

Universidade Federal de Minas Gerais  
Instituto de Ciências Exatas  
Departamento de Química

Rafael Alves Martins

**CATÁLISE NA VALORIZAÇÃO DE PRODUTOS NATURAIS VIA PROCESSO  
*ONE-POT*: SÍNTESE DE NOPOL E SEU ACETATO A PARTIR DO  $\beta$ -PINENO  
E ACETILAÇÃO/CLORAÇÃO DO  $\beta$ -CITRONELOL**

Belo Horizonte  
2020

UFMG/ICEx/DQ. 1420

D. 768

Rafael Alves Martins

**CATÁLISE NA VALORIZAÇÃO DE PRODUTOS NATURAIS VIA PROCESSO  
ONE-POT: SÍNTESE DE NOPOL E SEU ACETATO A PARTIR DO  $\beta$ -PINENO  
E ACETILAÇÃO/CLORAÇÃO DO  $\beta$ -CITRONELOL**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências - Química

Orientadora: Prof. Dra. Elena Vitalievna Goussevskaia

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Eliezer Alberto.

Belo Horizonte

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



**"Catálise Na Valorização de Produtos Naturais Via Processo One-pot: Síntese de Nopol e Seu Acetato A Partir do B-pineno e Acetilação/cloração do B-citronelol"**

**Rafael Alves Martins**

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

**Profa. Elena Vitalievna Goussevskaia - Orientadora**  
UFMG

**Prof. Eduardo Eliezer Alberto - Coorientador**  
UFMG

**Prof. Guilherme Ferreira de Lima**  
UFMG

**Profa. Leticia Regina de Souza Teixeira**  
UFMG

Belo Horizonte, 20 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Elena Vitalievna Goussevskais**, Professora do Magistério Superior, em 20/11/2020, às 12:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Ferreira de Lima**, Membro de comissão, em 20/11/2020, às 12:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leticia Regina de Souza Teixeira**, Membro, em 20/11/2020, às 12:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Eliezer Alberto**, Professor do Magistério Superior, em 20/11/2020, às 12:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0415472** e o código CRC **8A05692C**.

Ficha Catalográfica

M379c Martins, Rafael Alves  
2020 Catálise na valorização de produtos naturais via  
D processo one-pot [manuscrito] : síntese de nopol e seu  
acetato a partir do  $\beta$ -pineno e acetilação/cloração do  
 $\beta$ -citronelol / Rafael Alves Martins. 2020.  
111 f. : il.

Orientadora: Elena Vitalievna Goussevskaia.  
Coorientador: Eduardo Eliezer Alberto.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de  
Minas Gerais - Departamento de Química.  
Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica - Teses. 2. Terpenos - Teses.  
3. Cloração - Teses. 4. Produtos naturais - Teses. 5.  
Catálise - Teses. 6. Catalisadores - Teses. 7. Química  
ambiental - Teses. I. Goussevskaia, Elena Vitalievna,  
Orientadora. II. Alberto, Eduardo Eliezer,  
Coorientador. III. Título.

CDU 043

Elaborada por Sérgio Ferreira da Silva - CRB6-2719.

*À Mãe daquele que É.*

## Agradecimentos

Bate o peito em simples ritmo de gratidão. Afinal, nada se obtêm sozinho e nada se faz por nada. E então chora a solidão de não saber o fim da razão. Mas sabe-se que nada há para a gratidão do que chorar o início da solução. Há muitos seres que clamam pela maior e grata percepção e porque não os honrar com uma grande saudação? O maior dos seres, que apenas É e sempre será o próprio ser, não merece apenas uma linha tola em um parágrafo mínimo, mas a vida por completo. Ele, em três Pessoas, toma para si a Natureza, não a divide, mas É. E a nós? Eleva-nos e faz-nos ser no Ser. Existem outros seres que, agora a nível natural, dividem, aí sim, a natureza habitual. Tantos nomes e tantos fatos, tantos encontros e tantos desencontros. Não importa, porque, no fim das contas, somos todos para um todo e de coração em coração vamos transmitindo aquilo que passa pelas vias da vida, relacionados ou não, mas unidos no rio que flui e encontra seu final. E por quê? Porque buscar pelo fim sem nem mesmo conhecer o começo? E quem disse que o começo não é para ser conhecido? Talvez não compreendido, mas sim em ritmo de gratidão, há espaço para o desbravamento de olhares e, enfim, a saudação. Quanto aos nomes, todos os têm? Sim e não. Alguns passaram sem se ver, pousaram como as gaivotas que buscam por seu alimento e logo alçaram voo novamente saindo do mar terrestre e indo ao mar celeste. Outros, sim, outros, passaram e deixaram grandes recordações. E os nomes? Esses sim têm grandes identidades, olhares, jeitos, traços e saboreiam com os lábios os grandes desastres e os grandes amores de uma vida bem vivida. A vocês, agradeço e também dedico essa produção que é sim, científica, mas que parte da alma por uma grande razão:

A Deus, por Ser.

À Mãe de Deus, *Sedes sapientiæ*.

Aos meus pais, Daniele e Maurílio, por serem grande exemplo e por sempre terem feito tudo para que eu me eu me confunda ao Tudo. Amo-vos.

Aos meus irmãos corajosos, que a cada dia me ensinam a ser menos no Mais: Leandro, Felipe, Maurício, Leo, Habib, Henrique, Renata, Tomás, Heverton,

Max, Diego, Crisinho, Galbinho, Luís, Thiaguito, Toninho, Waltinho, Luiz Felipe, Luiz Cipriano, Lucas Amaral, Rapha, Ulisses, Gigio, Vinícius, Azarias, Vanso, Mário, Igor, Jones, Rafael, Samuel, Ricardo, Amilton, Harley, Marcelo, João, Lucas P., Padre Cris e tantos outros que fazem parte dessa grande família. O amor de Cristo nos uniu. And, certainly, to the brothers abroad: Brian, Angel, Jason, Henri and all the others around the world.

Aos meus familiares que tanto me suportam, em especial: Edilson, Giselia, Marli, Nanci, Rodrigo, Salomé, Zeisa e a todos meus primos e primas.

Aos meus avós, pela grande e linda família: Aurora (in memoriam), Argemiro, Maria e Pedro.

Aos meus queridos amigos que também tanto me ensinam: Aline, Mari, Tati e Valtair. E em especial, a Júlia e Nayara que auxiliaram também nesse período atribulado.

Aos meus queridos colegas e amigos de laboratório: Alexandra, Amanda, Amanda Loira, Carlichá, Gabriel, Kelley, Leonildo, Mileny, Maíra, Tamires, Ricardo, Jesús, Raíssa, Luiza, Cassia, Adelson, Artur, Gabriel M., Lucas, Vinícius e Fábio.

Às colaborações: Alix, Leandro e Patrícia.

À minha querida mãe de laboratório, Rafa, por tanto ter me ensinado, ajudado, acompanhado e por toda paciência em todos esses anos. Esse trabalho não seria possível sem você.

À Núbia, pelo seu empenho, dedicação e auxílio também na construção desse trabalho.

Ao meu coorientador, Eduardo, que tão gentilmente aceitou esse posto e muito me ensinou.

À minha orientadora, Elena, que tanto me ensinou e acolheu durante muitos anos em seu laboratório. Minha eterna gratidão a essa mulher de enorme coração.

Ao MUR, especialmente ao GPP UFMG, por tanto apoio e amizade. Cito: Emily, Tobias, Jaime, Valcimar, Marcela e Hudson, e agradeço a todos os outros por tantos anos de cumplicidade. À UFMG, essa casa de grandes batalhas e vitórias e que agora me serve para término de um grande ciclo em minha vida.

A todos os professores que de forma brilhante contribuíram para minha formação na Universidade, em especial: Ana, Dayse, Lucienir, Simone, Willian Rocha, Isabel, Elene e Rochel.

“Rossetti makes the remark somewhere, bitterly but with great truth, that the worst moment for the atheist is when he is really thankful and has nobody to thank. [...] The great painter boasted that he mixed all his colours with brains, and the great saint may be said to mix all his thoughts with thanks. All goods look better when they look like gifts.”

G. K. Chesterton, St. Francis of Assisi.

*“Que a tua vida não seja uma vida estéril. - Sê útil. - Deixa rasto. - Ilumina com o resplendor da tua fé e do teu amor. Apaga, com a tua vida de apóstolo, o rasto viscoso e sujo que deixaram os semeadores impuros do ódio. - E incendeia todos os caminhos da terra com o fogo de Cristo que levas no coração.”*

São Josemaría Escrivá, Caminho. Cap. 1, Ponto 1.

## Sumário

Capítulo 1:.....	20
<i>Introdução geral</i> .....	20
1. Introdução Geral .....	21
1.1. Compostos de origem natural: Terpenos .....	21
1.2. O meio ambiente .....	27
1.3. Solventes verdes .....	30
1.4. A catálise .....	35
Capítulo 2:.....	39
<i>Objetivos gerais</i> .....	39
2.    Objetivos Gerais.....	40
Capítulo 3:.....	41
<i>Metodologia</i> .....	41
3.    Metodologia.....	42
3.1. Síntese e caracterização do catalisador de heteropoliácido ....	42
3.2. Síntese e caracterização dos catalisadores de estanho .....	42
3.3. Testes catalíticos .....	43
Capítulo 4:.....	48
<i>Cloração e acetilação do <math>\beta</math>-Citronelol catalisadas por heteropoliácidos..</i>	48
4. Cloração e acetilação do $\beta$ -citronelol catalisadas por heteropoliácidos	
49	
4.1.    Objetivos específicos .....	49
4.2.    Introdução.....	49
4.3.    Síntese dos compostos a partir do $\beta$ -Citronelol .....	52
4.4.    Conclusão.....	69
Capítulo 5:.....	70
<i>Síntese de nopol e seu acetato via reação de Prins utilizando catalisadores de estanho.....</i>	70

<b>5. Síntese de nopol e seu acetato via reação de Prins utilizando catalisadores de estanho.....</b>	<b>71</b>
<b>5.1. Objetivos específicos .....</b>	<b>71</b>
<b>5.2. Introdução.....</b>	<b>71</b>
<b>5.3. Resultados e discussão .....</b>	<b>76</b>
<b>5.3.1. Síntese do nopol .....</b>	<b>76</b>
<b>5.3.2. Síntese do acetato de nopol.....</b>	<b>82</b>
<b>5.4. Conclusão.....</b>	<b>93</b>
<b>Capítulo 6:.....</b>	<b>95</b>
<b><i>Referências</i> .....</b>	<b>95</b>
<b>6. Referências.....</b>	<b>96</b>
<b>Capítulo 7:.....</b>	<b>106</b>
<b><i>Anexos</i> .....</b>	<b>106</b>
<b>7. Anexos.....</b>	<b>107</b>

## Resumo

Com objetivo de agregar valor aos produtos de origem natural, foram desenvolvidos processos catalíticos que envolvem a realização de reações em um único procedimento (processo *one-pot*). Como substratos foram utilizados o  $\beta$ -citronelol e  $\beta$ -pineno. A partir do  $\beta$ -citronelol foi obtido um produto clorado e, em um processo *one-pot*, um produto clorado e acetilado. O  $\beta$ -pineno foi utilizado para síntese do nopol e, por meio de um processo *one-pot*, do acetato de nopol. Nopol e seu acetato são almeçados pela indústria de fragrâncias e cosméticos devido às propriedades organolépticas desses compostos. Os compostos derivados do  $\beta$ -citronenol podem ser utilizados como intermediários em síntese orgânica, como na produção de aldeídos. Baseado nos princípios da química verde, catalisadores e solventes verdes foram empregados em tais reações. Nos processos de cloração/acetilação do  $\beta$ -citronelol, o heteropoliácido suportado em sílica (20%  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ ) foi utilizado como catalisador. Os heteropoliácidos oferecem grandes vantagens frente aos ácidos minerais, como a baixa toxicidade, fácil armazenamento e utilização, que derivam de propriedades, como de serem pouco corrosivos. Além disso, em certos meios reacionais, os heteropoliácidos podem ser utilizados como catalisadores heterogêneos, facilitando seu reuso e separação do meio reacional. Catalisadores de estanho,  $\text{Sn}/\text{SiO}_2$  e  $\text{Sn}/\text{MCM-41}$ , foram empregados nos processos de obtenção do nopol e acetato de nopol a partir do  $\beta$ -pineno. O estanho é um metal amplamente disponível no Brasil.  $\text{Sn}/\text{MCM-41}$  se mostrou mais eficaz comparando com  $\text{Sn}/\text{SiO}_2$ . Dimetilcarbonato, dietilcarbonato, carbonato de propileno, anisol, metilisobutilcetona e metiletilcetona foram utilizados como solventes nessas reações, todos sendo considerados solventes ambientalmente amigáveis. O composto clorado derivado do  $\beta$ -citronelol foi obtido com rendimento de 91% em dimetilcarbonato e o produto clorado/acetilado com rendimento de 82% em dietilcarbonato. Resultados também promissores foram alcançados na síntese de produtos derivados do  $\beta$ -pineno: o nopol foi obtido com rendimento de 94% em dimetilcarbonato e o acetato de nopol com rendimento de 85% em carbonato de propileno.

## Abstract

Aiming to add value to natural products, several catalytic one-pot processes were developed by performing various chemical reactions in the same reactor via a single manipulation procedure.  $\beta$ -Citronelol and  $\beta$ -pinene were used as the substrates in these processes. Chlorinated and chlorinated/acetylated derivatives were obtained from  $\beta$ -Citronelol.  $\beta$ -Pinene was used to synthesize nopol and nopol acetate. Due to pleasant organoleptic characteristics, nopol and nopol acetate are widely desired by industry as flavor ingredients in cosmetic and fragrances products. The compounds derived from  $\beta$ -Citronelol can be used as intermediates in organic synthesis, *e.g.*, for the production of aldehydes. Following the green chemistry principles, catalysts and green solvents were employed in these reactions. In the chlorination processes, the Keggin serie heteropoly acid supported in silica (20%  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ ) was employed as the catalyst. The use of these compounds offers great advantages for the process sustainability due to their low toxicity and non-corrosive properties. In certain reaction media, heteropoly acids can be used as heterogeneous catalysts which makes easy their recovering and reusing. In the synthesis of nopol and nopol acetate the tin containing materials,  $\text{Sn}/\text{SiO}_2$  and  $\text{Sn}/\text{MCM-41}$ , were used as the catalysts.  $\text{Sn}/\text{MCM-41}$  demonstrated better catalytic performance as compared to  $\text{Sn}/\text{SiO}_2$ . Dimethylcarbonate, diethylcarbonate, propylene carbonate, anisole, methylisobutylketone and methylethylketone were used as solvents in these reactions, being all considered as environmentally friendly green solvents. The chlorinated and chlorinated/acetylated derivatives of  $\beta$ -Citronelol were obtained in 91 and 82% yields, respectively, in diethylcarbonate or dimethylcarbonate solutions. Nopol was obtained in 94% yield in dimethylcarbonate, whereas nopol acetate in 85% yield in propylene carbonate.

## Lista de figuras

<b>Figura 1</b> - Rotas para produção dos precursores dos compostos terpênicos, IPP e DMAPP. ....	22
<b>Figura 2</b> - Terpenos (a- $\beta$ -pineno, b- limoneno e c- mirceno) e terpenóides (d- $\beta$ -citronelol, e- eucaliptol e f- carvona). ....	22
<b>Figura 3</b> - Distribuição do valor em dólares norte-americanos da importação de óleos essenciais no ano de 2018. (United Nations International Trade Statistics Database, 2020) .....	23
<b>Figura 4</b> - Distribuição do valor em dólares norte-americanos da importação de óleos essenciais no ano de 2018. (United Nations International Trade Statistics Database, 2020) .....	24
<b>Figura 5</b> - Preço por quilo (USD/kg) do óleo essencial, importado pelo Brasil dos EUA, Suíça e França e exportado do Brasil para os EUA, Suíça e França no período de 2015 a 2019. (Da & Economia, Indústria, 2020) .....	25
<b>Figura 6</b> - Número de publicações realizadas no assunto de óleos essenciais, no período dos anos de 1950 a 2019, para o mundo e para o Brasil. (Elsevier - SCOPUS, 2020).....	26
<b>Figura 7</b> - Número de publicações totais nos termos de óleos essenciais para cada país relacionado. (Elsevier - SCOPUS, 2020 (Elsevier - SCOPUS, 2020)).....	27
<b>Figura 8</b> - Estruturas dos compostos: a - DMC, b - DEC, c - CP, d - Anisol, e - MIC e f - MEC.....	32
<b>Figura 9</b> - Estrutura do HPW ( $H_3PW_{12}O_{40}$ ).....	37
<b>Figura 10</b> - Cromatógrafo a gás - Shimadzu 17A.....	45
<b>Figura 11</b> - Cromatógrafo a gás acoplado a espectrometria de massas, Shimadzu QP 2010-Plus. ....	46
<b>Figura 12</b> - Oxidação alílica via halogenação e substituição com TEMPO (esquema adaptado de (Inokuchi & Kawafuchi, 2004)). ....	50
<b>Figura 13</b> - Oxidação alílica via cloração do geraniol; adaptado: (Boualy et al., 2016). ....	51
<b>Figura 14</b> - Fontes de cloro: cloramina-T, 1,2-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH), ácido tricloroisocianúrico (TCCA) e N-clorosuccinimida (NCS).....	52

<b>Figura 15</b> - Sistema one-pot partindo-se do $\beta$ -citronelol para a formação de <b>P2</b> (caminho <b>a</b> ); Sistema para formação de <b>P3</b> , clorado do $\beta$ -citronelol (caminho <b>b</b> ); <b>P1</b> - Acetato de $\beta$ -citronelol. ....	53
<b>Figura 16</b> - Gráfico que relaciona rendimento (%) para <b>P2</b> com relação ao tempo (h): efeito da quantidade do catalisador (exp. 1, 2 e 3 - <b>Tabela 3</b> )... 56	56
<b>Figura 17</b> - Gráfico que relaciona o rendimento das reações one-pot pelo tempo, em solventes verdes (exp. 2, 3 e 4 - <b>Tabela 4</b> ). ....	59
<b>Figura 18</b> - Avaliação da influência da quantidade de catalisador na reação de cloração do $\beta$ -Citronelol em DEC (exp. 1 e 2 - <b>Tabela 5</b> ).....	62
<b>Figura 19</b> - Rendimento por tempo para as reações de cloração do $\beta$ -Citronelol em diferentes solventes verdes. (exp. 3, 5, 6 ,7 ,8 e 9 - <b>Tabela 5</b> ). .	63
<b>Figura 20</b> - Mecanismo de formação do produto 3 ( <b>P3</b> ).....	65
<b>Figura 21</b> - Mecanismo proposto para a formação de <b>P1</b> e <b>P2</b> .....	68
<b>Figura 22</b> - Fórmulas estruturais: ( <b>a</b> ) florol®, ( <b>b</b> ) doremox® e ( <b>c</b> ) óxido de rosa. ....	72
<b>Figura 23</b> - Reação de condensação de Prins entre $\beta$ -pineno ( <b>1</b> ) e formaldeído ( <b>3</b> ), o qual deriva do paraformaldeído ( <b>2</b> ), para a produção do nopol ( <b>4</b> ). ....	73
<b>Figura 24</b> - Influência da quantidade de catalisador Sn/MCM-41 na velocidade da reação (exp. 1 e 2 Tabela 6). ....	79
<b>Figura 25</b> - Influência da natureza do catalisador na reação de formação do nopol. (exp. 1 e 3 - Tabela 6). ....	80
<b>Figura 26</b> - Modelo reacional bimolecular de Langmuir-Hinshelwood (L-H). ....	82
<b>Figura 27</b> - Síntese one-pot do acetato de nopol ( <b>5</b> ) a partir do $\beta$ -pineno ( <b>1</b> ) e paraformaldeído ( <b>2</b> ) e anidrido acético.....	84
<b>Figura 28</b> - Rendimento para o nopol: efeito da quantidade de anidrido acético no meio de reação (exp. 1, 2 e 3 – Tabela 7). ....	86
<b>Figura 29</b> – Rendimento para o acetato de nopol: efeito da quantidade de anidrido acético (exp. 1, 2 e 3 - Tabela 7). ....	87
<b>Figura 30</b> - Rendimentos para acetato de nopol: efeito dos catalisadores de estanho (exp. 2 e 4 – Tabela 7).....	88
<b>Figura 31</b> - Rendimento do acetato de nopol em diferentes solventes com a variação do tempo em horas (exp. 2 a 6 – Tabela 8). ....	91

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1</b> - Propriedades do DMC, DEC, CP e anisol. ....	34
<b>Tabela 2</b> - Área específica, volume de poros e diâmetro médio de poros BJJ dos catalisadores de estanho. ....	43
<b>Tabela 3</b> -Cloração/acetilação do $\beta$ -citronelol com N-clorosuccinimida (NCS) e anidrido acético em soluções de 1,2-dicloroetano.....	54
<b>Tabela 4</b> - Cloração/acetilação do $\beta$ -Citronelol com N-clorosuccinimida (NCS) e anidrido acético em solventes verdes.....	58
<b>Tabela 5</b> - Reações de cloração do $\beta$ -Citronelol, com NCS em solventes verdes.....	61
<b>Tabela 6</b> - Condensação de Prins entre $\beta$ -pineno e paraformaldeído, em soluções de dimetilcarbonato (DMC).....	77
<b>Tabela 7</b> – Síntese do acetato de nopol em soluções de dimetilcarbonato (DMC).....	84
<b>Tabela 8</b> - Síntese do acetato de nopol em diferentes solventes verdes. ....	89

## Lista de abreviaturas

Acetil-CoA	acetilcoenzima A
BET	Brunauer, Emmet e Teller
CED	<i>cumulative energy demand</i> (demanda energética cumulativa)
CG	cromatografia a gás
CG-EM	cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas
COMEX STAT	estatísticas de comércio exterior
COMTRADE	<i>common format for transient data exchange</i>
CP	Carbonato de propileno
DCDMH	1,2-dicloro-5,5-dimetilhidantoína
DEC	dietilcarbonato
DMC	dimetilcarbonato
DEPT	<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i> (ressonância magnética nuclear de carbono)
DHP	<i>dihidropirano</i>
DMAPP	pirofosfato de dimetila
DRX	difratometria de raios X
EI	<i>eletronic impact</i> (impacto eletrônico)
EM	espectrometria de massas
EUA	Estados Unidos da América

FID	<i>flame ionization detector</i> (detector de ionização de chamas)
GSK	GlaxoSmithKline
IFF	<i>International Flavors and Fragrances</i>
IPP	pirofosfato de isopentila
HSQC	<i>heteronuclear single quantum correlation</i>
HPA	heteropoliácido
HPW	$H_3PW_{12}O_{40}$
HPW/SiO <sub>2</sub>	$H_3PW_{12}O_{40}$ suportado em sílica
M <sup>+</sup>	íon molecular
MEC	metiletilcetona
MET	microscopia eletrônica de transmissão
MIC	metilisobutilcetona
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
POMs	polioxometalatos
RMN	<i>ressonância magnética nuclear</i>
TCCA	ácido tricloroisocianúrico
TMS	tetrametilsilano
TON	<i>turnover number</i>
XPS	<i>espectroscopia de fotoelétrons excitados por raio-X</i>

**Capítulo 1:**  
***Introdução geral***

## 1. Introdução Geral

### 1.1. Compostos de origem natural: Terpenos

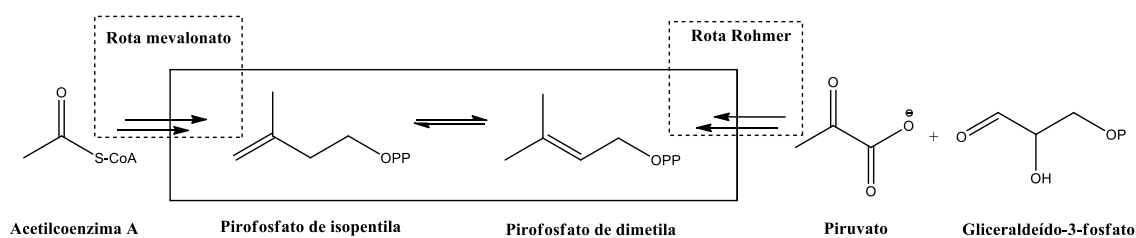
A Química pode ser compreendida como uma ciência em que, pela observação e estudo da natureza, entende-se melhor a relação da matéria com o meio em que habitamos. Ao estudar os substratos naturais, como por exemplo, os óleos extraídos de plantas, pode-se caracterizar a existência das substâncias que os compõem. Essas substâncias podem ser extraídas das plantas, de forma geral, pela técnica de arraste a vapor. (Bizzo et al., 2009)(Bizzo et al., 2009)

Os óleos essenciais podem ser extraídos de cascas, rizomas, flores, frutos etc. Os terpenos são os principais constituintes dos óleos essenciais, e esses consistem em uma classe de hidrocarbonetos naturais que ocorrem vastamente na natureza e são derivados de unidades de isopreno ( $C_5H_8$ ). (Bizzo et al., 2009; Harborne, 1998; Paduch et al., 2007)

Esses compostos podem ser sintetizados biologicamente por meio de duas rotas. A primeira rota, conhecida como rota do mavelonato, foi por bastante tempo considerada como a única forma de se obter os compostos terpênicos. Essa, (**Figura 1**) parte da acetilcoenzima A (acetil-CoA) que é convertida em IPP (pirofosfato de isopentila) e DMAPP (pirofosfato de dimetila), os quais são os precursores dos terpenos. (Paduch et al., 2007)

A segunda rota (**Figura 1**) parte do piruvato e do gliceraldeído-3-fosfato, tendo como fim também o IPP e o DMAPP. Pela combinação desses dois formam-se as diferentes classes dos terpenos. Quando esse composto é formado por apenas uma unidade de isopreno, denomina-o de hemiterpeno. Com duas unidades, monoterpeno, três unidades, sesquiterpenos, quatro unidades, diterpenos, e assim por diante, até ter-se mais de oito unidades, os quais se denominam politerpenos. (Paduch et al., 2007)

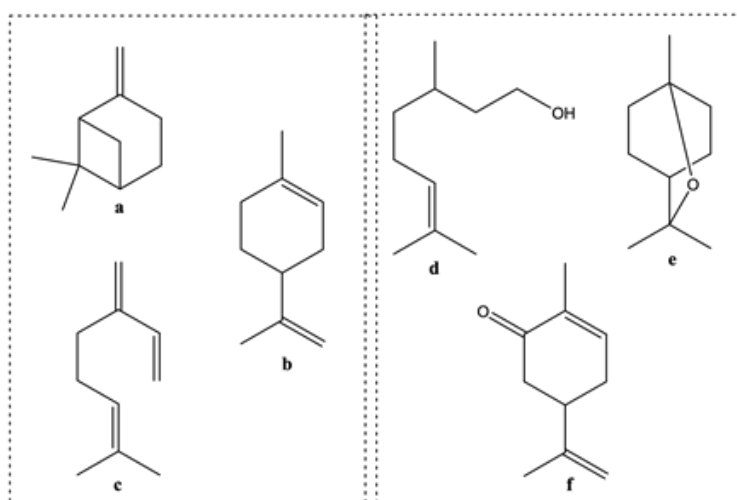
**Figura 1** - Rotas para produção dos precursores dos compostos terpênicos, IPP e DMAPP.



Além dessas estruturas dos terpenos como hidrocarbonetos, esses podem ser também compostos com funções álcool, aldeído, cetona e de compostos carbonílicos. Os terpenos que apresentam esses diferentes grupos funcionais são denominados terpenóides. A grande possibilidade de transformações químicas destes substratos naturais possibilita uma vasta aplicação desses *in natura* ou como intermediários de sínteses para diversos compostos. (Paduch et al., 2007)

Esses terpenóides foram relatados como de interesse no tratamento de diversas doenças, como câncer, malária, asma, epilepsia, etc. Além disso, apresentam atividade antifúngica, anti-inflamatória, propriedades imunomoduladoras e também atividade antimicrobiana, sendo então de grande interesse para a indústria de fármacos. Os terpenos e os terpenóides também ganharam grande visualização nas indústrias de cosméticos e alimentícia, devido as suas características organolépticas e de sabor. (Harborne, 1998; Paduch et al., 2007) Exemplos de terpenos e terpenóides são representados na **Figura 2**.

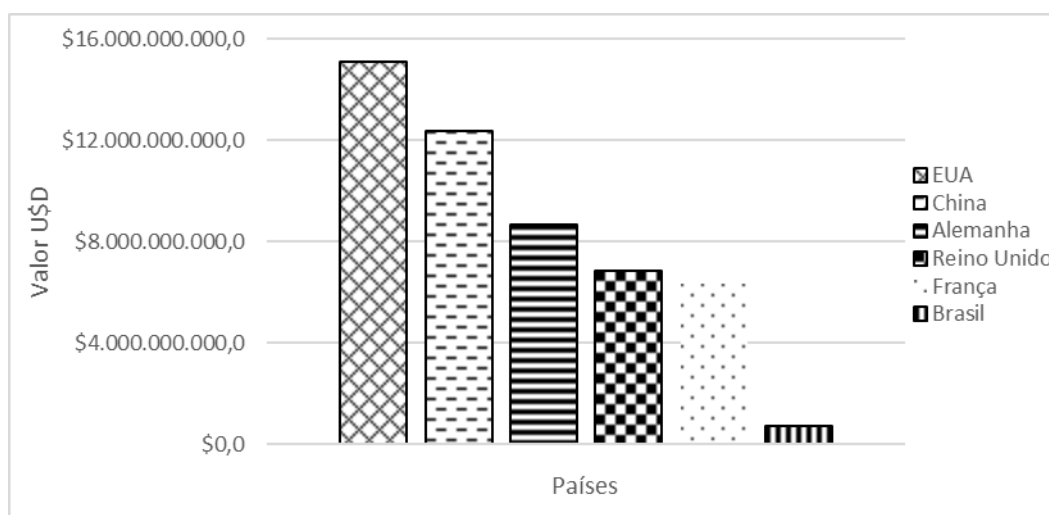
**Figura 2** - Terpenos (a-  $\beta$ -pineno, b- limoneno e c- mirceno) e terpenóides (d-  $\beta$ -citronelol, e- eucaliptol e f- carvona).



