}

O sistema AI-2/LuxS está presente em uma variedade de espécies, tanto em bactérias Gram-positivas quanto Gram-negativas, e em todos os casos, a produção do sinal requer uma enzima chamada LuxS.¹⁰

Ao contrário do que ocorre para os autoindutores AHL e oligopeptídeos, na biossíntese da molécula AI-2 os intermediários são idênticos em todas as bactérias já estudadas. O que levou os pesquisadores a considerarem a molécula AI-2 como um sinal universal.⁷

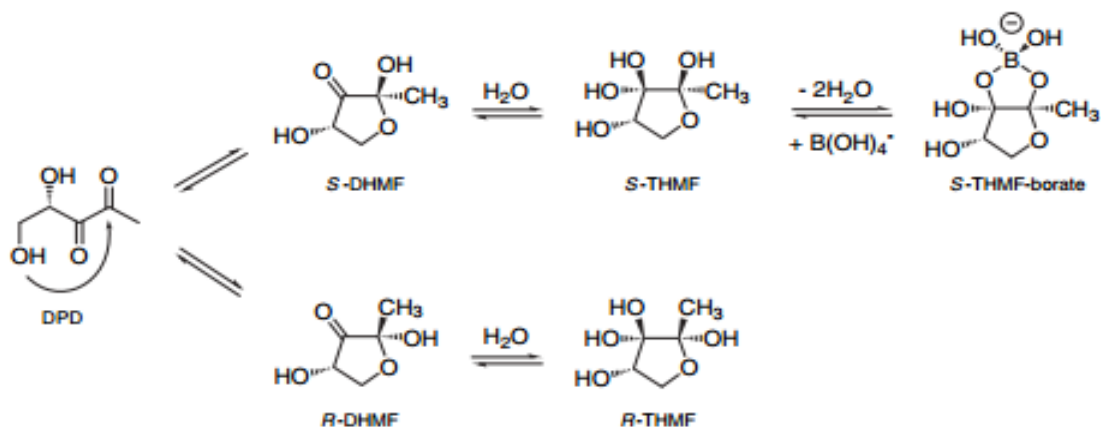
Os estudos sobre esse sistema de QS se iniciaram com cepas modificadas da *V. harveyi*, notou-se que mesmo nas cepas as quais não tinham a presença de AHL a bioluminescência ainda era ativada, o que evidenciava a presença de outro tipo de autoindutor, que na época foi designado de AI-2.¹⁶

Schauder e colaboradores, em 2001, descreveram a via biossintética da molécula autoindutora (Esquema 1), revelando que a síntese do AI-2 está relacionada a uma molécula denominada SAM (*S*-metiladenosina), que doa uma metila e forma um intermediário tóxico chamado SAH (*S*-adenosilhomocisteína), que é hidrolisado a SRH (*S*-ribosehomocisteína) e adenina pela enzima Pfs (5' 14 metiltioadenosina/*S*-adenosilhomocisteína nuclease). A SRH por sua vez, é modificada pelo LuxS em homocisteína e DPD.



Esquema 1: Reação de formação da DPD.¹⁰

Somente em 2002, a estrutura da molécula AI-2 do *V. harveyi* e, posteriormente em 2004, a estrutura do AI-2 da *Salmonella typhimurium* foram elucidadas, revelando um (2*S*,4*S*)-2-metil-2,3,3,4-tetrahidroxitetrahydrofurano-borato (S-THMF-borato) e um (2*R*,4*S*)-2-metil-2,3,3,4-tetrahidroxitetrahydrofurano (R-THMF), respectivamente para as espécies (Esquema 2). A formação dessas moléculas ocorre a partir da DPD, que, por ser instável, cicliza-se e reage com a água formando estes furanos.¹⁰



Esquema 2: Reações de conversão da DPD nos Al-2.¹⁰

Não se sabe muito bem sobre a função do boro na reação, alguns estudos sugerem que, para formar a molécula de Al-2 de *V. harveyi*, o boro seria adicionado em um dos furanos derivados do DPD. Xavier e Bassler, em 2003, sugeriram que a adição do boro poderia ser fruto de uma reação espontânea. Porém também seria possível que alguma enzima estivesse catalisando essa reação *in vivo*. Ou até mesmo a própria LuxP, que é a proteína receptora do Al-2, poderia exercer tanto essa função quanto a da enzima responsável pela adição do boro a molécula.^{30, 31}

Diantes dos sistemas de comunicação apresentados, sabemos que as bactérias podem ter genes diversos ativados pelo *operon* como luminescência, biofilmes, virulência, esporulação, etc. Esses genes podem ser transcritos pelo *operon* e manifestados, auxiliando no crescimento e força desse organismo multicelular bacteriano. Um dos mais importantes genes que podem ser manifestados é o biofilme, que consiste numa comunidade de bactérias envolvidas por substâncias produzidas pelas próprias bactérias, como os açúcares, que confere a essa comunidade uma proteção contra possíveis ataques como o uso de antibióticos, falta de nutrientes, ou algum agente químico usado pra eliminar as bactérias.¹⁷

Devido ao intensivo uso de antibióticos, as bactérias desenvolveram uma resistência ao uso desses medicamentos, e assim se faz necessária a descoberta de novas alternativas de combate a esses microorganismos. Patógenos humanos podem se desenvolver através do mecanismo de QS responsável pela expressão do gene de virulência. Logo, para impedir que os patógenos se desenvolvam, um novo conceito começou a ser estudado. Este novo conceito terapêutico conhecido por drogas anti-patogênicas usa fármacos baseados em moléculas sinais que tem por objetivo atenuar a patogenicidade ao invés de impedir o crescimento bacteriano. Assim, uma variedade de análogos a autoindutores, sintéticos e naturais, tem sido sondada levando à descoberta de alguns inibidores de *quorum sensing* (QSI). Pesquisas mostraram que existem duas formas de “sabotar” o QS, estratégia denominada Quorum Quenching (QQ): inserir no hospedeiro moléculas semelhantes ao AI que podem se ligar às proteínas receptoras, o uso de enzimas que modifiquem quimicamente os AI, além do uso de enzimas que quebrem as proteínas receptoras.^{18,9}

Pillai e colaboradores identificaram os ácidos graxos (Figura 5) como inibidores de QS, através da observação de que ácidos graxos provenientes da lavagem da carne e do frango possuíam essa característica, então, a partir daí, iniciou-se um estudo baseado nessas moléculas como QSI.

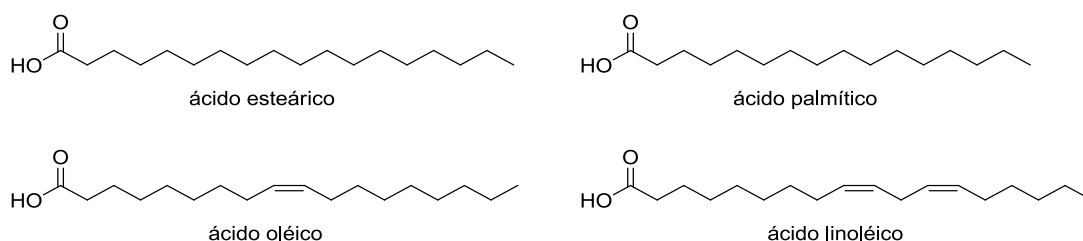
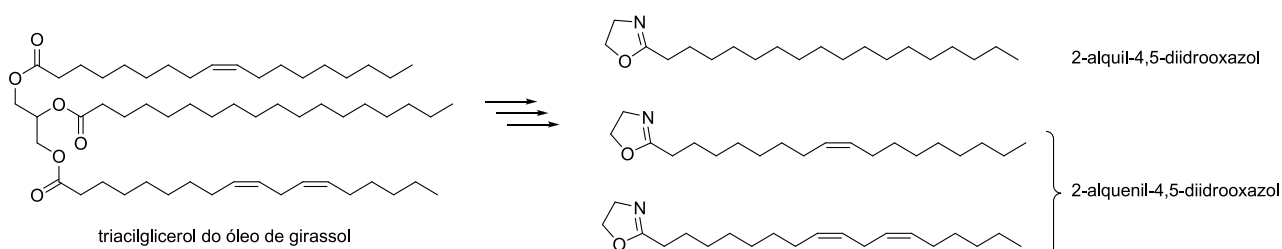


Figura 5: Estrutura química de alguns tipos de ácidos graxos

Uma das fontes mais eficientes de obtenção de ácidos graxos são os óleos e gorduras vegetais, pois são fontes renováveis de triacilgliceróis.²⁰

Usando o conceito de bioisosterismo, uma estratégia de modificação molecular de um protótipo baseada na troca de fragmentos moleculares que apresentam propriedades físico-químicas similares, mas com melhora sobre alguns aspectos fármaco-físico-químicos, podemos propor as moléculas 2-alkil-4,5-diidrooxazóis e 2-alkenil-4,5-diidrooxazóis como isómeros de ácidos graxos na possível inibição do QS.²¹



Esquema 3: Proposta de obtenção de oxazolinas a partir de triacilgliceróis.

1.2. Aminólise de ácidos graxos

Óleos e gorduras são importantes matérias-primas renováveis para a indústria química. Do ponto de vista estrutural, os óleos e gorduras são constituídos por uma mistura de triglicéridos que podem dar origem a diversos compostos, sendo utilizados principalmente como fonte de ácidos graxos, que são material de partida para a síntese de novos compostos de interesse tecnológico e farmacológico.²⁰

Estudos apontam que a reação de aminólise de ácidos graxos formam compostos denominados de amidas graxas (Figura 6), que podem ser saturadas ou insaturadas. Estas são compostos importantes para a química orgânica, por terem grande aplicação

farmacológica e tecnológica, e por serem caracterizadas como uma nova família de lipídeos biologicamente ativos.^{22,23}

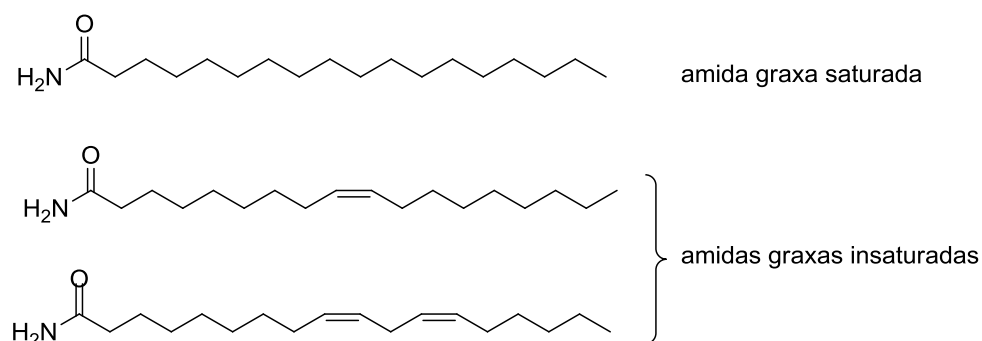


Figura 6: Exemplos de amidas graxas.

Sabe-se que as amidas graxas estão presentes na natureza. No reino vegetal, estão presentes nas algas, *Rizoclonium hierogliphicun*, *Zoostera marina* e *Sebastes mentella*, e nos vegetais, *Lepidium meyenii* (maca) e *Zanthoxylum sp.* Já no reino animal, estão presentes na esponja marinha *Haliclona (Reniera) sp.* e também em mamíferos como, por exemplo, em barbatanas de baleias, no fluido cérebro-espinhal de ratos e gatos, no plasma sanguíneo, no tecido adiposo, no cérebro, intestino e outros tecidos de ratos e porcos.²⁴ A ocorrência de amidas graxas também foi verificada em organismos unicelulares como, por exemplo, a *Corynebacterium nitrilophilus*, algumas espécies de *Streptomyces* e na cianobactéria marinha *Lyngbya majuscula*.^{24,25}

As aplicações tecnológicas em que as amidas graxas são utilizadas estão relacionadas com a sua grande cadeia carbônica que permite seu uso como detergentes, agentes antiestéticos, inibidores de corrosão, etc. Já as aplicações biológicas estão relacionadas não só a cadeia carbônica, mas também ao grupo funcional amida, e envolvem a regulação do sistema cardiovascular, nervoso, digestivo, metabólico, reprodutivo e imune.^{26,27}

O estudo a cerca dessas moléculas foi iniciado em 1950, quando foi descoberta a ação antiinflamatória presente no óleo de amendoim, lecitina de soja e gema de ovo.²⁵ Esta atividade biológica foi atribuída à amida graxa *N*-palmitoiletanolamida (Figura 7), que foi a primeira amida graxa isolada.²⁸

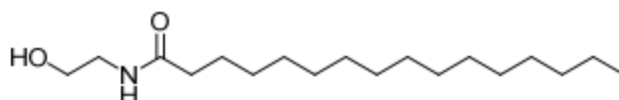


Figura 7: *N*-palmitoiletanolamida

No entanto, são as amidas graxas: Anandamida ou Naraquidonoiletanolamina (AEA) (Figura 8) e a *cis*-Oleamida ou *cis*-9-octadecenamida (*c*OA) (Figura 9) as mais difundidas dentre essa classe de marcadores moleculares lipídicos. Conhecidas a pouco menos de meio século, são particularmente estudadas por serem potentes indutoras do sono fisiológico. A identificação destas duas amidas graxas alavancou as pesquisas a cerca das propriedades, identificação, síntese e isolamento de novas moléculas graxas nitrogenadas.²⁶

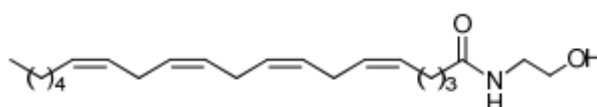


Figura 8: Anandamida²⁹

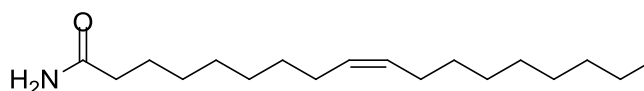


Figura 9: *cis*-Oleamida²⁹

1.3. 2-alquil-4,5-diidrooxazóis e 2-alquenil-4,5-diidrooxazóis

As 2-alquil-4,5-diidrooxazóis e 2-alquenil-4,5-diidrooxazóis fazem parte de um grupo de moléculas denominadas de oxazolininas. As oxazolininas são heterocíclios que cinco membros que possui um átomo de oxigênio, um de nitrogênio e um grupo R, além de uma insaturação, a qual pode variar sua posição no anel fornecendo três isômeros diferentes, a 2-oxazolinina, a 3-oxazolinina e a 4-oxazolinina (Figura 10).³²

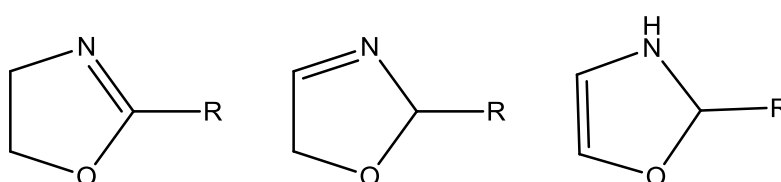


Figura 10: 2-oxazolinina, 3-oxazolinina e a 4-oxazolinina, respectivamente.

