



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Núcleo de Combustíveis, Catálise e Ambiental

POLIANA CARVALHO NOGUEIRA

ESTERIFICAÇÃO DE ÁLCOOL BISABOOL COM ÁCIDO
MANDÉLICO VIA CATÁLISE HETEROGÊNEA

São Luís -MA

2024

Nogueira, Poliana Carvalho.
Esterificação de Álcool Bisabolol Com Ácido Mandélico Via
Catálise Heterogênea / Poliana Carvalho Nogueira. - 2024.
85 f.

Orientador(a): Adeilton Pereira Maciel.
Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Química/ccet, Universidade Federal do Maranhão, São Luis, 2024.

1. Síntese Orgânica. 2. Esterificação. 3. Ésteres.
4. Alfa-bisabolol. 5. Ácido Mandélico. I. Maciel,
Adeilton Pereira. II. Título.

POLIANA CARVALHO NOGUEIRA

ESTERIFICAÇÃO DE ÁLCOOL BISABOOL COM ÁCIDO
MANDÉLICO VIA CATÁLISE HETEROGÊNEA

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Química (PPGQUIM) da Universidade Federal do Maranhão, como requisito obrigatório para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Adeilton Pereira Maciel.

São Luís -MA

2024

POLIANA CARVALHO NOGUEIRA

ESTERIFICAÇÃO DE ÁLCOOL BISABOOL COM ÁCIDO
MANDÉLICO VIA CATÁLISE HETEROGÊNEA

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Adeilton Pereira Maciel (Orientador)
Doutor em Química
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dr. Fernando José Costa Carneiro
Doutor em Química
Instituto Federal do Maranhão – IFMA

Prof.^a Dra. Cláudia Quintino da Rocha
Doutora em Química
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo seu cuidado e amor, me fortalecendo fisicamente e emocionalmente em todos os momentos da vida.

Ao meu marido Isaac Maurício Nogueira e meu filho Vitor Mauricio Nogueira, pela compreensão, apoio e amor.

Ao Prof. Dr. Adeilton Pereira Maciel pela orientação, paciência e generosidade em construir comigo este trabalho.

A Profa. Dra. Cáritas Mendonça por toda paciência, ensino e conforto que tem me dado além, de sua importante contribuição neste trabalho.

A Profa. Dra. Rafaely N. Lima e ao Prof. Dr. Fernando José Costa Carneiro pela sua disposição e colaboração neste trabalho.

Aos meus queridos colegas do NCCA Florêncio, Dean Roger, Bárbara, Kássia e Carlos e Wellington pelo companheirismo e colaboração neste trabalho.

Ao corpo docente e coordenação do Programa de Pós-Graduação de Química (PPGQUIM) por todo conhecimento repassado, informações e serviços prestados.

A tec. lab. Dra. Luana Silva, da Central Analítica do Instituto de Química (IQ) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), pela colaboração nas análises de RMN.

Às empresas ALUMAR (Consórcio de Alumínio do Maranhão S.A.) pela doação da alumina Al_2O_3 e a Atina Ativos Naturais pela doação do álcool α -bisabolol.

À FAPEMA pela bolsa concedida.

Aos órgãos de fomento pelos auxílios financeiros para a realização desta pesquisa: FAPEMA, CAPES e UFMA.

“Melhor é o fim das coisas do que o princípio delas. “

Eclesiastes 7:8 (a)

RESUMO

As reações de esterificação desempenham um papel importante na química orgânica devido seu potencial para obtenção de diversos produtos, porém, algumas dessas reações apresentam limitações como para os álcoois terciários devido menor reatividade, menor solubilidade em água, maior impedimentos estéricos e maior estabilidade térmica. Neste trabalho, a reação de esterificação do alfa-bisabolol, um álcool terciário, com o ácido mandélico, foi estudada aplicando um catalisador à base de óxido de alumina e óxido de cério ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CeO}_2$). A reação ocorreu empregando quantidades equimolares dos reagentes em um reator de vidro à 125 ° C por 4 h. Os cálculos de química computacional foram realizados no Gaussian 09. Os cálculos foram realizados para a reação não catalisada pelo método de DFT (B3LYP). As estruturas das moléculas dos reagentes e produtos foram desenhadas e otimizadas no Gaussview 5.0, no método semiempírico Método Paramétrico 6 (PM6). O monitoramento e análise dos produtos foram feitos por cromatografia em camada delgada para acompanhamento da formação dos produtos. A separação e isolamento dos produtos foi por cromatografia líquida clássica analisando os componentes: produto 1, produto 2 e amostra do alfa bisabolol purificado. A caracterização dos produtos foi realizada por espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear e por infravermelho. O estudo teórico mostrou que em condições fora do padrão, $\Delta G = -1993,76 \text{ J a } 383,15 \text{ K (110 °C)}$, a reação é espontânea. Os resultados cromatográficos e espectroscópicos apresentaram correspondência entre picos experimentais, os teóricos reportados pela literatura e resultados simulados. Em paralelo a reação de esterificação foi evidenciado um óxido de alfa-bisabolol como produto secundário. Foi proposto um mecanismo para a reação de esterificação do ácido mandélico com o alfa bisabolol. Apesar do baixo rendimento, o alfa bisabolol (álcool terciário) mostrou-se promissor para a esterificação com o ácido mandélico. Os resultados positivos abrem novas perspectivas para estudos de esterificação com álcoois terciários e de cadeia longa. Este trabalho é significativo por explorar as reações de esterificação envolvendo álcoois terciários, oferecendo uma compreensão mais profunda das limitações e potencialidades destes compostos em síntese orgânica.

Palavras-chave: Síntese orgânica; Esterificação; Ésteres; Alfa-bisabolol; Ácido mandélico.

ABSTRACT

Esterification reactions play an important role in organic chemistry due to their potential for obtaining various products. However, some of these reactions have limitations, such as for tertiary alcohols due to their lower reactivity, lower solubility in water, greater steric hindrance and greater thermal stability. In this work, the esterification reaction of alpha-bisabolol, a tertiary alcohol, with mandelic acid was studied using a catalyst based on alumina oxide and cerium oxide ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CeO}_2$). The reaction took place using equimolar quantities of the reactants in a glass reactor at 125°C for 4 hours. The computational chemistry calculations were carried out in Gaussian 09. Calculations were carried out for the uncatalyzed reaction using the DFT method (B3LYP). The structures of the reactant and product molecules were designed and optimized in Gaussview 5.0, using the semi-empirical method Parametric Method 6 (PM6). The products were monitored and analyzed using thin layer chromatography to follow the formation of the products. The products were separated and isolated by classical liquid chromatography, analyzing the components: product 1, product 2 and the pure alpha bisabolol sample. The products were characterized by mass spectrometry, nuclear magnetic resonance and infrared. The theoretical study showed that under non-standard conditions, $\Delta G = -1993.76\text{J}$ at 383.15 K (110°C), the reaction is spontaneous. The chromatographic and spectroscopic results matched the experimental peaks, the theoretical peaks reported in the literature and the simulated results. In parallel with the esterification reaction, alpha-bisabolol oxide was found as a secondary product. A mechanism was proposed for the esterification reaction of mandelic acid with alpha-bisabolol. Despite the low yield, alpha bisabolol (tertiary alcohol) proved promising for esterification with mandelic acid. The positive results open up new perspectives for esterification studies with tertiary and long-chain alcohols. This work is significant in that it explores esterification reactions involving tertiary alcohols, offering a deeper understanding of the limitations and potential of these compounds in organic synthesis.

Keywords: Organic synthesis; Esterification; Esters; Alpha-bisabolol; Mandelic acid.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01. Esquema geral de uma reação de esterificação.....	04
Figura 02. Esquema do processo das reações químicas	06
Figura 03. Estrutura cúbica do óxido de cério CeO_2 é representada com os íons Ce e O nas cores pretas e cinzas.....	07
Figura 04. Estrutura de uma célula unitária de alumina.....	08
Figura 05. Estrutura química do α -(-)Bisabolol.....	09
Figura 06. Estrutura química do ácido mandélico.....	11
Figura 07. Esquema do processo de síntese do catalisador alumina/cério ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CeO}_2$).....	20
Figura 08. Sistema aberto usado na reação de esterificação.....	21
Figura 09. Esquema do processo das reações de esterificação.....	22
Figura 10. Sistema da coluna de vidro.....	23
Figura 11. Estruturas geométricas dos reagentes e produtos otimizados.....	25
Figura 12. Simulação do espectro de RMN de ^1H da estrutura do mandelato de alfa-bisabolol.....	27
Figura 13. Simulação do espectro de RMN de ^{13}C da estrutura do mandelato de alfa-bisabolol.....	29
Figura 14. Simulação do espectros de RMN de ^1H do óxido de bisabolol A.....	30
Figura 15. Simulação do espectros de RMN de ^{13}C do óxido de bisabolol A.....	30
Figura 16. Simulação do espectros de RMN de ^1H do óxido de bisabolol B.....	31
Figura 17. Simulação do espectros de RMN de ^{13}C do óxido de bisabolol B.....	32
Figura 18. Esquema da reação de esterificação do ácido mandélico com alfa-bisabolol.....	33
Figura 19. Mecanismo da reação de esterificação do mandelato de alfa-bisabolol por catálise heterogênea.....	34
Figura 20. Representação da intensidade dos picos correspondentes a cada estrutura identificada pelos símbolos ▼, ■ e ●	35
Figura 21. Mistura reacional nas quatro alíquotas retidas a cada uma hora de reação.....	36
Figura 22. Cromatografia de camada delgada (CCD) do alfa bisabolol e as alíquotas do produto da reação de esterificação, eluente: hexano/éter/ácido acético.....	37
Figura 23. Cromatograma da síntese do produto da reação de esterificação do alfa bisabolol com o ácido mandélico.....	38
Figura 24. Estruturas dos compostos do cromatograma do produto 1.....	39

Figura 25. Cromatoplaça da identificação das frações isoladas para análise, eluente: hexano/éter/ácido acético.....	41
Figura 26. Cromatoplaça do produto 1 isolado para análise, eluente: hexano/éter/ácido acético.....	42
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H do produto 1, obtida a 400 MHz (CDCl_3).....	44
Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C do produto 1, obtida a 400 MHz (CDCl_3).....	46
Figura 29. Espectro de Infravermelho do produto 1, realizada em KBr.....	47
Figura 30. Cromatograma dos picos de possíveis derivados do alfa bisabolol.....	49
Figura 31. Estrutura dos compostos do cromatograma do produto 2.....	50
Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do produto 2, obtida a 400 MHz (CDCl_3).....	51
Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C do produto 2, obtida a 400 MHz (CDCl_3).....	52
Figura 34. Espectro de Infravermelho do produto 2, realizada em KBr.....	53
Figura 35. Análise dos espectros de RMN de ^{13}C do (-)-(α)-óxido de bisabolol A e (-)-(α)- óxido de bisabolol B, produto 2.....	55
Figura 36. Cromatograma dos componentes presentes no alfa bisabolol purificado.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 01.	Composição química do alfa-bisabolol (Atina ativos naturais).....	10
Tabela 02.	Deslocamento químico de RMN de ^{13}C	13
Tabela 03	Regiões de absorção no Infravermelho.....	14
Tabela 04	Parâmetros reacionais para a reação de esterificação.....	22
Tabela 05	Resultado dos cálculos das reações não catalisadas para espontaneidade da reação.....	26
Tabela 06	Dados simulados dos átomos, deslocamentos químicos, multiplicidade e grupos da molécula do mandelato de alfa-bisabolol de RMN de ^1H	28
Tabela 07	Parâmetros reacionais para a reação de esterificação.....	36
Tabela 08	Variação do rendimento da reação (108 a 141 °C).....	38
Tabela 09	Compostos anotados na amostra e comparados com base na Biblioteca Nist08.....	39
Tabela 10	Sistema de gradiente, frações obtidas, separação e rendimento do produto da Coluna 1.....	40
Tabela 11	Sistema de gradiente, frações obtidas, separação e rendimento do produto da Coluna 2.....	42
Tabela 12	Comparação dos deslocamentos químico com os sinais experimentais e teóricos de RMN de ^1H	44
Tabela 13	Comparação dos deslocamentos químico com os sinais experimentais e teóricos de RMN de ^{13}C	46
Tabela 14	Faixas de frequências experimentais e teóricos das regiões de absorção de IV espectro do produto 1.....	48
Tabela 15	Compostos derivados do alfa bisabolol anotados na amostra e comparados na Biblioteca Nist08.....	49
Tabela 16	Comparação de faixas de frequências experimentais e teóricos das regiões de absorção de IV espectro do produto 2.....	53
Tabela 17	Compostos e picos anotados na amostra com base na Biblioteca do Nist08, do alfa bisabolol purificado.....	57

LISTA DE QUADROS

Quadro 01	Reagentes utilizados.....	17
Quadro 02	Equipamentos utilizados na pesquisa.....	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	Alfa- hidroxíácidos
CCD	Cromatografia em camada delgada
CL	Cromatografia Líquida
DFT	Density Functional Theory
FDA	Food and Drug Administration
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
PM6	Parameterized Model Number 6
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
EM	Espectrometria de Massas
CG-EM	Cromatografia em Fase Gasosa Acoplado à Espectrometria de Massas

LISTA DE SÍMBOLOS

ΔG°	Variação da energia livre de gibbs padrão
ΔG	Variação da energia livre de gibbs
ΔH°	Variação de entalpia padrão
ΔS°	Variação de entropia padrão
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
$^\circ\text{C}$	Graus celsius
(R)	Configuração absoluta rectus de um centro quiral.
(S)	Configuração absoluta sinister de um centro quiral.
δ	Deslocamento químico em ressonância magnética nuclear (em ppm)
ppm	Partes por milhão
cm^{-1}	Centímetros inversos, unidade de número de onda
^1H	Isótopo de hidrogénio com número de massa 1, conhecido como próton
^{13}C	Isótopo de carbono com número de massa 13
GB	Gigabyte, unidade de medida de armazenamento digital
K	Kelvin, unidade de temperatura no SI
g	Gramma (unidade de massa)
cm	Centímetro (unidade de comprimento)
%	Porcentagem
▼	Fase da alumina Monoclínica
■	Fase da alumina Romboédrica
•	Fase da alumina Tetragonal

SUMÁRIO

1.0	INTRODUÇÃO.....	1
2.0	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	3
2.1	ESTUDO TEÓRICO DA REAÇÃO NÃO CATALISADA.....	3
2.2	REAÇÃO DE ESTERIFICAÇÃO.....	4
2.3	CATÁLISE.....	5
2.3.1	Catalisador homogêneo.....	5
2.3.2	Catalisador heterogêneo.....	5
2.4	ÓXIDO DE CÉRIO.....	6
2.5	ÓXIDO DE ALUMINA.....	7
2.6	ALFA-BISABOOL.....	8
2.7	ÁCIDO MANDÉLICO.....	10
2.8	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA (CL).....	11
2.9	CROMATOGRAFIA EM FASE GASOSA ACOPLADO À ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG-EM).....	12
2.10	ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN).....	12
2.10.1	Deslocamento químico de ^1H.....	13
2.10.2	Deslocamento químico de ^{13}C.....	13
2.11	ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	13
3.0	OBJETIVOS.....	15
3.1	OBJETIVO GERAL.....	15
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
4.0	METODOLOGIAS.....	16
4.1	PARTE TEÓRICA.....	16
4.1.1	Cálculos Computacionais.....	16
4.2	SIMULAÇÕES DE ESPECTROMETRIA DE MASSAS (EM) E DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN).....	16
4.3	PARTE EXPERIMENTAL.....	17
4.3.1	Reagentes.....	17
4.3.2	Equipamentos.....	18

4.4	SÍNTESE DO CATALISADOR DE ALUMINA/CÉRIO ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CeO}_2$)	19
4.4.1	Polímero de Cério	19
4.4.2	Gravimetria	19
4.4.3	Impregnação da alumina	19
4.5	DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX).....	20
4.5	ENSAIOS REACIONAIS.....	21
4.5.1	Cromatografia em Camada Delgada	23
4.5.2	Cromatografia líquida (CL)	23
4.5.3	Identificação das Frações para análises	23
4.6	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS.....	24
4.6.1	Cromatografia em Fase Gasosa Acoplado à Espectrometria de Massas (CG-EM)	24
4.6.2	Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	24
4.6.3	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	24
5.0	RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5.1	ESTUDOS TEÓRICOS.....	25
5.1.1	Cálculos computacionais da reação de esterificação não catalisada ...	25
5.1.2	Simulações para o produto 1 (reação principal)	27
5.1.2.1	Simulações do espectro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) da estrutura do mandelato de alfa-bisabolol.....	27
5.1.2.1.1	<i>Simulação do espectro de RMN de ^1H</i>	27
5.1.2.1.2	<i>Simulação do espectro de RMN de ^{13}C</i>	28
5.1.3	Simulações para o produto 2 (reação paralela)	29
5.1.3.1	Simulação do espectro de RMN de ^1H do Óxido de Bisabolol A.....	29
5.1.3.2	Simulação do espectro de RMN de ^{13}C do Óxido de Bisabolol A.....	30
5.1.3.3	Simulação do espectro de RMN de ^1H do Óxido de Bisabolol B.....	31
5.1.3.4	Simulação do espectro de RMN de ^{16}C do Óxido de Bisabolol B.....	32
5.1.4	Mecanismo proposto para a reação de esterificação	32
5.2	PARTE EXPERIMENTAL.....	35
5.2.1	Difração de raios X do catalisador	35
5.2.2	Sistema reacional	36
5.2.2.1	Condições reacionais.....	36

5.2.2.2	Cromatografia de camada delgada (CCD).....	36
5.2.2.3	Cromatograma dos produtos.....	38
5.2.2.4	Rendimento dos produtos.....	38
5.2.2.5	Cromatografia Líquida (CL).....	40
5.2.2.5.1	<i>Fracionamento dos produtos</i>	40
5.2.2.5.1.1	<i>Coluna 1</i>	40
5.2.2.5.1.2	<i>Coluna 2</i>	41
5.3	CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS.....	43
5.3.1	Análise de Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), produto 1	43
5.3.1.1	RMN de ^1H	43
5.3.1.2	RMN de ^{13}C	45
5.3.2	Análise de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), produto 1	47
5.4	REAÇÃO PARALELA.....	48
5.4.1	Análise de espectrometria de massas, produto 2	48
5.4.2	Análise de espectroscopia por ressonância magnética nuclear, produto 2	50
5.4.2.1	RMN de ^1H	50
5.4.2.2	RMN de ^{13}C	51
5.4.3	Análise de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), produto 2	52
5.4.4	Comparação dos espectros simulados	54
5.5	PURIFICAÇÃO DO ALFA BISABOOL.....	56
5.5.1	Análise de espectrometria de massa, amostra do alfa bisabolol purificado	56
6.0	CONCLUSÃO.....	58
	REFERÊNCIAS.....	59
	ANEXO.....	65

1.0 INTRODUÇÃO

O álcool alfa bisabolol desperta interesse tanto em pesquisas quanto na indústria devido às suas importantes propriedades terapêuticas e aplicações em cosméticos, produtos de higiene e farmacêuticos. Este álcool terciário é altamente valorizado por suas propriedades antisséptica, anti-inflamatórias, bactericidas, antimicóticas, cicatrizantes além de possuir atividade antileishmania, antitumoral e hepatoprotetora (TANINI *et al.*, 2020; BIONDO *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2010; BARROSO *et al.*, 2023).

Mesmo com grande potencial, o alfa bisabolol enfrenta desafios na síntese e esterificação devido às características inerentes de um álcool terciário, como menor reatividade, menor solubilidade em água, maiores impedimentos estéricos e maior estabilidade térmica, exigem novas abordagem para serem efetivamente utilizadas nas rotas de esterificação (CAREY, 2011; PERUZZO e CANTO, 2006).

Os processos químicos são fundamentais na formulação de rotas mais viáveis para as sínteses orgânicas e estabelecem os mecanismos necessários pelos quais as reações químicas acontecem. A esterificação é um exemplo desses processos químicos e é de grande interesse na síntese de novos compostos orgânicos (LIU *et al.*, 2023).

A reação de esterificação tem sido amplamente estudada devido à sua importância para a obtenção de compostos com novas propriedades biológicas e aplicabilidades. Para isso, é importante compreender as transformações que a síntese orgânica proporciona para a geração de novos produtos.

Geralmente, a esterificação é realizada com álcoois primários e secundários na presença de um ácido graxo, pois esses álcoois são mais reativos e menos estáveis em reações de esterificação do que os álcoois terciários, além de serem bem estabelecidos e otimizados na indústria (CAREY, 2007). No entanto, a esterificação de álcoois terciários é menos estudada, apesar de seu potencial para expandir o conhecimento e as aplicações desses compostos.

A reação de esterificação de compostos orgânicos possibilita a utilização de estruturas complexas como o alfa-bisabolol para obter produtos e derivados. Geralmente, a reação de esterificação se processa de forma lenta, portanto, é necessário o uso de um catalisador para acelerar o processo reacional. É importante que o catalisador não altere o equilíbrio químico e não seja consumido durante a reação química (SOLOMONS & FRYHLE, 2016).

Os métodos de catálise ácida, utilizando catalisadores homogêneos ou heterogêneos, são amplamente empregados em reações de esterificação. Além desses, catalisadores básicos e

enzimas podem ser empregados, juntamente com o excesso de reagentes e o aumento da temperatura, para favorecer a reação (CARDOSO, 2008).

A escolha por um catalisador ácido de Lewis apresenta vantagens em relação aos catalisadores ácidos de Bronsted devido à formação de água no meio reacional, que pode afetar o equilíbrio da reação. Enquanto os ácidos de Bronsted produzem água como subproduto durante a esterificação, os de Lewis não o fazem, permitindo um controle mais eficiente do equilíbrio da reação (SOLOMONS & FRYHLE, 2002).

Embora catalisadores homogêneos sejam mais utilizados em reações de esterificação, sua alta corrosividade e a necessidade de tratamento dos resíduos têm levado à busca por catalisadores que otimizem os processos de reações de esterificação, oferecendo facilidade de separação, menor corrosividade, possibilidade de reutilização e desenvolvimento de novos materiais, como os óxidos metálicos, que ofereçam alta atividade catalítica e estabilidade. (ALHASSAN *et al.*, 2013).

Com o avanço e desenvolvimento da Química Verde, os catalisadores heterogêneos têm sido preferidos por apresentarem baixo impacto ambiental, eficiência e segurança, por serem mais limpos e gerarem menos resíduos tóxicos e perigosos, além de serem mais econômicos (LORETO *et al.*, 2005; FEYZI and KHAJAVI, 2014).

Entre os catalisadores heterogêneos, o cério, um metal de terras raras, tem mostrado importante atividade catalítica, sendo eficiente na modificação de superfícies catalíticas. O cério demonstrou viabilidade na catálise heterogênea na transesterificação do óleo de babaçu com o alfa-bisabolol (NASCIMENTO *et al.*, 2022).

De acordo com a nossa pesquisa, não existe na literatura científica estudos sobre a esterificação de álcoois terciários, como o alfa-bisabolol, com ácido mandélico (ácido orgânico). Este trabalho propõe estudar a síntese orgânica desses compostos via rota de esterificação, utilizando catalisadores de alumina/cério ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CeO}_2$), visando a obtenção de novos produtos.

2.0 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ESTUDO TEÓRICO DA REAÇÃO NÃO CATALISADA.

O estudo teórico de uma reação é importante para compreendermos as transformações que acontecem nos compostos orgânicos por meio dos processos químicos e para determinar a espontaneidade ou não de uma reação química (CAREY, 2011).

