Artigo

Óleos Essenciais como Matéria-Prima Sustentável para o Preparo de Produtos com Maior Valor Agregado

Jacob, R. G.;* Oliveira, D. H.; Dias, I. F. C.; Schumacher, R. F.; Savegnago, L.

Rev. Virtual Quim., 2017, 9 (1), 294-316. Data de publicação na Web: 1 de dezembro de 2016

<http://rvq.sbq.org.br>

Essential Oils as a Sustainable Raw Material for the Preparation of Products with Higher Value-Added

Abstract: The use of renewable feedstocks, which may substitute those derived from petroleum, is currently a great challenge in the chemical and pharmaceutical industries. However, plant essential oils (EOs) that have been studied for their biological activities, such as antioxidant, antimicrobial, antifungal and antinociceptive are generally regarded as safe additives maintaining the microbiological stability of foods. EOs are a mixture of natural volatile compounds, that are predominantly formed during the secondary metabolism in plants and commonly concentrated in the leaves, bark or fruits of aromatic plants. They are complex mixtures composed mainly of terpenes (hydrocarbons or oxygenated compounds) and phenylpropanoids, which can be used as a source of raw materials for fine chemicals industry. In recent years, researchers and industries have been focusing on the major compounds of EOs in order to use them as solvents or as bio-based building blocks adding value to this material derived from biomass.

Keywords: Essential oil; bio-based compounds; biomass.

Resumo

O uso de matérias-primas renováveis, que podem substituir os derivados de petróleo, é atualmente um grande desafio para as indústrias químicas e farmacêuticas. No entanto, os óleos essenciais (OEs) de plantas que têm sido estudados pelas suas atividades biológicas, tais como antioxidante, antimicrobiana, antifúngica e antinociceptiva, são geralmente considerados como aditivos seguros para a manutenção da estabilidade microbiológica de alimentos. Os OEs são uma mistura de compostos voláteis naturais, que são formados durante o metabolismo secundário das plantas e geralmente concentrados nas folhas, casca ou frutos de plantas aromáticas. Eles são misturas complexas compostas principalmente de terpenos (hidrocarbonetos ou compostos oxigenados) e fenilpropanoides, que podem ser utilizados como uma fonte de matéria-prima para a indústria de química fina. Nos últimos anos, pesquisadores e indústrias estão focados nos componentes majoritários dos OEs, a fim de usá-los como solventes ou como blocos de construção de base biológica agregando valor a este material derivado de biomassa.

Palavras-chave: Óleo essencial; compostos bioderivados; biomassa.

* Universidade Federal de Pelotas, Laboratório de Síntese Orgânica Limpa, CCQFA, CEP 96010-900, Pelotas-RS, Brasil.

raquel.jacob@ufpel.edu.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20170019](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170019)

Óleos Essenciais como Matéria-Prima Sustentável para o Preparo de Produtos com Maior Valor Agregado

Raquel G. Jacob,^{a,*} Daniela H. Oliveira,^a Ítalo F. C. Dias,^a Ricardo F. Schumacher,^a Lucielli Savegnago^b

^a Universidade Federal de Pelotas, Laboratório de Síntese Orgânica Limpa, CCQFA, CEP 96010-900, Pelotas-RS, Brasil.

^b Universidade Federal de Pelotas, Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia, CDTec, CEP 96010-900, Pelotas-RS, Brasil.

* raquel.jacob@ufpel.edu.br

Recebido em 29 de outubro de 2016. Aceito para publicação em 29 de novembro de 2016

1. Introdução
2. Óleos Essenciais no Brasil
3. Óleos Essenciais em Síntese Orgânica
 - 3.1. Citronelal
 - 3.2. Citral
 - 3.3. Limoneno
 - 3.4. Geraniol
 - 3.5. Bisabolol
 - 3.6. Eugenol
 - 3.7. Safrol
4. Óleos Essenciais como solventes para reações orgânicas
5. Uso de terpenos como auxiliares quirais
6. Conclusão

1. Introdução

A biomassa é caracterizada como qualquer matéria orgânica de origem vegetal ou animal. Pode ser obtida através de uma variedade de recursos renováveis como vegetais não-lenhosos e lenhosos, além de resíduos agrícolas, urbanos, industriais, animais e florestais e tem sido utilizada

principalmente para fins energéticos.¹ Entretanto, a demanda crescente por fontes alternativas de matéria-prima para as diversas áreas industriais e a necessidade em reduzir o impacto dos processos químicos sobre o meio ambiente, tem colocado a biomassa como substituto natural do petróleo como fonte de insumos industriais.²⁻⁷ Neste sentido, a biomassa vegetal pode através de processos químicos e

biotecnológicos ser transformada em substâncias úteis para as indústrias químicas, gerando indústrias baseadas em biomassa.²⁻⁷ Os lipídios,⁵ os carboidratos,^{4,6} em especial os biopolímeros, como celulose, hemicelulose, amido e lignina são os principais componentes da biomassa vegetal que são utilizados na produção de uma variedade de combustíveis e produtos químicos.⁴⁻⁸ Estes compostos são oriundos do metabolismo primário das plantas e estão presentes em maior quantidade na biomassa. Entretanto, os componentes que são oriundos do metabolismo secundário^{9,10} e que estão presentes em pequenas quantidades, também podem ser considerados como fonte de matérias-primas importantes para a obtenção de produtos com maior valor agregado.¹¹ Um exemplo são os óleos essenciais (OEs),^{3,11-14} que apesar de receberem menor atenção das indústrias de química fina,^{3,7,8,13,16} são largamente usados *in natura* em indústrias de perfumaria, cosméticos, fármacos, agroquímicos e alimentos.¹¹⁻¹³

O uso de fragrâncias e aromas remonta as antigas civilizações, desempenhando um papel importante na nutrição, na estética e na espiritualidade. As plantas aromáticas eram maceradas em óleos vegetais ou em água e os extratos eram utilizados como perfumes, para massagens ou para fins medicinais. Após o aprimoramento das técnicas de destilação pelos árabes e a invenção do frasco Florentino por Giovanni Battista Della Porta (1533-1615), a separação dos OEs da fase aquosa foi facilitada e desde então, a indústria de aromas tem experimentado a popularidade das fragrâncias.¹³

Atualmente, a ISO 9235 (2013) define OE como um produto obtido a partir de matéria-prima de origem vegetal, por meio de destilação à vapor, ou por processo mecânico a partir do epicarpo de cítricos, ou por destilação seca para madeiras. O OE pode posteriormente, ser separado da fase aquosa por métodos físicos (filtração, decantação, centrifugação, entre outros) que não alterem significativamente sua composição.¹⁵ Os OEs

são considerados fontes de substâncias naturais, que possuem diversas atividades biológicas, como por exemplo, propriedade antioxidante,^{13,17-19} antibacteriana,^{13,19,20} antifúngica,^{13,19,21} antinociceptiva,²² antiinflamatória²³ e inseticida.^{13,24} Além disso, um grande número de OEs e seus constituintes apresentam propriedades antimicrobianas contra vários microrganismos que afetam os alimentos.^{13,20}

Os óleos essenciais *in natura* são misturas complexas constituídas por substâncias de baixo peso molecular, principalmente monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanoides, entre outras, contendo vários grupos funcionais.^{11,13} Muitas destas substâncias são voláteis e odoríferas e desta forma, conferem essas propriedades aos OEs. Esses, por sua vez, são isolados a partir de várias partes da planta (folhas, cascas, rizomas, frutas e flores).^{12,13,14,20} Os componentes dos OEs são formados a partir de três vias biossintéticas: (i) a via do fosfato metileritritol (MEP), que leva aos mono- e diterpenos; (ii) a via do ácido mevalônico, que leva aos sesquiterpenos; e (iii) a via do ácido chiquímico que leva aos fenilpropanoides.^{13,14,20} A identidade e a quantidade relativa destas substâncias voláteis no OE são bastante variáveis¹⁰ e elas têm diversos papéis biológicos na planta, incluindo a atração de insetos polinizadores, como mensageiros internos e como substâncias protetoras contra herbívoros.^{12,13,20}

Embora o uso de OEs *in natura* seja bastante difundido nas indústrias, estes produtos provenientes da biomassa vegetal podem adquirir maior valor agregado através da purificação, destilação, preparação de formulações, do isolamento de constituintes e da modificação química.^{3,11,13,20} Para este último aspecto, os OEs se caracterizam como materiais de partida interessantes para a síntese de compostos semissintéticos de alto valor comercial, pois são fontes naturais de substâncias contendo ligações insaturadas, centros assimétricos e diferentes grupos funcionais, como carbonila, hidroxila, epóxido, ésteres e anéis aromáticos.^{13,20}