Desde o final do século 19, têm-se algum conhecimento sobre as oxazolininas, mas sua primeira síntese bem sucedida foi efetuada em 1889, por Gabriel, resultando no início da investigação sobre a química desses compostos.³³Essa classe de compostos heterocíclicos apresentam propriedade citotóxica, antitumoral, neuroprotetora, antibiótica e antifúngica.³⁴

As oxazolininas estão presentes em produtos naturais isolados de organismos marinhos, como o BE-70016 (Figura 11), isolado da *Actinoplanes* sp, que pode ser usado no controle de tumores em humanos e ratos.³⁵

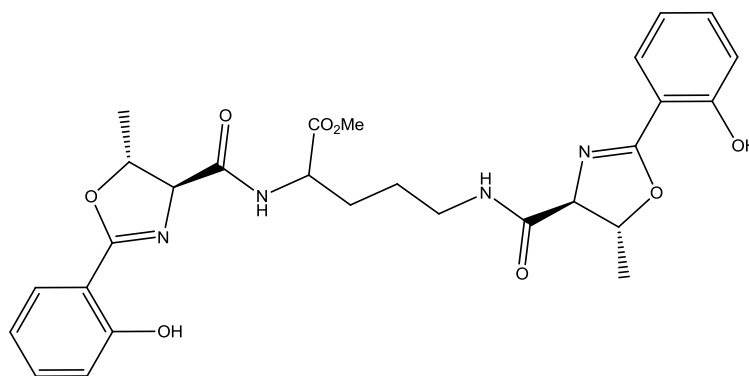


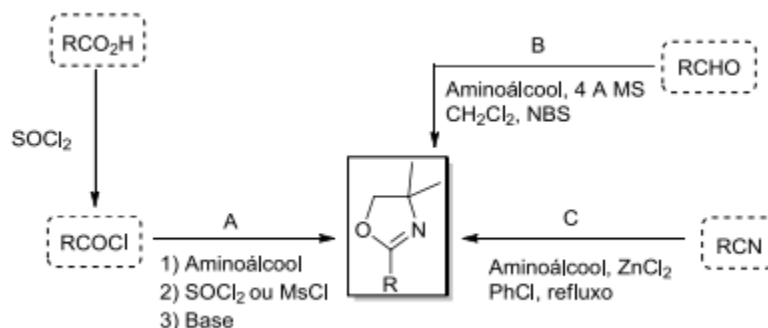
Figura 11: BE-70016.³⁵

Sistemas heterocíclicos, em geral, têm uma vasta gama de aplicações. As 2-oxazolininas estão entre os mais versáteis sistemas conhecidos, visto que podem ser utilizados como iniciadores ou intermediários em sínteses orgânicas e no preparo de variados tipos de polímeros.³⁶ Homo e copolímeros obtidos a partir de 2-oxazolininas apresentam aplicações em surfactantes, estabilizadores poliméricos e corantes têxteis.³⁷ Um campo de pesquisa interessante que envolve estes heterocíclicos em polímeros é o de fármacos, onde polímeros contendo anéis 2-oxazolínicos, como o poli(2-etil-2-oxazolina), podem ser utilizados no preparo de micelas com uma superfície funcionalizada, ou seja, o núcleo contendo o fármaco revestido por algum desses polímeros responde melhor aos estímulos do ambiente.³⁸

Além da utilização das 2-oxazolininas como precursores de polimerização na formação de micelas, elas também são vastamente utilizadas como grupos protetores de ácidos carboxílicos, auxiliares quirais e ligantes em catálise assimétrica.^{39,40}

Existem várias formas de se obter as 2-oxazolininas, porém as principais rotas sintéticas (Esquema 4) são: (A) reação de cloreto de ácido com aminoálcool seguida de ciclização, (B)

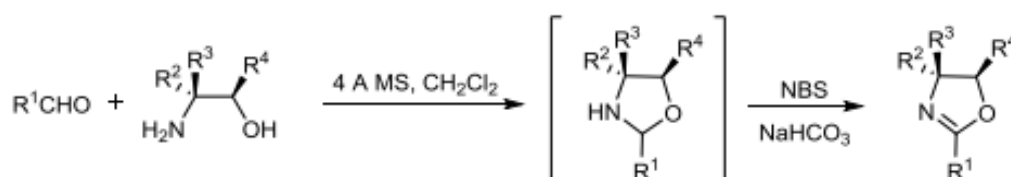
síntese oxidativa a partir de aldeídos e (C) processo *one-pot* da condensação de um aminoálcool a partir de uma nitrila a elevada temperatura.



Esquema 4: Principais rotas sintéticas das 2-oxazolinas

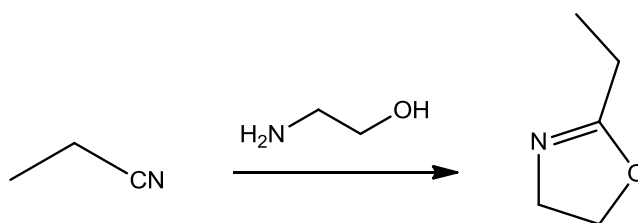
As três etapas do método A geralmente resultam em produtos isolados com bons rendimentos. Inicialmente, o ácido carboxílico é convertido em seu respectivo cloreto de ácido na presença de, por exemplo, cloreto de tionila. Em seguida, após a reação com o aminoálcool desejado, o grupo hidróxi é convertido em um bom grupo abandonador e a molécula é ciclizada em condições básicas.^{41,42}

Os métodos oxidativos podem ser usados visando a formação de benzoxazóis⁴³, benzimidazóis⁴⁴ e imidazóis⁴⁵ a partir de aldeídos. A síntese oxidativa de oxazolinas a partir de aldeídos não é muito comum. Contudo, um método foi desenvolvido para isso, envolvendo a condensação de um aldeído com um aminoálcool formando uma oxazolidina, a qual sofre oxidação formando a oxazolina (Esquema 5).⁴⁶



Esquema 5: Preparação de oxazolinas a partir de aldeídos.⁴⁶

Outro método estudado e descrito por Witte e Seeliger consiste no processo *one-pot* catalisado com um ácido de Lewis, onde ocorre a condensação de um aminoálcool com uma nitrila a elevadas temperaturas. Esse método é utilizado desde 1974 até os dias atuais.⁴⁷

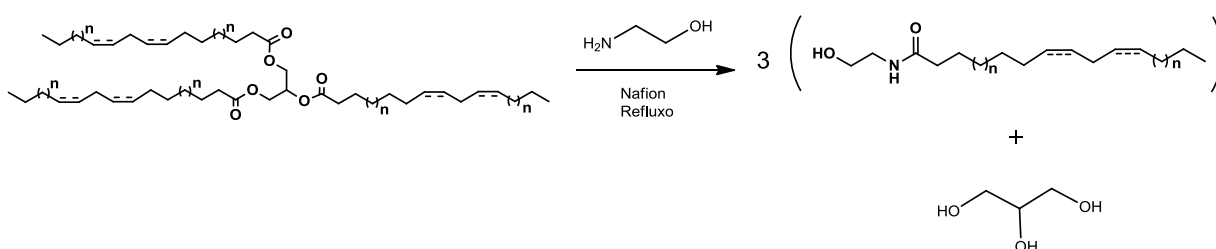


Esquema 6: Preparação de oxazolinas a partir de nitrilas.⁴⁷

2. Objetivos

Com base nas informações apresentadas anteriormente, este Trabalho de Conclusão do curso de Química Tecnológica teve por objetivos:

1. Estudar os parâmetros de processo para síntese de uma mistura de 2-hidroxietilamidas a partir de triacilglicerídeos presentes no óleo de girassol.



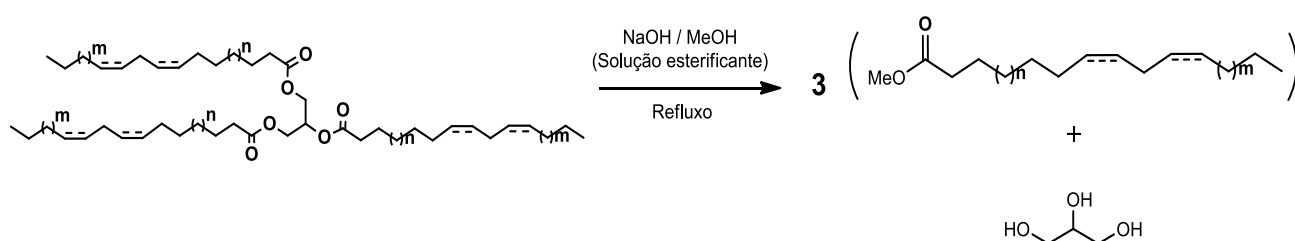
Esquema 7: Reações de aminólise dos ácidos graxos.

2. Estudar os parâmetros de processo para a purificação por recristalização de uma mistura de 2-hidroxietilamidas a partir de triacilglicerídeos presentes no óleo de girassol.

3. Resultados e discussões

3.1 Síntese das amidas graxas

O óleo de girassol é formado por triacilgliceróis, que são combinações de três moléculas de ácidos graxos e uma de glicerol. Para saber o percentual de cada ácido graxo presente no óleo vegetal, Souza e colaboradores, propuseram ser necessário fazer uma esterificação (Esquema 8), que é uma reação de transformação dos triacilgliceróis em três monoésteres e um glicerol.⁴⁸



Esquema 8: Esterificação dos triacilgliceróis proposta por Souza e colaboradores para análise da composição de ácidos graxos.⁴⁸

Após a esterificação, procedeu-se a análise em GC-MS (*chromatography gas–mass spectrometry*) (Figura 12), que mostrou que a composição do óleo de girassol está de acordo com os dados apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Composição do óleo de girassol após esterificação.

Ácido graxo específico	% de ácido graxo pelo total de amostra	Tempo de retenção
Ácido palmítico (16:0)	3,47	13,32
Ácido linoleico (18:2)	40,60	16,92
Ácido oleico (18:1)	53,50	17,07
Ácido esteárico (18:0)	2,44	17,79

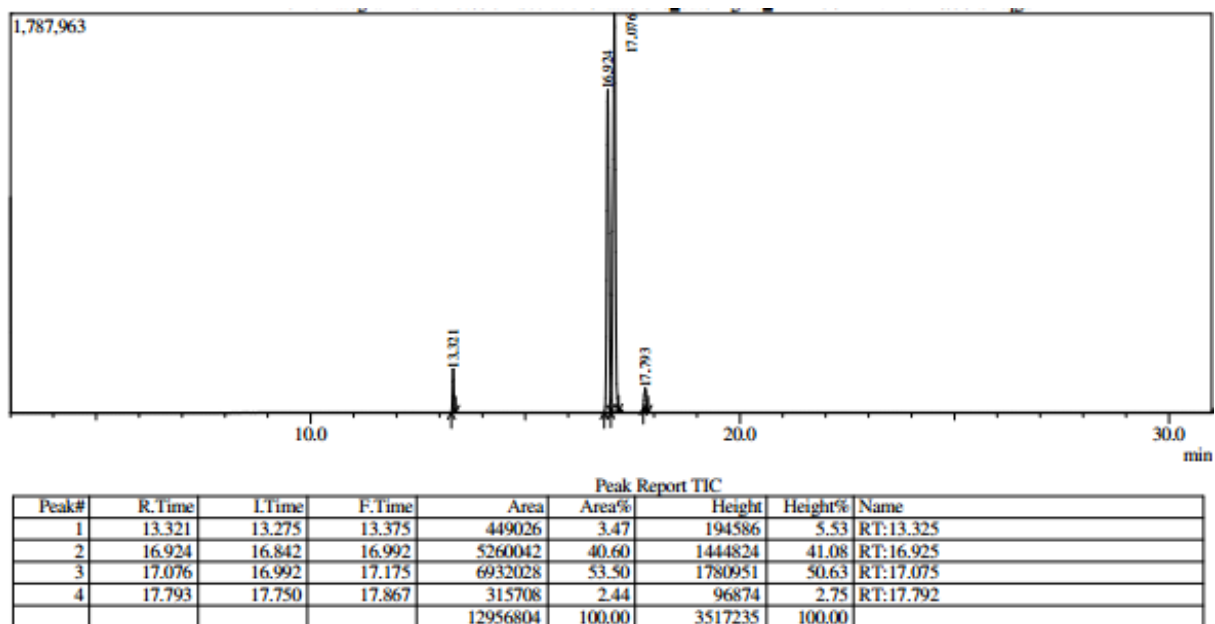


Figura 12: Exemplo de traço de cromatografia (GC-MS) do óleo de girassol após esterificação.

