

Metátese Cruzada do Limoneno: Compostos com Potencial Atividade Biológica

Breno de S. Bernardes (PG),^{1} Ibrahim A. Adam (PQ),^{1,2} Luciana S. Fernandes (PQ),¹ João H. G. Lago (PQ),¹ Wagner A. Carvalho,¹ Cédric Fischmeister (PQ),³ Christian Bruneau (PQ),³ Dalmo Mandelli (PQ).¹*

bernardes.breno@ufabc.edu.br

¹Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC, Santo André, Brasil; ²Department of Basic Science, University of Zalingei, Zalingei, Sudão; ³Département de Chimie, University of Rennes, Rennes, França.

Resumo/Abstract

RESUMO – O limoneno, principal componente presente no óleo da casca da laranja, é um produto natural abundante e de grande relevância econômica no Brasil. Apesar da abundância, ainda há necessidade de explorar e otimizar processos para gerar compostos de maior valor agregado, como a metátese cruzada com alcenos de cadeia reduzida. Este estudo aborda a reação de metátese cruzada do limoneno com outras olefinas na presença de catalisadores de rutênio. Os novos compostos derivados do limoneno serão avaliados para potenciais atividades antitumorais, e contra Doença de Chagas e Leishmaniose.

Palavras-chave: Limoneno, Metátese, Rutênio.

ABSTRACT – Limonene, the main component present in orange peel oil, is an abundant natural product of great economic importance in Brazil. Despite its abundance, there is still a need to explore and optimize processes to generate higher-value compounds, such as cross-metathesis with reduced-chain alkenes. This study addresses the cross-metathesis reaction of limonene with other olefins in the presence of ruthenium catalysts. The new limonene-derived compounds will be evaluated for potential antitumor activity and against Chagas disease and leishmaniasis.

Keywords: Limonene, Metathesis, Ruthenium.

Introdução

O Brasil responde por 33% da produção mundial de laranjas (1). Considerando que o óleo de casca de laranja contém o limoneno como componente principal, sua exploração poderia resultar numa produção nacional de cerca de um milhão de toneladas de (R)-limoneno puro (2). O limoneno pertence a classe dos terpenos, que inclui substâncias como α -pineno, β -pineno e canfeno, alvos de muitos estudos quanto a suas propriedades biológicas (3, 4). Embora abundante, ainda são escassas pesquisas que abordem a exploração e otimização de processos para gerar compostos de maior valor agregado a partir do limoneno por transformações promissoras e sustentáveis, como por metátese cruzada de olefinas. A metátese de olefinas é uma reação catalítica envolvendo a quebra de uma dupla ligação e a recombinação dos fragmentos alquilidênicos, formando duas novas moléculas insaturadas. Neste sentido, este trabalho almeja estudar a síntese de novos derivados do limoneno de maior valor agregado com potencial atividade biológica contra Doença de Chagas, Leishmaniose e melanoma, através da metátese cruzada com alcenos de cadeia reduzida e na presença de catalisadores de rutênio.

Experimental

Reação de Metátese Cruzada

Em um frasco de Schlenk e sob fluxo de gás inerte (N₂), foram adicionados, respectivamente, (R)-limoneno, dimetil carbonato (DMC) como solvente verde, maleato ou fumarato de dimetila como par de co-metátese, e o catalisador de rutênio (Grubbs segunda geração - GII, Hoveyda-Grubbs segunda geração - HGII, ou Zhan-1B). A reação foi aquecida (80-100 °C) e mantida sob agitação constante durante 2-24h. Após o fim da reação, os produtos foram isolados por coluna cromatográfica de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila (95:5).

Análises por Cromatografia Gasosa

As misturas reacionais foram analisadas por cromatografia gasosa, utilizando-se um cromatógrafo Shimadzu QP2010, com uma coluna DB-5MS e um detector por ionização de chama. As quantificações dos produtos foram realizadas utilizando hexadecano como padrão interno. Para caracterização, foi utilizada espectrometria de massas acoplada à cromatografia a gás (CG-EM), em equipamento Shimadzu QP2010SE.

Análises por Espectroscopia de RMN

Os produtos isolados serão caracterizados por espectroscopia de RMN utilizando um espectrômetro Varian 500 MHz e CDCl_3 como solvente.