O Brasil tem grande representatividade na exportação de óleos essenciais, juntamente com países como a China, Indonésia e Índia. A produção de óleos essenciais no Brasil tem como expoente os óleos essenciais cítricos, os quais são produtos secundários obtidos da indústria de sucos. Além dos óleos cítricos, o Brasil também produz ou já produziu os óleos de pau-rosa, sassafrás, lima destilada e menta. (Bizzo et al., 2009)

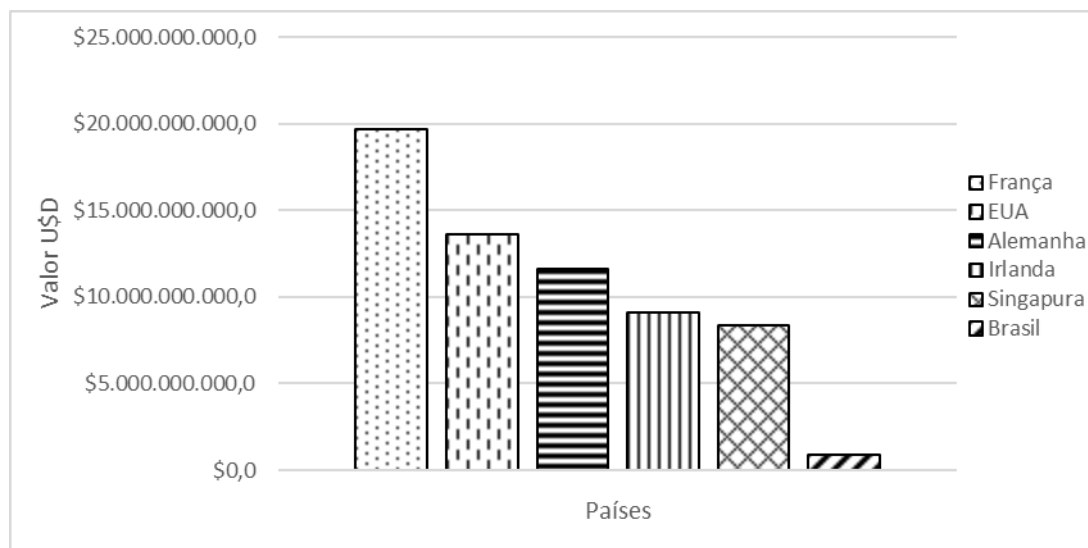
A nível mundial, como pode-se observar na **Figura 3**, o Estados Unidos e a China, no ano de 2018, dominaram o mercado de importações dos óleos essenciais, seguidos por Alemanha, Reino Unido, França e em uma posição bastante inferior, o Brasil.

**Figura 3** - Distribuição do valor em dólares norte-americanos da importação de óleos essenciais no ano de 2018. (United Nations International Trade Statistics Database, 2020)



Já para o quadro de exportações, o cenário não foi muito diferente. França assumiu a liderança, com cerca de quase 20 trilhões de dólares, seguida pelos Estados Unidos, Alemanha, Irlanda e Singapura. Novamente, o Brasil se relaciona nos dados com um valor de comercialização muito abaixo dos demais países (**Figura 4**).

**Figura 4** - Distribuição do valor em dólares norte-americanos da importação de óleos essenciais no ano de 2018. (United Nations International Trade Statistics Database, 2020)



Pelo COMTRADE (*Common Format for Transient Data Exchange - United Nations International Trade Statistics Database*), portal pelo qual foram retirados os dados contidos nos gráficos (**Figuras 3 e 4**), não foi possível se ter acesso às quantidades exportadas e importadas por esses respectivos países. (United Nations International Trade Statistics Database, 2020)

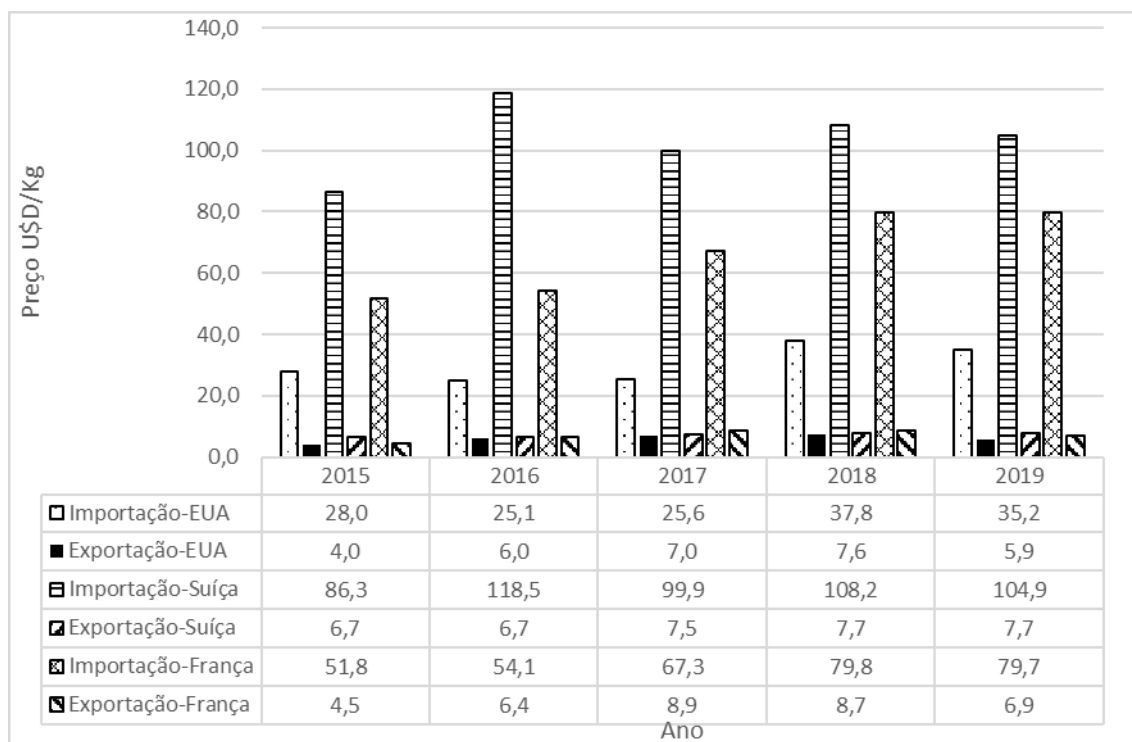
O COMEX STAT, consiste em uma base de dados brasileira, criada pelo Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços para ceder informações estatísticas sobre o comércio exterior do Brasil. Por esse, foi possível, além de se observar os valores finais das transações de comércio dos óleos essenciais, ainda visualizar as quantidades exportadas e importadas de tais óleos. (Da & Economia, Indústria, 2020)

Na **Figura 5**, relaciona-se um gráfico em que se constam os valores por quilo de óleo essencial (U\$S/kg), tanto da importação quanto da exportação, com relação ao Brasil, dos anos de 2015 a 2019. Ao avaliar-se este gráfico, nota-se um problema de nível econômico grave: todas as maiores exportações feitas pelo Brasil (para EUA, Suíça e França) possuem valor em dólares por quilo do óleo brasileiro muito inferior ao valor dos óleos importados desses países.

Ou seja, no Brasil, há um grande déficit econômico relacionado ao valor dos óleos essenciais nacionais, que podem chegar a custar cerca de dezoito vezes menos que o valor cobrado por outros países. Bizzo e colaboradores

destacam o que parece ser a justificativa para esse acontecimento, como: a grande falta de investimentos governamentais nesse setor, a qualidade inferior do óleo brasileiro frente aos demais, dentre outros. (Bizzo et al., 2009)

**Figura 5** - Preço por quilo (USD/kg) do óleo essencial, importado pelo Brasil dos EUA, Suíça e França e exportado do Brasil para os EUA, Suíça e França no período de 2015 a 2019. (Da & Economia, Indústria, 2020)



Isso significa que, na **Figura 5**, têm-se a consolidação das especulações que poderíamos fazer ao observar a **Figura 4** (que não continham o valor por quilo do óleo): esse déficit econômico relacionado às exportações dos óleos, está de certa forma, relacionado ao preço pelo qual o óleo brasileiro é comercializado com outros países. Nota-se então uma desvalorização bastante acentuada desse insumo nacional.

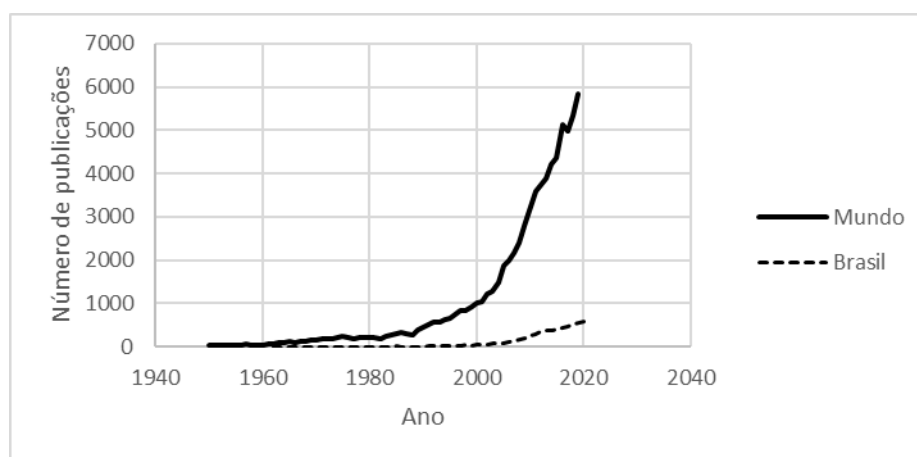
Como Bizzo salienta (Bizzo et al., 2009), para que se reverta tal situação, investimentos governamentais e a consequente melhoria na qualidade desses óleos é imperativa. Porém, não somente investir-se na melhoria da qualidade dos óleos, mas também no beneficiamento dos mesmos. Nesse beneficiamento pode-se extrair grande quantidade de compostos, como os supracitados terpenos.

Então, existem duas possibilidades de se agregar valor a esses óleos: (i) investir em processos de extração e purificação do óleo, para futura

comercialização de um produto mais atrativo no meio comercial; (ii) investir em processos de beneficiamento do óleo para a extração de compostos e, a posteriori, utilizar tais compostos em rotas para transformações químicas, para se atingir a comercialização de compostos mais atrativos, no meio industrial, por exemplo. Para que essa segunda opção seja alcançada, torna-se mais que necessário a realização de pesquisas científicas na área.

Pela base de dados da Scopus, ao pesquisar-se pelas palavras “essential oil” (óleo essencial), teve-se acesso aos dados referentes às publicações que continham esse termo. Assim, primeiramente, formulou-se com os dados obtidos, um gráfico que contém o número de publicações realizadas por ano, nessa área, tanto no Brasil quanto no mundo (**Figura 6**).

**Figura 6** - Número de publicações realizadas no assunto de óleos essenciais, no período dos anos de 1950 a 2019, para o mundo e para o Brasil. (Elsevier - SCOPUS, 2020)



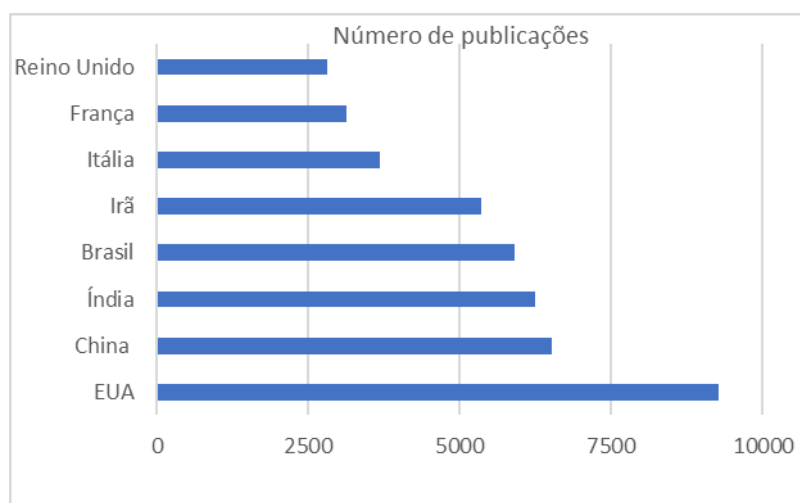
Nesse cenário, o Brasil se apresenta muito distante das publicações realizadas nesse assunto com relação ao mundo. Mas, algo interessante de se notar é que o Brasil aumentou o número de publicações desde os anos 2000, e tende a continuar crescendo. Essa perspectiva é muito positiva, uma vez que para a valorização dos óleos essenciais nacionais, os estudos e a transferência de tecnologia da academia para a indústria são de extrema importância.

Ademais, o Brasil, em números totais de publicações realizadas pelos países nesse assunto, representa aproximadamente 8% dessas publicações. Pelo gráfico a seguir (**Figura 7**), observa-se a posição do Brasil com relação ao número total de publicações (no assunto óleos essenciais) atrás dos Estados

Unidos, China e Índia, porém, a frente do Irã, Itália, França, Reino Unido e os demais países do mundo.

Tanto os EUA quanto a China, detêm de grande influência no mercado internacional pelos seus altos preços dos óleos essenciais, e isso pode ter relação com o investimento que esses países fizeram em avanços tecnológicos relacionados à pesquisa científica nesse campo.

**Figura 7** - Número de publicações totais nos termos de óleos essenciais para cada país relacionado. (Elsevier - SCOPUS, 2020 (Elsevier - SCOPUS, 2020))



E, é dessa forma que se deve também superar esse cenário de desvalorização. Sendo, então, a valorização desses óleos nacionais a melhor maneira para se superar essa grande desvalorização enfrentada pelo mercado brasileiro frente ao exterior, pode-se utilizar de processos químicos menos agressivos ao meio ambiente, empregando-se dois princípios da química verde: a catálise e os solventes verdes.

## 1.2. O meio ambiente

A natureza tem sofrido mudanças negativas derivadas da atuação progressiva e ostensiva do homem. De forma concreta, com o passar dos anos e com o aumento da industrialização, o que se observou foram grandes modificações no meio ambiente. Poluição atmosférica exacerbada causada pelos automóveis, pelas indústrias e outros meios, tendem a causar um desequilíbrio nas questões ambientais. (Francisco, 2015)

Henri Louis Le Châtelier (1850-1936), químico francês, postulou um princípio que afirma que se for imposta alguma alteração de concentração, pressão (no caso de espécies gasosas) ou temperatura em um sistema, esse, agirá de forma a reestabelecer o equilíbrio antes atingido. (Ferreira et al., 1997) Esse princípio nos leva a considerar o equilíbrio do macro-ambiente no qual vivemos. Em resposta a tantas agressões que o ser humano tem realizado no meio ambiente, a natureza parece demonstrar não conseguir reestabelecer o equilíbrio outrora atingido.

Esse equilíbrio consiste em utilizar dos recursos naturais de maneira sustentável e de forma que se preocupe com as gerações futuras. Existe, porém, grandes problemas, haja vista as diversas intervenções abruptas feitas pelo homem na natureza. Isso acaba gerando um ciclo de grandes transformações naturais, que talvez estejam ligadas à tentativa do meio ambiente em reestabelecer o equilíbrio natural descrito por Le Châtelier.

Uma das grandes preocupações atuais refere-se ao acelerado aquecimento global. Observou-se um constante aumento do nível do mar e um aquecimento climático global, que não tem uma causa certa definida, mas pode estar relacionado ao aumento na concentração dos gases do efeito estufa, como dióxido de carbono, metano etc. Esse aquecimento, tem por sua vez, influência no ciclo do carbono, que pode gerar, em níveis mais severos de desequilíbrio, diversas possibilidades de extinção de biodiversidades do Planeta. (Francisco, 2015; Nelson, 2003)

*22. Estes problemas estão intimamente ligados à cultura do descarte, que afeta tanto os seres humanos excluídos como as coisas que se convertem rapidamente em lixo. Note-se, por exemplo, como a maior parte do papel produzido se desperdiça sem ser reciclado. Custa-nos a reconhecer que o funcionamento dos ecossistemas naturais é exemplar: as plantas sintetizam substâncias nutritivas que alimentam os herbívoros; estes, por sua vez, alimentam os carnívoros que fornecem significativas quantidades de resíduos orgânicos, que dão origem a uma nova geração de vegetais. Ao contrário, o sistema industrial, no final do ciclo de produção e consumo, não desenvolveu a capacidade de absorver e reutilizar resíduos e escórias. Ainda não se conseguiu adotar um modelo circular de produção que assegure recursos para todos e para as gerações futuras e que exige limitar, o*

*mais possível, o uso dos recursos não-renováveis, moderando o seu consumo, maximizando a eficiência no seu aproveitamento, reutilizando e reciclando-os. A resolução desta questão seria uma maneira de contrastar a cultura do descarte que acaba por danificar o planeta inteiro, mas nota-se que os progressos neste sentido são ainda muito escassos.*

Nesta citação, Francisco reitera a grande necessidade de processos industriais que se preocupem não somente com os lucros do capital, mas principalmente com as gerações que um dia irão usufruir do Planeta Terra. (Francisco, 2015) E essa perspectiva não pode ser diferente nas ciências, especialmente na química, a ciência central. Diversos pesquisadores ao redor do mundo começaram a aderir ao movimento iniciado na década de 90, nos Estados Unidos, pelo ato de prevenção à poluição: a Química Verde. (Vogel, 2009)

Essa “cultura do descarte” industrial, é apenas um reflexo da sociedade como um todo e dos avanços tecnológicos observados. Um exemplo prático se encontra na grande rotatividade das gerações de *smartphones* presentes no mercado e como as pessoas são instigadas a realizar a troca dos aparelhos com menos de um ano de utilização, tudo pelo “bem” das tecnologias mais avançadas, mesmo que as diferenças dos produtos novos e velhos, sejam apenas simples detalhes estruturais.

É nesse ponto que a atenção deve ser dirigida. A mudança social deve ser iniciada na conscientização da população com relação ao meio ambiente e suas práticas de consumo, e principalmente, no meio industrial, que acaba passando por cima de diversos pontos importantes a nível social pelo “bem” capital. Segundo a agência de proteção ambiental norte-americana (*U. S. Environmental Protection Agency*), aproximadamente 123 bilhões de toneladas de resíduos industriais são gerados a cada ano nos Estados Unidos. E, cerca de mais de 40 bilhões de toneladas são de materiais tóxicos. (Nelson, 2003)

Na química, como supramencionado, desde a década de 90, existe a preocupação de empregar-se nos ensaios químicos, sistemas com menor impacto ambiental possível. Assim, a química verde tem ganhado espaço, e surge então, como uma tentativa de empregar nas rotas químicas, processos gerais menos danosos ao meio ambiente, e de forma mais objetiva, auxiliar na

diminuição ou completa eliminação de substâncias tóxicas/perigosas na manufatura, aperfeiçoamento e aplicação dos produtos químicos.

E para que esse objetivo seja alcançado, foram formulados doze princípios que servem como guia para se alcançar a sustentabilidade dentro da química. (Capello et al., 2007; Nelson, 2003; Sheldon et al., 2007) Dentre esses princípios, encontram-se: (i) os solventes verdes, visando o uso de substâncias auxiliares mais seguras; (ii) a catálise, com a utilização de catalisadores que promovam reações mais seletivas e que aumentem a eficiência do processo.

### **1.3. Solventes verdes**

Um solvente consiste em uma substância na qual se dissolvem outros compostos, e funciona como um auxiliar para que uma reação se processe. (Nelson, 2003) Os solventes constituem cerca de 80% do volume/massa total do material utilizado em uma reação química. (Gu & Jérôme, 2013) Desta forma, os solventes são os principais rejeitos gerados pelos processos industriais.

Os solventes são utilizados para auxiliar nos problemas relacionados às limitações na transferência de massa, viscosidade dos compostos empregados, auxílio no controle de reações exotérmicas, dentre outros. Por todos esses fatores a utilização de um solvente torna-se comumente imperativa. (Gu & Jérôme, 2013)

Assim sendo, na medida em que há a necessidade de se utilizar um solvente no meio reacional, espera-se que esse solvente, como principal constituinte do meio, seja o menos agressivo possível, tanto ao meio ambiente quanto às pessoas que o manipulam.

Tanto a saúde dos homens quanto a vida aquática padecem pela utilização de solventes e auxiliares tóxicos nos processos industriais. A maioria dessa poluição decorre por resíduos gerados a partir da utilização desses solventes tóxicos. Uma solução para esse problema perpassa pela substituição desses solventes agressivos ao meio ambiente por solventes mais ambientalmente amigáveis, com o sucessivo esforço de reduzir as utilizações dos mesmos. (Nelson, 2003)

Entretanto, essa substituição pode ser árdua e trabalhosa, uma vez que não existem regras para fazê-las. Cada reação terá o(s) solvente(s) específico(s) a ser(em) utilizado(s) e até então não se existe nenhum solvente universal que se aplique a todas as reações de forma igualmente satisfatória. Um exemplo a ser considerado é a água, que mesmo sendo uma substância ambientalmente amigável e com grande disponibilidade, não pode ser considerada como um bom solvente para todas as reações. (Fox, 2009; Gu & Jérôme, 2013; Nelson, 2003)

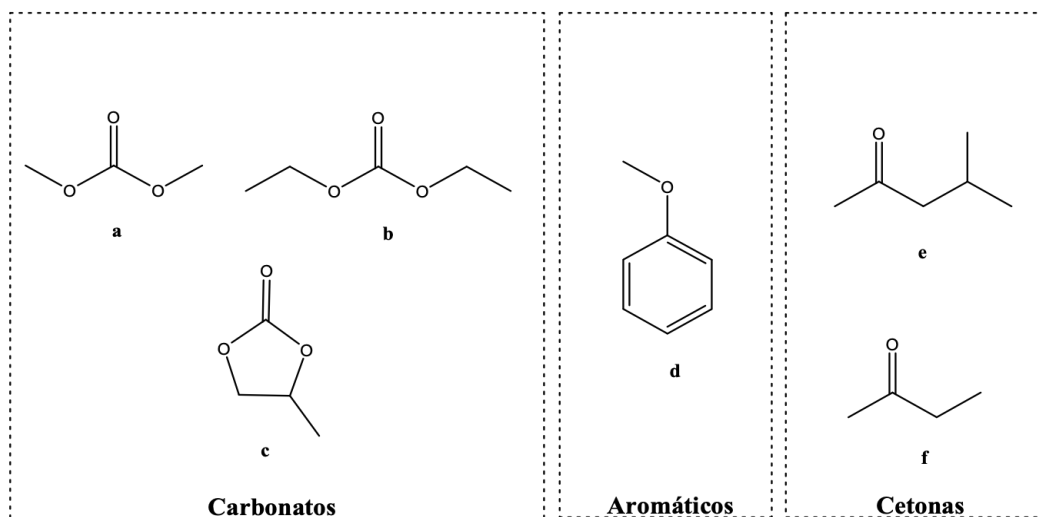
Esses solventes ambientalmente amigáveis são chamados de solventes verdes. Gu e Jérôme, inspirados pelos doze princípios da química verde, listaram doze princípios para se considerar um solvente como verde. Dentre esses doze princípios, têm-se: a disponibilidade, preço, se a substância pode ser reciclada, grau de pureza, toxicidade, biodegradabilidade, desempenho, etc. Correspondendo bem a esses princípios, pode-se considerar um solvente como sendo “verde”. (Gu & Jérôme, 2013)

De forma resumida, os solventes verdes são auxiliares reacionais que substituem os solventes convencionais perigosos e tóxicos, a fim de aumentar os rendimentos de síntese e auxiliar na redução dos impactos causados na natureza. Certamente não existe um solvente que possa atender a todos os princípios elaborados por Gu e Jérôme, mas atendendo-se a alguns, já se pode pensá-lo como uma boa alternativa para seu emprego em reações químicas. (Gu & Jérôme, 2013; Sheldon et al., 2007)

Catherine e colaboradores realizaram um estudo a respeito de quais compostos poderiam ser listados para ser utilizados como solventes verdes. Esse estudo, foi, na verdade, uma atualização e expansão de um guia de sustentabilidade de solventes gerado pela empresa farmacêutica GlaxoSmithKline (GSK). Os autores listaram em um ranking os solventes atribuindo-os pontuações em diversas áreas, como: (i) toxicidade do solvente, (ii) impacto da poluição atmosférica, (iii) dano à saúde humana, dentre outros fatores. Com esses fatores analisados, classificam-se os solventes em três faixas: verde, amarelo ou vermelho. Os verdes são os mais recomendados para utilização, os amarelos são intermediários e os vermelhos menos recomendados, frente às questões analisadas pela equipe. (Alder et al., 2016)

Dentre esses solventes verdes encontram-se diversas classes de compostos. Na classe dos carbonatos, podemos citar o dimetilcarbonato (DMC), o dietilcarbonato (DEC) e o carbonato de propileno (CP). Na classe das cetonas, a metilisobutilcetona (MIC) é classificada como verde, e a metiletilcetona (MEC) como solvente amarelo. Na classe dos aromáticos, têm-se o anisol como o único composto considerado verde. Outros exemplos são o 1-heptanol, na classe dos álcoois, e o acetato de isobutila, na classe dos ésteres. (Alder et al., 2016) Algumas estruturas dos solventes descritos são apresentadas na **Figura 8**:

**Figura 8** - Estruturas dos compostos: a - DMC, b - DEC, c - CP, d - Anisol, e - MIC e f - MEC.



Os carbonatos citados tem características bastante interessantes quando se trata da utilização dos mesmos em detrimento de outros solventes tóxicos. O DMC foi reportado como solvente de sucesso em alguns processos, como reações de metátese (Miao et al., 2008), de monometilação (Tundo et al., 2005), de isomerização (Cotta et al., 2019) e em alguns outros processos (Aricò & Tundo, 2010).

O DMC é obtido principalmente pelo processo de carbonilação oxidativa do metanol utilizando oxigênio molecular como oxidante (Delledonne et al., 1995). Esse processo envolve baixos custos, utiliza materiais de partida amplamente disponíveis (metanol e oxigênio molecular, por exemplo), e apresenta altos rendimentos, sendo que os produtos secundários são de fácil descarte (água e dióxido de carbono). (Aricò & Tundo, 2010)

O DMC apresenta baixa toxicidade, não é mutagênico, não causa irritações e possui alta biodegradabilidade. É um líquido inflamável, e tem odor que se assemelha ao etanol. Por algumas dessas e outras características, esse carbonato é considerado como um solvente verde e pode ser manuseado sem cuidados especiais. (Aricò & Tundo, 2010; Bernini et al., 2007)(Aricò & Tundo, 2010; Bernini et al., 2007)

O DEC também tem sido bastante utilizado como solvente em diversas reações. (Arockiam et al., 2009; Cotta et al., 2017, 2019). Esse, consiste em um líquido transparente e pouco tóxico. O DEC é biodegradável sofrendo hidrólise que gera produtos como o etanol e dióxido de carbono. (Dunn et al., 2002; Ma et al., 2004; D. Wang et al., 2007)

Existe uma série de rotas para a obtenção do DEC, como a carbonilação oxidativa do etanol e a fosgenação do etanol. Essas rotas sofrem com problemas relacionados à desativação do catalisador, baixos rendimentos e corrosão nos reatores. (D. Wang et al., 2007) Entretanto, diversos grupos de pesquisa têm investigado rotas alternativas para a produção deste composto valioso. Wang e colaboradores investigaram a produção de DEC a partir de uma reação catalítica partindo-se da ureia. (D. Wang et al., 2007) Dunn e colaboradores reportaram a síntese de DEC utilizando-se um processo catalítico heterogêneo, a partir do etanol e monóxido de carbono (Dunn et al., 2002). Ma e colaboradores estudaram a síntese de DEC partindo-se do monóxido de carbono e nitrito de etila utilizando catalisadores de paládio (Ma et al., 2004).

Para a produção do carbonato de propileno (CP), existem diversas possibilidades (Schäffner et al., 2010), inclusive com a utilização de rejeitos de CO<sub>2</sub>, como descrito por North (North et al., 2009) e pela reação entre dióxido de carbono e óxido de propileno (North & Omedes-Pujol, 2009).

Como solvente, o CP foi empregado por Bayardon (Bayardon et al., 2007) na síntese de cianidrina através da reação de hidrogenação assimétrica catalisada por complexos de titânio e vanádio. Por North e Omedes-Pujol foi empregado no mesmo tipo de reação, porém para a produção de outros compostos com catalisadores de ródio e irídio (North & Omedes-Pujol, 2009). Também foi utilizado nas reações de hidroformilação e metátese em sistemas bifásicos (Behr et al., 2005; Behr & Fängewisch, 2003).

O CP consiste em uma substância polar e aprótica e se assemelha em polaridade com a acetonitrila (Gardecki & Maroncelli, 1999). Possui, relativamente, baixa viscosidade e excelentes propriedades de solvatação. É uma substância com odor fraco, não corrosiva, não tóxica e biodegradável, sendo uma boa alternativa para utilização frente a outros solventes tóxicos. (Bayardon et al., 2007)

Na classe dos aromáticos, destaca-se o anisol. O anisol (um líquido incolor, com odor agradável) é inflamável e pode irritar os olhos e a pele. Em se tratando de sua aplicação como solvente, o anisol é menos polar que o tetrahidrofurano (THF) ( $\mu_{(THF)} = 1,75$ ;  $\mu_{(Anisol)} = 1,25$ ), porém, apresenta viscosidade quase duas vezes maior quando comparado com o THF ( $\eta_{(THF)} = 0,460$  cP;  $\eta_{(Anisol)} = 0,895$  cP). (Jaworski et al., 2005)

O anisol é obtido a partir de petroquímicos, mas pode ser produzido também de fontes renováveis: lignina (Bernt et al., 2016; Gillet et al., 2017) e guaiacol (Leiva et al., 2017). A utilização do anisol como solvente foi reportado com bons resultados em diversos trabalhos, como para a produção de nanofibras (Samitsu et al., 2008), reações de hidroformilação (Delolo et al., 2019) e em processos de células fotovoltaicas poliméricas (Venkatesan et al., 2014).