O sinal com tempo de retenção 13,32 min corresponda ao do éster metílico do ácido palmítico, pois sua fragmentação é idêntica à fragmentação apresentada para a molécula que possui esse tempo de retenção. (Figura 13)

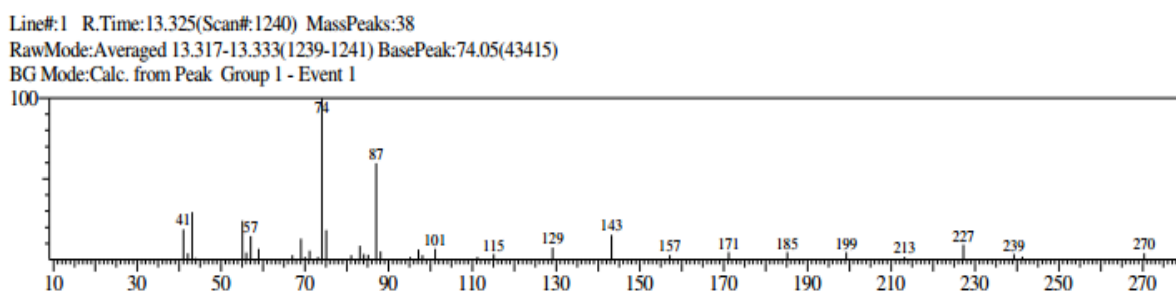


Figura 13: Espectro de massas (IE, 70 eV) do éster metílico do ácido palmítico.

Da mesma forma, o sinal com tempo de retenção 16,92 min apresenta uma fragmentação idêntica à fragmentação do éster metílico do ácido linoleico (Figura 14), o tempo de retenção 17,07 min possui a fragmentação do éster metílico do ácido oleico

(Figura 15), e o tempo de retenção 17,79 min possui a fragmentação do éster metílico do ácido esteárico (Figura 16).

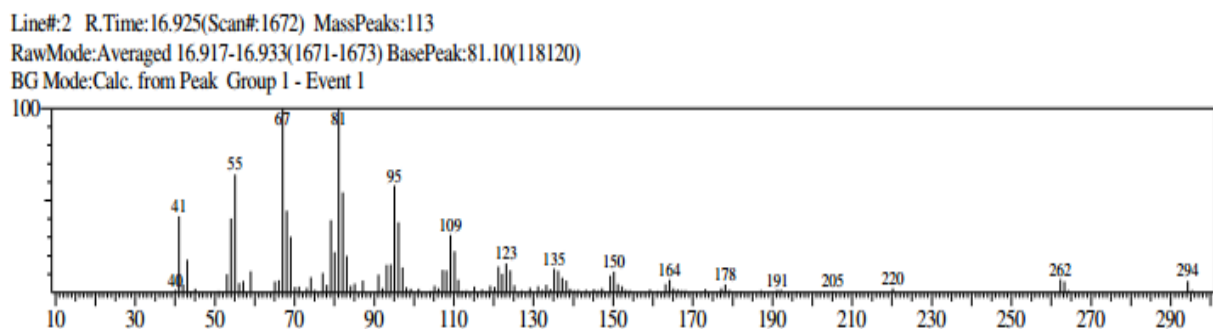


Figura 14: Espectro de massas (IE, 70 eV) do éster metílico do ácido linoleico.

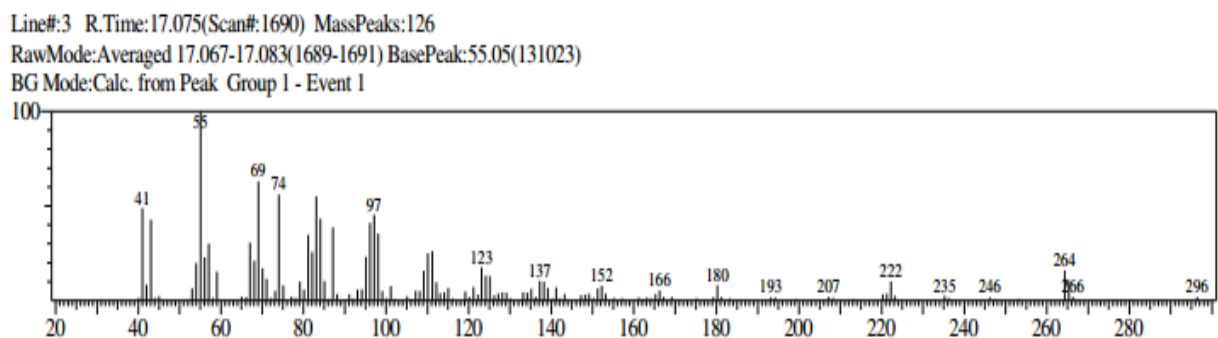


Figura 15: Espectro de massas (IE, 70 eV) do éster metílico do ácido oleico.

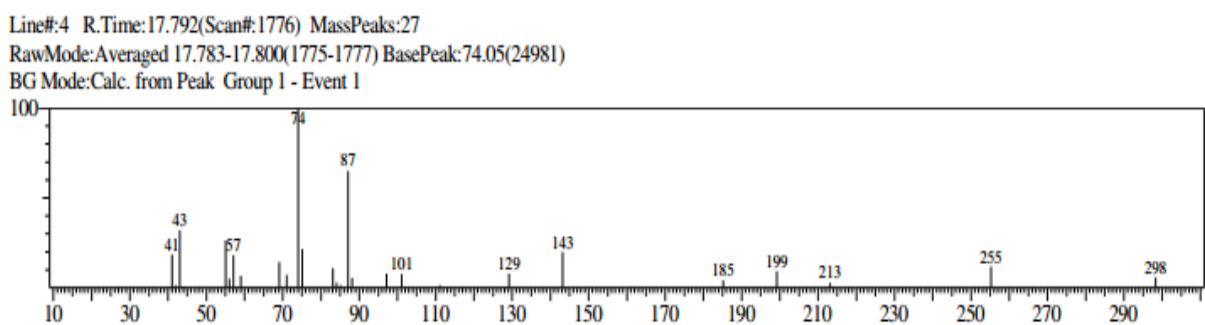


Figura 16: Espectro de massas (IE, 70 eV) do éster metílico do ácido esteárico.

Para a síntese da mistura de amidas graxas do óleo de girasol, utilizou-se a metodologia de Moaddel e Ameri, que utiliza um ácido graxo, uma amina sob refluxo na presença de um catalisador ácido.⁴⁹ O Laboratório de Isolamento e Transformação de

Moléculas Orgânicas (LITMO) já havia iniciado pesquisa sobre a síntese das oxazolinas a partir de amidas obtidas por este método, logo, algumas alterações na metodologia de Moaddel e Ameri foram previstas antes do início deste trabalho, visto que as primeiras tentativas não levaram a bons rendimentos. A adição de um catalisador ácido (Nafion®) foi essencial, conduzindo a aumentos significativos nos rendimento, pelo menos três vezes superiores aos observados na ausência deste catalisador.

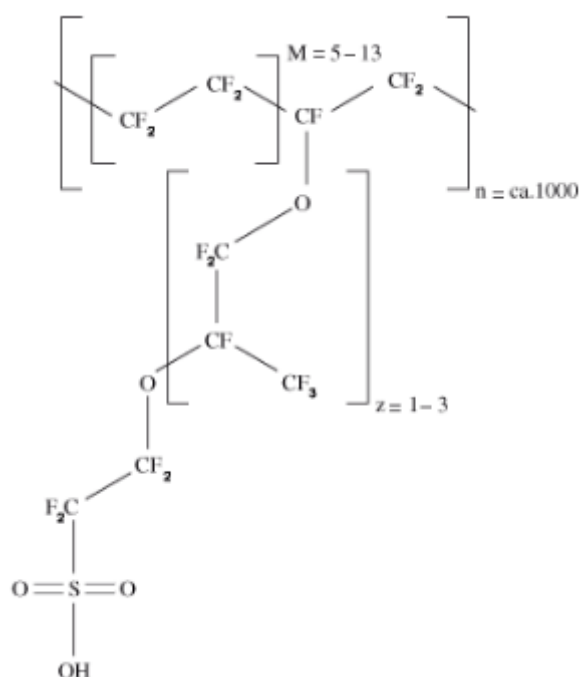
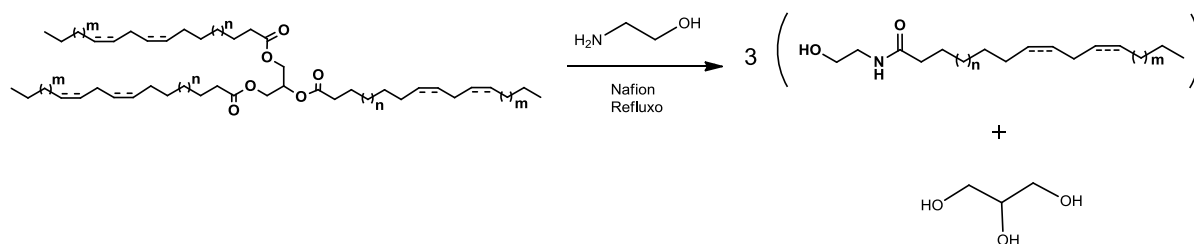


Figura 18: Estrutura do Nafion®.⁵⁰

A equação química da síntese da mistura de amidas graxas do óleo de girassol, utilizando etanolamina e Nafion®, está apresentada no Esquema 9.



Esquema 9: Aminólise do óleo de girassol.

Inicialmente, foi necessário fazer uma reação em pequena escala de forma a se dimensionar a quantidade dos insumos necessários em cada etapa do processo, bem como o tamanho dos equipamentos que foram utilizados na condução dos experimentos de avaliação do impacto dos parâmetros de processo no desempenho da síntese. Os dados obtidos nessa reação teste encontram-se no fluxograma de processo para esta transformação (Figura 17). Ocorreram dois erros durante este ensaio preliminar: a quantidade de sulfato de sódio + água não foi pesada; e a quantidade evaporada de diclorometano não foi coletada pelo rotaevaporador. Desta forma, essas informações estão faltando no fluxograma.

Fluxograma de processo de síntese de amidas graxas do óleo de girassol					
			Pressão N ₂		
			↓		
2,5 g	Óleo de girassol	→	Temperatura 140 °C		
0,5 g	Etanolamina	→	Tempo 18h		
0,025 g	Nafion	→	Agitação		
			↓		
			Temperatura 30 °C		
			Tempo 30 min		
			Agitação		
			↓		
5 g	HCl 5%	→	Extração	→ 5,05 g	Fase aquosa
8 g	CH ₂ Cl ₂	→	Tempo 1 min		↓
			↓		
5 g	HCl 5%	→	Extração	→ 5,05 g	Fase aquosa
			Tempo 1 min		↓
			↓		
5 g	HCl 5%	→	Extração	→ 5,05 g	Fase aquosa
			Tempo 1 min		↓
			↓		
5 g	HCl 5%	→	Extração	→ 5,05 g	Fase aquosa
			Tempo 1 min		↓
			↓		
5 g	HCl 5%	→	Extração	→ 5,05 g	Fase aquosa
			Tempo 1 min		↓

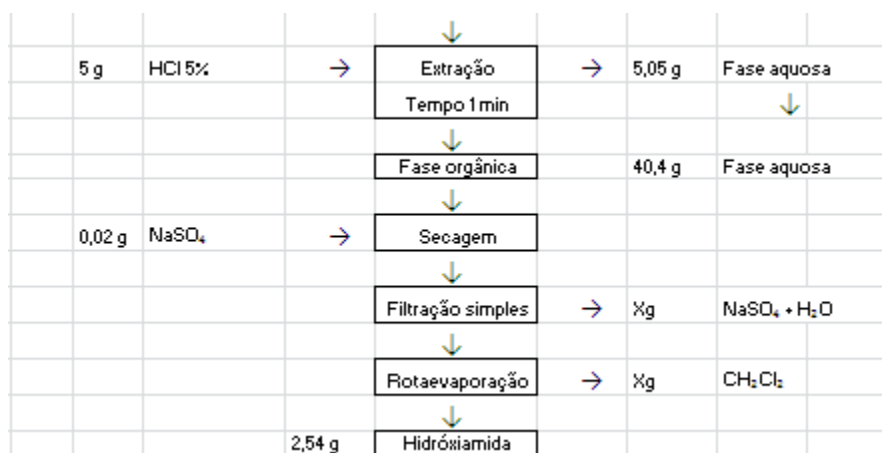


Figura 17: Fluxograma do processo de síntese de amidas graxas do óleo de girassol.

