

Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Rafaela Ferreira Cotta Maciel

Transformações de substratos biorrenováveis catalisadas por
heteropoliácidos

Belo Horizonte

2020

UFMG-ICEx/DQ. 1417

T. 648

Rafaela Ferreira Cotta Maciel

**Transformações de substratos biorrenováveis catalisadas por
heteropoliácidos**

Tese apresentada ao
Departamento de Química do Instituto de
Ciências Exatas da Universidade Federal
de Minas Gerais como requisito parcial
para obtenção do grau de Doutor em
Ciências – Química.

Belo Horizonte

2020

Ficha Catalográfica

M152t Maciel, Rafaela Ferreira Cotta
2020 Transformações de substratos biorrenováveis
T catalisadas por heteropoliácidos [manuscrito] /
Rafaela Ferreira Cotta Maciel. 2020.
[xv], 158 f. : il.

Orientadora: Elena Vitalievna Gusevskaia.
Coorientadora: Kelly Alessandra da Silva Rocha.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica - Teses. 2. Química ambiental - Teses. 3. Solventes - Teses. 4. Compostos heterocíclicos - Teses. 5. Catalisadores - Teses. 6. Substratos - Teses. 7. Biomassa - Teses. 8. Isomerização - Teses. 9. Limoneno - Teses. I. Gusevskaia, Elena Vitalievna, Orientadora. II. Rocha, Kelly Alessandra da Silva, Coorientadora. III. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Transformações de Substratos Biorrenováveis Catalisadas por Heteropoliácidos"

Rafaela Ferreira Cotta Maciel

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Elena Vitalievna Goussevskaia - Orientadora
UFMG

Profa. Kelly Alessandra da Silva Rocha - Coorientadora
UFOP

Prof. Cláudio José de Araújo Mota
UFRJ

Prof. Adilson Candido da Silva
UFOP

Profa. Rosemeire Brondi Alves

UFMG

Prof. Luciano Andrey Montoro
UFMG

Belo Horizonte, 16 de outubro de 2020.

Prof. Hélio Anderson Duarte
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Química
ICEx - UFMG



Documento assinado eletronicamente por **Adilson Candido da Silva, Usuário Externo**, em 16/10/2020, às 17:27, 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 **Elena Vitalievna Goussevskaia, Professora do Magistério Superior**, em 16/10/2020, às 17:40, 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 **Claudio José de Araujo Mota, Usuário Externo**, em 16/10/2020, às 17:44, 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 **Kelly Alessandra da Silva Rocha, Usuário Externo**, em 16/10/2020, às 17:53, 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 **Rosemeire Brondi Alves, Membro de comissão**, em 16/10/2020, às 17:55, 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 **Luciano Andrey Montoro, Professor do Magistério Superior**, em 16/10/2020, às 18:07, 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, informando o código verificador **0304331** e o código CRC **E861EAFC**.

Esta Tese de Doutorado foi realizada sob a orientação da professora Dra. Elena Vitalievna Gusevskaia e coorientada pela professora Dra. Kelly Alessandra da Silva Rocha

Para meus pais Wilma e Álvaro,
minha irmã Marcela e meu tio Derli (*in
memoriam*).

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha mãe, **Wilma**, por ser tão especial, companheira e amiga. Te amo muito.

Ao meu marido, **Jaja**, por sempre estar ao meu lado, e me acompanhar em todos os meus caminhos. Você é o amor da minha vida!

Ao meu pai **Álvaro**, por alegrar todos os dias da minha vida.

À minha maninha, **Marcela**, por ter tanta paciência para me ouvir, me aconselhar e por ser sempre minha melhor amiga.

Ao meu padrinho, **Niltinho**, por me ensinar a sempre seguir em frente, por lutar por meus sonhos e sempre acreditar em mim.

Ao meu tio **Alceu**, pelo apoio, sinceridade, e por ser sempre alguém com quem eu posso contar.

À **Deli, Rosa, Ângela, Toninho, Maria de Lourdes, Arthur, Bella, Thaís e Márcio** por me deixarem participar desta família maravilhosa.

Aos meus eternos amigos, **Paty, Gi, Weverton, Raphael, Carlinha e Dani**.

Ao meu querido amigo, **Gabri**, sem você essa jornada seria impossível, obrigada por me ajudar diretamente nesta tese, e principalmente por ser, com certeza, o melhor presente que a UFMG me proporcionou.

Aos grandes amigos que fiz no Laboratório de Catálise, **Maíra, Amanda, Marco, Alexandra, Kelleyzinha, Mileny, Leon, Augusto, Arthur, Vinny e Ricardo**.

Aos meus amigos de luta, **Rafael, Nayara e Núbia**, vocês fazem parte deste trabalho.

À minha coorientadora **Kelly**, pela paciência, carinho e dedicação.

Aos meus amados pets, **Júlio, Maria Joaquina, Alice, Bentinho, Catarina, Alfredo, João Hélio e Rebeca**.

E por fim, à minha querida orientadora, mãe, amiga, conselheira, Tia **Elena**. Você é parte essencial deste sonho!!

“A melhor maneira de chegar a uma boa ideia é ir deixando discorrer o pensamento ao sabor dos seus próprios acasos e inclinações, mas vigiando-o com uma atenção que convém parecer distraída, como se se estivesse a pensar noutra coisa, e de repente salta-se em cima do desprevenido como um tigre sobre a presa”

José Saramago (1922-2010).

RESUMO

Nesse trabalho foram desenvolvidos processos para a valorização de diferentes compostos monoterpênicos, incluindo o limoneno, substrato que apresenta baixo custo e presente em abundância no Brasil. Todos os processos foram desenvolvidos priorizando a consonância com os preceitos de química verde, utilizando matérias-primas renováveis, solventes verdes, sob condições reacionais brandas e na presença de catalisadores heterogêneos, não tóxicos e não corrosivos.

Reações de acoplamento entre compostos monoterpênicos (limoneno, α -terpineol, α -pineno, β -pineno, nerol ou linalol) e aldeídos ou epóxidos (cuminaldeído, *trans*-cinamaldeído, benzaldeído, crotonaldeído, fenilacetaldéido ou óxido de estireno) foram realizadas para obtenção, com altos rendimentos, de diferentes compostos heterocíclicos oxigenados bicíclicos e tetracíclicos. Nessas reações foram empregados o $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (CsPW) e o $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ suportado em sílica (HPW/SiO₂) como catalisadores ácidos sólidos na presença dos solventes verdes dietilcarbonato (DEC), dimetilcarbonato (DMC) e anisol e também em soluções de 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF), um solvente oriundo da biomassa e que apresenta baixa toxicidade.

Também foram efetuadas reações de isomerização do óxido de limoneno utilizando (HPW/SiO₂) como catalisador heterogêneo para a obtenção da diidrocarvona e da carvenona com rendimentos de 90% e 93%, respectivamente. Os solventes 1,4-dioxano, DEC e DMC foram empregados nesses experimentos e os melhores resultados foram alcançados na presença dos solventes verdes DMC e DEC. Por fim, foram realizadas reações de isomerização estereosseletiva do *cis*-óxido de limoneno para a obtenção da *trans*-diidrocarvona, em soluções de DMC.

ABSTRACT

In this work, several catalytic processes for the valorization of a series of natural monoterpene compounds were developed, including limonene, a low cost and abundant substrate widely available in Brazil. All processes are in line with green chemistry concepts, with the use of renewable starting materials, green solvents, mild reaction conditions and in the presence of heterogeneous, non-toxic and non-corrosive catalysts.

Coupling reactions between monoterpene compounds (limonene, α -terpineol, α -pinene, β -pinene, nerol or linalool) and aldehydes or epoxides (cuminaldehyde, trans-cinnamaldehyde, benzaldehyde, crotonaldehyde, phenylacetaldehyde or styrene oxide) were performed to obtain different oxygen-containing bicyclic and tetracyclic products in high yields. In these reactions, $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (CsPW) and silica-supported $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (HPW/SiO₂) were used as acidic heterogeneous catalysts in green solvents, i.e., diethylcarbonate (DEC), dimethylcarbonate (DMC), anisole and biomass derived 2-methyltetrahydrofuran (MeTHF).

The isomerization of limonene oxide using (HPW/SiO₂) as heterogeneous catalyst was also studied to give dihydrocarvone and carvenone with 90% and 93% yields, respectively. The solvents that presented the best results were the ecologically friendly DEC and DMC. Finally, the stereoselective isomerization of cis-limonene oxide to give trans-dihydrocarvone in DMC solutions was also developed.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. 1: Quantidade de óleos essenciais (OE) exportados (Kg . 10 ⁶) pelo Brasil, EUA, Índia, China e França entre os anos de 2015 e 2018.....	2
Figura 1. 2: Preço de exportação de óleos essenciais (OE) em (UR\$. 10 ⁶).Kg ⁻¹ pelo Brasil, EUA, Índia, China e França entre os anos de 2015 e 2018.....	3
Figura 1. 3: Regra do isopreno – Classificação teórica dos compostos terpênicos.....	5
Figura 1. 4: Formação das diferentes classes de terpenos a partir dos hemiterpenos: pirofosfato de dimetila (DMAPP) e pirofosfato de isopentila (IPP), IPP e DMAPP quando condensados formam o pirofosfato de geranila (GPP) que representa a classe dos monoterpênicos.	6
Figura 1. 5: Esquema para a biosíntese do pirofosfato de isopentila (IPP), pirofosfato de dimetila (DMAPP) e do pirofosfato de geranila (GPP), a partir da acetil coenzima-A (1) e do ácido mevalônico (2).....	7
Figura 1. 6: Ranking de EHS para solventes representativos.....	11
Figura 1. 7: Demanda energética associada com a produção para solventes representativos.	12
Figura 1. 8: Alguns carbonatos orgânicos utilizados como solventes: dimetilcarbonato (DMC, 1), dietilcarbonato (DEC, 2), carbonato de etileno (3), carbonato de propileno (4), carbonato de butileno (5) e carbonato de glicerol (6).....	14
Figura 1. 9: Esquema da energia de um ciclo catalítico ⁴²	16
Figura 1. 10: Estrutura de Keggin do heteropoliânion [PW ₁₂ O ₄₀] ³⁻	20
Figura 1. 11: RMN de O ¹² de PW a) Solução aquosa 0.12M de PW. (b e c) RMN do estado sólido com Rotação em torno do Ângulo Mágico à 6.8 e 1.1 Hz, respectivamente. ⁴⁷	21
Figura 1. 12: Representação esquemática do H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ .6H ₂ O	22
Figura 1. 13: Estrutura primária, secundária e terciária dos HPAs.....	22
Figura 1. 14: : Atividade relativa do sal de Cs do HPW por quantidade de Cs no material ⁵⁴	25
Figura 1. 15: Representações das formas de catálise promovidas por HPAs. a) totalmente dissolvidos em uma única fase b) presentes em um sistema bifásico, c) parcialmente dissolvidos d) sólidos com atividade na superfície e e) pseudolíquidos.....	26
Figura 3. 1: Linha de vácuo com argônio e tubo de schlenk.....	34
Figura 3. 2: Esquema de realização dos testes catalíticos.	36
Figura 4.1: Compostos heterocíclicos reportados como ligantes para receptores de estrógeno ²⁵	43
Figura 4.2: Isoterma de adsorção de N ₂ para o H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ suportado em sílica.....	44
Figura 4.3: Isoterma de adsorção de N ₂ para o Cs _{2.5} H _{0.5} PW ₁₂ O ₄₀	45
Figura 4.4: Espectro de RMN (MAS) ³¹ para 20%H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ /SiO ₂	45
Figura 4. 5: Substratos utilizados neste trabalho: limoneno (1) α-terpineol (2), α-pineno (3), β-pineno (4), linalol (5), nerol (6), cuminaldeído (7), <i>trans</i> -cinamaldeído (8), crotonaldeído (9), benzaldeído (10), fenilacetaldéido (11), óxido de estireno (12), metil etil cetona (13) e β-ionona (14).....	46

Figura 4. 6: Produtos obtidos nas reações de cicloadição entre diversos compostos monoterpênicos e o cuminaldeído: composto inédito (15), terpinoleno (21), α -terpineno (22) e γ -terpineno (23).....	48
Figura 4. 7: Esquema para a reação entre o cuminaldeído (7) e o α -terpineol (2): composto inédito (15), subprodutos: terpinoleno (19), α -terpineno (20) e γ -terpineno (21).....	54
Figura 4. 8: Esquema para a reação entre o cuminaldeído (7) e o α -pineno (3) ou o β -pineno (4): composto inédito (15), subprodutos: terpinoleno (19), α -terpineno (20) e γ -terpineno (21).....	57
Figura 4. 9: Esquema para as reações de cicloadição entre o limoneno (1) ou α -terpineol (2) e o: <i>trans</i> -cinamaldeído (8), crotonaldeído (9) e benzaldeído (10) e seus respectivos produtos heterocíclicos: 16,17,18.....	62
Figura 4. 10: Esquema para as reações de cicloadição entre o limoneno (1) e o fenilacetaldeído (11) formando os produtos heterocíclicos 19 e 20. E isomerização do óxido de estireno (12) para formação do fenilacetaldeído (11).....	64
Figura 4. 11: Produtos obtidos nas reações de cicloadição entre terpenos e <i>trans</i> -cinamaldeído (16), crotonaldeído (17), benzaldeído (18) e fenilacetaldeído (19 e 20).....	71
Figura 4. 12: Mecanismo proposto para as reações de cicloadição entre limoneno (1), α -terpineol (2), α -pineno (3), β -pineno (4), linalol (5) e nerol (6) e os aldeídos: cuminaldeído(7), <i>trans</i> -cinamaldeído (8), crotonaldeído (9), benzaldeído (10) e fenilacetaldeído (11).....	72
Figura 4. 13: Mecanismo proposto de isomerização do óxido de estireno (12) catalisado por ácidos para a síntese do fenilacetaldeído (11) ²⁹	73
Figura 4. 14: Mecanismo proposto para as reações de cicloadição entre α -terpineol e fenilacetaldeído (12) na síntese dos produtos 19 e 20.....	75
Figura 5. 1: Obtenção do óxido de limoneno via epoxidação do limoneno e exemplos de produtos oriundos da isomerização do óxido de limoneno.	84
Figura 5. 2: Síntese seletiva de diastereoisômeros partindo-se dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> do óxido de limoneno. Todos os isômeros <i>cis</i> estão representados pela cor azul e os isômeros <i>trans</i> pela cor verde.	86
Figura 5. 3: Substratos e produtos obtidos neste trabalho – <i>cis</i> -1,2- óxido de limoneno (1a), <i>trans</i> -1,2- óxido de limoneno (1b), <i>cis</i> - diidrocarvona (2a), <i>trans</i> - diidrocarvona (2b), carvenona (3), 1-metil-isopropenil-ciclopentil-1-carboxaldeído (4), limoneno 1,2-diol (5). Todos os isômeros <i>cis</i> estão representados pela cor azul e os isômeros <i>trans</i> pela cor verde.	89
Figura 5. 4: principais produtos obtidos na reação de isomerização do óxido de limoneno na presença do catalisador HPW/SiO ₂	93
Figura 5. 5: Formação dos estados de transição de isomerização dos óxidos <i>cis</i> e <i>trans</i> do limoneno que levam a formação dos carbocátions precursores das diidrocarvona (<i>cis</i> e <i>trans</i>).	99
Figura 5. 6: Cromatogramas do experimento 3 da tabela 5.3. A= 0 minutos de experimento. B = 30 minutos. <i>Cis</i> -óxido de limoneno (1a), <i>trans</i> -óxido de limoneno (1b), <i>cis</i> -diidrocarvona (2a), <i>trans</i> - diidrocarvona (2b). O pico em 6,0' corresponde ao dodecano, padrão da reação; 9,5' ao 1-metil-isopropenil-ciclopentil-1-carboxaldeído (4) e em 15,6' ao limoneno 1,2-diol (5).....	101
Figura 5. 7: Mecanismo proposto para a síntese da diidrocarvona (2), carvenona (3), 1-metil-isopropenil-ciclopentil-1-carboxaldeído (4) e do limoneno 1,2-diol (5), na presença de HPW/SiO ₂	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. 1: Propriedades físico-químicas dos sais de heteropoliácidos ⁴⁷	24
Tabela 4. 1 : Reações de cicloadição entre o limoneno (1) e o cuminaldeído (7) em diferentes solventes. ^a	49
Tabela 4. 2: Constantes dielétricas para os solventes (ϵ).	51
Tabela 4. 3: Reações de cicloadição entre o α -terpineol (2) e o cuminaldeído (7) em diferentes solventes. ^a	55
Tabela 4. 4: Reações de cicloadição entre o α -pineno (3) e o cuminaldeído (7) em diferentes solventes. ^a	59
Tabela 4. 5: Reações de cicloadição entre o β -pineno (3) e o cuminaldeído (7) em diferentes solventes. ^a	60
Tabela 4. 6: Reações de acoplamento entre compostos monoterpênicos e diferentes aldeídos em soluções de DEC catalisadas por CsPW ^a	62
Tabela 4. 7: Reações de acoplamento entre o limoneno (1) e o fenilacetaldeído (11) em solventes verdes catalisadas por CsPW ^a	65
Tabela 4. 8: Reações de acoplamento entre o α -terpineol (2) e o fenilacetaldeído (11) em solventes verdes catalisadas por CsPW ^a	69
Tabela 4. 9: Reações de acoplamento entre o limoneno (1) e o óxido de estireno (12) em anisol catalisada por CsPW ^a	69
Tabela 5. 1: Isomerização do óxido de limoneno (1) utilizando HPW/SiO ₂ como catalisador: síntese da diidrocarvona (2) ^a	91
Tabela 5. 2: Isomerização do óxido de limoneno (1) utilizando HPW/SiO ₂ como catalisador: síntese da carvenona (3) ^a	96
Tabela 5. 3: Separação do <i>trans</i> -1,2-óxido de limoneno (1b) utilizando HPW/SiO ₂ como catalisador: resolução cinética ^a	98

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BET	Brunauer, Emmet e Teller
CED	<i>cumulative energy demand</i> (demanda energética cumulativa)
CG	cromatógrafo a gás
CG-EM	cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas
COSY	<i>correlation spectroscopy</i> (espectroscopia de ressonância magnética nuclear bidimensional com correlação de deslocamentos químicos homonucleares)
COV	composto orgânico volátil
CsPW	$\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$
d	duplete
DEC	dietilcarbonato
DMC	dimetilcarbonato
DEPT	<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i> (ressonância magnética nuclear de carbono)
DRX	difratometria de raios X
EEA-PIA	espectroscopia de emissão atômica com plasma indutivamente acoplado
EHS	<i>enviromental, health and safety</i> (meio ambiente, saúde e segurança)
EM	espectrometria de massas
FID	<i>flame ionization detector</i> (detector de ionização de chamas)
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i> (correlação de ligações múltiplas heteronucleares)

HMQC	<i>heteronuclear multiple quantum coherence</i> (ressonância magnética nuclear bidimensional com correlação de deslocamentos químicos heteronucleares)
HPA	heteropoliácido
<i>j</i>	constante de acoplamento
LCA	<i>life cycle assessment</i> (avaliação do ciclo de vida)
m	multiplete
MAS	<i>magic angle spinning</i> (ângulo mágico de rotação)
m/z	razão massa carga
[M ⁺]	íon molecular
OE	óleos essenciais
POMs	polioxometalatos
PW/SiO ₂	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ suportado em sílica
REACH	<i>Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals</i>
s	simpleto
t	triplete
TMS	tetrametilsilano
TON	<i>turnover number</i>
TOF	<i>turnover frequency</i>

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT.....	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	xi
CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO GERAL	1
1.1. Os óleos essenciais e os compostos terpênicos	2
1.2 Química Verde: solventes verdes e catálise	8
1.2.1 Solventes verdes.....	9
1.2.2 Catálise.....	15
1.3 Heteropoliácidos	19
1.4 Referências.....	27
CAPÍTULO II: OBJETIVOS GERAIS.....	31
CAPÍTULO III: EXPERIMENTAL	33
3.1. Reagentes	34
3.2. Preparação dos catalisadores.....	34
3.3. Caracterização dos catalisadores.....	35
3.4. Testes catalíticos	35
3.5. Técnicas utilizadas para acompanhamento das reações e análise dos produtos.....	37
3.6. Referências.....	39
CAPÍTULO IV: REAÇÕES DE ACOPLAMENTO ENTRE ALDEÍDOS E COMPOSTOS MONOTERPÊNICOS CATALISADAS POR HETEROPOLIÁCIDOS EM SOLVENTES VERDES.	40
4.1 Revisão Bibliográfica.....	41
4.2 Objetivos específicos.....	43
4.3. Resultados e Discussões.....	44
4.4. Conclusões	75
4.5. Dados espectroscópicos dos produtos	77
4.6. Referências.....	80
CAPÍTULO V: ISOMERIZAÇÃO DO ÓXIDO DE LIMONENO E SEPARAÇÃO CINÉTICA DO <i>TRANS</i> ÓXIDO DE LIMONENO EM SOLVENTES VERDES	83
5.1. Revisão Bibliográfica.....	84

5.2. Objetivos específicos.....	87
5.3. Resultados e Discussões.....	88
5.4. Conclusões	103
5.5. Dados espectroscópicos dos produtos	105
5.6. Referências.....	107
Anexo I.....	109
Anexo II	156

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO GERAL

1.1. Os óleos essenciais e os compostos terpênicos

Os óleos extraídos de plantas são denominados óleos essenciais (OE) ou óleos voláteis. Tais substratos naturais podem ser extraídos das folhas, rizomas, frutos e flores por meio das técnicas de arraste a vapor, extração com solventes orgânicos ou prensagem do pericarpo dos frutos. Devido às propriedades organolépticas singulares que apresentam, esses óleos são mundialmente utilizados como fragrâncias, fixadores de fragrâncias e aromas. Em geral, seus constituintes também apresentam atividades biológicas, sendo frequentemente utilizados nas indústrias de fármacos¹.