Resultados e Discussão

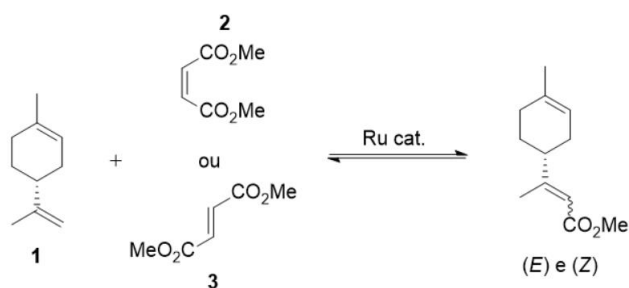


Figura 1. Metátese cruzada de limoneno **1** com maleato de dimetila **2** ou fumarato de dimetila **3**

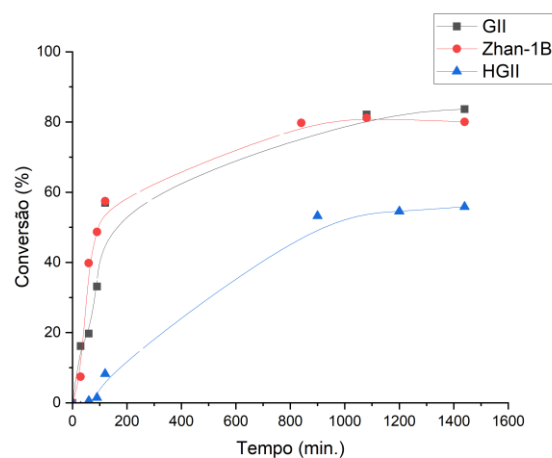


Figura 3. Perfil cinético de catalisadores de rutênio na reação de **1** com **3**

Tabela 1. Metátese cruzada de limoneno **1** com maleato de dimetila **2** ou fumarato de dimetila **3**^a

Registro	Catal. (mol%)	Temp. (°C)	Conv. (%)	Rend. (%) ^b	Razão E/Z ^c
Maleato de dimetila 2					
1	HGII (5)	100	48	54 (14)	73:27
2	Zhan-1B (5)	100	45	43	73:27
3	HGII (2.5)	100	47	45	72:28
4	HGII (2.5)	80	33	20	63:37
5 ^d	HGII (2.5)	100	36	22	72:28
Ref. (5)	HGII (2.5)	100	23	-	-
Fumarato de dimetila 3					
6	HGII (2.5)	100	56	32	77:23
7	GII (2.5)	100	84	11	84:16
8	Zhan-1B (2.5)	100	80	30	82:19
Ref. (5) ^e	HGII (2.5)	100	61	57	76:24

^a Condições gerais: terpeno (100 μL , 0.6 mmol), par de co-metátese (2.5 mmol), DMC (1 mL), 15h ou 24h, conversão e rendimento calculados por CG usando hexadecano como padrão interno.

^b Rendimento isolado.

^c Razão E/Z determinada por análise de CG da mistura reacional.

^d Adição de 5 mol% de *p*-benzoquinona.

^e 2 mL de DMC.

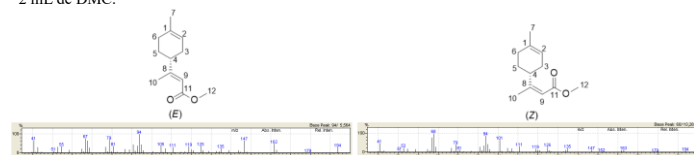


Figura 2. Perfil de fragmentação dos produtos obtido por CG-EM

Conclusões

No presente estudo foi possível sintetizar dois derivados do limoneno por metátese cruzada, em diferentes condições, com rendimentos cromatográficos variando de 11-54%. Também foi possível verificar o comportamento cinético de diferentes catalisadores de rutênio em reações de metátese de olefinas. Como perspectiva, se faz necessária a realização da caracterização dos produtos por espectroscopia de RMN, além de realizar a metátese cruzada do limoneno com outros alcenos de cadeia reduzida e os testes biológicos dos produtos isolados frente Doença de Chagas, Leishmaniose e melanoma.

Agradecimentos



Referências

1. USDA. Citrus: World Markets and Trade. **2023**. Disponível em: <https://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/citrus.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2025.
2. E. A. Nonino, *Perfumer & Flavorist*, **1997**, 22, 53.
3. L. F. D. Passero et al. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2018**, 18, 1275.
4. T. C. S. Maiolini et al., *Chem. Biodivers.*, **2022**, 19, e202200198.
5. L. Fernandes et al., *Cat Comm.*, **2020**, 135, 105893.