A reação teste forneceu bom rendimento (92,4%), e nos permitiu, juntamente com o fluxograma, dimensionar ensaios em escala maior, cerca de 53 vezes (Figura 17). Estes novos ensaios foram feitos de três formas, permitindo avaliar quais etapas são críticas para o desempenho do processo. Algumas alterações foram necessárias, como: diminuição da quantidade de Nafion® utilizada ou sua reutilização (devido a seu alto custo), maior tempo de separação de fases nas etapas de extração (aumentando pra 2min30s), e utilização da bomba de vácuo além do rotaevaporador para a retirada de todo solvente. Os resultados de rendimento obtidos nos ensaios de aumento de escala são apresentados na Tabela 2.

O produto OG 1 foi o que utilizou uma porção menor de Nafion® (0,82g – 70% do valor estimado), o OG 2 utilizou a quantidade prevista na reação teste (1,17 g – 100%) e o OG 3 reutilizou o Nafion® da reação 2. Analisando os resultados obtidos na tabela 2, pode-se notar que a utilização de uma menor quantidade de Nafion® ou a sua reutilização não tem impacto significativo no rendimento da reação. A possibilidade de reutilização do Nafion® é uma informação muito importante tendo em vista o seu elevado custo, quando comparado com outros ácidos de Bronsted-Lowry, como é o caso do ácido *para*-toluenosulfônico. Para que ocorresse esta reutilização, foi necessária a adição de uma etapa de filtração, logo após

o término da reação pois, durante a reação, a membrana se degradou, liberando pequenos pedaços de Nafion® no meio reacional.

Tabela 2: Rendimentos obtidos nas reações.

Produto	Rendimento
OG 1	91,6%
OG 2	86,7%
OG 3	88,1%

Nota-se que a diferença entre as massas de produto obtidas foi de, no máximo, 5%. Os produtos obtidos se tornaram sólidos, facilmente, em temperatura ambiente, apresentaram a coloração marrom clara e textura semelhante a de uma cera. Em relação aos três produtos não foi observado nenhuma perda de massa durante o processo.

O Nafion® é um ionômero obtido através da copolimerização do tetrafluoroetileno com o vinil éter perfluorado, contendo como grupo terminal $-SO_2OH$. A presença deste grupo funcional o torna um ácido Bronsted-Lowry, uma vez que ele libera H^+ para o meio durante a reação. Para que houvesse a reutilização desse catalisador, foi necessário regenerar a acidez da estrutura do Nafion®, para isso, o material a ser reutilizado foi lavado com água destilada sob agitação magnética para que o contraíon etanolamônio fosse trocado pelo H^+ fornecido pela água (Figura 18).^{50,51}

3.2. Balanço de massa e de energia

Um balanço de uma quantidade conservada em um sistema pode ser descrito da seguinte forma geral:

$$\text{ENTRADA} + \text{GERAÇÃO} - \text{SAÍDA} - \text{CONSUMO} = \text{ACÚMULO (1)}^{52}$$

Onde,

ENTRADA → entra através das fronteiras do sistema

GERAÇÃO → produzido dentro do sistema

SAÍDA → sai através das fronteiras do sistema

CONSUMO → consumido dentro do sistema

ACÚMULO → acumula-se dentro do sistema

O balanço de massa se baseia na lei da conservação de massa ou Lei de Lavoisier que diz “Numa reação química que ocorre em sistema fechado, a massa total antes da reação é igual à massa total após a reação”. Logo, pode-se assumir o sistema em questão como sendo um processo em batelada, visto que, um processo de produção em batelada consiste basicamente no carregamento de equipamentos padronizados, com quantidades das matérias-primas pré-definidas usando uma seqüência específica. Esta é uma operação descontínua (não-estacionária), onde a composição varia com o tempo.⁵²

Em processo batelada, ENTRADA = SAÍDA = 0, visto que entre t_0 e t_f nenhum reagente entra ou sai do reator, então, a equação geral do balanço **(1)** é simplesmente GERAÇÃO = ACÚMULO.⁵²

Sendo que,

$$\text{ACÚMULO} = \text{Saída final} - \text{Entrada inicial} \quad (2)$$

$$\text{ACÚMULO} = \text{Geração} - \text{Consumo} \quad (3)$$

Igualando as expressões **(2)** e **(3)** temos,

$$\text{Entrada inicial} + \text{Geração} = \text{Saída final} + \text{Consumo} \quad (4)$$

Importante ressaltar que os termos de entrada e saída, nesse caso, correspondem à quantidade inicial e final das substâncias.

Entrada inicial = massa dos triacilglicerídeos + massa da etanolamina

Saída final = massa das amidas graxas + massa dos triacilglicerídeos em excesso + massa dos subprodutos

Geração = massa das amidas graxas + massa dos subprodutos

Consumo = massa dos triacilglicerídeos + massa da etanolamina

Um sistema é chamado fechado caso não haja transferência de massa através das fronteiras do sistema enquanto ocorre o balanço de energia. Por definição, o processo em batelada é considerado um sistema fechado.⁵²

A lei de conservação de energia determina que a quantidade total de energia em um sistema isolado permanece constante, logo, os termos de geração e consumo da equação geral são nulos. Sendo assim, o balanço de energia para sistemas fechados é determinado por:⁵³

$$\text{ACÚMULO} = \text{Entrada} - \text{Saída} \quad (5)$$

E também,

$$\text{ACÚMULO} = \text{Saída final} - \text{Entrada inicial} \quad (2)$$

Igualando as expressões (2) e (5) temos,

$$\text{Energia final do sistema} - \text{Energia inicial do sistema} = \text{Energia líquida transferida (entrada - saída)} \quad (6)$$

Sabe-se que,

$$\text{Energia inicial do sistema} = \text{energia interna inicial (U}_i\text{)} + \text{energia cinética inicial (E}_{ki}\text{)} + \text{energia potencial inicial (E}_{pi}\text{)}$$

$$\text{Energia final do sistema} = \text{energia interna final (U}_f\text{)} + \text{energia cinética final (E}_{kf}\text{)} + \text{energia potencial final (E}_{pf}\text{)}$$

$$\text{Energia transferida} = Q - W$$

Simplificando a equação (6),

$$\Delta U + \Delta E_k + \Delta E_p = Q - W \quad (7)$$

Analisando o sistema em questão, sabe-se que ele não está “acelerando”, nem “subindo” e “descendo”, logo, $\Delta E_k = 0$, e $\Delta E_p = 0$, respectivamente. Sabe-se também que não há partes móveis, correntes elétricas ou radiação através do sistema, logo, $W=0$.⁵³

Restando da equação (7),

$$\Delta U = Q \quad (8)$$

Como há reação química e variação de temperatura nesse sistema fechado podemos inferir que $\Delta U \neq 0$, e, como o sistema e sua vizinhança não estão à mesma temperatura e perfeitamente isolados, temos $Q \neq 0$.

3.3. Recristalização das amidas graxas

A fim de aumentar a pureza do produto, e o deixar com coloração mais clara, utilizou-se o método de recristalização. O método de recristalização baseia-se na dissolução do produto em solvente quente e posterior resfriamento, até que haja formação de sólidos ou cristais, por conta da diferença de solubilidade do soluto em solução quente e fria.

Após testes utilizando vários solventes, como diclorometano, acetato de etila, metanol, hexano, e misturas desses solventes, notou-se que o hexano era o solvente no qual o produto se dissolvia melhor a quente e obtinha baixa solubilidade a frio.

O procedimento de recristalização não funcionou para esse produto, visto que, como ele possui uma textura de cera, não foi possível filtrá-lo de forma efetiva havendo perda efetiva de produto nesse processo. Não foram testados outros métodos de purificação.

O processo de purificação é considerado o ponto crítico do processo.

3.4. Caracterização dos produtos

O espectro de infravermelho (IV) do primeiro produto (OG 1) (Figura 19) confirmou a formação das amidas graxas. A banda com máximo 1640 cm^{-1} é característica do

estiramento C=O de amida. Também foi observada uma banda com máximo em 3298 cm^{-1} , atribuída ao estiramento característico de ligação N-H, possivelmente sobreposta à banda oriunda do estiramento da ligação O-H, que ocorre nessa mesma região. Ainda referente aos modos vibracionais da amida, foi observada banda com máximo de absorção em 1560 cm^{-1} , foi atribuída ao estiramento da ligação C-N. Os espectros dos outros produtos (OG 2 e OG 3) são similares e se encontram em anexo.

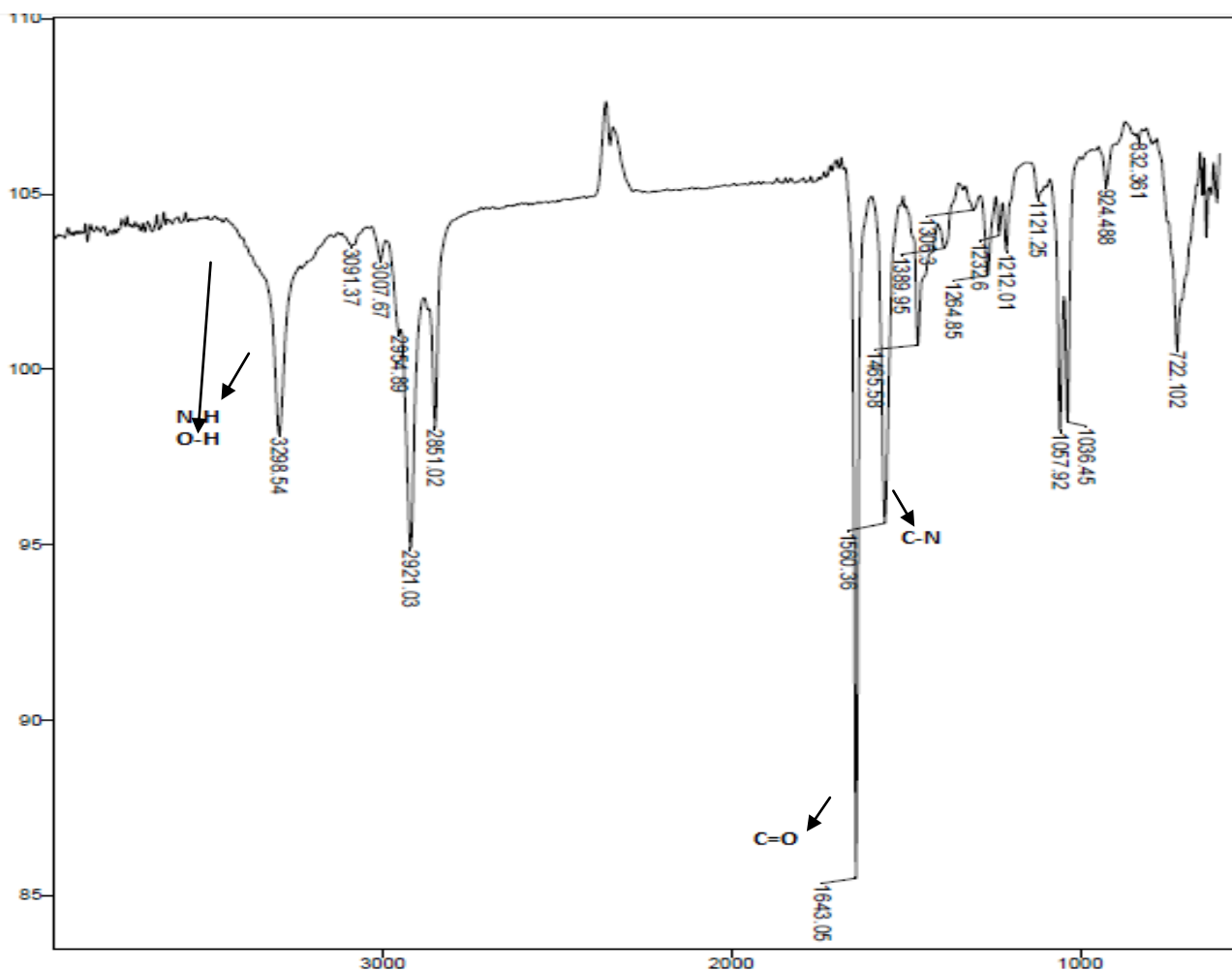


Figura 19: Espectro de infravermelho do produto OG 1.

Os espectros obtidos pela análise por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (RMN ^1H) (Figura 20) para o produto OG 1, possui vários sinais, visto que triacilgliceróis do óleo de

girassol apresentam, pelo menos, quatro ácidos graxos (Tabela 1). Porém, os sinais característicos de amidas graxas, ainda assim, foram identificados.