A espontaneidade de uma reação está ligada às interações das energias térmicas e cinéticas que influenciam um sistema. Tanto a baixa energia quanto a desorganização de um sistema podem interferir na espontaneidade de uma reação química (SMITH, 2013). Além disso, a velocidade de uma reação química é influenciada pela concentração dos reagentes, pela presença de catalisadores e pela temperatura, entre outros fatores (SOLOMONS & FRYHLE, 2002).

A equação da energia livre de Gibbs (equação 1), pode ser usada para prever a espontaneidade de uma reação nas condições padrão. Ela mede a energia útil de um sistema, ou seja, a energia disponível para realizar o trabalho, que será utilizada no sistema para que a reação química ocorra (ATKINS & JONES, 2012).

$$\Delta G^{\circ} = \Delta H^{\circ} - T \cdot \Delta S^{\circ} \quad \text{Equação 1}$$

Se a energia livre de Gibbs for menor que zero ($\Delta G < 0$), a reação pode ser considerada espontânea; se for maior que zero ($\Delta G > 0$), a reação é considerada não espontânea (ATKINS & JONES, 2012).

Para favorecer a espontaneidade de uma reação, é possível alterar a constante de equilíbrio da reação variando a sua temperatura. A equação de Van't Hoff possibilita prever a energia de livre ΔG (equação 2) para uma reação em condições fora do padrão (SOLOMONS & FRYHLE, 2002).

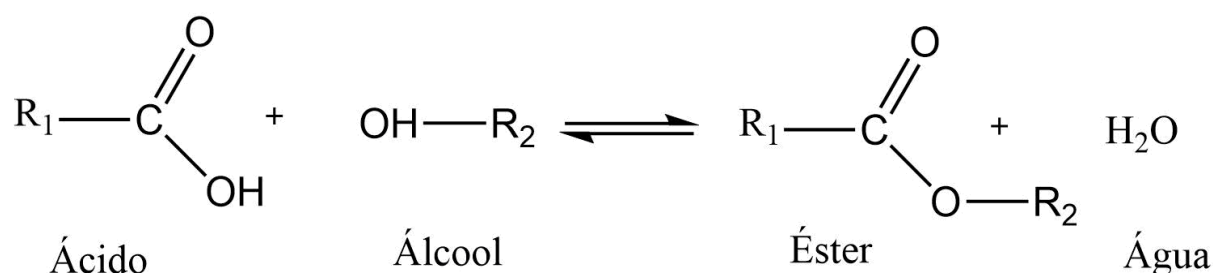
$$\Delta G = -RT \ln k \quad \text{Equação 2}$$

2.2 REAÇÃO DE ESTERIFICAÇÃO

A reação de esterificação de Fischer, desenvolvida por Emil Fischer e Arthur Speier em 1895, é uma reação de substituição nucleofílica acílica. Este processo é utilizado para sintetizar ésteres de ácidos carboxílicos e álcoois, eliminando uma molécula de água (SOLOMONS *et al.*, 2016; KHAN *et al.*, 2021).

A Figura 1 mostra a reação geral de uma reação de esterificação. A interação intermolecular acontece entre o OH do grupo carboxílico e o H do álcool na formação dos ésteres.

Figura 1. Esquema geral de uma Reação de Esterificação



Fonte: Adaptado de Solomons *et al.* (2016)

Para obter o produto desejado na reação de esterificação, é preciso considerar alguns fatores, tais como: as especificidades dos reagentes, tipo de álcool e ácido utilizados, razão molar álcool/ácido, caráter do catalisador, tempo e temperatura, entre outros fatores que influenciam no processo da reação química (AVHAD & MARCHETTI, 2015).

As reações de esterificação descritas na literatura são, em grande parte, direcionadas à obtenção de ésteres metílicos de ácidos graxos, que por isso são os derivados mais utilizados (SOLOMONS, *et al.*, 2016). Dado esse contexto, observa-se a importância de estudos sobre a esterificação do ácido mandélico com o caso do alfa-bisabolol para sínteses de seu éster correspondente.

O desenvolvimento de diferentes métodos utilizando catalisadores ácidos ou básicos para a reação de esterificação possibilita escolher aquele que melhor se adequa ao tipo de amostra desejada, bem como aos recursos disponíveis de cada setor. Para tanto, torna-se necessário conhecer os tipos de catalisadores, as reações, o tempo envolvido e as possíveis perdas, para proporcionar uma avaliação coerente dos resultados obtidos.

2.3 CATÁLISE

Os avanços em estudos para obtenção de novos processos que atendam aos princípios da química verde são uma tendência nos métodos catalíticos. O mercado é cada vez mais crescente para produtos multifuncionais, possibilitando o uso de matrizes catalíticas onde os catalisadores são utilizados tanto para modelagem de produtos de baixo valor agregado e em larga escala (commodities) como para itens de alto valor em pequena produção (química fina) (SANTOS, 2014).

O catalisador cria um sistema de mecanismo em uma reação, ou seja, altera a velocidade de uma reação sem interferir no equilíbrio da reação e sem ser modificado (CAREY & SUNDEBERG, 2007). O entendimento prévio do funcionamento dos catalisadores é necessário para selecionar o catalisador adequado, pois para maior rendimento do produto reacional é preciso um meio que favoreça a reação direta na formação de produto (MEIER *et al.*, 2006).

2.3.1 Catalisador homogêneo

O catalisador homogêneo atua na mesma fase dos reagentes, geralmente em solução líquida (LORETO *et al.*, 2005). Embora sejam amplamente usados, principalmente na indústria de biodiesel, apresentam desvantagens como: tempo elevado para separação do produto e catalisador, corrosividade, maior utilização de solventes, maior quantidade de rejeitos químicos e custos com tratamento destes resíduos, além de maior impacto ambiental (LEUNG *et al.*, 2010).

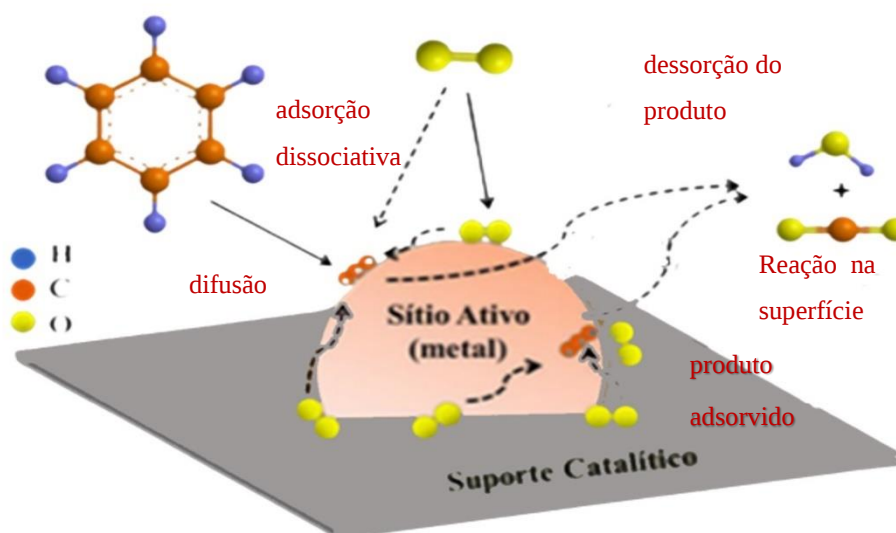
2.3.2 Catalisador heterogêneo

Os catalisadores heterogêneos têm ganhado destaque sobre os catalisadores homogêneos por apresentarem desempenho superior em reações químicas e diversas vantagens econômicas. Estes catalisadores produzem menos resíduos e oferecem maior facilidade de reutilização (ARAGÃO *et al.*, 2009).

O uso de catalisadores heterogêneos são importantes para promover as reações de esterificação, aumentando a taxa de conversão dos reagentes em produtos desejados, além de contribuir no alinhamento de princípios da química verde (AMETA e PENONI, 2014). No entanto, apesar das vantagens, os catalisadores heterogêneos podem sofrer envenenamento quando exposto ao ar, devido à possível desativação dos sítios ativos, o que pode levar à contaminação do produto e reduzir a atividade catalítica do catalisador (AMETA S. C., & PENONI A., 2014).

A Figura 2 ilustra como ocorrem as reações químicas. Os catalisadores heterogêneos fornecem uma superfície ativa onde a reação química se processa de forma mais eficiente. Uma vez que as moléculas estejam adsorvidas na superfície do metal, a reação se desenvolve. Os reagentes se difundem até a superfície do catalisador, sendo adsorvidos e podendo se dissociar com interações entre si. Esse processo favorece a formação de produtos. O catalisador contribui para uma menor energia de ativação a reação, aumentando a velocidade. Ao final desse processo, os produtos são liberados para a fase fluida através do processo de dessorção, liberando a superfície do catalisador para que o ciclo continue enquanto houver reagentes disponíveis (SOMORJAI A. e YIMIN Li 2003).

Figura 2 – Esquema do processo das reações químicas



Fonte: Adaptado de Balzer (2014).

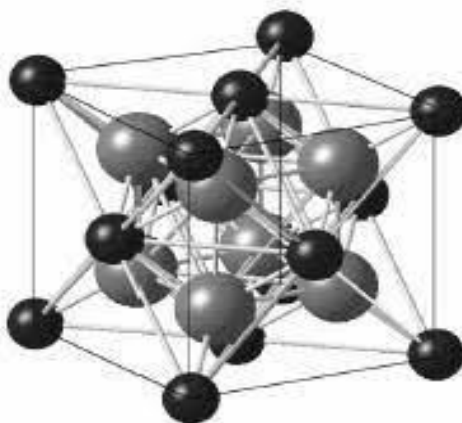
4 ÓXIDO DE CÉRIO

O cério pertence aos metais de transição interna do 6º período, grupo 3. É o metal mais abundante dentre as terras raras, encontrado nos minerais bastnasita e monazita. Este metal apresenta estados de oxidação +3 e +4, sendo que na sua fase mais estável (CeO_2) apresenta valência +4 e o seu sesquióxido (Ce_2O_3), valência +3, possui uma estrutura geométrica cúbica (MARTINS HEWER & FREIRE, 2007).

O uso de óxido de cério (CeO_2) para produção de catalisadores heterogêneos tem despertado grande interesse. Como catalisadores heterogêneos, o óxido de cério (CeO_2)

influencia as reações químicas ao aumentar a oxidação, graças à sua capacidade de armazenar e liberar oxigênio, acelerando a atividade ao longo dos ciclos reacionais (NASCIMENTO *et al.*, 2022; SKORODUMOVA N. V., 2014). Desempenha a função de reduzir a formação de substâncias indesejadas na catálise devido às suas propriedades ácido-base e seu efeito redox, além de possuir estabilidade térmica e química (CENTENO *et al.*, 2002). A Figura 3 ilustra a estrutura do óxido de cério (CeO_2).

Figura 3. Estrutura cúbica do óxido de cério CeO_2 é representada com os íons Ce e O nas cores pretas e cinzas..



Fonte: Skorodumova (2001).

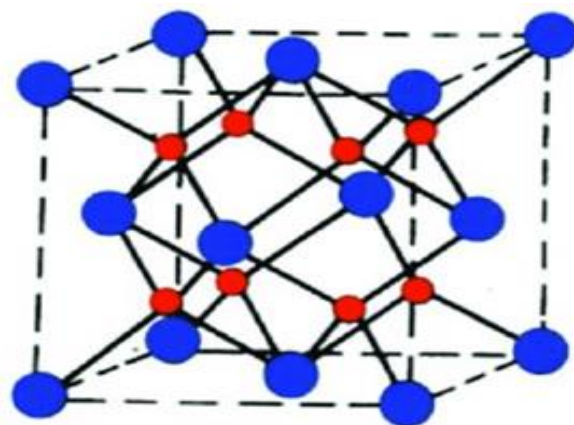
2.5 ÓXIDO DE ALUMÍNIO

A alumina é geralmente utilizada como suporte em reações de catálise heterogênea devido à sua grande área de superfície, que permite a ancoragem eficiente do metal catalisador, e a sua estabilidade em altas temperaturas (MACIEL *et al.*, 2006). A utilidade da alumina como suporte para catalisadores deve-se à sua resistência a diversas substâncias químicas, às suas propriedades mecânicas que ajudam a manter a estrutura do catalisador sob condições de alta pressão, às suas propriedades elétricas como isolante elétrico e às suas propriedades térmicas, visto que a alumina é estável a altas temperaturas (FONSECA, 2007).

A alumina, ilustrada na Figura 4, é usada nas formas α e γ - Al_2O_3 em reações de catálise, podendo servir como suporte catalítico, proporcionando uma base sobre a qual os catalisadores

ativos são depositados, ou como catalisador, ativando ou acelerando a reação química (FERREIRA, 2012).

Figura 4. Estrutura de uma célula unitária de alumina



Fonte: Liu (2021).

Maciel *et al.* (2006) obtiveram bons resultados na síntese dos catalisadores heterogêneos suportados em alumina, que se mostraram eficientes para a reação de transesterificação do óleo de babaçu. Eles modificaram quimicamente a alumina com os óxidos de bário, cálcio e magnésio (Ba, Ca e Mg), respectivamente, pelo método de precursores poliméricos, criando um suporte catalítico.

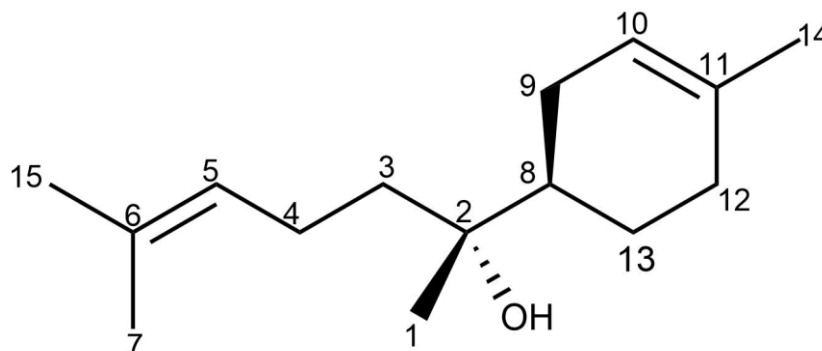
Nascimento *et al.* (2022) avaliaram o uso de catalisadores de alumina/cério ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CeO}_2$) para a reação de transesterificação do alfa-bisabolol com o óleo de babaçu, nas condições reacionais de 120 °C durante 4 horas, com uma razão molar 1:9, onde obtiveram 4% de ésteres. Utilizaram técnicas de caracterização do produto como CG-EM e FTIR, e confirmaram a viabilidade dos catalisadores heterogêneos por meio do MEV.

2.6 ALFA-BISABOLOL

O alfa-bisabolol, ilustrado na Figura 5, é extraído do óleo essencial da madeira de candeia da espécie arbórea *Eremanthus erythropappus*, da família Asteraceae. Outras fontes de extração do bisabolol incluem a camomila-vulgar (*Matricaria recutita*), *Salvia runcinata*, *Vanillosmopsis erythropappa*, *Myoporum grassifolium* e *Smyrniopsis aucheri* (VICHNEWSKI *et al.*, 1989; DUTRA *et al.*, 2010; SCHILCHER *et al.*, 2005). O principal componente é o α -(-)Bisabolol, também chamado levomenol, cuja nomenclatura IUPAC é (2S)-6-metil-2-[(1S)-4-

metilciclohex-3-en-1-il)]hept-5-en-2-ol, um álcool sesquiterpênico monocíclico natural (SCHWARTZ & SWANSON, 1979).

Figura 5. Estrutura química do α -(-)Bisabolol



Fonte: Autor (2024).

O alfa bisabolol é um óleo de aspecto viscoso incolor, com aroma amadeirado e floral, baixa toxicidade, insolúvel em água e glicerina e solúvel em etanol. Segundo o Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, o bisabolol é considerado seguro para uso em produtos cosméticos e de cuidados pessoais.

Silva *et al.* (2010) sintetizaram derivados do alfa bisabolol para tratamento de oito linhagens de células tumorais humanas (câncer de mama, pulmão, cólon, próstata, ovário, melanoma, leucemia e glioblastoma), confirmando suas propriedades antitumorais promissoras.

Alguns estudos sobre o alfa bisabolol em reações químicas, incluem:

Melo (2017) determinou com sucesso a reação de heterociclização intermolecular do alfa bisabolol com brometo de fenilsselenenila (PhSeBr), obtendo a síntese de ariltioeteres e arilselenoeteres cíclicos com rendimentos de com 47% e 71%, respectivamente.

Novaes (2013) modificou a estrutura do bisabolol, obtendo derivados promissores como os óxidos de bisabolol B e tetraclorodidiciclopropano do bisabolol, confirmando sua tendência a oxidação.

Barroso *et al.* (2023) investigaram agentes com atividades antiviral contra o vírus da dengue (DENV), avaliando a atividade antiviral *in vitro* do óleo essencial extraído da *Vanillosmopsis arborea* (Gardner) Baker(EAEO), rico em alfa bisabolol (97,9 %), com propriedade antitumorais contra o vírus da dengue.

Elazab e Hsu (2022) investigaram o papel do alfa bisabolol contra lesões hepáticas, Identificando que o alfa bisabolol antagoniza a hepatotoxicidade induzida por cárdio em patos, possuindo um efeito hepatoprotetor contra a toxicidade pelo metal.

A Tabela 1 mostra que, segundo a análise por espectrometria de massas (EM) feita por Nascimento *et al.* (2022), o alfa-bisabolol (*Eremanthus Erythropappus*) apresenta uma pureza de 92,7%, inferior ao grau de pureza informado pelo fabricante, de 95,2 % (Atina Produtos Naturais). A pureza do alfa-bisabolol é importante para obter os melhores resultados nos produtos.

Tabela 1 – Composição química do bisabolol (Atina produtos naturais).

COMPOSTO	RT (min)	%ÁREA
β -bisaboleno	11,406	0,16
β -cariofileno	11,858	0,83
óxido de α -bisabolol B	12,095	2,62
α -bisaboleno	12,226	2,85
(+)- α -bisabolol	12,296	1,90
(-)- α -bisabolol	12,649	90,80

Fonte: Nascimento *et al.*, (2022).

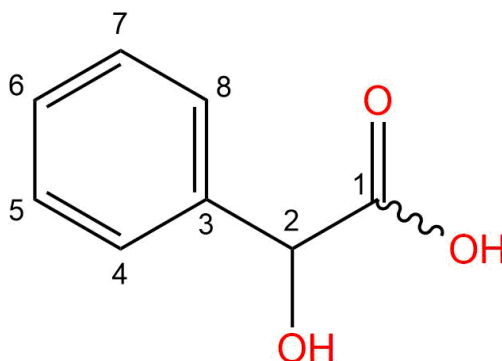
2.7 ÁCIDO MANDÉLICO

O ácido mandélico é um alfa- hidroxiácidos (AHA), ilustrado na Figura 6, também conhecido como ácido α -hidróxi-benzenoacético ou ácido fenilglicólico. É o menor AHA dentre os compostos com grupo aromático e possui dois isômeros quirais, o dextrógiro (R) e levogiro (S). Este composto cristalino branco é parcialmente solúvel em água e nos álcoois isopropílico e etílico (BUDAVARI, 1996).

O ácido mandélico é um composto orgânico natural, encontrado em diversas plantas como a amêndoa amarga, cereja silvestre e damasco. Foi descoberto em 1831 pelo farmacêutico

alemão Ferdinand Ludwig Winckler (1801–1868), que o identificou ao aquecer um extrato de amêndoas amargas com ácido clorídrico diluído. O nome deriva da palavra alemã "Mandel" para "amêndoa" (WINCKLER, 1831).

Figura 6. Estrutura do ácido mandélico



Fonte: Autor (2024).

O ácido mandélico é principalmente utilizado em produtos cosméticos para tratamento da pele, devido à sua fácil penetração graças ao seu peso molecular. Possui propriedades bacteriostáticas, antissépticas para infecções do trato urinário e agente antienvhecimento (GARG *et al.*, 2009).

Liu *et al.* (2023) sintetizaram derivados de ésteres do ácido mandélico pela reação de esterificação com álcoois primários e secundários, utilizando o catalisador de trifluorometanossulfonato de níquel, obtendo um rendimento em 95% e demonstrando eficiência na síntese com um rendimento de 85%.

2.8 CROMATOGRAFIA LÍQUIDA (CL)

A cromatografia em coluna é uma técnica de purificação e separação de componentes de uma mistura que se deslocam pela coluna por meio de solvente (CHOZE *et al.*, 2004). É importante ajustar a polaridade da fase móvel empregada para garantir uma boa separação dos componentes, permitindo uma interação eficaz a fase estacionária de forma reversível (CHOZE *et al.*, 2004).

2.9 CROMATOGRAFIA EM FASE GASOSA ACOPLADO À ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG-EM)

A cromatografia em fase acoplado à espectrometria de massas (CG-EM) é uma técnica analítica importante na análise qualitativa e quantitativa, permitindo a identificação e quantificação de composto, além da purificação de substâncias voláteis e semivoláteis de uma amostra. A fase móvel transporta os componentes através da coluna cromatográfica, enquanto a fase estacionária, que pode ser um líquido ou sólido, retém os componentes. A separação é baseada na volatilidade e na interação com a fase estacionária. Um detector gera um sinal que é registrado como um cromatograma, representando os picos dos compostos (CHOZE *et al.*, 2004; PAVIA *et al.*, 2010).

2.10 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

A ressonância magnética nuclear (RMN) é uma técnica espectroscópica importante que fornece informações sobre o número de átomos magneticamente diferentes e o ambiente imediato de cada tipo, revelando detalhes sobre a estrutura carbônica e as regiões dos hidrogênios (PAVIA *et al.*, 2010). A seguir, são detalhados os conceitos relacionados RMN de ^1H e de carbono ^{13}C , com foco na interpretação de compostos relacionados, especialmente ésteres.

2.10.1 Deslocamento químico de RMN de ^1H

O deslocamento químico (δ), medido em partes por milhão (ppm) relativo ao TMS (0 ppm), identifica o ambiente químico dos núcleos em um composto. Exemplos de ambientes químicos e seus deslocamentos para derivados do ácido mandélico e alfa bisabolol incluem:

- Região de 6,5 a 8,5 ppm: prótons ligados a átomos de carbono $\text{C} = \text{C}$ sp^2 em anéis benzênicos ou outros compostos aromáticos (PAVIA *et al.*, 2010).
- Faixas de 2-0 ppm: características de ligações CH , CH_2 e CH_3 (Pavia *et al.*, 2010).

Tipos de deslocamentos:

- R-CH_3 – 0,7-1,3 ppm, podendo ser simpleto, duplete e triplete. Esses grupos metila podem ser picos isolados e agudos, um duplete ou um triplete, mesmo sobrepondo a CH .

- R-CH₂ – 1,2-1,4 ppm, cadeias longas, absorvendo em CH₂, podendo ter um único pico sobreposto sem resolução.
- R-CH – 1,4-1,7 ppm, com maior deslocamento químico do que CH₂ e CH₃.

Hidrogênios próximos a um grupo carbonila aparecem entre 2,1 e 2,5 ppm. Ligações C-O deslocam-se 3,5 e 4,8 ppm (PAVIA *et al.*, 2010).

2.10.2 Deslocamento químico de RMN de ¹³C

Os deslocamentos químicos de carbono indicam tipos de átomos de carbono e sua configuração estrutural. Anéis aromáticos com ligações C=C apresentam deslocamentos químicos entre 100 e 175 ppm (PAVIA *et al.*, 2010). Ésteres, como derivados de COOH, têm deslocamento entre 185-155 ppm (SILVERSTEIN *et al.*, 2000).

A Tabela 2 mostra o deslocamento de químico de RMN de ¹³C de alguns grupos funcionais.