Na **Tabela 1** são apresentadas algumas propriedades dos solventes mencionados.

*Tabela 1 - Propriedades do DMC, DEC, CP e anisol.*

Solvente	Ponto de fusão (°C)	Ponto de ebulição (°C)	Constante dielétrica ( $\epsilon$ )	Viscosidade 25 °C (cP)	Densidade (g/cm <sup>3</sup> )
<b>DMC</b>	4,0 <sup>b</sup>	89,8 <sup>b</sup>	3,08 <sup>d</sup>	0,59 <sup>b</sup>	1,07 <sup>b</sup>
<b>DEC</b>	-43,0 <sup>b</sup>	125,8 <sup>b</sup>	2,80 <sup>d</sup>	0,75 <sup>b</sup>	0,98 <sup>b</sup>
<b>CP</b>	-48,8 <sup>b</sup>	241,8 <sup>b</sup>	64,9 <sup>a</sup>	2,50 <sup>b</sup>	1,34 <sup>b</sup>
<b>Anisol</b>	-37,5 <sup>c</sup>	153,8 <sup>c</sup>	4,33 <sup>c</sup>	0,89 <sup>c</sup>	0,99 <sup>c</sup>

Referências: <sup>a</sup>(Payne & Theodorou, 1972); <sup>b</sup>(Schäffner et al., 2010); <sup>c</sup>(Jaworski et al., 2005); <sup>d</sup>(Cotta et al., 2017).

Por fim, entre os solventes verdes na classe das cetonas destacam-se a MIC e MEC. Pela consulta realizada à literatura científica, têm-se pouco sobre

o uso dessas cetonas como solvente. Porém, pelo guia de sustentabilidade de solventes, a MIC e a MEC são consideradas como verde e amarela, respectivamente (Alder et al., 2016). Com relação à produção dessas cetonas, obteve-se informações apenas para MIC. Esses trabalhos reportam sínteses a partir da acetona e hidrogênio molecular, com: (i) catalisador de paládio e nióbio (Chen et al., 2001) e (ii) um novo catalisador de paládio (Hetterley et al., 2008).

Em grande parte desses processos relatados para a síntese de solventes verdes observa-se a importância dos compostos denominados catalisadores. E dada a sua vasta utilização, sabe-se de sua grande importância. Esses catalisadores, por sua vez, se inserem em uma grande área de estudo na química: a catálise.

#### **1.4. A catálise**

Desde tempos remotos, a catálise era utilizada nos processos de transformações químicas. A conversão do etanol a ácido acético, por exemplo, consiste em um processo catalisado pelas enzimas, as quais são denominadas de biocatalisadores. Além do sistema biológico, outro emprego desse fenômeno se dá nos automóveis. Esses possuem no escapamento um componente, chamado catalisador, que auxilia na transformação de substâncias como o monóxido de carbono (muito nocivo) em dióxido de carbono, por exemplo. (Hagen, 2006; Haynes, 2005)

De forma geral, a catálise está presente em diversos âmbitos da vida humana e animal. E essa, auxilia na manutenção do funcionamento dos sistemas biológicos e artificiais. Industrialmente, diversos processos são realizados por meio da catálise. A produção do ácido acético é um processo em escala industrial e importante a ser destacado. Nessa síntese, um catalisador solúvel de ródio é utilizado na reação de carbonilação do metanol, o qual oferece diversas vantagens como, condições de reação mais brandas, menor tempo de produção e melhores rendimentos (processo Monsanto). (Hagen, 2006)

O termo "catálise" foi introduzido em 1836 por Berzelius. Porém Ostwald que concebeu a definição de catalisador, em 1895: um catalisador acelera uma

reação química sem afetar a posição do equilíbrio. O catalisador, durante a reação, atua proporcionando caminhos alternativos para a reação e influenciando assim na cinética, e não na termodinâmica. No final da reação, essa substância, tida como mágica por Berzelius, é regenerada. (Hagen, 2006; Haynes, 2005)

Além de acelerar as reações químicas, os catalisadores também podem ser utilizados como um artifício para direcionar à formação dos produtos de interesse. Partindo-se dos mesmos materiais, é possível obter diferentes produtos com o emprego de diferentes catalisadores. (Hagen, 2006)

Os processos catalíticos podem ser divididos entre heterogêneos e homogêneos. Nos processos heterogêneos, os catalisadores e os reagentes encontram-se em diferentes fases e a reação ocorre na interface. O caso mais frequente consiste no uso de catalisadores sólidos e reagentes em fase gasosa ou líquida. Já os processos homogêneos são aqueles nos quais os catalisadores se encontram na mesma fase que os reagentes. Por exemplo, quando o catalisador está dissolvido no meio reacional líquido. (Haynes, 2005)

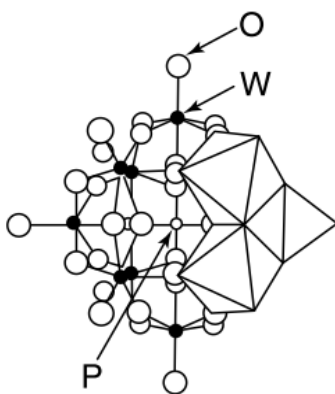
Ambos tipos de processos catalíticos apresentam pontos positivos e negativos acerca de seu emprego. Os catalisadores homogêneos estão mais disponíveis no meio reacional para auxiliar na transformação dos substratos em produtos. Já nos processos heterogêneos gás/sólido e líquido/sólido, apenas os átomos da superfície do catalisador sólido são disponíveis para os reagentes e ativos para atuar na catálise. (B, 2008; Hagen, 2006)

Entretanto, mesmo com algumas limitações, a catálise heterogênea pode ser ajustada ao se empregar um catalisador adequado em condições otimizadas. Esse tipo de catalisador oferece duas vantagens primordiais para a química sustentável: fácil separação do meio reacional e a possibilidade do reuso do catalisador. (James A. Dumesic, 2013; Vogel, 2009)

Dentro da classe de catalisadores, os polioxometalatos (POMs) têm se destacado. Esses são oxoânions poliméricos formados pela condensação de oxoânions. Os heteropolíácidos (HPAs) são as formas protonadas dos POMs. Esses compostos são formados por um átomo central, chamado de heteroátomo (P, Si, etc), por átomos adendos (V, Nb, W, etc), por oxigênios e hidrogênios. (James A. Dumesic, 2013)

Os HPAs da série de Keggin têm sido bastante estudados objetivando a sua utilização na catálise. O  $H_3PW_{12}O_{40}$  (HPW - HPA da série de Keggin - **Figura 9**) é um ácido forte, o qual, também no estado sólido apresenta acidez de Brønsted. Essa alta acidez do HPW pode ser atribuída ao grande tamanho do poliânion, o qual, quando está na forma desprotonada, apresenta grande deslocalização de densidade eletrônica. Por ter uma força ácida maior que os ácidos sólidos convencionais, o emprego dos HPAs pode se dar em condições mais brandas. (James A. Dumesic, 2013; Kozhevnikov, 2007)

**Figura 9** - Estrutura do HPW ( $H_3PW_{12}O_{40}$ ).



Fonte: (James A. Dumesic, 2013 - adaptada)

Os HPAs podem estabilizar intermediários protonados pela coordenação tanto em solução quanto na superfície, diminuindo assim a energia de ativação e acelerando as reações por caminhos alternativos. Além disso, os sítios ácidos nos HPAs são bastante uniformes. O  $H_3PW_{12}O_{40}$  é o composto com maior estabilidade térmica frente aos outros HPAs da série de Keggin, a qual é definida pela temperatura em que os prótons ácidos são perdidos. (Kozhevnikov, 2007)

O HPW, apesar de apresentar diversas vantagens, possui uma baixa área superficial no estado sólido. No entanto, isto pode ser solucionado impregnando-se o HPW na superfície de um suporte com alta área superficial, como por exemplo, o  $SiO_2$ . (Hanif et al., 2017)

Outros catalisadores bastante utilizados na catálise são os materiais contendo compostos de estanho. O Brasil conta com 11% das jazidas mundiais do estanho, sendo a ocorrência do metal predominantemente na região norte

do país. A China contém as maiores reservas desse metal e também é o maior produtor do minério. (Luiz & Chaves, 2016; Pontes, 2014; Rodrigues, 2001)

O estanho pode ser incorporado a outro material ( $\text{SiO}_2$ , por exemplo) pela técnica do sol-gel. Essa técnica consiste em se realizar a formação da fase sol pela polimerização de silicatos para se formar pequenas partículas primárias em solução. Essas partículas, por sua vez, se agregam para formar cadeias poliméricas. Quando a solução é acidificada, a formação da fase gel ocorre. (James A. Dumesic, 2013) Se o processo de polimerização é realizado na presença de compostos de um outro elemento, por exemplo, o estanho, é obtida a sílica dopada com estanho.

Ademais, existe a possibilidade de se formar materiais mesoporosos mais organizados pela modificação do processo sol-gel. Essa modificação acontece pela utilização de surfactantes no processo, que funcionariam como um molde para direcionar à organização e ao arranjo molecular. A estrutura da sílica mesoporosa mais conhecida e obtida por esse processo é a do MCM-41. Essa, apresenta arranjos hexagonais altamente organizados com poros cilíndricos. (James A. Dumesic, 2013; Robles-Dutenhefner, da Silva Rocha, Sousa, & Gusevskaya, 2009) Da mesma maneira, se essa síntese é realizada na presença de algum metal, o material final fica dopado por esse metal utilizado. Nos próximos capítulos, tratar-se-á de outros aspectos introdutórios acerca dos trabalhos especificamente mencionados em cada seção.

**Capítulo 2:**  
***Objetivos gerais***

## 2. Objetivos Gerais

- Por meio das transformações catalisadas, valorizar os produtos de origem natural, tais como, terpenos e terpenóides.
- Utilizar solventes menos agressivos ao meio ambiente, como dietilcarbonato e dimetilcarbonato, objetivando o emprego, nos processos estudados, dos princípios da química verde.
- Obter produtos por meio de processos menos dispendiosos de energia, com menor produção de resíduos e com menos etapas de sínteses, como o processo *one-pot*.
- Acompanhar a cinética das reações por meio da cromatografia a gás otimizando os processos visando obter maiores rendimentos para os produtos de interesse.

## **Capítulo 3:**

### ***Metodología***

### **3. Metodologia**

#### **3.1. Síntese e caracterização do catalisador de heteropoliácido**

O catalisador 20%  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$  (20% HPW/ $\text{SiO}_2$ ) foi preparado, e caracterizado pelo grupo do Professor Ivan Kozhevnikov, Universidade de Liverpool, Inglaterra, seguindo o método descrito por Kozhevnikov e colaboradores. O método consiste em impregnação do HPW na sílica Aerosil 380 em solução aquosa, seguida de secagem a 130 °C e a pressão de 0,2-0,3 mmHg por uma hora e meia. (Kozhevnikov, Sinnema, Van Der Weerd, & Van Bekkum, 1997)

Para caracterização do HPW/ $\text{SiO}_2$ , utilizou-se ressonância magnética nuclear de  $^{31}\text{P}$  com rotação em torno do ângulo mágico, à temperatura ambiente em um espectrômetro VXR-400S. Foi realizado também experimento na espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier no equipamento Bruker IFS 66, difração de raio-x utilizando um difratômetro Philips PW1840 com radiação monocromática CuK $\alpha$  e por fim, foram realizadas medidas de fisissorção de nitrogênio molecular, obtendo-se a área específica BET e tamanho dos poros do catalisador. Essas caracterização foram descritas por (Kozhevnikov, Sinnema, Jansen, Pamin, & van Bekkum, 1994)(Kozhevnikov et al., 1994).

O resultado obtido na caracterização do catalisador 20% HPW/ $\text{SiO}_2$  para área específica foi de 213  $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ , volume do poro de 0,81  $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$  e o diâmetro médio do poro apresentou resultado de 151 Å.

#### **3.2. Síntese e caracterização dos catalisadores de estanho**

Os catalisadores Sn/MCM-41 e Sn/ $\text{SiO}_2$  foram preparados e caracterizados pelo grupo da professora Patrícia Robles, do Instituto de Ciências Exatas - Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais. A síntese desses catalisadores foi realizada conforme o método

descrito por Speziali (Speziali, Da Silva, De Miranda, Monteiro, & Robles-Dutenhefner, 2013).

Ambos materiais foram preparados pela técnica sol-gel e contém estanho incorporado na estrutura da sílica mesoporosa durante o processo de polimerização de silicatos. Diferentemente do Sn/SiO<sub>2</sub>, na síntese do Sn/MCM-41 foi utilizado surfactante para direcionar a formação da estrutura da sílica que apresenta arranjos hexagonais altamente organizados com poros cilíndricos.

Esses catalisadores foram caracterizados pelas técnicas de difração de raio-X, Mössbauer, XPS, MET e BET. A tabela 1, apresenta os resultados da caracterização dos catalisadores.

*Tabela 2 - Área específica, volume de poros e diâmetro médio de poros BJH dos catalisadores de estanho.*

<b>Catalisador</b>	<b>Área específica (m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup>)</b>	<b>Volume de poros (cm<sup>3</sup>g<sup>-1</sup>)</b>	<b>Diâmetro médio de poros BJH (nm)</b>
<b>Sn/SiO<sub>2</sub></b>	570	0,71	4,97
<b>Sn/MCM-41</b>	436	0,44	3,84

### 3.3. Testes catalíticos

Este projeto envolveu o estudo de duas reações: (i) acetilação e cloração do β-citronelol e (ii) acoplamento de Prins do β-pineno com paraformaldeído para produção do nopol e de seu acetato. Para ambas reações, realizaram-se ensaios catalíticos com o auxílio de uma chapa de aquecimento, a qual era equipada com um banho de silicone e condensador de refluxo. Quando as reações eram estudadas a temperatura ambiente, trocava-se o banho de silicone por um banho de água, para assegurar pouca variação da temperatura no meio reacional.

Assim, ao banho, era adicionado com o auxílio de uma garra e uma mufa, um balão de vidro de 10 mL (reator), o qual era submerso no banho de silicone ou água. Esse balão era também equipado com uma barra de agitação magnética. Após essa montagem realizada, os reagentes eram adicionados ao balão.

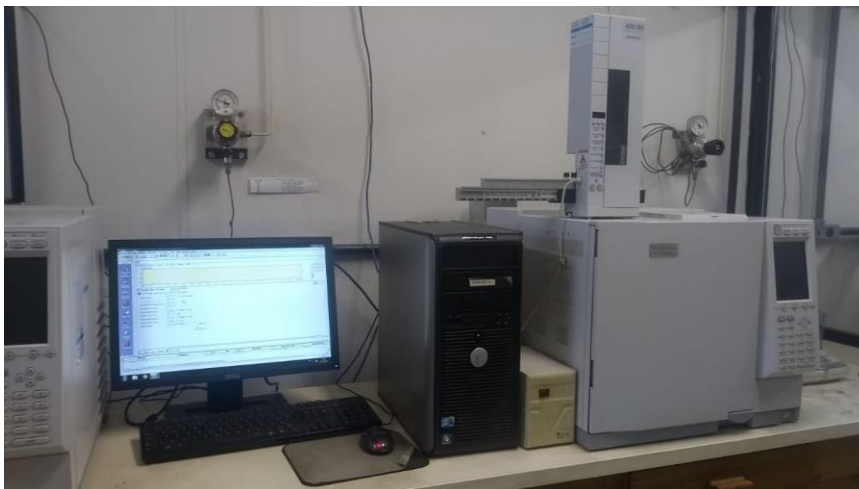
Reação (i): Adicionava-se ao balão o solvente utilizado na reação (1,2-dicloroetano, DEC, DMC, CP, anisol, MIC ou MEC), o padrão interno (dodecano - 0,1 molL<sup>-1</sup>),  $\beta$ -citronelol (0,15 molL<sup>-1</sup>), em alguns casos, anidrido acético (0,18 - 0,30 molL<sup>-1</sup>). Volume total da mistura reacional era 3 mL. Assim, retirava-se uma alíquota antes do início da reação (zero) e se adicionava o catalisador (10-30mg). No caso das reações de acetilação do  $\beta$ -citronelol, o agente clorante *N*-clorosuccinimida (NCS, 0,18 - 0,30 molL<sup>-1</sup>) era adicionado após duas horas do início da reação de acetilação, ou após todo  $\beta$ -citronelol ter sido convertido. Quando as reações eram realizadas sem a presença de anidrido acético, o agente clorante era adicionado no início da reação antes de se adicionar o catalisador.

Reação (ii): Adicionava-se ao balão o solvente a ser utilizado (DEC, DMC, CP, anisol, MIC ou MEC), o padrão interno (dodecano - 0,5 mmol),  $\beta$ -pineno (0,75 mmol), paraformaldeído (1,5-7,5 mmol) e, nas reações *one-pot*, anidrido acético (7,5 - 22,5 mmol). Volume total da mistura reacional era de 5 mL.

Todos os reagentes foram adquiridos da Sigma Aldrich e foram utilizados sem pré-tratamento. Em todas experiências, alíquotas foram retiradas do meio reacional em tempos pré-determinados para acompanhamento cinético da reação. Essas eram então, adicionadas em um vial, diluídas dez vezes com etanol e analisadas em um cromatógrafo a gás (**Figura 10** - CG Shimadzu 17A, detector por ionização em chama com coluna carbowax 20 M) para posterior cálculo de conversão e seletividade nas reações. Para essa análise no cromatógrafo a gás, utilizava-se o seguinte programa:

- Temperatura do injetor: 230 °C
  - Split: 1:30, gás de arraste H<sub>2</sub>
1. Temperatura inicial: 50 °C - isoterma de 3 minutos
  2. Rampa de aquecimento: 10 °C/min até temperatura de 150 °C
  3. Rampa de aquecimento: 20 °C/min até temperatura de 200 °C
  4. Rampa de aquecimento: 4 °C/min até temperatura de 220 °C
  5. Temperatura final: 220 °C - isoterma de 8 minutos
  6. Temperatura do detector: 280 °C

**Figura 10** - Cromatógrafo a gás - Shimadzu 17A.



A identificação dos produtos da Reação I foi realizada, após separação dos mesmos por coluna cromatográfica, por meio da técnica de Ressonância Magnética Nuclear em um espectrômetro Bruker 400 MHz, utilizando TMS como padrão interno e  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Os produtos da Reação II foram identificados por meio da técnica de cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (CG-EM - **Figura 11**) em um equipamento Shimadzu QP 2010-Plus, sob o modo de impacto eletrônico com energia de 70 eV. O programa de aquecimento utilizado no CG-EM para essa identificação corresponde a:

- Temperatura do injetor: 310 °C
- Split: 1:30 - gás de arraste Hélio
- 1. Temperatura inicial: 50°C - isoterma de 5 minutos
- 2. Rampa de aquecimento: 20 °C/min até temperatura de 180 °C
- 3. Rampa de aquecimento: 10 °C/min até temperatura de 310 °C
- 4. Temperatura final: 310 °C - isoterma de 10 minutos
- 5. Temperatura do detector: 310 °C

**Figura 11** - Cromatógrafo a gás acoplado a espectrometria de massas, Shimadzu QP 2010-Plus.



Para a separação dos produtos, utilizou-se coluna de sílica com eluição de mistura de solventes hexano/acetato de etila em proporções variadas. Para secagem das amostras, utilizou-se um rota-evaporador Yamato BM100-RE500.

Os cálculos de conversão e seletividade foram realizados baseando-se na quantidade do substrato convertido. Para controlar o balanço de massa, foi utilizado o padrão interno (dodecano). Os cálculos foram realizados da seguinte forma:

$$\% C = \frac{a_i - a_f(\text{substrato})}{a_i(\text{substrato})} \times 100 \quad (1)$$

$$\% S = \frac{a(\text{produto})}{a_i - a_f(\text{substrato})} \times 100 \quad (2)$$

$$\% R = \frac{(\% \text{Conversão} \times \% \text{Seletividade})}{100} \quad (3)$$

$$\text{TON} = \frac{n(\text{mol})\text{substratoconvertido}}{n(\text{mol})\text{catalisador}} \quad (4)$$

Na equação 1, têm-se o cálculo genérico realizado para a conversão, em que  $a_i$  consiste na área inicial do pico cromatográfico (área CG) do substrato (na alíquota zero), e  $a_f$ , a área CG final do substrato na alíquota avaliada. A equação 2, apresenta o cálculo de seletividade com a sendo a área CG do produto na alíquota avaliada, e no denominador, a área CG do substrato convertido ( $a_i - a_f$ ). A equação 3 apresenta o cálculo realizado para rendimentos, sendo a multiplicação entre conversão e seletividade com a divisão do resultado por 100. Na equação 4, observa-se o cálculo genérico do *turnover number* (TON). Esse, foi realizado considerando a quantidade de matéria do substrato convertido pelo número de mol do componente ativo (HPW ou Sn) do catalisador utilizado em determinada reação.

Cálculos de balanço de massa também foram realizados com auxílio do padrão interno para se observar se a área do substrato convertido correspondia à soma das áreas dos produtos obtidos. Quando esses balanços de massas não apresentavam 100% e não se podia identificar no cromatograma a espécie química causadora dessa discrepância, assumia-se diferença pela formação de produtos não volatilizáveis no injetor do cromatógrafo a gás, com a impossibilidade de detecção.

## **Capítulo 4:**

### ***Cloração e acetilação do $\beta$ - Citronelol catalisadas por heteropoliácidos***

## 4. Cloração e acetilação do $\beta$ -citronelol catalisadas por heteropoliácidos

### 4.1. Objetivos específicos

- Desenvolver e estudar o processo *one-pot* para a síntese do produto clorado e acetilado do  $\beta$ -citronelol.
- Otimizar o processo *one-pot* pelo auxílio da variação de temperatura, quantidade de catalisador e outras variáveis;
- Estudar e otimizar o processo de síntese apenas do produto clorado do  $\beta$ -citronelol;
- Aplicar diferentes solventes nos sistemas estudados, a fim de se obter os produtos de interesse com bons rendimentos;
- Empregar em todas as rotas os princípios da química verde, tentando-se otimizar as condições para respeitar-se tais preceitos;
- Identificar e caracterizar os produtos obtidos no sistema “*one-pot*” (acetilação e cloração) e no sistema de apenas cloração.

### 4.2. Introdução

Em síntese orgânica, a cloração de substratos apropriados representa uma etapa valiosa para alcançar a obtenção de produtos finais com valor agregado. Os compostos clorados podem ser preparados a partir do borbulhamento de cloro molecular no meio reacional contendo por exemplo, alcenos, alcinos e compostos aromáticos como substratos. Entretanto, este procedimento gera grandes dificuldades, principalmente com relação ao manuseio do gás de cloro, que acaba limitando as aplicações desse método. (Christie, 1998)

Outros métodos foram desenvolvidos a fim de facilitar esta síntese tão importante para a química orgânica, tanto no meio acadêmico como industrial. Hedge e colaboradores nos anos de 1980 e 1982, utilizaram dióxido de carbono sólido e hipoclorito de cálcio para levar à formação dos compostos clorados desejados. Alguns anos após essas publicações, Xiong e colaboradores empregaram uma combinação de cloreto de dimetilimínio (reagente de Vilsmeier) e peróxido de hidrogênio. Porém, Xiong também

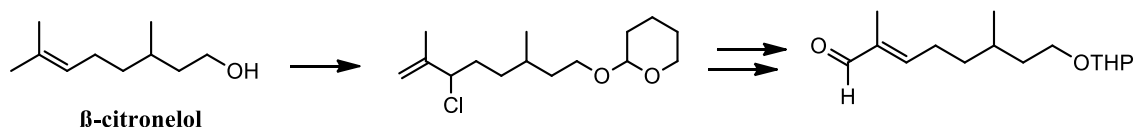
aponta dificuldades na utilização deste método, uma vez que é limitado a substratos “insensíveis” a acidez do meio. (Christie, 1998; Gołębiewski & Gucma, 2007; Gusevskaya, 2003; Pisoni et al., 2004)

Além da cloração de compostos de forma geral, a cloração de compostos terpênicos têm se tornado uma maneira sustentável de se obter intermediários para diversas áreas da indústria da química fina, como por exemplo, para a produção de saborizantes e de fragrâncias. (Brahim Boualy, Larbi El Firdoussi, Mustapha Aait Ali, 2011)

Um dos exemplos de tal importância reside na pesquisa realizada por Inokuchi e colaboradores. Eles consideraram a extrema relevância desses compostos frente a produção de compostos carbonílicos, sendo a halogenação benzílica e alílica seguida por uma oxidação, um dos principais métodos para se obter tais compostos. Esses produtos carbonílicos têm sua relevância relacionada especialmente pela bioatividade que apresentam, e são então empregados no campo farmacêutico. (Inokuchi & Kawafuchi, 2004)

Nesta pesquisa, Inokuchi e colaboradores submeteram, além de outros substratos, o  $\beta$ -Citronelol a esse processo de síntese. Inicialmente, utilizam NaCl e HCl em diclorometano para realizar a cloração do composto. Após esse procedimento, seguiram para segunda etapa: empregaram, para obter a proteção do grupo álcool, dihidropirano (DHP) e *p*TsOH, também em diclorometano. E com mais algumas etapas de síntese, obtiveram o aldeído desejado (**Figura 12**). (Inokuchi & Kawafuchi, 2004)

**Figura 12** - Oxidação alílica via halogenação e substituição com TEMPO (esquema adaptado de (Inokuchi & Kawafuchi, 2004)).

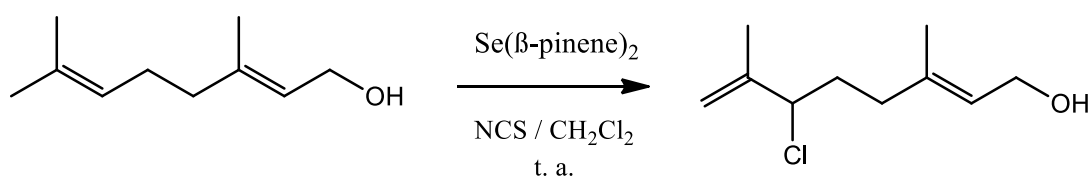


Não somente o  $\beta$ -Citronelol foi utilizado como substrato nessas reações de cloração. Diversos trabalhos publicados na química orgânica reportam a formação de produtos clorados derivados de monoterpenos, como: óxido de limoneno, geraniol, carvona,  $\beta$ -pineno e limoneno. (Boualy et al., 2016; Mellegaard-Waetzig et al., 2006; Mellegaard & Tunge, 2004; Tunge & Mellegaard, 2004; C. Wang & Tunge, 2004). Todavia, a maioria desses

trabalhos estão relacionados à catálise realizada por compostos de selênio, que acaba sendo um processo de catálise homogênea e tendo dificuldades relacionadas também a este elemento, como seu manuseio, toxicidade e descarte. (Agency & Report an environmental violation, 2016)

Um desses trabalhos, recentemente publicado por Bouarly e colaboradores, discute um novo composto orgânico de selênio que pode ser utilizado como catalisador homogêneo para as reações dos substratos terpênicos. Foi alcançado em 5 horas de reação rendimento de 73 a 92% para os produtos clorados derivados dos monoterpênicos. Todas as reações foram realizadas em diclorometano, a temperatura ambiente, e utilizando-se *N*-clorosuccinimida (NCS) como agente clorante (**Figura 13**). (Boualy et al., 2016)

**Figura 13** - Oxidação alílica via cloração do geraniol; adaptado: (Boualy et al., 2016).



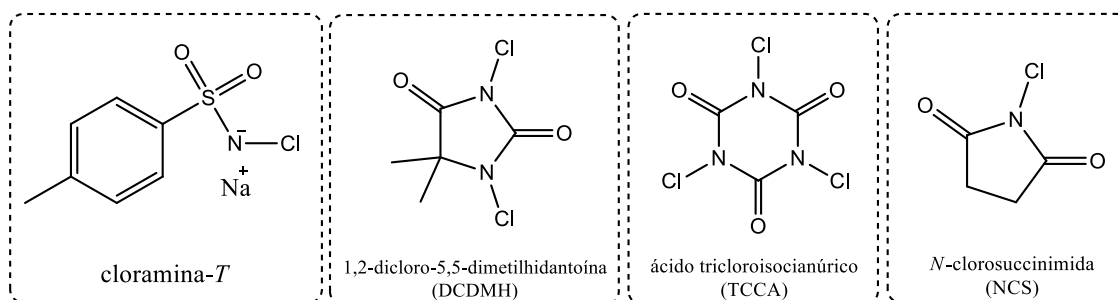
Além dos compostos de selênio, alguns outros catalisadores foram reportados para promover a cloração de compostos terpênicos. Num desses trabalhos foi reportada a utilização de clorotrimetilsilano e dimetilsulfóxido, os quais entrando em contato formam *in situ* um composto eletrofílico ativo na cloração de álcoois. Utilizaram diversos compostos como substratos e obtiveram de 25 a 91% de rendimento para os produtos derivados da reação de cloração. (Demertzidou et al., 2017)

Frolova e colaboradores utilizaram como catalisadores compostos de metais de transição (MoCl<sub>5</sub>, ZrOCl<sub>2</sub>, VO(acac)<sub>2</sub> e CeCl<sub>3</sub>) para promover a formação de  $\alpha$ -clorocetonas a partir dos substratos terpenóides, tais como isopinocanfenol, bornel, isborneol, dentre outros. Obtiveram rendimentos para os produtos desejados de 17 a 99%, com o emprego de dimetilformamida e piridina como solventes, e do ClO<sub>2</sub> como fonte de cloro. (Frolova et al., 2016)

Dentre as fontes de cloro mais utilizadas, ressalta-se a NCS. Foi primeiramente sintetizada em 1866 pela cloração da succinimida. Em métodos mais contemporâneos, hipoclorito de potássio e outros reagentes tem sido

utilizados nessa produção. Das *N*-cloraminas, existem diversas disponíveis comercialmente, como a cloramina-T, a 1,2-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH) e o ácido tricloroisocianúrico (TCCA) (**Figura 14**). (Gołębiewski & Gucma, 2007)

**Figura 14** - Fontes de cloro: cloramina-T, 1,2-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH), ácido tricloroisocianúrico (TCCA) e *N*-clorosuccinimida (NCS).