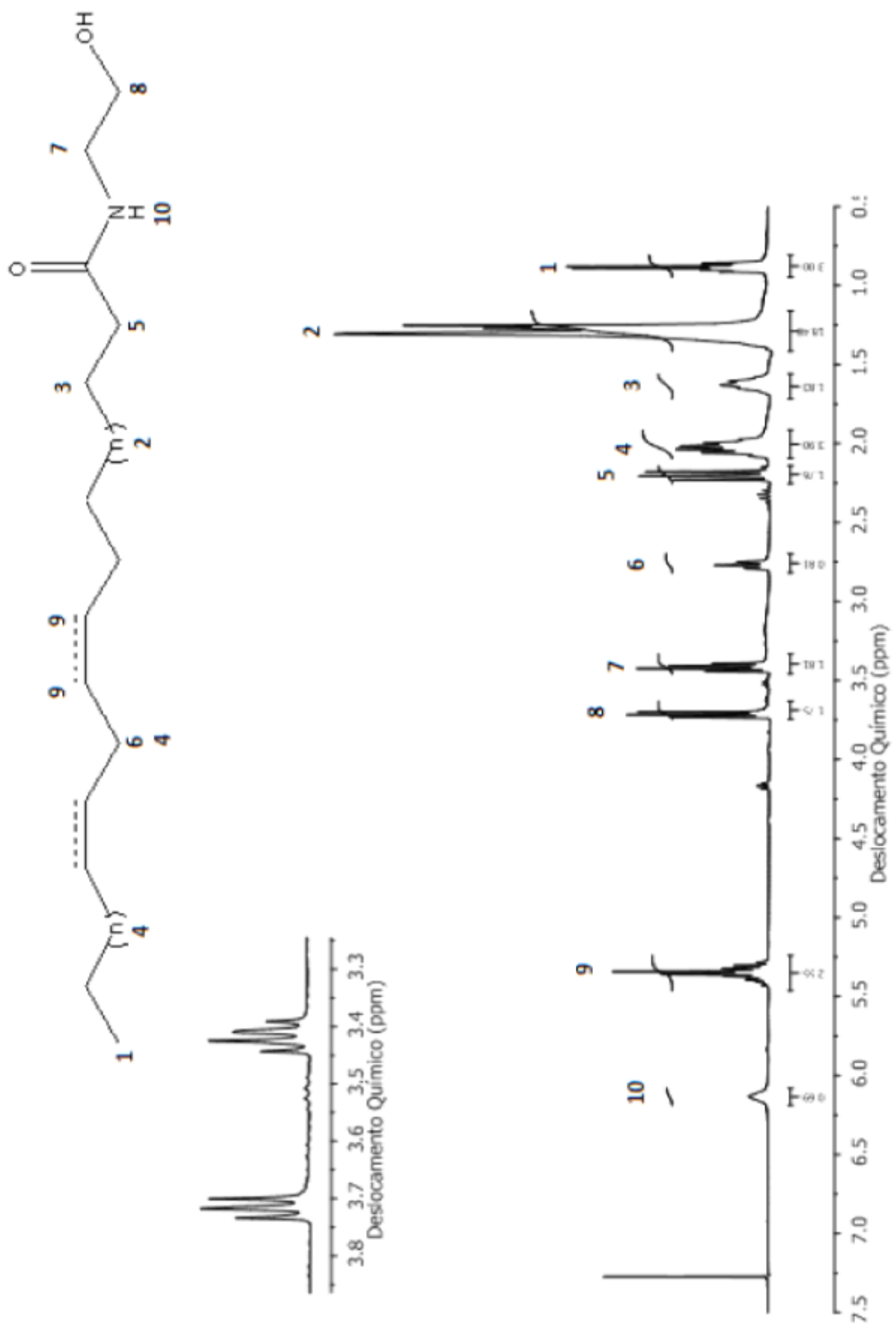


Figura 20: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do produto OG 1.

A análise do espectro permitiu afirmar que o sinal entre 0,86-0,91 ppm é um multipletto correspondente aos hidrogênios das metilas de final de cadeia, o sinal entre 1,25-1,31 ppm é um multipletto referente aos hidrogênios dos metilenos de meio de cadeia, o sinal entre 1,61-1,65 ppm é um quinteto referente aos hidrogênios do carbono da posição β à carbonila, o sinal entre 2,0-2,06 ppm é um multipletto referente aos hidrogênios dos carbonos vizinhos às ligações duplas (alílicos), o sinal entre 2,18-2,23 ppm é um triplete referente aos hidrogênios do carbono α à carbonila, o triplete em 2,75 foi atribuído ao metileno que conecta as ligações dupla oriundo do ácido linoléico, os sinais entre 3,39-3,44 ppm é um quarteto referente aos hidrogênios do carbono ligado ao nitrogênio, o sinal entre 3,70-3,73 ppm é um triplete referente aos hidrogênios do carbono ligado ao oxigênio, o sinal entre 5,30-5,37 ppm é um multipletto referente aos hidrogênios dos carbonos das duplas ligações, e por fim, o sinal em 6,13 é um simpleto referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. Os espectros dos produtos OG 2 e 3 são similares e se encontram em anexo.

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 21) do produto OG 1 também confirmou a presença das amidas graxas. A análise do espectro abaixo permitiu-nos inferir que o sinal em 174,6 ppm é referente ao carbono da carbonila, os sinais entre 129,2-129,9 são referentes aos carbonos insaturados, o sinal em 62,4 ppm é referente ao carbono ligado ao oxigênio, o sinal em 42,4 ppm é referente ao carbono ligado ao nitrogênio, o sinal em 36,6 ppm é referente ao carbono α à carbonila, o sinal em 31,8 é referente ao carbono β à carbonila, os sinais entre 22,6-29,7 ppm são uma sobreposição de sinais referentes aos carbonos de meio de cadeia graxa, o sinal em 14,0 ppm é referente à metila de final de cadeia. Os espectros de RMN ^{13}C referentes aos produtos OG 2 e 3 são similares e encontram-se em anexo.

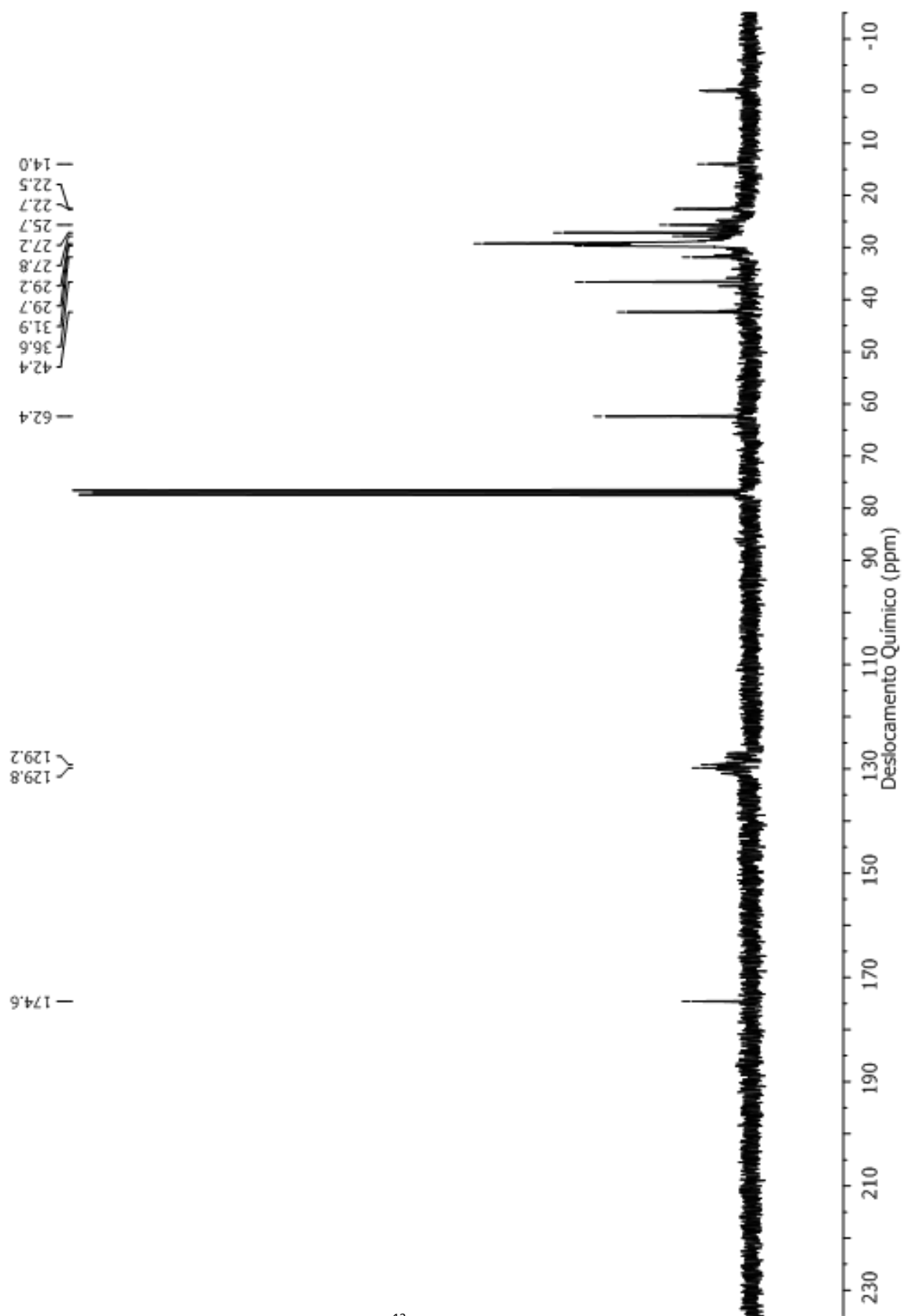


Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 600 MHz) do produto OG 1.

A análise por GC-MS também foi empregada como método de confirmação da presença das amidas graxas. De acordo com a análise do produto OG 3 (Figura 22), em relação ao tempo de retenção e à possível fragmentação das moléculas, pode-se inferir que o tempo de retenção 16,984 min corresponde à fragmentação da hidroxietil-palmitamida, o tempo de retenção 18,734 min é referente à fragmentação da hidroxietil-9,12-octadecanamida, o tempo de retenção 20,469 min é referente à fragmentação da hidroxietil-11-octadecanamida, e o tempo de retenção 20,631 min é referente à fragmentação da hidroxietil-estearamida. Os cromatogramas dos produtos OG 1, OG 2 e OG 3 não foram muito similares, pois houve a presença de sinais de moléculas não identificadas, podendo ser impurezas presentes nas amostras. Os cromatogramas dos produtos OG 1 e OG 2 encontram-se em anexo.

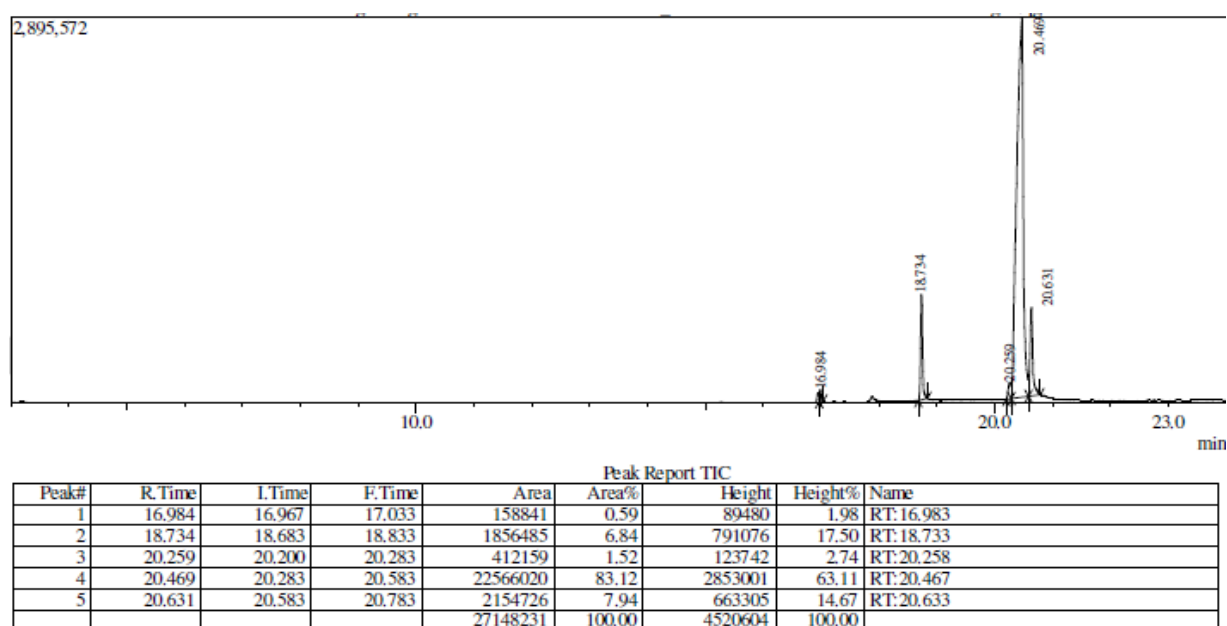


Figura 22: Traço de cromatografia (GC-MS) do produto OG 3.

4. Conclusões

Através da metodologia de Moaddel e Ameri, com otimização das condições experimentais, pode-se realizar a reação de aminólise de ácidos graxos presentes no óleo de girassol com bons rendimentos (86-91%), sendo esta reação essencial para a síntese de compostos oxazolínicos como o 2-alkil-4,5-diidrooxazóis e o 2-alkenil-4,5-diidrooxazóis. O método de purificação testado, a recristalização, não foi eficiente para esse tipo de produto. As técnicas de caracterização por espectroscopia de infravermelho, RMN ^1H , RMN ^{13}C e GC-MS comprovaram a presença desses compostos em todos os produtos obtidos. A continuação dessa pesquisa tem como objetivo a síntese dos compostos oxazolínicos e posterior teste em laboratório biológico para verificar a possível atuação desses compostos como QSI.