Neste sentido, é crescente o interesse de indústrias e pesquisadores no uso dos componentes majoritários dos OEs como reagentes para a produção de novos compostos semissintéticos, visando potencializar suas atividades biológicas e diminuir a volatilidade, tendo como alvo as aplicações farmacológicas, em alimentos ou em cosméticos.^{13,20,25}

Recentemente, indústrias e pesquisadores estão focados nos componentes majoritários dos OEs para usá-los como solventes verdes bioderivados^{13,26-27} na extração de metabólitos como gorduras, lipídios, carotenoides e polifenóis, para usá-los como monômero na síntese de polímeros renováveis²⁹⁻³¹ ou como auxiliares em síntese assimétrica.¹³

Entretanto, estas características dos óleos essenciais ainda são pouco exploradas no Brasil, que se destaca como um dos principais produtores mundiais de óleos essenciais.^{11,32}

2. Óleos Essenciais no Brasil

O Brasil, como detentor da maior floresta equatorial e tropical úmida do planeta, tem um grande potencial de geração de diversos tipos de biomassa. Com sua característica territorial, é marcado principalmente pela sua vasta biodiversidade que, aliada ao clima e solos férteis, poderá torná-lo no futuro líder mundial na produção de matérias-primas renováveis de interesse biológico ou sintético.³³ Neste contexto, os óleos essenciais constituem um dos grupos de matérias-primas de grande importância para várias indústrias e o Brasil encontra-se entre os quatro maiores produtores mundiais de óleos essenciais, ao lado de Índia, China e Indonésia, exportando para os Estados Unidos e União Europeia. Entretanto, o Brasil enfrenta problemas com a manutenção do padrão de qualidade dos óleos, com a representatividade nacional e com os baixos investimentos governamentais.³²

O Brasil destaca-se principalmente na

produção de OEs cítricos, em especial o OE de laranja, que é um subproduto da indústria do suco. Entre os cítricos, ainda se destacam os OEs de bergamota, limão e lima que encontram grande aplicação nas indústrias de perfumaria. O teor de óleo nas cascas dos frutos varia entre 0,5 e 5,0 % peso/volume. O limoneno é o principal produto obtido do beneficiamento destes OEs no Brasil, cujo teor varia de 32 a 98 %.^{32,35}

Embora 95 % dos OEs exportados sejam oriundos da indústria cítrica, outros óleos também são produzidos em menor quantidade, destacando-se os óleos de menta, flores, madeiras, folhas e sementes, mas que em vista disso muitas vezes são importados pelo Brasil.³² Entre os óleos de menta ricos em mentol,³⁶⁻⁴⁰ destacam-se os OEs de hortelã-pimenta (*Mentha x piperita* L.),³⁶⁻³⁹ que contém cerca de 30-55 % de mentol e 14-32 % de mentona;^{36,39} e o OE de menta japonesa ou hortelã-doce (*M. arvensis* L.), que contém cerca de 50-70% de mentol.³⁸⁻⁴⁰ Embora o mercado seja promissor e rentável, a produção de menta no Brasil se destina principalmente para chás, sendo a grande maioria do OE de menta importado da China, Índia e Estados Unidos.³⁸ Os OEs de gerânio, jasmim e alfavaca ou lavanda, destacam-se entre aqueles obtidos de flores.³²

Entre os OEs de madeira, destaca-se o de pau-rosa, o primeiro a ser produzido pelo Brasil que é o único país fornecedor.⁴¹ Este óleo é rico em linalol que apresenta alto valor para a indústria de perfumaria. Além deste, destacam-se ainda o OE de pau-santo (*Bulnesia sarmientoi*) e o OE de Cabreúva (*Myrocarpus frondosus*) ou óleo-pardo, cuja planta é nativa do sul do Brasil.⁴²

Os OEs oriundos de folhas com maior destaque são os de citronela (rico em citronelal), capim-limão (rico em citral), palmarosa (rico em geraniol) e eucalipto.³¹ Os óleos essenciais de eucalipto são classificados de acordo com a sua aplicação: i) para fins industriais (ricos em felandreno e piperitona) e que não tem produção destacada no Brasil; ii) para perfumaria obtido do *Corymbia*

citriodora (ricos em citronelal) e *E. staigeriana* (rico em citral); iii) medicinais (ricos em cineol) obtido do *E. globulus*. O eucalipto cultivado no Brasil se destina basicamente à produção de celulose, papel e de carvão que abastece as siderúrgicas. O teor de óleo essencial varia de 1,0 a 5,5 % dependendo da espécie. Além destes, ainda pode-se citar o OE da semente do coentro (*Coriandrum sativum* L.) que é rico em linalol e é empregado em preparações farmacêuticas como flavorizante e edulcorante em medicamentos, bebidas alcoólicas e também na perfumaria.^{14,43} O OE de vetiver (*Chrysopogon zizanioides*) é amplamente utilizado na indústria cosmética como um fixador natural de essências voláteis e tem propriedades bactericidas, fungicidas, inseticidas e anti-inflamatórias,⁴⁴ mas atualmente tem baixa produção no Brasil devido à grande variabilidade do preço e da qualidade do produto.⁴⁵

O OE de pimenta longa (*Piper hispidinervum*), um arbusto endêmico no Acre, é rico em safrol (cerca de 90 %). Esta planta é uma fonte alternativa de safrol natural que até 1991 era obtido a partir do OE da Canela Sassafrás (*Ocotea odorifera*) que foi explorada de forma destrutiva no Vale do Itajaí (SC), a maior região produtora, até então.⁴⁶ Na pimenta longa, o óleo essencial encontra-se nas folhas e a planta pode rebrotar após o corte. Há uma grande demanda mundial por óleos ricos em safrol e o seu valor industrial se deve à presença do grupo piperonila em sua estrutura, que através de transformações químicas, é possível obter compostos orgânicos com maior valor agregado, como por exemplo o piperonal, usado na indústria de fragrâncias e perfumes finos e o butóxido de piperonila usado na indústria de inseticidas piretróides. O Brasil já foi o maior produtor mundial de safrol, entretanto, passou a importador do produto, devido à proibição do corte da Canela Sassafrás em 1991 pelo IBAMA para evitar o risco de extinção da planta.

A grande disponibilidade de biomassa no Brasil para a produção de óleos essenciais torna estes produtos um grupo de matérias-

primas de grande importância industrial.

3. Óleos Essenciais em Síntese Orgânica

Como mencionado anteriormente, no Brasil os óleos essenciais são largamente usados em indústrias de perfumaria, cosméticos, fármacos, agroquímicos e alimentos, geralmente *in natura*. Embora, a maioria dos estudos realizados por grupos de pesquisa brasileiros visam à caracterização química e o estudo da atividade biológica dos OEs, alguns pesquisadores estão buscando outras aplicações, visando transformá-los em novos e/ou valiosos compostos comercialmente importantes, agregando valor a um produto primário, o que pode contribuir para que a produção de OEs seja mais rentável. Além disto, o uso de terpenos como matéria-prima para a síntese de novos produtos está de acordo com o sétimo princípio da Química Verde,⁴⁷ pois constituem uma classe de compostos oriundos de fontes renováveis.

A seguir, serão mostrados alguns estudos envolvendo OEs no Brasil com ênfase à modificação química dos constituintes majoritários de alguns OEs, como citronelal, citral, limoneno, geraniol, eugenol, safrol e bisabolol.

3.1. Citronelal

O citronelal **1** (3,7-dimetil-6-octenal) é um monoterpene encontrado em mais de 50 óleos essenciais, entre eles o OE de *Corymbia citriodora*, onde ocorre como uma mistura não-racêmica de seus enantiômeros *R* e *S* e o OE de *Cymbopogon nardus* Rendle, onde ocorre como o isômero *R* puro.¹⁵ O (*R*)-citronelal é produzido industrialmente a partir do mirceno, através do processo Takasago, em um total de 2000 toneladas por ano, constituindo-se como um dos principais terpenos de interesse industrial.