Considerando-se a NCS, DCDMH e TCCA, verifica-se que todos são de fácil manuseio e que quando empregados em uma reação de cloração, todo o cloro é consumido, diferentemente do cloro elementar, que quando utilizado, apenas 50% do halogênio é aproveitado no processo. (Tilstam & Weinmann, 2002). Desses três agentes clorantes, a NCS é a que contém uma menor quantidade de cloro ativo, e a menor força oxidativa. Entretanto, é a escolha menos tóxica e que leva à produção mais seletiva dos compostos clorados. Ao contrário da NCS, o TCCA procede à cloração de ésteres alifáticos e cíclicos (THF, dioxano), e éteres alifáticos são levados por sua oxidação aos ésteres. Esse fato configura certo limite frente à utilização do TCCA, principalmente na presença de diversos solventes comuns. (Djerassi, 1948; Gołębiewski & Gucma, 2007)

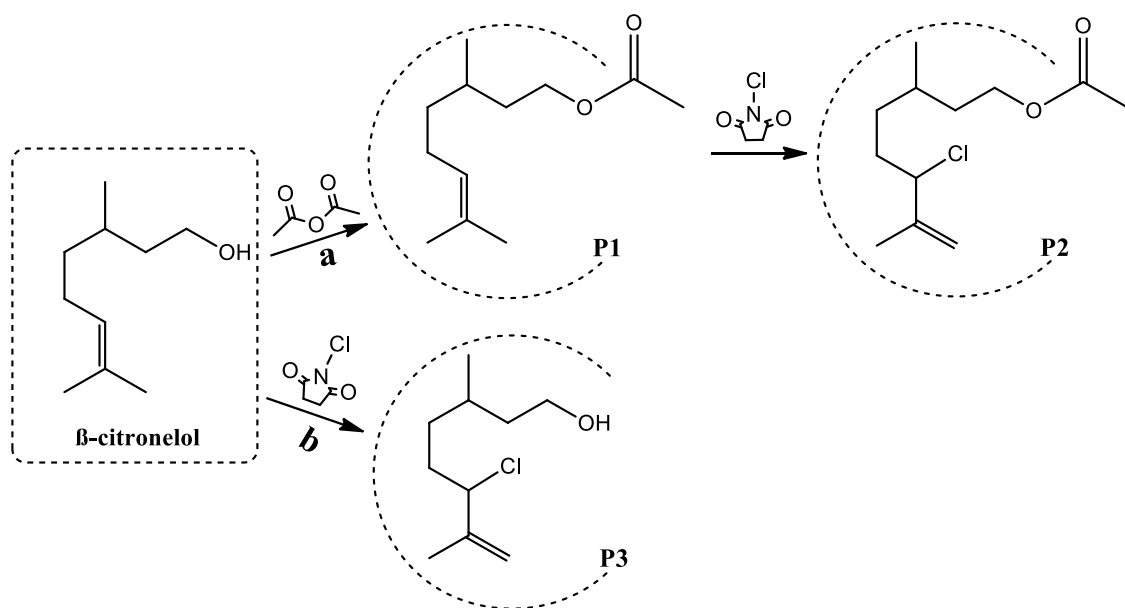
### 4.3. Síntese dos compostos a partir do $\beta$ -Citronelol

Tendo em vista o desenvolvimento de um método capaz de efetuar de forma eficiente a cloração de compostos terpênicos, optou-se pela realização de ensaios catalíticos utilizando HPA (20% H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>/SiO<sub>2</sub>). Utilizou-se o  $\beta$ -Citronelol, por possuir uma dupla ligação trissubstituída e por ser substrato

representativo para a cloração alílica. O  $\beta$ -Citronelol é um álcool primário, que poderia levar ao estudo da proteção de tal grupo, além da cloração alílica.

Assim sendo, idealizou-se o estudo de um sistema *one-pot* cujo início se daria com a acetilação do  $\beta$ -Citronelol e com a posterior cloração da dupla trissubstituída. A primeira parte era realizada com o auxílio de anidrido acético, e após a conversão completa do substrato ao acetato de  $\beta$ -Citronelol (após 2 horas de reação) adicionava-se a NCS. Com essa adição, havia a cloração do acetato formado e a consequente formação de **P2** (**Figura 15**). Porém, se o substrato inicial não fosse convertido completamente ao seu acetato correspondente, a parte residual de  $\beta$ -Citronelol, poderia, após a adição da NCS, ser convertida ao **P3** (**Figura 15**).

**Figura 15** - Sistema *one-pot* partindo-se do  $\beta$ -citronelol para a formação de **P2** (caminho a); Sistema para formação de **P3**, clorado do  $\beta$ -citronelol (caminho b); **P1** - Acetato de  $\beta$ -citronelol.



Desta maneira, com o objetivo de estudar as reações e de se alcançar bons rendimentos para o **P2**, realizaram-se diversas reações de otimização de condições para este sistema. Os resultados são apresentadas na **Tabela 3**.

**Tabela 3** -Cloração/acetilação do  $\beta$ -citronelol com *N*-clorosuccinimida (NCS) e anidrido acético em soluções de 1,2-dicloroetano.

Exp.	Anidrido acético (molL <sup>-1</sup> )	NCS (mol L <sup>-1</sup> )	20% HPW/SiO <sub>2</sub> (mg)	Temp. (°C)	Temp o (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)			TON
							P1	P2	P3	
1	0,30	0,3	10	25	2 <sup>a</sup>	71	81	-	-	156
					4	94	26	28	14	185
					6	94	39	35	20	249
					8	100	33	41	21	262
					15	100	15	46	28	261
2	0,30	0,3	20	25	2 <sup>a</sup>	100	95	-	-	92
					4	100	31	52	-	130
					6	100	23	61	-	140
					8	100	16	69	-	149
					15	100	3	85	-	167
3	0,30	0,3	30	25	0,5	41	100	-	-	64
					1	93	100	-	-	64
					2 <sup>a</sup>	97	100	-	-	64
					3	100	22	74	4	112
					4	100	16	81	3	116
					6	100	11	85	3	118
					8	100	5	92	3	124
4	0,30	0,18	30	25	0,5	96	100	-	-	64
					1	100	100	-	-	64
					2 <sup>a</sup>	100	100	-	-	64
					3	100	25	75	-	113
					4	100	6	94	-	125
					6	100	4	96	-	126
					8	100	-	100	-	129
5	0,30	0,18	30	40	0,5	100	100	-	-	64
					1 <sup>a</sup>	100	100	-	-	64
					2	100	59	31	-	78
					3	100	40	60	-	103
					4	100	19	81	-	116
					6	100	-	100	-	129
6	0,18	0,18	30	25	0,5	80	81	-	-	52
					1	87	86	-	-	55

2 <sup>a</sup>	87	100	-	-	64
3	100	84	16	-	75
4	100	84	16	-	75

Condições: 0,15 molL<sup>-1</sup> de β-citronelol; Solvente: 1,2-dicloroetano; Volume reacional: 3 mL; <sup>a</sup>Momento de adição da NCS; <sup>b</sup>TON multiplicado por dois, quando referente a P2 (duas etapas realizadas pelo mesmo catalisador); Resultados obtidos pela cromatografia a gás.

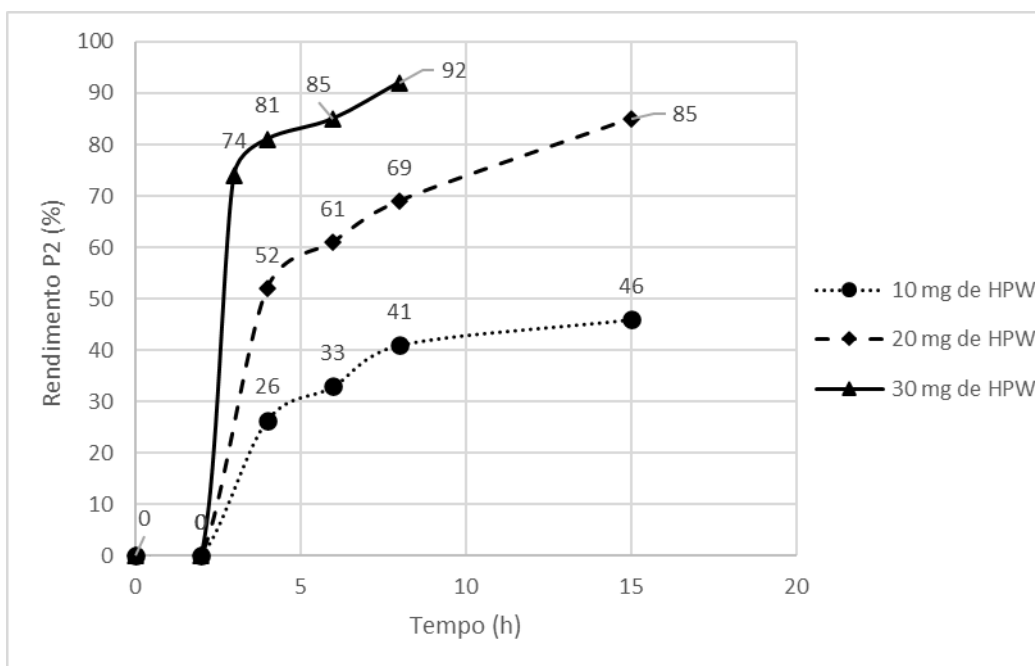
As reações apresentadas na **Tabela 3** foram realizadas em 1,2-dicloroetano. Inicialmente, utilizou-se o dobro da concentração de anidrido acético e da concentração de NCS no meio reacional, quando comparadas à concentração do substrato. Realizaram-se, então, reações em branco, sem o emprego de catalisador, sob as mesmas condições das experiências 1 e 5 da **Tabela 3**. Não se observou conversão do material de partida.

Os três primeiros experimentos levam em consideração um estudo relacionado à quantidade utilizada de catalisador (exp. 1, 2 e 3 - **Tabela 3**). Relaciona-se um gráfico na **Figura 16**, que demonstra o perfil da velocidade das reações quando as comparadas com relação à quantidade de catalisador empregado. Primeiramente, nota-se na reação com 10 mg de HPW, uma tendência a atingir um platô, uma vez que em 7 horas de reação (8 às 15 horas) ocorreu aumento apenas de 5% no rendimento para o produto de interesse (exp. 1 - **Tabela 3**).

Assim, ao adicionar-se 20 mg de HPA em outra reação (exp. 2 - **Tabela 3**), sob as mesmas condições da anterior, notou-se um aumento significativo na taxa de conversão do acetato formado no meio para o **P2**. Além disso, nota-se que com essa quantidade de catalisador, a reação foi mais seletiva para o **P2**, sendo que em 15 horas atingiu a formação de 85% (exp. 2 - **Tabela 3**).

Por conseguinte, realizou-se outra reação, adicionando-se 30 mg do catalisador (exp. 3 - **Tabela 3**). Percebeu-se um aumento significativo na velocidade da reação, atingindo 92% de rendimento para **P2** após apenas 8 horas de reação. Observou-se que quantidades menores de catalisador no meio reacional levam à perda de seletividade para **P2**. Esta perda de seletividade para **P2** está relacionada também à formação do produto apenas clorado (**P3**).

**Figura 16** - Gráfico que relaciona rendimento (%) para **P2** com relação ao tempo (h): efeito da quantidade do catalisador (exp. 1, 2 e 3 - **Tabela 3**).



Assim, tomando-se a experiência com 30 mg de catalisador como sendo a melhor condição das três testadas, prosseguiu-se com a otimização. Na tentativa de diminuir a quantidade de NCS no meio, realizou-se a experiência 4 (**Tabela 3**) com  $0,18 \text{ molL}^{-1}$  da mesma. Comparando-se com a exp. 3 (**Tabela 3**), nota-se que ambas apresentaram aproximadamente o mesmo resultado até três horas de reação. Entretanto, em 6 horas, observou-se que enquanto a seletividade para **P2** na experiência com menor concentração de NCS era de 96% (exp. 4 - **Tabela 3**), na reação com  $0,30 \text{ molL}^{-1}$  de NCS, a seletividade para este produto foi de 85% (exp. 3 - **Tabela 3**).

Um aumento de aproximadamente 10% na seletividade, porém que não era esperado pelo fato de diminuir a disponibilidade do agente clorante no meio reacional. Contudo, Tunge e Mellegaard relataram em seu estudo, um efeito de inibição da NCS frente ao catalisador utilizado. Ou seja, quanto maior a concentração de NCS no meio estudado por esses pesquisadores, maior o decaimento na velocidade da reação para formação dos produtos desejados. No caso desse trabalho citado, o catalisador utilizado foi  $\text{PhSeCl}$ , que é um catalisador homogêneo de selênio, porém esse mesmo efeito de inibição poderia ocorrer entre a NCS e o HPW, até mesmo pela adsorção da NCS ou da succinimida na superfície do catalisador. (Tunge & Mellegaard, 2004)

Com o intuito de avaliar-se o efeito da temperatura, tendo em base as condições da exp. 4, aumentou-a para 40 °C (exp. 5 - **Tabela 3**). Com isso, observou-se que em quatro horas de reação, já se havia alcançado mais de 80% de seletividade para **P2**, e que em apenas 6 horas, alcançou-se rendimento completo para esse produto. Como se esperava, o aumento da temperatura favoreceu também o aumento da velocidade da reação.

Por fim, realizou-se uma reação com o intuito de avaliar o efeito da redução da concentração de anidrido acético de 0,30 para 0,18 molL<sup>-1</sup> (exp. 6 vs. Exp. 4, **Tabela 3**). O experimento 6, realizado a temperatura de 25 °C, demonstra que com a diminuição da concentração de anidrido acético a formação do acetato, **P1**, ocorre com uma velocidade mais baixa, o que era esperado. Inesperadamente, esse acetato não é convertido de forma eficaz ao **P2**.

Assim, nota-se que nesta otimização das reações em 1,2-dicloroetano, o melhor resultado foi obtido na experiência 5 (**Tabela 3**), na qual 100% de rendimento para o produto 2 foi alcançado. Utilizando as condições otimizadas, as reações foram realizadas em outros solventes, mais ambientalmente amigáveis (verdes). Na **Tabela 4**, estão apresentadas as experiências realizadas em dietilcarbonato (DEC), anisol e metilisobutilcetona (MIC).

**Tabela 4** - Cloração/acetilação do  $\beta$ -Citronelol com *N*-clorosuccinimida (NCS) e anidrido acético em solventes verdes.

Exp.	Anidrido acético (molL <sup>-1</sup> )	NCS (molL <sup>-1</sup> )	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)			TON
							P1	P2	P3	
1	0,30	0,18	DEC	40	2 <sup>a</sup>	88	83	-	-	53
					8	100	28	54	10	94
2	0,30	0,18	DEC	25	2 <sup>a</sup>	95	100	-	-	64
					3	100	63	32	5	85
					4	100	58	37	5	88
					6	100	60	36	4	87
					8	100	40	56	4	100
					10	100	27	68	5	108
					15	100	12	82	6	117
3	0,30	0,18	Anisol	25	2 <sup>a</sup>	96	83	-	-	53
					3	100	22	40	4	68
					4	100	28	39	21	82
					10	100	-	52	-	67
					15	100	16	76	-	108
4	0,30	0,18	MIC	25	2 <sup>a</sup>	81	75	-	-	48
					3	100	15	52	12	84
					4	100	7	62	7	89
					10	100	-	73	16	104
					15	100	-	68	11	95

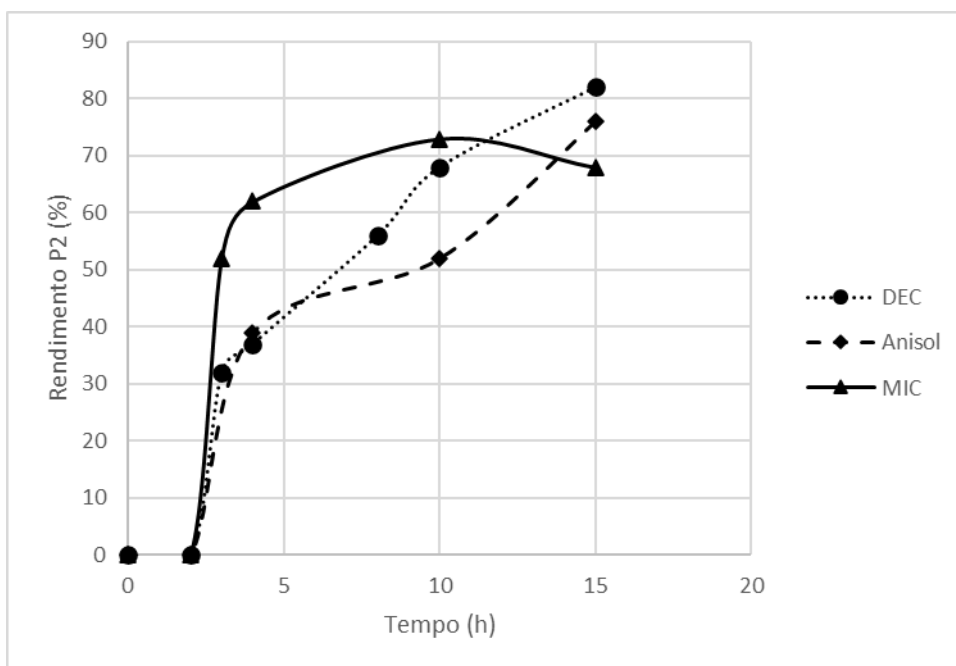
Condições: 0,15 molL<sup>-1</sup> de  $\beta$ -citronelol; 30 mg de 20% HPW/SiO<sub>2</sub>; ; <sup>a</sup>Momento de adição da NCS; <sup>b</sup>TON multiplicado por dois, quando referente a P2 (duas etapas realizadas pelo mesmo catalisador); Resultados obtidos pela análise de cromatografia a gás.

Inicialmente, com a melhor condição alcançada em 1,2-dicloroetano, realizou-se o primeiro experimento (exp. 1 - **Tabela 4**), em DEC. O resultado em si não foi tão satisfatório quanto se esperava. Em 8 horas de reação, apenas 54% de rendimento para o **P2** foi obtido.

Por conseguinte, efetuou-se outra reação nas mesmas condições da experiência 1 (**Tabela 4**), porém, a 25 °C. Nessa (exp. 2 - **Tabela 4**), notou-se uma gradual diminuição do acetato formado com o aumento de **P2**. A reação procedeu de forma mais lenta, porém em 15 horas, obteve-se 82% de rendimento, ainda tendo um residual de 12% de acetato a ser convertido e de 6% de **P3**.

Empregou-se então essa condição (exp. 2 - **Tabela 4**) em outras duas reações, para se avaliar o efeito de diferentes solventes verdes neste sistema reacional. Para nível de melhor comparação, gerou-se o gráfico da **Figura 17**.

**Figura 17** - Gráfico que relaciona o rendimento das reações one-pot pelo tempo, em solventes verdes (exp. 2, 3 e 4 - **Tabela 4**).



A reação com anisol como solvente demonstrou bons resultados, porém a conversão do acetato **P1** ao produto **P2** foi mais lenta (exp. 3 - **Tabela 4**). Em 15 horas, obteve-se rendimento de 76% para produto **P2**, tendo-se um residual de 16% de acetato de  $\beta$ -Citronelol, **P1**.

De aproximadamente 2 a 3 horas de reação, percebe-se grande inclinação na curva de todas as reações, uma vez que se encontram no início com grande disponibilidade dos reagentes. Porém, o interessante é notar que a reação em MIC que teve a produção mais rápida de **P2** inicialmente, demonstrou o pior resultado em 15 horas: 68% de rendimento para o produto **P2** e 11% para **P3** (exp. 4 - **Tabela 4**). A reação com melhor rendimento para o produto desejado **P2** e com menores quantidades residuais tanto do acetato **P1** quanto do produto **P3**, foi a em DEC. Que, como supramencionado, atingiu em 15 horas 82% de rendimento para o produto **P2**.

Saber-se exatamente qual foi o efeito que proporcionou tais mudanças nos percursos das reações, se torna em uma missão complicada. Alguns

efeitos possíveis de serem destacados seriam as estabilizações realizadas pelo solvente frente aos intermediários formados em cada etapa da reação (Nelson, 2003), interações dos diferentes solventes com o anidrido acético, com a NCS e com o próprio produto da reação.

Para as reações que envolvem duas etapas, no cálculo dos valores de TON, foi considerado que para formar uma molécula de **P1** ou uma molécula de **P3**, o catalisador operou apenas uma vez, enquanto que para formar uma molécula de **P2** o catalisador operou duas vezes (na acetilação e na cloração). Portanto, a quantidade do produto **P2** formada foi multiplicada por 2 no cálculo.

Os resultados de TON obtidos variam até 117 e isso nos mostra que a cada sítio ativo do catalisador (molécula de HPW), 117 moléculas de substrato eram convertidas no meio reacional.

Como mencionado anteriormente, além do acetato e de **P2**, ocorre a formação do produto **P3**. **P3** advém da quantidade residual de  $\beta$ -citronelol não acetilado no momento da adição do agente clorante, NCS. Assim, como também este produto é de grande interesse, teve-se a intenção de avaliar a sua formação, também, frente alguns solventes verdes. Realizaram-se, então, algumas experiências, partindo-se da condição já otimizada para o sistema *one-pot*. A **Tabela 5** contém os resultados da otimização para essa reação de cloração do  $\beta$ -Citronelol.

**Tabela 5** - Reações de cloração do  $\beta$ -Citronelol, com NCS em solventes verdes.

Exp.	NCS (molL <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	20% HPW/SiO <sub>2</sub> (mg)	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)		TON
							P3		
1	0,18	15	DEC	25	1	57	80	59	
					2	61	80	63	
					5	72	69	64	
					10	74	55	52	
2	0,18	30	DEC	25	1	66	81	34	
					2	75	79	38	
					5	84	79	43	
					7	87	77	43	
3	0,18	30	DEC	40	0,5	92	55	33	
					1	100	78	50	
4	0,18	30	DEC	60	0,5	100	78	50	
					1	100	80	51	
5	0,18	30	DMC	40	0,5	100	91	59	
					1	100	87	56	
6	0,18	30	Carbonato de propileno	40	0,5	100	40	26	
					1	100	38	24	
7	0,18	30	Anisol	40	0,5	84	69	37	
					1	100	60	39	
8	0,18	30	MIC	40	0,5	89	67	38	
					1	100	69	44	
					2	100	68	44	
9	0,18	30	MEC	40	0,5	66	62	26	
					1	73	66	31	
					2	76	66	32	

Condições: 0,15 molL<sup>-1</sup> de  $\beta$ -citronelol; % HPW/SiO<sub>2</sub>; ; <sup>a</sup>NCS adicionada no início da reação; Resultados obtidos pela análise de cromatografia a gás.

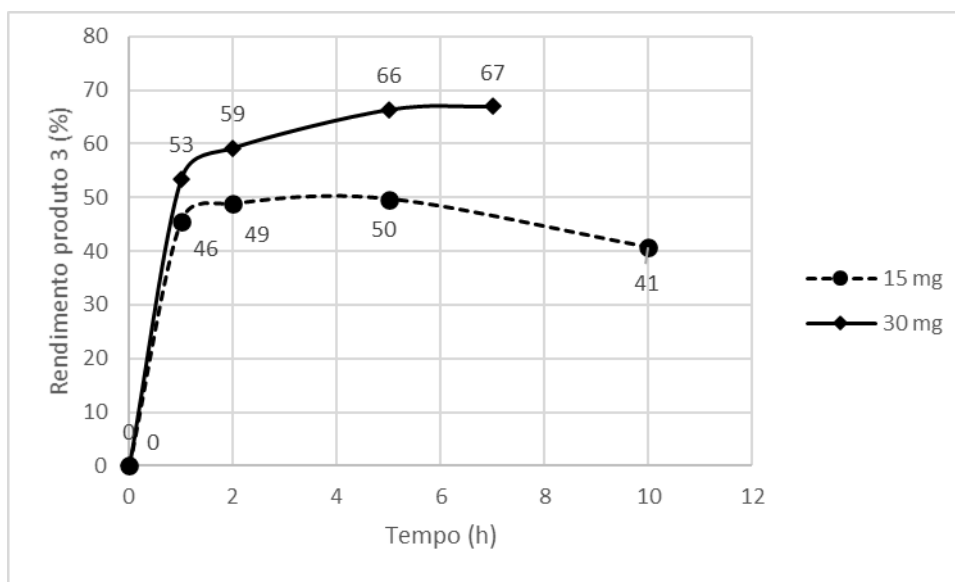
Mesmo tendo-se o resultado otimizado para o sistema *one-pot*, decidiu-se por iniciar esse novo sistema considerando a utilização de menor quantidade de catalisador. Assim, a experiência 1 (**Tabela 5**) foi realizada. Notou-se que, após 5 horas de reação, não houve mudança significativa na conversão do substrato (72% em 5 horas e 74% em 10 horas), atingindo em 10 horas de reação 41% de rendimento para **P3**. Aumentando a quantidade de catalisador para 30 mg (exp. 2 - **Tabela 5**), percebeu-se um pequeno aumento

na velocidade da reação, atingindo em 7 horas, 67% de rendimento para **P3**, sendo que a conversão do substrato não foi completa (87%)

Ao comparar-se o gráfico de formação (em rendimento) do **P3** em função do tempo de reação (**Figura 18**), pode-se notar que, a partir de um determinado momento, ocorre a diminuição na taxa de desenvolvimento dessa reação a tal ponto de atingir um platô, que fica evidente ao observar, por exemplo, a curva da reação com 30 mg, que de 5 para 7 horas, aumentou-se apenas 1% no rendimento para o produto 3.

Avalia-se então, a partir desse ponto, que duas questões poderiam estar influenciando na formação desse platô: (i) formação de outros produtos secundários e que competem com a formação de **P3**; (ii) o catalisador poderia estar sendo desativado ou sofrendo alguma inibição por algum composto formado ou presente no meio reacional. Estas questões não foram a fundo estudadas, mas tenta-se respondê-las frente a observação das outras reações realizadas.

**Figura 18** - Avaliação da influência da quantidade de catalisador na reação de cloração do  $\beta$ -Citronelol em DEC (exp. 1 e 2 - **Tabela 5**).

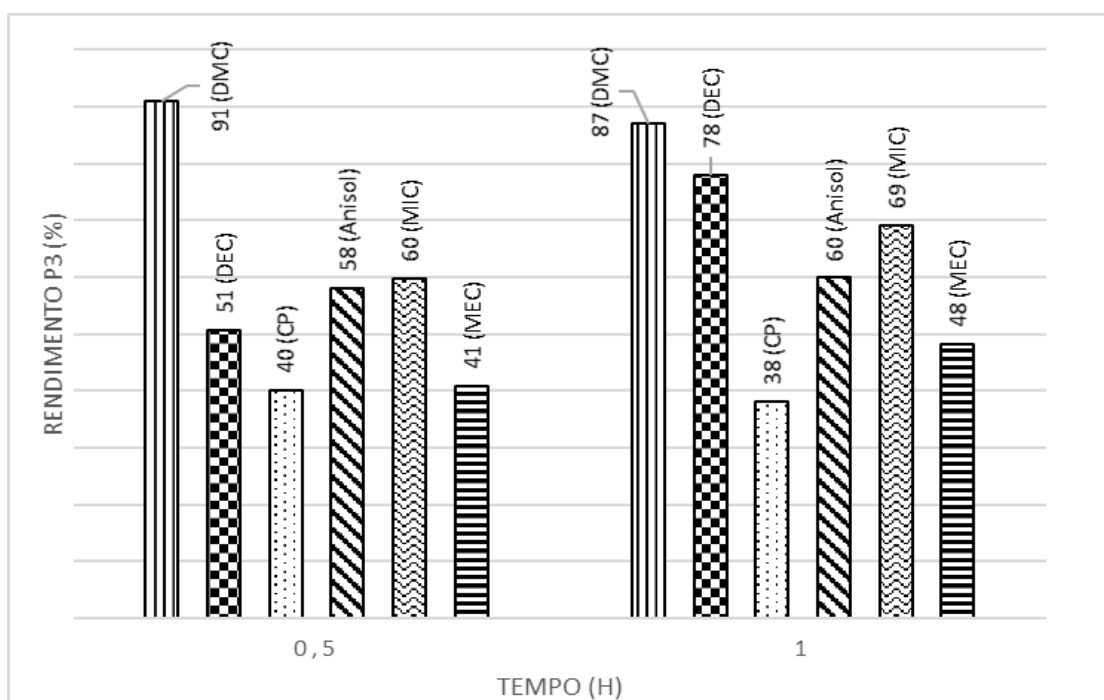


Com o aumento na temperatura da reação para 40 e 60 °C (exp. 3 e 4, respectivamente - **Tabela 5**), têm-se o aumento significativo na velocidade da reação, que em apenas 30 minutos apresentam conversão quase ou completa do  $\beta$ -Citronelol. Isso nos faz inferir, que ao aumentar a temperatura, o equilíbrio é deslocado para a formação do(s) produto(s), e isso não poderia ser realizado

pelo aumento do catalisador, uma vez que esse influencia na cinética reacional, e não na termodinâmica.

Tomando-se a condição do experimento 3 como a melhor condição reacional (exp. 3 - **Tabela 5**), avaliou-se a influência de outros cinco solventes (DMC, CP, Anisol, MIC e MEC) para a formação do produto 3. Os resultados dos rendimentos para estas reações são relacionados no gráfico da **Figura 19**, para os tempos de 0,5 e 1 hora.

**Figura 19** - Rendimento por tempo para as reações de cloração do  $\beta$ -Citronelol em diferentes solventes verdes. (exp. 3, 5, 6, 7, 8 e 9 - **Tabela 5**).