5. Materiais e métodos

Os solventes, obtidos a partir de fontes comerciais, foram tratados antes de serem utilizados de acordo com a literatura. A etanolamina ($\text{C}_2\text{H}_8\text{NO}$) foi destilada a vácuo antes de seu uso e guardada sob peneira molecular 5Å. O diclorometano (CH_2Cl_2) foi tratado utilizando hidreto de cálcio e destilado previamente antes de cada uso. O cloreto de tionila (SOCl_2) também foi purificado por destilação simples previamente todas as vezes em que foi utilizado.

As análises de cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando cromatoplas em alumínio revestidas em sílica gel 60 F 254 (Aldrich®) com filme de 0.2 mm de espessura. As placas cromatográficas com indicador de fluorescência contendo as amostras foram reveladas utilizando uma solução de permanganato de potássio e, depois,

aquecidas. Para as amostras que fluoreciam na luz UV, as amostras foram reveladas utilizando uma lâmpada UV e, posteriormente, embebidas em solução de permanganato de potássio e aquecidas.

As purificações por coluna cromatográfica foram realizadas utilizando sílica gel comum (70-230 mesh). Os eluentes empregados foram acetato de etila e hexano e as concentrações das soluções estão descritas nos procedimentos experimentais.

Os experimentos de ressonância magnética nuclear foram realizados no aparelho: BrukerAscend (600 MHz para ^1H e 150 MHz para ^{13}C) 14,1 T. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm). As constantes de acoplamento estão expressas em Hertz (Hz). As amostras analisadas foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3). Para os espectros de RMN de ^1H foi utilizado como referência interna o tetrametilsilano TMS (0,0 ppm) e para os espectros de RMN de ^{13}C , o clorofórmio deuterado (77,0 ppm). Os espectros foram processados no programa MestReNova.

Os experimentos de massa EI foram obtidos em aparelho de cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG-EM), utilizando cromatógrafo Shimadzu 7890 A, com coluna capilar 5%-fenil-95%-metilsiloxano (HP5, 30 mm x 0,32 mm x 0,25 μm) e hélio como gás carreador (1,0 $\mu\text{m}/\text{min}$). A temperatura do forno foi programada de 100 a 200 $^\circ\text{C}$, a uma taxa de aquecimento de 3 $^\circ\text{C}/\text{min}$. Um miligrama de amostra foi dissolvido em 1,5 mL de etanol, acetato de etila ou hexano, dependendo da solubilidade da amostra, e 1,0 μL da solução foi injetada no modo com divisão de fluxo (1:50). Os dados foram analisados usando o software GCMSsolution.

6. Procedimento experimental

Em um balão de fundo redondo com três vias colocou-se uma tampa de vidro na entrada (1), um condensador com septo na parte superior na entrada (2) e um septo na entrada (3). A atmosfera foi trocada ($\downarrow N_2 \uparrow O_2$) no balão com o auxílio de uma pistola de ar quente. Posteriormente, foi adicionada uma porção de Nafion[®], agitador magnético, 153,4 g de óleo de girassol (150 mL), 27,7 g de etanolamina (27,4 mL), e então trocou-se a atmosfera novamente. Trocou-se o septo da entrada (3) por um termômetro com adaptador. O sistema ficou em refluxo durante 18h, a 140°C (temperatura interna do balão). Após refluxo, o sistema resfriou por 2h. Como o produto é sólido em temperatura ambiente, utilizou-se 400g de diclorometano (300 mL) para diluí-lo. A extração foi feita por oito vezes com 278 g de ácido clorídrico 5% (275 mL) para retirada total da etanolamina da fase orgânica. A fase orgânica foi seca utilizando 25 g de sulfato de sódio e o diclorometano foi evaporado em rotaevaporador e depois com bomba de vácuo.

7. Referências

- (1) Whitehead, N. A.; Barnard, A. M. L.; Slater, H.; Simpson, N. J. L.; Salmond, G. P. *C.FEMS Microbiology Reviews*. **2001**, *25*, 365.
- (2) Bai, A. J.; Rai, V. R. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. **2003**, *10*, 183.
- (3) Antunes, L. C. M. *Ciência hoje*. **2003**, *33*, 193.
- (4) Ammor, M. S.; Michaelidis, C.; Nychas, G. J. *Journal of food protection*. **2008**, *71*, 1510.

- (5) Lerat, E.; Moran, N. A. *Molecular Biology and Evolution*. **2004**, *21*, 2.
- (6) Pinto, U. M.; Viana, E. S.; Martins, M. L.; Vanetti, M. C. D. *Food control*. **2007**, *18*, 1322.
- (7) Miller, M. B.; Bassler, B. L. *Annual Review of Microbiology*. **2001**, *55*, 165.
- (8) Schauder, S.; Bassler, B. L. *Genes & development*. **2001**, *15*, 1468
- (9) Waters, C. M.; Bassler, B. L. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **2005**, *21*, 319.
- (10) Miller, S. T.; Xavier, K. B.; Campagna, S. R.; Taga, M. E.; Semmelhack, M. F.; Bassler, B. L.; Hughson, F. M. *Mol. Cell*. **2004**, *15*, 677.
- (11) Galloway, W. R. J. D.; Hodgkinson, J. T.; Bowden, S. D.; Welch, M.; Spring, D. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 28.
- (12) Reading, N. C.; Sperandio, V. *FEMS microbiology letters*. **2006**, *254*, 1.
- (13) Tenover F.C.; Gaynes R.P. *In Gram- Positive Pathogens*. **2000**, *21*, 414.
- (14) Fuqua, C.; Parsek, M. R.; Greenberg, E. P. *Annual Review of Genetics*. **2001**, *35*, 439.
- (15) Rumjanek, N. G.; da Fonseca, M. C. C.; Xavier, G. R. *Rev. Biotechnol. Cienc. e Desenvol.* **2004**, *33*, 35.
- (16) Surette M.G.; Miller M.B.; Bassler B.L. *Proc Natl Acad Sci USA*. **1999**, *96*, 1639.
- (17) Camilli, A.; Bassler, B. L. *Science*. **2006**, *311*, 1113.
- (18) Galloway, W. R. J. D.; Hodgkinson, J. T.; Bowden, S. D.; Welch, M.; Spring, D. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 28.
- (19) Widmer, K. W.; Soni, K. A.; Hume, M. E.; Beier, R. C.; Jesudrasan, P.; Pillai, S. D. *J. Food Sci.* **2007**, *72*, 363.
- (20) Metzger, O.; Bornscheuer, U.; *Applied Microbiology and Biotechnology*. **2006**, *71*, 13.

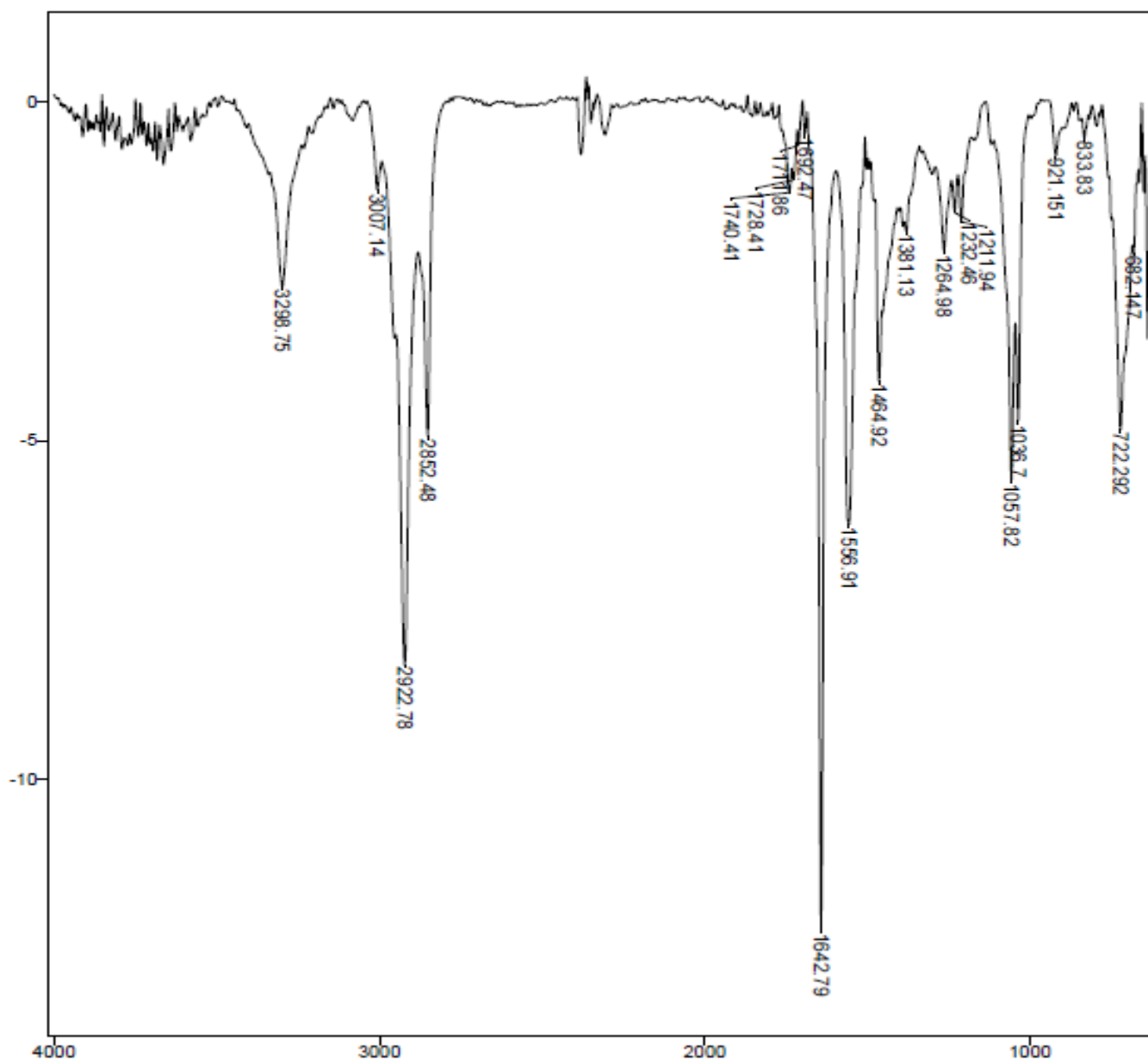
- (21) Lassalas, P.; Gay, B.; Lasgargeas, C.; James, M.J.; Tran, V.; Vijayendran, K.G.; Brunden, K.R.; Koslowski, M.C.; Thomas, C.J.; Smith III, A.B.; Hury, D.M.; Ballatore, C. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 3183.
- (22) Bezuglov, V.; Brobov, M.; Archakov, A.; *Biochemistry*. **1998**, *63*, 22.
- (23) Di Marzo, V.; Bisogno, T.; Sepe, N.; De Petrocellis, L.; Mechoulam, R.; *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **1997**, *239*, 473.
- (24) Madl, T.; Mittelbach, M. *Analyst*. **2005**, *130*, 565.
- (25) Coburn, A. F.; Graham, E.C.; Haninger, J. *J. Exp. Med.* **1954**, *100*, 425.
- (26) Fangour, S.E.; Balas, L.; Rossi, J.C.; Fedenyuk, A.; Gretskeya, N.; Brobov, M.; Bezuglov, V.; Hillard, C.J.; Durand, T.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1977.
- (27) Pillarisetti, S.; Alexander, C.W.; Khana, I.; *Drug Discov. Today*. **2009**, *14*, 1098.
- (28) Farrell, E.K.; Merkler, D.J.; *Drug Discov. Today*. **2008**, *13*, 558.
- (29) Driscoll, W.J.; Chaturverdi, S.; Mueller, G.P.; *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 22353.
- (30) Chen, X.; Schauder, S.; Potier, N.; Van Dorslaer, A.; Pelczar, I. *Nature*. **2002**, *415*, 545.
- (31) Xavier K.B.; Bassler B.L. *Curr. Opin. Microbiol.*, **2003**, *6*, 191.
- (32) Frump, J. A. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 483.
- (33) Gabriel, S. *Ber.* 1889, *22*, 1139.
- (34) Prinsep, M. R.; Moore R. E.; Levine I. A.; Patterson G. M. L. *Journal Nat. Prod.* **1992**, *55*, 140.
- (35) McIntosh J. A.; Donia M. S.; Schimidt E. W. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 537.
- (36) Silva Odemar C; Costa, Thiago S.; Guimarães, Pedro I. C.; Dias, Ayres G.; Leite, Marcia C. A. M. *Congresso Brasileiro de Polímeros*. **2007**, *9*, 45.