Este terpeno, apresenta um vasto potencial para aplicações sintéticas¹⁵ e biológicas.⁴⁸ Um exemplo de aplicação sintética é a *ene* ciclização ao (-)-isopulegol **2** que é um intermediário muito importante na produção industrial de (-)-mentol **3** (processo

Takasago). O (-)-mentol é um dos aromatizantes mais utilizados em produtos farmacêuticos, agrotóxicos, cosméticos, cremes dentais, gomas de mascar e em produtos de higiene (Figura 1).

Figura 1. Citronelal **1**, (-)-isopulegol **2** e (-)-mentol **3**

Embora existam várias metodologias para esta ciclicização,^{15,49} estudos visando novos protocolos mais sustentáveis e que levem a um maior rendimento e seletividade vêm sendo realizados. Neste contexto, em 2003 nosso grupo de pesquisa propôs uma metodologia livre de solvente, utilizando $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (10%) como catalisador e

irradiação de micro-ondas (448 W), como fonte de energia (Esquema 2).⁴⁹ Nestas condições, o (*R*)-citronelal **1**, isolado do óleo essencial de citronela (*C. nardus*), foi convertido com alta seletividade (76 %) ao (-)-isopulegol **2**, após 1,5 minutos de reação, obtendo-se apenas 24 % do neoisopulegol **2'**, como subproduto.

Esquema 2. Síntese de (-)-isopulegol **2** utilizando $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (10%) e micro-ondas

Outro protocolo para a conversão do (*R*)-citronelal **1** em (-)-isopulegol **3** foi descrito por Andrade e colaboradores em 2004, onde foram utilizados os ácidos de Lewis, NbCl_5 , TaCl_5 ou InCl_3 , como catalisadores (Esquema 3).⁵⁰ Nesse caso, diferenças na seletividade

foram observadas de acordo com a natureza dos catalisadores utilizados. Embora NbCl_5 tenha proporcionado maior rendimento (98 %), o InCl_3 apresentou maior seletividade (81 %) na formação do (-)-isopulegol **2**.

Esquema 3. Síntese de (-)-isopulegol **2** utilizando NbCl_5 , TaCl_5 ou InCl_3

O (-)-isopulegol **2**, foi utilizado por Moreira e Corrêa,⁵¹ como material de partida para a síntese enantiosseletiva de (2*R*,3*R*,7*S*)-diprionol **4**. Este é um dos componentes majoritários do feromônio da mosca *Neodiprion sertifer* (Geoffrey) (*Hymenoptera: Diprionidae*) que é uma praga em florestas de

pinheiros no norte da Europa, Ásia e América do Norte. A metodologia envolve 12 etapas reacionais (Esquema 4), e o produto final com maior valor agregado, foi obtido com rendimento global de 7,5 % e com apenas dois isômeros formados, facilitando a sua purificação.

Esquema 4. Síntese enantiosseletiva de (2*R*,3*R*,7*S*)-diprionol **4**

A inserção de novos grupos funcionais nos terpenos ou a modificação química de seus grupos funcionais altera as propriedades físicas e organolépticas destes compostos, levando à derivados com maior reatividade e seletividade, além de atribuir ou potencializar atividades biológicas. Por outro lado, os compostos organocalcogenados são considerados intermediários importantes em síntese orgânica,⁵² além de apresentarem várias atividades farmacológicas.⁵³

Neste sentido, nosso grupo de pesquisa vem trabalhando com a inserção de grupos organocalcogênicos (S, Se) em terpenos. Um exemplo é a síntese do 2-fenilselenocitronelal **5**, obtido a partir da α -selenilação seletiva do

(*R*)-citronelal **1**.⁵⁴ A síntese do produto **5**, foi realizada em uma única etapa (Esquema 5), onde o (*R*)-citronelal **1** foi tratado com $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, sob atmosfera inerte de N_2 em PEG-400 a 60 °C. Nestas condições, gerou-se o íon enolato que reagiu com o disseleneto de difenila **6**, levando ao produto desejado **5** com 80 % de rendimento após 3 horas de reação. Utilizando um procedimento *one-pot*, o composto 2-fenilselenocitronelol **7** foi obtido com 73 % de rendimento através da redução da carbonila do 2-fenilselenocitronelal **5** com NaBH_4 , sob temperatura ambiente e após 5,5 horas de reação.

Esquema 5. Síntese de 2-fenilselenocitronelal **5** e 2-fenilselenocitronelol **7**

Posteriormente, foi realizado um estudo comparativo do potencial antimicrobiano entre o (*R*)-citronelal **1**, componente majoritário do óleo essencial de *C. nardus* e seus respectivos derivados semissintéticos, 2-fenilselenocitronelal **5** e 2-fenilselenocitronelol **7**.⁵⁵ De acordo com os resultados apresentados, observou-se que a adição do grupo fenilselênio potencializou o efeito antimicrobiano, frente a três espécies de bactérias patogênicas em alimentos, a *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* e *Salmonella typhimurium*, quando comparado ao terpeno natural não substituído.

Resultado semelhante foi observado quando avaliada a atividade antioxidante do (*R*)-citronelal **1** e do 2-fenilselenocitronelal **5**, utilizando testes *in vitro* como DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl), ABTS (2,2-azinobis-3-ethyl-benzothiazoline-6-sulfonic acid), FRAP (ferric ion reducing antioxidant power) e oxidação do ácido linoleico.⁵⁶ Os resultados demonstraram que a adição do grupo fenilselênio ao (*R*)-citronelal aumentou seu potencial antioxidante, pois o composto **5** mostrou maior atividade que seu precursor. Ainda neste trabalho, também foi avaliada a atividade antidepressiva destes compostos através de testes TST (*tail suspension test*) e

FST (*forced swim test*), mostrando que enquanto o 2-fenilselenocitronelal **5** apresentou promissora atividade antidepressiva, o (*R*)-citronelal **1** não foi ativo nestes testes. Além disto, foi averiguado que a inserção do grupo fenilselênio não confere toxicidade ao (*R*)-citronelal **1**.

A reação hetero-Diels-Alder do (*R*)-citronelal **1** com aminas aromáticas permite a formação de octaidroacridinas **8**, uma importante classe de compostos nitrogenados com propriedades farmacológicas.⁵⁷ Nosso grupo de pesquisa desenvolveu várias metodologias eficientes e sustentáveis para a síntese destes compostos, partindo do (*R*)-citronelal **1** presente no OE de citronela.⁵⁷⁻⁵⁹ Uma delas consiste em reagir o (*R*)-citronelal **1** com anilinas **9a-f**, na presença de $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (10 %), na ausência de solvente e utilizando irradiação de micro-ondas (280 W) como fonte de energia (Esquema 6).⁵⁷ O produto obtido é constituído de uma mistura de *cis*-octaidroacridina **8a-f** e de seus isômeros *trans* **8'a-f**. A estereosseletividade da reação é dependente da natureza dos substituintes presentes no anel aromático das anilinas. As respectivas octaidroacridinas **8** foram obtidas com bons rendimentos (72-92 %).

Esquema 6. Síntese de octaidroacridinas em meio livre de solvente

Outra metodologia, envolve o uso de um líquido iônico de selênio **10** como solvente e catalisador para a síntese átomo-econômica das octaidroacridinas **8a** e **8c**.⁵⁸ Assim, a reação do (*R*)-citronelal **1** com as anilinas **9a** e **9c** foi realizada em um meio reacional contendo 5 mol% de tetrafluoroborato de

fenil-butil-etil-selenônio (**10**), sob irradiação de micro-ondas (548 W) ou a temperatura ambiente (Esquema 7), levando à uma mistura na proporção de 1:1 dos isômeros *cis* **8a** ou **8c** e *trans* **8'a** ou **8'c** das octaidroacridinas, com rendimentos que variaram de 73 a 80 %.

Esquema 7. Síntese de octaidroacridinas na presença de líquido iônico de selênio

A síntese de octaidroacridinas **8** também foi realizada através de metodologia utilizando glicerol como solvente reciclável e livre de catalisadores.⁵⁹ Neste protocolo, a mistura de (*R*)-citronelal **1** e da anilina **9** desejada em glicerol foi aquecida na temperatura de 90 °C, por períodos que

variaram de 7 h a 21 h, dependendo da anilina utilizada (Esquema 8).⁵⁹ Os respectivos produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 75 a 98 % e em alguns casos com maior seletividade para os isômeros *trans* **8'**.