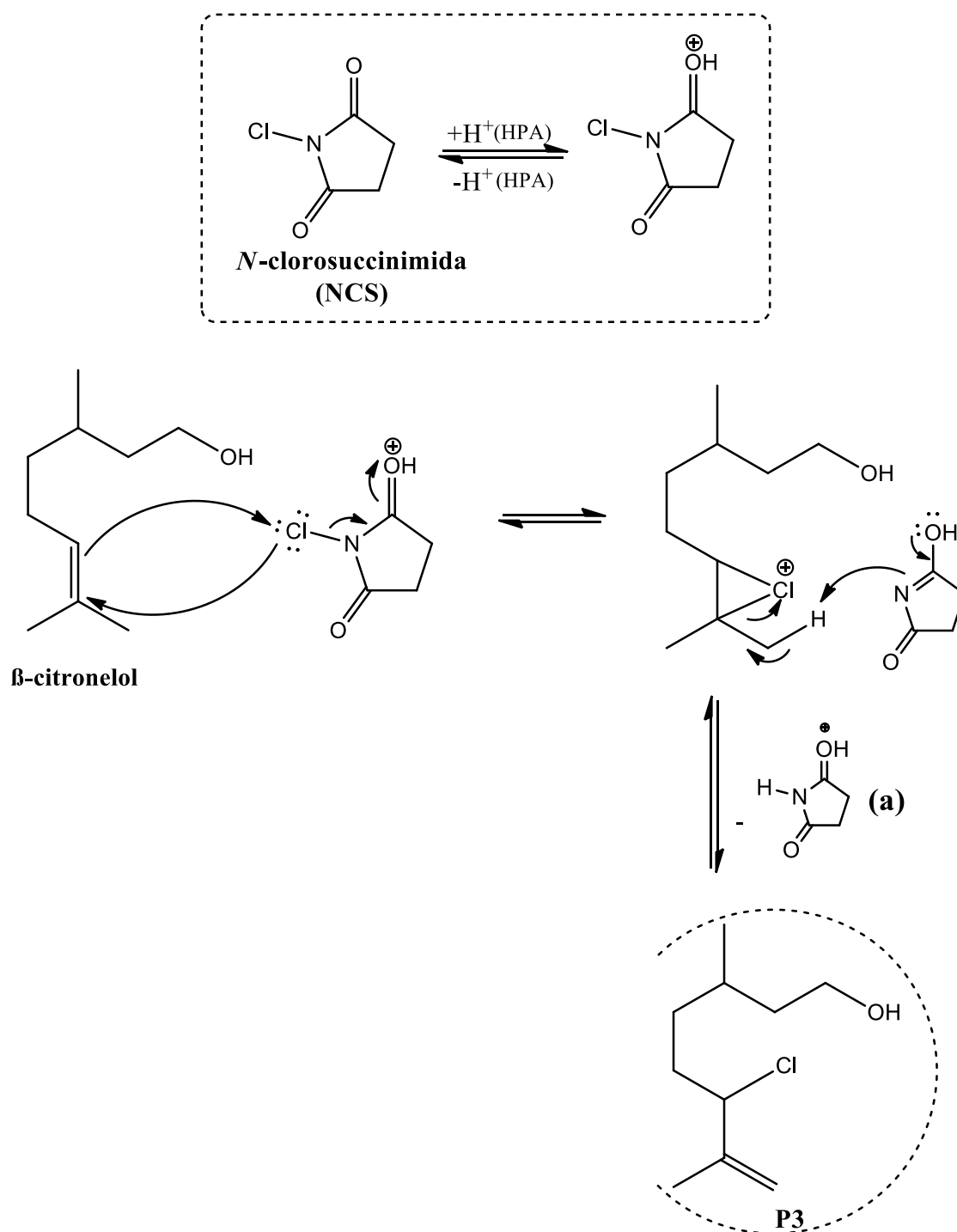
Dentre a classe dos carbonatos observou-se melhor eficiência para a reação com a utilização do DMC como solvente (87% de rendimento em 1 hora). Resultado semelhante foi obtido em DEC, contando com 78% de rendimento para **P3** também em 1 hora. O CP demonstrou-se como solvente não adequado para essa reação, uma vez que ocorreu pouca formação do produto desejado, tendo no final da reação 38% de rendimento para o mesmo.

Quando o anisol foi utilizado como solvente, obteve-se 60% de rendimento para **P3** em 1 hora de reação. Todas as reações foram completadas com apenas 1 hora, e até mesmo em 30 minutos. Porém, com MEC, não se obteve, mesmo com 2 horas de reação, completa conversão do

substrato (ficou estagnado), atingindo, em 1 hora, 48% de rendimento para **P3**. Esse rendimento, quando se utilizou da MIC, foi de 69%, sendo esta cetona como a cetona verde, dentre as testadas, mais eficiente para produção de **P3**.

O efeito da natureza do solvente foi racionalizado baseando se no mecanismo de reação proposto.

**Figura 20** - Mecanismo de formação do produto 3 (P3).



Neste mecanismo proposto (**Figura 20**), observa-se primeiramente a protonação de uma das carbonilas equivalentes da NCS, por ação do catalisador. Isso foi proposto com base, também, nos resultados experimentais que demonstraram que as reações sem catalisador não progredem. Dessa forma, o catalisador ativa o agente clorante, deixando o cloro mais eletrofílico. Assim, o  $\beta$ -Citronelol, possuindo a dupla nucleofílica, tem a densidade

eletrônica deslocada em direção ao cloro. Forma-se então um produto de adição eletrofílica à dupla ligação C-C: o íon clorônio. Dessa forma, é produzido o íon succinimida que abstrai o próton alílico. Por conseguinte, acontece a formação da ligação dupla terminal e o íon clorônio é aberto e têm-se no final, a formação de **P3**. É importante destacar que nessa última etapa existe a liberação da espécie (**a**) e no próprio meio reacional acontece a desprotonação dessa espécie, regenerando o catalisador.

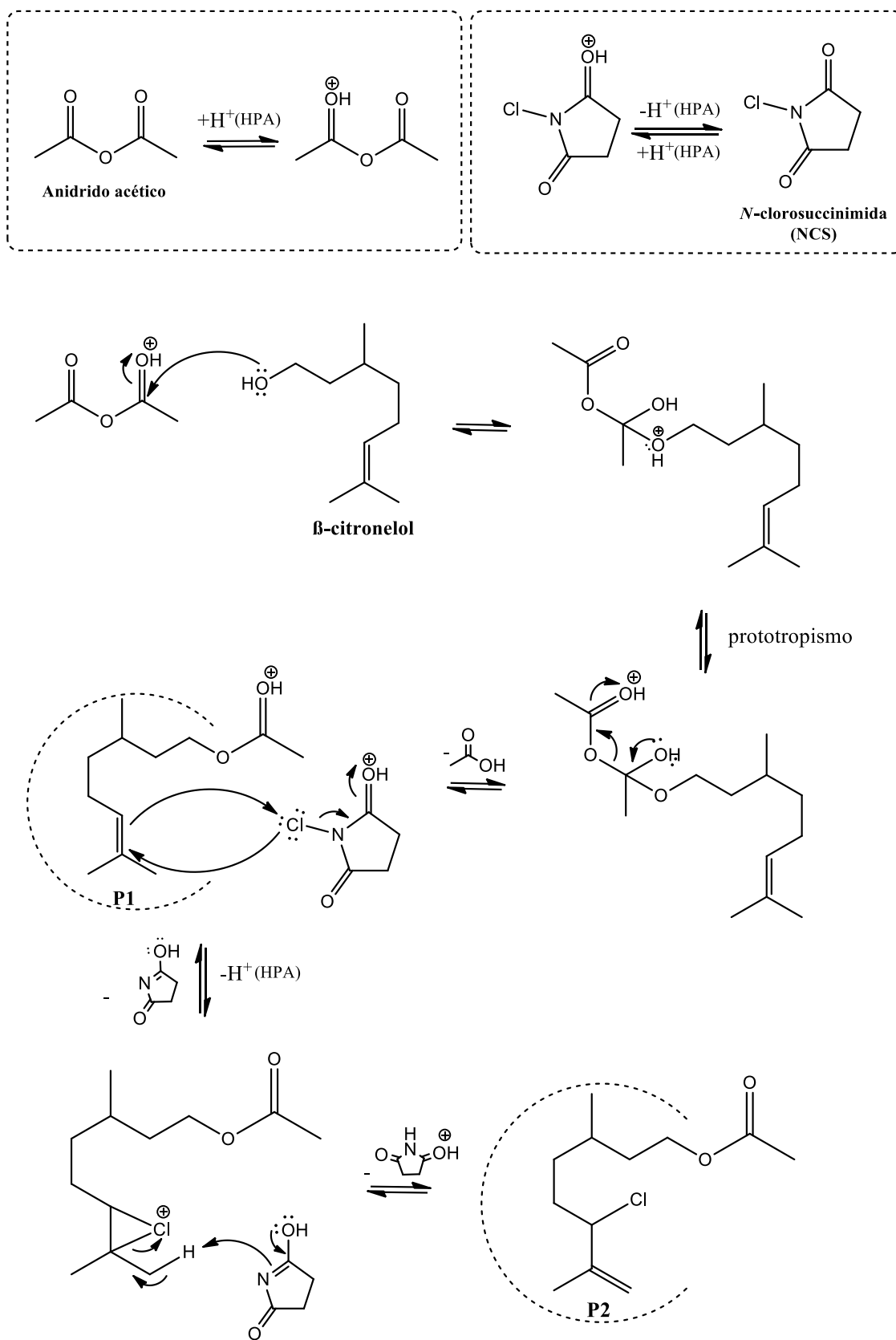
Da mesma forma acontece a produção de **P2 (Figura 21)**. Entretanto, inicialmente, têm-se o processo de acetilação do  $\beta$ -Citronelol. Ocorre a protonação de uma das carbonilas no anidrido acético com o auxílio do catalisador, com a posterior ligação do oxigênio do grupo hidroxila do substrato ao carbono da carbonila protonada. Com isso, ocorre a formação de um intermediário, e nesse, ocorre o prototropismo. Na etapa seguinte acontece a liberação de ácido acético, e a formação do acetato protonado do  $\beta$ -Citronelol. **P1**, então, é formado pela desprotonação do acetato anterior, pela ação do catalisador (também regenerado nessa etapa). Os passos até a formação de **P2** são iguais em termos de mecanismo proposto que os descritos acima para formação de **P3**.

Pela análise desses mecanismos, observa-se a presença de forma relevante de diversas espécies iônicas e que, possivelmente, o papel do solvente é de extrema importância tanto para a estabilização dessas espécies bem como dos produtos finais. Anteriormente, ao discutir-se a influência dos solventes na formação de **P3**, notou-se que experimentalmente, o melhor resultado foi obtido para a classe dos carbonatos, mais especificamente, com a utilização do DMC como solvente.

O DMC e o DEC são solventes menos polares que o carbonato de propileno (CP), e também menos viscosos. Ao analisar-se os dados à luz dessas duas propriedades, observa-se que ao final de uma hora de reação, o CP apresentou um resultado bem inferior aos outros carbonatos e também em relação ao anisol. O anisol tem polaridade e viscosidade inferior ao CP e levemente superior ao DMC e DEC. Assim, ao comparar-se essas reações (exp. 3, 5, 6 e 7 - **Figura 19**), nota-se desvantagem na utilização do carbonato de propileno para esse sistema. Isso pode ser conferido a sua alta viscosidade,

que possivelmente interfere no processo de transferência de massa no meio reacional.

Figura 21 - Mecanismo proposto para a formação de P1 e P2.



#### 4.4. Conclusão

Os produtos clorados são de grande importância e relevância para a química de forma geral. Foram desenvolvidos processos catalíticos para obtenção de dois compostos clorados a partir do  $\beta$ -Citronelol: i) um produto clorado resultante da cloração alílica e ii) um produto clorado e acetilado resultante da cloração alílica e acetilação do grupo hidroxila, sendo estas duas reações realizadas no mesmo reator em um único procedimento, ou seja, através do processo *one-pot*.

Os resultados obtidos são promissores no sentido de que o método pode ser aplicado para outros substratos terpênicos, cujos produtos clorados também se apresentam na literatura como grandes alvos de interesse. Utilizando a NCS como agente clorante e heteropoliácido suportado em sílica (20% HPW/SiO<sub>2</sub>) como catalisador heterogêneo, obteve-se bons rendimentos para o produto clorado (91%) e para o produto clorado/acetilado (82%).

As vantagens dos processos desenvolvidos que contribuem para sua sustentabilidade são o uso de catalisadores heterogêneos facilmente separáveis e reutilizáveis, o uso de solventes verdes, condições brandas e matéria prima biorrenovável ( $\beta$ -Cintonelol). Um avanço significativo desse trabalho consiste no desenvolvimento do método para a obtenção de um produto poli-funcionalizado (clorado/acetilado) por meio do processo *one-pot*, que envolve a realização das duas reações químicas no mesmo reator em um único procedimento, o que permite eliminar etapas de separação e purificação dos produtos intermediários e reduzir a quantidade de rejeitos e gastos dos reagentes e solventes.

## **Capítulo 5:**

***Síntese de nopol e seu acetato  
via reação de Prins utilizando  
catalisadores de estanho***

## **5. Síntese de nopol e seu acetato via reação de Prins utilizando catalisadores de estanho**

### **5.1. Objetivos específicos**

- Estudar e otimizar tanto o processo para obtenção do nopol quanto o processo “one-pot” para obtenção do acetato de nopol;
- Empregar solventes verdes nas reações realizadas;
- Empregar catalisadores de estanho nas reações;
- Separar e caracterizar os produtos obtidos.

### **5.2. Introdução**

Ao se adicionar em um sistema reacional, uma olefina e um aldeído, sob determinadas condições, e geralmente com a utilização de um catalisador, encontra-se ao final da reação a formação de produtos derivados dessas duas espécies químicas, principalmente os produtos advindos da condensação das mesmas. (Cotta et al., 2017)(Vinicius V Costa, 2014)

O primeiro trabalho de condensação de aldeídos com olefinas que se tem conhecimento foi relatado por Kriewitz em 1899. Kriewitz, ao aquecer um tubo, acima de 170 °C, contendo pinenos ou limoneno com paraformaldeído, observou a formação de álcoois insaturados. (Arundale & Mikeska, 1952)(Kriewitz, 1899) Em 1917, H. J. Prins, estudou reações do estireno, canfeno, pinenos e anetol com formaldeído, utilizando ácido acético ou água como solvente e ácido sulfúrico como catalisador. (Arundale & Mikeska, 1952)

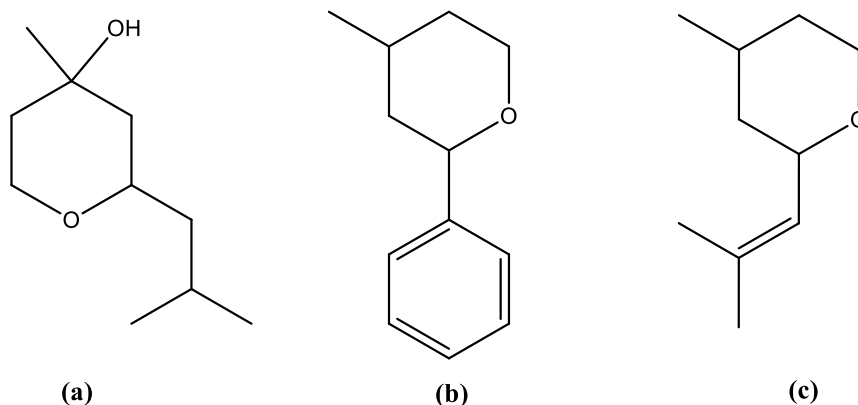
No meio aquoso, foram formados álcoois insaturados, enquanto que utilizando ácido acético como solvente, os produtos obtidos eram ésteres. A partir desse relato, a reação de condensação entre aldeídos e olefinas, recebeu nome de Prins. (Arundale & Mikeska, 1952) Prins foi pioneiro no âmbito da química relacionada a essas reações de condensação. Com a utilização de uma substância como o catalisador, conseguiu provar que seria possível obter tais produtos em condições mais brandas. Apesar de Prins ter aumentado o escopo de substratos para essa reação, Kriewitz teve grande participação

nesta descoberta. Assim sendo, alguns autores utilizam o termo “Prins-Krietwitz” para se referir a esta reação.

Prins foi um químico holandês que trabalhou por doze anos na indústria Polak e Schwarz, uma importante pioneira da Companhia “*International Flavors and Fragrances*” (I.F.F.), e nesse período publicou seu trabalho sobre a condensação de olefinas e aldeídos. A contribuição do químico holandês para a indústria de fragrâncias foi além da reação de Prins. Além de resultados como da separação de isômeros de compostos terpênicos, pôde influenciar formulações de perfumistas, iniciando uma interação maior dos químicos com essa área. (H. J. Prins, 1923)(Doro et al., 2019)

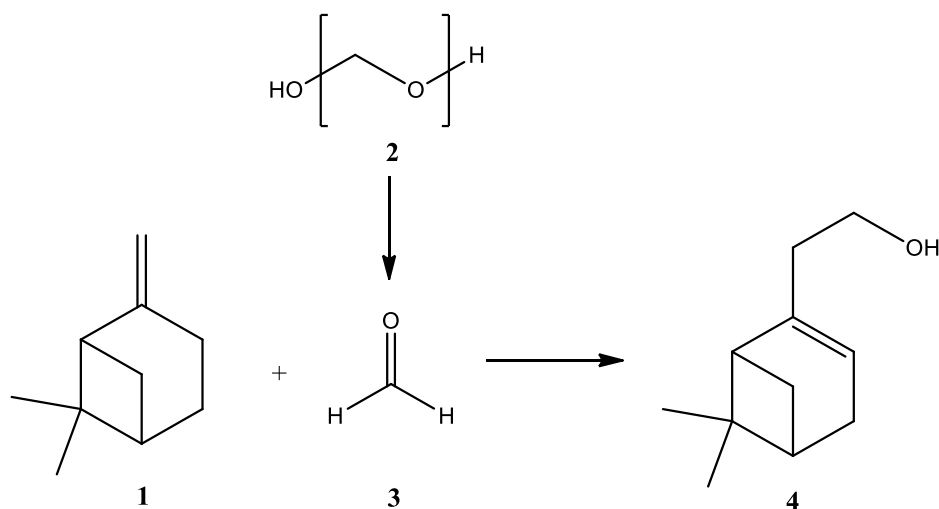
Doro et al. reportou um estudo em comemoração aos 100 anos da reação de Prins. Nesse estudo, foi demonstrado que diversas fragrâncias poderiam ser sintetizadas a partir dessas reações. Dentre estas estão o florol<sup>®</sup>, doremox<sup>®</sup> e o óxido de rosa, os quais apresentam odor floral fresco e limpo, rosa verde de ervas e rosa verde, respectivamente (**Figura 22**). (Doro et al., 2019)(*The Good Scents Company*, 2020)

**Figura 22** - Fórmulas estruturais: (a) florol<sup>®</sup>, (b) doremox<sup>®</sup> e (c) óxido de rosa.



A reação de Prins entre o  $\beta$ -pineno e formaldeído leva à formação do nopol, um composto com odor balsâmico doce (**Figura 23**). (V V Costa et al., 2013)(J. Wang et al., 2011) O nopol, possivelmente, tinha sido obtido por Kriewitz em sua descoberta dessa reação. Todavia, a elucidação estrutural desse álcool foi esclarecida somente em 1946 por Bain. (Bain, 1946) (Doro et al., 2019)

**Figura 23** - Reação de condensação de Prins entre  $\beta$ -pineno (1) e formaldeído (3), o qual deriva do paraformaldeído (2), para a produção do nopol (4).



O nopol, um álcool bicclico primário, é usado principalmente como composto de fragrância na produção de sabões, esmaltes, detergente, entre outros produtos. Além disso, é utilizado também na síntese de pesticidas e na indústria agroquímica. (De Villa et al., 2002)(J. Wang et al., 2011) Por seu amplo emprego na indústria, o nopol se torna um composto necessário. Sendo assim, os estudos relacionados à sua produção são amplos, a fim de alcançar altos rendimentos e também desenvolver processos mais ambientalmente amigáveis.

Existem três métodos tradicionais para a síntese do nopol a partir de  $\beta$ -pineno e paraformaldeído: (i) reação a temperatura de 115 a 120 °C, catalisada por cloreto de zinco, catalisador homogêneo, com rendimento de 57%; (ii) reação em autoclave a 150-230 °C, sem a presença de catalisador; (iii) reação na presença de ácido acético, obtendo-se o acetato de nopol com posterior saponificação para o nopol. (Casas-Orozco et al., 2015) Porém, esses processos apresentam desvantagens como condições drásticas de reação, baixos rendimentos e utilização de solventes auxiliares não ambientalmente favoráveis.

Nessa perspectiva, mesmo após 100 anos da descoberta da reação de Prins-Kriewitz, os estudos acerca dessa reação não cessaram. E não é diferente com relação à síntese do nopol. Esses estudos tentam alcançar a produção desse álcool bicclico por uma forma mais eficiente e limpa.

Entretanto, mesmo após 74 anos da elucidação da estrutura do nopol por Bain (Bain, 1946), ainda se enfrentam diversos desafios relacionados à sua produção. Esses desafios estão relacionados a alguns aspectos, como:

1. formação de produtos secundários durante a reação pela:
  - a. isomerização do nopol a isômeros monocíclicos;
  - b. hidratação do  $\beta$ -pineno a borneol e fenchol;
  - c. isomerização do  $\beta$ -pineno a canfeno,  $\alpha$ -pineno e *l*-limoneno;
  - d. formação de álcoois policíclicos pela:
    - i. hidratação do nopol,
    - ii. condensação de isômeros monocíclicos formados durante a reação ou pela,
    - iii. reação do formaldeído com quaisquer isômeros formados a partir do  $\beta$ -pineno. (Bain, 1946)
2. problemas relacionados ao paraformaldeído:
  - a. dificuldade em utilização de temperaturas abaixo de 90 °C, temperatura essa que é normalmente desejada para a decomposição desse polímero em sua forma monomérica, a qual é necessária para essa reação. (G. Reuss, W. Disteldorf, A. Otto, 2005)
  - b. perda de seletividade para o nopol devido a repolimerização do formaldeído, o qual se condensa nas paredes do reator. (Alarcón et al., 2010)
3. busca por solventes menos tóxicos e agressivos ao meio ambiente, os quais poderiam ser utilizados na síntese eficiente do nopol;
4. desafio em se ter um catalisador que também auxilie na síntese do nopol com bons rendimentos e que seja heterogêneo (não solúvel no meio utilizado), podendo-o separar mais facilmente do meio reacional e reutiliza-lo em outras reações.

Sendo assim, diversos estudos foram reportados, tentando superar esses desafios para a produção desse composto. Em 1946, Bain, obteve o melhor resultado para a formação do nopol com 95% de rendimento, ao fazer uma reação a 180 °C, por 4 horas em autoclave. (Bain, 1946)

Na tentativa de se obter o nopol em condições mais brandas de reação, em 2002, De Villa et al. conduziram um estudo utilizando Sn/MCM-41 como

catalisador, com relação  $\beta$ -pineno/paraformaldeído de 1:2, em tolueno, a 90 °C. Sob essas condições, em 6,5 horas, cerca de 80% de rendimento para o nopol foi obtido, sendo essa a melhor condição apresentada. Com isso, demonstraram que para a síntese do nopol, condições mais brandas de reação com a utilização de um catalisador heterogêneo podem ser alcançadas. (De Villa et al., 2002)

Em 2004, Pillai e Sahle-Demessie, reportaram a síntese do nopol com a utilização de FePO<sub>4</sub> mesoporoso, como um novo catalisador em soluções de acetonitrila a 80 °C. Nesse trabalho o nopol foi obtido com um rendimento de 100% em 6 horas de reação, porém utilizando grandes quantidades de catalisador (1g). (Pillai & Sahle-Demessie, 2004)

Em 2005, Selvaraj e Sinha, ao utilizarem 200 mg de Zn-Al-MCM-41(75) como catalisador e razão  $\beta$ -pineno/paraformaldeído 1:2, obtiveram um rendimento para o nopol de 84%, em tolueno a 90 °C e após 6 horas de reação. Os autores, além de empregarem esse catalisador supramencionado na reação, empregaram outros. Entretanto, esse foi o que apresentou melhor resultado, o que foi atribuído a maior quantidade de sítios ácidos de Lewis nesse catalisador que nos demais. (Selvaraj & Sinha, 2010)

Em 2007, Patil et al. demonstraram a possibilidade de utilização de um novo catalisador, o qual intitularam de “complexo de metal duplo Fe-Zn com ligantes cianeto”, que apresentou o melhor resultado em 12 horas de reação possibilitando a obtenção de 41% de rendimento para o nopol. Como solventes foram utilizados acetonitrila ou tolueno. A baixa seletividade para o nopol foi atribuída à formação de vários produtos minoritários, como pinocarveol, pinocarvona, mirtenal e mirtenol. (Patil et al., 2007)

No ano de 2009, Alarcón e colaboradores abordaram em seu trabalho, novamente a perspectiva da utilização de materiais MCM-41 como catalisadores na síntese do nopol. Desenvolveram um material modificado com Zn ou Sn o qual se mostrou como um catalisador heterogêneo promissor para a condensação de Prins entre o  $\beta$ -pineno e paraformaldeído, a 90 °C. O melhor resultado reportado foi na presença do catalisador Sn/MCM-41-D2, o qual possibilitou alcançar 76% de rendimento para o nopol em tolueno após 1 hora de reação. (Alarcón et al., 2009)

Wang, J. et al. utilizaram uma zeólita inédita para a produção do nopol, em 2011. Foi discutida a importância da natureza e da força ácida para o desempenho do catalisador na produção do nopol. Os autores observaram que a presença de sítios ácidos de Brønsted levavam à perda de seletividade para o nopol em detrimento de outros produtos secundários, tais como isômeros do  $\beta$ -pineno. Os pesquisadores conseguiram modular os sítios ácidos na zeólita por meio de troca iônica. Assim sendo, empregando uma zeólita modificada, NaITQ-2, como catalisador obtiveram seu melhor resultado: rendimento de 57%, em tolueno a 80 °C, após 4 horas de reação. (J. Wang et al., 2011)

Alguns óxidos metálicos também foram utilizados como catalisadores na síntese do nopol. Por exemplo,  $Nb_2O_5$ ,  $Cr_2O_3$  e óxidos mistos de Zn e Cr foram empregados nesta reação por Costa e colaboradores. Nesse trabalho o nopol foi obtido com 97% de rendimento, a 80 °C em 10 horas da reação em soluções da acetonitrila. O catalisador que conferiu esse melhor resultado foi o óxido misto de Zn e Cr com proporção entre Zn e Cr de 1:6 (0,5 g). (Vinicius V Costa, 2014)

Recentemente, García, D. et al., demonstraram a possibilidade da utilização do Sn/MCM-41 na produção de nopol e de outros compostos derivados de substratos monoterpênicos, constituintes do óleo de terebintina. O objetivo desta síntese consistiu em oxigenar os componentes desse óleo para ao final do processo, esse óleo com o nopol e os outros produtos, poderem ser utilizados como um biocombustível. (García et al., 2020)

Ao se analisar todos esses exemplos de pesquisas relacionadas à síntese do nopol, pode-se perceber o quão importante este composto é a nível acadêmico e industrial. Porém, por mais que existam bons avanços neste campo, com a utilização de catalisadores heterogêneos variados, existe ainda o grande desafio frente aos solventes e à temperatura utilizada nas reações. A maioria dos processos relatados necessita do uso de solventes tóxicos e nocivos ao meio ambiente e condições drásticas.

### **5.3. Resultados e discussão**

#### **5.3.1. Síntese do nopol**

Visando a perspectiva de atender aos requisitos da química verde, reações entre  $\beta$ -pineno e paraformaldeído foram realizadas nesse trabalho empregando solventes ambientalmente amigáveis (“verdes”). O esforço também foi direcionado no sentido de alcançar altos rendimentos em condições mais brandas de reação. Dois materiais contendo o estanho foram empregados como catalisadores para produção do nopol e seu desempenho foi avaliado de maneira comparativa.

Assim, uma série de reações foi realizada a fim de se avaliar as condições reacionais para obtenção de altos rendimentos para o produto desejado. A **Tabela 6** apresenta os melhores resultados para a síntese do nopol, utilizando os catalisadores Sn/MCM-41 e Sn/SiO<sub>2</sub>.

**Tabela 6** - Condensação de Prins entre  $\beta$ -pineno e paraformaldeído, em soluções de dimetilcarbonato (DMC).

Experimento	Catalisador (mg)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade para nopol (4) (%)	TON
<b>1</b>	Sn/MCM 15	1	15	100	24
		5	14	100	22
		7	32	100	51
		8	47	100	74
		12	66	100	104
<b>2</b>	Sn/MCM 45	1	15	100	8
		2	26	100	14
		5	49	100	26
		8	76	100	40
		12	94	100	50
<b>3</b>	Sn/SiO <sub>2</sub> 45	1	3	100	2
		2	6	100	3
		5	14	100	7
		8	19	100	10
		12	25	100	13

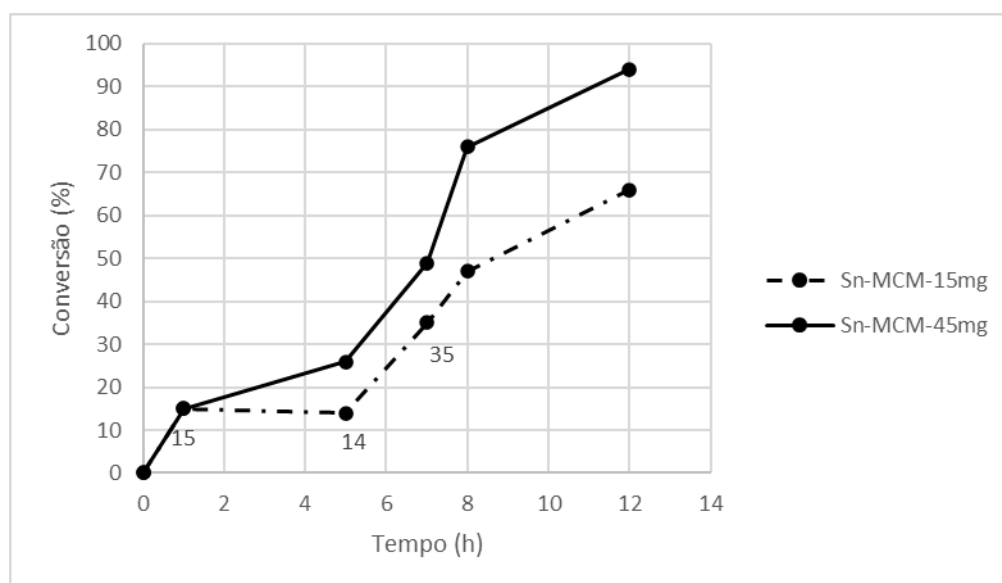
$\beta$ -pineno (1 - **Figura 23**) 0,75 mmol; Paraformaldeído 7,5 mmol; 70 °C; DMC volume 5,0 mL. Conversão e seletividade (baseado na conversão do  $\beta$ -pineno) foram determinadas por GC.