O Brasil está entre os países que mais exportam OE no mundo e desde 2016 ele ocupa o primeiro lugar nesse setor em quantidade de exportação, quando ultrapassou a China (Figura 1.1). Este panorama favorável apresenta uma problemática evidente quando avaliamos o preço de exportação dessas matérias primas².

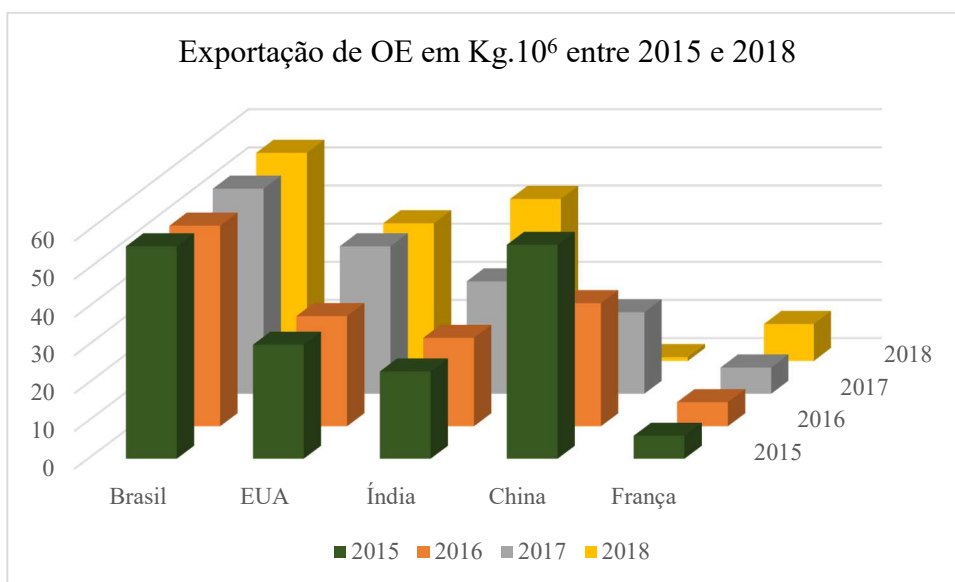


Figura 1. 1:Quantidade de óleos essenciais (OE) exportados (Kg . 10⁶) pelo Brasil, EUA, Índia, China e França entre os anos de 2015 e 2018. Dados retirados da ref².

A partir da análise das Figuras 1.1 e 1.2 podemos observar que apesar da grande contribuição do Brasil no fornecimento mundial de OE, o preço de exportação desses substratos é consideravelmente inferior quando comparados com países concorrentes.

Em 2018, o preço de exportação dos OE pela França atingiu a média de US\$ 54 por quilograma. Em contrapartida, no mesmo ano, o preço dos OE do Brasil girou em torno de US\$ 8 por quilograma². Este cenário dissimétrico pode ser explicado por diversos fatores, tais como a escassez de representatividade nacional, baixos investimentos governamentais, e a falta de manutenção da qualidade dos produtos. Outra causa relevante consiste na pouca diversidade dos produtos brasileiros comercializados nesse setor³.

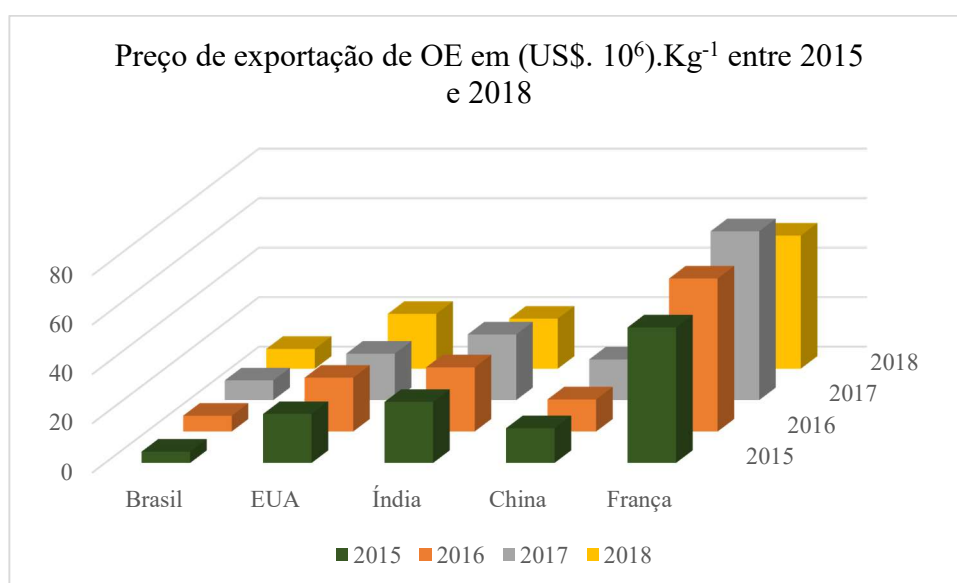


Figura 1. 2: Preço de exportação de óleos essenciais (OE) em (UR\$. 10⁶).Kg⁻¹ pelo Brasil, EUA, Índia, China e França entre os anos de 2015 e 2018. Dados retirados da ref.²

Apesar da ampla biodiversidade da flora brasileira, os óleos essenciais cítricos, subprodutos da indústria do suco, apresentam baixo custo e correspondem a cerca de 90% do volume total de OE exportados pelo Brasil, o que diminui de forma significativa a competitividade do mercado nacional no setor^{1,3}. Dessa forma, podemos considerar os produtos de OE brasileiros, como sendo de grande volume, pouca diversidade e de baixo valor agregado³.

Soma-se aos fatores já citados, o fato de que países desenvolvidos priorizam a compra de matéria-prima bruta oriunda de países “subdesenvolvidos” e em “desenvolvimento” e, efetuam diferentes processos de beneficiamento desses compostos, como purificação, reações de sínteses de novos substratos com diferentes grupos funcionais e complexidade, e isolamento dos compostos constituintes dos OE, revendendo-os com preços consideravelmente mais elevados⁴.

O novo panorama internacional vigente, que tem como alvo produtos desenvolvidos dentro dos princípios da sustentabilidade, também deve ser considerado no âmbito econômico. Consumidores, em especial, os europeus, têm dado ampla preferência às mercadorias provenientes de processos ambientais e sociais considerados como adequados⁴.

Haja vista essa conjuntura, torna-se cada vez mais evidente o potencial econômico ainda pouco explorado em relação aos OE do Brasil e, várias são as possibilidades que permitiriam aperfeiçoar a competitividade nacional nesse setor. Algumas propostas são⁴:

- a) Melhoria da qualidade dos produtos exportados, por meio de processos de purificação eficientes;
- b) Pesquisa e investimento para a exploração de novas matérias-primas, visando à obtenção de óleos essenciais mais competitivos no mercado;
- c) Estudo de aplicação dos óleos nacionais em novas rotas químicas e bioquímicas, na síntese de produtos de alto valor agregado e de produtos inéditos a partir dos óleos mais explorados nacionalmente;
- d) Emprego de processos sustentáveis com baixo impacto social e ambiental, atendendo assim, a demanda do consumidor.

Os principais constituintes dos óleos essenciais são os terpenos, que são metabólitos secundários sintetizados por fungos, organismos marinhos e plantas⁵. Os metabólitos

secundários são compostos orgânicos que, a priori, não são essenciais à vida, pois não apresentam participação direta no desenvolvimento e crescimento dos seres vivos. Porém, contribuem na adaptação das espécies no meio ambiente exercendo diversas funções, tais como, proteção em relação a patógenos, e também agem como atrativos para animais polinizadores e dispersores de sementes, no caso das plantas.

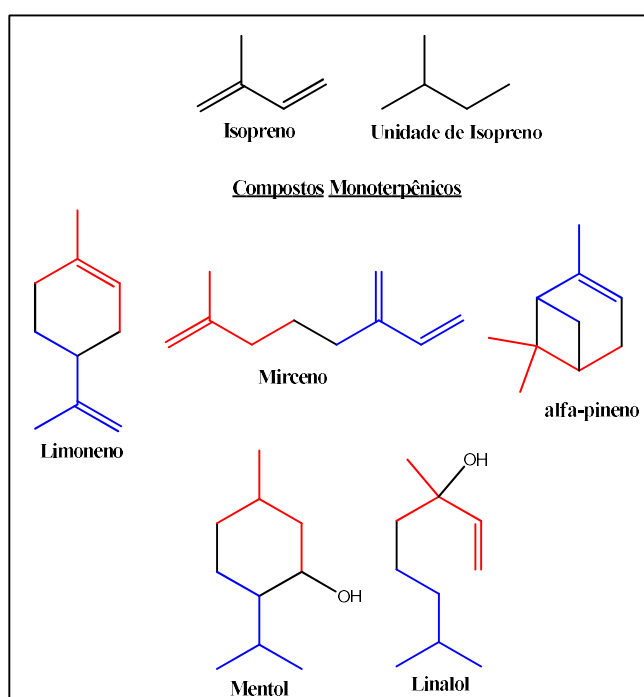


Figura 1. 3: Regra do isopreno – Classificação teórica dos compostos terpênicos. Cada grupo de átomos e ligações representados pelas cores azuis e vermelhas representa uma unidade de isopreno.

Os terpenos são classificados como compostos constituídos por unidades de isopreno e, a junção de duas unidades de isopreno de diferentes maneiras, resulta na formação de uma grande classe de compostos terpênicos denominada monoterpênicos (Figura 1.3). Compostos contendo 3 unidades de isopreno formam a classe dos sesquiterpenos e essa, junto com a classe dos monoterpênicos formam o conjunto de terpenos mais abundantes nos óleos essenciais. Outras classes de terpenos são os diterpenos (4 unidades de isopreno), os sesterpenos (5 unidades), os triterpenos (6 unidades), os tetraterpenos (8 unidades) e os politerpenos (> 8 unidades)⁶.

É importante ressaltar que o isopreno não é, de fato, o precursor dos terpenos, sendo esta apenas uma classificação teórica. Os ésteres difosfatos denominados, pirofosfato de dimetila (DMAPP) e o pirofosfato de isopentila (IPP) são os verdadeiros precursores na biossíntese dos terpenos, e são classificados como hemiterpenos. A combinação das moléculas de DMAPP e IPP resulta na formação do pirofosfato de geranila (GPP), intermediário que pode ser convertido em produtos cíclicos ou lineares e representa o grupo dos monoterpenos. A adição sucessiva de moléculas de IPP tem como efeito a formação das demais classes de terpenos (Figura 1.4)^{6, 7}.

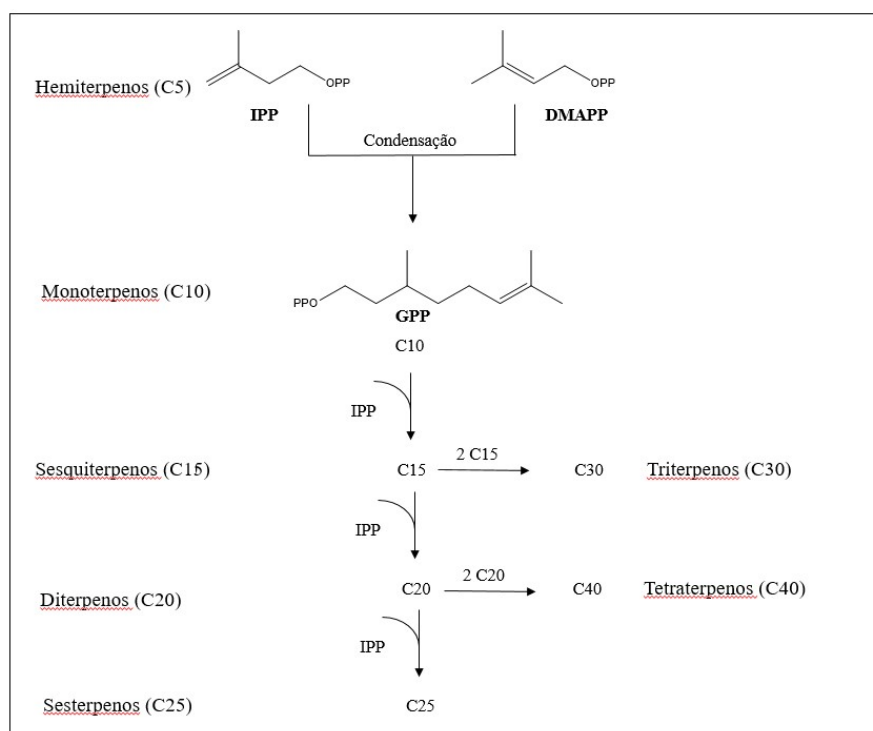


Figura 1. 4: Formação das diferentes classes de terpenos a partir dos hemiterpenos: pirofosfato de dimetila (DMAPP) e pirofosfato de isopentila (IPP), IPP e DMAPP quando condensados formam o pirofosfato de geranila (GPP) que representa a classe dos monoterpenos.

Ambos os ésteres difosfatos são oriundos principalmente da rota biossintética do mevalonato. Nesta rota, três moléculas de acetil coenzima-A (1) geram, após três etapas, o ácido mevalônico (2), que dá origem ao nome da rota. Esse, após perder uma molécula de água e uma molécula de gás carbônico, produz o hemiterpeno IPP. O IPP, após uma reação de isomerização catalisada pela enzima IPP isomerase, forma o DMAPP (Figura 1.5)⁷.

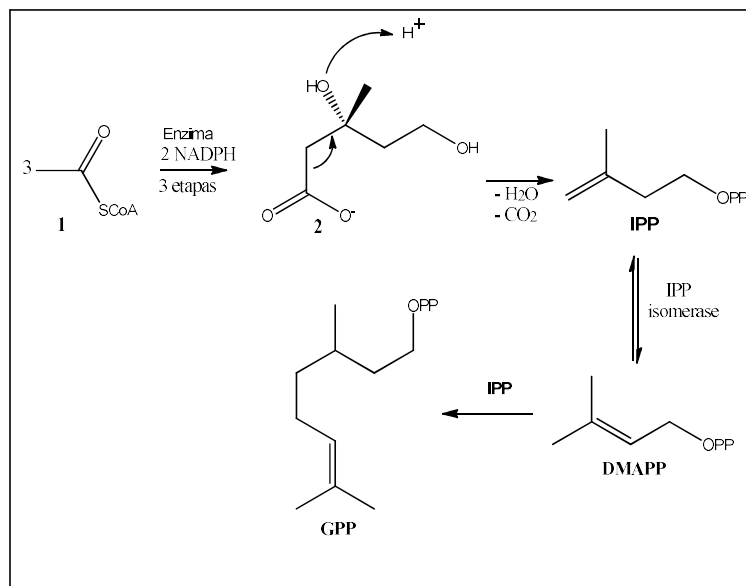


Figura 1. 5: Esquema para a biosíntese do pirofosfato de isopentila (IPP), pirofosfato de dimetila (DMAPP) e do pirofosfato de geranila (GPP), a partir da acetil coenzima-A (1) e do ácido mevalônico (2).

Os óleos essenciais cítricos são a base do setor de OE do Brasil e o principal constituinte desses óleos é o limoneno, um composto monoterpênico (Figura 1.3, página 5)¹. A quantificação dos constituintes de cada óleo volátil apresenta diferentes resultados dependendo da maneira em que é feita a extração, da estação e região da colheita e, em geral, independentemente de todas as variáveis, a quantidade de limoneno encontrada no óleo essencial de laranja é sempre superior a 90%. No óleo essencial de lima, o limoneno também é o principal constituinte (cerca de 70%)⁸.

O limoneno apresenta baixo valor agregado, porém, várias são as possibilidades de beneficiamento dessa abundante olefina, tais como, reações de oxidação⁹⁻¹¹, acoplamento¹²⁻¹⁴, hidroformilação¹⁵⁻¹⁷ e hidratação^{18, 19}. Outras substâncias encontradas em quantidades significativas nos óleos cítricos são os compostos monoterpênicos: α -pineno, mirceno, linalol, entre outros⁸ (Figura 1.3, página 5).

1.2 Química Verde: solventes verdes e catálise

Nos prelúdios da ciência e da disseminação dos avanços tecnológicos, pouco se questionava acerca do impacto ambiental que o desenvolvimento desses poderia acarretar. Quase três séculos após a Revolução Industrial, vários acidentes ambientais ocorreram em diferentes locais do planeta. Dentre esses podemos destacar: “O grande nevoeiro em Londres” em 1952 ocasionado pela presença de sulfato no ar atmosférico que resultou em cerca de 4 mil mortes, a contaminação por mercúrio da água de Minamata no Japão em 1956 que levou à morte oficial de mais de 100 pessoas e o desastre em Chernobyl, na Ucrânia em 1986, resultado da explosão de um reator nuclear, com proporções até hoje imensuráveis. Esses eventos e muitos outros incentivaram o surgimento de debates envolvendo temas como ética do crescimento e prudência ecológica^{20, 21}.

A conjuntura inicial consistia absolutamente em remediar catástrofes ecológicas e, após a perda de vidas humanas e episódios de destruição de ambientes naturais e artificiais, iniciavam-se procedimentos visando controlar e solucionar as adversidades geradas pela atividade industrial. Nos últimos anos, esse cenário vem se alterando lentamente e cada vez mais medidas preventivas vem sendo tomadas, como a criação de legislações mais rígidas e a disseminação de medidas educativas para o desenvolvimento de uma ética ambiental²¹.

A indústria química foi capaz de trazer vários avanços para a sociedade, como a síntese de fertilizantes e pesticidas que foram capazes de aumentar substancialmente a produção de alimentos a nível mundial. Diversos medicamentos e vacinas revolucionaram a medicina permitindo a prevenção e cura de várias doenças. No entanto, todos esses avanços foram acompanhados de um considerável impacto ambiental. A síntese de produtos químicos, em geral, é acompanhada pela produção de uma grande quantidade de resíduos e da utilização e descarte de compostos tóxicos^{21, 22}.

Foi dentro desse contexto que o conceito de “química verde” desenvolveu-se na década de 90. A química verde pode ser definida como: “processos que utilizam matérias-primas preferencialmente renováveis, sem a produção de resíduos e sem a utilização de reagentes e substratos tóxicos ou nocivos, na manufatura e aplicação de produtos químicos”²³.

Com o intuito de se minimizar os impactos ambientais gerados pelos processos químicos, vários autores criaram alguns tópicos que resumem todas as características que um processo químico deve apresentar para ser classificado como verde. Dentre os requisitos estabelecidos para um processo ambientalmente benigno encontram-se a utilização de solventes verdes e de catalisadores²⁴.

1.2.1 Solventes verdes

A escolha do solvente é de vital importância para o *design* de um processo industrial. Atualmente, os solventes representam 80-90% da massa de todo o material utilizado na produção de um fármaco (com exceção da água). Além de influenciarem no custo de um processo, os solventes também interferem diretamente no desempenho de uma transformação química. Eles controlam a interação entre os reagentes por meio da transferência de calor e de forças intermoleculares, podendo favorecer uma ou outra reação via estabilização de determinados estados de transição²⁵.

Historicamente a escolha de um solvente baseava-se apenas na influência que este exercia nos mecanismos das reações, na facilidade de separação e no custo que apresentavam. Este panorama tornou-se obsoleto, em especial após o desenvolvimento da química verde que além de considerar todos estes parâmetros, prioriza a minimização dos impactos ambientais gerados pela escolha adequada dos solventes.

Muitos dos solventes tradicionalmente utilizados pela indústria são tóxicos e oriundos do petróleo e, por possuírem altas pressões de vapor, são classificados como compostos

orgânicos voláteis (COVs). Justamente por serem muito voláteis estes compostos são, em muitos casos, interessantes para a indústria química, devido à praticidade de purificação e separação dos produtos por destilação. Por outro lado, em condições normais de temperatura e pressão, estes compostos contaminam o ar atmosférico facilmente, além de serem geralmente tóxicos, altamente inflamáveis e apresentarem baixa solubilidade em água, o que resulta na bioacumulação e contaminação dos ambientes aquáticos²⁶.