Tabela 2. Deslocamento químico de RMN de ¹³C

Tipo de carbono	Faixa δ (ppm)
Primário, RCH ₃	0-40
Secundário, R ₂ CH ₂	10-50
Terciário, R ₃ CH	15-50
Carbono, C	30-40
Hidrocarbonetos alicíclicos	22-30
Aromáticos ArY (substituente polar)	95-155
Aromáticos ArR (substituente H ou Alquila)	120-150
Alcenos, C=C	100-150
Ésteres, RC=OO	160-180
Ácidos carboxílicos, RCOOH	165-185
Sais, RCOO ⁻	170-190
Éteres, COC	50-90
Álcoois, COH	45-85

Fonte: Adaptados de CAREY & RICHARD (2007) e MORRISON & BOYD (1973)

2.11 INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

A espectroscopia no infravermelho (IV) avalia a estrutura molecular através das transições entre os níveis de energia vibracional, utilizando radiação eletromagnética entre 625

e 4000 cm^{-1} . Esta técnica identifica grupos funcionais importantes (PAVIA *et al.*, 2010). A tabela 3 apresenta as bandas de absorção do espectro no infravermelho para alguns grupos funcionais de interesse.

Tabela 3 Regiões de absorção no Infravermelho

Tipo de ligação	Tipo Composto	Região de absorção (cm^{-1})
C-O	Éteres	800-900;1000-1250;1610-1620
	Ésteres	1080-1300;1700-1780
	Ácidos carboxílicos	880-1000;1200-1450;1580-1700;2450-3050
C-H	Alcanos	2850-2960;1350-1470
C=C	Alcenos	1640-1680
C-C	Aromáticos	1500-1600
O-H	Álcoois e fenóis	3610-3600 (largo)
	Ácidos carboxílicos	2500-3000 (largo)
C=O	Ésteres e	
	ácidos carboxílicos	1690-1760

Fonte: Adaptados de SILVERSTEIN *et al.*, (2000)

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar de forma teórica e experimental a reação do ácido mandélico com o álcool sesquiterpênico (alfa-bisabolol) para entender como ocorre uma reação de esterificação de um álcool terciário de cadeia longa.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar teoricamente a reação não catalisada e catalisada para compreender os possíveis caminhos de uma reação de esterificação de um álcool terciário de cadeia longa.
- Propor o mecanismo da reação de esterificação do ácido mandélico com o alfa-bisabolol.
- Aplicar os catalisadores na reação de esterificação de forma experimental.

4.0 METODOLOGIA

4.1 PARTE TEÓRICA

4.1.1 Cálculos Computacionais

Os cálculos de química computacional foram realizados utilizando o software de cálculos Gaussian 09, gráficos Gaussview 5,0 e Avogadro, em um computador com processador AMD Rayzen 7, sistema operacional Windows 10, 512 GB de SSD e 12 GB de memória RAM. A reação não catalisada foi estudada pelo método de DFT (B3LYP). As estruturas das moléculas dos reagentes e produtos foram desenhadas e otimizadas no Gaussview 5.0, utilizando o método semiempírico Método Paramétrico 6 (PM6) (NASCIMENTO *et al.*, 2022).

Os cálculos de energia livre ΔG , fora das condições padrão, foram obtidos através da equação de Van't Hoff. Inicialmente, foram realizados os cálculos da energia de Gibbs de formação dos reagentes ΔH_f (ácido mandélico e o álcool bisabolol) e produtos ΔH_p (mandelato de alfa-bisabolol). Com os resultados obtidos de entalpia ΔH° e entropia ΔS° do sistema, calcularam-se a energia livre de Gibbs (ΔG) fora das condições padrão (HARRIS, 2012). A temperatura utilizada foi 383,15 K (110 °C), a mesma usada em laboratório.

4.2 SIMULAÇÕES DE ESPECTROMETRIA DE MASSAS (EM) E DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Devido à ausência de dados na literatura sobre ésteres de mandelato de alfa-bisabolol, foram realizadas simulações de RMN no software Mestrenova (400,130 MHz) com solvente clorofórmio deuterado para ^1H e ^{13}C , a fim de identificar os compostos dos produtos 1 e 2. O MestReNova-12.0.2 é uma ferramenta de software utilizada para processar dados químicos analíticos.

Para os espectros de massas, foi utilizado o software CFPM-ID 4.0. Os espectros computados foram obtidos para níveis de energia de colisão baixa (10 eV), representados por uma lista de pares 'intensidade de massa', cada um correspondendo a um pico no espectro.

4.2 PARTE EXPERIMENTAL

A parte experimental foi realizada no Núcleo de Combustíveis, Catálise e Ambiental (NCCA) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Os reagentes, equipamentos e procedimentos metodológicos utilizados em laboratório estão descritos abaixo.

4.3.1 Reagentes

O quadro 1 apresenta os reagentes, catalisadores e solventes utilizados na reação de esterificação.

Quadro 1 - Reagentes utilizados

Reagentes	Fórmula	Pureza%	Empresa
Alfa-bisabolol	$C_{15}H_{26}O$	95,2%	ATINA ATIVOS NATURAIS
Ácido DL-Mandélico	$C_8H_8O_3$	99,0%	SYNTH
Óxido de alumínio	Al_2O_3	-----	NCCA
Óxido de Cério	CeO_2	-----	WANFENG TECHNOLOGY
Nitrato de Cério	$CeH_8N_8O_{18}$	-----	VETEC
Etilenoglicol	$C_2H_6O_2$	99%	ISO FAR
Ácido Cítrico Anidro	$C_6H_8O_7$	99,5%	ISO FAR
Catalisadores			
Alumina/cério	Al_2O_3/CeO_2	-----	ALUMAR
Solventes			
Diclorometano	CH_2Cl_2	99,5%	QUIMEX
Hexano	C_6H_{14}	98,5%	QUIMEX
Acetato de Etila	C_4H_8O	99,5%	ISO FAR
Ácido Acético	CH_3COOH	99,7%	SYNTH
Éter Etílico	$(C_2H_5)_2O$	99,7%	MERCK

Fonte: Autor (2024).

4.3.2 Equipamentos

No quadro 2, estão descritos os equipamentos utilizados nesta pesquisa.

Quadro 2 - Equipamentos utilizados na pesquisa

Equipamentos	Fabricante/Modelo
Rotaevaporador	HB 10, IKA
Manta de aquecimento	AUW220D (0,001g), Shimadzu
Termômetro	INCOTERM, faixa: 0-150 °C
Chapa de aquecimento com agitação magnética	QUIMIS, Q216-22
Balança analítica	SHIMADZU, modelo AUW 220D
Mufla	FORNITEC, modelo 1200
Estufa	QUIMIS, Q-317B32
Peneiras de 140 e 200 mesh	A BROZINOX
Barra magnética	DIEGO LAB
Centrífuga	FANEM, Modelo 206 BL
Dispersor Ultra Turrax	T-25digital/IKA

Fonte: Autor (2024).

4.4 SÍNTESE DO CATALISADOR DE ALUMINA/CÉRIO ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CeO}_2$)

Os catalisadores heterogêneos foram aplicados para a reação de esterificação do ácido mandélico com alfa-bisabolol. Para o preparo dos catalisadores, utilizou-se o método dos precursores poliméricos na síntese do catalisador de alumina/cério ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CeO}_2$) (MACIEL *et al.*, 2006). O catalisador usado neste trabalho foi a alumina/cério $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CeO}_2$. O catalisador utilizado neste trabalho foi o alumina/cério ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CeO}_2$), sintetizado seguindo a metodologia descrita por Nascimento *et al.* (2022).

4.4.1 Polímero de Cério

Na primeira etapa (Figura 7) da síntese do catalisador de alumina/cério ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CeO}_2$), produziu-se um polímero com uma proporção de 3 mols (2,1 g) de ácido cítrico para 1 mol (2,0 g) de nitrato de cério e uma proporção 1:1 em massa de etilenoglicol (1,9 mL) para o ácido cítrico. O nitrato de cério foi dissolvido em água destilada e colocado em um béquer de 100 mL. Em seguida, a mistura foi aquecida sob agitação magnética em banho-maria, mantendo a temperatura constante em 65 °C. Gradualmente, adicionou-se o ácido cítrico (dissolvido em água) e o etilenoglicol. Após 30 minutos, obteve a resina.

4.4.2 Gravimetria

Para a análise gravimétrica, foram separados e pesados 4 cadinhos, cada um contendo 1 g do polímero, e colocados em um forno mufla EDG por 1 hora a 900 °C. Após o tempo na mufla, os cadinhos foram resfriados e pesados novamente, determinando a quantidade de óxido de cério obtida por grama de precursor polimérico utilizados. Os resultados da gravimetria foram usados para determinar a quantidade de polímeros a ser adicionada no suporte de alumina para produzir os catalisadores heterogêneos.

4.4.3 Impregnação da alumina

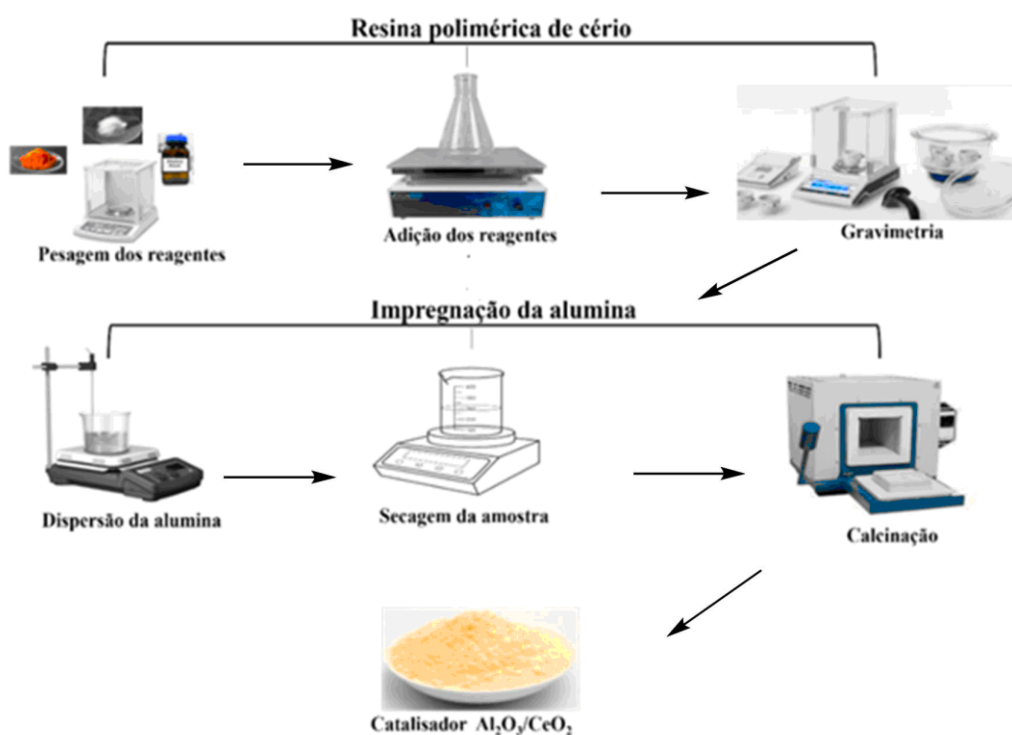
Para a impregnação, a alumina foi peneirada em uma malha de 200 mesh a 75 µm. As massas dos reagentes foram 3 g de alumina e 4,14 de polímero de cério. A alumina foi dissolvida em água destilada e dispersada no Dispersor Ultra Turrax T-25 digital/IKA. Em seguida, adicionou-se o polímero e a mistura foi homogeneizada rapidamente. A mistura foi deixada em repouso para depositada no fundo do recipiente e, posteriormente, aquecida em uma chapa aquecedora a 80 °C até formar uma pasta.

A pasta foi transferida para um cadinho e levada a mufla a 500 °C por 2 horas. Depois, a amostra foi transferida para uma barquinha de alumina e aquecida a 700 °C por 2 horas. Após o resfriamento, a amostra foi acondicionada em eppendorf e armazenada no dessecador.

A estequiometria do polímero de cério resultou em uma proporção de 6,37% de óxido de Cério (CeO_2) na superfície da alumina, conforme confirmado pela técnica de difração de raio x.

A Figura 7 mostra o esquema das etapas para a produção do catalisador heterogêneo, alumina/cério ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CeO}_2$).

Figura 7. Esquema do processo de síntese do catalisador alumina/cério ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CeO}_2$)



Fonte: Autor (2024).

4.5 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)

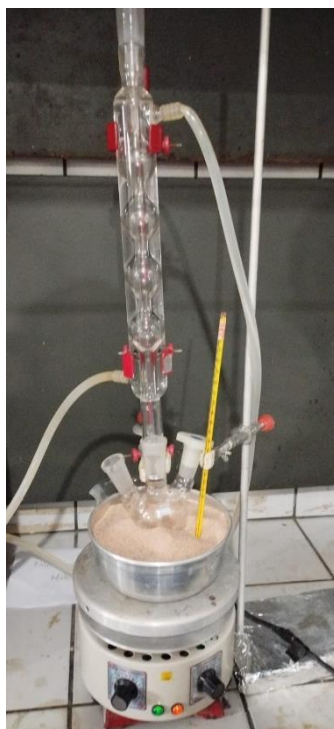
Para confirmar as fases de alumina e cério no catalisador foi usada a técnica de difração de Raios X (DRX). Para as análises de difração de raios X foi utilizado um equipamento de DRX da BRUKER, Modelo D* Advanced, em configuração θ - 2θ , com diferentes rotinas. As indexações dos planos cristalográficos foram feitas usando-se o banco de dados Joint Committeeon Powder Diffraction Standards (JCPDS) e a deconvolução dos picos dos difratogramas foi realizada utilizando o software Origin 9.0.

4.5. ENSAIOS REACIONAIS

A Figura 8 ilustra um sistema aberto utilizado para realizar as reações de esterificação. Esse consiste um balão de vidro de fundo redondo de 100 mL com duas bocas, acoplado a um condensador de bola, chapa aquecedora (da QUIMIS, modelo Q216-22) em banho de areia, agitador mecânico e um termômetro para controle da temperatura. Após equilibrar a temperatura em 125 °C, foram adicionados os reagentes na ordem: 1,1 g ($7,0 \times 10^{-3}$ mols) de ácido mandélico, 1 g ($4,5 \times 10^{-3}$ mols) alfa-bisabolol e 0,07 g de catalisador (7% em relação a massa do álcool). Inicialmente, o alfa bisabolol e o catalisador foram adicionando sob agitação para homogeneizar a mistura, seguida da adição o ácido mandélico.

A mistura reacional foi mantida sob agitação constante até ao final da reação. Após 4 h de reação, a mistura foi transferida para um tubo Falcon e centrifugada em uma centrífuga (FANEM, Modelo 206 BL) a 3600 rpm durante 15 minutos. O catalisador foi então separado do produto da reação e colocado em outro tubo Falcon para as análises subsequentes.

Figura 8. Sistema aberto usado na reação de esterificação



Fonte: Autor (2024).

Para os parâmetros reacionais, foram estabelecidas as variáveis para a condição do sistema de reação, como mostra a Tabela 4.

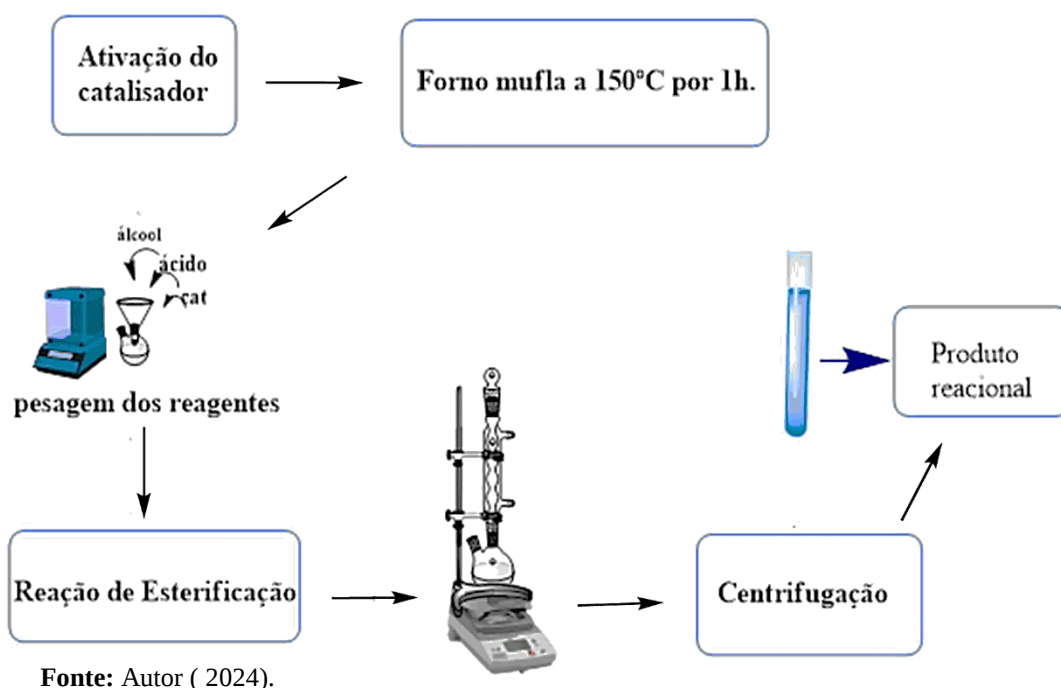
Tabela 4 - Parâmetros reacionais para a reação de esterificação

Condições da reação	
Razão Molar	1:2
Temperatura	125 °C
Tempo de reação	4 h
Catalisador	7 %

Fonte: Autor, 2024.

A Figura 9 mostra o esquema com as etapas do processo das reações de esterificação.

Figura 9. Esquema do processo das reações de esterificação



Fonte: Autor (2024).

4.5.1 Cromatografia em Camada Delgada

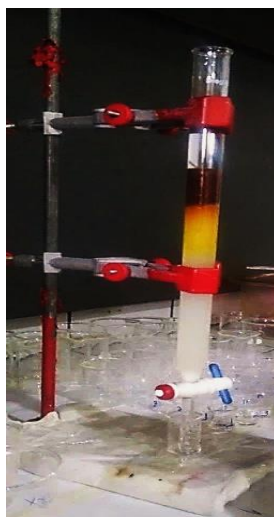
A Cromatografia em Camada Delgada (CCD) foi utilizada para acompanhar as reações e formação dos produtos. Foram empregadas placas cromatográficas de alumínio (TLC Silicagel 60 F254 25 Alum, 20x20 – Merck) como suporte. A fase móvel consistiu em uma mistura de solventes composta por hexano/éter/ácido acético (8:4:0,2, v/v) como eluente, e vapor de iodo como agente revelador (BASTOS *et al.*, 2020; ATKINS & JONES, 2012).

4.5.2 Cromatografia líquida (CL)

Para a separação e isolamento dos produtos, foi realizado um fracionamento por meio da cromatografia líquida. A coluna de vidro de 36x1,20 cm de diâmetro foi preenchida com 20 g sílica gel 60 (35-60 mesh). Para a eluição, foi utilizada uma fase móvel com um sistema de gradiente de polaridade composto pelos solventes hexano, diclorometano e acetato de etila.

A Figura 10 ilustra a montagem do sistema da coluna. Em seguida, o produto da reação foi colocado na parte superior da coluna para o processo do fracionamento. A eluição da coluna foi realizada com os solventes hexano, diclorometano e acetato de etila, respectivamente, e coletando-se as frações para separação do produto purificado.

Figura 10. Sistema da coluna de vidro



Fonte: Autor, 2024.

4.5.3 Identificação das Frações para análises

Foi utilizada a cromatografia comparativa para separar as frações dos componentes dos produtos obtidos da reação de esterificação do ácido mandélico com o alfa bisabolol para

análises em RMN, IV e EM . As frações separadas foram: F158 (produto 1), F12 a 48 (produto 2) e F66 a 105 (alfa bisabolol purificado).

4.6 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

Para a caracterização dos produtos, foram utilizadas técnicas de Cromatografia em Fase Gasosa Acoplado à Espectrometria de Massas (CG-EM), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), analisando características estruturais das moléculas conforme descrito na literatura (ATKINS & JONES, 2012; SILVERSTEIN *et al.*, 2007).

4.6.1 Cromatografia em Fase Gasosa Acoplado à Espectrometria de Massas (CG-EM)

As amostras do produto, após o processo de esterificação, foram analisadas em um Cromatografia em Fase Gasosa Acoplado à Espectrometria de Massas (CG-EM QP2010 Plus), da Shimadzu, utilizando uma coluna capilar DB-5MS (30m x 0,25mm x 0,25µm). O fluxo do gás de arraste, hélio, foi mantido a uma velocidade linear de 30 cm/sec e fluxo da coluna 1,0 mL/min. A programação do forno foi de 35 °C por 6 min, com rampa de aquecimento de 10 °C/min até 240 °C, permanecendo nesta temperatura por 10 min. A temperatura do injetor foi de 250 °C e da fonte de íons, 200 °C. O modo de injeção Split com razão de 1/30 e tempo de corrida 36,50 min. A Identificação foi realizada por normalização das áreas dos picos, utilizando a Biblioteca NIST08 (National Institute of Standards and Technology).

4.6.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

As análises por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizadas utilizando modelo Bruker Avance 400 com campo magnético de 9,39 Tesla na Central Analítica do Instituto de Química (IQ) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Foram realizadas as análises dos compostos por técnicas de EM, RMN e IV. As simulações foram feitas no software MestReNova, com base em dados da literatura.

4.6.3 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

As análises dos produtos 1 e 2 foram realizadas por espectrômetro vibracional na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), modelo IRPRESTIGE-21, Shimadzu, com dispositivo ATR. As medidas foram efetuadas no intervalo de 4000-400 cm⁻¹, em KBr.

5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. ESTUDOS TEÓRICOS

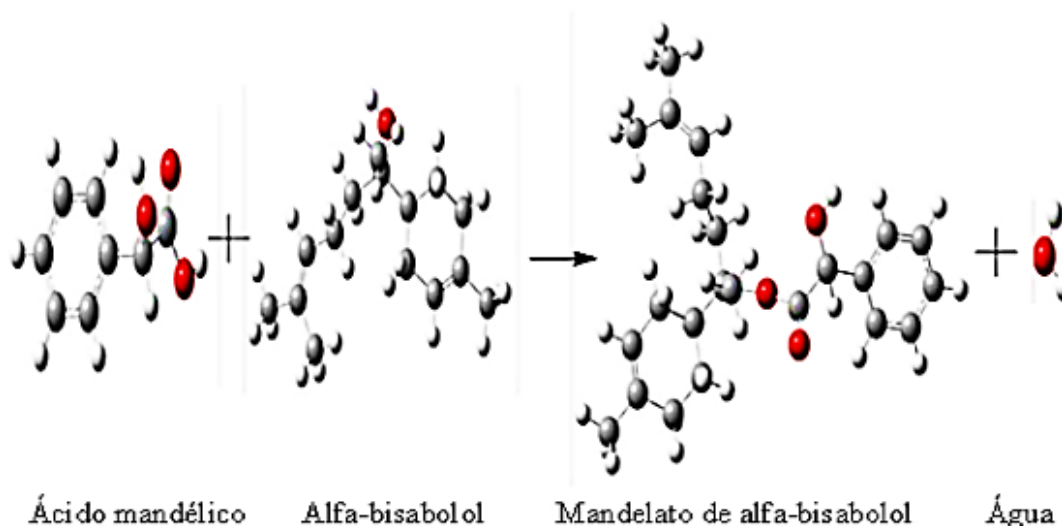
5.1.1 Cálculos computacionais da reação de esterificação não catalisada

Para confirmar a espontaneidade da reação de esterificação não catalisada entre o ácido mandélico e o alfa-bisabolol, foram utilizados os dados dos cálculos químicos computacionais. Os cálculos foram realizados com o programa Gaussian 09, utilizando o método de Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com o funcional B3LYP. As estruturas moleculares dos reagentes e do produto foram desenhadas e otimizadas no Gaussview 5.0, empregando o Método Paramétrico 6 (PM6).