Primeiramente, utilizou-se o catalisador de Sn/MCM-41 em duas proporções diferentes no meio reacional (exp. 1 e 2 - **Tabela 6**). Dessa maneira, ao se avaliar o efeito da adição de 15 mg desse catalisador, observou-se que com 12 horas de reação, a conversão do  $\beta$ -pineno foi de 66% com seletividade de 100% para o nopol. Com o objetivo de se obter rendimentos mais altos em um tempo menor de reação, adicionou-se a um novo experimento o triplo da quantidade de catalisador utilizada inicialmente (exp. 2 - **Tabela 6**). Assim, como esperado, a velocidade da reação aumentou, resultando em 94% de conversão e 100% de seletividade após 12 horas de reação, o que corresponde a um rendimento de 94% para o produto desejado.

O *turnover number* (TON) foi calculado considerando como fase ativa do catalisador apenas 5% de sua massa. Isso corresponde então, que um sítio ativo foi capaz de converter 43 moléculas de substrato presentes no meio reacional (exp.2, Tabela 1). Além disso, ressalta-se que esse número tem possibilidade de ser maior do que o calculado, uma vez que a conversão acontece apenas pelo contato entre o substrato e o estanho presente na superfície do catalisador (provavelmente menor que os 5% considerados como fase ativa), desprezando-se então, os sítios não acessíveis pelas moléculas do substrato.

Para se facilitar a comparação, o gráfico da **Figura 24** foi confeccionado. Pela análise das curvas, percebe-se um aumento na inclinação da mesma referente ao experimento 2, o que implica em um aumento substancial na velocidade da reação. Para todos os pontos da curva a seletividade para o nopol foi de 100%, sendo então a conversão igual ao rendimento.

**Figura 24** - Influência da quantidade de catalisador Sn/MCM-41 na velocidade da reação (exp. 1 e 2 Tabela 6).

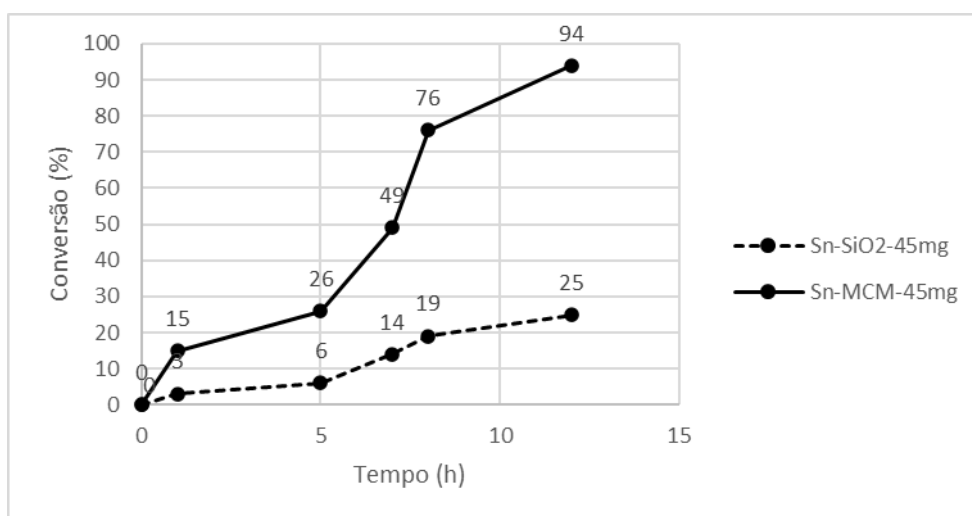


Ao observar-se o rendimento da reação em 12 horas, a experiência com 15 mg de Sn/MCM-41, apresentou apenas 66% de rendimento, enquanto a experiência com 45 mg, apresentou uma melhora significativa neste resultado: 94%. Realizou-se então uma experiência com o outro catalisador em quantidade de 45 mg, para se testar sua eficiência nesta reação (exp. 3 - **Tabela 6**).

O catalisador avaliado para esta reação foi o Sn/SiO<sub>2</sub> calcinado a 500 °C (Sn/SiO<sub>2</sub>), preparado pelo método sol-gel. Na **Tabela 6**, ao comparar-se as exp. 2 e 3, é possível observar uma maior eficiência do catalisador Sn/MCM-41, com o qual a reação em 12 horas, apresentou 94% de conversão, frente ao Sn/SiO<sub>2</sub> em que foi obtido 25% de conversão no mesmo intervalo de tempo.

Ao observar-se o gráfico gerado a partir dos resultados dessas duas experiências, nas últimas quatro horas da reação com o emprego do Sn/SiO<sub>2</sub>, nota-se a tendência de caminho em direção a um platô, uma vez que nesse período, de 8 para 12 horas ocorreu aumento de apenas 6% de rendimento para o produto desejado. Ou seja, a reação, por algum motivo tende a diminuir sua velocidade após 8 horas. Essa diminuição na taxa da reação também acontece para o experimento com Sn/MCM após as 8 horas, mas nesse atinge-se quase 100% de rendimento (**figura 25**).

**Figura 25** - Influência da natureza do catalisador na reação de formação do nopol. (exp. 1 e 3 - Tabela 6).



Villa e colaboradores, realizaram um estudo cinético da reação de condensação de Prins entre  $\beta$ -pineno e paraformaldeído para a produção de nopol. Para isso, compararam resultados teóricos com resultados experimentais. A primeira conclusão foi que, com o aumento do tempo de reação e consequente formação do nopol, havia uma crescente diminuição na velocidade da reação. A isso, propuseram que o nopol formado tem uma constante de adsorção na superfície do catalisador maior que os reagentes disponíveis no meio.

Sendo assim, o nopol ficaria preferencialmente ligado ao sítio ativo do catalisador, em detrimento dos reagentes, dificultando que a reação progredisse, na medida em que o nopol era formado. Ao adicionarem nopol no início da reação, observaram um efeito de forte inibição, inclinamdo então à confirmação da hipótese de que o nopol apresenta maior constante de adsorção frente aos reagentes. (Casas-Orozco et al., 2015; Villa et al., 2013)

O catalisador Sn/SiO<sub>2</sub> não apresentou um bom resultado, apesar de ter volume de poros, área específica e diâmetro médio de poros maior que o catalisador Sn/MCM-41. Esta menor atividade, pode estar ligada, em comparação com Sn/MCM, primeiramente com relação ao formato dos poros. O MCM-41 apresenta um arranjo mesoporoso hexagonal, enquanto o Sn/SiO<sub>2</sub>, apresenta aproximadamente aglomerados de partículas esféricas. Dessa forma, pela observação dos resultados, infere-se que o alto ordenamento do sistema MCM-41 oferece vantagens frente ao material obtido pelo processo

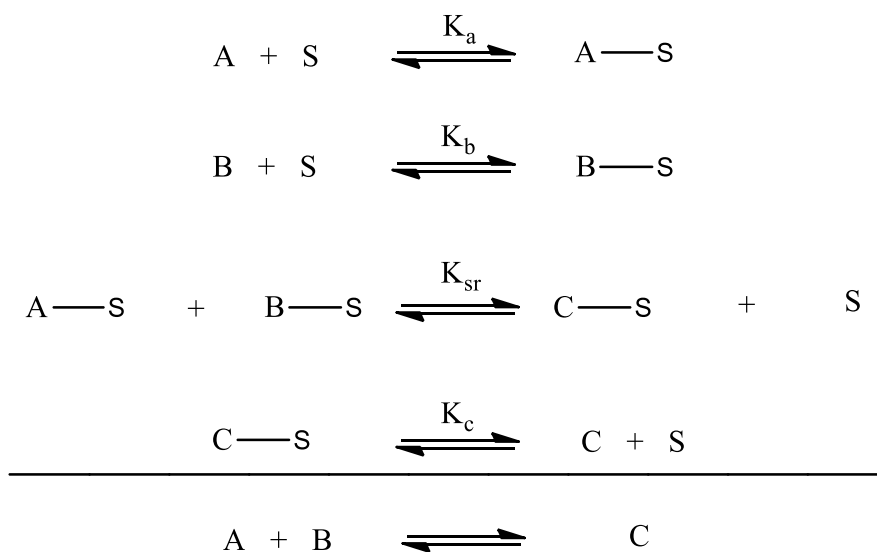
sol-gel clássico (sem uso do surfactante). (De Villa et al., 2002)(Speziali et al., 2013)(Robles-Dutenhefner et al., 2009)

A explicação plausível para esta observação consiste no fato da permanência das moléculas do produto formado nos sítios ativos do catalisador, dificultando o acesso para os reagentes. O material Sn/MCM-41 possui canais hexagonais extremamente ordenados. Isso facilita a difusão das moléculas em meio aos poros, fazendo com que os reagentes se aproximem dos sítios ativos do catalisador de forma menos árdua e proporcionando com que o produto formado deixe também a estrutura do catalisador de forma mais fácil, do que no caso do material Sn/SiO<sub>2</sub> (Speziali et al., 2013)(Robles-Dutenhefner et al., 2009).

Evitar o contato prolongado do produto com o catalisador, ou seja, promover a dessorção rápida do produto da superfície do catalisador, é importante por duas razões: (i) o nopol pode atuar como inibidor da reação; dessa maneira, quanto menos tempo o produto formado se localizar próximo aos sítios ativos do catalisador, mais rapidamente a reação irá proceder, uma vez que os sítios ativos ficariam livres para receber outro par de reagentes; (ii) estando em contato com os sítios ativos do catalisador, o nopol pode sofrer as transformações e formar produtos secundários, o que diminuiria a seletividade para o produto de interesse.

Villa et al. realizaram alguns testes para entender melhor qual modelo de reação seria o mais adequado à reação estudada. O processo bimolecular, no qual os dois reagentes são adsorvidos no mesmo tipo de sítio ativo do catalisador, foi aquele que conferiu um mecanismo de reação em que os dados experimentais se adequavam aos dados teóricos. Abaixo, na **Figura 26**, observa-se um esquema do mecanismo de reação bimolecular de Langmuir-Hinshelwood (L-H), o qual foi adotado, nesse estudo de Aída, como o mais adequado para descrever a reação de Prins catalisada por ácidos de Lewis com formação do nopol. (M. Albert Vannice, 2005)

**Figura 26** - Modelo reacional bimolecular de Langmuir-Hinshelwood (L-H).



Neste modelo, observam-se os equilíbrios de adsorção dos reagentes (A e B) no sítio ativo do catalisador (S), com suas respectivas constantes,  $K_a$  e  $K_b$ . Em seguida, têm-se a reação de formação do produto, com a liberação de um dos sítios ativos e com a permanência da adsorção do produto no outro sítio ativo. O produto, então, se desorve de S com uma constante  $K_c$ . No mecanismo de L-H, consideram a reação de formação do produto como a determinante do processo. Esses estudos foram realizados por Villa e colaboradores para as reações que ocorrem em tolueno ou acetato de etila como solventes, em um intervalo de temperatura de 75 a 90 °C. (M. Albert Vannice, 2005) (Casas-Orozco et al., 2015; Villa et al., 2013)

### 5.3.2. Síntese do acetato de nopol

Além do nopol, o seu acetato tem atraído bastante atenção por suas propriedades organolépticas. O acetato de nopol, um produto da acetilação do nopol, não é encontrado na natureza. Possui odor de bergamota a base de ervas ou amadeirado frutado e é vastamente utilizado em shampoos, produtos domésticos, cosméticos e comida, como por exemplo, bebidas alcólicas, sorvetes e doces. (V V Costa et al., 2013; Hurtado-Burbano & Villa-Holguín, 2018)

O principal método de obtenção do acetato de nopol consiste na

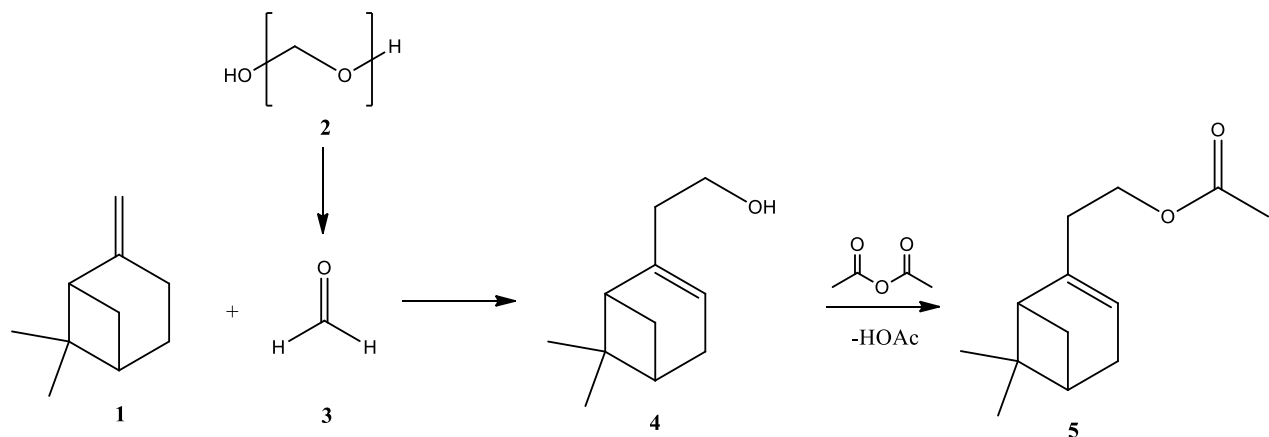
acetilação do nopol com ácido acético ou anidrido acético a temperaturas de 115 °C para reações catalisadas por ZnCl<sub>2</sub> e até 230 °C sem a utilização de um catalisador. Essas reações de esterificação são comumente catalisadas por ácidos fortes convencionais, como HI, HCl, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. (R. Rönnback and et al, 1997)(Y. Liu, E. Lotero, 2006) O grande problema na utilização dessas substâncias como catalisadores perpassa pelo fato de que elas são extremamente tóxicas, corrosivas e oferecem diversos problemas relacionados ao manuseio e estocagem. Além disso, por serem solúveis no meio reacional líquido, os respectivos processos são homogêneos, dificultando a separação e reutilização dos catalisadores, resultando em grandes quantidades de rejeitos. (Cotta et al., 2017)

Nesta perspectiva, diferentes discussões surgem sobre a utilização de outros tipos de catalisadores para se obter o acetato de nopol e outros ésteres. Em 2014, Costa e colaboradores, reportaram um trabalho de acetilação de álcoois terpênicos, dentre os quais, havia-se o nopol. Nesse, o acetato de nopol foi obtido partindo-se do nopol com 100% de rendimento, em uma reação a temperatura ambiente, e utilizando anidrido acético como solvente e agente acetilante, e heteropoliácidos como catalisadores. Rendimentos acima de 70% também foram obtidos em solventes como: 1,2-dicloroetano e ácido acético. (Vinicius V. Costa et al., 2014)

Entretanto, até onde se tem conhecimento, nenhum trabalho foi reportado para obtenção do acetato de nopol partindo-se diretamente do  $\beta$ -pineno via uma única manipulação em um só reator (processo *one-pot*). Assim, almejando-se o desenvolvimento do método para produção do acetato de nopol a partir do  $\beta$ -pineno e paraformaldeído através do processo *one-pot*, realizou-se um estudo acerca de tais reações. O sistema desenvolvido, além de oferecer grandes vantagens com relação a extinguir a necessidade de isolar o nopol para posterior acetilação do mesmo, oferece vantagens também com a utilização de catalisadores heterogêneos e com o emprego de solventes verdes.

A sequência das etapas envolvidas na formação do acetato de nopol (5) está apresentada na **Figura 27**. Todas estas etapas ocorrem dentro de um reator carregado via uma única manipulação com  $\beta$ -pineno (1), paraformaldeído (2) e anidrido acético (processo *one-pot*).

**Figura 27** - Síntese one-pot do acetato de nopol (5) a partir do  $\beta$ -pineno (1) e paraformaldeído (2) e anidrido acético.



**Tabela 7** – Síntese do acetato de nopol em soluções de dimetilcarbonato (DMC).

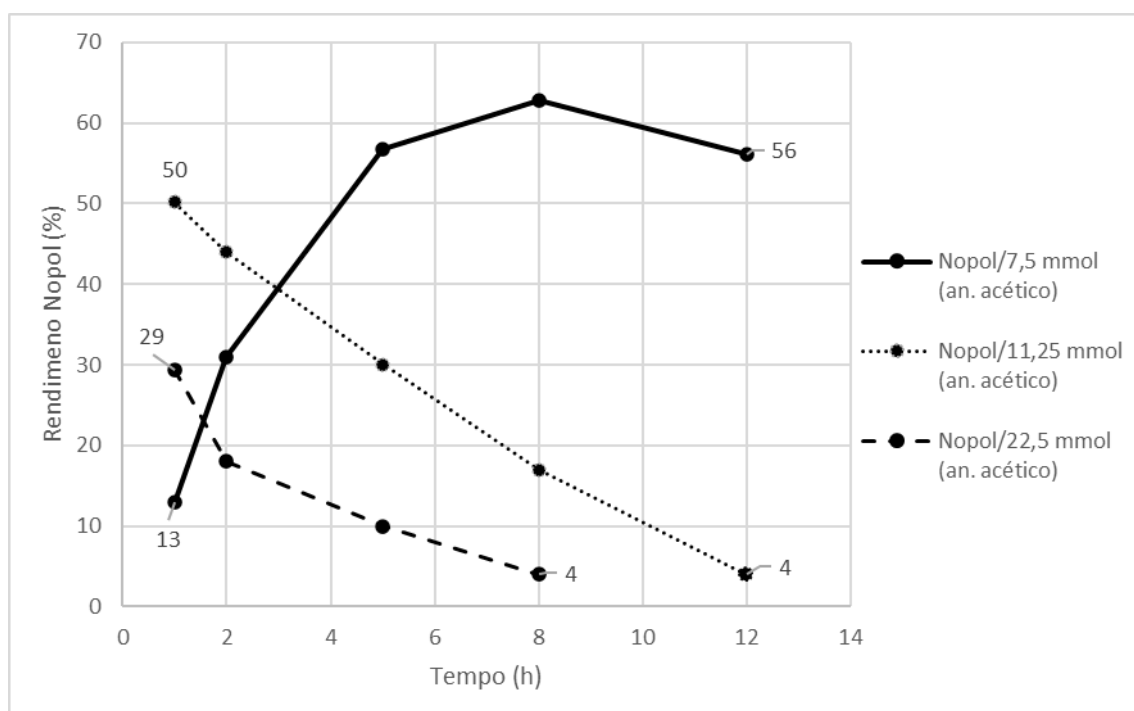
Exp.	Anidrido acético (mmol) 4	Catalisador (mg)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)		TON
					4	5	
1	7,5	Sn/MCM 45	1	13	100	0	5
			2	31	100	0	12
			5	71	80	20	28
			8	86	73	27	34
			12	95	59	41	38
2	11,25	Sn/MCM 45	1	88	57	32	31
			2	100	44	38	32
			5	100	30	52	32
			8	100	17	59	30
			12	100	4	75	31
3	22,5	Sn/MCM 45	1	84	35	59	31
			2	100	18	58	30
			5	100	10	63	29
			8	100	4	71	30
4	11,25	Sn/SiO <sub>2</sub> 45	1	5	100	0	2
			2	10	100	0	4
			5	22	84	16	9
			8	33	78	22	13
			12	71	68	32	28

$\beta$ -pineno (**1** - **figura 24**) 0,75 mmol; Paraformaldeído 7,5 mmol; 70 °C; DMC volume 5,0 mL. Conversão e seletividade (baseando na conversão do  $\beta$ -pineno) foram determinadas por GC.

Dessa forma, com a quantidade pré-definida de catalisador obtida durante a otimização da reação para produção do nopol (**Tabela 6**), iniciou-se o estudo do processo para a obtenção *one-pot* do acetato de nopol. Porém, diferentemente da reação para a produção de nopol, nesse processo que almeja seu acetato, necessita-se da adição de um agente capaz de ceder o grupo acetato. Nesse caso, utilizou-se o anidrido acético como agente acetilante. Assim, iniciou-se o estudo com a variação da quantidade de anidrido acético presente no meio reacional. Três diferentes quantidades foram avaliadas: 7,5 mmol, 11,25 mmol e 22,5 mmol (exp. 1, 2 e 3, respectivamente - **Tabela 7**)

No gráfico abaixo relacionado (**Figura 28**), nota-se que com quantidade menor de anidrido acético (7,5 mmol) a conversão do nopol ao seu acetato ocorre com velocidade baixa. A formação do nopol ocorre relativamente rápida e com bom rendimento, porém a acetilação do nopol é lenta devido à baixa disponibilidade do anidrido acético. Assim, aumentando-se a quantidade de anidrido acético de 7,5 mmol para 11,25 mmol, observa-se o efeito contrário no gráfico: o decréscimo no rendimento do nopol, não porque ele não é formado na reação, mas sim, porque acontece a sua pronta acetilação para formação de seu acetato.

**Figura 28** - Rendimento para o nopol: efeito da quantidade de anidrido acético no meio de reação (exp. 1, 2 e 3 – Tabela 7).

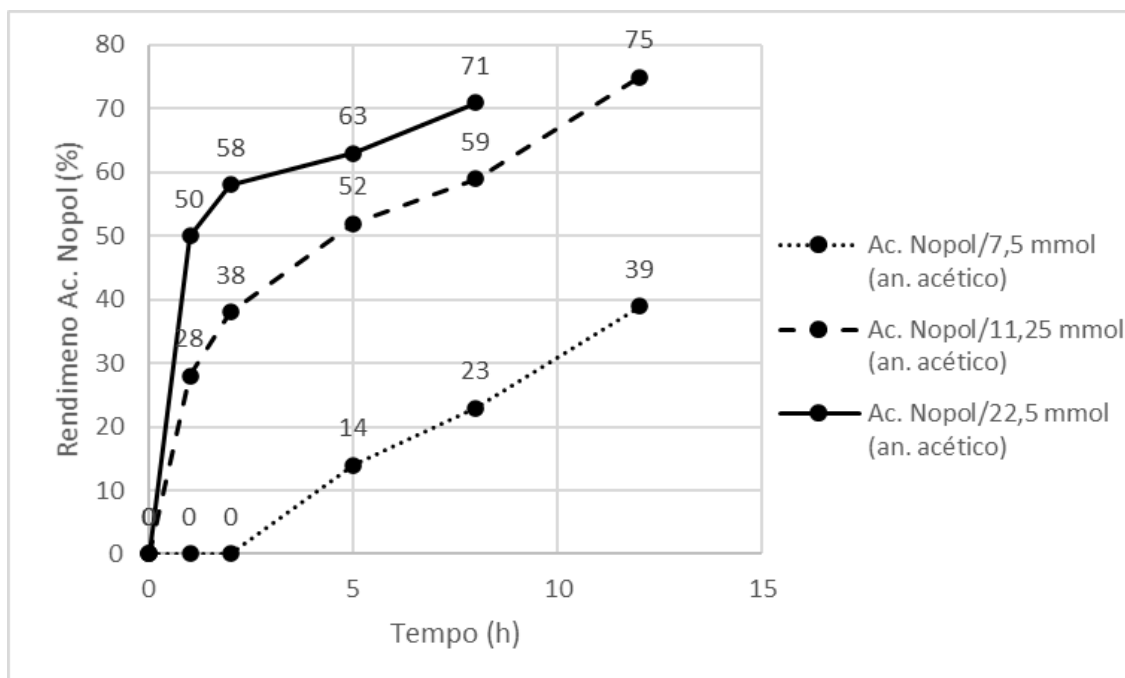


As reações com elevadas quantidades de anidrido acético (11,25 e 22,5 mmol) apresentam mesmo perfil. Enfatiza-se esse perfil semelhante ao fato de se ter disponível no meio reacional maiores quantidades de anidrido acético, o que faz com que a formação do acetato de nopol ocorra de forma mais rápida e eficiente (exp. 2 e 3 – **Tabela 7**).

Nessas experiências (exp. 2 e 3 – **Tabela 7**), os valores de conversões para o  $\beta$ -pineno foram de 100% a partir das duas primeiras horas de reação. Assim sendo, a partir desse ponto, não havia mais  $\beta$ -pineno a ser convertido a nopol. Desta maneira, a experiência 3, com quase o dobro da quantidade de anidrido acético, alcançou praticamente o mesmo rendimento, comparando com experiência 2.

Na **Figura 29**, apresenta-se o gráfico de rendimento para o acetato de nopol em três experiências (exp. 1, 2 e 3) da **Tabela 7**. Nota-se que a reação com 7,5 mmol tem uma produção baixa de acetato de nopol, mesmo após 12 horas de reação. As outras duas reações, com maiores quantidades de anidrido acético (11,25 e 22,5 mmol, exp. 2 e 3 - **Tabela 7**, respectivamente), apresentaram bons rendimentos (aproximadamente 75%) para o acetato de nopol.

**Figura 29** – Rendimento para o acetato de nopol: efeito da quantidade de anidrido acético (exp. 1, 2 e 3 - Tabela 7).



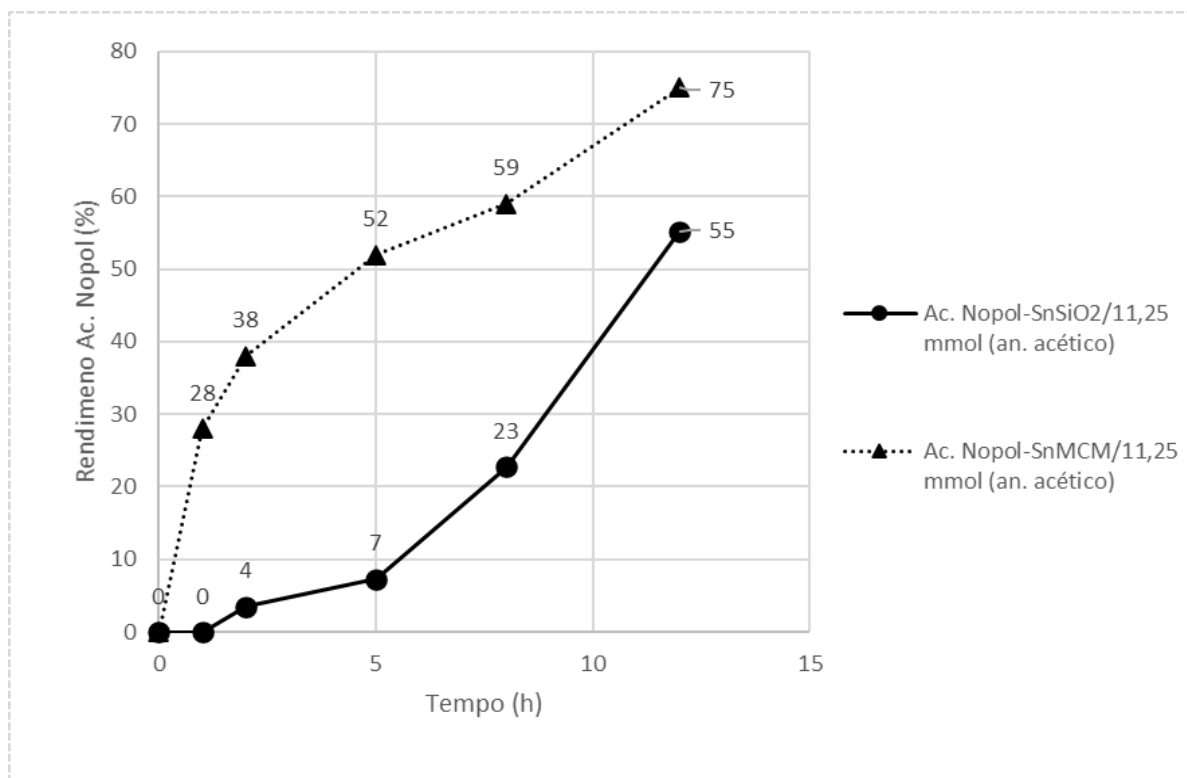
Como mencionado anteriormente, a partir de 2 horas de reação, o nopol formado atingia sua maior concentração, uma vez que o  $\beta$ -pineno já havia sido todo convertido. Assim, com 8 horas, a reação na experiência com 22,5 mmol forneceu o acetato de nopol em bom rendimento (71%). Em contrapartida, utilizando-se uma menor quantidade de anidrido acético (11,25 mmol) obteve-se aproximadamente este mesmo rendimento em 12 horas de reação (75%). Este resultado (exp. 2 - **Tabela 7**) foi considerado assim, como a melhor condição para a síntese do acetato de nopol.

Testou-se então, a atividade do catalisador Sn/SiO<sub>2</sub> nesta reação, utilizando a melhor condição desenvolvida para a reação com Sn/MCM-41. Esse novo teste constitui-se na experiência 4 da **Tabela 7**. Abaixo, pode-se comparar os resultados destas reações por meio do gráfico da **Figura 30**. Neste gráfico é possível observar a vantagem na utilização do catalisador Sn/MCM-41 frente ao Sn/SiO<sub>2</sub>, dado que com esse material o acetato de nopol foi obtido com maior rendimento e em menor tempo de reação.