Esquema 8. Síntese de octaidroacridinas **8** em glicerol

Por outro lado, a condensação do (*R*)-citronelal **1** com aminas alifáticas **11**

utilizando as metodologias citadas anteriormente e seguida da aminação

redutiva com NaBH_4 , permitiu a obtenção de *N*-alquilcitronelilaminas **12** (Esquema 9) que são análogos de juvenóides.⁶⁰⁻⁶² A *N*-propargilamina **12a** (3,7-dimetil-*N*-(prop-2-inil)oct-6-en-1-amina) tem ação como

juvenóide contra as pupas de moscas de estábulos (*Stomoxys calcitrans*) e moscas comuns (*Musca domestica*), inibindo o desenvolvimento destes insetos jovens.⁶²

Esquema 9. Síntese de *N*-alquilcitronelilaminas **12**

Stone e colaboradores⁶⁰ realizaram um estudo comparativo do potencial citotóxico do (*R*)-citronelal **1**, isolado do óleo essencial de *C. nardus*, e seu derivado aminado *N*-butilcitronelilamina **12b**. Nesse estudo foi observado que ambos apresentam resposta citotóxica para células tumorosas MCF-7. Embora a amina tenha apresentado maior toxicidade, ela foi menos seletiva que o citronelal.

A condensação do (*R*)-citronelal **1** com a *o*-fenilenodiamina **13** levou à obtenção do

benzoimidazol **14**, que também pertence a uma classe de compostos nitrogenados reconhecidos pelo seu grande potencial biológico.^{63,64} Nas metodologias utilizadas, o benzoimidazol foi obtido ou usando o glicerol como solvente verde e reciclável,⁶³ ou utilizando meio livre de solvente, na presença de $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (25 %) a temperatura ambiente ou sob irradiação de micro-ondas⁶⁴ (Esquema 10). Os rendimentos obtidos foram de 86 % e 91 %, respectivamente.

Esquema 10. Síntese de benzoimidazol **14** a partir do (*R*)-citronelal **1**

3.2. Citral

O citral **15** (Figura 2) possui forte odor de limão e está presente nos OEs de capim-limão (*Cymbopogon citratus*) e erva cidreira (*Melissa officinalis*), entre outros.¹⁴ Caracteriza-se como uma mistura isomérica

dos aldeídos α,β -insaturados geranial (*trans*) **15a** e o neral (*cis*) **15b**. Além de ter importância para as indústrias de aroma e fragrâncias, este terpeno também é considerado, ao lado do citronelal, um composto chave em síntese orgânica.¹⁵ Embora o citral apresente atividade antimicrobiana, este efeito pode ser

potencializado quando modificado quimicamente.^{65,66}

Um exemplo são os derivados 3-tio-organilcitronelais **16**, obtidos através da adição conjugada de tióis **17a-e** ao citral **15**. Lenardão e colaboradores desenvolveram uma metodologia verde para esta adição, promovida por $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (50%), em meio livre de solvente, sob temperatura ambiente ou sob irradiação de micro-ondas (Esquema

11).⁶⁶ Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 35 % a 96 %. Estudos preliminares revelaram que todos os derivados apresentaram atividade bactericida contra *Staphylococcus* sp. Ressalta-se que a atividade antimicrobiana apresentada pelos 3-tio-organilcitronelais **16a-e** foi maior que as observadas para o citral **15** e para o (*R*)-citronelal **1** puros.

Figura 2. Citral **15**: geranial e neral

Esquema 11. Síntese de 3-tio-organilcitronelais **16** a partir do citral **15**

Goldbeck e colaboradores, utilizando a mesma metodologia, ainda sintetizaram o 3-(*p*-clorofenil)tiocitronelal **16f** (Esquema 12),⁶⁶ e este quando submetido a testes biológicos,

se revelou um composto biologicamente ativo e com grande potencial para a inibição de bactérias patogênicas em alimentos.

Esquema 12. Síntese de 3-(*p*-clorofenil)tiocitronelal **16f**

De acordo com os resultados apresentados, foi evidenciado que o derivado semissintético **16f** mostrou-se mais eficiente que seu precursor sintético, o citral **15**,

apresentando uma ação antibacteriana 100 vezes maior contra bactérias Gram-positivas. Esse resultado vai ao encontro da curva cinética de ação elaborada para o

experimento, indicando que a morte celular é mais rápida quando as células bacterianas são tratadas com o 3-(*p*-clorofenil)tiocitronelal do que com o citral. Cabe salientar que experimentos *in vitro* de toxicidade foram realizados, e não foi observada toxicidade para o composto **16f**.

Em outro trabalho, os 3-(feniltio)-citronelais **18** foram utilizados na obtenção de 3-(feniltio)-octaidroacridinas **19** (Esquema

13).⁶⁷ A reação hetero-Diels-Alder entre as anilinas **9a-h** e a mistura de isômeros dos 3-(feniltio)-citronelais **18** foi realizada em meio livre de solvente, utilizando SiO₂/ZnCl₂ (10 %) como catalisador e sob irradiação de micro-ondas ou a temperatura ambiente. A metodologia é seletiva para a formação dos isômeros *trans* (96:4) e os produtos foram obtidos com bons rendimentos.

Esquema 13. Síntese de 3-(feniltio)-octaidroacridinas **19**

3.3. Limoneno

O limoneno **20** é obtido principalmente dos óleos essenciais de cítricos,^{31,34} sendo o isômero *R* o mais abundante nestes óleos.⁶⁸ A maioria dos trabalhos envolvendo este terpeno explora a diferença de reatividade entre as duplas ligações cíclica e acíclica presentes em sua estrutura. Seu potencial industrial é amplamente explorado em função de suas aplicações como matéria-prima na síntese de aromatizantes e de compostos para a química fina. Um exemplo disso é a síntese descrita para o 4-metil-3-(oxobutil)-4-pentenal **21**, um importante intermediário sintético na síntese de produtos naturais (Figura 3), a partir do limoneno.⁶⁹

Nesse caso, o produto de interesse foi obtido após duas etapas reacionais (Esquema 14). Inicialmente foi realizada a epoxidação do limoneno **20** com o perácido gerado *in situ* pela mistura de cloroformato de metila e H₂O₂ em CH₂Cl₂. Após purificação, foi realizada a oxidação com KIO₄ em meio aquoso. Esta metodologia mostrou-se mais eficiente para a obtenção deste intermediário sintético, do que as descritas na literatura. Ainda neste trabalho, os autores realizaram a ciclização quimiosseletiva do intermediário cetoaldeído **21**, através de refluxo em hexano na presença de Al₂O₃-ácida, produzindo preferencialmente a cetona cíclica **22** com rendimento superior aos descritos na literatura.

Figura 3. Produtos naturais obtidos a partir do 4-metil-3-(oxobutil)-4-pentenal **21**

Esquema 14. a) H_2O_2 (30 %), cloroformato de etila, NaHPO_4 , CH_2Cl_2 , t_a – 48 h; b) KIO_4 (1 equiv), H_2O , 55 °C, 8 h, 85 %; c) Al_2O_3 – ácida, hexano, refluxo, 65 °C, 7 h, 95 %

3.4. Geraniol

A modificação estrutural do geraniol possibilita a obtenção de compostos alílicos com grande potencial sintético. Paz e colaboradores realizaram a oxidação seletiva de grupos metil-alílicos presentes em derivados de geraniol **24**, utilizando $\text{SeO}_2/\text{SiO}_2$ (10% m/m) como suporte sólido e $t\text{-BuO}_2\text{H}$.⁷⁰ A reação permitiu a obtenção de uma mistura de produtos contendo 75 % do álcool *trans*- α,β -insaturado **25** e 25 % do aldeído *trans*- α,β -insaturado **26**. A mistura de produtos foi submetida à redução com NaBH_4

em etanol, resultando apenas na formação do álcool alílico correspondente, com 75 % de rendimento (Esquema 15). Entretanto, quando a reação foi realizada sob irradiação de micro-ondas (640 W) por um período de 10 minutos, sem o uso de solvente, o produto exclusivamente obtido foi o aldeído **26**. Neste trabalho, também foi descrita a obtenção de 2-geranilfenóis a partir do uso de reações de acoplamento de Grignard catalisadas por espécies de Cu(I) entre substratos geranílicos e 2-lítiofenóis.