A partir da década de 90 diversos guias de classificação de solventes foram elaborados por várias empresas (GSK, Pfizer, Sanofi Aventis, etc.) com o intuito de se estabelecer o impacto ambiental promovido por cada composto e também visando influenciar a utilização de solventes verdes. Parâmetros como riscos de armazenamento, potencial explosivo, pressão de vapor, entre outros são considerados ²⁵.

Um método de classificação criado por Fisher em 2007 considera dois aspectos principais: a demanda cumulativa energética CED (*cumulative energy demand*) e o EHS (*Environmental, Health and Safety* – meio ambiente, saúde e segurança). O primeiro consiste em um cálculo da restituição de parte da energia gasta na produção de um solvente e, o EHS avalia 9 parâmetros conferindo pontuações de 0 a 1 para cada um deles, a soma de todos os parâmetros resulta em valores de 0 a 9 (quanto menor o valor obtido mais verde é o solvente) (Figura 1.6)^{27, 28}

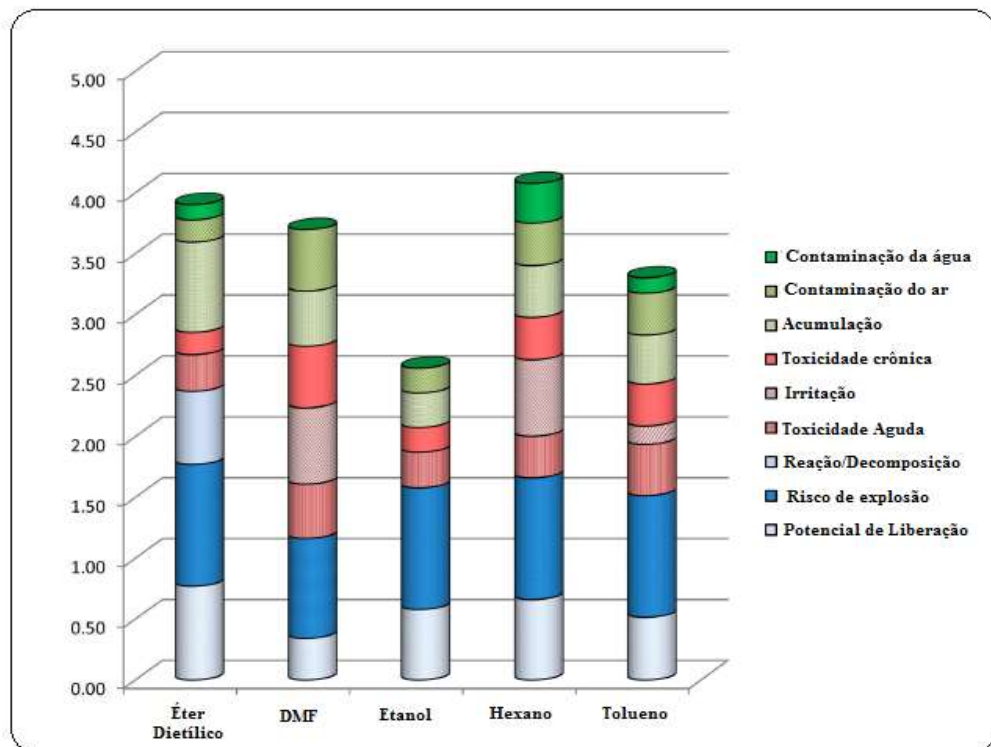


Figura 1. 6: Ranking de EHS para solventes representativos. Figura adaptada da ref.²⁷

A restituição de parte da energia gasta na produção de um solvente (CED) pode ser obtida por meio dos processos de destilação ou da incineração. No primeiro caso, o processo resulta em um menor gasto energético do que a produção de uma nova quantidade de solvente, enquanto que no segundo caso, é possível obter energia de forma direta apesar de requerer a produção de mais solvente^{26, 27}

Na figura 1.7, a energia necessária para a produção de 1 Kg de solvente é representada pelas barras azuis, a energia gasta na destilação de 1 Kg de solvente ao invés da produção de nova quantidade, ou CED, é representada pelas barras vermelhas e a energia economizada neste processo (crédito da destilação) pelas barras vermelhas invertidas. A energia produzida pela incineração consiste no crédito do processo sendo representado pelas barras verdes invertidas, e o CED pelas barras verdes²⁶⁻²⁸.

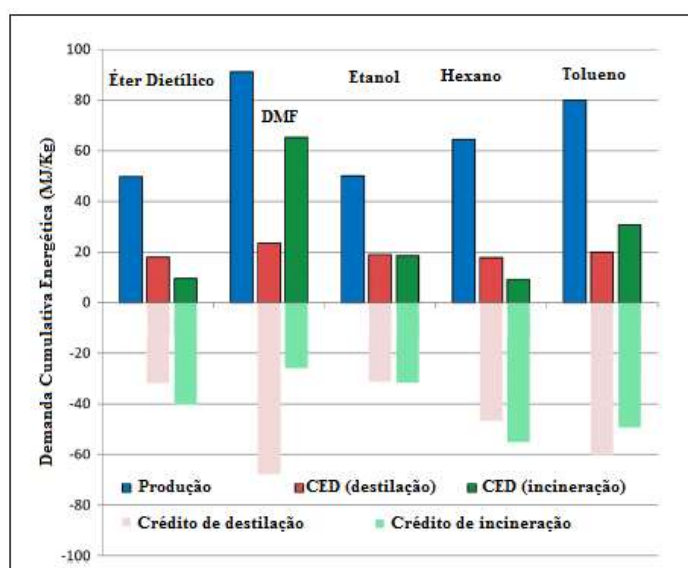


Figura 1. 7: Demanda energética associada com a produção para solventes representativos. Figura adaptada da ref.²⁷

Dados combinados de CED e de EHS facilitam a análise do impacto provocado por cada solvente. Dentre os solventes estudados por Fisher, o etanol foi o que apresentou os melhores resultados²⁸. Atualmente vários requisitos são extensamente avaliados com o intuito de se classificar ou não um solvente como verde, tornando a análise cada vez mais rígida e detalhada. Porém, é importante ressaltar que alguns aspectos gerais, em muitos casos, podem ser suficientes para escolher entre um ou outro solvente, como toxicidade, biodegradabilidade, demanda energética, volatilidade etc.

A busca por solventes alternativos para solventes considerados prejudiciais ao meio ambiente e à vida humana, consiste em uma atividade desafiadora. Muito comumente a utilização de um solvente considerado “mais verde” pode resultar em reações menos seletivas podendo gerar subprodutos tóxicos e indesejáveis tornando o processo ainda menos sustentável²⁶.

O benzeno é um exemplo de solvente substituído em larga escala pela indústria química, apesar de ainda ser amplamente utilizado como matéria-prima para plásticos, resinas, fármacos e outros. Após a comprovação de seu potencial cancerígeno e da direta relação de sua exposição

com o desenvolvimento de leucemia, em meados do século XX, o benzeno foi substituído por tolueno nos processos em que era utilizado como solvente. Após o protocolo de Montreal em 1980 o tetracloreto de carbono também foi substituído por clorofórmio e diclorometano, devido à sua comprovada influência na destruição da camada de ozônio^{27, 29}.

Novas avaliações acerca da periculosidade dos compostos utilizados pela indústria são efetuadas constantemente. Atualmente, o tolueno é suspeito de causar danos aos fetos e o clorofórmio e o diclorometano de serem cancerígenos. Desta maneira, a utilização destes três compostos têm sofrido amplas restrições na Europa²⁷.

Em 2015, produtos contendo quantidades superiores de tolueno, benzeno e clorofórmio, permitidas pelo órgão europeu REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) foram retirados do mercado. Algumas substâncias possíveis de sofrerem futuras restrições por serem classificadas pelo REACH como “substâncias de alta preocupação” são: dicloroetano, DMF, DMA, tricloroetileno, entre outras²⁷.

Novos solventes sintetizados a partir da biomassa representam alternativas interessantes para os compostos tradicionalmente utilizados pela indústria química. A análise do ciclo de vida (LCA- *life cycle assessment*) e do EHS servem de parâmetro para a melhor escolha destes solventes.

Os carbonatos orgânicos vem despertando interesse como substituintes para os compostos orgânicos voláteis, pois, apresentam baixa toxicidade e baixas pressões de vapor. Estes compostos são classificados em dois grupos: os carbonatos orgânicos cíclicos e o os lineares (Figura 1.8)^{26, 30}.

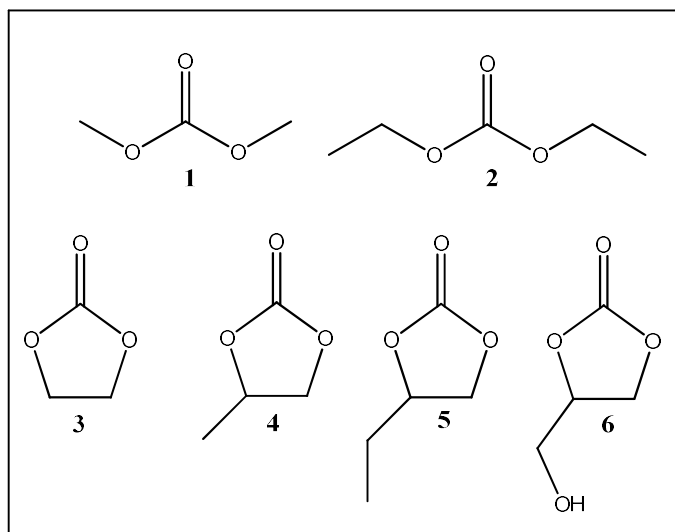


Figura 1. 8: Alguns carbonatos orgânicos utilizados como solventes: dimetilcarbonato (DMC, **1**), dietilcarbonato (DEC, **2**), carbonato de etileno (**3**), carbonato de propileno (**4**), carbonato de butileno (**5**) e carbonato de glicerol (**6**).

Existem diversas rotas de produção para os carbonatos. Inicialmente, os carbonatos acíclicos eram comumente sintetizados a partir da reação entre fosgênio e metanol. Como o fosgênio é um composto tóxico e ainda há a formação de ácido clorídrico como subproduto, este método foi substituído na década de 80 por outros mais condizentes com os preceitos de química verde^{26, 30}.

Um processo bastante difundido para a síntese do dimetilcarbonato (DMC) consiste na carbonilação oxidativa do metanol, utilizando oxigênio molecular. Outro método consiste na utilização de acetais na presença de dióxido de carbono supercrítico gerando como subproduto a acetona que pode ser reciclada para a obtenção do acetal de partida^{26, 30}.

Carbonatos orgânicos são alternativas viáveis para os solventes convencionais, visto que são biodegradáveis, apresentam baixa toxicidade e são baratos. Apesar das inúmeras vantagens que apresentam, estes compostos eram, até recentemente, utilizados como solventes apenas em processos eletroquímicos e de extrações. Este cenário vem se alterando e reações de Heck (1996)³¹, hidrogenação (1998)³², hidrossililação (2002)^{33, 34}, hidroformilação (2005)^{35, 36},

substituição (2008)³⁷, condensação (2013)³⁸, e oxidação (2016)³⁹ são alguns exemplos de processos relatados utilizando carbonatos orgânicos como solventes²⁶.

Dentre as classes de solventes verdes podemos citar ainda as cetonas, como por exemplo a metil isobutil cetona e a ciclopentanona; os alcoóis como o etanol, 1-heptanol 1-octanol e etilenoglicol; os éteres, como o diacetato de glicerol, acetato de isobutila e; entre os aromáticos o anisol, um solvente com ótima classificação com pontuações próximas à água, sendo amplamente recomendado^{25, 40}.

1.2.2 Catálise

Antes da compreensão e da denominação dos fenômenos catalíticos, estes já eram bem difundidos pela humanidade. A fabricação de bebidas alcoólicas por meio de processos fermentativos e a síntese do vinagre via oxidação do etanol são exemplos de sistemas catalíticos que precedem em muitos anos ao reconhecimento da catálise por Berzelius em 1835⁴¹.

Uma das reações catalisadas mais significativas historicamente foi a síntese da amônia em 1909, pelo químico Fritz Haber. Seu processo consistia em reagir hidrogênio e nitrogênio utilizando ferro como catalisador. A síntese industrial da amônia pela BASF em 1913 possibilitou a produção em larga escala de vários fertilizantes. Estes foram os grandes responsáveis pelo desenvolvimento da agricultura no século XX e consequente aumento da população mundial^{22, 41}.

A catálise consiste em fornecer um caminho alternativo para uma reação química, por meio da adição de um composto, denominado catalisador, que é regenerado ao final do processo. Este caminho alternativo resulta na aceleração da reação, sem que haja nenhuma alteração em seu equilíbrio termodinâmico^{41, 42}.

Na Figura 1.9, está ilustrada a influência do catalisador em uma reação, a curva *a* corresponde a uma reação não catalisada e a curva *b* corresponde a uma reação na presença de um catalisador. Esta última, apesar de apresentar um perfil mais complexo, é energeticamente mais favorável que *a*, dado que a energia de Gibbs de ativação (ΔG^\ddagger) de *a* é maior do que a ΔG^\ddagger de qualquer etapa da reação catalisada. Por outro lado, ΔG total de ambas reações é igual. Isto implica que um catalisador não altera o equilíbrio de uma reação e, se uma reação não é termodinamicamente favorável, a adição de um catalisador não mudará esta condição^{42, 43}.

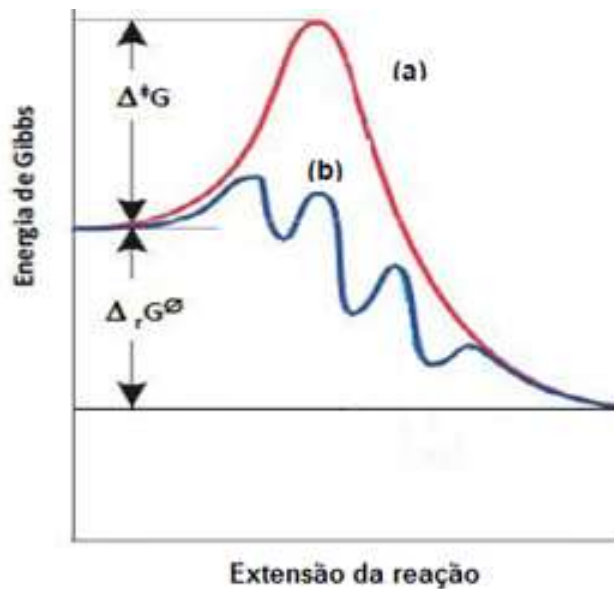


Figura 1. 9: Esquema da energia de um ciclo catalítico⁴²

Existem três grupos de catalisadores, os *catalisadores homogêneos* que se caracterizam por formarem uma única fase juntamente com os reagentes e os produtos das reações, os *catalisadores heterogêneos* que formam mais de uma fase, e os *biocatalisadores* que são catalisadores biológicos amplamente representados pelas enzimas. Os *biocatalisadores* são considerados como um caso especial, visto que, atuam como intermediários entre a catálise homogênea e a heterogênea⁴²⁻⁴⁵.

Nas reações catalisadas, o catalisador entra em um ciclo catalítico sofrendo interações com os reagentes, facilitando a formação de ligação entre estes e a formação dos produtos, que

então são liberados para o meio reacional regenerando o material catalítico⁴⁶. As ligações formadas entre o catalisador e os reagentes não devem ser muito fortes nem muito fracas a ponto de no primeiro caso, “ocupar” todo o catalisador, causando o envenenamento do mesmo e, no segundo caso não formando ligações fortes o suficientes para permitir o progresso da reação⁴³.

Um catalisador eficiente deve promover a síntese seletiva do produto desejado, apresentar alta atividade e estabilidade. A seletividade está relacionada com a fração do material de partida que é convertida no produto de interesse⁴⁶. Uma reação pode ser *quimiosseletiva*, quando na possibilidade de reação em diferentes grupos funcionais de uma molécula, um destes grupos reage preferencialmente; *regiosseletiva*, quando uma mesma reação química pode ocorrer em diferentes posições da molécula reagente, e um dos isômeros constitucionais é obtido preferencialmente; *diastereosseletiva*, quando existe a possibilidade de formação de diferentes diastereoisômeros e um deles é obtido majoritariamente e de maneira similar, uma reação *enantiosseletiva*, consiste em uma reação que forma preferencialmente um enantiômero dentre outros possíveis⁴⁵.

A atividade de um catalisador é medida em termos de velocidade da reação, energia de ativação e também por meio dos cálculos de *turnover number* (TON) e *turnover frequency* (TOF). O TON refere-se ao número de ciclos catalíticos que um catalisador efetua antes de sofrer desativação e o TOF (TON/t) consiste na medida da quantidade de substrato que um catalisador converte em produtos por segundo, minuto ou hora^{45, 46}.

Na catálise heterogênea, o TON e o TOF devem, a priori, considerar apenas os sítios ativos presentes na superfície do material sólido. Uma forma de se avaliar os sítios ativos de um catalisador heterogêneo é por meio de experimentos de quimissorção, porém estes nem sempre são aplicáveis. Na prática, medidas diretas da atividade de um catalisador são

geralmente suficientes como, conversão sob condições reacionais constantes, rendimento para o produto de interesse e temperatura necessária para uma determinada conversão^{45, 46}.

A estabilidade (química, mecânica e térmica) de um catalisador determina a sua vida útil em um processo e é influenciada por fatores como decomposição, formação de coque e envenenamento. A medida da estabilidade pode ser avaliada pelas medidas de atividade e seletividade com o tempo e análises de reuso⁴⁶.

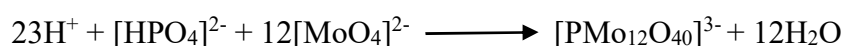
A utilização de catalisadores permite que condições mais brandas e, portanto, mais seguras, sejam empregadas. As reações catalisadas muitas vezes são mais seletivas e apresentam maiores rendimentos, de maneira que formam uma menor quantidade de subprodutos e resíduos quando comparadas com reações não catalisadas. A redução do tempo reacional nos processos industriais resulta em economia de energia e de custos⁴⁵.

A maior vantagem da utilização dos catalisadores heterogêneos, frente aos homogêneos, consiste na facilidade de separação dos mesmos do meio reacional, além de, em geral, serem materiais mais estáveis em condições extremas, como altas temperaturas e pressões^{42, 45}.

Por todos estes fatores, a catálise é considerada como um requisito indispensável para um processo verde. Ademais, os catalisadores heterogêneos são preferidos nesses processos, visto que, podem ser removidos facilmente do meio reacional e reutilizados, o que evita etapas adicionais de purificação dos produtos, diminuindo assim a formação de mais resíduos.

1.3 Heteropoliácidos

Os heteropoliácidos (HPAs) são polioxometalatos (POMs) ou heteropoliânions em sua forma protonada. Em 1826, Berzelius sintetizou o primeiro POM, o 12-molibdofosfato de amônio $[(\text{NH}_4)_3(\text{PMo}_{12}\text{O}_{40})]$, e o descreveu como um precipitado amarelo. Esta síntese deu-se quando Berzelius adicionou molibdato de amônio na presença de ácido fosfórico em uma solução altamente ácida. Estes oxoânions tendem a se polimerizar formando um composto que Berzelius descreveu como um precipitado amarelo. Porém, a estrutura deste sólido era desconhecida (Equação 1)⁴⁷⁻⁵⁰.



Muitos cientistas trabalharam na tentativa de elucidar a estrutura analítica e espacial deste material. Porém, o primeiro passo concreto para a compreensão dos heteropoliácidos só foi dado em 1920 por Pauling. Pauling propôs que o material sintetizado possuía uma estrutura composta por vários complexos na proporção de 12:1. Estes complexos eram constituídos de 12 octaedros de metal oxigênio e de um tetraedro central contendo um heteroátomo. De acordo com a interpretação de Pauling a estrutura do HPA seria constituída por 58 oxigênios. Em 1933, utilizando experimentos de difração de raios X, J. F. Keggin finalmente elucidou a estrutura analítica do composto obtido por Berzelius como sendo $[(\text{NH}_4)_3(\text{PMo}_{12}\text{O}_{40})]$ ⁴⁷⁻⁴⁹.

Os POMs podem ser classificados como clusters aniônicos de metal-oxigênio que existem em escala nanométrica. Esses clusters são representados pela fórmula $[\text{X}_x\text{M}_m\text{O}_y]^{q-}$ ($x \leq m$), onde M é um metal de transição, sendo Mo e W os mais comuns e X um heteroátomo, geralmente Si, B, P ou As^{47, 48}.

Existem várias estruturas elucidadas para os POMs e estas estruturas são classificadas de acordo com o metal, o heteroátomo e a fórmula molecular que apresentam. De todas as séries

conhecidas (Keggin, Dawson, Anderson, Waugh) a série de Keggin é considerada a série de POM mais importante na área da catálise devido a disponibilidade e estabilidade que estes materiais apresentam^{47, 48}. Os POMs da série de Keggin são tipicamente representados pela fórmula $[XM_{12}O_{40}]^{x-8}$ em que X é geralmente P^{5+} , Si^{4+} ou B^{3+} e M, Mo^{6+} ou W^{6+} . O ânion de Keggin é caracterizado por um tetraedro central XO_4 cercado por 12 octaedros MO_6 . Estes 12 octaedros são divididos em 4 grupos de M_3O_{13} que compartilham arestas e vértices e um átomo de oxigênio comum que também é compartilhado com o tetraedro central XO_4 (Figura 1.10)⁴⁷.