Como se observa na **Tabela 7**, a reação com o Sn/SiO<sub>2</sub> mesmo após 17 horas não atingiu a conversão completa do  $\beta$ -pineno e apresenta, nesse mesmo tempo, quantidade expressiva de nopol, cerca de 32%, e para o

acetato de nopol, cerca de 62%. Em comparação, sob as mesmas condições, a reação com Sn/MCM-41 resultou em 12 horas em rendimento de 4% do nopol e 75% do acetato de nopol (exp. 2 – **Tabela 7**).

**Figura 30** - Rendimentos para acetato de nopol: efeito dos catalisadores de estanho (exp. 2 e 4 – **Tabela 7**)



Desta maneira, pela análise dos resultados, foi possível perceber que a melhor condição para estas reações se deu na experiência 2 (**Tabela 7**) com a utilização do catalisador Sn/MCM-41, possivelmente pelas mesmas razões discutidas anteriormente com relação a esse catalisador.

Assim, foi possível realizar outra série de experimentos, para, a partir do melhor resultado obtido, ainda tentar-se otimizar a quantidade de paraformaldeído no meio reacional e avaliar-se outros solventes verdes para este processo *one-pot*. Estes resultados são relacionados na **Tabela 8**.

**Tabela 8 - Síntese do acetato de nopol em diferentes solventes verdes.**

Exp.	Paraformaldeído (mmol)	Anidrido acético (mmol)	Catalisador (mg)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)		TON
						4	5	
<b>Dimetilcarbonato</b>								
1	7,5	11,25	Sn/MCM 45	1	88	57	32	31
				2	100	44	38	32
				5	100	30	52	32
				8	100	17	59	30
				12	100	4	75	31
2	1.5	11,25	Sn/MCM 45	1	66	56	44	26
				2	80	54	52	34
				5	93	22	73	35
				7	96	13	80	35
				8	98	6	86	36
<b>Carbonato de propileno</b>								
3	1.5	11,25	Sn/MCM 45	1	67	30	68	26
				2	89	29	66	33
				5	100	7	83	36
				7	100	2	85	34
<b>Dietilcarbonato</b>								
4	1.5	11,25	Sn/MCM 45	1	33	53	47	13
				2	70	51	49	28
				5	94	18	70	33
				7	96	8	88	36
<b>Anisol</b>								
5	1.5	11,25	Sn/MCM 45	1	60	53	47	24
				2	77	30	66	29
				5	88	4	89	32
				7	90	4	91	34
<b>Metilisobutilcetona</b>								
6	1.5	11,25	Sn/MCM 45	1	48	41	59	19
				2	59	36	56	21
				5	88	12	78	31
				7	93	5	85	33

$\beta$ -pineno (1 - **Figura 23**) 0,75 mmol; 70 °C; volume 5,0 mL. Conversão e seletividade (baseado na conversão do  $\beta$ -pineno) foram determinadas por GC.

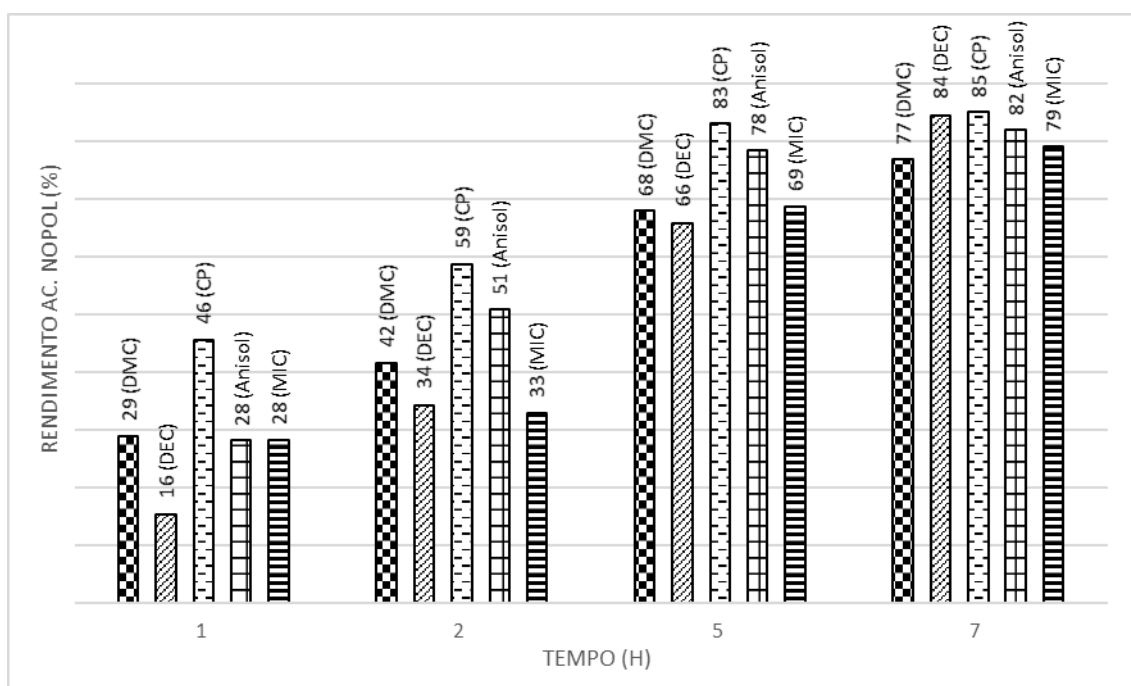
Na tentativa de redução na quantidade de paraformaldeído utilizado para este sistema *one-pot* o experimento 2 (**Tabela 8**) foi realizado. Utilizando-se então, 1,5 mmol de paraformaldeído e com as mesmas condições do melhor resultado obtido anteriormente (exp. 2 - **Tabela 7**), obteve-se ao final de 8

horas de reação, 86% de seletividade para o acetato de nopol e 6% para o nopol, com conversão quase completa do  $\beta$ -pineno.

A partir dessa condição, estudou-se a possibilidade de uso de outros solventes considerados verdes em guias atuais de sustentabilidade de solventes (Alder et al., 2016), como: dietilcarbonato, carbonato de propileno, anisol e metilisobutilcetona. Na **Figura 31**, relaciona-se um gráfico que apresenta os rendimentos de acetato de nopol para as reações em diferentes solventes. Esse gráfico foi construído baseando-se nos resultados das experiências apresentadas na da **Tabela 8**. Com isso, podemos observar que em todos os solventes testados obtiveram-se rendimentos acima de 77% para o acetato de nopol, após 7 horas de reação com praticamente completa conversão do  $\beta$ -pineno.

Dentre todos os carbonatos empregados nessa reação como solventes, se obteve melhor resultado com utilização do carbonato de propileno, seguido do dietilcarbonato e por último o dimetilcarbonato. A reação em carbonato de propileno apresentou 85% de rendimento para o acetato de nopol, após 7 horas de reação, contando com um residual de apenas 2% de nopol. As reações realizadas em anisol e metilisobutilcetona também apresentaram altos rendimentos para o produto de interesse sendo, respetivamente, 82 e 79%, e contando com quantidade residual baixa de nopol no fim das 7 horas de reação.

**Figura 31** - Rendimento do acetato de nopol em diferentes solventes com a variação do tempo em horas (exp. 2 a 6 – Tabela 8).



Alarcón e colaboradores reportaram em 2010 um estudo relacionado à produção do nopol utilizando Sn/MCM-41 como catalisador e a avaliação do papel de alguns solventes nesse sistema. Primeiramente, notaram que não há formação de nopol em solventes próticos. Ao utilizarem etanol e metanol, em nenhum dos casos se foi possível obter a formação de nopol com bons rendimentos. (Alarcón et al., 2010)

Entretanto, com a utilização de terc-butanol notaram conversão 7 vezes maior (45%) do que no caso do emprego do metanol (7%) nas mesmas condições e com mesmo tempo da reação. A reação também foi realizada em tolueno e da acetonitrila. Obtiveram resultados melhores em tolueno que em acetonitrila e atribuem este efeito ao fato da acetonitrila atuar com um efeito de neutralização frente aos sítios ácidos do catalisador. (Alarcón et al., 2010)

Observando os resultados, puderam assinalar que os melhores solventes a serem utilizados para a produção do nopol são solventes polares apróticos. Além disso, ao utilizarem hexano como solvente, perceberam conversão para o  $\beta$ -pineno extremamente baixa. Além da consideração sobre a influência do solvente na acidez do catalisador, também expuseram o papel do solvente na estabilização dos intermediários das reações formados na

superfície do catalisador, bem como a o papel do solvente frente a solubilização do paraformaldeído. (Alarcón et al., 2010)

Por estas razões, nota-se a dificuldade em se ajustar todos os parâmetros para que a síntese do nopol e de seu acetato correspondente ocorram com sucesso. Um dos maiores problemas relacionados à escolha do solvente, está na solubilização que este deve oferecer ao paraformaldeído, uma vez que o formaldeído é gerado *in situ* e é necessária sua disponibilidade para que a reação ocorra. (Casas-Orozco et al., 2015)

Além disso, o solvente deve ser capaz de auxiliar para que a síntese prossiga sem a formação dos produtos secundários muito frequentes para esta reação, como os isômeros do  $\beta$ -pineno. Assim, a escolha de um solvente que promova a adsorção preferencial na superfície do catalisador do formaldeído frente ao  $\beta$ -pineno, pode prevenir com que o monoterpene sofra reações paralelas em detrimento da reação principal. (Casas-Orozco et al., 2015)

No estudo cinético, Aída e colaboradores, determinaram as constantes de adsorção dos reagentes, e notaram que a constante de adsorção do formaldeído em acetato de etila era maior que do  $\beta$ -pineno. O efeito contrário era observado para a utilização do tolueno como solvente. A este fenômeno atribuíram a estabilização melhor das moléculas adsorvidas de formaldeído no sítio ativo do catalisador, uma vez que o acetato de etila é um composto relativamente mais polar quando comparado ao tolueno. (Casas-Orozco et al., 2015)

Além do fato de que todos os solventes utilizados para esta reação *one-pot* serem apróticos, a utilização do anidrido acético, de certa forma, pode ter contribuído para o aumento no rendimento da reação, pois aumenta a polaridade do meio. Como mencionado anteriormente, o nopol tende a funcionar como um inibidor no meio reacional, ficando mais fortemente ligado ao sítio ativo do catalisador e fazendo com que outras moléculas de reagentes não consigam se ligar a este mesmo sítio. Porém, com a adição do anidrido acético, o nopol sofre acetilação, e o acetato correspondente é formado.

Ainda não existem estudos cinéticos para relevar se a constante de adsorção do acetato de nopol tem valor maior ou menor que o próprio nopol, mas pela observação dos resultados experimentais, poderia-se idealizar que ao acetato de nopol ser formado, ocorre a liberação do sítio ativo do catalisador de

forma mais rápida, uma vez que as reações com anidrido acético, ocorrem de forma mais rápida quando comparadas às reações almejando-se apenas o nopol. Além do fato de que, tomando a reação de formação do nopol como um equilíbrio químico, ao se formar o acetato de nopol (haver o consumo do nopol), ocorre então o deslocamento do equilíbrio para a formação do nopol, que conseqüentemente é levado a seu acetato correspondente pela reação com o anidrido acético.

#### **5.4. Conclusão**

Nesse trabalho foram desenvolvidos dois processos para síntese de produtos de grande interesse comercial, o nopol e seu acetato, a partir do  $\beta$ -pineno, um substrato facilmente disponível das fontes biorrenováveis. A síntese do nopol foi realizada em uma única etapa através da reação de Prins entre  $\beta$ -pineno e paraformaldeído. Por outro lado, a síntese do acetato de nopol envolve duas reações sequenciais efetuadas no mesmo reator num único procedimento (processo *one-pot*): i) formação do nopol a partir do  $\beta$ -pineno e paraformaldeído e ii) acetilação do grupo hidroxila do nopol com anidrido acético resultando em acetato do nopol. Foram aplicados dois tipos de catalisadores de estanho: Sn/SiO<sub>2</sub> e Sn/MCM-41, os quais atuam como catalisadores heterogêneos. Ambos materiais foram preparados pela técnica sol-gel e contém estanho incorporado na estrutura da sílica mesoporosa durante o processo de polimerização de silicatos. Diferentemente do Sn/SiO<sub>2</sub>, na síntese do Sn/MCM-41 foi utilizado um surfactante para direcionar a formação da estrutura da sílica, a qual apresenta no material final arranjos hexagonais altamente organizados com poros cilíndricos.

Foi verificado que o desempenho catalítico do material Sn/MCM-41 em ambos processos foi superior ao do material Sn/SiO<sub>2</sub>. Nas condições otimizadas, o nopol foi obtido com rendimento de 94% utilizando como solvente dimetilcarbonato e o acetato de nopol com rendimento de 85% utilizando como solvente carbonato de propileno. Ambos compostos, dimetilcarbonato e carbonato de propileno, são considerados solvente verdes, ecologicamente

amigáveis e ambos ocupam altas posições no ranqueamento das atuais guias de sustentabilidade de solventes.

As vantagens dos processos desenvolvidos que contribuem para sua sustentabilidade são o uso de catalisadores heterogêneos facilmente separáveis e reutilizáveis, o uso de solventes verdes, condições brandas e matéria prima biorrenovável ( $\beta$ -pineno). Um avanço significativo desse trabalho consiste no desenvolvimento do método para a obtenção do acetato de nopol por meio do processo *one-pot*, que envolve a realização das duas reações químicas no mesmo reator em um único procedimento e permite eliminar etapas da separação e purificação dos produtos intermediários, reduzir a quantidade de rejeitos e gastos dos reagentes e solventes.

## **Capítulo 6:**

### ***Referências***

## 6. Referências

- Agency, E. P., & Report an environmental violation, U. S. (2016). *Selenium Compounds*. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/selenium-compounds.pdf>
- Alarcón, E. A., Correa, L., Montes, C., & Villa, A. L. (2010). Nopol production over Sn-MCM-41 synthesized by different procedures - Solvent effects. *Microporous and Mesoporous Materials*, 136(1–3), 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2010.07.021>
- Alarcón, E. A., Villa, A. L., & Correa, C. M. de. (2009). Characterization of Sn- and Zn-loaded MCM-41 catalysts for nopol synthesis. *Microporous and Mesoporous Materials*, 122(1–3), 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2009.03.003>
- Alder, C. M., Hayler, J. D., Henderson, R. K., Redman, A. M., Shukla, L., Shuster, L. E., & Sneddon, H. F. (2016). Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chemistry*, 18(13), 3879–3890. <https://doi.org/10.1039/c6gc00611f>
- Aricò, F., & Tundo, P. (2010). Dimethyl carbonate as a modern green reagent and solvent. *Russian Chemical Reviews*, 79(6), 479–489. <https://doi.org/10.1070/rc2010v079n06abeh004113>
- Arockiam, P., Poirier, V., Fischmeister, C., Bruneau, C., & Dixneuf, P. H. (2009). Diethyl carbonate as a solvent for ruthenium catalysed C-H bond functionalisation. *Green Chemistry*, 11(11), 1871–1875. <https://doi.org/10.1039/b913115a>
- Arundale, E., & Mikeska, L. A. (1952). The olefin-aldehyde condensation: The Prins Reaction. *Chemical Reviews*, 51(3), 505–555. <https://doi.org/10.1021/cr60160a004>
- Bain, J. P. (1946). Nopol. I. The Reaction of  $\beta$ -Pinene with Formaldehyde. *Journal of the American Chemical Society*, 68(4), 638–641. <https://doi.org/10.1021/ja01208a032>
- Bayardon, J., Holz, J., Schäffner, B., Andrushko, V., Verevkin, S., Preetz, A., & Börner, A. (2007). Propylene carbonate as a solvent for asymmetric hydrogenations. *Angewandte Chemie - International Edition*, 46(31), 5971–

5974. <https://doi.org/10.1002/anie.200700990>
- Behr, A., & Fängewisch, C. (2003). Rhodium-catalysed synthesis of branched fatty compounds in temperature-dependent solvent systems. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 197(1–2), 115–126. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(02\)00653-2](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(02)00653-2)
- Behr, A., Obst, D., & Turkowski, B. (2005). Isomerizing hydroformylation of trans-4-octene to n-nonanal in multiphase systems: Acceleration effect of propylene carbonate. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 226(2), 215–219. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2004.10.030>
- Bernini, R., Mincione, E., Barontini, M., Crisante, F., Fabrizi, G., & Gambacorta, A. (2007). Dimethyl carbonate: an environmentally friendly solvent for hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)/methyltrioxorhenium (CH<sub>3</sub>ReO<sub>3</sub>, MTO) catalytic oxidations. *Tetrahedron*, 63(29), 6895–6900. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.04.039>
- Bernt, C. M., Bottari, G., Barrett, J. A., Scott, S. L., Barta, K., & Ford, P. C. (2016). Mapping reactivities of aromatic models with a lignin disassembly catalyst. Steps toward controlling product selectivity. *Catalysis Science and Technology*, 6(9), 2984–2994. <https://doi.org/10.1039/c5cy01555c>
- Bizzo, H. R., Ana Maria, C. H., & Rezende, C. M. (2009). Oleos essenciais no brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Quimica Nova*, 32(3), 588–594. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000300005>
- Boualy, B., El Houssame, S., Sancineto, L., Santi, C., Ait Ali, M., Stoeckli-Evans, H., & El Firdoussi, L. (2016). A mild and efficient method for the synthesis of a new optically active diallyl selenide and its catalytic activity in the allylic chlorination of natural terpenes. *New Journal of Chemistry*, 40(4), 3395–3399. <https://doi.org/10.1039/c5nj02797g>
- Brahim Boualy, Larbi El Firdoussi, Mustapha Aait Ali, A. K. (2011). Allylic chlorination of terpeic olefins using a combination of MoCl<sub>3</sub> and NaOCl. *J. Braz. Chem. Soc.*, 22(7), 1259–1262.
- Capello, C., Fischer, U., & Hungerbühler, K. (2007). What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chemistry*, 9(9), 927–934. <https://doi.org/10.1039/b617536h>
- Casas-Orozco, D., Alarcón, E., & Villa, A. L. (2015). Kinetic study of the nopol synthesis by the Prins reaction over tin impregnated MCM-41 catalyst with

- ethyl acetate as solvent. *Fuel*, 149, 130–137.  
<https://doi.org/10.1016/j.fuel.2014.08.067>
- Chen, Y. Z., Liaw, B. J., Tan, H. R., & Shen, K. L. (2001). One-step synthesis of methyl isobutyl ketone from acetone and hydrogen over Pd/(Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/SiO<sub>2</sub>) catalysts. *Applied Catalysis A: General*, 205(1–2), 61–69.  
[https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(00\)00545-7](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(00)00545-7)
- Christie, S. D. R. (1998). Organic halides. *Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1*, 22(9), 1577–1588. <https://doi.org/10.1039/a703884d>
- Costa, Vinicius V., Rocha, K. A. da S., Luiz C. A. Oliveira, E. F., Kozhevnikova, I. V. K., & Gusevskaya, and E. V. (2014). Heteropoly acid catalysts for the synthesis of fragrance compounds from bio-renewables: acetylation of nopol and terpenic alcohols. *Adv. Synth. Catal.*  
<https://doi.org/10.1002/adsc.201>
- Costa, V V, Rocha, K. A. D., Kozhevnikov, I. V, Kozhevnikova, E. F., & Gusevskaya, E. V. (2013). Heteropoly acid catalysts for the synthesis of fragrance compounds from biorenewables: isomerization of limonene oxide. *Catalysis Science & Technology*, 3(1), 244–250.  
<https://doi.org/10.1039/c2cy20526b>
- Costa, V V, Rocha, K. A. D., Oliveira, L. C. A., Kozhevnikova, E. F., Kozhevnikov, I. V, & Gusevskaya, E. V. (2016). Heteropoly acid catalysts for the synthesis of fragrance compounds from bio-renewables: acetylation of nopol and terpenic alcohols. *Rsc Advances*, 6(49), 43217–43222.  
<https://doi.org/10.1039/c6ra02266a>
- Costa, Vinicius V. (2014). *Highly Active and Recyclable Metal Oxide Catalysts for the Prins Condensation of Biorenewable Feedstocks* (H. Bayahia, E. F. Kozhevnikova, E. V Gusevskaya, & I. V Kozhevnikov (Eds.); Vol. 6, pp. 2134–2139).
- Cotta, R. F., Martins, R. A., Pereira, M. M., da Silva Rocha, K. A., Kozhevnikova, E. F., Kozhevnikov, I. V., & Gusevskaya, E. V. (2019). Heteropoly acid catalysis for the isomerization of biomass-derived limonene oxide and kinetic separation of the trans-isomer in green solvents. *Applied Catalysis A: General*, 584. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2019.117173>
- Cotta, R. F., Rocha, K. A. D., Kozhevnikova, E. F., Kozhevnikov, I. V, & Gusevskaya, E. V. (2017). Heteropoly acid catalysts in upgrading of

- biorenewables: Cycloaddition of aldehydes to monoterpenes in green solvents. *Applied Catalysis B-Environmental*, 217, 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2017.05.055>
- Da, M., & Economia, Indústria, C. E. e S.-B. (2020). *COMEX STAT*. <http://comexstat.mdic.gov.br/pt/geral>
- De Villa, A. L., Alarcón, E., & De Correa, C. M. (2002). Synthesis of nopol over MCM-41 catalysts. *Chemical Communications*, 2(22), 2654–2655. <https://doi.org/10.1039/b206239a>
- Delledonne, D., Rivetti, F., & Romano, U. (1995). Oxidative carbonylation of methanol to dimethyl carbonate (DMC): a new catalytic system. *Journal of Organometallic Chemistry*, 488(1–2), 15–19. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(94\)00039-F](https://doi.org/10.1016/0022-328X(94)00039-F)
- Delolo, F. G., Dos Santos, E. N., & Gusevskaya, E. V. (2019). Anisole: A further step to sustainable hydroformylation. *Green Chemistry*, 21(5), 1091–1098. <https://doi.org/10.1039/c8gc03750g>
- Demertzidou, V. P., Pappa, S., Sarli, V., & Zografos, A. L. (2017). Regioselective Ene-Type Allylic Chlorination of Electron-Rich Alkenes by Activated DMSO. *Journal of Organic Chemistry*, 82(16), 8710–8715. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01103>
- Djerassi, C. (1948). Brominations with N-Bromosuccinimide and Related Compounds. The Wohl-Ziegler Reaction. *Chemical Reviews*, 43(2), 271–317. <https://doi.org/10.1021/cr60135a004>
- Doro, F., Akeroyd, N., Schiet, F., & Narula, A. (2019). The Prins Reaction in the Fragrance Industry: 100th Anniversary (1919–2019). *Angewandte Chemie*, 131(22), 7248–7253. <https://doi.org/10.1002/ange.201814470>
- Dunn, B. C., Guenneau, C., Hilton, S. A., Pahnke, J., Eyring, E. M., Dworzanski, J., Meuzelaar, H. L. C., Hu, J. Z., Solum, M. S., & Pugmire, R. J. (2002). Production of Diethyl Carbonate from Ethanol and Carbon Monoxide over a Heterogeneous Catalyst. *Energy Fuels*, 8, 177–181.
- Elsevier - SCOPUS. (2020). *SCOPUS - Results of search analyzed*. <https://www-scopus.ez27.periodicos.capes.gov.br/results/results.uri?sort=plf-f&src=s&sid=fbeeb34695cab1c02591681994071f26&sot=a&sdt=a&sl=28&s=TITLE-ABS->

KEY%28essential+oil%29&origin=patentresults&editSaveSearch=&txGid=c  
a519f53f39a1f540c9275ddeb333908&zone

- Ferreira, L. H., Hartwig, D. R., & Rocha-Filho, R. C. (1997). Algumas Experiências Simples Envolvendo o Princípio de Le Chatelier. *Química Nova Na Escola*, 5(1), 28–31.
- Fox, D. M. (2009). Alternative Solvents for Green Chemistry. In *Journal of the American Chemical Society* (Vol. 131). <https://doi.org/10.1039/9781849736824>
- Francisco, P. (2015). Carta Encíclica Laudato Si' do Santo Padre Francisco sobre o cuidado da casa comum. *Vaticano: Tipografia Vaticana*, 192.
- Frolova, L. L., Popov, A. V., Bezuglaya, L. V., Alekseev, I. N., Slepukhin, P. A., & Kutchin, A. V. (2016). Reactions of terpene alcohols and diols with chlorine dioxide in dimethylformamide. *Russian Journal of General Chemistry*, 86(3), 613–621. <https://doi.org/10.1134/S107036321603018X>
- G. Reuss, W. Disteldorf, A. Otto, A. H. (2005). Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. In *Wiley-VCH, Weinheim* (p. 1. vol.15).
- García, D., Bustamante, F., Villa, L., Alarco, E., & Jose, A. C. (2020). Oxyfunctionalization of Turpentine for Fuel Applications. *Catalysis Communications*, 34(Energy Fuels), 579–586. <https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.9b03742>
- Gardecki, J. A., & Maroncelli, M. (1999). Solvation and rotational dynamics in acetonitrile/propylene carbonate mixtures: A binary system for use in dynamical solvent effect studies. *Chemical Physics Letters*, 301(5–6), 571–578. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)00056-1](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)00056-1)
- Gillet, S., Aguedo, M., Petitjean, L., Morais, A. R. C., Da Costa Lopes, A. M., Łukasik, R. M., & Anastas, P. T. (2017). Lignin transformations for high value applications: Towards targeted modifications using green chemistry. *Green Chemistry*, 19(18), 4200–4233. <https://doi.org/10.1039/c7gc01479a>
- Gołębiewski, W. M., & Gucma, M. (2007). Applications of N-chlorosuccinimide in organic synthesis. *Synthesis*, 23, 3599–3619. <https://doi.org/10.1055/s-2007-990871>
- Gu, Y., & Jérôme, F. (2013). Bio-based solvents: An emerging generation of fluids for the design of eco-efficient processes in catalysis and organic chemistry. *Chemical Society Reviews*, 42(24), 9550–9570.