Os cálculos das frequências foram obtidos para determinar os parâmetros termodinâmicos da reação, incluindo a entalpia de reação (ΔH°), a entropia de reação (ΔS°) e a energia livre de Gibbs (ΔG°). Estes parâmetros são fundamentais para avaliar a espontaneidade da reação. De acordo com a termodinâmica, uma reação é espontânea se a variação da energia livre de Gibbs (ΔG°) for negativa (ATKINS & JONES, 2012).

A Figura 11 mostra as estruturas otimizadas do ácido mandélico, alfa bisabolol e mandelato de alfa-bisabolol, obtidas através do programa Gaussview 5.0.

Figura 11. Estruturas geométricas dos reagentes e produtos otimizados.



Fonte: Adaptado de NASCIMENTO, *et al.* (2022).

Os cálculos da energia livre de Gibbs (ΔG°) obtiveram um resultado positivo, com valor de $\Delta G^\circ = 3681,92\text{J}$ nas condições padrão, indicando que a reação de esterificação entre o ácido

mandélico não é favorecida nessas condições. Isso demonstra que a temperatura influencia a espontaneidade da reação de esterificação, afetando o termo $T\Delta S$ na equação de Gibbs, e que a espontaneidade depende também do sinal do ΔS (mudança na entropia).

Os cálculos nas condições padrão serviram de base para obtenção dos cálculos fora das condições, usando a equação de Van't Hoff para determinar a energia de livre (ΔG°) a uma temperatura de 383,15 K (110 °C).

Os resultados obtidos da energia livre ΔG fora das condições padrão confirmam a espontaneidade da reação. Foi obtido um valor de $\Delta G = -1993,76\text{J}$, mostrando que o aumento da temperatura para 383,15 K (110 °C) altera a energia livre de Gibbs, convertendo em reação espontânea.

Portanto, de acordo com os dados obtidos, a reação de esterificação entre o ácido mandélico e alfa bisabolol depende da temperatura.

A Tabela 5 mostra os cálculos obtidos nas condições padrão (reação em $T = 298,15\text{K}$ (25 °C), não favorável) e experimental (reação em 383,15 K (110 °C, favorável) para a reação de esterificação do ácido mandélico com alfa-bisabolol.

Tabela 5. Resultado dos cálculos das reações não catalisadas para espontaneidade da reação

Parâmetros termodinâmicos e cinéticos	
Condições padrão	Condições experimental
$\Delta H^\circ = + 4725,828 \text{ J}$	$\Delta H^\circ = + 4725,828 \text{ J}$
$\Delta S^\circ = +3,5 \text{ J/K}$	$\Delta S^\circ = +17,54 \text{ J/K}$
$T = + 298,15\text{K}$	$T = + 383,15\text{K}$
$\Delta G^\circ = + 3681,92 \text{ J}$	$\Delta G = -1993,76 \text{ J}$

ΔH° - Entalpia de reação; ΔS° - Entropia de reação; ΔG° - Energia livre de Gibbs; T – temperatura em Kelvin. **Fonte:** Autor (2024).

A reação catalisada citada anteriormente foi a reação teste para o estudo inicial, realizada a 110 °C, uma temperatura próxima à estimada para a espontaneidade pelo estudo teórico. Essa reação foi escolhida para testar a viabilidade experimental e serviu como base para a escolha de uma temperatura de 125 °C no planejamento fatorial (Anexos), confirmando a influência positiva da temperatura na espontaneidade da esterificação.

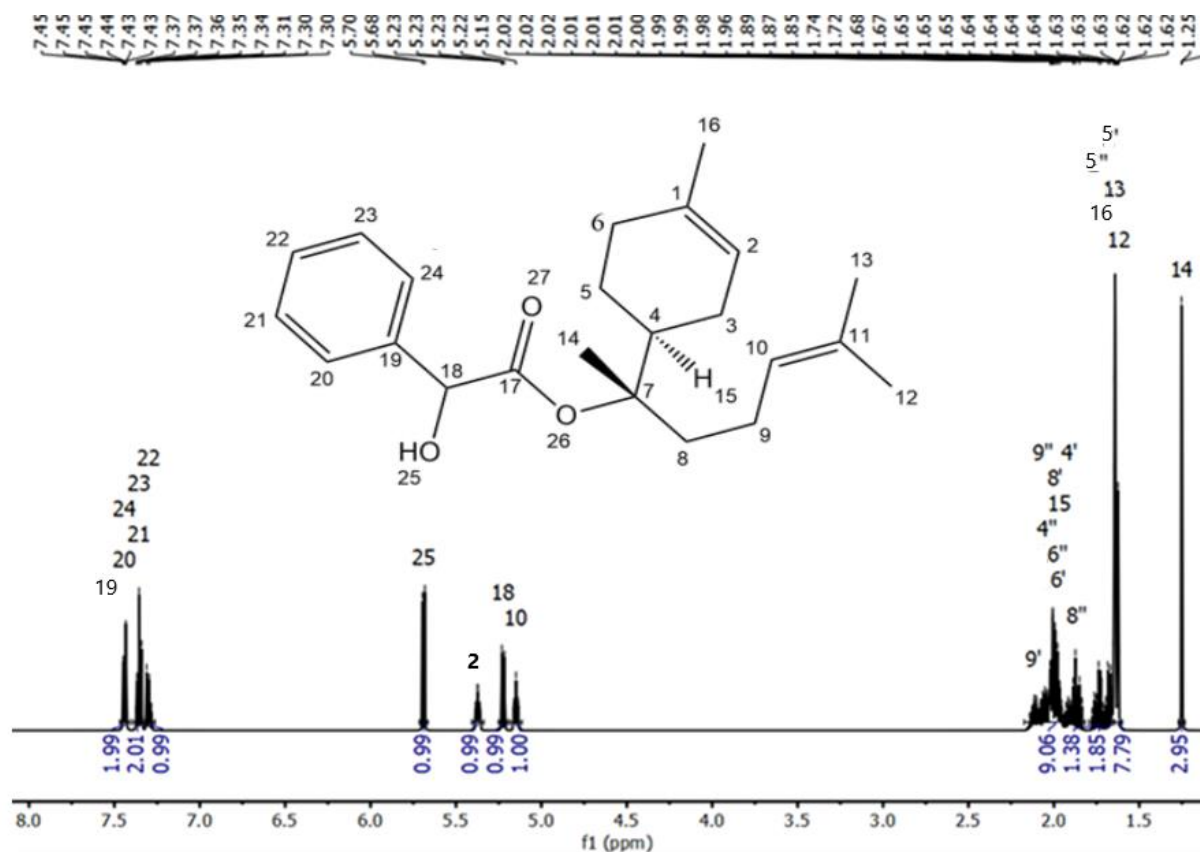
5.1.2 Simulações para o produto 1 (reação principal)

5.1.2.1 Simulações de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) da estrutura do mandelato de alfa-bisabolol

5.1.2.1.1 Simulação do espectro de RMN de ^1H

A Figura 12 mostra os resultados das simulações de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) realizadas com a molécula simulada do mandelato de alfa-bisabolol de ^1H e ^{13}C .

Figura 12. Simulação do espectro de RMN de ^1H da estrutura do mandelato de alfa-bisabolol



Fonte: Software Mestrenova.

A Tabela 6 apresenta os dados fornecidos do espectro da estrutura da molécula, em que os sinais de prótons estão associados aos átomos numerados na imagem e aos grupos de hidrogênio e a multiplicidade.

Tabela 06. Dados simulados dos átomos, deslocamentos químicos, multiplicidade e grupos da molécula do mandelato de alfa-bisabolol de RMN ^1H

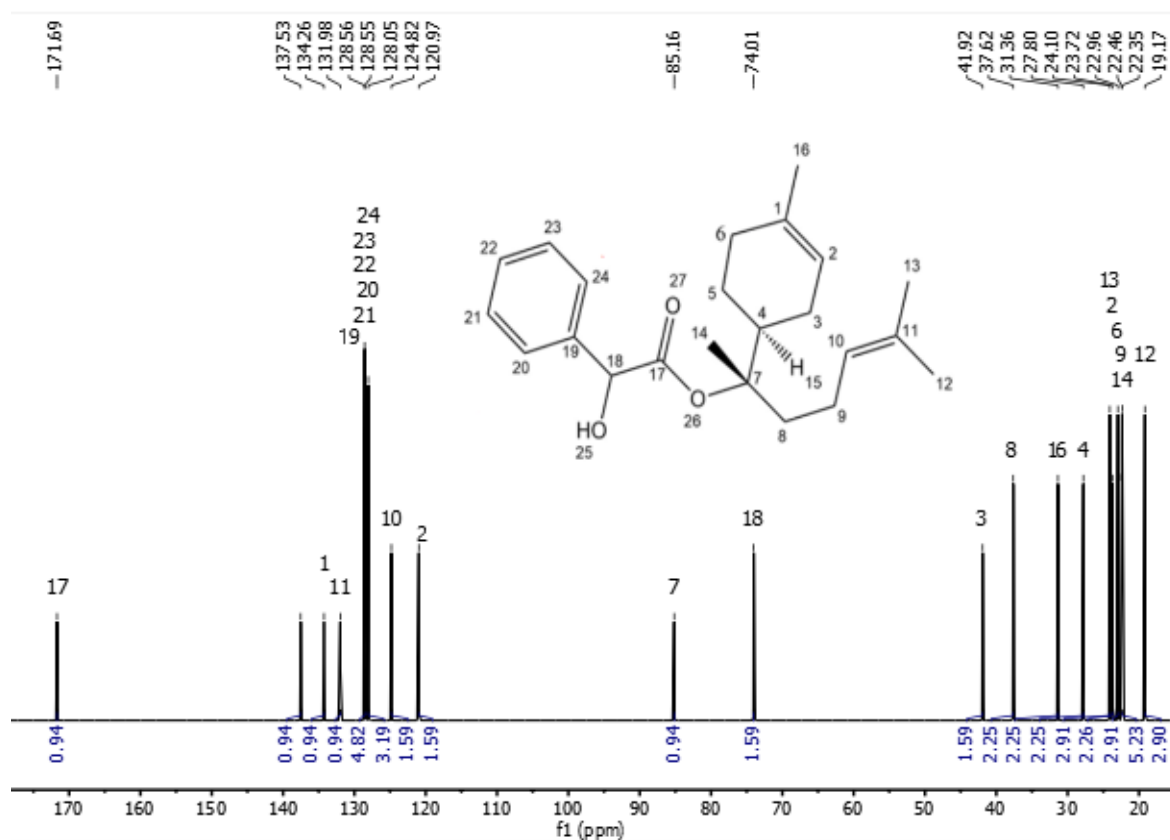
Dados da simulação RMN ^1H (500,130 MHz, Clorofórmio deuterado)			
Nº Átomo	Faixa δH	Grupos	Multiplicidade δH
2'/2''	1,67/1,74	CH ₂	7,44 (dt, J = 7,6 / 1,3 Hz, 2H)
4'/4''	1,91/2,04	CH ₂	7,39 – 7,32 (m, 2H)
5	5,37	CH	7,32 – 7,26 (m, 1H)
6	1,64	CH ₃	5,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H)
8'/8''	1,79/1,66	CH ₂	5,37 (tdq, J = 6,1 / 2,0/1,0 Hz, 1H)
9'/9''	2,12/2,06	CH ₂	5,22 (dt, J = 7,5/ 1,1 Hz, 1H)
10	5,15	CH	5,15 (tp, J = 6,1/ 1,1 Hz, 1H)
12	1,62	CH ₃	2,17 – 1,82 (m, 9H)
13	1,65	CH ₃	1,79 – 1,68 (m, 1H)
14	1,25	CH ₃	1,68 – 1,65 (m, 2H)
15	1,97	CH	1,63 (ddt, J = 9,3/ 2,4/ 1,2 Hz, 8H)
16'/16''	2,01	CH ₂	1,25 (d, J = 1,4 Hz, 3H)
18	5,22	CH	7,44 (dt, J = 7,6/ 1,3 Hz, 2H)
21	7,35	CH	7,39 – 7,32 (m, 2H)
22	7,30	CH	7,32 – 7,26 (m, 1H)
23	7,35	CH	5,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H)
24	7,44	CH	5,37 (tdq, J = 6,1/ 2,0/ 1,0 Hz, 1H)
25	5,69	OH	5,22 (dt, J = 7,5/ 1,1 Hz, 1H)

d= duplete, t= triplo, m= multiplete, q= quarteto e J= constante de acoplamento. **Fonte:** Software Mestrenova.

5.1.2.2 Simulação do espectro de RMN de ^{13}C

A Figura 13 mostra o espectro de RMN de ^{13}C . Nesse espectro, os sinais relativos aos átomos da molécula foram associados usando o Software MestReNova, a 500 MHz (CDCl₃).

Figura 13. Simulação do espectro de RMN de ^{13}C da estrutura do mandelato de alfa-bisabolol



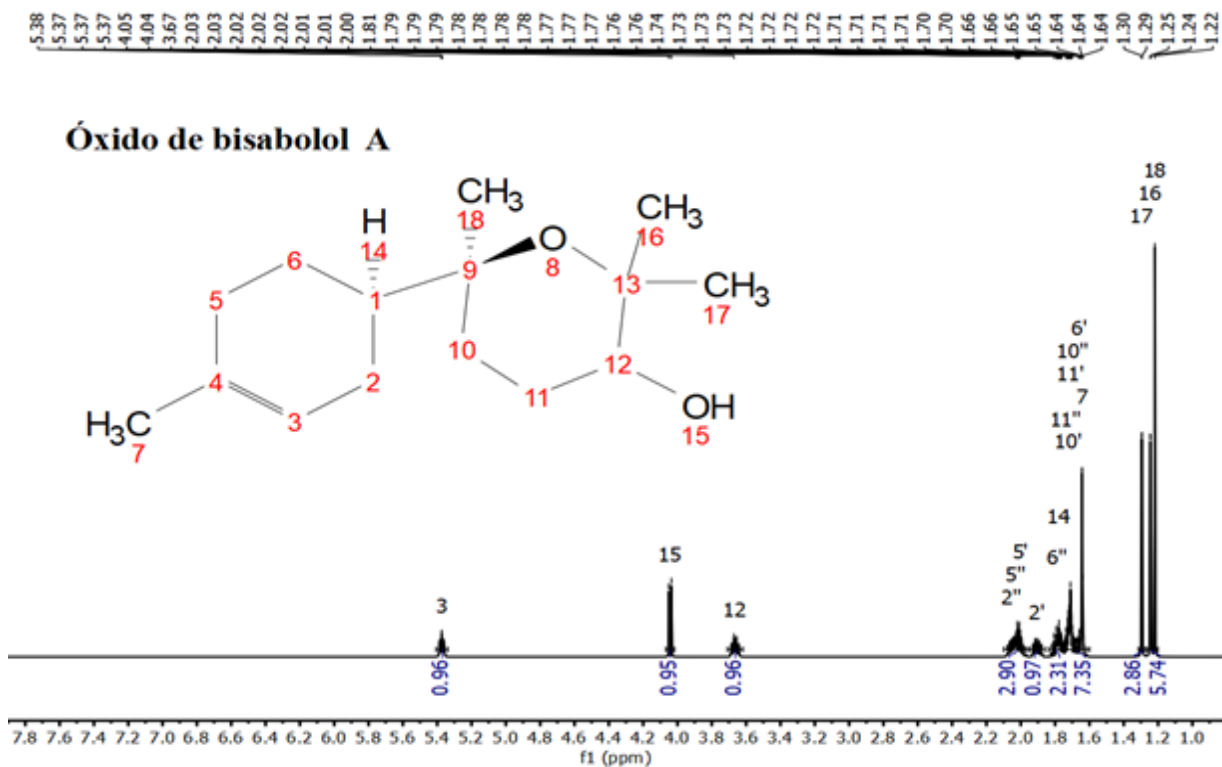
Fonte: Software Mestrenova.

5.1.3 Simulações para o produto 2 (reação paralela)

5.1.3.1 Simulação do espectro de RMN de ^1H do Óxido de Bisabolol A

A Figura 14 mostra simulação de um espectro de RMN de ^1H do óxido de bisabolol A. Neste espectro, os sinais correspondentes aos átomos da molécula foram atribuídos utilizando o software MestReNova, operando a 500 MHz (CDCl_3).

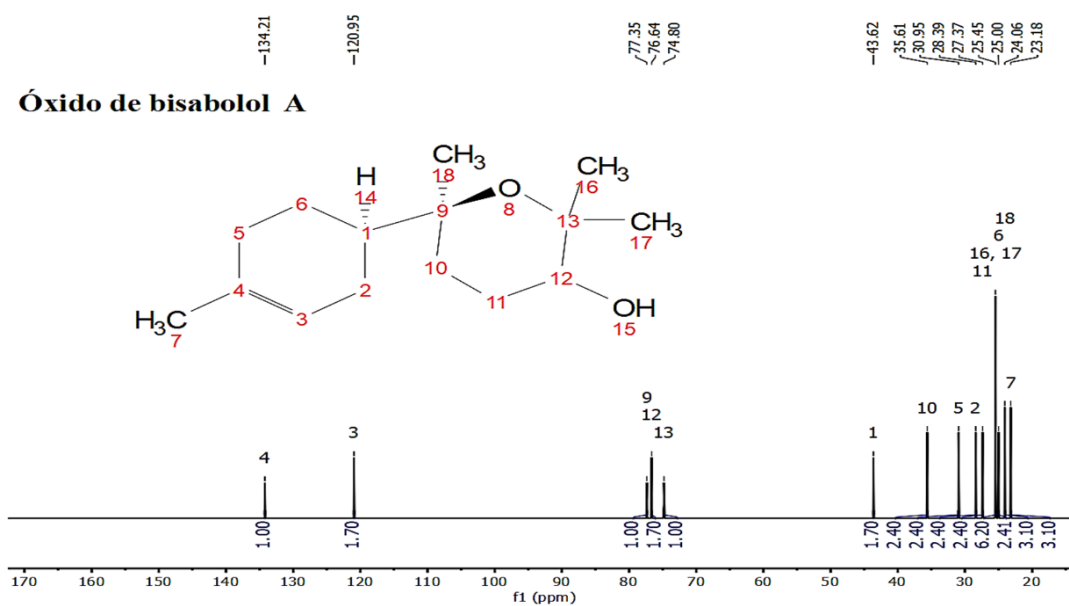
Figura 14. Simulação do espectros de RMN de ^1H do óxido de bisabolol A



5.1.2.4 Simulação do espectro de RMN de ^{13}C do Óxido de Bisabolol A.

A Figura 15 mostra o espectro simulado de RMN de ^{13}C para o óxido de bisabolol A.

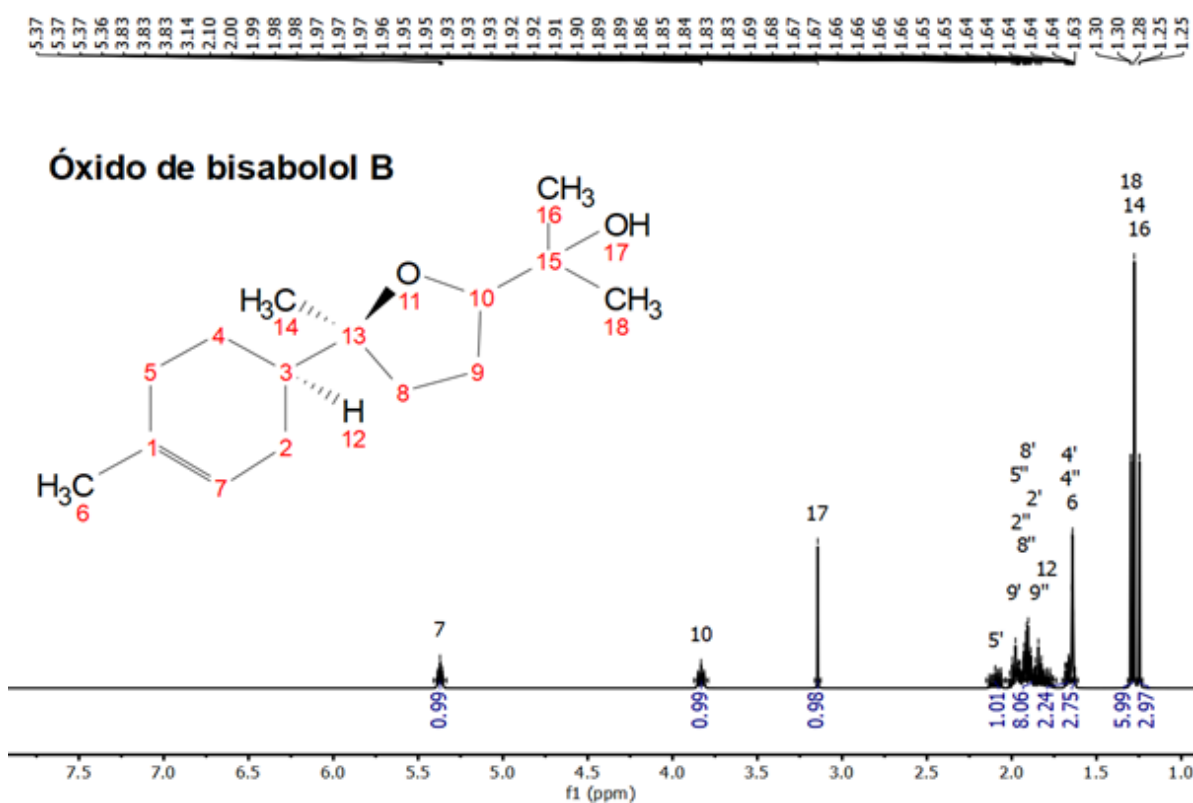
Figura 15. Simulação do espectros de RMN de ^{13}C do óxido de bisabolol A



5.1.2.5 Simulação do espectro de RMN de ^1H do Óxido de Bisabolol B

A Figura 16 ilustra a simulação de um espectro de RMN de ^1H do óxido de bisabolol B. Neste espectro, os sinais correspondentes aos átomos da molécula foram atribuídos utilizando o software MestReNova, operando a 500 MHz (CDCl_3).