51.

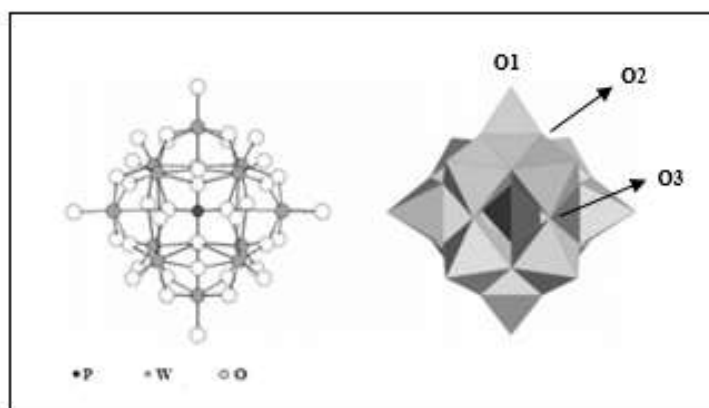


Figura 1. 10: Estrutura de Keggin do heteropoliânion $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$. Figura 1. adaptada da ref.¹⁰

Há três tipos de oxigênios que compõem a estrutura do HPA, um oxigênio terminal (O1), um oxigênio que compartilha as arestas entre dois octaedros (O2), e um oxigênio que conecta arestas entre dois octaedros (O3) (Figura 1.10). Os oxigênios 2 e 3 fazem ligações em ponte do tipo M-O-M e os oxigênios do tipo 1 participam de ligações dupla metal-oxigênio. Um grande questionamento sobre a estrutura dos heteropoliácidos consistia em identificar os sítios de protonação da estrutura aniônica. Ou seja, se os prótons ligavam-se nos oxigênios em cadeia ou nos oxigênios terminais⁴⁷.

Uma evidência direta da protonação predominante do oxigênio terminal foi obtida por meio de experimentos de RMN de ^{17}O do $H_3PW_{12}O_{40}$ (PW) (Figura 1.11). O PW é totalmente

solúvel em solventes polares e em fase líquida encontra-se totalmente desprotonado. A comparação entre os espectros de RMN de ^{17}O em fase sólida e em solução aquosa permitiu avaliar a influência do próton na estrutura do heteropoliácido⁴⁷.

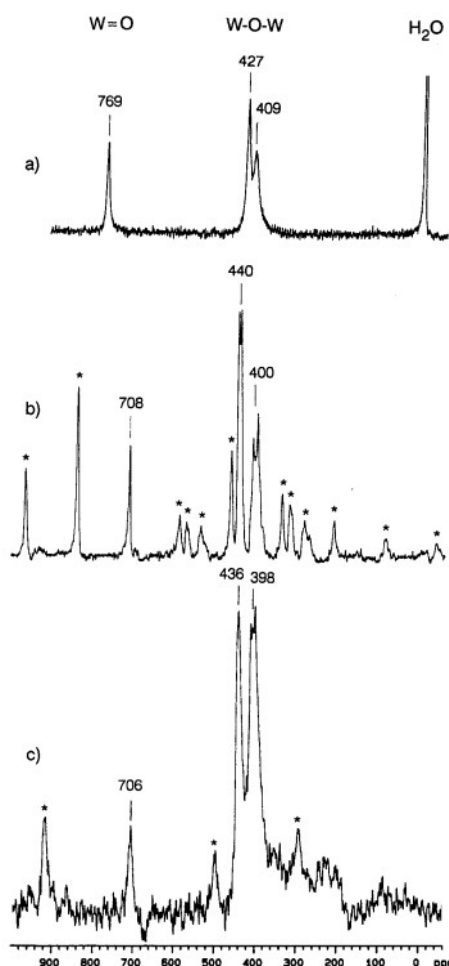


Figura 1. 11: RMN de O^{17} de PW a) Solução aquosa 0,12M de PW. (b e c) RMN do estado sólido com Rotação em torno do Ângulo Mágico à 6,8 e 1,1 Hz, respectivamente.⁴⁷

Por meio da comparação entre os espectros da Figura 1.11 foi possível observar um grande deslocamento para o oxigênio terminal enquanto os oxigênios em ponte permaneceram com deslocamento praticamente inalterados. Como o HPA torna-se totalmente desprotonado em solução aquosa, esta diferença de deslocamento foi utilizada para correlacionar o oxigênio terminal como o sítio de protonação do HPA. No estado sólido o próton hidratado faz parte da formação da estrutura cristalina do HPA, ligando cada quatro unidades de heteropoliânions via ligações de hidrogênio (Figura 1.12)⁴⁷.

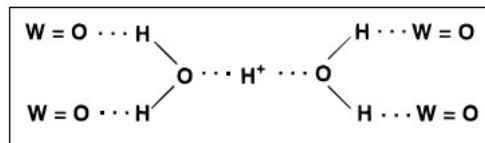


Figura 1. 12: Representação esquemática do $H_3PW_{12}O_{40}.6H_2O$

Em geral os HPAs formam cristais iônicos constituídos de heteropoliânions e contra íons (H^+ , H_3O^+ , $H_5O_2^+$, etc.) além de conterem água de hidratação. Para o entendimento da atividade catalítica destes materiais é interessante entender como estes íons se organizam. Os HPAs podem ser divididos de acordo com três estruturas básicas de formação. A *estrutura primária* consiste no próprio heteropoliânion. A *estrutura secundária* consiste na coordenação das estruturas primárias com os contra íons e/ou moléculas de água, levando à formação de estruturas cristalinas cúbicas de corpo centrado. A união de várias estruturas secundárias, que consiste no POM sólido, forma a *estrutura terciária*, e esta que carrega as informações pertinentes ao tamanho da partícula, área superficial, estrutura e distribuição dos poros na partícula^{47, 52} (Figura 1.13).

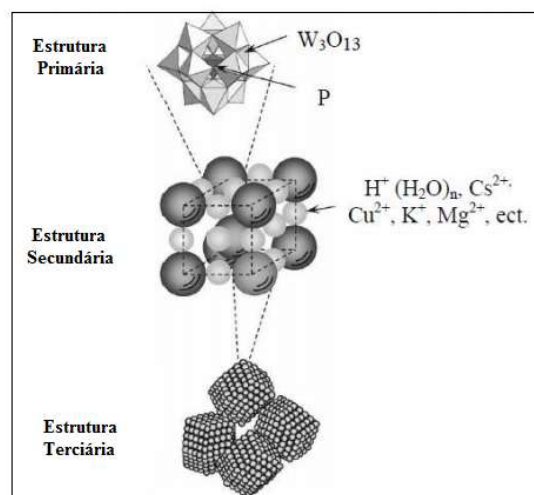


Figura 1. 13: Estrutura primária, secundária e terciária dos HPAs. Figura 1. adaptada das ref.^{10,29}

Os HPAs são solúveis em solventes polares (água, álcoois de cadeia pequena, cetonas, etc.) e atuam nestes meios como catalisadores homogêneos, onde são amplamente utilizados como

catalisadores ácidos visto que possuem acidez maior que ácidos minerais convencionais como ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorídrico, o que permite o *design* de processos catalíticos realizados em condições mais brandas e com a utilização de pequenas porções de material catalítico.

As bases conjugadas destes ácidos são caracterizadas por serem muito macias. Esta maciez é muito importante para a estabilização de intermediários orgânicos. Em solventes de baixa polaridade, os HPAs são insolúveis podendo atuar nestes meios como catalisadores heterogêneos⁴⁷.

Para a utilização de HPAs como catalisadores heterogêneos é de extrema importância a utilização de suportes, visto que os HPAs apresentam uma pequena área superficial (1 a 5 m²g⁻¹). A atividade dos catalisadores suportados é dependente do método de preparação e das características do suporte utilizado. Suportes neutros ou ácidos, como SiO₂, carvão ativado e resina de troca iônica são os suportes mais indicados, dado que materiais básicos tendem a decompor os HPAs. A sílica é um dos suportes mais utilizados por HPAs e o método de preparação e a escolha da quantidade de suporte é de extrema importância pois, a sílica pode decompor a estrutura cristalina do HPA. Uma forma de se avaliar esta interferência consiste na análise de espectros de RMN de ³¹P. O deslocamento em -15,4 ppm indica a estrutura de Keggin intacta. Dependendo da interação da sílica com o material, este deslocamento pode ser alterado e o aparecimento de outros sinais podem também ser observados⁴⁷.

Em solventes polares, os sais de HPAs representam uma alternativa interessante para a catálise heterogênea. Sais de HPAs contendo raios iônicos inferiores a 1,30 angstroms, como indicado na Tabela 1.1 são solúveis em água e são sólidos não porosos que possuem área superficial inferior a 10 m²g⁻¹. Em contrapartida, cátions monovalentes maiores, como rubídio, potássio, célio e amônio apresentam micro e mesoporos com área superficial superior a 100 m²g⁻¹, além de serem insolúveis em água. Estes são exemplos de catalisadores a base de HPAs

que podem ser utilizados como catalisadores heterogêneos em meios polares sem a necessidade de utilização de suportes⁴⁷.

Tabela 1. 1: Propriedades físico-químicas dos sais de heteropoliácidos⁴⁷

Cátion	Raio iônico (Å)	Solubilidade ^a	Área superficial (m ² .g ⁻¹)
Li ⁺	0,68	S	<10
Na ⁺	0,97	S	<10
Ag ⁺	1,26	S	<10
Mg ²⁺	0,66	S	<10
Ca ²⁺	0,99	S	<10
Cu ²⁺	0,72	S	<10
Zn ²⁺	0,74	S	<10
Al ³⁺	0,51	S	<10
Fe ³⁺	0,64	S	<10
La ³⁺	1,02	S	<10
Ce ³⁺	1,03	S	<10
K ⁺	1,33	N	>100
Rb ⁺	1,47	N	>100
Cs ⁺	1,67	N	>100
NH ₄ ⁺	1,43	N	>100

O sal de céσιο do H₃PW₁₂O₄₀ (PW), o Cs_{2,5}H_{0,5}PW₁₂O₄₀ (CsPW), é um dos sais de HPAs mais utilizados devido à grande área superficial que apresenta (100-200 m².g⁻¹), e de sua alta acidez, sendo um catalisador sólido eficiente para várias reações orgânicas⁴⁷. Quanto maior a substituição dos prótons dos HPAs por cátions de céσιο maior a distorção na rede cristalina do HPA e maior a área superficial do catalisador. Todavia, a atividade catalítica do material está associada não apenas com a área superficial mas também com a quantidade de prótons presentes, como podemos observar na Figura 1.14 (página 25). Esta atividade torna-se máxima quando o teor de Cs é de 2,5 para 0,5 de próton. Nesta proporção a área superficial do CsPW fica em torno de 100 a 200 m².g⁻¹, área muito maior que a área superficial do heteropoliácido não suportado (1 a 5 m².g⁻¹)^{53, 54}.

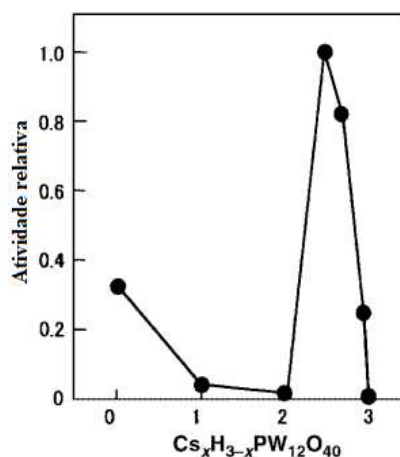


Figura 1. 14: Atividade relativa do sal de Cs do HPW por quantidade de Cs no material ⁵⁴.

São várias as formas de atuação dos HPAs homogêneos ou solúveis no meio reacional (Figura 1.15). Podem estar totalmente dissolvidos em uma única fase (a), podem estar presentes em um sistema bifásico e o fenômeno da catálise ser efetuado através da transferência de fase (b), e ainda podem estar presentes na fase sólida, embora uma pequena parte seja solúvel, e esta pequena parte sendo responsável por quase toda a reação catalisada (c) (Figura 1.15, página 26)⁵⁵.

Os HPAs podem atuar como catalisadores heterogêneos de duas formas distintas (Figura 1.15, página 26). Como típicos catalisadores de superfície, a interação com reagentes e produtos se dá pela adsorção (d). Mas como catalisadores “pseudolíquidos”, podem absorver moléculas reagentes dentro de sua rede cristalina devido à discreta mobilidade iônica que estes materiais apresentam (e). Nestes casos, uma grande quantidade de substratos pode ser absorvida, além de apresentarem também uma grande mobilidade de seus prótons dentro da sua rede cristalina. Devido a esta alta capacidade de absorção, os substratos podem reagir não apenas na superfície da estrutura do sólido como geralmente ocorre em catálise heterogênea, mas também dentro da estrutura cristalina e, nestes casos os HPAs comportam-se como soluções altamente

concentradas. Este fenômeno incomum na área da catálise é denominada de “fase pseudolíquida” e é um dos responsáveis pela alta atividade catalítica dos HPAs.^{47, 55}

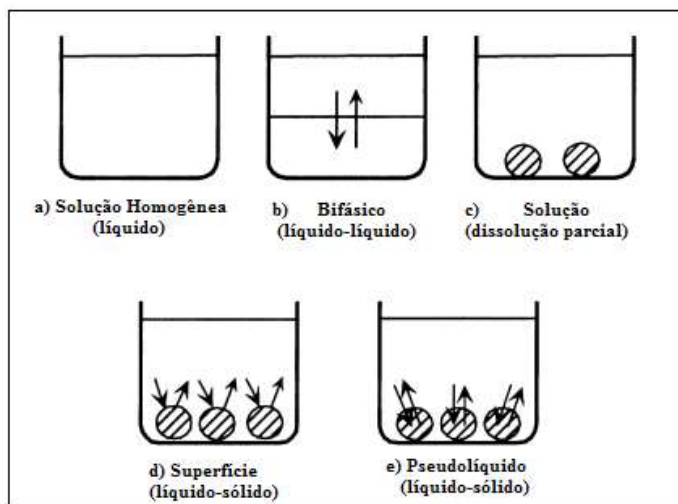


Figura 1. 15: Representações das formas de catálise promovidas por HPAs. a) totalmente dissolvidos em uma única fase b) presentes em um sistema bifásico, c) parcialmente dissolvidos d) sólidos com atividade na superfície e e) pseudolíquidos. Figura adaptada da ref⁵⁵

São várias as vantagens apresentadas pelos catalisadores heteropoliácidos frente aos ácidos convencionais como, H_2SO_4 , HCl , HNO_3 , zeólitas, óxidos mistos e resinas de troca iônica. Além da mobilidade iônica que apresentam, eles ainda são multifuncionais podendo atuar tanto como catalisadores redox como catalisadores ácidos. O HPA, $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ em sua forma sólida, assim como o seu sal $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, são superácidos (superácidos são ácidos mais fortes que 100% H_2SO_4) o que os torna catalisadores ácidos altamente ativos. Os HPAs também são eficientes em reações que necessitam de condições brandas; são pouco corrosivos e não são tóxicos; não promovem reações paralelas indesejáveis como sulfonação, cloração, nitração, etc.^{47, 48, 51.}

1.4 Referências

1. Bizzo, H. R.; Hovell, A. M. C.; Rezende, C. M. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Química Nova* **2009**, *32* (3).
2. <https://comtrade.un.org/data/>. Acessado em 10 de novembro de 2019
3. Erraz, J. B. S.; Barata, L. E. S.; Sampaio, P. B.; Guimarães, G. P., Perfumes da floresta Amazônica: em busca de uma alternativa sustentável. *Ciência e Cultura* **2009**, *61* (3), 45-53.
4. Santos, A. d. S., *Óleos essenciais: uma abordagem econômica e industrial*. 1ª ed.; Interciência: Rio de Janeiro, **2011**.
5. Bernfeld, P., *Biogenesis of natural compounds*. Pergamon: Oxford, **1967**.
6. González-Burgos, E.; Gómez-Serranillos, M. P., Terpene compounds in nature: a review of their potential antioxidant activity. *Current medicinal chemistry* **2012**, *19* (31), 5319-41.
7. Heras, B. D. I.; Rodrigues, B. A.; Boscá, L.; Villar, A. M., Terpenoids: sources, structure elucidation and therapeutic potential in inflammation. *Current topics in medicinal chemistry* **2003**, *32*, 171-85
8. Verzera, A.; Trozzi, A.; Dugo, G.; Di Bella, G.; Cotroneo, A., Biological lemon and sweet orange essential oil composition. *Flavour and Fragrance Journal* **2004**, *19*, 544-548.
9. Gawarecka, A.; Wroblewska, A., Limonene oxidation over Ti-MCM-41 and Ti-MWW catalysts with t-butyl hydroperoxide as the oxidant. *React. Kinet., Mech. Catal.* **2018**, *124* (2), 523-543.
10. Wroblewska, A.; Makuch, E.; Mlodzik, J.; Michalkiewicz, B., Fe-carbon nanoreactors obtained from molasses as efficient catalysts for limonene oxidation. *Green Process. Synth.* **2017**, *6* (4), 397-401.
11. Mlodzik, J.; Wroblewska, A.; Makuch, E.; Wrobel, R. J.; Michalkiewicz, B., Fe/EuroPh catalysts for limonene oxidation to 1,2-epoxylimonene, its diol, carveol, carvone and perillyl alcohol. *Catal. Today* **2016**, *268*, 111-120.
12. Costa, V. V.; Rocha, K. A. D.; Mesquita, R. A.; Kozhevnikova, E. F.; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E. V., Heteropoly Acid Catalysts for the Synthesis of Fragrance Compounds from Biorenewables: Cycloaddition of Crotonaldehyde to Limonene, alpha-Pinene, and beta-Pinene. *Chemcatchem* **2013**, *5* (10), 3022-3026.
13. Cotta, R. F.; A. da Silva Rocha, K.; Kozhevnikova, E.; Kozhevnikov, I.; Gusevskaya, E. V., Coupling of monoterpenic alkenes and alcohols with benzaldehyde catalyzed by silica-supported tungstophosphoric heteropoly acid. *Catalysis Today* **2016**, *289*, 14-19.
14. Volcho, K. P.; Korchagina, D. V.; Tatarova, L. E.; Salakhutdinov, N. F.; Barkhash, V. A., Unusual cycloaddition of aldehydes to myrcene and dipentene on askanite-bentonite clay. *Zh. Org. Khim.* **1993**, *29* (3), 646-7.

15. Barros, H. J. V.; da Silva, J. G.; Guimaraes, C. C.; dos Santos, E. N.; Gusevskaya, E. V., Hydroformylation of Monoterpenic Polyenes: Effect of the Conjugation of Double Bonds on Reactivity. *Organometallics* **2008**, *27* (17), 4523-4531.
16. Franke, R.; Fridag, D.; Hess, D.; Klasovsky, F. Process for preparing oxo derivatives of limonene. WO2014135413A1, **2014**.
17. Rosales, M.; Soto, O.; Gonzalez, B.; Pacheco, I.; Baricelli, P. J., Kinetics and mechanisms of homogeneous catalytic reactions: Part 15. Regio-specific hydroformylation of limonene catalysed by rhodium complexes of phosphine ligands. *Transition Met. Chem. (Dordrecht, Neth.)* **2018**, *43* (5), 451-461.
18. Robles-Dutenhefner, P. A.; da Silva, K. A.; Siddiqui, M. R. H.; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E. V., Hydration and acetoxylation of monoterpenes catalyzed by heteropoly acid. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *175* (1-2), 33-42.
19. Avila, M. C.; Comelli, N. A.; Firpo, N. H.; Ponzi, E. N.; Ponzi, M. I., Hydration and acetylation of limonene. Supported heteropolyacids. *J. Chil. Chem. Soc.* **2008**, *53* (1), 1460-1462.
20. Prado, A. G. S., Química verde, os desafios do novo milênio. *Química Nova* **2003**, *26* (5), 738-744.
21. Pott, C. M.; Estrela, C. C., Histórico ambiental: desastres ambientais e o despertar de um novo pensamento. *Estudos Avançados* **2017**, *31*, 271-283.
22. Chagas, A. P., A síntese da amônia: alguns aspectos históricos. *Química Nova* **2007**, *30*, 240-247.
23. Sheldon, R. A., Catalysis and pollution prevention. *Chem. Ind.* **1997**, *12*, 12-15.
24. Dupont, J., Economia de átomos, engenharia molecular e catálise organometálica bifásica: conceitos moleculares para tecnologias limpas. *Química Nova* **2000**, *23*, 825-831.
25. Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F., Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chemistry* **2016**, *18* (13), 3879-3890.
26. Schäffner, B.; Schäffner, F.; Verevkin, S. P.; Börner, A., Organic Carbonates as Solvents in Synthesis and Catalysis. *Chemical Reviews* **2010**, *110* (8), 4554-4581.
27. Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; Robert McElroy, C.; Sherwood, J., Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. *Sustainable Chemical Processes* **2016**, *4* (1), 7.
28. Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K., What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chemistry* **2007**, *9*, 927-934.
29. Smith, M. T., Advances in understanding benzene health effects and susceptibility. *Annual Reviews Further* **2010**, *31*, 133-48.