Esquema 15. Oxidação alílica do acetato de geraniol

3.5. Bisabolol

O α -(-)-bisabolol **27** é um sesquiterpeno encontrado em OEs de candeia (*Eremanthus erythropappus*) e camomila-alema (*Matricaria chamomilla*), entre outros.¹² Oliveira e colaboradores realizaram a síntese do 7-isotiociano-7,8-di-hidro- α -bisaboleno **28**, composto natural isolado de esponjas marinhas, a partir do α -(-)-bisabolol em duas

etapas reacionais.⁷¹ O produto de interesse foi obtido a partir de duas reações, onde inicialmente reagiu-se o α -(-)-bisabolol **27** com SOCl_2 em presença de piridina anidra, obtendo-se uma mistura isomérica de bisabolenos **29**. Em seguida, esta mistura, foi tratada com HSCN em clorofórmio e o produto 7-isotiociano-7,8-diidro- α -bisaboleno **28** foi obtido na forma de uma mistura isomérica, com 47 % de rendimento (Esquema 16).

Esquema 16. Rota sintética do isotiociano bisaboleno **28**.

3.6. Eugenol

O eugenol **30**, componente majoritário do óleo essencial de cravo, é reconhecido por suas propriedades biológicas, dentre as quais se destacam a atividade anti-inflamatória,

analgésica e antimicrobiana. O seu emprego geralmente está relacionado à odontologia, onde pode ser empregado como antisséptico bucal, como substância para alívio da dor de dente e também na fabricação de dentifrícios.⁷² Entretanto, sua aplicação como matéria-prima na síntese de outros

substratos com maior valor agregado também é observada, onde pode ser citado como exemplo seu uso em saboarias, pela indústria de perfumaria e também alimentícia na fabricação da vanilina, um aromatizante. Recentemente, este fenilpropanoide vem se destacando como um material de partida versátil para a síntese de compostos semissintéticos e como matéria-prima para a química fina.⁷³

Em 2013, Lenardão e colaboradores sintetizaram tioéteres derivados do eugenol e realizaram estudos para avaliar o potencial

antioxidante destes novos compostos.⁷⁴ Os produtos foram obtidos através da adição de ariltióis **31a-c** ao eugenol **30** utilizando glicerol como solvente e com aquecimento de 80 °C. Os respectivos tioéteres **32a-c** derivados do eugenol foram obtidos com rendimentos de 57 % a 67 % (Esquema 17). A avaliação do potencial antioxidante destes novos compostos mostrou que eles apresentam um efeito superior ao eugenol **30** e ao antioxidante sintético BHA (butylated hydroxyanisole) em um modelo de peroxidação lipídica.

Esquema 17. Obtenção de tioéteres derivados do eugenol

3.7. Safrol

O safrol **33** é um alilbenzeno natural, amplamente encontrado em plantas pertencentes às famílias das Aristolochiaceae, Lauraceae e Piperaceae.^{46,72} Uma das principais aplicações tecnológicas do safrol está relacionada ao seu uso como material de partida para a síntese de fármacos como a dopamina, a dopa, a α -metildopa e o isoproterenol, entre outros. Além disso, ele pode ser empregado como substrato para a obtenção de moléculas com maior complexidade estrutural, como

derivados do Strigol **34**, por exemplo (Esquema 18).^{72,75} Essa classe de substâncias é reconhecida por estimular a germinação de sementes de plantas parasitas, e pode ter seu potencial biológico amplamente explorado.

As aril-sulfoniltiosemicarbazidas **35**, protótipos de agentes antitrombóticos, também podem ser obtidas a partir do uso do safrol, como substrato de partida (Esquema 18).^{75,76} Estas substâncias apresentaram efeito antiplaquetário, o que indica um elevado potencial desta classe de compostos para o possível uso como agentes antitrombóticos.²

Esquema 18. Síntese de derivados sintéticos do safrol **33**

4. Óleos Essenciais como solventes para reações orgânicas

Embora os componentes majoritários de OEs como limoneno e α -pineno, por exemplo, venham ganhando destaque como solventes para extrações de metabólitos em substituição aos solventes tradicionais,^{13,28-30} os óleos essenciais podem também apresentar potencial para serem utilizados como solventes nas reações químicas. Há nas indústrias uma demanda por novas técnicas que promovam a redução de etapas reacionais ou o custo energético. Desta forma, o isolamento e a purificação de terpenos a partir de óleos essenciais, em alguns casos, pode envolver etapas demoradas que elevam o custo e aumentam a geração de resíduos. Uma alternativa é a realização das etapas reacionais diretamente no óleo essencial bruto, sem isolar o terpeno alvo, onde os demais componentes do OE, presentes em menor quantidade, atuam como solvente da reação.^{49,54,57,61,65,77}

Neste contexto, a metodologia de en-ciclicização do (*R*)-citronelal **1** (Esquema 2) foi aplicada diretamente no óleo essencial bruto de citronela (*C. nardus*), sem isolamento prévio do citronelal.⁴⁹ Quando o OE de citronela (contendo 45 % de (*R*)-citronelal **1**) foi irradiado no micro-ondas (427 W) por 1 minuto, na presença de $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (10 %), observou-se 10 0% de conversão ao (-)-isopulegol **2**. O produto foi obtido com 75 % de seletividade, e os demais componentes do óleo essencial, geraniol, citronelol, acetato de geranila e outros, foram recuperados sem sofrer transformação e atuaram como solvente da reação.

Em outro trabalho, foi realizada a α -selenilação seletiva do (*R*)-citronelal **1**, diretamente no OE bruto de citronela (Esquema 5).⁵⁴ O 2-fenilselenocitronelal **5**, foi obtido quando uma mistura do OE bruto de citronela e disseleneto de difenila **6**, foi tratada com $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, sob atmosfera inerte de N_2 em PEG-400 a 60 °C. O produto foi obtido com 71 % de rendimento e os demais

componentes do OE de citronela foram recuperados sem transformação. Da mesma forma, a preparação *one-pot* de 2-fenilselenocitronelol **7** foi realizada diretamente no OE bruto. Assim, após a formação de **5** foi adicionado ao meio reacional, 2 equivalentes de NaBH_4 e a mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por mais 2,5 h. O composto 2-fenilselenocitronelol **7** foi obtido com 73 % de rendimento e os demais componentes do OE foram isolados sem transformação.

Igualmente, foi possível obter a octaidroacridina **8b** (Esquema 6) a partir do OE bruto de citronela.⁵⁷ Para isto, uma mistura do OE, contendo 45 % de (*R*)-citronelal **1**, e *o*-toluidina **9b** foi irradiada em micro-ondas (280 W) por 5 minutos na presença de $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (10 %). A octaidroacridina **8b**, foi obtida com 79 % de rendimento, juntamente com os demais componentes do óleo essencial que não sofreram transformação.

Em mais um exemplo, foi possível sintetizar o 3-tiofenilcitronelal **16a**, a partir do OE bruto de capim-limão (*C. citratus*) que contém 80-85 % de citral **15**, através da adição 1,4 de tiofenol **17a** ao citral (Esquema 11). Para isto, uma mistura de tiofenol e OE de capim-limão foi submetida a irradiação de micro-ondas (548 W) por 30 minutos na presença de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (50 %). O produto **16a** foi obtido com 52% de rendimento, juntamente com outros componentes do OE, mirceno, linalol e geraniol que não reagiram e atuaram como solvente da reação.

Estes resultados obtidos em nosso grupo de pesquisa mostraram que a realização das modificações químicas diretamente no OE bruto apresenta várias vantagens. Pode-se citar a redução de tempo, a diminuição de custos, a minimização de resíduos, além de permitir um meio facilitador para as reações, já que os componentes que estão presentes em menor quantidade no óleo atuam como solvente da reação. Como estes componentes não sofrem modificação nas condições reacionais aplicadas podem ser

reutilizados como materiais de partida em outras reações após o produto principal ser isolado.

Em 2010, Cremasco e Braga realizaram a síntese de *cis*- **36a** e *trans*-isosafrol **36b**, isômeros mais estáveis do safrol **33**, a partir de reações realizadas com o OE bruto de pimenta-longa, sem a necessidade de isolar previamente o safrol (Esquema 18).⁷⁷ Estes derivados do safrol apresentam ampla aplicabilidade na indústria de fragrâncias e de fármacos. Para a reação de isomerização,

foram adicionados a um frasco reacional o OE de pimenta-longa, contendo 86,4 % de safrol, e hidróxido de sódio. A mistura foi mantida a 120 °C por períodos que variaram entre 5, 10 e 15 minutos. Foi observada a conversão de 97,1 % do safrol **33** aos isômeros *cis*- **33a** e *trans*-isosafrol **33b**. O isômero *trans* foi obtido com 75% de seletividade. Os autores ainda observaram o aumento da concentração do terpinoleno, provavelmente devido a isomerização de *d*-limoneno e δ -terpineno.