- (37) Guimarães, Pedro I. C. *Revista Polímeros: Ciência e Tecnologia*. **2000**, 10, 1.
- (38) Villanova, Janaína C. O.; Oréface, Rodrigo L.; Cunha, Armando S. *Revista Polímeros: Ciência e Tecnologia*. **2010**, 20, 51.
- (39) O'reilly S; Guiry P.J. *Synthesis*. **2014**, 46, 722.
- (40) McCartney D; Nottingham C; Muller-Bunz H; Guiry P.J. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10151.
- (41) Gant T; Meyers A. I. *Tetrahedron*. **1994**, 8, 2297.
- (42) Ager D. J; Prakash I; Schaad D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 86, 835.
- (43) Kawashita Y; Nakamichi N; Kawabata H; Hayashi M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3713.
- (44) Chang J; Zhao K; Pan S. *Tetrahedron lett.* **2002**, 43, 951.
- (45) Fujioka H; Murai K; Obha Y; Hiramatsu A.; Kita Y. *Tetrahedron lett.* **2005**, 46, 2197.
- (46) Schwekendiek K; Glorius F. *Synthesis*. **2006**, 18, 2996.
- (47) Witte H; Seelinger W. *Ann. Chem.* **1974**, 6, 996.
- (48) Martin, C. A.; Visentainer, J. V.; Oliveira, A. N. De; Oliveira, C. C. De; Matsushita, M.; Souza, N. E. De. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19, 117.
- (49) Moaddel, H.; Ameri, R. *Iran Polym. J.* **2005**, 14, 849.
- (50) Meier-Haack, J.; Taeger, A.; Vogel, C.; Schlenstedt, K.; Lenk, W. & Lehmann, D. *Sep. Purif. Technol.* **2005**, 41, 207.
- (51) Mauritz, K. A. & Moore, R. B. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4535.
- (52) Felder R. M; Rousseau R.W. *Princípios elementares dos processos químicos*. **2005**, 3, 74.

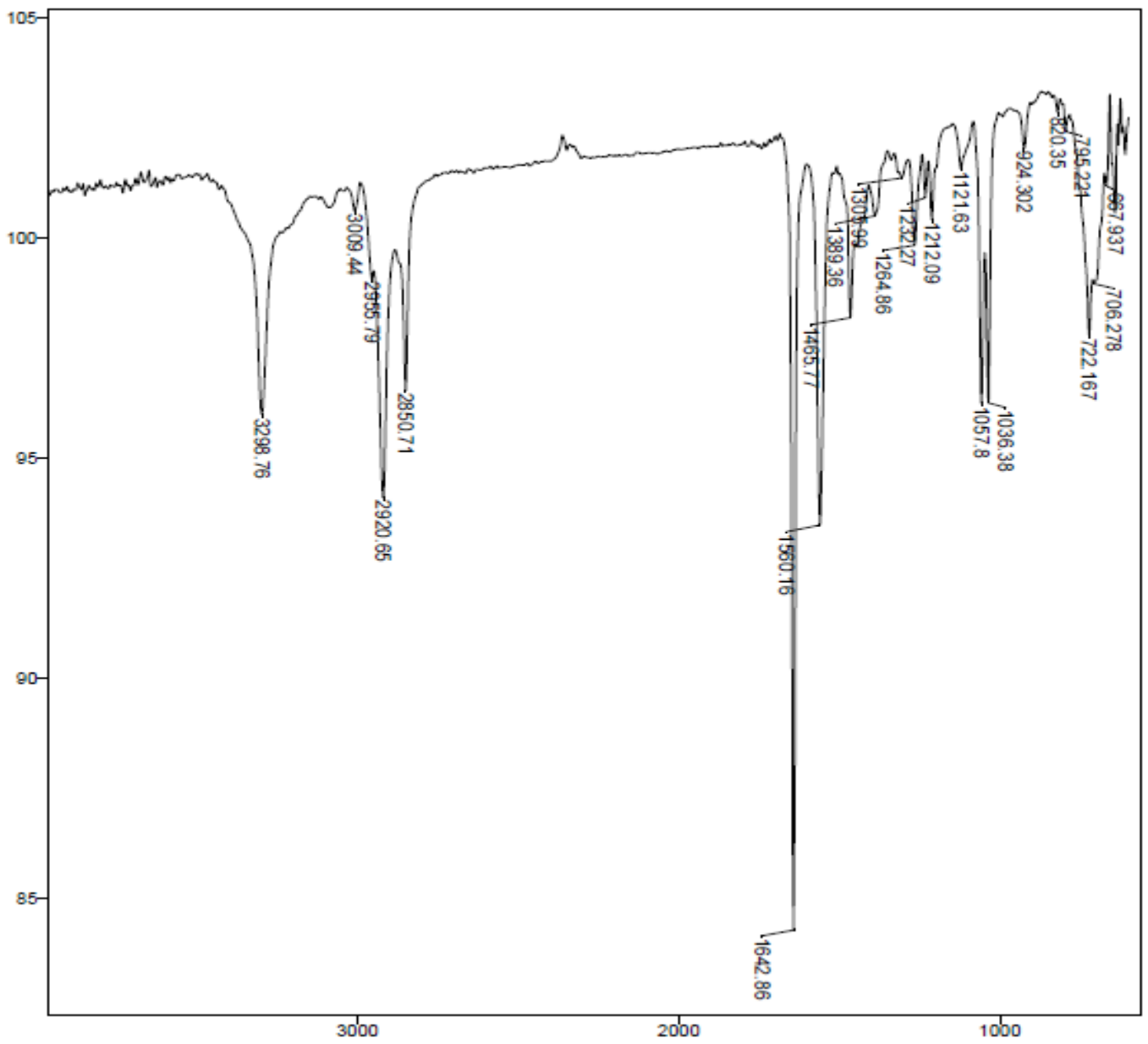
(53) Felder R. M; Rousseau R.W. *Princípios elementares dos processos químicos*.

2005, 3, 277.

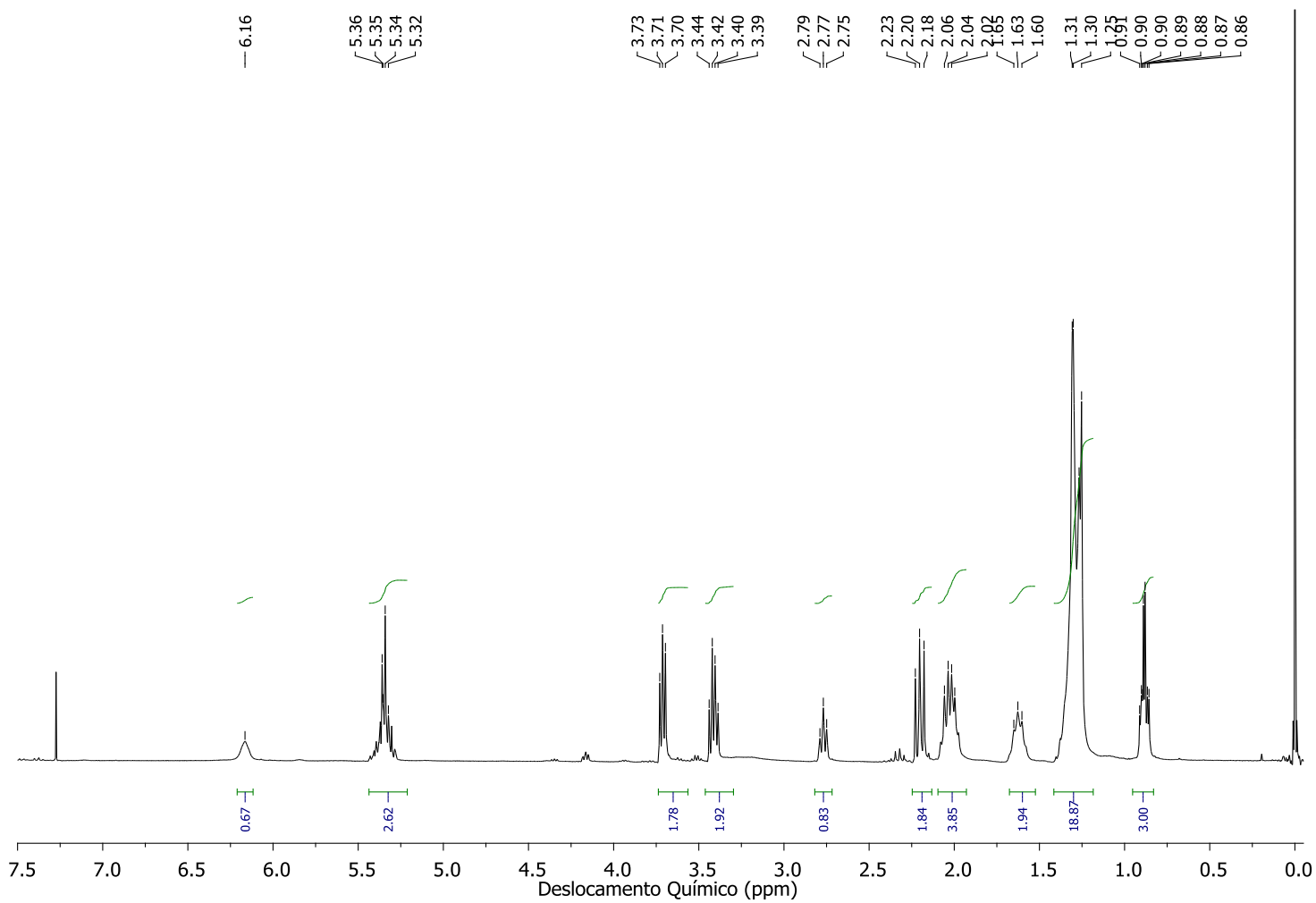
8. Anexos



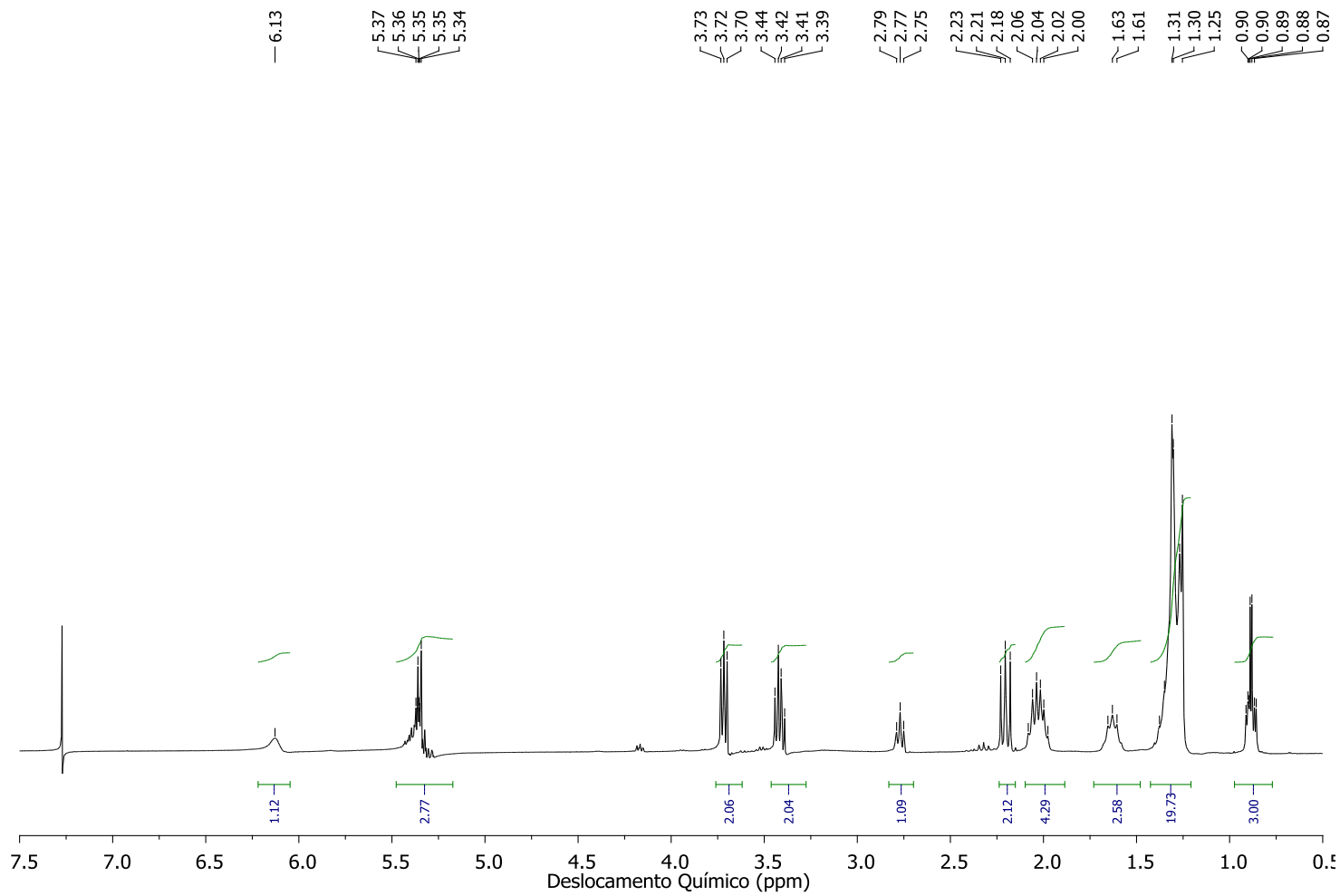
Anexo 1: Espectro de IV do produto OG 2.