30. Tundro, P.; Selva, M., The chemistry of dimethyl carbonate. *Acc. Chem. Res* **2002**, *35*, 706-716.
31. Reetz, M. T.; Lohmer, G., Propylene carbonate stabilized nanostructured palladium clusters as catalysts in Heck reactions. *Chem. Commun. (Cambridge)* **1996**, (16), 1921-1922.
32. Gamez, A.; Kohler, J.; Bradley, J., Solvent effects in the kinetics of the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate. *Catal. Lett.* **1998**, *55* (2), 73-77.
33. Behr, A.; Naendrup, F.; Obst, D., The synthesis of silicon oleochemicals by hydrosilylation of unsaturated fatty acid derivatives. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2002**, *104* (3), 161-166.
34. Behr, A.; Naendrup, F.; Obst, D., Platinum-catalysed hydrosilylation of unsaturated fatty acid esters. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344* (10), 1142-1145.
35. Behr, A.; Obst, D.; Turkowski, B., Isomerizing hydroformylation of trans-4-octene to n-nonanal in multiphase systems: acceleration effect of propylene carbonate. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *226* (2), 215-219.
36. Behr, A.; Henze, G.; Obst, D.; Turkowski, B., Selection process of new solvents in temperature-dependent multi-component solvent systems and its application in isomerising hydroformylation. *Green Chem.* **2005**, *7* (9), 645-649.
37. Schaffner, B.; Holz, J.; Verevkin, S. P.; Borner, A., Organic Carbonates as Alternative Solvents for PalladiumCatalyzed Substitution Reactions. *ChemSusChem* **2008**, *1* (3), 249-53.
38. Zhu, X.; Ge, W.; Wei, Y., Cerium(III)-catalyzed one-pot synthesis of quinazolinones from 2-aminobenzamide and aldehydes in dimethyl carbonate. *Polycyclic Aromat. Compd.* **2013**, *33* (5), 467-472.
39. Ali, M. H.; Olesen, B.; Ranu, B.; Clippard, L.; Heath, J.; Meyer, G.; Williams, T., Oxidation of Aryl Sulfides to Sulfones with Alumina-Supported Ruthenium Catalyst in Dimethyl Carbonate-Water Media. *Synthesis* **2016**, *48* (3), 429-436.
40. Delolo, F. G.; dos Santos, E. N.; Gusevskaya, E. V., Anisole: a further step to sustainable hydroformylation. *Green Chem.* **2019**, *21* (5), 1091-1098.
41. Deutschmann, O.; Knözinger, H.; Kochloefl, K.; Turek, T., Heterogeneous Catalysis and Solid Catalysts. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2009**.
42. Shiver, F. D.; Atkins, P. W., *Química Inorgânica*. 4 ed.; Bookman: Porto Alegre, 2008.
43. Chorkendorff, I.; Niemantsverdriet, J. W., *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*. 2 ed.; Weinheim, **2007**; 477 páginas.
44. Droguett, S. E., *Elementos de catalisis heterogenea* (Serie de quimica). Secretaria General de la Organizacion de los Estados Americanos: Washington, **1983**.
45. Rothenberg, G., *Catalysis: Concepts and Green Applications*. Weinheim, **2008**.

46. Hagen, J., *Industrial Catalysis : A Practical Approach*. 2^a ed.; Mannheim, **2005**.
47. Kozhevnikov, I. V., Catalysis by Heteropoly Acids and Multicomponent Polyoxometalates in Liquid-Phase Reactions. *Chem. Rev. (Washington, D. C.)* **1998**, *98* (1), 171-198.
48. Kozhevnikov, I. V., New catalysts for cleaner organic synthesis. *Innovations in Pharm.Technol.* **2003**, 96-102.
49. Keggin, J. F., Structure of the Molecule of 12-Phosphotungstic Acid. *Nature* **1933**, *131*, 908.
50. Pope, M.; Müller, A., *Polyoxometalate Chemistry: An Old Field with New Dimensions in Several Disciplines*. **1991**; Vol. 30, p 34-48.
51. Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U., *Green Chemistry and Catalysis*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2007**.
52. Romanelli, G. P.; Autino, J. C., Recent applications of heteropoly acids and related compounds in heterocycles synthesis. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**, *6* (4), 359-366.
53. Okuhara, T.; Nishimura, T.; Watanabe, H.; Na, K.; Misono, M., 4.8 Novel Catalysis of Cesium Salt of Heteropoly Acid and its Characterization by Solid-state NMR. *Studies in Surface Science and Catalysis*, **1994**, *9*, 419-428.
54. Misono, M., *Unique acid catalysis of heteropoly compounds (heteropolyoxometalates) in the solid state*. **2001**, *13*, 1141-1152.
55. Misono, M.; Ono, I.; Koyano, G.; Aoshima, A., Heteropolyacids. Versatile green catalysts usable in a variety of reaction media. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72* (7), 1305–1311.

CAPÍTULO II: OBJETIVOS GERAIS

OBJETIVOS GERAIS

Os objetivos gerais deste trabalho consistem em:

- Propor rotas viáveis de valorização dos substratos oriundos da biomassa, em especial o limoneno, um composto monoterpênico de baixo custo e abundante no Brasil;
- Encontrar solventes que sejam ambientalmente benignos e eficientes para os processos desenvolvidos, visando substituir solventes convencionais e tóxicos;
- Obter produtos de interesse comercial;
- Otimizar os processos a fim de se obter os produtos de interesse com altos rendimentos;
- Utilizar catalisadores, substratos, solventes e condições reacionais condizentes com os preceitos de química verde.

CAPÍTULO III: EXPERIMENTAL

3.1. Reagentes

Todos os compostos utilizados neste trabalho: substratos, padrões internos, solventes e reagentes utilizados na síntese dos catalisadores, (com exceção da sílica pirogênica AEROSIL 300, oriunda da empresa DEGUSSA) são provenientes da companhia americana Sigma-Aldrich. É importante destacar que no capítulo V deste trabalho, o solvente dimetilcarbonato (DMC) empregado foi anidro e o dietilcarbonato (DEC) foi destilado sob atmosfera de argônio e estocado na presença de peneiras moleculares de 4Å, ambos solventes foram retirados via linha de vácuo com argônio e utilizando um tubo de schlenk para estocagem conforme Figura 3.1.



Figura 3. 1: Linha de vácuo com argônio e tubo de schlenk

3.2. Preparação dos catalisadores

A síntese e caracterização dos catalisadores heterogêneos a base de heteropoliácido foram realizadas pelo grupo de pesquisa do Professor Ivan Kozhenikov, University of Liverpool, Inglaterra.

O catalisador 20% $H_3PW_{12}O_{40}$ suportado em sílica HPW/SiO₂ (20% da massa do catalisador é referente ao heteropoliácido e o restante da massa corresponde ao suporte) foi preparado por meio da impregnação da sílica AEROSIL 300 (área superficial BET de 300

m^2g^{-1}) em uma solução aquosa de HPW e secagem a $130\text{ }^\circ\text{C}/0,2-0,3\text{ Torr}$ por 1,5 h, como descrito previamente¹.

O catalisador $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ foi sintetizado por meio de adição, gota a gota, de uma solução aquosa de carbonato de césio ($0,47\text{ mol/L}$) à uma solução aquosa de HPW ($0,75\text{ mol/L}$) em temperatura ambiente sob agitação constante, como descrito previamente². O precipitado de CsPW foi mantido sob agitação constante, em temperatura ambiente, durante 48 horas e seco em um evaporador rotatório a $45\text{ }^\circ\text{C}/3\text{ KPa}$ e posteriormente em um forno a $150\text{ }^\circ\text{C}/0,1\text{ KPa}$ por 1,5 h.

3.3. Caracterização dos catalisadores

Visando analisar a morfologia dos catalisadores sintetizados, a técnica de fisssorção de N_2 foi empregada. Os experimentos foram realizados em temperatura de 77K em um equipamento Micromeritics modelo ASAP 2010.

Outras técnicas realizadas para a caracterização dos catalisadores foram: Ressonância Magnética Nuclear de ^{31}P com rotação em torno do ângulo mágico (Magic angle spinning-MAS) em um equipamento Bruker modelo DSX 400, a temperatura ambiente com velocidade de rotação de 4KHz , utilizando como referência uma solução 84% de H_3PO_4 ; difração de Raios X (DRX) em um difratômetro Rigaku, modelo Geiger Flex – 3034 com radiação de $\text{CuK}\alpha$.

3.4. Testes catalíticos

Os testes catalíticos foram realizados em um reator de vidro de 10 mL conectado a um condensador de refluxo. Este reator era imerso em um banho de silicone sobre uma chapa de aquecimento, equipada com um agitador magnético (Figura 3.2, página 36). Em um experimento típico, a mistura reacional contendo os substratos, padrões internos (dodecano ou undecano) e o catalisador (HPW/ SiO_2 ou CsPW) em um determinado solvente (volume total da

reação = 3.0 mL) era mantido sob agitação e temperatura (25-90°C) constantes por tempo determinado.

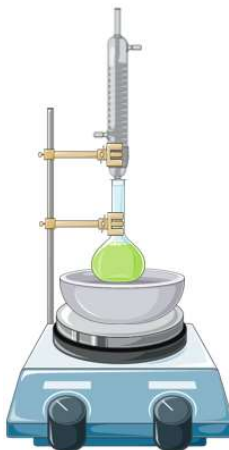


Figura 3. 2: Esquema de realização dos testes catalíticos.

O progresso das reações foi monitorado por cromatografia a gás por meio de amostragens periódicas do experimento: em intervalos determinados de tempo, a agitação da reação era interrompida e após alguns instantes (tempo para que ocorresse a decantação do catalisador) uma alíquota de 50 μL era retirada do reator de vidro. Esta alíquota era diluída 20 vezes e a amostra era então analisada por CG.

As conversões, seletividades e rendimentos foram calculadas baseadas no composto monoterpênico. Dodecano ou undecano foram utilizados como padrões internos nestas análises de acordo com as equações 3.1, 3.2 e 3.3. Nos casos em que houve diferença no balanço de massas, essa diferença foi atribuída à formação de compostos de alto peso molecular (oligômeros) não detectáveis por CG.

$$\% \text{ Convers\~{a}o} = \frac{(C_{ti} - C_{tf})_{\text{monoterpeno}}}{(C_{ti})_{\text{monoterpeno}}} \times 100\% \quad (3.1)$$

$$\% \text{ Seletividade} = \frac{(C_{tf})_{\text{produto}}}{(C_{ti} - C_{tf})_{\text{monoterpeno}}} \times 100\% \quad (3.2)$$

$$\% \text{ Rendimento} = \frac{(\% \text{ Convers\~{a}o} \times \% \text{ Seletividade})}{100} \quad (3.3)$$

Equa\~{c}o\~{e}s 2.1-2.3: C\~{a}lculo da convers\~{a}o, seletividade e rendimento utilizados. C= concentra\~{c}o\~{e}, t_i= tempo inicial, t_f= tempo final

Com o objetivo de se avaliar qualquer contribui\~{c}o\~{e} de rea\~{c}o\~{e}s homog\~{e}neas provenientes de poss\~{i}vel lixiviac\~{a}o\~{e} ou solubiliza\~{c}o\~{e} do material catal\~{i}tico, o catalisador foi separado do meio reacional por centrifuga\~{c}o\~{e}, mantendo-se a agita\~{c}o\~{e} constante de 18000 rpm. Ap\~{o}s centrifuga\~{c}o\~{e} do catalisador, deu-se prosseguimento \~{a} rea\~{c}o\~{e}. A aus\~{e}ncia de qualquer convers\~{a}o adicional do substrato foi atribu\~{i}da a aus\~{e}ncia de material catal\~{i}tico solubilizado no meio reacional. Para se quantificar o tungst\~{e}nio presente no sobrenadante, a amostra foi analisada por espectroscopia de absor\~{c}o\~{e} at\~{o}mica em um espectr\~{o}metro Hitachi, modelo Z8200.

3.5. T\~{e}cnicas utilizadas para acompanhamento das rea\~{c}o\~{e}s e an\~{a}lise dos produtos

O acompanhamento das rea\~{c}o\~{e}s foi efetuado utilizando-se Cromat\~{o}grafo a G\~{a}s (CG) em um aparelho Shimadzu, modelo 17A, equipado com coluna capilar Carbowax 20M e detector por ioniza\~{c}o\~{e} em chama.

Programa utilizado no CG:

Temperatura do injetor: 230 °C

Split: 1:30, g\~{a}s de arraste H₂

Temperatura inicial: 50 °C em isoterma de 3 minutos

Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto até temperatura de 150 °C

Rampa de aquecimento: 20 °C por minuto até temperatura de 200 °C

Rampa de aquecimento: 4 °C por minuto até temperatura de 220 °C

Temperatura final: 220 °C, isoterma de 8 minutos

Temperatura do detector: 280 °C

Para identificação dos produtos, estes foram isolados por coluna cromatográfica (sílica gel, 60 mesh), utilizando como eluentes hexano e acetato de etila. Após separação, os produtos foram identificados por Cromatógrafo a Gás acoplado ao Espectrômetro de Massas (CG-EM), em um equipamento da marca Shimadzu modelo QP 2010-PLUS, operando sob o modo Impacto Eletrônico (IE) com energia de 70 eV, e por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) em um espectrômetro Bruker 400 MHz, utilizando TMS como padrão interno e CDCl₃ como solvente. Os experimentos de RMN efetuados foram: ¹H, ¹³C, DEPT, HSQC, COSY, HMBC e NOESY.

Programa utilizado no CG-EM:

Temperatura do injetor: 310 °C

Split: 1:30, gás de arraste He

Temperatura inicial: 50°C em isoterma de 5 minutos

Rampa de aquecimento: 20 °C por minuto até temperatura de 180 °C

Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto até temperatura de 310 °C

Temperatura final: 310 °C, isoterma de 10 minutos

Temperatura do detector: 310 °C

3.6. Referências

1. Kozhevnikov, I. V.; Sinnema, A.; van der Weerdt, A. J. A.; van Bekkum, H., Hydration and acetoxylation of dihydromyrcene catalyzed by heteropoly acid. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1997**, *120* (1–3), 63-70.
2. Izumi, Y.; Ono, M.; Kitagawa, M.; Yoshida, M.; Urabe, K., Silica-included heteropoly compounds as solid acid catalysts. *Microporous Materials* **1995**, *5* (4), 255-262.

CAPÍTULO IV: REAÇÕES DE ACOPLAMENTO ENTRE ALDEÍDOS E COMPOSTOS MONOTERPÊNICOS CATALISADAS POR HETEROPOLIÁCIDOS EM SOLVENTES VERDES.

4.1 Revisão Bibliográfica

Os compostos naturais são de extrema importância para a síntese de novos produtos, especialmente na produção de moléculas biologicamente ativas. Entre 1981 e 2006, metade dos medicamentos produzidos foram baseados em moléculas naturais¹. Os compostos terpênicos são uma classe especialmente importante de substratos naturais, sendo amplamente utilizados na indústria. Estes compostos podem ser empregados diretamente na composição de diversos produtos, como na formulação de perfumes^{2,3}, e também podem ser utilizados como matérias-primas para a síntese de substâncias de alto valor agregado.

Os HPAs já foram utilizados pelo nosso grupo de pesquisa em várias reações de transformações catalíticas de valorização de terpenos, tais como, isomerização⁴⁻⁸, eterificação/esterificação⁹⁻¹¹ e em reações de acoplamento com aldeídos^{12,13}. Em comparação com os catalisadores ácidos convencionais, os HPAs geralmente apresentam melhores atividades, seletividades, e maiores valores de *turnover number* (TONs) devido à alta acidez que apresentam.

Uma das grandes vantagens da utilização de catalisadores HPAs, consiste na versatilidade dos processos em que podem ser utilizados como catalisadores heterogêneos. A escolha adequada dos HPAs possibilita sua aplicação como catalisadores heterogêneos, tanto em meios polares quanto em meios apolares. Em meios apolares, os HPAs são insolúveis e podem ser utilizados diretamente no meio reacional ou suportados em algum material. Em solventes polares, como água, etanol, acetona etc., os HPAs são altamente solúveis. Porém, os seus sais, como por exemplo, o $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (CsPW) podem ser utilizados como catalisadores heterogêneos nestes meios¹⁴.

Algumas reações relatadas utilizando HPAs foram realizadas sem a utilização de nenhum solvente (*solvent free*)⁸, o que é compatível com os preceitos da química verde. Porém, em meio ácido, os compostos terpênicos são altamente reativos formando com facilidade produtos de oligomerização. Desta forma, em geral, a utilização de solventes para evitar que estas reações indesejáveis ocorram se faz necessária.

Há uma demanda crescente pela substituição dos solventes convencionais tóxicos e os solventes carbonatos, dietilcarbonato (DEC) e dimetilcarbonato (DMC), recentemente têm atraído muito interesse devido a biodegradabilidade e baixa toxicidade que apresentam e também por não gerarem resíduos tóxicos durante seus processos de degradação^{15, 16}. O anisol é um solvente aromático classificado como verde sendo amplamente recomendado por apresentar classificação próxima à água e ao etanol¹⁵. O 2-metiltetraidrofurano (MeTHF) também representa uma alternativa viável para os solventes convencionais^{17, 18}, visto que este é um composto oriundo da biomassa lignocelulósica e que apresenta baixa toxicidade.

A utilização de HPAs como catalisadores em reações de cicloadição entre compostos terpênicos e aldeídos foi recentemente relatada pelo nosso grupo de pesquisa^{12, 13}, esta classe de reação representa um avanço promissor na síntese de compostos heterocíclicos oxigenados¹⁹⁻²³.

Reações de cicloadição catalisadas por ácidos entre compostos terpênicos e aldeídos resultam comumente em compostos heterocíclicos oxigenados, com diversas estruturas, podendo ser monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos e tetracíclicos¹. Entre as reações de cicloadição, desta natureza, os melhores resultados relatados foram obtidos utilizando-se solventes tóxicos e rigorosamente regulados, como, diclorometano e dicloroetano^{12, 13, 23}.

Os heterociclos que apresentam o fragmento oxabicyclo[3.3.1]noneno^{21, 22, 24} são comumente obtidos em reações de cicloadição utilizando compostos terpênicos e aldeídos e

eles têm atraído muita atenção porque em muitos casos apresentam a capacidade de se ligarem a receptores de estrógeno. Alguns destes heterociclos relatados que apresentam esta capacidade estão apresentados na Figura 4.1⁸

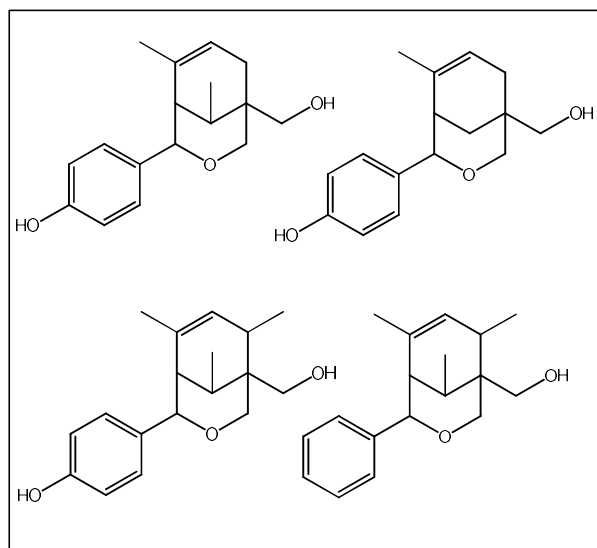


Figura 4. 1: Compostos heterocíclicos relatados como ligantes para receptores de estrógeno²⁵.

Os receptores de estrógeno $ER\alpha$ e $ER\beta$ são fatores de transcrição ativados por ligantes que estão envolvidos no crescimento, proliferação e diferenciação celular em vários tecidos normais e cancerígenos. Embora ambos receptores liguem-se ao estradiol com eficiência similar, estudos efetuados com camundongos demonstraram que os dois subtipos de receptores têm funções distintas e são expressos de formas diferentes em certos tecidos. Estas diferenças estimularam a busca por novos ligantes e alguns compostos heterocíclicos contendo o fragmento oxabicyclo[3.3.1]noneno mostraram-se eficientes para a ligação específica com os receptores $ER\beta$ ²⁵.

4.2 Objetivos específicos

Um dos objetivos desta etapa do trabalho consiste em estudar novos meios reacionais, mais ecológicos e eficientes para a síntese de novos compostos heterocíclicos. Propõe-se investigar a possibilidade de substituintes eficientes para os solventes clorados empregando-se os catalisadores heteropoliácidos $H_3PW_{12}O_{40}/SiO_2$ e $Cs_{2.5}H_{0.5}PW_{12}O_{40}$.