Esquema 18. Isomerização do safrol **33** em *cis*- e *trans*-isosafrol, no OE bruto de pimenta-longa

Outra vantagem da metodologia de modificação química do OE bruto é a possibilidade do OE modificado ser utilizado, sem isolamento do produto principal, o que em alguns casos pode levar a melhores resultados em testes biológicos, devido, provavelmente, a sinergia com outros componentes presentes no óleo.

Um exemplo foi a condensação do citrônalo com *N*-propargilamina **11a** e *N*-butilamina **11b** diretamente em vários óleos essenciais, seguida da aminação redutiva com NaBH₄ (Esquema 9).⁶¹ Partindo dos OEs de *C. nardus* (45 % de (*R*)-citrônalo), *C. winterianus* (33 % de (*R*)-citrônalo) e *C. citriodora* A (75 % de (*R,S*)-citrônalo) e *C. citriodora* B (60 % de (*R,S*)-citrônalo), as *N*-alquilcitrônolilaminas **12**, análogas de juvenóides, foram obtidas com rendimentos que variaram com a concentração do citrônalo presente nos OEs utilizados.

Posteriormente, foi avaliado o potencial acaricida *in vitro* e *in vivo* destes OEs modificados, contendo os análogos

juvenóides **12** como componentes majoritários, frente aos carrapatos da espécie *Rhipicephalus microplus*.⁶¹ Na avaliação *in vitro*, os autores verificaram que os OEs modificados que continham maior concentração do juvenóide *N*-propargilcitrônolilamina **12a** apresentaram melhor potencial acaricida quando comparados aos OEs contendo o seu análogo *N*-butilcitrônolilamina **12b**. Entretanto, apesar de ter bons resultados *in vitro*, o mesmo não foi observado para os experimentos *in vivo*, o que pode ser explicado em função da baixa estabilidade dos compostos quando submetidos às condições de campo.

5. Uso de terpenos como auxiliares quirais

O desenvolvimento de auxiliares quirais para serem utilizados na síntese de moléculas

que apresentam um ou mais estereocentros, é um dos mais importantes temas abordados em síntese orgânica. Derivados naturais já vêm sendo amplamente explorados como auxiliares quirais ao longo dos anos, dentre os quais pode ser citado o alcaloide natural conhecido como esparteína,⁷⁸ e vários terpenos.^{79,80}

Um exemplo foi o estudo que buscou avaliar a influência de ligantes **37-41** derivados de três monoterpênos (-)- α -pineno **42**, (-)-isopulegol **2** e (+)-neo-isopulegol **43**, na obtenção de produtos da reação de Reformatsky (Esquema 19).⁷⁹ Neste trabalho

foi evidenciada a obtenção de bons rendimentos para os respectivos produtos da reação de Reformatsky, entretanto os excessos enantioméricos não foram muito satisfatórios. Todavia, contribuições significativas foram obtidas, dentre as quais se destacam o uso pela primeira vez de 1,3-dióis como ligantes em reações de Reformatsky, os quais se mostraram mais seletivos quando comparados a 1,2-dióis, uma vez que o maior espaçamento entre as hidroxilas favorece uma melhora na enantiosseletividade da reação.

Esquema 19. Síntese de Reformatsky utilizando ligantes quirais derivados de terpenos

Em outro trabalho, Costa e colaboradores descreveram o estudo da α -alquilação assimétrica de ésteres quirais **45-47** derivados de terpenos como etapa chave na preparação de (+)- β -piperonil- δ -butirolactona

44 (Esquema 20).⁸⁰ O melhor resultado foi observado quando foi utilizado o auxiliar quiral **45**, enquanto o (+)-pinanediol **46** apresentou resultado promissor.

Equação 20. Uso de auxiliares quirais derivados de terpenos em α -alquilação de ésteres

6. Conclusão

Há uma grande disponibilidade de biomassa no Brasil para a produção de óleos essenciais, tornando estes materiais um grupo de matérias-primas de grande potencial para a indústria de química fina. Entretanto, mais estudos precisam ser realizados com o objetivo de transformá-los em novos e/ou valiosos produtos de importância comercial, criando uma alternativa a sua comercialização *in natura*, agregando valor a um produto primário e tornando sua produção mais rentável.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPERGS, CNPq e CAPES pelo financiamento

Referências Bibliográficas

- ¹ Cortez, L.A.B.; Lora, E.E.S.; Gómez, E.O.; *Biomassa para Energia*, Editora UNICAMP: Campinas – SP, 2008.
- ² Schuchardt, U.; Ribeiro, M.L.; Gonçalves, A. A Indústria petroquímica no próximo século: como substituir o petróleo como matéria-prima? *Química Nova* **2001**, *24*, 247. [CrossRef]
- ³ Tosti, I.; *Química Sustentable*, Editora Norma Nudelman: Santa Fé/Argentina, 2004.
- ⁴ Gallezot, P. Conversion of biomass to selected chemical products. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 1538. [CrossRef]
- ⁵ Castro, H. F.; Mendes, A. A.; Santos, J. C.; Aguiar, C. L. Modificação de óleos e gorduras por biotransformação. *Química Nova* **2004**, *27*, 146. [CrossRef]
- ⁶ Ferreira, V. F.; Rocha, D. R.; Silva, F. C. Potencialidades e oportunidades na química da sacarose e outros açúcares. *Química Nova* **2009**, *32*, 623. [CrossRef]
- ⁷ Gallezot, P. Process options for converting renewable feedstocks to bioproducts. *Green Chemistry* **2007**, *9*, 295. [CrossRef]
- ⁸ Donate, P. M. Síntese ambientalmente correta a partir da biomassa. *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry* **2014**, *6*, 101. [Link]
- ⁹ García, A. A.; Carril, E. P. U. Metabolismo secundário de plantas. *Reduça (Biología). Serie Fisiologia Vegetal* **2009**, *2*, 119. [Link]
- ¹⁰ Gobbo-Neto, L.; Lopes, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Química Nova* **2007**, *30*, 374. [CrossRef]
- ¹¹ Craveiro, A. A.; Queiroz, D. C. Óleos Essenciais e química fina. *Química Nova* **1993**, *16*, 224. [Link]
- ¹² Bandoni, A. L.; *Los recursos vegetales aromáticos en Latinoamérica*, Editorial de la Universidad Nacional de La Plata: La Plata/Argentina, 2000.
- ¹³ Li, Y.; Fabiano-Tixier, A.-S.; Chemat, F. *Essential Oils as Reagents in Green Chemistry* (eBook), Springer: London, 2014.
- ¹⁴ Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R.; *Farmacognosia – da planta ao medicamento*, 2a. ed., Editora da UFSC e da UFRGS, 1999, cap. 18.
- ¹⁵ ISO. International Standard 9235 (2013) Aromatic natural raw materials-vocabulary. International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland. Disponível em <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9235:ed-2:v1:en>. Acesso em: 15 novembro 2016.
- ¹⁶ Lenardão, E. J.; Bottesselle, G. V.; Azambuja, F.; Perin, G.; Jacob, R. G. Citronellal as key compounds in organic synthesis. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6671. [CrossRef]
- ¹⁷ Victoria, F. N.; Anversa, R. G.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. Essential oils of *E. uniflora* leaves protect liver injury induced by acetaminophen. *Food Bioscience* **2013**, *4*, 50. [CrossRef]
- ¹⁸ Castro, M. R.; Victoria, F. N.; Oliveira, D. H.; Jacob, R. G.; Savegnago, L.; Alves, D. Essential oil of *Psidium cattleianum* leaves: Antioxidant and antifungal activity. *Pharmaceutical Biology* **2015**, *53*, 242. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁹ Victoria, F. N.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Silva, W. P.; Motta, A. S.; Nascente, P. S. Essential oil of

the leaves of *Eugenia uniflora* L.: *Antioxidant and antimicrobial properties* **2012**, *50*, 2668. [CrossRef] [PubMed]

²⁰ Lenardão, E. J.; Silva, W. P.; Jacob, R. G.; Maia, D. S. V.; Golbeck, J. C.; Fonseca, S. F.; *Semi-synthetic compounds as antimicrobial agentes in food preservetion*. In: A. Méndez-Vilas. (Org.). *The Battle Against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs. Badajoz: Formatex Research Center*, 13a. ed., Vol. 1, 576, 2015.