- <https://doi.org/10.1039/c3cs60241a>
- Gusevskaya, E. V. (2003). Organometallic catalysis: Some contributions to organic synthesis. *Quimica Nova*, 26(2), 242–248. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000200017>
- H. J. Prins. (1923). *Perfumery and Essential Oil Record*.
- Hagen, J. (2006). *Industrial Catalysis a Practical and Applications* (p. 520).
- Hanif, M. A., Nisar, S., & Rashid, U. (2017). Supported solid and heteropoly acid catalysts for production of biodiesel. *Catalysis Reviews-Science and Engineering*, 59(2), 165–188. <https://doi.org/10.1080/01614940.2017.1321452>
- Harborne, J. B. (1998). Common fragrance and flavor materials. In *Phytochemistry* (Vol. 48, Issue 3). [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(98\)00149-6](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(98)00149-6)
- Haynes, A. (2005). Concepts of Modern Catalysis and Kinetics. In *Synthesis* (Vol. 2005, Issue 05). <https://doi.org/10.1055/s-2005-866709>
- Hetterley, R. D., Mackey, R., Jones, J. T. A., Khimyak, Y. Z., Fogg, A. M., & Kozhevnikov, I. V. (2008). One-step conversion of acetone to methyl isobutyl ketone over Pd-mixed oxide catalysts prepared from novel layered double hydroxides. *Journal of Catalysis*, 258(1), 250–255. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2008.06.017>
- Hurtado-Burbano, E. P., & Villa-Holguín, A. L. (2018). Kinetics of nopyl acetate synthesis by homogeneously catalyzed esterification of acetic acid with nopol. *Revista Facultad de Ingenieria*, 2018(89), 9–18. <https://doi.org/10.17533/udea.redin.n89a03>
- Inokuchi, T., & Kawafuchi, H. (2004). Reactivity of TEMPO anion as a nucleophile and its applications for selective transformations of haloalkanes or acyl halides to aldehydes. *Tetrahedron*, 60(51), 11969–11975. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.09.067>
- James A. Dumesic, G. W. H. and M. B. (2013). Handbook of Heterogeneous Catalysis. In *Micro Process Engineering: A Comprehensive Handbook* (Vol. 2). <https://doi.org/10.1002/9783527631445.ch41>
- Jaworski, J. S., Cembor, M., & Orlik, M. (2005). Anisole as a solvent for organic electrochemistry. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 582(1–2), 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2005.01.003>

- Kozhevnikov, I. V. (2007). Sustainable heterogeneous acid catalysis by heteropoly acids. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 262(1–2), 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.08.072>
- Kozhevnikov, I. V., Sinnema, A., Jansen, R. J. J., Pamin, K., & van Bekkum, H. (1994). New acid catalyst comprising heteropoly acid on a mesoporous molecular sieve MCM-41. *Catalysis Letters*, 30(1–4), 241–252. <https://doi.org/10.1007/BF00813690>
- Kriewitz, O. (1899). Ueber Addition von Formaldehyd an einige Terpene. *J. Chem. Soc.*, 32(1), 57–60.
- Leiva, K., Garcia, R., Sepulveda, C., Laurenti, D., Geantet, C., Vrinat, M., Garcia-Fierro, J. L., & Escalona, N. (2017). Conversion of guaiacol over supported ReOx catalysts: Support and metal loading effect. *Catalysis Today*, 296(April), 228–238. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2017.04.002>
- Luiz, M., & Chaves, C. (2016). *Estanho*.
- M. Albert Vannice. (2005). *Kinetics of Catalytic Reactions*.
- Ma, X., Fan, M., & Zhang, P. (2004). Study on the catalytic synthesis of diethyl carbonate from CO and ethyl nitrite over supported Pd catalysts. *Catalysis Communications*, 5(12), 765–770. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2004.09.013>
- Mellegaard-Waetzig, S. R., Wang, C., & Tunge, J. A. (2006). Selenium-catalyzed oxidative halogenation. *Tetrahedron*, 62(30), 7191–7198. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.12.072>
- Mellegaard, S. R., & Tunge, J. A. (2004). Selenium-catalyzed halolactonization: Nucleophilic activation of electrophilic halogenating reagents. *Journal of Organic Chemistry*, 69(25), 8979–8981. <https://doi.org/10.1021/jo048460o>
- Miao, X., Fischmeister, C., Bruneau, C., & Dixneuf, P. H. (2008). Dimethyl carbonate: An eco-friendly solvent in ruthenium-catalyzed olefin metathesis transformations. *ChemSusChem*, 1(10), 813–816. <https://doi.org/10.1002/cssc.200800074>
- Nelson, W. M. (2003). *Green Solvents for Chemistry: Perspectives and Practice* (Green Chem). Oxford University Press, USA.
- North, M., & Omedes-Pujol, M. (2009). Catalytic, asymmetric cyanohydrin synthesis in propylene carbonate. *Tetrahedron Letters*, 50(31), 4452–4454. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.05.052>

- North, M., Villuendas, P., & Young, C. (2009). A gas-phase flow reactor for ethylene carbonate synthesis from waste carbon dioxide. *Chemistry - A European Journal*, 15(43), 11454–11457. <https://doi.org/10.1002/chem.200902436>
- Paduch, R., Kandefer-Szerszeń, M., Trytek, M., & Fiedurek, J. (2007). Terpenes: Substances useful in human healthcare. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 55(5), 315–327. <https://doi.org/10.1007/s00005-007-0039-1>
- Patil, M. V., Yadav, M. K., & Jasra, R. V. (2007). Prins condensation for synthesis of nopol from  $\beta$ -pinene and paraformaldehyde on novel Fe-Zn double metal cyanide solid acid catalyst. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 273(1–2), 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2007.03.054>
- Payne, R., & Theodorou, I. E. (1972). Dielectric properties and relaxation in ethylene carbonate and propylene carbonate. *Journal of Physical Chemistry*, 76(20), 2892–2900. <https://doi.org/10.1021/j100664a019>
- Pillai, U. R., & Sahle-Demessie, E. (2004). Mesoporous iron phosphate as an active, selective and recyclable catalyst for the synthesis of nopol by Prins condensation. *Chemical Communications*, 4(7), 826–827. <https://doi.org/10.1039/b313747c>
- Pisoni, D. S., Silva, D. B., Schenato, R. A., & Ceschi, M. A. (2004). A Novel Intermediate to the Synthesis of 4-5-5 Fused Tricarbocyclic Core Present in Terpenic Natural Products. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 15(5), 652–657.
- Pontes, E. (2014). Estanho. *Sumário Mineral 2014*, 92, 2. [http://www.dnpm.gov.br/dnpm/sumarios/estanho-sumario-mineral-2014%0Ahttps://sistemas.dnpm.gov.br/publicacao/mostra\\_imagem.asp?IDBancoArquivoArquivo=9567](http://www.dnpm.gov.br/dnpm/sumarios/estanho-sumario-mineral-2014%0Ahttps://sistemas.dnpm.gov.br/publicacao/mostra_imagem.asp?IDBancoArquivoArquivo=9567)
- R. Rönneck and et al. (1997). Development of a kinetic model for the esterification of acetic acid with methanol in the presence of a homogeneous acid catalyst. *Chem. Eng. Sci.*, 52(19), Chem. Eng. Sci.
- Robles-Dutenhefner, P. A., da Silva Rocha, K. A., Sousa, E. M. B., & Gusevskaya, E. V. (2009). Cobalt-catalyzed oxidation of terpenes: Co-MCM-41 as an efficient shape-selective heterogeneous catalyst for aerobic oxidation of isolongifolene under solvent-free conditions. *Journal of*

- Catalysis*, 265(1), 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2009.04.012>
- Rodrigues, A. F. S. (2001). *Balanço Mineral Brasileiro 2001: Estanho*. 1–29.
- Samitsu, S., Shimomura, T., Heike, S., Hashizume, T., & Ito, K. (2008). Effective production of poly(3-alkylthiophene) nanofibers by means of whisker method using anisole solvent: Structural, optical, and electrical properties. *Macromolecules*, 41(21), 8000–8010. <https://doi.org/10.1021/ma801128v>
- Schäffner, B., Schäffner, F., Verevkin, S. P., & Börner, A. (2010). Organic carbonates as solvents in synthesis and catalysis. *Chemical Reviews*, 110(8), 4554–4581. <https://doi.org/10.1021/cr900393d>
- Selvaraj, M., & Sinha, P. K. (2010). Highly selective and clean synthesis of nopol over well-ordered mesoporous tin silicate catalysts. *New Journal of Chemistry*, 34(9), 1921–1929. <https://doi.org/10.1039/c0nj00080a>
- Sheldon, R. A., Arends, I. W. C. E., & Hanefeld, U. (2007). Green Chemistry and Catalysis. In *Green Chemistry and Catalysis*. <https://doi.org/10.1002/9783527611003>
- Speziali, M. G., Da Silva, A. G. M., De Miranda, D. M. V., Monteiro, A. L., & Robles-Dutenhefner, P. A. (2013). Air stable ligandless heterogeneous catalyst systems based on Pd and Au supported in SiO<sub>2</sub> and MCM-41 for Suzuki-Miyaura cross-coupling in aqueous medium. *Applied Catalysis A: General*, 462–463(41), 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2013.04.034>
- The good scents company*. (2020).
- Tilstam, U., & Weinmann, H. (2002). Trichloroisocyanuric acid: A safe and efficient oxidant. *Organic Process Research and Development*, 6(4), 384–393. <https://doi.org/10.1021/op010103h>
- Tundo, P., Rossi, L., & Loris, A. (2005). Dimethyl carbonate as an ambident electrophile. *Journal of Organic Chemistry*, 70(6), 2219–2224. <https://doi.org/10.1021/jo048532b>
- Tunge, J. A., & Mellegaard, S. R. (2004). Selective selenocatalytic allylic chlorination. *Organic Letters*, 6(8), 1205–1207. <https://doi.org/10.1021/ol036525o>
- United Nations International Trade Statistics Database. (2020). *COMTRADE - Common Format for Transient Data Exchange*. <https://comtrade.un.org/data/>

- Venkatesan, S., Chen, Q., Ngo, E. C., Adhikari, N., Nelson, K., Dubey, A., Sun, J., Bommisetty, V., Zhang, C., Galipeau, D., & Qiao, Q. (2014). Polymer Solar Cells Processed Using Anisole as a Relatively Nontoxic Solvent. *Energy Technology*, 2(3), 269–274. <https://doi.org/10.1002/ente.201300174>
- Villa, A. L., Correa, L. F., & Alarcón, E. A. (2013). Kinetics of the nopol synthesis by the Prins reaction over tin impregnated MCM-41 catalyst. *Chemical Engineering Journal*, 215–216, 500–507. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.11.030>
- Vogel, F. (2009). Handbook of Green Chemistry, Volume 2: Heterogeneous Catalysis. In *Handbook of Green Chemistry* (Vol. 2).
- Wang, C., & Tunge, J. (2004). *Selenocatalytic  $\alpha$ -halogenation*. 2694–2695.
- Wang, D., Yang, B., Zhai, X., & Zhou, L. (2007). Synthesis of diethyl carbonate by catalytic alcoholysis of urea. *Fuel Processing Technology*, 88(8), 807–812. <https://doi.org/10.1016/j.fuproc.2007.04.003>
- Wang, J., Jaenicke, S., Chuah, G. K., Hua, W., Yue, Y., & Gao, Z. (2011). Acidity and porosity modulation of MWW type zeolites for Nopol production by Prins condensation. *Catalysis Communications*, 12(12), 1131–1135. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2011.03.034>
- Y. Liu, E. Lotero, and J. G. G. (2006). A comparison of the esterification of acetic acid with methanol using heterogeneous versus homogeneous acid catalysis. *J. Catal.*, 242(2), 278–286.

## **Capítulo 7:**

### ***Anexos***

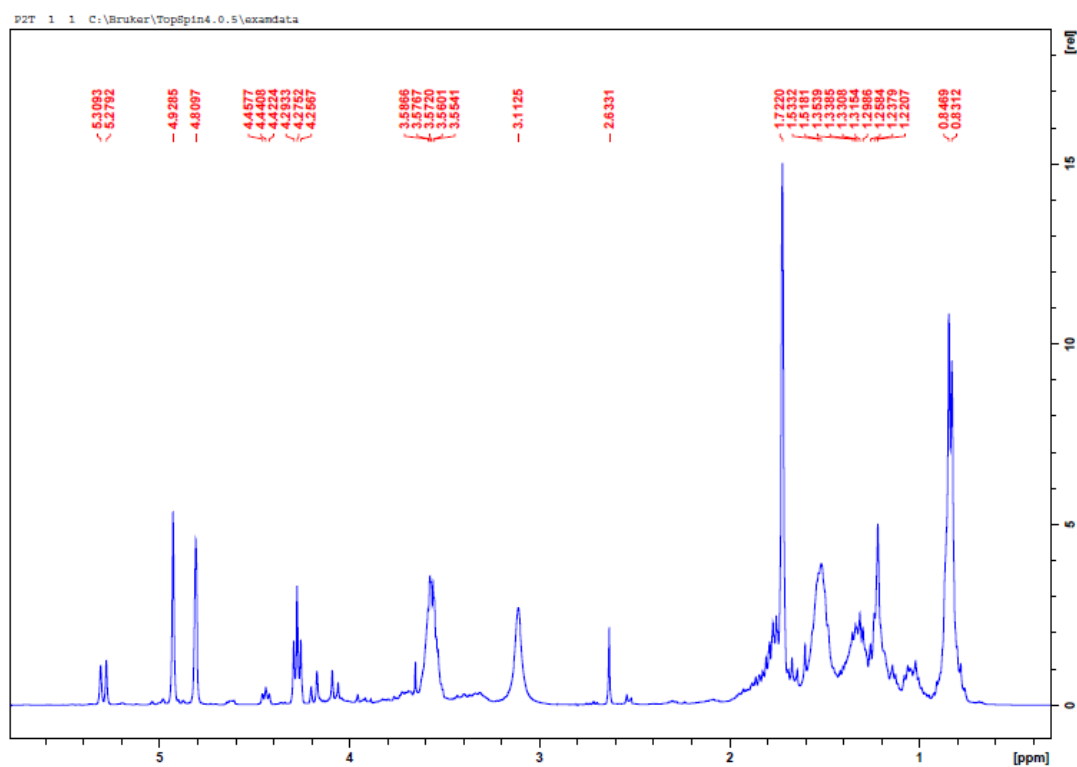
## 7. Anexos

Dados da espectrometria de massas para os produtos **4** e **5**:

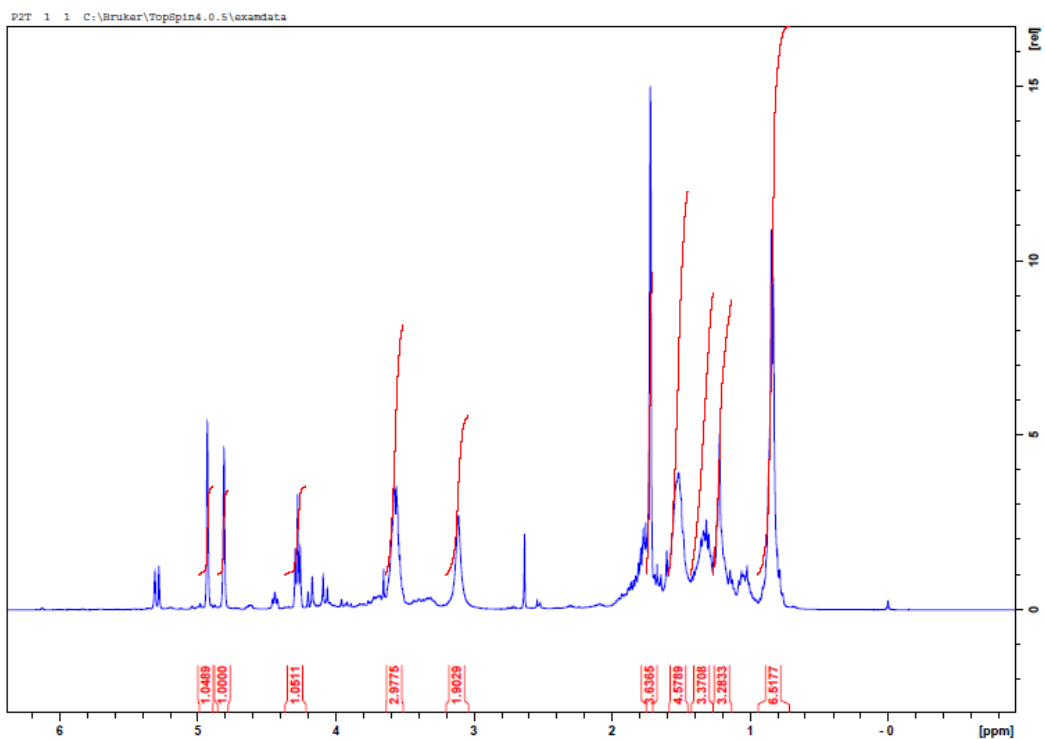
Nopol (**4**): MS (70 eV, EI): M<sup>+</sup> 166 (1%), 105 (100%), 79 (31%), 91 (31%), 93 (23%), 92 (19%), 77 (18%), 106 (10%), 107 (9%), 55 (8%).

Acetato de nopol (**5**): MS (70 eV, EI): M<sup>+</sup> 105 (100%), 91 (24%), 133 (23%), 79 (18%), 104 (14%), 106 (12%), 148 (11%), 77 (10%), 92 (10%), 93 (9%), 119 (6%), 55 (6%).

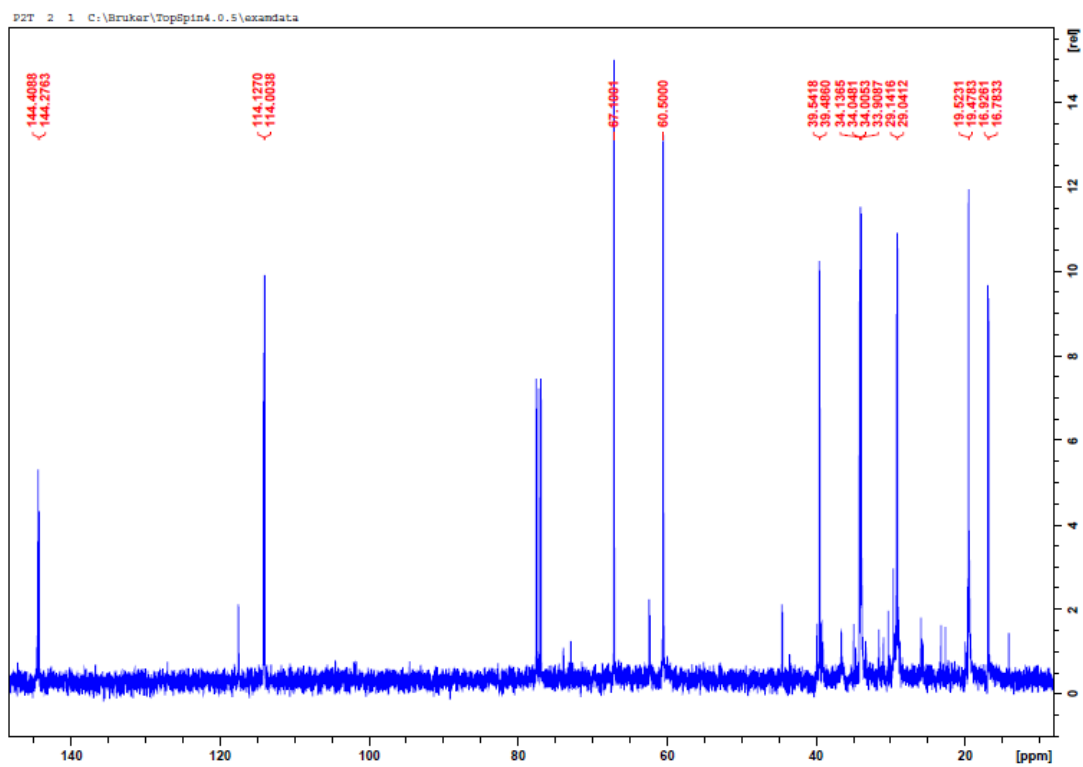
Espectros de Ressonância Magnética Nuclear para **P2** e **P3**:



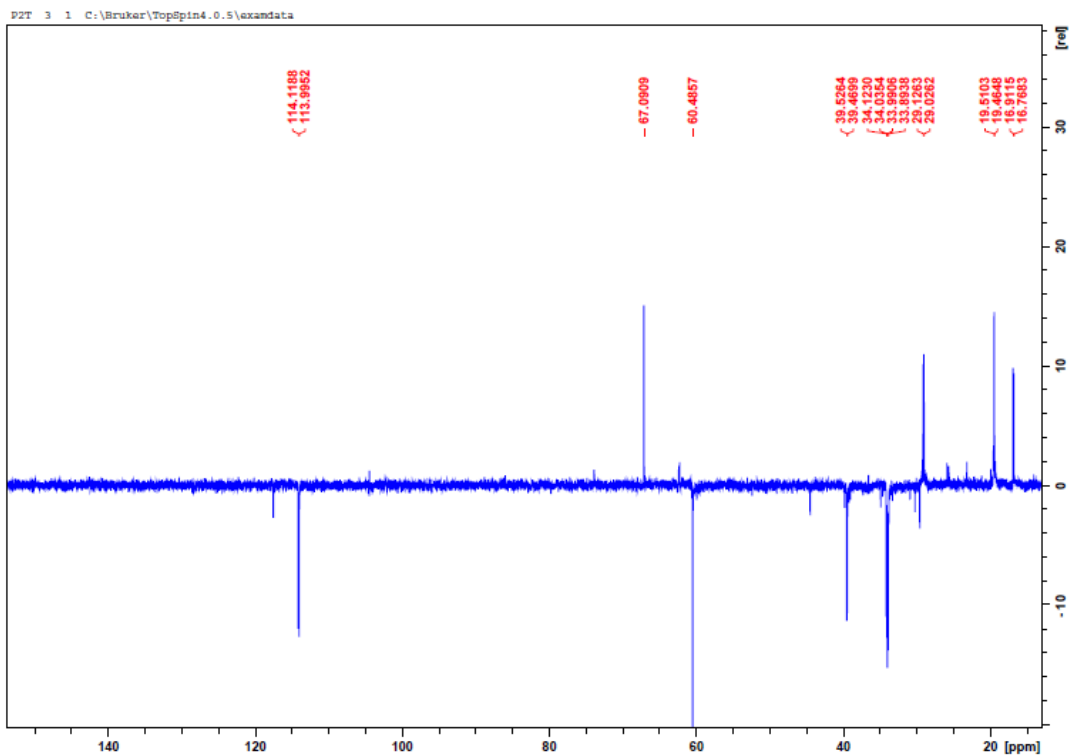
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do produto 3 (**P3**)



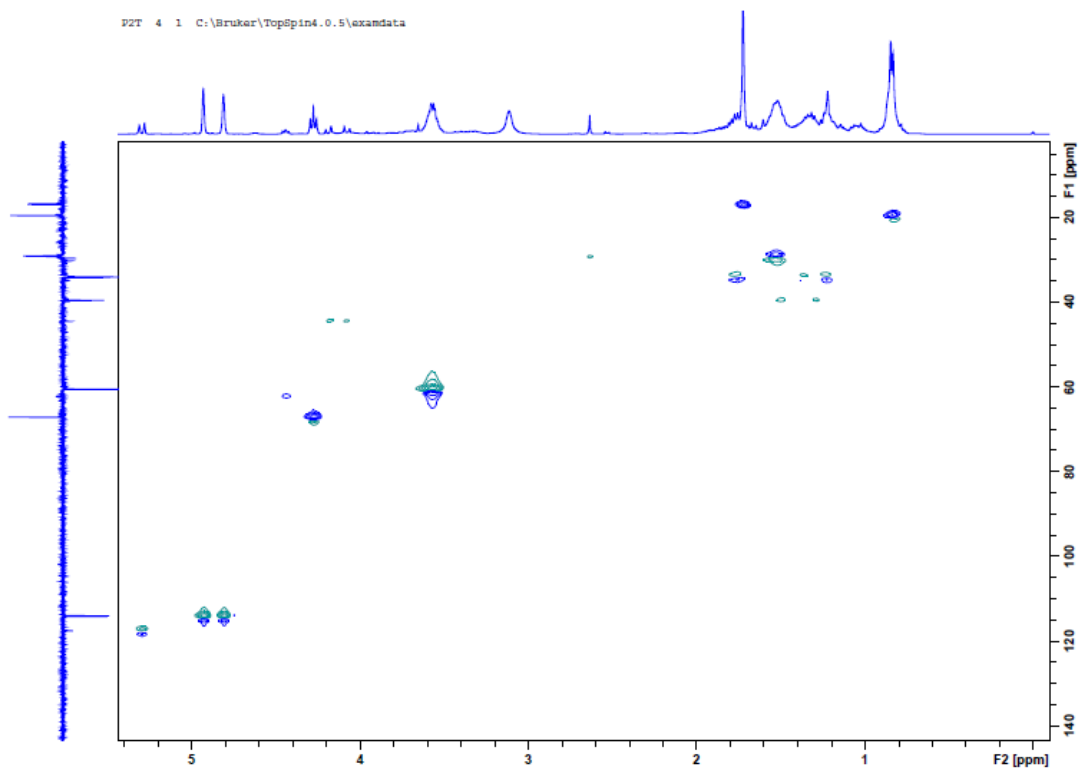
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do produto 3 (**P3**)



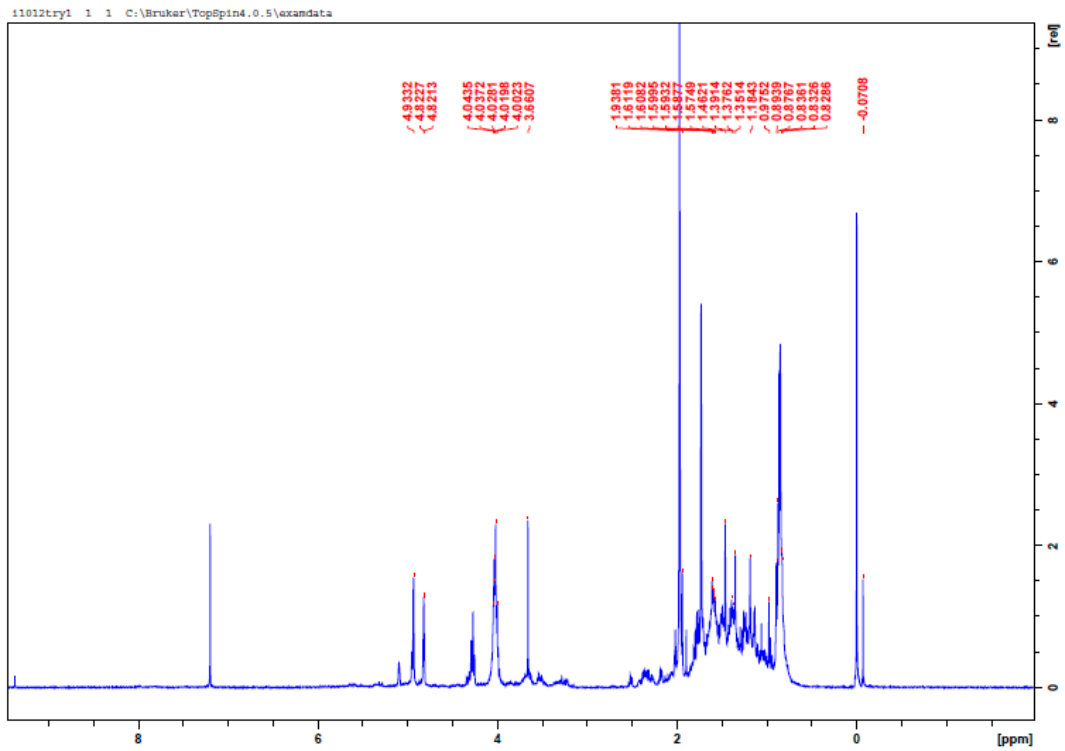
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do produto 3 (**P3**)



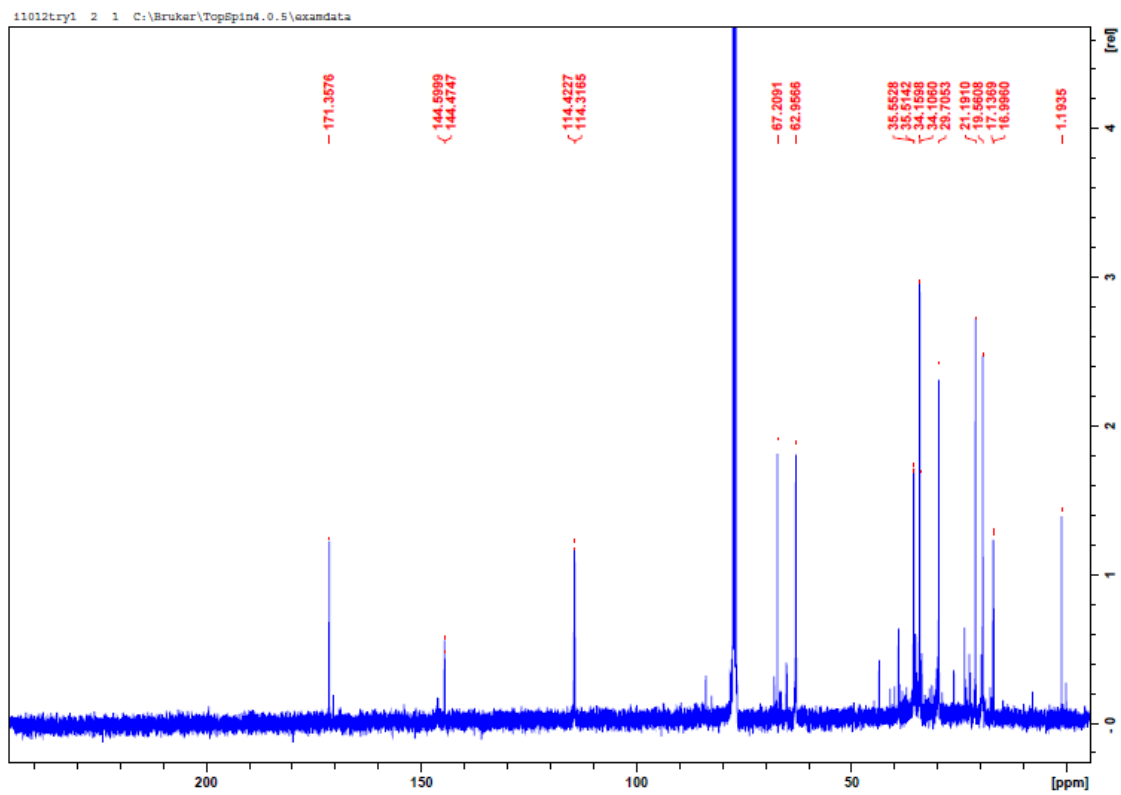
Espectro de RMN de DEPT ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do produto 3 (**P3**)



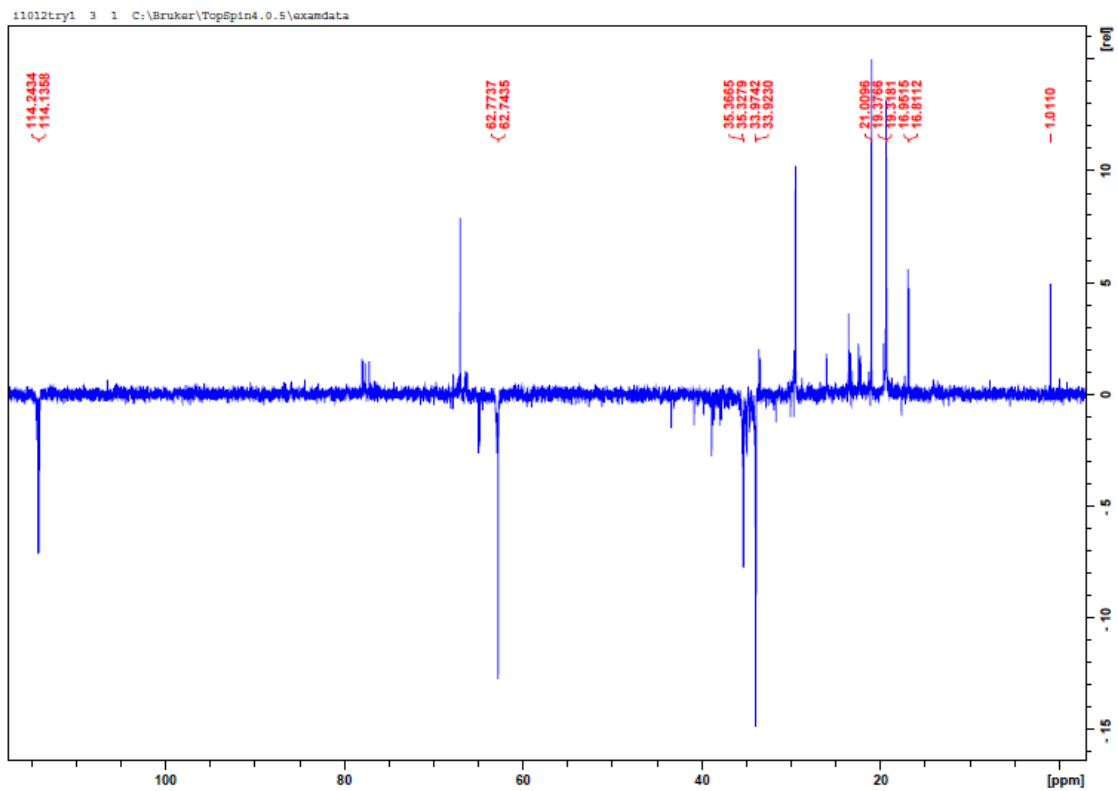
Espectro de RMN de HSQC ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do produto 3 (**P3**)



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do produto 2 (**P2**)



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do produto 2 (**P2**)



Espectro de RMN de DEPT ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do produto 2 (**P2**)