Outro objetivo reside em avaliar o escopo dos substratos reativos na síntese de novos derivados heterocíclicos, buscando substituir os aldeídos por compostos contendo outras funções orgânicas.

Por fim, investigar-se-á a utilização de aldeídos de origem natural nas reações de acoplamento, com intuito de se obter processos partindo-se apenas de substratos oriundos da biomassa.

4.3. Resultados e Discussões

A área superficial BET, o volume e o diâmetro médio de poro encontrados para os catalisadores sintetizados foram obtidos pela análise de fisissorção de nitrogênio.

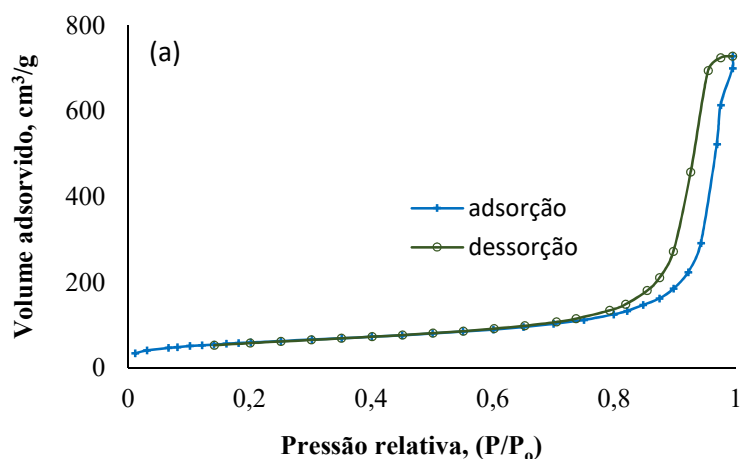


Figura 4. 2: Isoterma de adsorção de N_2 para o $H_3PW_{12}O_{40}$ suportado em sílica.

A área superficial encontrada para o 20% $H_3PW_{12}O_{40}$ foi de $200 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$, consideravelmente maior que a do HPW não suportado ($1-5 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$)¹⁴, como esperado. A isoterma obtida para este catalisador é do tipo IV com histerese do tipo H3 (Figura 4.2).

Para o catalisador $Cs_{2,5}H_{0,5}PW_{12}O_{40}$, a área superficial BET encontrada foi de $109 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$, esta área também é consideravelmente maior que do HPW não suportado. Isto ocorre pois a inserção do cátion monovalente de césio distorce a estrutura cristalina do material

resultando no aumento da área superficial do catalisador. A isoterma apresentada por este material é do tipo IV com histerese do tipo H2 (Figura 4.3).

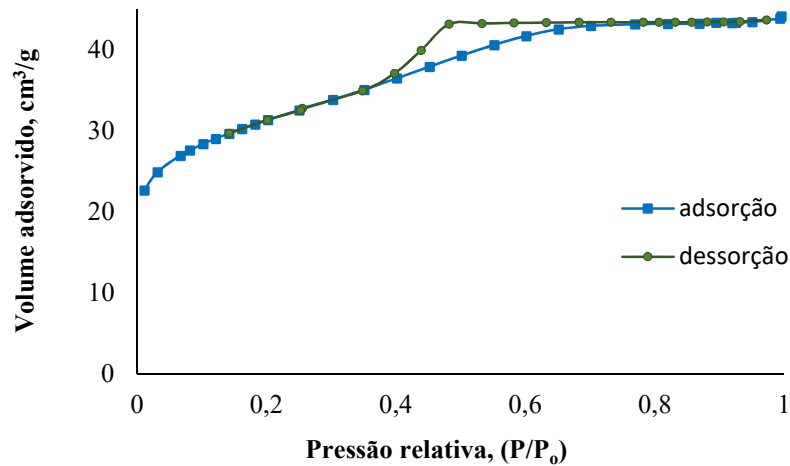


Figura 4. 3: Isoterma de adsorção de N_2 para o $Cs_{2.5}H_{0.5}PW_{12}O_{40}$.

O volume e o diâmetro médio de poro, encontrados para o HPW/SiO₂ são, respectivamente, $0,53 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ e 144 \AA , e para o CsPW $0,07 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ e 25 \AA .

Foi observado apenas um sinal com deslocamento de $-15,5 \text{ ppm}$ (em relação ao H_3PO_4) no espectro de RMN de ^{31}P do HPW/SiO₂, sendo este sinal característico do HPW, o que indica que não houve distorção na estrutura do material ¹⁴.

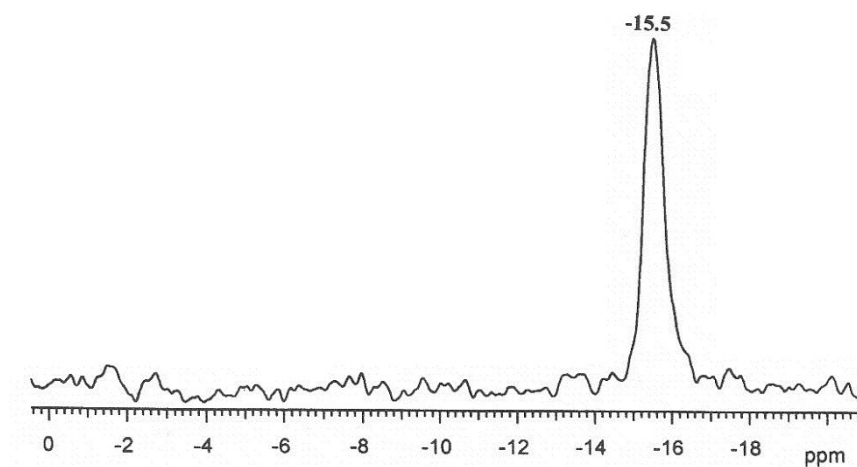


Figura 4. 4: Espectro de RMN (MAS) ^{31}P para 20%HPW/SiO₂.

Reações de acoplamento entre compostos monoterpênicos e o cuminaldeído

Neste trabalho foram feitas reações de acoplamento empregando-se os compostos monoterpênicos: limoneno (1), α -terpineol (2), α -pineno (3), β -pineno (4), linalol (5) e nerol (6) e os aldeídos, cuminaldeído (7), *trans*-cinamaldeído (8), crotonaldeído (9), benzaldeído (10) e fenilacetaldéido (11). Para o estudo da atividade de compostos com outras funções orgânicas além do aldeído, foram testadas as cetonas, metil etil cetona (13) e β -ionona (14) e o epóxido óxido de estireno (12). Os substratos utilizados neste trabalho estão apresentados na Figura 4.5.

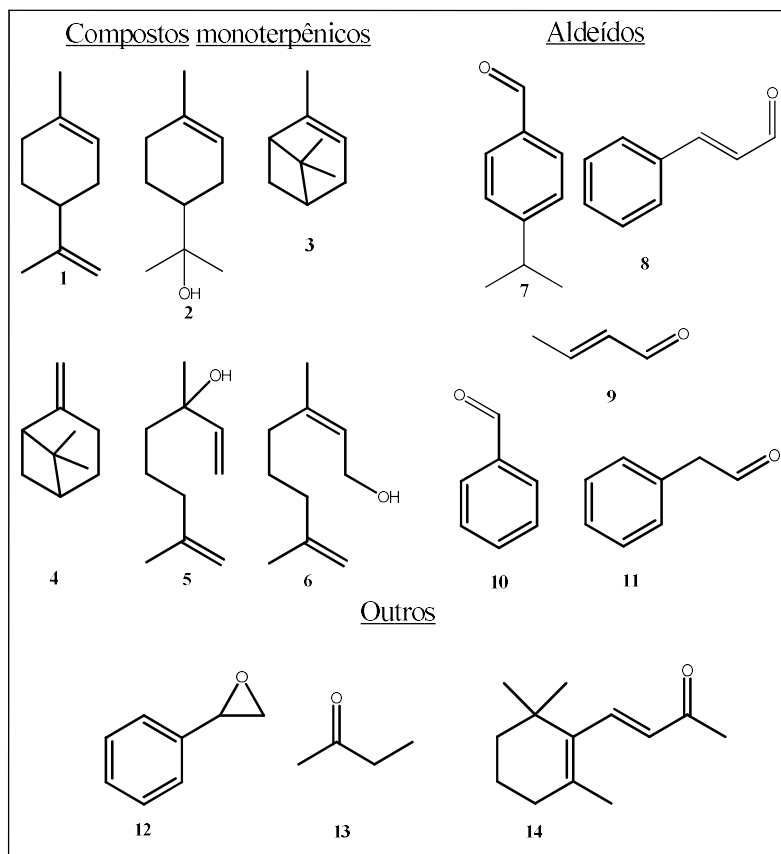


Figura 4. 5: Substratos utilizados neste trabalho: limoneno (1) α -terpineol (2), α -pineno (3), β -pineno (4), linalol (5), nerol (6), cuminaldeído (7), *trans*-cinamaldeído (8), crotonaldeído (9), benzaldeído (10), fenilacetaldéido (11), óxido de estireno (12), metil etil cetona (13) e β -ionona (14).

Vários experimentos de acoplamento foram realizados entre o cuminaldeído (7) e o limoneno (1). O cuminaldeído (8) é um aldeído de origem natural, encontrado nos óleos

essenciais de eucalipto e de mirra, devido ao odor agradável que apresenta, este é comumente utilizado na formulação de perfumes ²⁶. O limoneno é um composto monoterpênico encontrado em abundância nos óleos essenciais de laranja e de lima, sendo amplamente utilizado como fragrância na formulação de vários produtos, como componente de óleos essenciais artificiais e como matéria-prima para a síntese de várias substâncias de alto valor agregado ³⁸.

Nas reações de acoplamento entre **1** e **7** foram utilizados como catalisadores os heteropoliácidos $H_3PW_{12}O_{40}$ suportado em sílica (HPW/SiO₂) e o sal $Cs_{2.5}H_{0.5}PW_{12}O_{40}$ (CsPW), e os solventes 1,2-dicloroetano, dietilcarbonato (DEC), dimetilcarbonato (DMC) e 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) foram utilizados (Tabela 4.1, página 49).

Inicialmente foram efetuadas reações sem a utilização de catalisador nas condições reacionais realizadas neste trabalho, e nenhuma conversão do limoneno foi observada. Nas reações de acoplamento apresentadas na Tabela 4.1, o éter **15** (Figura 4.6, página 48) foi o produto principal obtido, este foi isolado por meio de cromatografia em coluna e identificado via RMN conforme espectros e mapas de contornos apresentados no anexo deste trabalho. Diversos compostos heterocíclicos contendo o fragmento oxabicyclo[3.3.1]noneno, análogos ao produto **15**, foram previamente relatados como receptores de estrógenos eficientes que podem atuar no controle do crescimento e proliferação celular em tecidos cancerígenos^{22, 25}.

O composto **15** apresenta um agradável odor amadeirado e sua estrutura sugere que seja formado a partir da ligação entre o carbono do grupo carbonílico do cuminaldeído e o carbono da posição alílica endocíclica do limoneno, e também, entre o oxigênio do aldeído e o carbono central do grupo isopropila do limoneno. Até onde temos conhecimento **15** é um composto inédito.

Além de **15** também foi observada a formação de outros produtos minoritários que são produtos da isomerização do limoneno. Isto é, o terpinoleno (**21**), α -terpineno (**22**), e γ -

terpineno (**23**) (Figura 4.6). Estes sub-produtos foram identificados por co-injeção no cromatógrafo a gás e por espectrometria de massas.

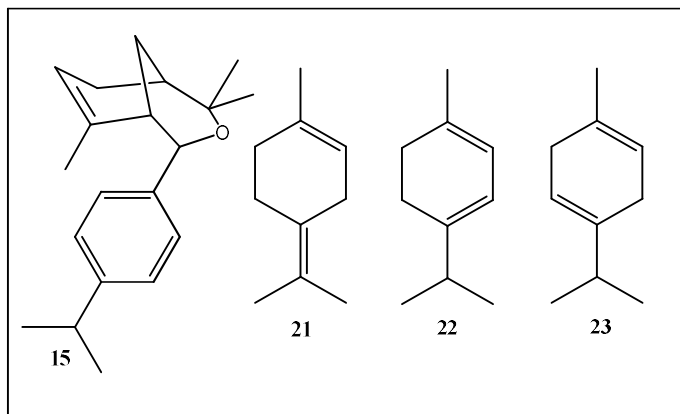


Figura 4. 5: Produtos obtidos nas reações de cicloadição entre diversos compostos monoterpênicos e o cuminaldeído: composto inédito (**15**), terpinoleno (**21**), α -terpineno (**22**) e γ -terpineno (**23**).

As reações de acoplamento entre **1** e **7** foram inicialmente efetuadas em 1,2-dicloroetano, dado que, em todos os trabalhos de cicloadição já relatadas^{12, 13, 20-23}, resultados satisfatórios foram obtidos neste solvente ou em outros solventes clorados.

Utilizando 1 mmol de limoneno e 3 mmol de cuminaldeído, na presença de 10 mg de HPW/SiO₂ (0,1 % m/m de catalisador em relação a mistura reacional) a 40 °C, 70% do limoneno foi convertido em 8 horas de reação e o produto **15** foi obtido com 60% de seletividade, sendo os isômeros do limoneno **21**, **22** e **23** (Figura 4.5), responsáveis pelo balanço de massa remanescente (Tabela 4.1, exp. 1). Aumentando-se a quantidade de catalisador para 15 mg, a seletividade para **15** aumentou para 82% (Tabela 4.1, exp. 2)

Tabela 4. 1 : Reações de cicloadição entre o limoneno (1) e o cuminaldeído (7) em diferentes solventes. ^a

Exp.	Catalisador (mg)	HPW ou CsPW (μ mol)	T ($^{\circ}$ C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade para 15 (%)	TON ^b
Solvente 1,2-dicloroetano							
1	HPW/SiO ₂ (10)	0,70	40	1	37	29	
				8	70	60	1000
2	HPW/SiO ₂ (15)	1,05	40	1	43	84	
				8	80	82	760
3	HPW/SiO ₂ (15)	1,05	50	1	62	78	
				5	98	82	935
4	HPW/SiO ₂ (20)	1,40	50	1	75	80	
				5	97	82	695
5 ^c	HPW/SiO ₂ (20)	1,40	50	1	63	80	
				5	95	80	1020
Solvente: Dietilcarbonato							
6 ^c	HPW/SiO ₂ (20)	1,40	60	1	57	80	
				8	91	82	975
7	CsPW (30)	9,00	60	1	30	84	
				9	70	85	80
8 ^d	CsPW (30)	9,00	60	1	48	82	
				3	100	85	50
9	CsPW (30)	9,00	70	1	97	80	
				2	100	80	110
Solvente: Dimetilcarbonato							
10	CsPW (30)	9,00	70	1	97	73	
				2	100	80	110
Solvente: 2-metiltetraidrofurano							
11	CsPW (30)	9,00	70	2	70	55	
				7	99	81	110

a: Condições reacionais: limoneno = 1,00 mmol, cuminaldeído = 3,00 mmol, dodecano (padrão interno) = 0,30 mmol, volume reacional = 3,00 mL. As conversões e seletividades (relativas ao limoneno) foram determinadas CG. b: TON = (mol de limoneno convertido)/ (mol de HPW ou CsPW). c: limoneno = 1,50 mmol. d = limoneno = 0,45 mmol e cuminaldeído = 2,25 mmol.

Mantendo-se os 15 mg de HPW/SiO₂ e aumentando-se a temperatura da reação para 50 $^{\circ}$ C (Tabela 4.1, exp. 3), foi possível observar um aumento da velocidade da reação, visto que, em 5 horas de reação, 98% do limoneno foi convertido mantendo-se a seletividade de 82% para **15**. Utilizando-se 20 mg HPW/SiO₂ e mantendo-se a temperatura da reação a 50 $^{\circ}$ C, não houve

alteração significativa na seletividade para **15** e na velocidade da reação (Tabela 4.1, exp. 3 vs. exp. 4).

Um novo experimento foi realizado utilizando as condições reacionais do experimento 4 da Tabela 4.1, porém com uma maior quantidade de limoneno, com o intuito de se obter maiores valores de TON (Tabela 4.1, exp. 4, 1 mmol e exp. 5, 1,5 mmol). Por meio da otimização dos parâmetros reacionais, foi possível obter então o éter **15** com rendimento de aproximadamente 80% e com valores de TON de até 1020 em 1,2-dicloroetano, o que demonstra a alta eficiência das reações de acoplamento entre limoneno e cuminaldeído, utilizando como catalisador o HPW/SiO₂, em 1,2-dicloroetano. Os altos valores de TON demonstram também a alta estabilidade do catalisador nos meios reacionais utilizados.

O cuminaldeído foi utilizado, nessas reações, em um excesso de 3 vezes em relação à quantidade de limoneno. Este procedimento foi adotado com o objetivo de evitar que reações paralelas entre as moléculas de limoneno prevalecessem sobre as reações de acoplamento entre o aldeído e a olefina. Desta forma o limoneno reage preferencialmente com o cuminaldeído em detrimento das possíveis reações de isomerização e oligomerização que este pode sofrer. Nestes meios reacionais o cuminaldeído que não reagiu com o limoneno se manteve estável, podendo ser reutilizado em ciclos reacionais subsequentes.

Visando desenvolver um processo catalítico mais sustentável, várias tentativas de substituir o 1,2-dicloroetano foram efetuadas sem sucesso em trabalhos anteriores⁶⁰. Neste trabalho finalmente obtivemos êxito em constatar que o limoneno reage rapidamente com o cuminaldeído em dietilcarbonato (DEC) na presença do catalisador HPW/SiO₂, formando o mesmo produto majoritário **15** obtido em 1,2-dicloroetano. A reação processa-se com aproximadamente a mesma seletividade em DEC ainda que de forma mais lenta que em 1,2-

dicloroetano (Tabela 4.1, exps. 6 e 5), este último efeito ocorre provavelmente devido à maior capacidade de solvatação dos cátions formados em solventes mais polares (Tabela 4.2).

Tabela 4. 2: Constantes dielétricas para os solventes (ϵ)

Solvente	ϵ
1,2-dicloroetano	10,4
Dietilcarbonato	2,8
Dimetilcarbonato	3,1
2-metiltetraidrofurano	7,0

A atividade do sal de césio do HPW, CsPW, também foi avaliada nas reações de acoplamento entre o limoneno e o cuminaldeído. O CsPW apresenta menor acidez que o HPW, isto porque o CsPW apresenta menor quantidade de prótons por mol de catalisador, além de apresentar menor área superficial. Mesmo em maiores temperaturas, com menor quantidade de limoneno e utilizando maiores quantidades de catalisador, a reação processa-se mais lentamente na presença de CsPW (Tabela 4.1, exp. 6 vs. exp. 7), porém, sem nenhum prejuízo em relação à seletividade para o produto **15**.

No experimento 8 da Tabela 4.1 foi utilizado 0,45 mmol de limoneno e um excesso de 5 vezes de aldeído, na presença de 30 mg de CsPW a 60 °C. Nestas condições foi possível obter **15** com um rendimento de 85% em apenas 3 horas de reação.

Mantendo-se as quantidade de 1 mmol de limoneno e 3 mmol de cuminaldeído e, aumentando-se a temperatura da reação para 70 °C, foi possível obter o produto **15** com 80% de rendimento após 2 horas de reação (Tabela 4.1, exp. 9).

Com o intuito de se aumentar o escopo dos solventes verdes utilizados neste trabalho, o dimetilcarbonato (DMC) também foi testado nas reações de acoplamento entre o limoneno e o cuminaldeído na presença do catalisador CsPW. O DMC também apresentou resultados satisfatórios e comparáveis ao DEC (Tabela 4.1, exp. 9 vs. exp. 10).

A fim de se avaliar a estabilidade dos catalisadores CsPW e HPW, alguns experimentos foram realizados com o intuito de confirmar que os mesmos são insolúveis nos solventes DEC e DMC, posto que já é esperado que estes materiais não se solubilizem em solventes de baixa polaridade. Após o término dos experimentos 6 e 7 (Tabela 4.1), ambos os catalisadores foram removidos das respectivas misturas reacionais após 20 minutos de centrifugação. A quantidade de tungstênio presente nos sobrenadantes foi então determinada por espectroscopia de absorção atômica. Para se avaliar a atividade dos sobrenadantes, estes foram colocados novamente nos reatores e receberam nova porção de limoneno e cuminaldeído e, então, deu-se prosseguimento às reações, mantendo-se a temperatura e agitação constantes, conforme as reações de origem.

O sobrenadante proveniente do experimento 7, que continha inicialmente o catalisador CsPW, não apresentou atividade catalítica, visto que nenhuma conversão dos substratos foi observada após 5 horas de experimento. A quantidade de tungstênio detectada, via espectroscopia de absorção atômica, foi inferior a 1,5% da quantidade de tungstênio presente no início do experimento 7, ou seja, antes do procedimento de centrifugação.

De maneira inesperada, o sobrenadante oriundo do experimento 6 mostrou-se cataliticamente ativo convertendo 20% da porção adicional do limoneno após 5 horas de reação. A quantidade de tungstênio encontrada neste sobrenadante foi de 18% em relação a quantidade de tungstênio adicionada no início do experimento 6, proveniente do catalisador HPW/SiO₂.