²¹ Fonseca, A. O. S.; Pereira, D. I. B.; Jacob, R. G.; Maia Filho, F. S.; Oliveira, D. H.; Maroneze, B. P.; Valente, J. S. S.; Osório, L. G.; Botton, S. A.; Meireles, M. C. A. In vitro susceptibility of Brazilian *Pythium insidiosum* isolates to essential oil of some *Lamiaceae* Family species. *Mycopathologia* **2015**, *179*, 253. [CrossRef] [PubMed]

²² Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; Victoria, F. N.; Martinez, D. M. Antinociceptive Effect of Essential Oils and Their Constituents: an Update Review. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2015**, *27*, 435. [CrossRef]

²³ Souza, M. T. S.; Almeida, J. R. G. S.; Araújo, A. A. S.; Duarte, M. C.; Gelain, D. P.; Moreira, J. C. F.; Santos, M. R. V.; Quintans-Júnior, L. J. Structure-activity relationship of terpenes with anti-inflammatory profile – A systematic review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* **2014**, *115*, 244. [CrossRef] [PubMed]

²⁴ Viegas Júnior, C. Terpenos com atividade inseticida: uma alternativa para o controle químico de insetos. *Química Nova* **2003**, *26*, 390. [CrossRef]

²⁵ Monteiro, J. L. F.; Veloso, C. O. Catalytic conversion of terpenes into fine chemicals. *Topics in Catalysis* **2004**, *27*, 169. [CrossRef]

²⁶ Tanzi, C. D.; Vian, M. A.; Ginies, C.; Elmaataoui, M.; Chemat, F. Terpenes as green solvents for extraction of oil from microalgae. *Molecules* **2012**, *17*, 8196. [CrossRef] [PubMed]

²⁷ Li, Z.; Smith, K. H.; Stevens, G. W. The use of enviromentaly sustainable bio-derived solvents in solvent extraction applications – a

review. *Chinese Journal of Chemical Engineering* **2016**, *24*, 215. [CrossRef]

²⁸ Viot, M.; Tomao, V.; Ginies, C.; Visinoni, F.; Chemat, F. Green procedure with a green solvent for fats and oils' determination microwave-integrated soxhlet using limonene followed by microwave Clevenger distillation. *Journal of Chromatography A* **2008**, *1196-1197*, 147. [CrossRef] [PubMed]

²⁹ Wilbon, P. A.; Chu, F.; Tang, C. Progress in renewable polymers from natural terpenes, terpenoids, and rosin. *Macromolecular Rapid Communications* **2013**, *34*, 8. [CrossRef] [PubMed]

³⁰ Sainz, M. F.; Souto, J.; Regentova, D.; Johansson, M. K. G.; Timhagen, S. T.; Irvine, D. J.; Buijsen, P.; Koning, C. E.; Stockman, R. A.; Howdle, S. M. A facile and green route to terpene derived acrylate and methacrylate monomers and simple free radical polymerization to yield new renewable polymers and coatings. *Polymer Chemistry* **2016**, *7*, 2882. [CrossRef]

³¹ Firdaus, M.; Espinosa, L. M.; Meier, M. A. R. Terpene-based renewable monomers and polymers via thiol-ene additions. *Macromolecules* **2011**, *44*, 7253. [CrossRef]

³² Bizzo, H. R.; Hovell, A. M. C.; Rezende, C. M. Óleos essenciais no Brasil: Aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Química Nova* **2009**, *32*, 588. [CrossRef]

³³ Pinto, A. C.; Silva, D. H. S.; Bolzani, V. S.; Lopes, N. P.; Epifanio, R. A. Produtos naturais: Atualidade, desafios e perspectivas. *Química Nova* **2002**, *25*, 45. [CrossRef]

³⁴ Wongtschowski, P. A indústria Química Brasileira – Desafios e oportunidades. *Journal of Brazilian Chemical Society* **2011**, *22*, 605. [CrossRef]

³⁵ Teixeira, J. P. F.; Marques, M. O. M.; Pio, R. M. Caracterização dos óleos essenciais em frutos de nove genótipos de tangerina. *Citrus Research & Technology* **2014**, *35*, 1. [CrossRef]

³⁶ Lawrence B. M. *Mint - The genus Mentha*. CRC Press - Taylor & Francis Group: London, 2007.

³⁷ Deschamps, C.; Monteiro, R.; Machado, M. P.; Bizzo H.; Biasi, L. A. Produção de biomassa, teor e composição do óleo

essencial de *Mentha x piperita* L. em resposta a fontes e doses de nitrogênio. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* **2012**, *14*, 12. [CrossRef]

³⁸ Deschamps, C.; Monteiro, R.; Machado, M. P.; Scheer, A. P.; Cocco, L.; Yamamoto, C. Avaliação de genótipos de *Mentha arvensis*, *Mentha x piperita* e *Mentha* spp. para a produção de mentol. *Horticultura Brasileira* **2013**, *31*, 178. [CrossRef]

³⁹ Costa, A. G.; Chagas, J. H.; Pinto, J. E. B. P.; Bertolucci, S. K. V. Crescimento vegetativo e produção de óleo essencial de hortelã-pimenta cultivada sob malhas. *Pesquisa Agropecuária Brasileira* **2012**, *47*, 534. [CrossRef]

⁴⁰ Amaro, H. T. R.; Silveira, J. R.; David, A. M. S. S.; Resende, M. A. V.; Andrade, J. A. S. Tipos de estacas e substratos na propagação vegetativa da menta (*Mentha arvensis* L.). *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* **2013**, *15*, 313.

⁴¹ Ferraz, J. B. S.; Barata, L. E. S.; Sampaio, P. T. B.; Guimarães, G. P. Perfumes da Floresta Amazônica: Em busca de uma alternativa sustentável. *Ciência e Cultura* **2009**, *61*, 40. [Link]

⁴² Cabrera, D. C.; Gomes, G. L. S.; Flach, A.; da Costa, L. A. M. A.; Rosa, G. R. Evaluation of climatic factors on the yield and chemical composition of the essential oil of *Myrocarpus frondosus*. *Natural Product Research* **2015**, *29*, 667. [CrossRef]

⁴³ Zanusso-Junior, G.; Melo, J. O.; Romero, A. L.; Dantas, J. A.; Caparroz-Assef, S. M.; Bersaniamado, C. A.; Cuman, R. K. N. Avaliação da atividade antiinflamatória do coentro (*Coriandrum sativum* L.) em roedores. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Botucatu* **2011**, *13*, 17. [CrossRef]

⁴⁴ Campos, R.N.; Lima, C.B.N.; Oliveira, A.P.; Araújo, A.P.A.; Blank, A.F.; Alves, P. B.; Lima, R.N.; Araújo, V.A.; Santana, A.S.; Bacci, L. Acaricidal properties of vetiver essential oil from *Chrysopogon zizanioides* (Poaceae) against the tick species *Amblyomma cajennense* and *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae). *Veterinary Parasitology* **2015**, *212*, 324. [CrossRef] [PubMed]

⁴⁵ Martinez, J.; Rosa, P. T. V.; Menut, C.; Leydet, A.; Brat, P.; Pallet, D.; Meireles, M. A. Valorization of Brazilian Vetiver (*Vetiveria zizanioides* (L.) Nash ex Small) Oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2004**, *52*, 6578. [CrossRef]

⁴⁶ Riva, D.; Simionatto, E. L.; Wisniewski Jr, A.; Salerno, A. R.; Schallenberger, T. H. Estudo da adaptação da espécie *Piper hispidinervum* C. DC. (pimenta longa) à região do Vale do Itajaí – SC, através da composição química do óleo essencial obtido por hidrodestilação por micro-ondas e convencional. *Acta Amazonica* **2011**, *41*, 297. [CrossRef]

⁴⁷ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. “Green Chemistry” – Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Química Nova* **2003**, *26*, 123. [CrossRef]

⁴⁸ Andrade, M. A.; Cardoso, M. G.; Batista, L. R.; Mullet, A. C. T.; Machado, S. M. F. Óleos essenciais de *Cymbopogon nardus*, *innamomum zeylanicum* e *Zingiber officinale*: composição, atividades antioxidante e antibacteriana. *Revista Ciência Agronômica* **2012**, *43*, 399. [CrossRef]