Figura 16. Simulação do espectros de RMN de ^1H do óxido de bisabolol B

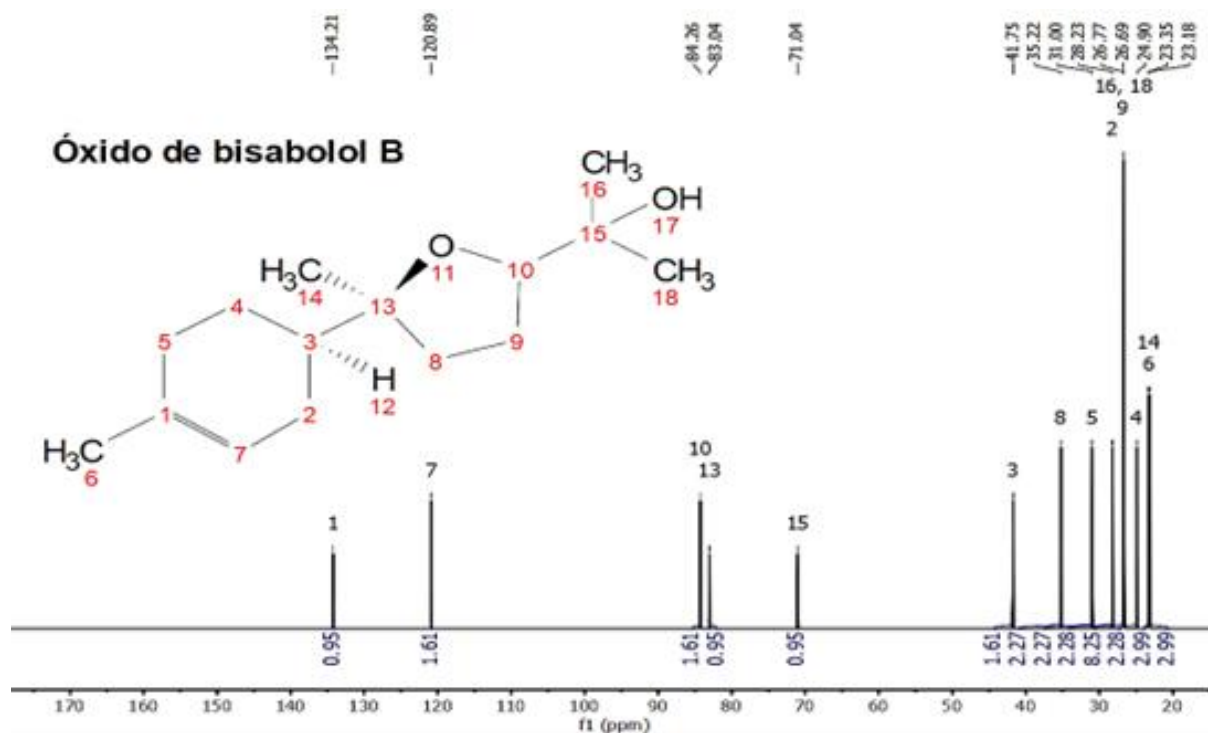


Fonte: Software MestReNova

5.1.2.6 Simulação do espectro de RMN de ^{16}C do Óxido de Bisabolol B

A Figura 17 ilustra a simulação de um espectro de RMN de ^{13}C do óxido de bisabolol B. Neste espectro, os sinais correspondentes aos átomos da molécula foram atribuídos utilizando o software MestReNova, operando a 500 MHz (CDCl_3).

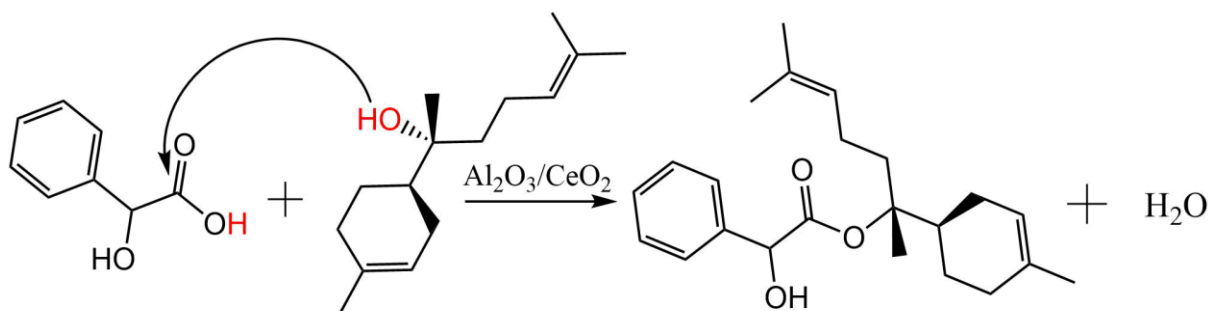
Figura 17. Simulação do espectros de RMN de ^{13}C do óxido de bisabolol B



5.1.2.3 Mecanismo proposto para a reação de esterificação

Com base nos dados apresentados neste trabalho, o mecanismo da reação de esterificação do ácido mandélico com alfa-bisabolol foi proposto. O esquema (Figura 18) mostra a reação de esterificação que foi tomada como base para desenvolver o mecanismo da reação de esterificação.

Figura 18. Esquema da reação de esterificação do ácido mandélico com alfa-bisabolol

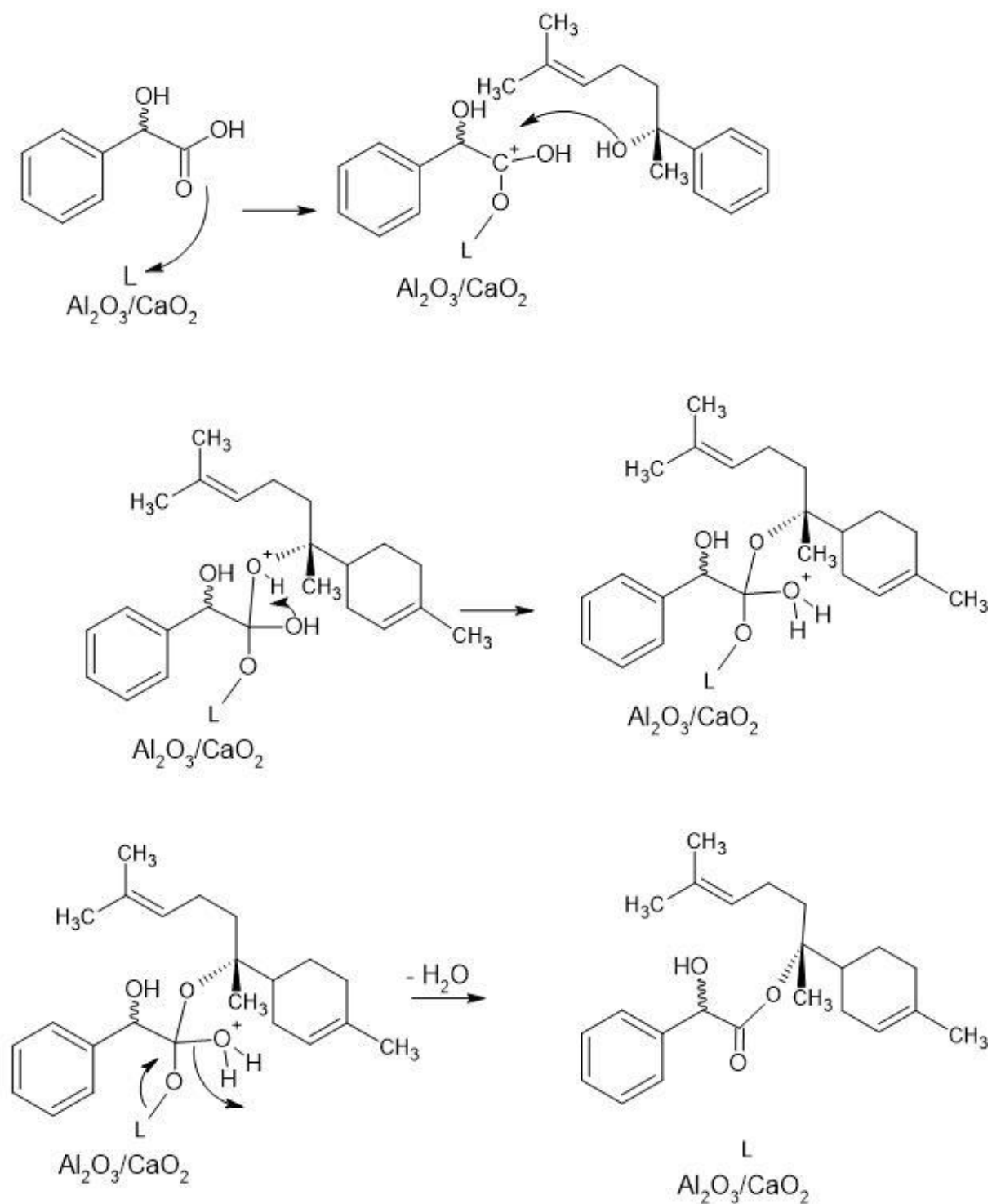


Fonte: Autor (2024).

A Figura 19 descreve as etapas do mecanismo da reação de esterificação entre o ácido mandélico e o alfa bisabolol usando um catalisador heterogêneo de alumina/cério ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CeO}_2$). O mecanismo proposto da reação de esterificação participa de várias etapas, como:

- **Formação de um intermediário cíclico com ligação de hidrogênio:** Inicialmente, há adsorção das moléculas do ácido mandélico na superfície do catalisador. Essa adsorção ocorre pela interação ácido-base entre o metal do catalisador e o par de elétrons do oxigênio da carbonila do ácido mandélico. No carbono da carbonila, há um aumento da densidade de carga positiva devido a adsorção do ácido mandélico no catalisador, onde a ligação de hidrogênio estabiliza temporariamente a estrutura.
- **Ataque nucleofílico do grupo OH ao carbono carbonílico:** Um dos grupos hidroxila atua como nucleófilo, no caso, o par de elétrons da hidroxila (OH) do alfa-bisabolol ataca o carbono do grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) do ácido mandélico.
- **Formação do intermediário tetraédrico e colapso para formar o éster:**
- Após o ataque nucleofílico, forma-se um intermediário tetraédrico. Ao protonar OH a ligação C-O é enfraquecida e ocorre a liberação de uma molécula de água (H_2O).
- **Liberação de uma molécula de água e formação do produto:** Após a liberação da molécula de água, ocorre a formação de uma ligação éster. O éster formado continua adsorvido na superfície do catalisador. Em seguida, as moléculas adsorvidas são liberadas da superfície do catalisador para que novos ciclos catalíticos ocorram (CORDEIRO *et al.*, 2011).

Figura 19. Mecanismo da reação de esterificação do mandelato de alfa-bisabolol por catálise heterogênea



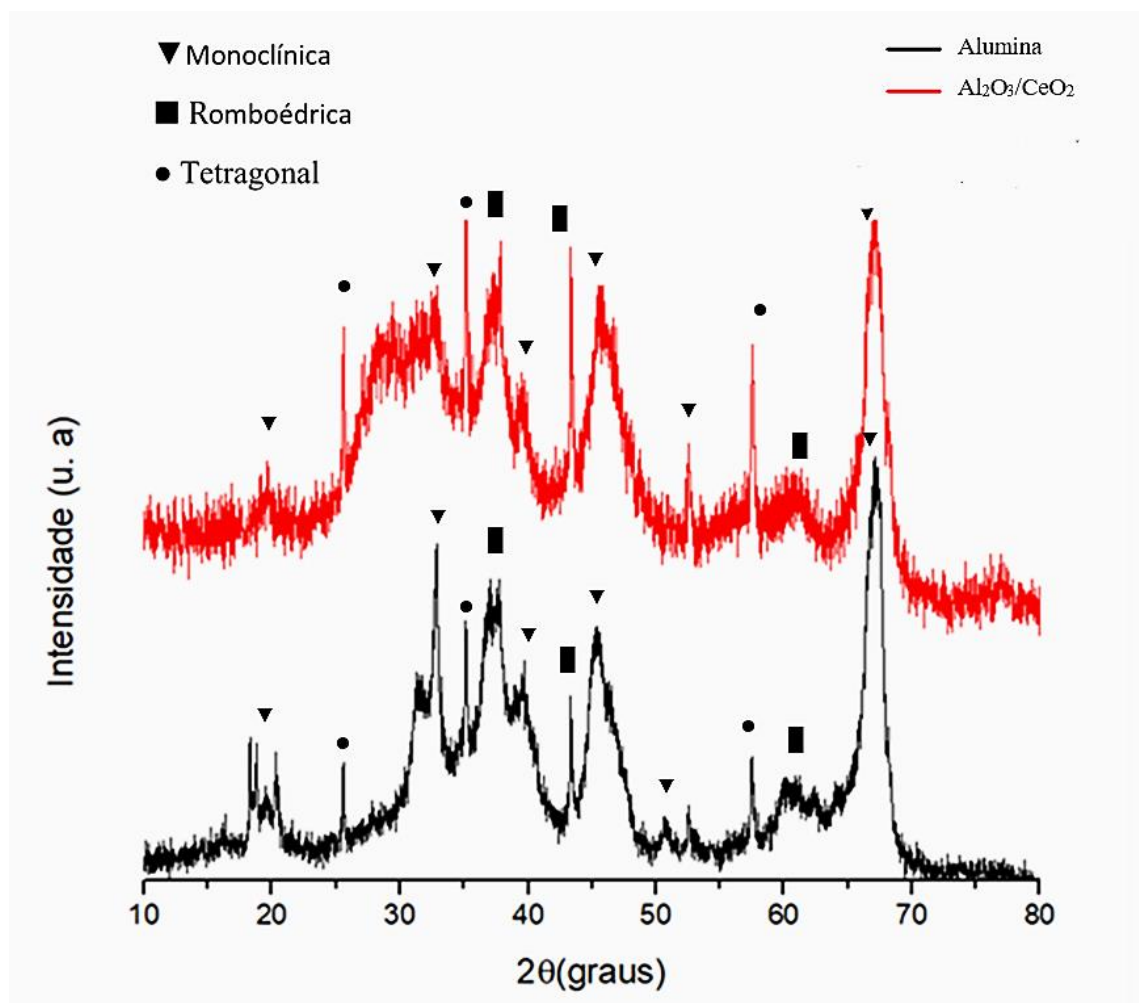
Fonte: Adaptado de Cordeiro et al. (2011).

5.2 PARTE EXPERIMENTAL

5.2.1 Difração de raios X do catalisador

Figura 20 ilustra os resultados obtidos da difração de raios X com diferentes estrutura de alumina. As fichas JCPDS descrevem cada fase apresentada a seguir. Estruturas de alumina: Monoclínica (▼) ficha JCPDS N° 00-035-0121 - alumina (óxido de Alumínio, Al_2O_3), Romboédrica (■) (ficha JCPDS N° 01-075- 0782) - alumina (óxido de Alumínio, Al_2O_3) e cristalina Tetragonal (●) (ficha JCPDS N° 00-046-1131) - alumina (óxido de alumínio, Al_2O_3), respectivamente, mostrando a intensidade dos picos de cada fase da alumina de acordo com suas respectivas fichas JCPDS.

Figura 20. Representação da intensidade dos picos correspondentes a cada estrutura identificada pelos símbolos ▼, ■ e ●.



Fonte: Autor (2024)

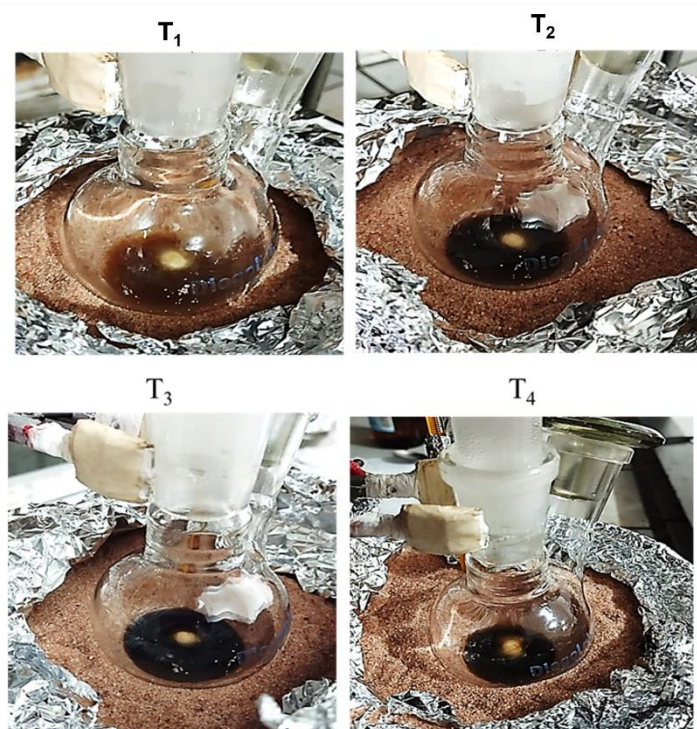
5.2.2 Sistema reacional

Para os ensaios das reações, foi realizado o planejamento fatorial (Anexos) para estudar as variáveis relevantes na reação de esterificação do alfa bisabolol com o ácido mandélico. As reações do planejamento fatorial (PF) foram realizadas em sistema aberto: 16 reações do PF.

5.2.2.1 Condições reacionais

A Figura 21 ilustra a mistura reacional em diferentes tempos da reação de esterificação do ácido mandélico com o alfa-bisabolol. Observada uma mudança de cor a partir de uma 1 h de reação. A mistura reacional final apresentou um aspecto viscoso, aroma amadeirado forte e de cor escura.

Figura 21. Mistura reacional nas quatro alíquotas retidas a cada uma hora de reação



T₁= 1h, T₂= 2h, T₃=3h e T₄=4h. **Fonte:** Autor (2024).

5.2.2.2 Cromatografia de Camada Delgada (CCD)

Foi escolhida a reação R16 do planejamento fatorial para realizar a purificação do produto e caracterização dos compostos.

A Tabela 7 mostra os parâmetros escolhidos do planejamento fatorial.

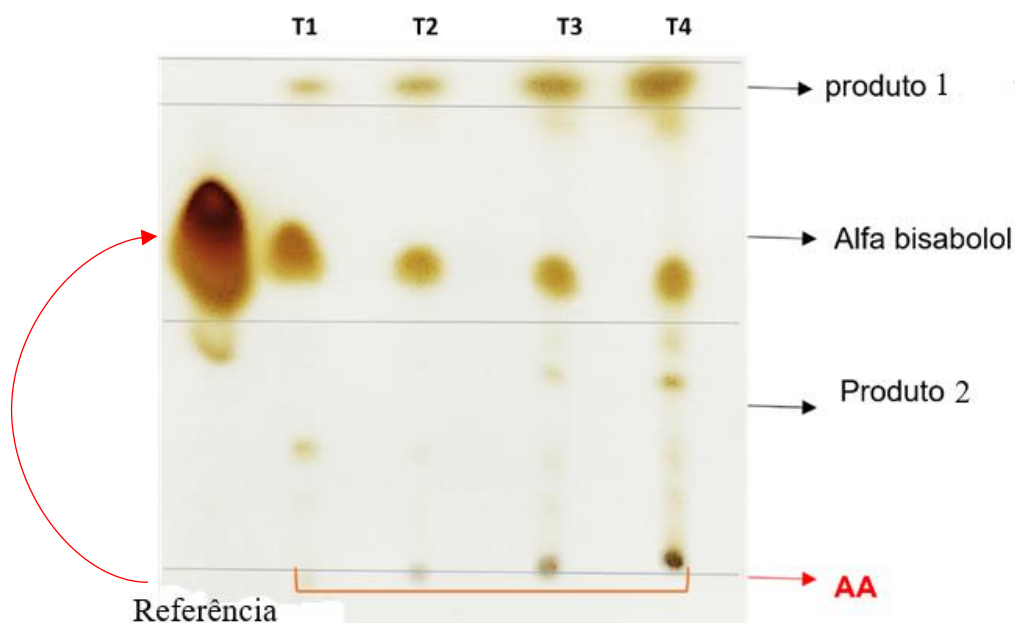
Tabela 7 – Parâmetros reacionais para a esterificação

Condições Reacionais	
Temperatura	125°C
Razão Molar	1:2
Catalisador	7%

Fonte: Autor (2024).

A Figura 22 mostra a cromatoplaça com o alfa bisabolol e o produto reação de esterificação, onde é observado o alfa bisabolol sendo parcialmente consumido durante a reação e a formação de produtos: produto 1 e produto 2.

Figura 22. Cromatografia de camada delgada (CCD) do alfa bisabolol e as alíquotas do produto da reação de esterificação.

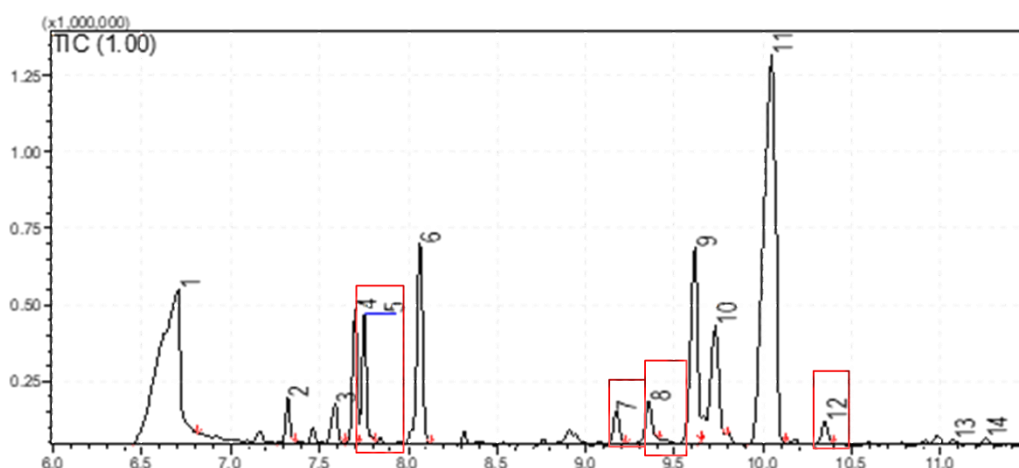


AA= aplicação das amostras. Referência= alfa bisabolol. **Fonte:** Autor, 2024.

5.2.2.3. Cromatograma dos produtos

A Figura 23 ilustra o cromatograma EM com os picos em destaque (5, 7, 8 e 12), relacionados aos compostos ésteres comparados com os encontrados na Biblioteca Nist08, da reação de esterificação do ácido mandélico com o alfa bisabolol.

Figura 23. Cromatograma EM da síntese do produto da reação de esterificação do alfa bisabolol com o ácido mandélico.



Fonte: Autor (2024).

5.2.2.4 Rendimento dos produtos

A Tabela 8 mostra as condições reacionais e os rendimentos relacionado a diferentes temperaturas (141 °C, 125 °C e 108 °C).

Tabela 8 – Variação do rendimento da reação (108 a 141 °C)

Ensaio	Rendimento (%)
141 °C/ R.M 1:2/ 7% Cat.	20,87
125°C/ R.M 1:2/ 7% Cat.	9,09
108 °C/ R.M 1:2/ 7% Cat.	7,27

Fonte: Nist08 (2024).

Tabela 09 mostra os compostos apresentados pela Biblioteca Nist08. Não foi encontrado registro na literatura da síntese da reação de esterificação do alfa bisabolol com o ácido mandélico. Não foi possível confirmar os compostos anotados na amostra e os comparados pela Biblioteca Nist08 devido à limitação da técnica.

Tabela 09 – Compostos anotados na amostra e comparados com base na Biblioteca Nist08

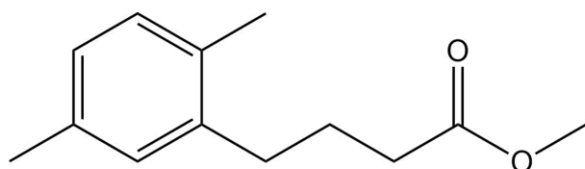
PICO	RT	ÁREA	ÁREA%	COMPOSTOS -BIBLIOTECA NIST08
5	7,752	772142	4,21	Ácido ciclopentano acético, 3-oxo-2-propil-, éster metílico
7	9,172	276044	1,50	Ácido benzenebutanóico, 2,5-dimetil-, éster metílico
8	9,354	302697	1,65	Ácido benzenebutanóico, 2,5-dimetil-, éster metílico
12	10,348	169344	0,92	Ácido 4,8-decadienoico, 2-acetil-5,9-dimetil-, éster etílico

Fonte: Autor (2024).

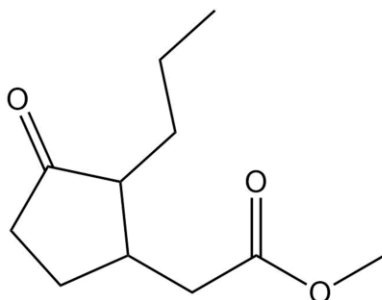
A Figura 24 mostra os compostos anotados na amostra e os comparados pela Biblioteca Nist08.