Para se confirmar a possível lixiviação do HPW, uma nova etapa de centrifugação foi efetuada. Nesta nova etapa, o sobrenadante foi centrifugado durante 1 hora e meia, e, após nova análise de atividade do sobrenadante, nenhuma atividade foi detectada.

As experiências efetuadas confirmam que não há solubilização dos catalisadores CsPW e HPW/SiO₂ em DEC, o que demonstra que ambos os catalisadores não lixiviam e/ou solubilizam e são verdadeiramente heterogêneos nos meios reacionais utilizados. Porém, fica

evidente que há uma maior dificuldade de separação do catalisador HPW frente ao catalisador CsPW do meio reacional.

Reações de acoplamento utilizando α -terpineol (**2**) e cuminaldeído (**7**) também foram realizadas e o éter diterpênico **15** foi novamente obtido como produto principal (Figura 4.7, página 54). Utilizando-se 0,45 mmol de α -terpineol e um excesso de 5 vezes de cuminaldeído, em solução de 1,2-dicloroetano, foi possível converter em 2 horas, 90% do α -terpineol. O produto **15** foi obtido com uma seletividade de 90%, sendo o limoneno e seus isômeros, **21**, **22** e **23** responsáveis pelo balanço de massas remanescente (Tabela 4.3, exp. 1, página 55). Mantendo-se os parâmetros reacionais do experimento 1 e aumentando-se consecutivamente a temperatura da reação até 60°C foi possível observar uma ligeira queda, também consecutiva, da seletividade para **15**. (Tabela 4.3, exps. 1 a 3).

A reação de cicloadição entre **2** e **7** também foi eficiente na presença do catalisador CsPW, em 1,2-dicloroetano a 60 °C, apresentando 72% de rendimento para **15** após 1 hora de reação (Tabela 4.3, exp. 4). A substituição do solvente 1,2-dicloroetano por DEC não alterou a velocidade da reação, embora a seletividade para **15** seja menor neste último solvente (Tabela 4.3, exp. 4 vs. exp 5). Com o intuito de se aumentar a seletividade para **15** em DEC, um novo experimento foi efetuado mantendo-se os parâmetros reacionais do experimento 5, porém, diminuindo-se a temperatura de 60°C para 50°C, o que foi suficiente para aumentar o rendimento para **15** de 61% para 67% (Tabela 4.3, exp. 5 vs. exp 6).

O experimento 7 (Tabela 4.3) foi efetuado utilizando-se a metade da massa de CsPW utilizada no experimento 6 e um rendimento de 74% para **15** foi atingido após 3 horas de reação. Utilizando-se 1 mmol de α -terpineol e 3 mmol de cuminaldeído na presença de 10 mg de CsPW a 50°C, 90% do α -terpineol foi convertido em 12 horas de reação com 93% de seletividade para **15**, o que equivale a um rendimento de 84% (Tabela 4.3, exp. 8). Visando aumentar a velocidade

desta reação, um novo experimento foi efetuado a 60°C, mantendo-se os demais parâmetros reacionais, e um rendimento de 82% foi obtido para **15** após 5 horas de reação (Tabela 4.3, exp. 9). O DMC mostrou-se como um solvente igualmente eficiente, quando comparado ao DEC, nas reações de acoplamento entre **2** e **7** (Tabela 4.3, exps. 9 e 10).

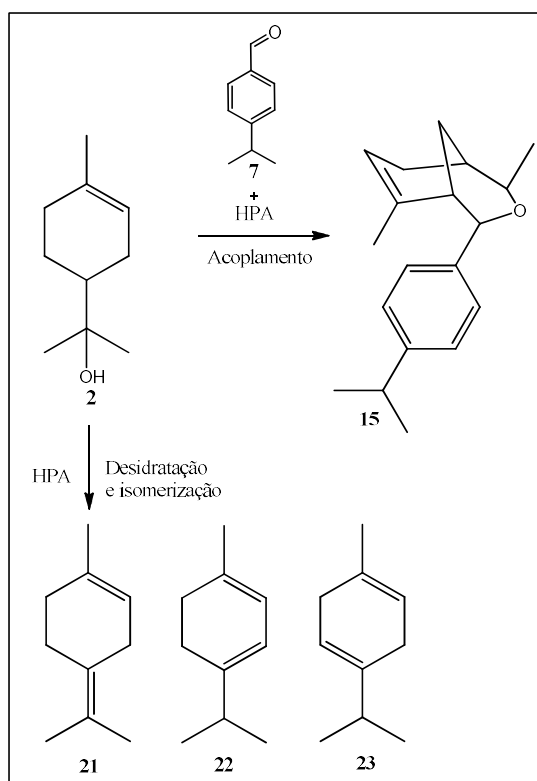


Figura 4. 6: Esquema para a reação entre o cuminaldeído (**7**) e o α -terpineol (**2**): composto inédito (**15**), subprodutos: terpinoleno (**21**), α -terpineno (**22**) e γ -terpineno (**23**).

Tabela 4. 3: Reações de cicloadição entre o α -terpineol (**2**) e o cuminaldeído (**7**) em diferentes solventes. ^a

Exp.	Catalisador (mg)	HPW ou CsPW (μ mol)	T ($^{\circ}$ C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade para 15 (%)	TON ^b
Solvente 1,2-dicloroetano							
1 ^c	HPW/SiO ₂ (15)	1,05	40	1	71	91	
				2	90	90	386
2 ^c	HPW/SiO ₂ (15)	1,05	50	1	96	82	
				2	100	82	428
3 ^c	HPW/SiO ₂ (15)	1,05	60	0,5	98	77	
				2	100	76	428
4 ^c	CsPW (30)	9,00	60	1	99	72	
				5	100	72	50
Solvente: Dietilcarbonato							
5 ^c	CsPW (30)	9,00	60	1	98	62	50
6 ^c	CsPW (30)	9,00	50	1	96	70	50
7 ^c	CsPW (15)	4,50	50	3	98	75	110
8 ^d	CsPW (10)	3,00	50	1	40	89	
				12	90	93	300
9	CsPW (10)	3,00	60	1	66	77	
				5	97	85	330
Solvente: Dimetilcarbonato							
10	CsPW (10)	3,00	60	1	66	77	
				5	97	85	330
Solvente: 2-metiltetraidrofurano							
11	CsPW (10)	3,00	60	5	20	96	
12	CsPW (10)	3,00	70	1	20	90	110
				5	98	90	330

a: Condições reacionais: α -terpineol = 1,00 mmol, cuminaldeído = 3,00 mmol, dodecano (padrão interno) = 0,30 mmol, volume reacional = 3,00 mL. As conversões e seletividades (relativas ao α -terpineol) foram determinadas no CG. b: TON = (mol de α -terpineol convertido) / (mol de HPW ou CsPW). c: α -terpineol = 0,45 mmol e cuminaldeído = 2,25 mmol. d = Após o término da reação, o catalisador foi retirado do meio reacional por centrifugação, lavado com clorofórmio e reutilizado mais duas vezes sem apresentar perda significativa de atividade e de seletividade.

Comparando-se o experimento 8 da Tabela 4.1 (página 49) com o experimento 5 da Tabela 4.3 é possível observar que a reação partindo-se do α -terpineol como substrato foi mais rápida que a reação em que o limoneno foi utilizado como o substrato de partida. Nas mesmas condições reacionais, após 1 hora de reação praticamente todo o α -terpineol foi convertido

enquanto apenas 48% do limoneno foi convertido no mesmo tempo, embora, a seletividade para **15** tenha sido significativamente maior utilizando-se o limoneno como substrato.

Após o experimento 8 da Tabela 4.3, o catalisador CsPW foi removido do meio reacional por meio de centrifugação e lavado com clorofórmio. Este material foi reutilizado duas vezes em reações utilizando os mesmos parâmetros reacionais do experimento 8 e nenhuma perda de reatividade ou seletividade foi observada.

Após os resultados satisfatórios obtidos utilizando-se os solventes verdes DEC e DMC, novos testes foram efetuados utilizando-se o 2-metiltetraidrofurano (MeTHF) como solvente nas reações de cicloadição entre o cuminaldeído e o α -terpineol e também entre o cuminaldeído e o limoneno.

O MeTHF é um solvente derivado da biomassa^{17, 18} e é produzido a partir do ácido levulínico ou do furfural, estes são precursores renováveis disponíveis na biomassa lignocelulósica. O MeTHF possui várias características condizentes com os preceitos da química verde, destacando-se a degradabilidade abiótica, baixa toxicidade e a estabilidade que apresenta quando comparado a outros éteres utilizados como solventes. Por outro lado, deve-se ressaltar que o MeTHF é considerado um solvente menos verde que DEC e DMC, em particular, devido à sua baixa pontuação em relação ao LCA¹⁵.

Avaliando-se os experimentos 10 e 11 (Tabela 4.3), é possível observar que a reação em MeTHF é consideravelmente mais lenta do que em DMC. Com intuito de se aumentar a velocidade da reação de acoplamento entre o α -terpineol e o cuminaldeído em MeTHF, um experimento a 70 °C foi efetuado e foi possível converter praticamente todo o α -terpineol, após 5 horas de reação, com uma seletividade de 90% para **15** (Tabela 4.3, exp. 12). Um experimento utilizando limoneno como substrato de partida em solução de MeTHF também foi efetuado a 70 °C, porém utilizando 3 vezes mais CsPW, visto que o limoneno é menos reativo que o α -

terpineol, e foi possível obter 80% de rendimento para o produto **15** (Tabela 4.1, exp. 11, página 49).

Estas duas reações de acoplamento, partindo-se do limoneno ou do α -terpineol, são exemplos de processos verdadeiramente verdes, que ocorrem com praticamente 100% de eficiência atômica, utilizando materiais, solventes e substratos renováveis e derivados da biomassa e na presença de catalisadores heterogêneos.

Outros compostos monoterpênicos olefinicos utilizados neste trabalho em reações de acoplamento com o cuminaldeído foram o α -pineno (**3**) e o β -pineno (**4**), estes que são os principais constituintes do óleo de terebentina, encontrado na madeira das árvores da espécie *Pinaceae* (Figura 4.7) ³⁸.

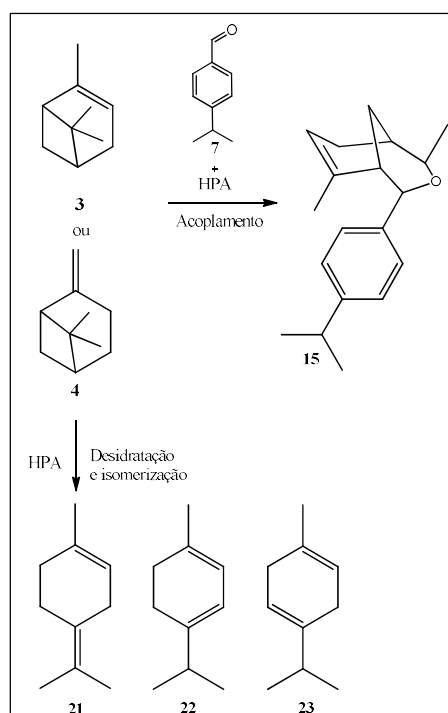


Figura 4. 7: Esquema para a reação entre o cuminaldeído (**7**) e o α -pineno (**3**) ou o β -pineno (**4**): composto inédito (**15**), subprodutos: terpinoleno (**21**), α -terpineno (**22**) e γ -terpineno (**23**).

O α -pineno (**3**) é utilizado diretamente na indústria com a finalidade de realçar o odor dos produtos. No entanto, a sua aplicação como material de partida na síntese de outros compostos é muito mais importante³⁸. A reação de acoplamento entre o α -pineno e o cuminaldeído em 1,2-dicloroetano e utilizando como catalisador o HPW/SiO₂ a 50 °C completou-se após 15 minutos de reação, atingindo um valor de TON de 952, e, gerando como produto principal o mesmo éter diterpênico **15** (80% de rendimento) obtido nas reações partindo-se do limoneno e do α -terpineol (Tabela 4.4, exp.1, página 59).

Um novo experimento foi efetuado utilizando-se como solvente o DEC e mantendo-se as mesmas condições reacionais do experimento 1 da Tabela 4.4 (página 59). Neste experimento a reação foi ligeiramente mais lenta, apresentando 91% de conversão do α -pineno após 15 minutos de reação. Com duas horas de experimento o composto **15** foi obtido com 75% de rendimento (Tabela 4.4, exp. 1 vs. exp. 2). O aumento da temperatura da reação de 50 °C para 60 °C não resultou em alteração significativa da seletividade para **15** (Tabela 4.4, exp. 2 vs. exp. 3). Substituindo-se HPW/SiO₂ por CsPW e mantendo-se a temperatura de 60 °C, também não foi observada alteração significativa nos resultados da reação (Tabela 4.4, exp. 3 vs. exp. 4).

Com intuito de aumentar a seletividade para o produto **15** nas reações utilizando CsPW em DEC, um experimento utilizando os mesmos parâmetros reacionais do experimento 4, porém, com temperatura menor, foi efetuado. No entanto, não houve melhoria para seletividade de **15** (Tabela 4.4, exp. 5). Mantendo-se a temperatura de 50 °C e diminuindo-se a quantidade de CsPW de 15 para 10 mg, uma queda na seletividade para **15** e na velocidade da reação foi observada. (Tabela 4.4, exp. 5 vs. exp. 6). A 40 °C e utilizando 30 mg de CsPW, o produto **15** foi obtido com 68% e rendimento após 5 horas de reação (Tabela 4.4, exp. 7). É importante ressaltar que houve a conversão de isômeros monoterpenicos formados inicialmente para o

produto de interesse no decorrer de alguns experimentos, o que explica o aumento da seletividade de **14** no decorrer da reação.

Tabela 4. 4: Reações de cicloadição entre o α -pineno (**3**) e o cuminaldeído (**7**) em diferentes solventes ^a

Exp.	Catalisador (mg)	HPW ou CsPW (μ mol)	T ($^{\circ}$ C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade para 15 (%)	TON ^b
Solvente 1,2-dicloroetano							
1	HPW/SiO ₂ (15)	1,05	50	0,25	100	80	
				2	100	80	952
Solvente: Dietilcarbonato							
2	HPW/SiO ₂ (15)	1,05	50	0,25	91	68	
				2	100	75	952
3	HPW/SiO ₂ (15)	1,05	60	0,25	99	67	
				2	100	72	952
4	CsPW (15)	4,50	60	0,25	99	51	
				2	100	68	220
5	CsPW (15)	4,50	50	2	99	61	300
6	CsPW (10)	3,00	50	2	89	54	222
7	CsPW (30)	9,00	40	5	100	68	111

a: Condições reacionais: α -pineno = 1,00 mmol, cuminaldeído = 3,00 mmol, dodecano (padrão interno) = 0,30 mmol, volume reacional = 3,00 mL. As conversões e seletividades (relativas ao α -pineno) foram determinadas CG. b: TON = (mol de α -pineno convertido)/ (mol de HPW ou CsPW).

Nos experimentos de acoplamento entre o β -pineno (**4**) e o cuminaldeído, o composto **15** foi novamente o produto principal obtido. Em 1,2-dicloroetano na presença do catalisador HPW/SiO₂ as reações processaram-se muito rapidamente, ocorrendo a completa conversão do β -pineno em 15 minutos de reação em todas as condições avaliadas, sendo que a melhor seletividade obtida para **15** foi de 80% (Tabela 4.5, exp. 1 a 3).

Um experimento utilizando 30 mg de CsPW a 50 $^{\circ}$ C, em 1,2-dicloroetano, foi efetuado e 54% de rendimento para **15** foi obtido após 30 minutos de reação e, em DMC, mantendo-se os demais parâmetros reacionais, o éter **15** foi obtido com 45% de rendimento (Tabela 4.5, exp.4 vs. exp. 5). A diminuição da quantidade de CsPW não resultou em melhoria de

seletividade para **15**. (Tabela 4.5, exp. 6). O β -pineno reage rapidamente em meios ácidos, mesmo em temperatura ambiente (Tabela 4.5, exp. 3) formando o éter **15** juntamente com isômeros e subprodutos de altos pontos de ebulição e, portanto, não detectáveis por CG. Diferentemente do observado nas reações com o α -pineno, os isômeros formados nestas reações não se convertem no produto **15** no decorrer da reação.

Tabela 4. 5: Reações de cicloadição entre o β -pineno (**3**) e o cuminaldeído (**7**) em diferentes solventes. ^a

Exp.	Catalisador (mg)	HPW ou CsPW (μ mol)	T ($^{\circ}$ C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade para 15 (%)	TON ^b
Solvente 1,2-dicloroetano							
1	HPW/SiO ₂ (15)	1,05	50	0,25	100	80	950
2	HPW/SiO ₂ (10)	0,70	50	0,25	100	65	1430
3	HPW/SiO ₂ (10)	0,70	25	0,25	100	56	1430
4	CsPW (30)	9,00	50	0,5	100	54	110
Solvente: Dimetilcarbonato							
5	CsPW (30)	9,00	50	0,5	100	45	110
6	CsPW (10)	3,00	50	0,5	96	30	320

a: Condições reacionais: β -pineno = 1,00 mmol, cuminaldeído = 3,00 mmol, undecano (padrão interno) = 0,30 mmol, volume reacional = 3,00 mL. As conversões e seletividades (relativas ao β -pineno) foram determinadas CG. b: TON = (mol de β -pineno convertido)/ (mol de HPW ou CsPW).

Dois alcoóis alílicos monoterpênicos também foram testados em reações de acoplamento com o cuminaldeído, o linalol (**5**) e o nerol (**6**) (Tabela 4.6, página 62). As reações foram efetuadas na presença do catalisador CsPW e em soluções de DEC, tendo como produto principal o composto **15**.

O nerol (**6**) é encontrado em pequenas quantidades em vários óleos essenciais, como por exemplo, no óleo de Neroli e é comumente utilizado na composição de fragrâncias florais e também como intermediário na produção do citronelol e do citral³⁸.

O linalol (**5**) é o principal componente do óleo essencial de pau rosa e de *Ho Wood* (origem chinesa) sendo utilizado na formulação de sabões, detergentes, perfumes e principalmente como intermediário na síntese da vitamina E³⁸.

Após otimização dos parâmetros reacionais foi possível obter o produto **15** com 62% de rendimento partindo-se do nerol e com 34% partindo-se do linalol. Este último experimento caracterizou-se pela formação em grande quantidade de sub-produtos com altos pesos moleculares, portanto não detectáveis por CG (Tabela 4.6, exps. 1 e 2, respectivamente).

É importante ressaltar que o produto **15** foi isolado das reações partindo-se do limoneno e caracterizado via RMN e CG-EM. Nas reações utilizando os demais substratos monoterpênicos, o composto **15** foi caracterizado via comparação dos fragmentogramas e tempos de retenção no CG-ES. Para os demais produtos inéditos obtidos neste trabalho, o mesmo procedimento foi utilizado.

Reações de acoplamento entre compostos terpênicos e outros aldeídos em soluções de DEC

Resultados representativos de reações de acoplamento entre o limoneno e α -terpineol com o *trans*-cinamaldeído (**8**), crotonaldeído (**9**) e benzaldeído (**10**) em soluções de DEC estão apresentados na Tabela 4.6 (exps. 3-8) (Figura 4.8). Após as devidas otimizações, estas reações geraram os correspondentes oxabiclos[3.3.1]nonenos com bons ou excelentes rendimentos (todos estes produtos apresentam um agradável aroma).

O cinamaldeído é um produto natural presente em altas concentrações no óleo essencial de canela cassia, sendo encontrado predominantemente na forma de seu isômero *trans*. Devido ao seu odor agradável e a sua baixa toxicidade, este composto possui uma vasta aplicação comercial como agente flavorizante nas indústrias de fragrâncias e alimentícia, sendo também utilizado como fungicida e agente inseticida na agricultura³⁸.

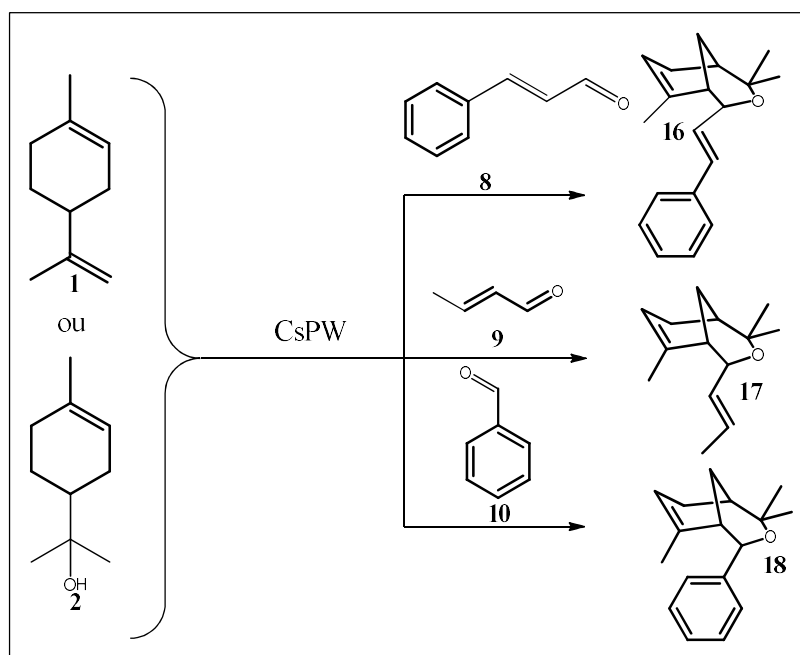


Figura 4. 8: Esquema para as reações de cicloadição entre o limoneno (**1**) ou α -terpineol (**2**) e o: *trans*-cinamaldeído (**8**), crotonaldeído (**9**) e benzaldeído (**10**) e seus respectivos produtos heterocíclicos: **16,17,18**.