⁴⁹ Jacob, R. G.; Perin, G.; Loi, L. N.; Pinno, C. S.; Lenardão, E. J. Green synthesis of (–)-isopulegol from (+)-citronellal: application to essential oil of citronella. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 3605. [CrossRef]

⁵⁰ Andrade, C. K. Z.; Vercillo, O. E.; Rodrigues, J. P.; Silveira, D. P. Intramolecular ene reactions catalyzed by NbCl₅, TaCl₅ and InCl₃. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2004**, *15*, 813. [CrossRef]

⁵¹ Moreira, J. A.; Corrêa, A. G. Enantioselective Synthesis of (2R,3R,7S)-dimethylpentadecan-2-ol, sex pheromone component of Pine Sawflies. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2000**, *11*, 614. [CrossRef]

⁵² Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. Synthesis of Vinyl Selenides. *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 1277. [CrossRef]

⁵³ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 6255. [CrossRef]

- ⁵⁴ Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. KF/Al₂O₃ and PEG-400 as a recyclable medium for the selective α -selenation of aldehydes and ketones. Preparation of potential antimicrobial agents. *Tetrahedron Letters* **2009**, *60*, 6761. [CrossRef]
- ⁵⁵ Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Savengnago, L.; Perin, G.; Motta, A.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. Further analysis of the antimicrobial activity of α -phenylseleno citronellal and α -phenylseleno citronellol. *Food Control* **2012**, *23*, 95. [CrossRef]
- ⁵⁶ Victoria, F. N.; Anversa, R.; Penteado, F.; Castro, M.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L. Antioxidant and antidepressant-like activities of semi-synthetic α -phenylselenocitronellal. *European Journal of Pharmacology* **2014**, *742*, 131. [CrossRef]
- ⁵⁷ Jacob, R. G.; Perin, G.; Botteselle, G. V.; Lenardão, E. J. Clean and atom-economic synthesis of octahydroacridines: application to essential oil of citronella. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 6809. [CrossRef]
- ⁵⁸ Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G.; Selenium- and tellurium-based ionic liquids and their use in the synthesis of octahydroacridines. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 7439. [CrossRef]
- ⁵⁹ Nascimento, J. E. R.; Barcellos, A. M.; Sachini, M.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Missau, F. Catalyst-free synthesis of octahydroacridines using glycerol as recyclable solvent. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 2571. [CrossRef]
- ⁶⁰ Stone, S. C.; Vasconcellos, F. A.; Lenardão, E. J.; Amaral, R. C.; Jacob, R. G.; Leite, F. P. L. Evaluation of potential use of *Cymbopogon* sp. essential oils, (R)-citronellal and N-citronellylamine in cancer chemotherapy. *International Journal Of Applied Research In Natural Products* **2013**, *6*, 11. [Link]
- ⁶¹ Chagas, A. C. S.; Domingues, L. F.; Fantatto, R. R.; Giglioti, R.; Oliveira, M. C. S.; Oliveira, D. H.; Mano, R. A.; Jacob, R. G. *In vitro* and *in vivo* acaricide action of juvenoid analogs produced from the chemical modification of *Cymbopogon* spp. and *Corymbia citriodora* essential oil on the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Veterinary Parasitology* **2014**, *205*, 277. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶² Wright, J.E.; Sonnet, P.E. Juvenile hormone activity of citronellylamine and citronellol derivatives against pupae of the stable fly and the house fly (Diptera: Muscidae). *Journal of Medical Entomology* **1973**, *10*, 477. [PubMed]
- ⁶³ Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Radatz, C. S.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Lenardão, E. J. Synthesis of 1-disubstitued benzimidazoles using SiO₂/ZnCl₂. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 1495. [CrossRef]
- ⁶⁴ Radatz, C. S.; Silva, R. B.; Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Alves, D. Catalyst-free synthesis of benzodiazepines and benzimidazoles using glycerol as recyclable solvent. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 4132. [CrossRef]
- ⁶⁵ Lenardão, E. J.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Leite, F. P. L.; Solvent-free conjugated addition of thiols to citral using KF/alumina: preparation of 3-thioorganylcitronellals, potential antimicrobial agentes. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 6763. [CrossRef]
- ⁶⁶ Goldbeck, J. C.; Victoria, F. N.; Motta, A.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Silva, W. P. Bioactivity and morphological changes of bacterial cells after exposure to 3-(p-chlorophenyl)thio citronellal. *LWT - Food Science and Technology* **2014**, *59*, 813. [CrossRef]
- ⁶⁷ Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Mendes, S. R.; Borges, E. L.; Lenardão, E. J.; Perin, G. Atom-Economic Synthesis of Functionalized Octahydroacridines from Citronellal or 3-(Phenylthio)-citronellal. *Synthetic Communications* **2008**, *39*, 2747. [CrossRef]
- ⁶⁸ Mattos, M. C. S.; Bernini, R. B. The reaction of (R)-limonene com S-thioacids. *Journal of Brazilian Chemical Society* **2007**, *18*, 1072. [CrossRef]
- ⁶⁹ Castro, F. L.; Kover, R. X.; Kover, W. B.; Jr Jones, J. A novel synthesis of 1-acetyl-4-isopropenyl-1-cyclopentene by chemoselective cyclization of 4-methyl-3-(oxobutyl)-4-pentenal: Na important

intermediate for natural product synthesis. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **1999**, *10*, 112. [CrossRef]

⁷⁰ Paz, J. L.; Rodrigues, A. R. Preparation of aromatic geraniol analogues via a Cu(I)-mediated Grignard coupling. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2003**, *14*, 975. [CrossRef]

⁷¹ Oliveira, C. M.; Silva, C. C.; Collins, C. H.; Marsaioli, A. J. Controlling factors determining the selective HSC addition to Double bonds and their application to the synthesis of 7-isothiocyano-7,8- α -dihydro-bisabolene. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2001**, *12*, 661. [CrossRef]

⁷² Costa, P. R. R. Safrol e eugenol: estudo da reatividade química e uso em síntese de produtos naturais biologicamente ativos e seus derivados. *Química Nova* **2000**, *23*, 357. [CrossRef]

⁷³ Kaufman, T. S. The multiple faces of eugenol. A versatile starting material and building block for organic and bio-organic synthesis and a convenient precursor toward bio-based fine chemicals. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2015**, *26*, 1055. [CrossRef]

⁷⁴ Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Mesquita, K. D.; Lara, R. G.; Webber, R.; Martinez, D. M.; Savegnago, L.; Mendes, S. R.; Alves, D.; Perin, G. Glycerol as a promoting and recyclable medium for catalyst-free synthesis of linear thioethers: new antioxidants from eugenol. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2013**, *6*, 269. [CrossRef]

⁷⁵ Lima, M. E. F.; Gabriel, A. J. A.; Castro, R. N. Synthesis of a new Strigol analogue from natural safrole. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2000**, *11*, 371. [CrossRef]

⁷⁶ Lima, L. M.; Ormelli, C. B.; Fraga, C. A. M.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J. New antithrombotic aril-sulfonylthiosemicarbazide derivatives synthesized from natural safrole. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **1999**, *10*, 421. [CrossRef]

⁷⁷ Cremasco, M. A.; Braga, N. P. Isomerização do óleo essencial de pimenta-longa (*Piper hispidinervium* C. DC) para a obtenção de isosafrol. *Acta Amazonica* **2010**, *40*, 737. [CrossRef]

⁷⁸ De Crisci, A. G.; Annibale, V. T.; Hamer, G. K.; Loughb, A. J.; Fekl, U. Characterization of a rhodium-sparteine complex, $[(\text{-})\text{-sparteine})\text{Rh}(\text{g4-COD})]^+$: Crystal structure and DNMR/DFT studies on ligand-rotation dynamics. *Dalton Transactions* **2010**, *39*, 2888. [CrossRef]

⁷⁹ Ribeiro, C. M. R.; Morita, C. M.; Maia, M. P. Monoterpenos di-hidroxilado e hidróxi-nitrogenados 1,2 e 1,3 como ligantes quirais em reação de Reformatsky assimétrica. *Química Nova* **2008**, *31*, 735. [CrossRef]

⁸⁰ Costa, P. P. R.; Ferreira, V. F.; Filho, H. C. A.; Pinheiro, S. Carbohydrates and terpenes as chiral auxiliaries: the stereoselective synthesis of (+) or (-)- β -piperonyl- γ -butirolactone. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **1996**, *7*, 67. [CrossRef]