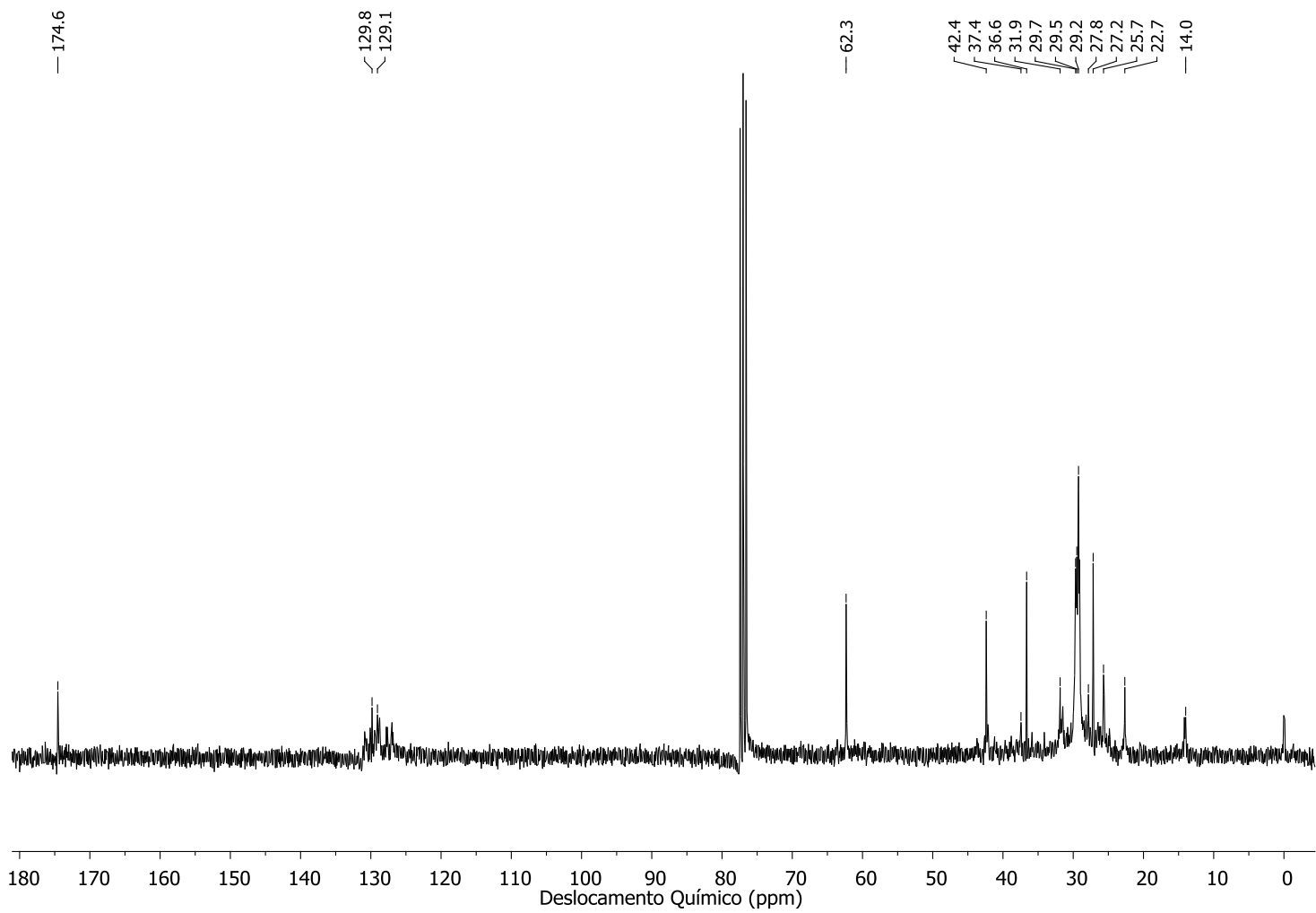
Anexo 2: Espectro de IV do produto OG 3.



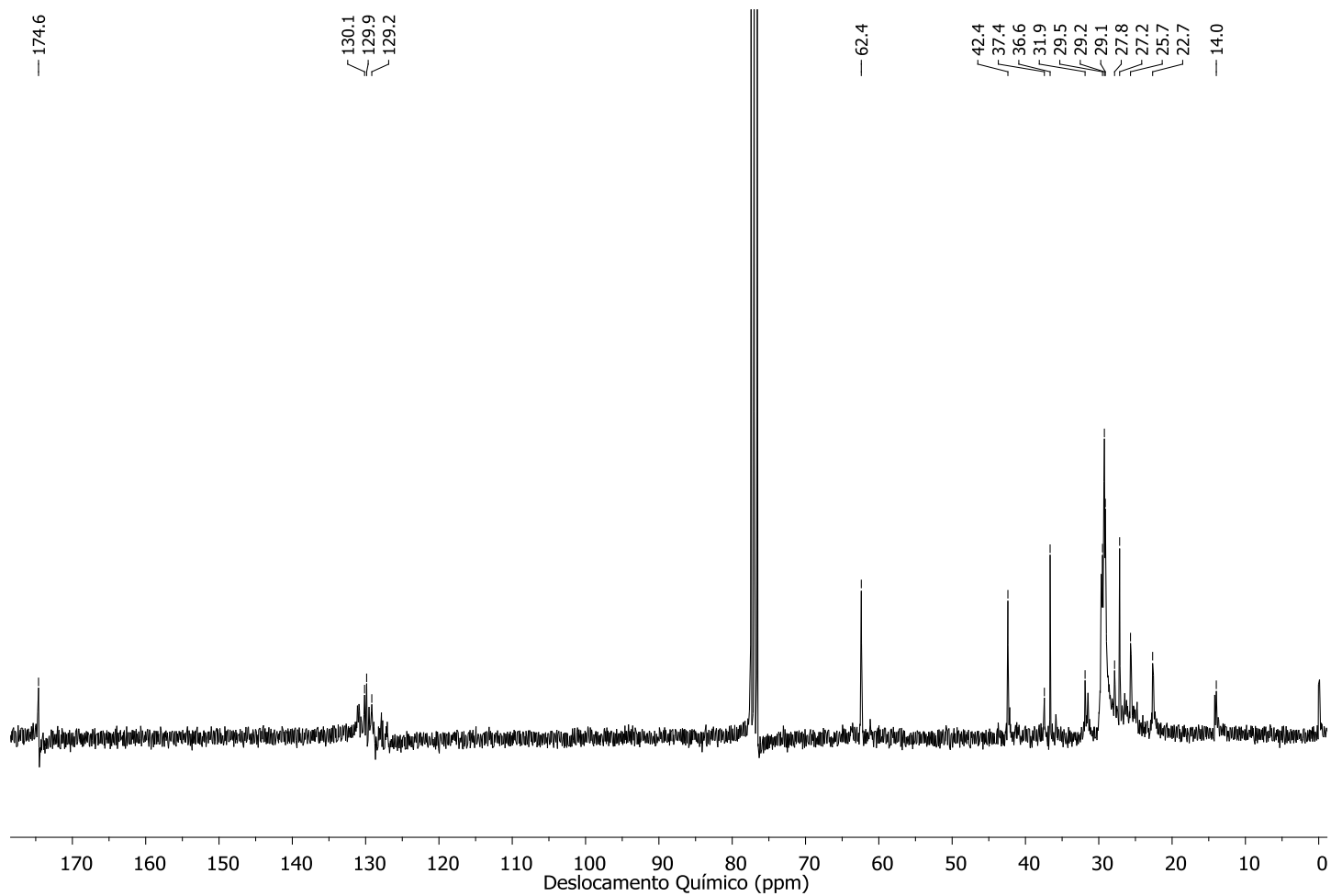
Anexo 3: Espectro de RMN ^1H do produto OG 2.



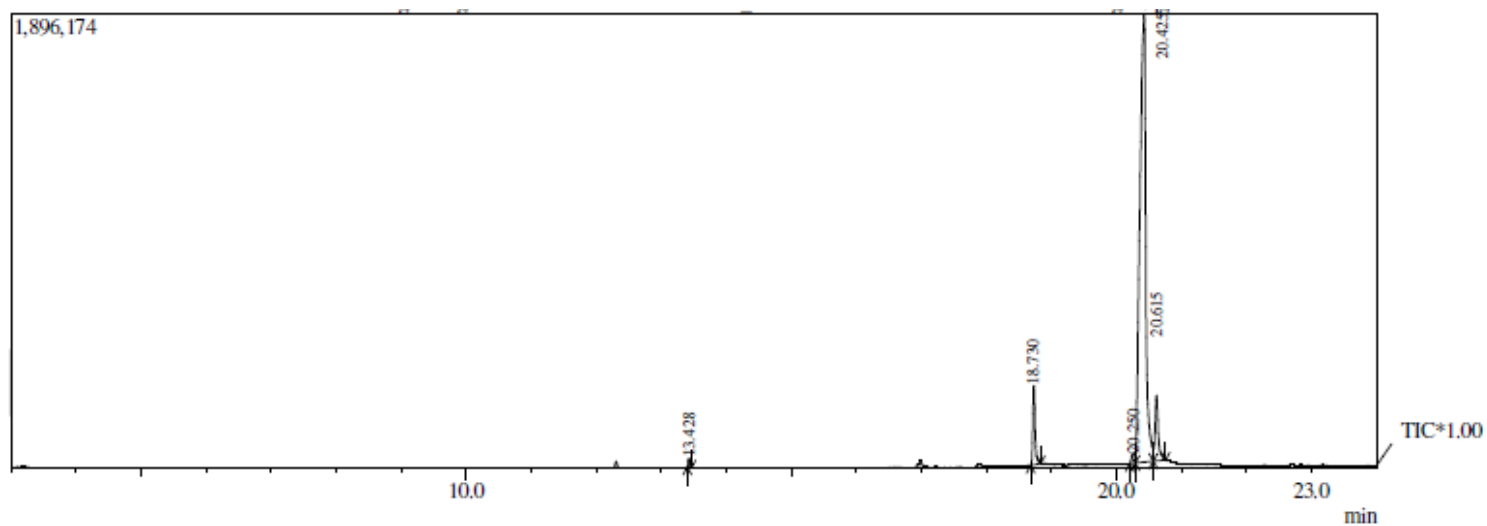
Anexo 4: Espectro de RMN ¹H do produto OG 3.



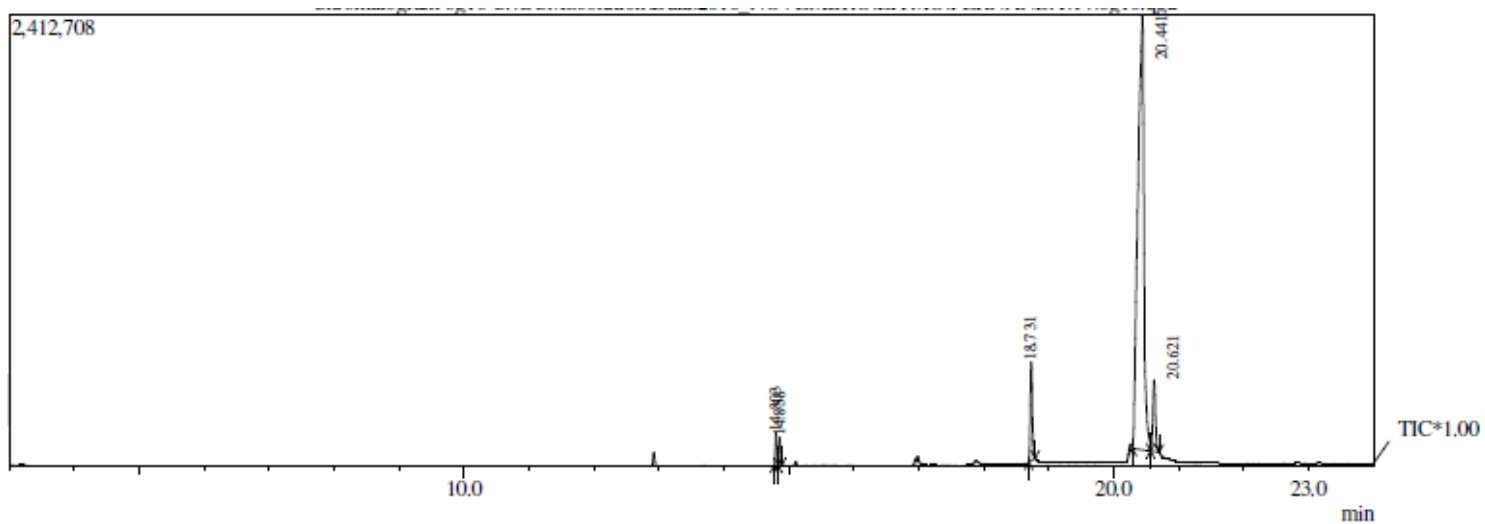
Anexo 5: Espectro de RMN ^{13}C do produto OG 2.



Anexo 6: Espectro de RMN ^{13}C do produto OG 3.



Anexo 7: CG-MS do produto OG 1.



Peak Report TIC

Peak#	R.Time	I.Time	F.Time	Area	Area%	Height	Height%	Name
1	14.803	14.775	14.833	308763	1.73	172256	4.84	RT:14.800
2	14.858	14.833	14.892	255718	1.43	150300	4.23	RT:14.858
3	18.731	18.692	18.792	1126547	6.31	527172	14.83	RT:18.733
4	20.441	20.283	20.567	15083697	84.55	2325591	65.41	RT:20.442
5	20.621	20.567	20.700	1065929	5.97	380315	10.70	RT:20.625
				17840654	100.00	3555634	100.00	

Anexo 8: CG-MS do produto OG 2.