Figura 24. Estruturas dos compostos do cromatograma do produto 1

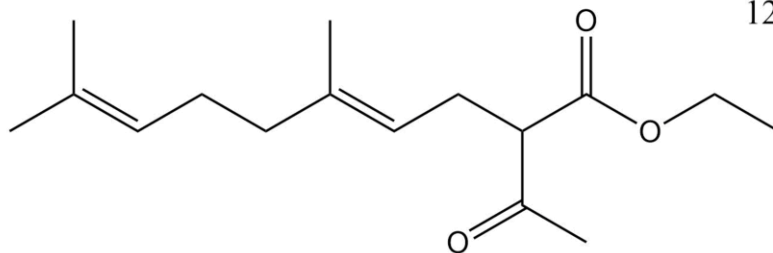
7 e 8



5



12



Fonte: Autor (2024).

5.2.2.5 Cromatografia Líquida (CL)

5.2.2.5.1 *Fracionamento dos produtos*

Para o fracionamento dos produtos, foram realizadas duas colunas com sistema de gradiente de polaridade. As frações obtidas foram acompanhadas e avaliadas em CCD e agrupada por similaridade de manchas.

5.2.2.5.1.1 *Coluna 1*

A separação dos componentes do produto na coluna 1 foi realizada em coluna de vidro de 36x1,8 com 20 g de sílica e 2,4 g de amostra. Foram obtidas 158 frações, com aproximadamente 2,5 mL cada. A Tabela 10 mostra o sistema de gradiente utilizado, as frações obtidas, a separação dos componentes do produto e o rendimento de cada grupo das frações da coluna 1.

Tabela 10 – Sistema de gradiente, frações obtidas, separação e rendimento do produto da Coluna 1

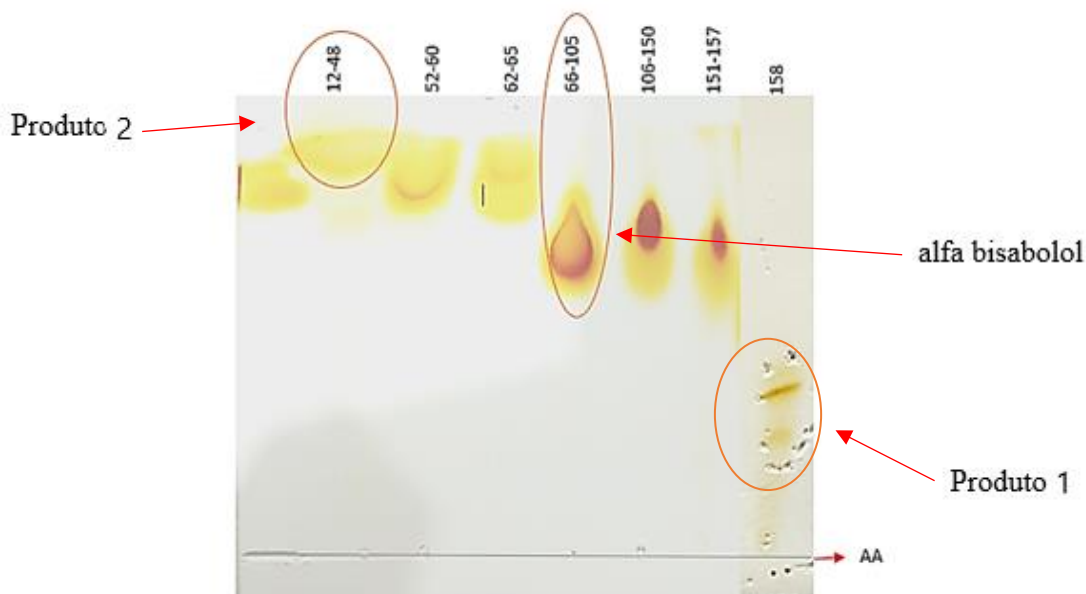
Gradiente de Polaridade	Frações	Agrupadas por Similaridade	Rendimento (%)
100% H (50 mL)	1 a 11		
95% H + 5% A.E (450 mL)	12 a 157	12 a 48	22,9
		52 a 60	2,2
		66 a 105	2,8
		118 a 150	13,3
		151 a 157	1,0
			2,6
50% H + 50% A.E (50 mL)	158	158	38,4
100% A.E (50 mL)	Resíduo		1,2

H- hexano, A.E= acetato de etila. **Fonte:** Autor 2024.

Os grupos de frações F12-48 e F66-105 foram separados para serem analisadas por CG-EM, RMN ^1H e ^{13}C e IV. A fração 158 foi separada para realizar a Coluna 2.

A Figura 25 mostra a cromatoplaça das frações identificadas da Coluna 1 que foram separadas para análise.

Figura 25. Cromatoplaça da identificação das frações isoladas para análise.



AA= aplicação das amostras. **Fonte:** Autor (2024).

Foi observado que houve uma reação paralela durante a reação de esterificação. Para fins didáticos, usaremos o termo “produto 1” (produto da reação de esterificação) e “produto 2” (produto da reação paralela).

5.2.2.5.1.1 Coluna 2

A separação dos componentes do produto na coluna 2 foi realizada em coluna de vidro de 20x1,5, 10 g de sílica e 921,2 mg de amostra. Foram obtidas 88 frações, com alíquota de aproximadamente 2,5 mL para cada fração. A Tabela 11 mostra o sistema de gradiente utilizado, as frações obtidas, a separação dos componentes do produto e o rendimento de cada grupo das frações da coluna 2.

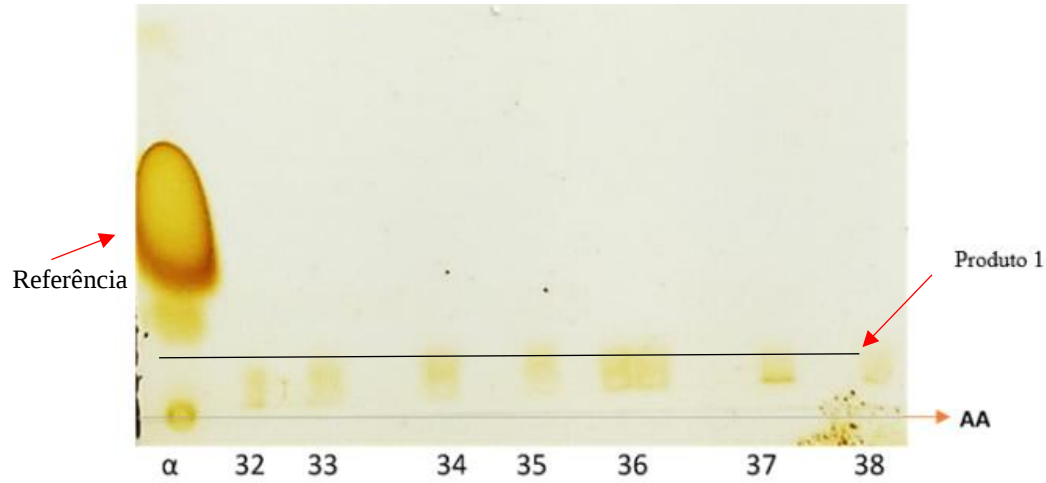
Tabela 11– Sistema de gradiente, frações obtidas, separação e rendimento do produto da Coluna 2

Gradiente de Polaridade	Frações	Separação por Similaridade	Rendimento (%)
90% H + 10% A.E (250 mL)	1 a 85	1 a 31	6,3
		32 a 38	2,0
		39 a 54	7,0
		55 a 60	1,0
		61 a 69	1,0
		70 a 85	2,0
50% H + 50% A.E (50 mL)	86	86	1,1
	87	87	0,1
	88	88	0,6
100% A.E (50 mL)	resíduo		61,5

H- hexano, A.E= acetato de etila. **Fonte:** Autor (2024)

As frações F32 a 38 foram separadas para serem analisadas por CG-EM, RMN ¹H e ¹³C e IV. A Figura 26 mostra a cromatoplaca das frações F32 a 38 separadas para análise, Coluna 2.

Figura 26. Cromatoplaca do produto 1 isolado.



AA= aplicação das amostras. α= alfa bisabolol **Fonte:** Autor, 2024.

5.3 CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

5.3.1 Análise de Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Produto 1

5.3.2.1 RMN de ^1H

A Figura 27 apresenta o espectro de RMN de ^1H , destacando os sinais de deslocamento químico dos possíveis prótons do anel aromático entre δ 7,62-7,47 ppm. Bedair *et al.* (2023), ao investigar inibidores de corrosão, sintetizaram um éster etílico derivado de sulfonamida aromática, identificando sinais de deslocamento químico da região aromática em $\delta = 7,78$ a 7,20 ppm. Essa região de deslocamento químico é associada, conforme a literatura, a prótons diretamente ligados a átomos de carbono $\text{C} = \text{C}$ sp² em anéis benzênicos ou outros compostos aromáticos (Pavia *et al.*, 2010). A presença de um único anel aromático, corrobora com a estrutura esperada para o éster de mandalato de alfa bisabolol.

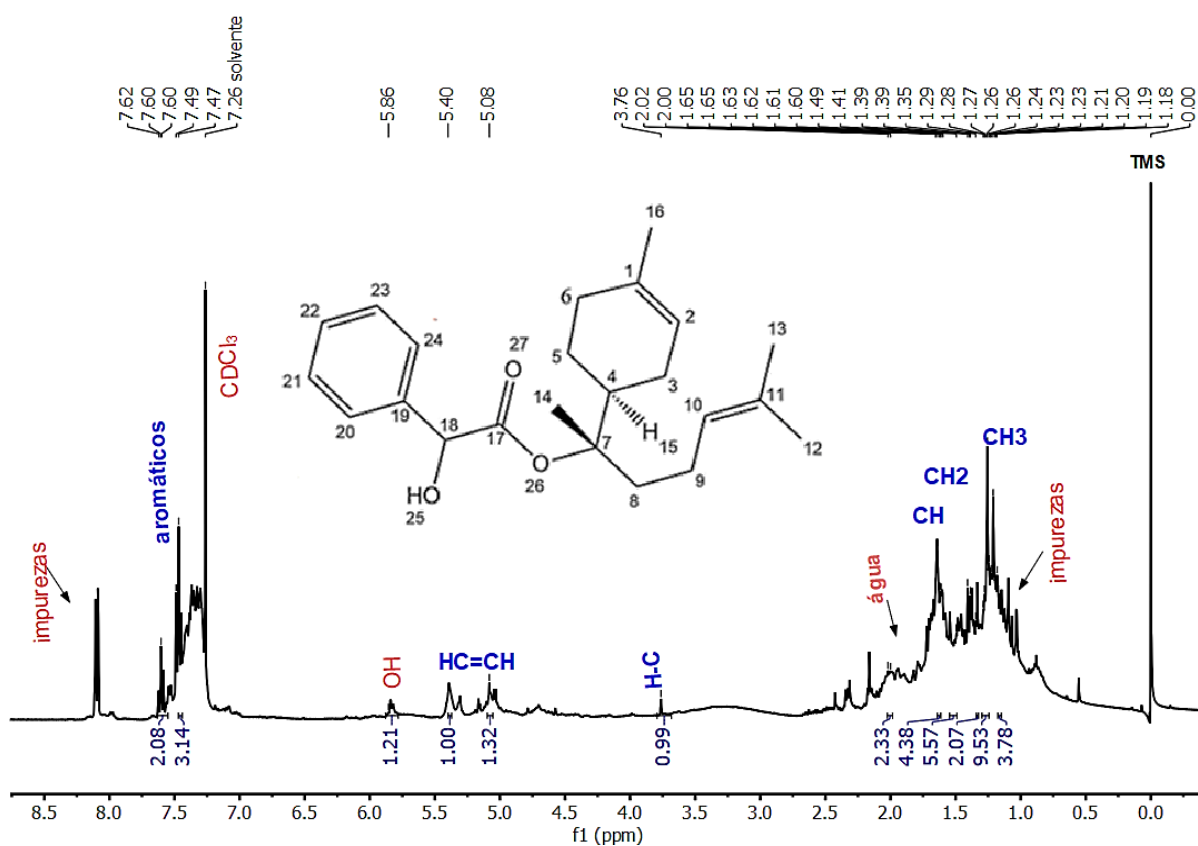
O deslocamento químico em δ 5,86 ppm (multiplicidade) é atribuído ao próton da ligação hidroxila (O-H). Prótons de hidroxilas geralmente aparecem nessa faixa de deslocamento químico devido à desblindagem causada pela eletronegatividade do oxigênio (SILVERSTEIN *et al.*, 2007).

O sinal de δ 3,76 ppm (multiplicidade) é característico ao próton ligado ao átomo eletronegativo, o oxigênio, o que causa um deslocamento químico nessa faixa, próximo a um grupo carbonila ($\text{C}=\text{O}$) e associado a uma hidroxila (OH).

Nas faixas δ 1,65-1,18 ppm foram identificados grupos metílicos, metilênicos e metínicos. Essa multiplicidade de sinais deve-se à proximidade de prótons ao grupo carbonila da molécula, que gera deslocamentos químicos onde o campo anisotrópico da carbonila desblinda esses hidrogênios (Pavia *et al.*, 2010; Silverstein *et al.*, 2007).

As faixas de deslocamento químico do espectro se assemelham às faixas de deslocamento de prótons do espectro do RMN ^1H do simulado (Figura 12).

Figura 27. Espectro do RMN de ^1H do produto 1, obtida a 400 MHz (CDCl_3)



Fonte: Software MestReNova

A tabela 12 apresenta a comparação dos sinais experimentais com os teóricos referente ao deslocamento químico de prótons do espectro do produto 1.

Tabela 12. Comparação dos deslocamentos químico com os sinais experimentais e teóricos de RMN de ^1H .

DESLOCAMENTO QUÍMICO (δ)		
Sinais experimentais (ppm)	Sinais teóricos (ppm)	Autor(s)
7,62-7,47 (anel aromático)	7,78 a 7,20 6,5 a 8,5	Bedair <i>et al.</i> , 2023; Pavia <i>et al.</i> , 2010
3,76 (HC-O)	3,5 e 4,8	Pavia <i>et al.</i> , 2010
1,29-1,18 (CH_3)	0,7-1,3	Pavia <i>et al.</i> , 2010 e Pavia <i>et al.</i> , 2010 e Silverstein <i>et al.</i> , 2007
1,65-1,35 (CH_2 e CH)	1,2-1,4 e 1,4-1,7	

Fonte: Autor (2024).

5.3.2.2 RMN de ^{13}C

A Figura 28 mostra os deslocamento químico da ligação C=O próximo à região de δ 170,57 ppm. Suyanto et al. (2024), ao caracterizarem os ésteres glicosil de ácido fenólico, observaram um pico característico do carbono da ligação de éster (C=O) em torno de δ 165 ppm. Zeng et al. (2024), em seu estudo sobre a aplicação potencial de derivados de colofônia, detectaram um sinal δ 178 ppm no espectro de RMN ^{13}C , referente ao carbono da carbonila. Bedair et al. (2023) observaram sinais do átomo de carbono de δ 165,66 ppm, atribuídos ao grupo carboxílico. A literatura indica que os ésteres derivados de ácidos carboxílicos absorvem na faixa de δ 185-150 ppm (PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN et al., 2000). O espectro do infravermelho IV (Figura 29) também confirma a presença do grupo C=O (PAVIA et al., 2010).

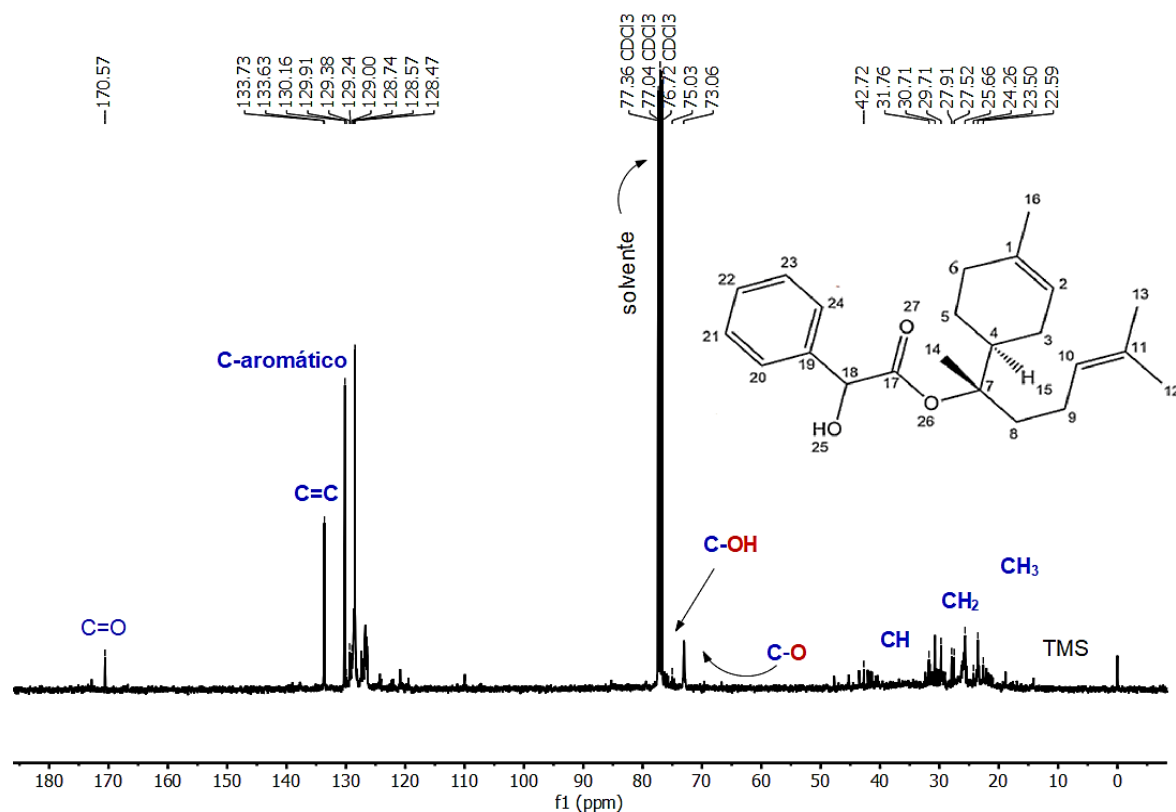
Os sinais observados entre δ = 135 – 125 ppm correspondem aos átomos C=C dos carbonos do grupo aromático e dos alcenos. Segundo Zeng et al. (2024) observaram sinais de deslocamento no intervalo δ = 147 e 124 ppm para carbonos C=C. Bedair et al. (2023) também identificaram sinais de deslocamento químico de C-C e C=C de compostos aromáticos e alcenos entre δ = 144,11 - 118,57 ppm. A faixa de δ 135 – 125 ppm está dentro da região de sobreposição para o deslocamento químico do ^{13}C na região dos carbonos do grupo aromático, associada a δ = 110 -175 ppm. (PAVIA et al., 2010).

A faixa de deslocamento δ 70-80 ppm indica a presença de átomo de carbono ligado ao oxigênio (C-O), encontrados na literatura na faixa de δ = 40-80 ppm (PAVIA et al., 2010).

Os sinais correspondente aos carbonos metílicos, metilênicos e metínicos são observados entre os deslocamentos de δ 42-22 ppm, característico das ligações de CH, CH₂ e CH₃ de carbonos saturados (PAVIA et al., 2010).

Os espectros de ^1H e de ^{13}C apresentaram similaridades com os espectros simulados de RMN ^{13}C (Figura 13) e com o espectro do infravermelho (IV) devido à presença do grupo C=O características dos ésteres.

Figura 28. Espectro do RMN de ^{13}C do produto 1, obtida a 400 MHz (CDCl_3)



Fonte: Software MestReNova.

A Tabela 13 apresenta a comparação dos sinais experimentais com os teóricos referente ao deslocamento químico de carbono do espectro do produto 1.

Tabela 13. Comparação dos deslocamentos químico com os sinais experimentais e teóricos de RMN de ^{13}C .

DESLOCAMENTO QUÍMICO (δ) DE ^{13}C		
Sinais experimentais (ppm)	Sinais teóricos (ppm)	Autor(s)
170,57 (C=O)	165	Zeng, <i>et al.</i> (2024)
	185-150	Silverstein, <i>et al.</i> (2000)
135–125 (C-C e C=C, aromático e alcenos)	144,11-118,57	Bedair, <i>et al.</i> (2023)
70-80 (C-O)	40-80	Pavia, <i>et al.</i> (2010)
42-22 (CH, CH ₂ e CH ₃)	45-15	Pavia, <i>et al.</i> (2010)

Fonte: Autor (2024).

Fonte: Autor (2024).

A Tabela 14 apresenta a comparação das faixas de frequências experimentais com os teóricos referente à banda de absorção de IV espectro do produto 1.

Tabela 14. Faixas de frequências experimentais e teóricos das regiões de absorção de IV espectro do produto 1.

Regiões de absorção	Banda de absorção experimental (cm⁻¹)	Banda de absorção teórico (cm⁻¹)
OH	2930	3400-2400
C=O éster	1719	1750-1730
C=C alcenos/aromático	1680-1600	1600 e 1475
C-O	1271	1300-1000
C-H aromático/dobramento fora do plano	742	900-690

Fonte: Adaptado de Pavia et al. (2010).

5.4 REAÇÃO PARALELA

Como observado no acompanhamento do produto formado na CCD e na caracterização dos produtos pelos métodos espectroscópicos, foi identificado a presença dos produtos da reação principal (esterificação), alfa bisabolol não consumido durante a reação e a presença de outro composto, indicando uma reação paralela à reação de esterificação. Usaremos o termo “produto 2” para o composto da reação paralela.

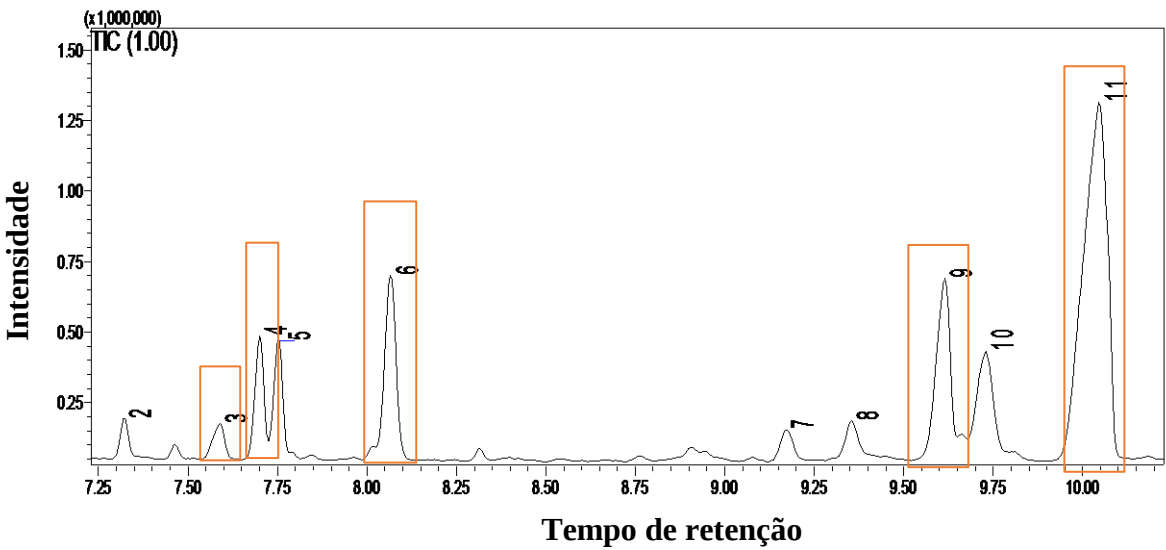
Para identificar o composto do produto 2, foram realizadas as correlações das estruturas dos reagentes de partida (ácido mandélico e alfa bisabolol) e os prováveis derivados do reagente observado na estrutura dos espectros de EM, RMN e IV, respectivamente.

5.4.1 Análise de espectrometria de massas do Produto 2

A Figura 30 apresenta o resultado do cromatograma do produto 2, no qual os principais picos em destaque (3, 4, 6, 9, 10 e 11) indicam a presença de possíveis derivados do alfa bisabolol. Devido à sua natureza lipofílica, o alfa bisabolol sofre mais facilmente oxidação,

levando à formação de subprodutos. A técnica de espectrometria de massas (ionização por elétrons) pode ter provocado fragmentação extensiva e rearranjos iônicos, dificultando a análise do espectro e provavelmente mascarando a estrutura real do composto.

Figura 30 – Cromatograma com picos de possíveis derivados do alfa bisabolol



A Tabela 15 apresenta a lista dos compostos anotados na amostra e comparados com Biblioteca Nist08, com detalhes sobre os picos do cromatograma.

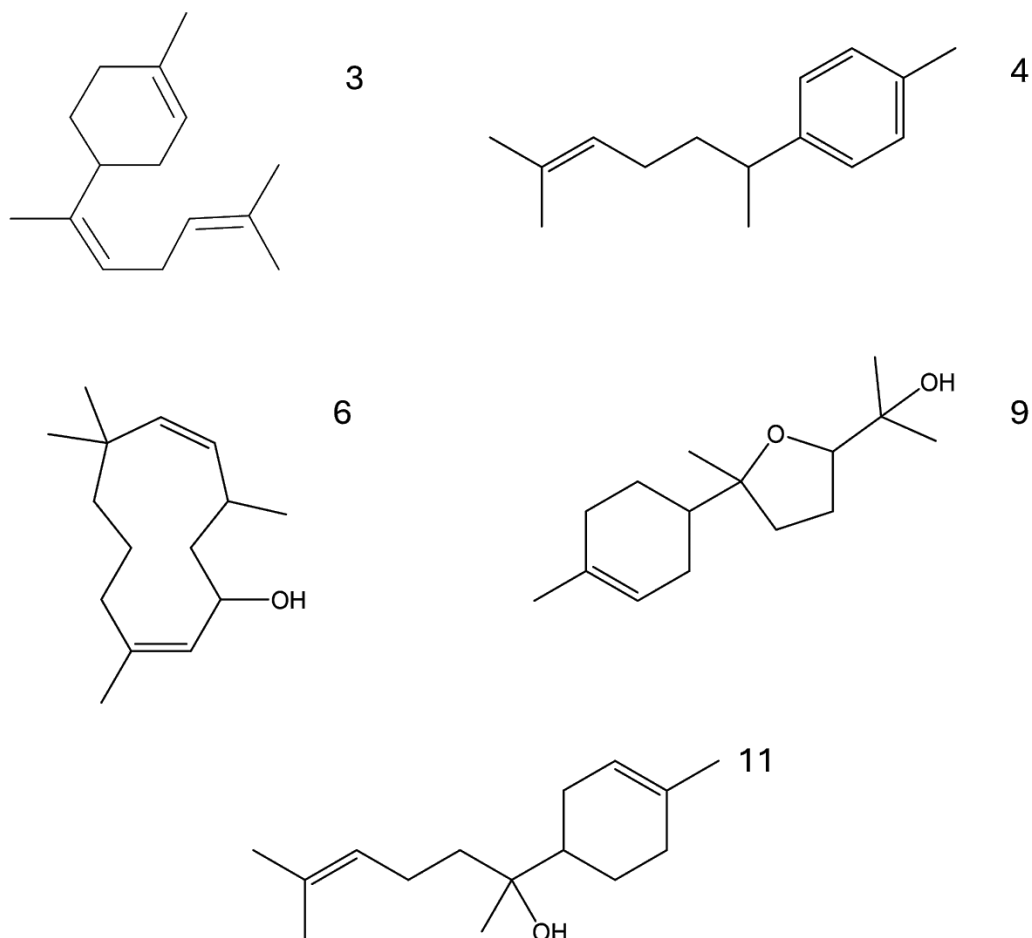
Tabela 15. Compostos derivados do alfa bisabolol anotados na amostra e comparados na Biblioteca Nist08

PICO	RT	ÁREA	AREA%	COMPOSTOS – BIBLIOTECA -NIST08
3	7,589	292180	1,59	cis- α -Bisaboleno
4	7,700	784062	4,27	Trans- α -Bisaboleno
6	8,066	1527787	8,33	Humulano-1,6-dien-3-ol
9	9,614	1747412	9,53	Bisabolol oxide B
11	10,046	5924876	32,30	Alfa bisabolol

Fonte: Autor (2024).

A figura 31 mostra os compostos anotados na amostra e comparados com Biblioteca Nist08.

Figura 31 – Estrutura dos compostos do cromatograma do produto 2



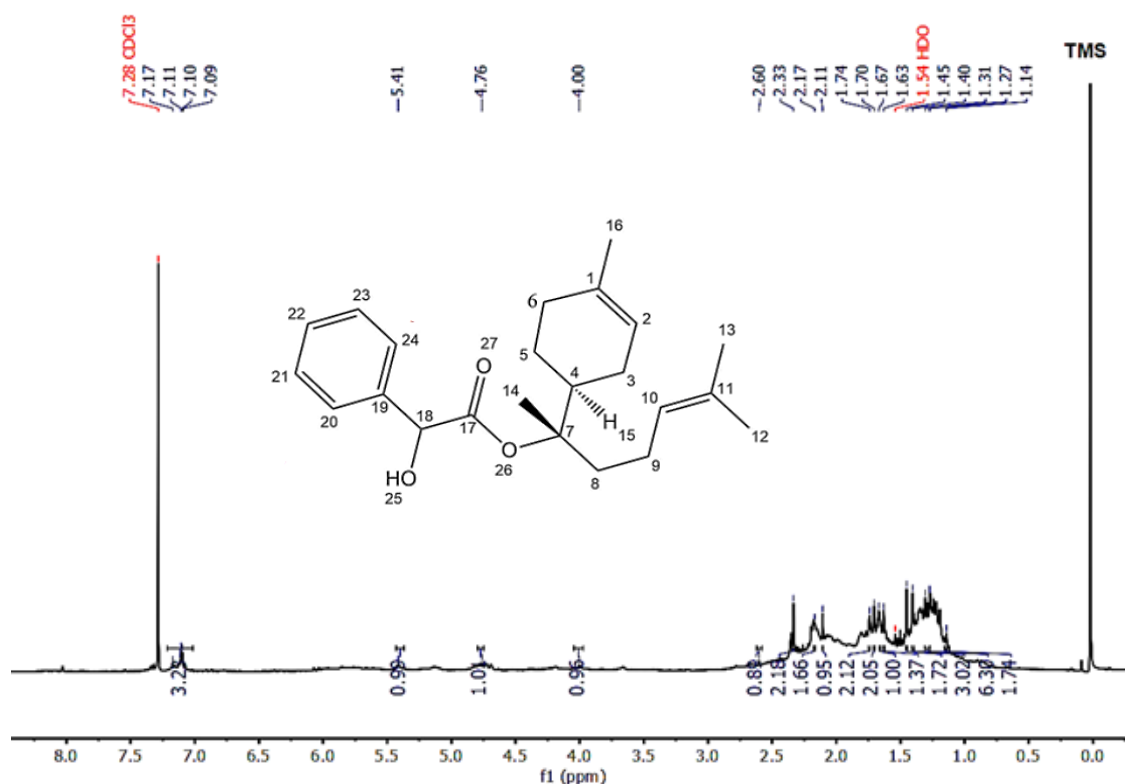
Fonte: Autor (2024).

5.4.2 Análise de Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Produto 2

5.4.2.1 RMN de ^1H

A Figura 32 mostra o espectro de RMN de ^1H sem sinais de hidrogênio característico do anel aromático. O sinal de deslocamento químico em δ 7,3 ppm é do solvente deuterado CDCl_3 e impurezas. Os sinais nas regiões de δ 2,0 a 0,50 ppm não são característicos de prótons associados a anel aromático de uma estrutura do alfa-bisabolol, como evidenciado pela CCD, que mostra o índice de retenção do produto (R_f) diferente do alfa bisabolol de referência. Logo, possivelmente seja de uma reação de epoxidação do alfa bisabolol, uma reação paralela a esterificação.

Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do produto 2, obtida a 400 MHz (CDCl_3)

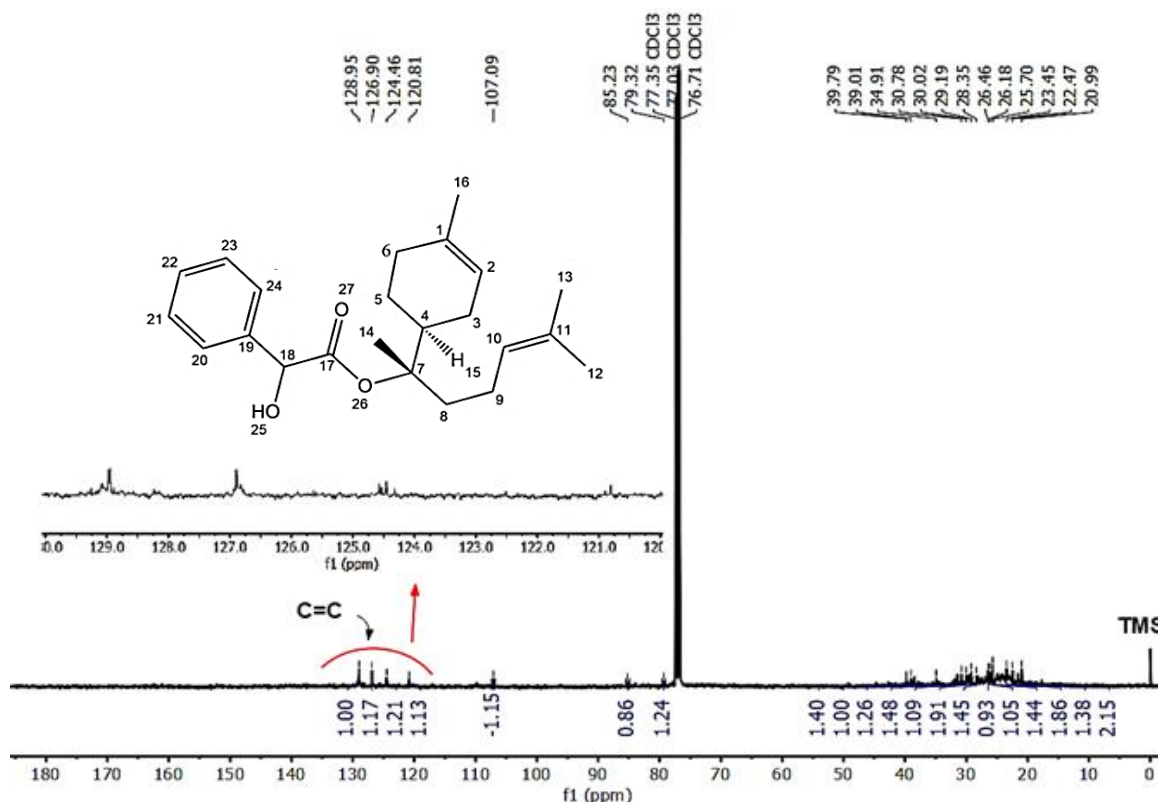


Fonte: Software MestReNova.

5.3.3.2 RMN de ^{13}C

A Figura 33 ilustra o espectro de RMN de ^{13}C em que são observados os deslocamentos químicos fora da faixa típica dos ésteres. O espectro não apresentou sinais do átomo de carbono ligado ao oxigênio $\text{C}=\text{O}$ e dos átomos de carbono do anel aromático, o que indica que o composto não possui a estrutura do éster de mandalato de bisabolol. É observado uma faixa no intervalo de δ 130-120, característico de ligações $\text{C}=\text{C}$. Não foi possível correlacionar os dados de RMN de ^1H e ^{13}C com dados da literatura e nem com as simulações feitas no software MestReNova para o éster de mandelato de alfa bisabolol. Portanto, descaracterizando a estrutura do éster de mandelato de alfa-bisabolol, pois não apresenta sinais do ácido mandélico.

Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C do produto 2, obtida a 400 MHz (CDCl_3)

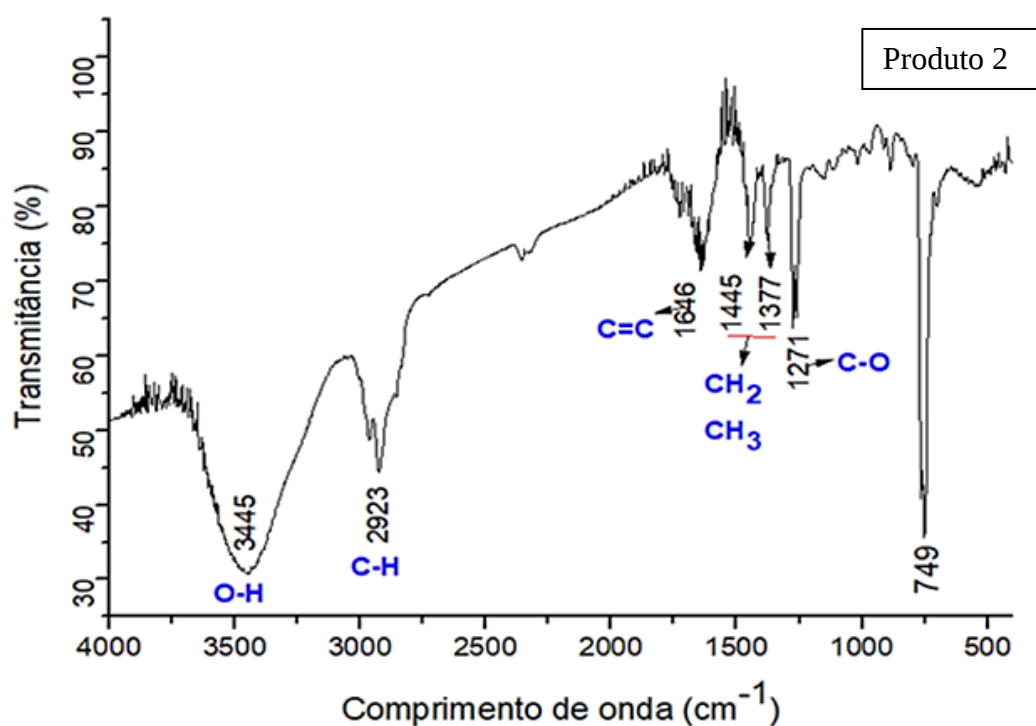


Fonte: Software MestReNova.

5.3.4 Análise de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Produto 2

A Figura 34 mostra as principais faixas de vibrações nas regiões de bandas como 3442 cm^{-1} , 2923 cm^{-1} , 1646 cm^{-1} , 1445 cm^{-1} , 1377 cm^{-1} , 1271 cm^{-1} e 749 cm^{-1} , respectivamente. A banda de absorção de 3442 cm^{-1} é característico da ligação de O-H dos álcoois ou fenóis que absorvem fortemente na banda entre 3650 cm^{-1} e 3584 cm^{-1} ou $4000\text{--}3000$ (sinal largo) (SILVERSTEIN *et al.*, 2007; PAVIA *et al.*, 2010).

Observa-se um estiramento da ligação C-H em 2923 cm^{-1} . A banda de absorção observada em 1646 cm^{-1} é característica da ligação C=C. As bandas de estiramentos em 1445 cm^{-1} e 1377 cm^{-1} apresentam um grupo com ligações CH_2 e CH_3 , característico das vibrações no intervalo de $1450\text{--}1375\text{ cm}^{-1}$ (PAVIA *et al.*, 2010; SILVERSTEIN *et al.*, 2007). A banda de estiramento em 1271 cm^{-1} é da ligação C-O, característico do intervalo de absorção em $1300\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ (PAVIA *et al.*, 2010).

Figura 34. Espectro de FTIR do produto 2, realizada em KBr

Fonte: Autor (2024)

A Tabela 16 apresenta a comparação de bandas de adsorção obtidas no espectro IV e bandas de adsorção teóricas características do composto.

Tabela 16. Comparação de faixas de frequências experimentais e teóricos das regiões de absorção de IV espectro do produto 2.

Regiões de absorção	Banda de absorção experimental (cm ⁻¹)	Banda de absorção teórico (cm ⁻¹)
OH ou fenóis	3445	4000-3000
C-H em CH, CH ₂ e CH ₃	2923	3000-2500
C=C	1646	1800-1650
CH ₃ e CH ₂	1445-1377	1450 e 1375/1465
C-O	1271	1300-1000

Fonte: Adaptado de Pavia *et al.* 2010.

Portanto, os espectros de IV e RMN de ^1H e ^{13}C mostram a ausência do grupo $\text{C}=\text{O}$ (éster), sugerindo que o produto não é o éster de mandalato de bisabolol. Os dados indicam a formação de um derivado do alfa-bisabolol, possivelmente um óxido de bisabolol A ou óxido de bisabolol B, em uma reação paralela à esterificação do ácido mandélico com alfa-bisabolol.

5.4. Comparação dos espectros simulados

Baseado nos dados apresentados, os espectros de RMN para o óxido de bisabolol A, óxido de bisabolol B e o produto 2, é possível analisar esses espectros para verificar as similaridades e diferenças entre eles.

Os sinais de deslocamento químico observados em δ 75-85 ppm dos três átomos 9, 12 e 13 da molécula simulada do óxido de bisabolol A são próximos ao encontrado para o ambiente químico de carbono no espectro do produto 2 (80-85 ppm), sugerindo átomos de carbonos em um ambiente químico específico. Esses sinais de deslocamentos químicos de ^{13}C são possivelmente ligados a átomos de oxigênio (PAVIA *et al.*, 2010).

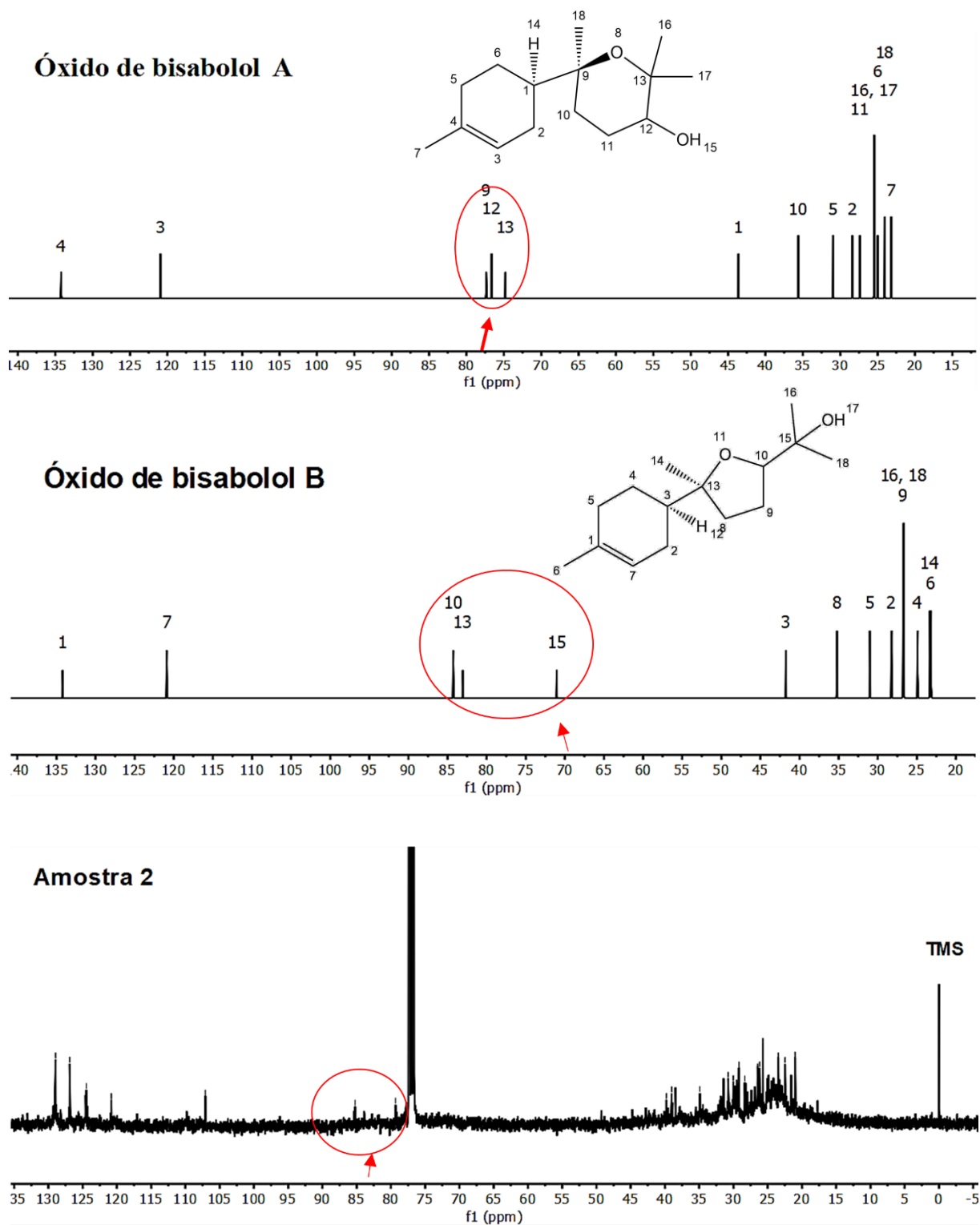
Os sinais de deslocamento químico observados em δ 70-85 ppm dos três átomos 10, 13 e 15 são da molécula simulada do óxido de bisabolol B, que apresenta similaridade com o produto 2 e o óxido de alfa bisabolol A, porém uma diferença no ambiente químico.

Os sinais encontrados na faixa de δ 85-75 ppm são possivelmente de átomos de carbono C-O-C e C-OH (PAVIA *et al.*, 2010). Embora esses sinais sejam fracos, apresentam similaridade tanto com o espectro simulado do óxido de bisabolol A quanto do óxido de bisabolol B, havendo uma compatibilidade química.

No entanto, apresentam pequenas diferenças. Os deslocamentos químicos na faixa entre δ 85-75 ppm sugerem uma maior similaridade do espectro do produto 2 com o óxido de bisabolol A por apresentar os átomos de ^{13}C mais próximos ao mesmo ambiente químico, o que não se observa na simulação do espectro do óxido de bisabolol B, pois o ^{13}C ligado à hidroxila está mais próximo ao TMS e mais deslocado do ambiente químico se comparado ao óxido de bisabolol A.

Embora existam algumas similaridades entre o produto 2 e o óxido de bisabolol B, há menor correspondência entre eles, principalmente devido às diferenças nos ambientes químicos do átomo de ^{13}C ligado à hidroxila, indicando maior similaridade com o espectro do óxido do alfa bisabolol A, confirmando possivelmente, a ocorrência da reação de epoxidação do alfa bisabolol em paralelo a reação de esterificação realizada. A Figura 35 mostra a comparação feitas dos espectros de RMN do óxido de bisabolol A, óxido de bisabolol B e o produto 2.

Figura 35. Análise dos espectros de RMN ^{13}C do (-)-(α)-óxido de bisabolol A, (-)-(α)-óxido de bisabolol B e Produto 2



Fonte: Software MestReNova.

5.5 PURIFICAÇÃO DO ALFA BISABOLOL

O alfa bisabolol contém outros componentes em sua composição, o que dificulta a análise e a identificação dos compostos sintetizados. O alfa bisabolol utilizado neste trabalho apresentou uma pureza de 95,3 %, segundo fabricante (Atina Ativos Naturais).

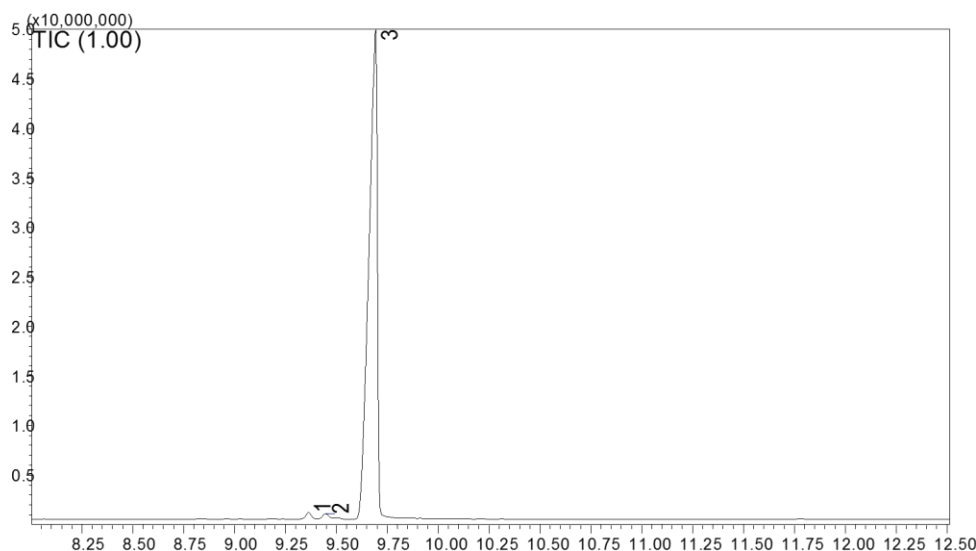
Estudos anteriores com o alfa bisabolol mostraram uma pureza de 92,7 % conforme apresentado na Tabela 1 (NASCIMENTO *et al.*, (2022). O alfa bisabolol é um produto de alto valor de mercado. Utiliza-lo com uma pureza maior do que a geralmente comercializada, seria interessante para uma reação química mais limpa, já que impurezas podem reduzir a eficácia e aumentar o risco de outras reações e subprodutos indesejados.

Com o resultado obtido da coluna e ilustrado na CCD (Figura 25) das frações F66 a 105, foi possível alcançar uma purificação maior do alfa bisabolol.

5.5.1 Análise de Espectrometria de Massa, amostra BSB

A Figura 36 ilustra o cromatograma do alfa bisabolol purificado.

Figura 36 – Cromatograma do alfa bisabolol purificado



Fonte: Nist08 (2024).

A Tabela 17 apresenta os compostos do cromatograma do alfa bisabolol purificado, incluindo os picos e a porcentagem de área identificados com base na Biblioteca Nist08 do espectro de massas. A pureza do alfa bisabolol foi aumentada para 99,18 %, o que é expressivo em comparação com as purezas mencionadas anteriormente.

Conforme os dados apresentados, o processo de purificação do alfa bisabolol foi eficaz em aumentar a sua pureza, tornando-o mais adequado para reações químicas e aplicações que exigem alta pureza.

Tabela 17. Compostos e picos identificados com base na Biblioteca Nist08, do alfa bisabolol purificado.

PICO	RT	ÁREA	ÁREA%	COMPOSTOS - BIBLIOTECA NIST08
1	9,363	1184655	0,82	Bisabolol oxide B
2	9,447	1185120	0,82	Humulano-1,6-dien-3-ol
3	9,692	142857968	98,36	Alfa bisabolol

Fonte: Autor (2024).

6.0 CONCLUSÃO

A investigação teórica revelou que, em condições padrão, a reação não é espontânea, com uma energia livre de Gibbs de 3681,92 J. No entanto, ao aplicar a equação de Van't Hoff, verificou-se que a reação se torna espontânea a uma temperatura de 383,15 K (110°C), com uma energia livre de Gibbs de -1993,76 J.

A partir do estudo da reação orgânica, foi possível propor um mecanismo detalhado para a esterificação do ácido mandélico com alfa-bisabolol. Os resultados das análises cromatográficas e espectroscópicas demonstraram uma correspondência significativa entre os picos experimentais e simulados para o produto 1. No entanto, a ausência de certos óxidos no cromatograma do produto 2, apesar das indicações nas análises de IV e RMN, aponta para limitações na técnica de espectrometria de massas. A presença de uma reação paralela sugere que o produto 2 pode conter um óxido de alfa-bisabolol.

A aplicação de catalisadores heterogêneos de alumina/cério mostrou-se eficaz na promoção da reação de esterificação, conforme confirmado pelas análises de difração de raios X, que evidenciaram a formação das fases esperadas de alumina e cério, indicando o sucesso na obtenção do catalisador desejado.

O estudo teórico e experimental da reação de esterificação entre o ácido mandélico e o álcool sesquiterpênico alfa-bisabolol permitiu alcançar resultados significativos e abrir novas perspectivas no campo da química orgânica. A capacidade do alfa-bisabolol para formar novos compostos naturais através da esterificação com o ácido mandélico, embora com baixo rendimento para ésteres, destaca o potencial promissor deste álcool terciário de cadeia longa. Este trabalho abre novas possibilidades de investigação e aplicação de álcoois terciários em reações de esterificação, com especial interesse em produtos derivados de fontes naturais, incentivando o desenvolvimento de novas aplicações e expandindo as fronteiras do conhecimento nesta área ainda pouco explorada.

REFERÊNCIAS

- ALHASSAN, F. H. et al. **Production of biodiesel from mixed waste vegetable oils using Ferrichydrogen sulphate as an effective reusable heterogeneous solid acid catalyst.** *Applied Catalysis A: General*, Amsterdam, v.456, n.10, p.182-187, Apr. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2013.02.019>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- AMETA, K. L.; PENONI, A. **Heterogeneous catalysis: A versatile tool for the synthesis of bioactive heterocycles 2.** 1. ed. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1201/b17418>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- AMETA, S. C.; PENONI, A. **Heterogeneous Catalysis. Principles and Applications of Heterogeneous Catalysis.** Springer, 2. ed. p. 1-30. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/269576721_Characterization_of_Heterogeneous_Catalysts. Acesso em: 15 fev. 2023.
- ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de Química: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente.** 5. ed. [S. l.]: Bookman Editora, 2012.
- AVHAD, M. R.; MARCHETTI, J. M. **A review on recent advancement in catalytic materials for biodiesel production.** *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, v.50, p.696-718, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rser.2015.05.038>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- BALZER, R. **Síntese e Caracterização de Catalisadores Óxidos Metálicos para Oxidação Catalítica Total de BTX (Benzeno, Tolueno e orto-xileno) e Transformação Química de Monoterpenos.** 2014. 165p. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.
- BARROSO, L. K. V. et al. **In vitro antiviral activity of Vanillosmopsis arborea Baker against dengue virus.** *Phytomedicine Plus*, v. 3, n. 3, p. 100463, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2023.100463>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- BASTOS, F. C. et al. **Obtenção e fracionamento de ésteres metílicos de ácidos graxos a partir do óleo de coco ariri (Syagrus cocoides martius).** 2020. Disponível em: <https://tedebc.ufma.br/jspui/handle/tede/3175>. Acesso em: 27 fev. 2023.
- BIONDO, N. E. et al. **Enhancing the skin permeation of testosterone with natural terpenes.** *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 77, p. 103911, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103911>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- BUDAVARI, S. et al. **The Merck Index.** Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., 1996.

- CARDOSO, A. L. **Estudo cinético das reações de esterificação de ácidos graxos catalisadas por ácidos de Lewis e de Brønsted para produção de biodiesel**. 2008. Disponível em: <https://www.locus.ufv.br/handle/123456789/2054>. Acesso em: 04 jan. 2023.
- CAREY, F.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry**. 5. ed. Charlottesville, Virginia: Springer, 2007.
- CAREY, F. A. **Química orgânica**, volume 1, 7ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2011.
- CENTENO, M. A. et al. **Catalytic combustion of volatile organic compounds on Au/CeO₂/Al₂O₃ and Au/Al₂O₃ catalysts**. *Applied Catalysis A: General*, v. 234, n. 1-2, p. 65-78, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(02\)00214-4](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(02)00214-4). Acesso em: 15 fev. 2023.
- CHOZE, R. et al. **Técnicas de separação e identificação empregadas na análise de produtos naturais de plantas**. 2004. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/105274>. Acesso em: 27 set. 2023.
- CORDEIRO, C. S. et al. **Catalisadores heterogêneos para a produção de monoésteres graxos (biodiesel)**. *Química nova*, v. 34, p. 477-486, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000300021>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- COSTA, S. M. O.; MENEZES, J. E. S. A. **Química orgânica II**, 2ª ed. Fortaleza: EdUECE, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ifes.edu.br/handle/123456789/3322>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- DUTRA, R. C. et al. **Caracterização morfoanatômica das folhas de *Eremanthus erythropappus* (DC.) MacLeish, Asteraceae**. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, p. 818-824, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000003>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- ELAZAB, S. T.; HSU, W. H. **Antagonism of cadmium-induced liver injury in ducks by α -bisabolol**. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 9, p. 1024549, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2022.1024549/full>. Acesso em: 10 jun. 2023.
- FERREIRA, A. L. **Propriedades Ópticas e Magnéticas de Materiais de Interesse para Spintrônica**. Tese (Doutorado em Física) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, p. 164, 2012. Disponível em: <https://educapes.capes.gov.br/handle/1884/28163>. Acesso em: 27 fev. 2023.
- FEYZI, M.; KHAJAVI, G. **Investigation of biodiesel production using modified strontium nanocatalysts supported on the ZSM-5 zeolite**. *Industrial Crops and Products*, London, v. 58, n. 1, p. 298-304, Jul. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.04.014>. Acesso em: 15 fev. 2023.

COLLINS, C. H. et al. **Fundamentos de Cromatografia**. Editora da Unicamp, Campinas, 2006.

FONSECA, S. T. **Processamento e caracterização de pós e de cerâmicas de alumina total e parcialmente nanoestruturadas**. 2007. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Tecnologia Espaciais/Ciências e Tecnologia de Materiais e Sensores), IPEN – São Paulo. Disponível em: http://bdtd.ibict.br/vufind/Record/INPE_99b394a9e1f346d65b2747e9704bc5b6. Acesso em: 21 maio 2023.

GARCIA, G. S. et al. **Cumarinas do gênero Polygala: isolamento, estrutura e propriedades**. 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/99081>. Acesso em: 02 set. 2023.

GARG, V. K. et al. **Glycolic acid peels versus salicylic-mandelic acid peels in active acne vulgaris and post-acne scarring and hyperpigmentation: a comparative study**. *Dermatologic Surgery*, v. 35, n. 1, p. 59-65, 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1524-4725.2008.34383.x>. Acesso em: 27 fev. 2023.

HARRIS, D. C. **Análise química quantitativa**, ed. 8ª, Rio de Janeiro: LTC, 2012.

KHAN, Z. et al. **Current developments in esterification reaction: A review on process and parameters**. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, v. 103, p. 80-101, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2021.07.018>. Acesso em: 15 fev. 2023.

LEUNG, DENNIS et al. **A review on biodiesel production using catalyzed transesterification**. *Applied Energy*, v. 87, n. 4, p. 1083-1095, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2009.10.006>. Acesso em: 15 fev. 2023.

LIU, C. et al. **Nickel-catalyzed esterification of mandelic acids with alcohols**. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 16, n. 1, p. 104407, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104407>. Acesso em: 15 fev. 2023.

LIU, Y.; HUANG, X. **Effects of flash sintering parameters on performance of ceramic insulator**. *Energies*, v. 14, n. 4, p. 1157, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/en14041157>. Acesso em: 15 fev. 2023.

LOPES, T. L. **Modificação do produto natura (-)- α -bisabolol**. Dissertação (Mestrado), Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo, Lorena, 2010. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/97/97136/tde-22082013-112422/publico/EQD10004.pdf>. Acesso em: 19 jul. 2023.

- LOTERO, E. et al. **Synthesis of biodiesel via acid catalysis**. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 44, n. 14, p. 5353-5363, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/D.97.2010.tde-22082013-112422>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- MACIEL, A. P. et al. **Modificação química da superfície de alumina com óxidos de metais alcalino-terrosos usando o método do precursor polimérico para aplicação em catálise**. *Cerâmica*, v. 60, p. 154-159, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0366-69132014000100021>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- MARTINS, T. S. et al. **Cério: propriedades catalíticas, aplicações tecnológicas e ambientais**. *Química Nova*, v. 30, n. 8, p. 2001-2006, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000800035>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- MEHER, L. C. et al. **Technical aspects of biodiesel production by transesterification—a review**. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, v. 10, n. 3, p. 248-268, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rser.2004.09.002>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- MELO, D. de. **Síntese de derivados do bisabolol através de reações de heterociclicização intermolecular por calcogenetos de organela**. Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstreams/0ee7f8e9-fe3c-483b-8a22-e006532b47e6/download>. Acesso em: 17 jul. 2023.
- MORRISON, R. T.; BOYD, R. N. **Química orgânica**. 3. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1973.
- NASCIMENTO, W. DA C. L. do et al. **Estudo teórico e experimental da transesterificação do óleo de babaçu com álcool α -bisabolol**. 2022. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2022. Disponível em: <https://tede.bc.ufma.br/jspui/handle/tede/tede/3914>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- NOVAES, L. da R. **Potencialização das atividades biológicas através de modificações estruturais do α -Bisabolol**. Dissertação (Mestrado), Universidade de São Paulo, Lorena, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/D.97.2013.tde-08102013-101325>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- PAVIA, D. L. et al. **Introdução à espectroscopia**. Cengage Learning, 2010.
- PERUZZO, F. M.; CANTO, E. L. do. **Química na Abordagem do Cotidiano**. 4. ed. São Paulo: Moderna, 2006. v. Química Orgânica.
- RÖNNBACK, R. et al. **Development of a kinetic model for the esterification of acetic acid with methanol in the presence of a homogeneous acid catalyst**. *Chemical Engineering Science*, v. 52, n. 19, p. 3369-3381, 1997.

- ROTTINI, M. M. et al. **In vitro evaluation of (-)- α -bisabolol as a promising agent against *Leishmania amazonensis*.** *Experimental Parasitology*, v. 148, p. 66-72, Jan. 2015. DOI: 10.1016/j.exppara.2014.10.001. Acesso em: 15 fev. 2023.
- SANTOS, L. K.; CESTARI, A. **Aluminato de Potássio: Um Catalisador Sintético e Reutilizável para Uso na Produção de Biodiesel.** *Revista Virtual de Química*, v. 6, n. 4, p. 1021-1032, 2014. DOI: 10.5935/1984-6835.20140064. Acesso em: 15 fev. 2023.
- SCHILCHER, H. et al. **Active chemical constituents of *Matricaria chamomilla* L. syn. *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert.** *Chamomile Industrial Profiles*, 1. ed., p. 55-76, 2005.
- SCHWARTZ, M. A.; SWANSON, G. C. **Stereospecific syntheses of the diastereomeric (+-)- α -bisabolols. A caveat on the assignment of stereochemistry to natural. α -bisabolol.** *The Journal of Organic Chemistry*, v. 44, n. 6, p. 953-958, 1979. DOI: 10.1021/jo01320a013. Acesso em: 15 fev. 2023.
- SILVA, A. P. et al. **Antitumor activity of (-)- α -bisabolol-based thiosemicarbazones against human tumor cell lines.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 45, p. 2987-2993, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.03.026>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- SILVERSTEIN, R. M. et al. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos.** 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, p. 67-78, 2007.
- SKORODUMOVA, N. V. et al. **Electronica, bonding and optical properties of CeO₂ and Ce₂O₃ from first principles.** *Physical Review B*, Göteborg, v. 64, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.64.115108>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- SMITH, M. B. **March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure.** 7th ed. John Wiley & Sons, 2013.
- SNYDER, L. **High-performance liquid chromatography**, 3. ed. New York, 1983.
- SOLOMONS, T. W. G. et al. **Vol2**, 12th ed., 2016.
- SOMORJAI, A.; YIMIN, L. **Surface Chemistry and Catalysis.** *Journal of Catalysis*, v. 216, n. 1, p. 54-65, 2003.
- TANINI, S. et al. **When testosterone needs to be contrasted: a preliminary study of scar prevention in transmen top surgery with an innovative galenic preparation.** *Aesthetic Plastic Surgery*, v. 44, p. 1006-1013, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01678-2>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- VAN PUTTE, P. L. **Mandelic acid and urinary tract infections.** *Antonie van Leeuwenhoek*, v. 45, n. 4, p. 622-623, 1979. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00403669>. Acesso em: 15 fev. 2023.

VICHNEWSKI, W. et al. **Sesquiterpene lactones and other constituents from *Eremanthus Seidelii*, *E. Goyazensis* and *Vanillosmopsis Erythropappa***. *Phytochemistry*, v. 28, p. 1441-1451, 1989. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)97763-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)97763-X). Acesso em: 15 fev. 2023.

WINCKLER, F. L. **Ueber die Zersetzung des Calomels durch Bittermandelwasser, und einige Beiträge zur genaueren Kenntniss der chemischen Zusammensetzung des Bittermandelwassers.** 1831. Disponível em: <https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=chi.095493840&view=1up&seq=396>. Acesso em: 22 ago. 2023.

XU, ZHE et al. **Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome.** *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 8, n 4, p. 420-422, 2020.

ANEXOS

Cálculos teóricos para a Reação não catalisada

Cálculos da energia de ativação em uma temperatura de 383 k, utilizando a equação de Equação de Van't Hoff.

Dados:

$$\Delta G^{\circ}_{\text{total}} = 0,88 \text{ kcal/mol a } 25^{\circ}\text{C} \implies 3681,92\text{J}$$

$$\Delta H = 1,1295 \text{ kcal/mol} \implies 4725,528\text{J}$$

$$R = 8,31\text{J}$$

$$K_1 = 298,15 \quad K_2 = 383,15$$

$$\Delta G = -RT \cdot \ln K$$

$$\Delta G_{1(298,15)} = -RT \cdot \ln K_{1(298,15)}$$

$$3681,92\text{J} = -8,31\text{J} (298,15) \cdot \ln K_1$$

$$\ln K_1 = \frac{-3681,92\text{J}}{-2477,62\text{J}}$$

$$\ln K_1 = 1,48\text{J}$$

$$\frac{\ln K_2}{K_1} = \frac{\Delta H}{R} \left[\frac{1}{T_{1(298,15)}} - \frac{1}{T_{2(383,15)}} \right]$$

$$\frac{\ln K_2}{K_1} = \frac{4725,828\text{J}}{8,31\text{J}} \cdot \frac{383,15 - 298,15}{298,15 \cdot 383,15}$$

$$\frac{\ln K_2}{K_1} = 568,69\text{J} \cdot \frac{85}{114236,17}$$

$$\frac{\ln K_2}{K_1} = 568,69\text{J} \cdot 7,44$$

$$\ln K_2 = 0,4231\text{J} \cdot \ln K_1 1,48\text{J}$$

$$\ln K_2 = 0,626188\text{J}$$

$$\Delta G_{2(383,15)} = -R (383,15) \cdot \ln K_{2(383,15)}$$

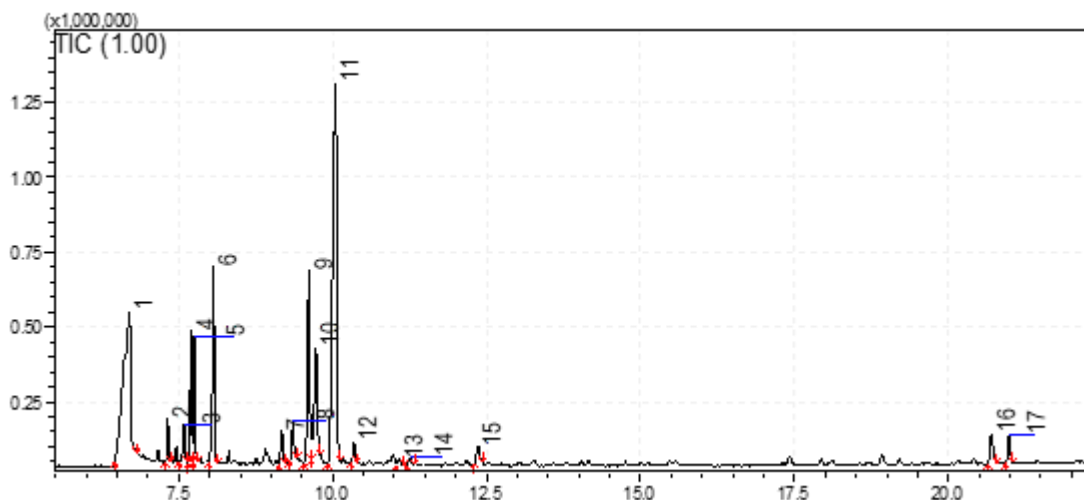
$$\Delta G_2 = - (8,31\text{J}) (383,15) \cdot \ln K_2 0,626188\text{J}$$

$$\Delta G_2 = -1993,76\text{J}$$

Matriz de planejamento fatorial 2³.

Variáveis Independentes				
Ensaio	Temperatura (°C)	Catalisador (%)	Razão Molar	Rendimento (%)
1	135	5	1:1	1.74
2	135	5	1:1	1.21
3	141	7	1:2	20.87
4	125	11	1:2	11.50
5	125	2,8	1:2	1.67
6	125	7	1:3	11.27
7	115	5	1:1	4.78
8	115	10	1:3	9.79
9	108	7	1:2	7.27
10	115	10	1:1	5.18
11	125	7	1:2	11.36
12	135	10	1:3	16.65
13	115	5	1:3	10.42
14	135	10	1:1	11.95
15	125	7	1:0,3	7.00
16	125	7	1:2	9.09

Cromatograma da reação do planejamento R16



PICO	RT	ÁREA	AREA%	COMPOSTOS – BIBLIOTECA DO EQUIPAMENTO - NIST08
1	6.707	3953485	21.55	Mandelic acid Benzeneacetic acid, .alpha.-hydroxy
2	7.322	245123	1.34	Benzene, 1-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-4-methyl- \$\$.alpha.-Curcumene
3	7.589	292180	1.59	cis-.alpha.-Bisabolene
4	7.700	784062	4.27	.beta.-Bisabolene
5	7.752	772142	4.21	2-Propenoic acid, 3-(2,2,6-trimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-1-yl)-, methyl ester
6	8.066	1527787	8.33	Levomenol
7	9.172	276044	1.50	Benzenebutanoic acid, 2,5-dimethyl-, methyl este
8	9.354	302697	1.65	Benzenebutanoic acid, 2,5-dimethyl-, methyl este
9	9.614	1747412	9.53	.alpha.-Bisabolol oxide B
10	9.729	1254944	6.84	Levomenol
11	10.046	5924876	32.30	.alpha.-Bisabolol
12	10.348	169344	0.92	4,8-Decadienoic acid, 2-acetyl-5,9-dimethyl-, ethyl ester
13	11.071	75370	0.41	Bisabolol oxide A
14	11.254	76258	0.42	Bisabolol oxide A
15	12.360	198566	1.08	.alpha.-Bisabolol
16	20.695	353751	1.93	cis-.alpha.-Bisabolene
17	20.984	268153	1.46	Di-epi-.alpha.-cedrene

Espectro do Infravermelho do Alfa-bisabolol