As reações de cicloadição entre o *trans*-cinamaldeído e o limoneno ou α -terpineol resultaram na formação do mesmo produto **16** (Tabela 4.6, exps. 3 e 4); a estrutura de **16** está representada na Figura 4.9. Até onde temos conhecimento, **16** é um composto inédito.

Tabela 4. 6: Reações de acoplamento entre compostos monoterpênicos e diferentes aldeídos em soluções de DEC catalisadas por CsPW^a.

Exp.	Substrato	Aldeído	CsPW (μ mol)	T ($^{\circ}$ C)	Tempo (hora)	Conversão (%)	Produto (Seletividade)	TON ^b
1	Linalol (5)	Cuminaldeído	9	50	3	100	15 (34)	110
2	Nerol (6)	Cuminaldeído	9	60	3	100	15 (62)	110
3 ^c	Limoneno	Cinamaldeído	9	50	9	90	16 (90)	45
4	α -Terpineol	Cinamaldeído	3	70	5	95	16 (85)	320
5 ^d	Limoneno	Crotonaldeído	9	80	8	90	17 (81)	100
6 ^e	α -Terpineol	Crotonaldeído	3	60	7	90	17 (80)	300
7 ^f	Limoneno	Benzaldeído	3	60	12	92	18 (86)	300
8 ^g	α -Terpineol	Benzaldeído	3	60	6	98	18 (91)	330

a: Condições reacionais: Terpeno = 1,00 mmol, aldeído = 3,00 mmol, undecano ou dodecano (padrão interno) = 0,30 mmol, volume reacional = 3,00 mL. As conversões e seletividades (relativas ao terpeno) foram determinadas por CG. b: TON = (mol de terpeno convertido)/ (mol de CsPW), c: limoneno = 0,45 mmol e *trans*-cinamaldeído = 2,25 mmol, d: 70% de rendimento isolado para **15**, e: 68% de rendimento isolado para **15**, f: 70% de rendimento isolado para **16** e g: 80% de rendimento isolado para **16**.

A cicloadição do crotonaldeído (**9**) e do benzaldeído (**10**) tanto ao limoneno quanto ao α -terpineol, em soluções de DEC, resultaram na formação dos produtos **17** e **18**, respectivamente (Figura 4.9), com 80-91% de seletividade e com praticamente total conversão dos substratos (Tabela 4.6, exps. 5-8). Estes produtos já foram relatados anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa em trabalhos que empregaram o solvente o 1,2-dicloroetano^{59,60}. Estes resultados corroboram a viabilidade da utilização de carbonatos como solventes verdes em reações entre compostos terpênicos e aldeídos como uma alternativa para os solventes clorados, os únicos que até então haviam demonstrado um desempenho satisfatório para estas reações.

Para se avaliar o escopo de substratos reativos, nas reações de cicloadição, foram feitos estudos substituindo os aldeídos por cetonas. As cetonas testadas foram: metil etil cetona e β -ionona [4-(2,6,6-trimetil-1-cicloexenil)-3-buten-2-ona] sob as mesmas condições dos experimentos 6 e 8 da Tabela 4.6. Em ambos os experimentos, nenhum produto de acoplamento entre as cetonas e os compostos monoterpênicos foi observado.

Reações de acoplamento entre compostos terpênicos e fenilacetaldeído/óxido de estireno em solventes verdes

O fenilacetaldeído é um aldeído aromático encontrado no cacau²⁷ e no óleo de sarraceno²⁸ e amplamente utilizado na composição de fragrâncias, sendo caracterizado por apresentar um odor doce, tipo mel.² Reações de cicloadição entre o limoneno (**1**) e o fenilacetaldeído (**11**) catalisadas pelo sal de heteropoliácido, CsPW, estão apresentadas na Tabela 4.7 (página, 65) Estes experimentos foram efetuados na presença dos solventes verdes dietilcarbonato (DEC), dimetilcarbonato (DMC) e anisol. Em um experimento realizado a 60 °C em DEC, apenas 56% de **1** foi convertido após 5 horas, e dois produtos principais foram observados (Tabela 4.7, exp.1). Estes produtos foram identificados via RMN como dois

compostos heterocíclicos oxigenados. O produto **19** é um composto bicíclico e o produto **20** consiste em um composto tetracíclico (Figura 4.9).

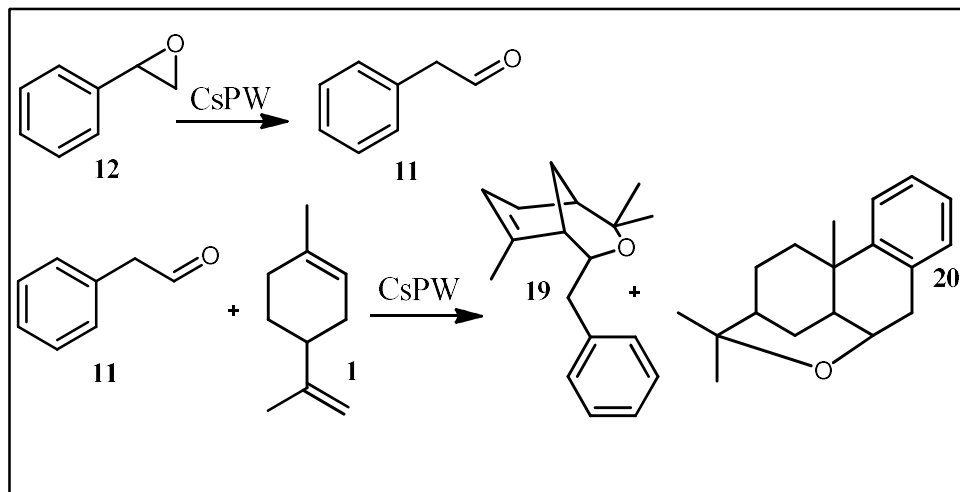


Figura 4. 9: Esquema para as reações de cicloadição entre o limoneno (1) e o fenilacetaldéido (11) formando os produtos heterocíclicos 19 e 20. E isomerização do óxido de estireno (12) para formação do fenilacetaldéido (11)

O produto **20** foi obtido de forma inesperada dado que, na presença de limoneno e crotonaldeído, benzaldeído, cuminaldeído ou *trans*-cinamaldeído, nenhum produto similar à estrutura de **20** foi observado e, até onde temos conhecimento, reações desta natureza só formaram produtos tetracíclicos na presença de aldeídos fenólicos.

Tabela 4. 7: Reações de acoplamento entre o limoneno (**1**) e o fenilacetaldéido (**11**) em solventes verdes catalisadas por CsPW^a

Exp.	11 (mmol)	CsPW (μ mol)	T ($^{\circ}$ C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)			TON ^b
						19	20	19+20	
Solvente DEC									
1	0,90	3,00	60	5	56	27	30	57	84
2	0,90	4,50	60	1	72	23	28	51	
				5	91	23	33	56	91
3	2,25	3,00	60	1	60	33	33	66	
				5	81	32	40	72	122
4	2,25	4,50	60	1	90	34	42	76	
				2	95	35	45	80	95
5	2,25	4,50	50	1	22	40	60	100	
				2	28	41	59	100	28
6	4,50	4,50	50	1	52	37	47	84	
				2	67	41	53	94	
				10	94	39	56	95	94
7	4,50	3,00	50	1	14	43	57	100	
				2	26	46	54	100	
				5	60	39	53	92	
				15	92	36	54	91	138
8	4,50	3,00	90	2	100	16	62	78	150
Solvente: DMC									
9	4,50	3,00	50	1	65	44	56	100	
				2	82	44	56	100	
				5	100	42	58	100	150
10 ^c	4,50	3,00	50	1	64	42	50	92	110
				2	83	39	50	89	
				5	94	37	48	85	273
Solvente: Anisol									
11	4,50	3,00	50	1	57	41	52	93	
				2	71	38	54	92	
				5	87	38	54	92	131
12	4,50	3,00	70	1	100	36	59	95	
				2	100	30	64	94	
				5	100	20	58	78	150
13	4,50	3,00	90	1	100	18	79	97	
				2	100	-	81	81	150

a: Condições reacionais: Limoneno = 0,45 mmol, undecano ou dodecano (padrão interno) = 0,30 mmol, volume reacional = 3,00 mL. As conversões e seletividades foram determinadas por CG baseado no limoneno convertido. b: TON = (mol de terpeno convertido)/ (mol de CsPW). c limoneno = 0,90 mmol.

Com intuito de se aumentar a conversão do limoneno e a seletividade para os produtos **19** e **20**, alguns experimentos foram realizados variando-se a quantidade de catalisador utilizado e a proporção fenilacetaldeído/limoneno, a 60 °C (Tabela 4.7 exps. 2-4). No experimento 4, após 2 horas, 95% do limoneno foi convertido utilizando-se 5 equivalentes de fenilacetaldeído e 4.50 µmol de CsPW, e os produtos heterocíclicos foram obtidos com 80% de seletividade somada. O efeito da proporção fenilacetaldeído/limoneno também foi avaliado em reações a 50 °C (Tabela 4.7, exps. 5-7). No experimento 7, utilizando-se 10 equivalentes de fenilacetaldeído e 3 µmol de CsPW, 92% limoneno foi convertido após 15 horas de experimento com 91% de seletividade conjunta para os produtos heterocíclicos.

Em um experimento realizado a 90 °C (Tabela 4.7, exp. 8), todo limoneno foi convertido após 2 horas de reação, obtendo-se 78% de seletividade somada para os produtos heterocíclicos e com 62% de rendimento para o produto **20**. Nesta temperatura foi possível observar no cromatograma vários picos próximos ao pico do produto **19**, sendo provável que este composto não seja estável nesta temperatura.

Em DMC, as reações de acoplamento ocorrem mais rapidamente que em DEC (Tabela 4.7, exp.7 vs. exp. 9); Este comportamento pode estar relacionado com a maior polaridade do DMC ($\epsilon = 3,1$) frente ao DEC ($\epsilon = 2,8$). A maior polaridade do solvente pode favorecer a formação de estados de transição que levam à formação de carbocátions.

Como em DMC a velocidade das reações de acoplamento entre o limoneno e o fenilacetaldeído é consideravelmente maior do que em DEC, um experimento foi realizado utilizando-se o dobro da quantidade de limoneno (0,90 mmol), (Tabela 4.7, exp. 9 vs. exp. 10),

e após 5 horas foi possível obter o valor de TON de 273 com 94% de conversão de **1** e 85% de seletividade para os produtos **19** e **20**.

Embora em soluções de DMC as reações de acoplamento ocorram mais rapidamente do que em DEC, este não é considerado um solvente tão verde quanto o DEC e, o fato de apresentar uma temperatura de ebulição de 90 °C dificulta a execução de experimentos em temperaturas mais elevadas. Desta forma, o anisol ($\epsilon = 4,33$) surge como uma alternativa interessante, sendo considerado mais verde que o DEC (Teb. = 126 °C) e apresentando temperatura de ebulição de 154 °C.

Comparando a performance dos solventes nas reações de acoplamento entre **1** e **11** (Tabela 4.7, exp. 9 vs. 11) é possível observar que embora a reação em anisol seja mais lenta que em DMC, a reação em anisol ainda é consideravelmente mais rápida que em DEC (Tabela 4.7, exp. 11 vs. exp. 7). A 70 °C, em anisol, após 1 hora todo limoneno é convertido e após 2 horas de experimento é possível observar uma conversão parcial de **19** para **20** (Tabela 4.7 exp. 12 vs. exp. 11). Após 5 horas é possível observar que o rendimento de **19** decai sem aumento de **20**, esse decréscimo foi atribuído à formação de oligômeros não detectáveis pelo CG. A 90 °C (Tabela 4.7, exp. 13) o produto heterocíclico **20** foi obtido com 81% de rendimento após 2 horas de experimento. Desta forma o anisol foi o solvente que apresentou melhores resultados para a síntese de **20**.

Visando-se avaliar a possibilidade de solubilização do material catalítico em anisol, o experimento 11 da Tabela 4.7 foi escolhido e, após 1 hora, o catalisador foi removido do meio reacional via centrifugação e deu-se prosseguimento à reação com o sobrenadante. Após 5 horas nenhuma conversão adicional foi observada, indicando que o CsPW não se solubiliza no meio reacional.

Reações de cicloadição entre o α -terpineol (**2**) e o fenilacetaldeído (**11**) na presença de CsPW e em soluções de DEC também foram efetuadas e os resultados estão apresentados na Tabela 4.8. Por meio da análise das Tabelas 4.7 e 4.8 é possível observar que, sob as mesmas condições reacionais, os experimentos efetuados utilizando α -terpineol são consideravelmente mais rápidos que as reações partindo-se do limoneno (Tabela 4.7, exp. 7 vs. Tabela 4.8, exp.1). Tendo em vista este resultado, experimentos foram efetuados utilizando-se menores quantidades de fenilacetaldeído (Tabela 4.8, exps. 2 e 3) e, com 3 equivalentes de **11** foi possível obter após 5 horas de experimento, resultados comparáveis aos obtidos na presença de 10 equivalentes de **11** (Tabela 4.8, exp. 1 vs. exp.3).

A fim de se aumentar a performance do catalisador, um experimento, realizado a 50 °C com 10 equivalentes de fenilacetaldeído e 1,50 μ mol de CsPW, foi efetuado e, após 2 horas, todo α -terpineol foi convertido obtendo-se 87% de rendimento para os produtos heterocíclicos e com um TON de 300 (Tabela 4.8, exp. 5). Baseando-se neste resultado, um experimento utilizando 0,90 mmol de α -terpineol foi realizado e após 5 horas o valor de TON de 570 foi atingido (Tabela 4.8, exp. 6).

Os resultados obtidos demonstraram que as reações partindo-se do α -terpineol são mais rápidas que as partindo-se do limoneno. Desta forma, alguns experimentos foram efetuados a 25 °C (Tabela 4.8, exps. 7 e 8). Na presença de 4,5 μ mol de CsPW e 10 equivalentes de **11**, praticamente todo α -terpineol foi convertido após 5 horas de reação com 90% de rendimento para **19** e **20**. Sob temperatura de 90 °C, após 1 hora de experimento, obteve-se 91% de rendimento para os produtos heterocíclicos, sendo 80% referente ao produto **20** (Tabela 4.8, exp. 8). O anisol também foi avaliado nestas reações e rendimentos de 60-78% para **20** foram obtidos nas temperaturas de 25-90 °C (Tabela 4.8, exps. 10-12).

Tabela 4. 8 Reações de acoplamento entre o α -terpineol (**2**) e o fenilacetaldéido (**11**) em solventes verdes catalisadas por CsPW^a

Exp.	11 (mmol)	CsPW (μ mol)	T ($^{\circ}$ C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)			TON ^b
						19	20	19+20	
Solvente DEC									
1	4,50	3,00	50	1	100	40	45	85	
				2	100	41	44	85	
2	2,25	3,00	50	1	91	46	40	86	
				5	94	23	33	56	
3	1,35	3,00	50	1	66	38	46	84	
				2	79	39	45	84	
				5	93	38	42	80	
4	1,35	4,50	50	1	89	35	48	83	
				2	99	40	48	88	
5	4,50	1,50	50	1	90	41	48	89	
				2	100	42	45	87	
6 ^c	4,50	1,50	50	1	64	38	49	87	
				2	86	40	48	88	
				5	95	40	50	90	
7	4,50	3,00	25	1	38	43	51	94	
				2	53	44	52	96	
				5	74	38	55	93	
8	4,50	4,50	25	1	86	35	56	91	
				2	95	37	54	91	
				5	99	37	54	91	
9	4,50	3,00	90	0,5	100	18	69	87	
				1	100	10	81	91	
Solvente: Anisol									
10	4,50	4,50	25	5	100	32	60	92	100
11	4,50	3,00	70	1	100	26	71	97	
				2	100	15	78	93	
12	4,50	3,00	90	0,50	100	5	78	83	150

a: Condições reacionais: α -terpineol = 0,45 mmol, undecano ou dodecano (padrão interno) = 0,30 mmol, volume reacional = 3,00 mL. As conversões e seletividades foram determinadas por CG baseado no limoneno convertido. b: TON = (mol de terpeno convertido)/ (mol de CsPW). c α -terpineol = 0,90 mmol.

Alguns experimentos foram realizados utilizando-se o óxido de estireno (**12**) e o limoneno (**1**) em anisol, a fim de se avaliar a possibilidade de substituir o fenilacetaldéido nas

reações de cicloadição por este reagente de menor valor agregado. A ideia foi baseada no conhecimento de que o óxido de estireno em meio ácido isomeriza-se rapidamente à fenilacetaldeído (**11**). Realmente, partindo-se do óxido de estireno, os mesmos produtos heterocíclicos **19** e **20** foram observados. Porém, o óxido de estireno isomeriza-se facilmente em meio ácido formando diversos subprodutos, o que compromete a seletividade para os produtos heterocíclicos desejados. Reações foram efetuadas nas temperaturas entre 25-90°C. A utilização das temperaturas mais altas resultou em reações mais seletivas. Em 90 °C foi possível obter 71% de rendimento para os produtos heterocíclicos sendo 60% para o produto **20** partindo-se de dois substratos de baixo valor agregado: limoneno e óxido de estireno (Tabela 4.9).

Tabela 4. 9: Reações de acoplamento entre o limoneno (**1**) e o óxido de estireno (**12**) em anisol catalisadas por CsPW^a

Exp.	T (°C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)			TON ^b
				19	20	19+20	
1	25	1	0	-	-	-	-
		2	0	-	-	-	-
2	70	1	89	28	36	64	
		5	100	21	37	58	150
3	90	1	100	11	60	71	150

a: Condições reacionais: limoneno = 0.45 mmol, undecano ou dodecano (padrão interno) = 0.30 mmol, fenilacetaldeído = 4.5 mmol, solvente = anisol, volume reacional = 3.00 mL. As conversões e seletividades foram determinadas por CG baseado no limoneno convertido. b: TON = (mol de terpeno convertido)/ (mol de CsPW).

Todos os produtos de cicloadição, entre compostos terpênicos e aldeídos, estão apresentados na Figura 4.11. Até onde temos conhecimento os produtos heterocíclicos oxigenados **15**, **16**, **19** e **20** são inéditos.

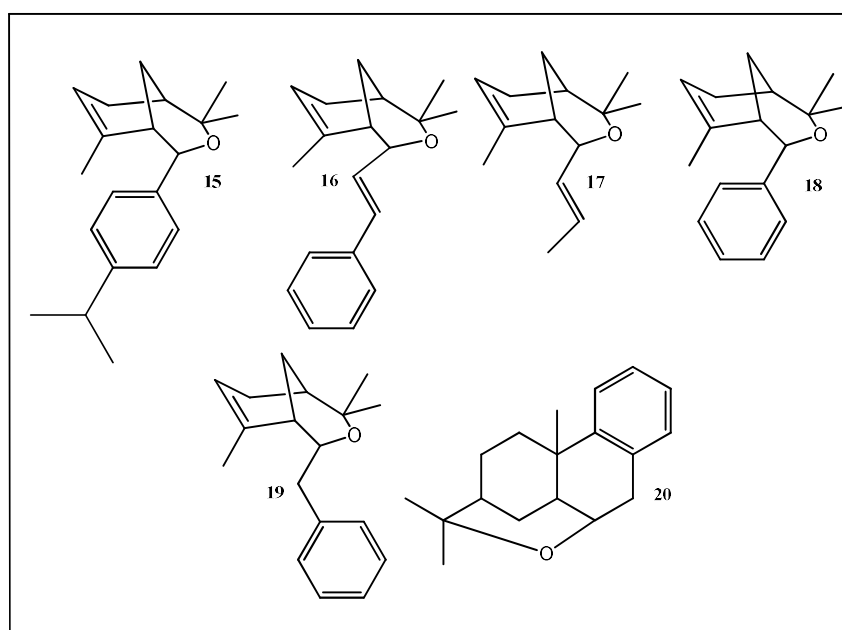


Figura 4. 10: Produtos **16**, **17**, **18**, **19** e **20**, obtidos nas reações de cicloadição entre terpenos e aldeídos (*trans*-cinamaldeído, crotonaldeído, benzaldeído e fenilacetaldéido) respectivamente.

Mecanismos Propostos

Um provável mecanismo para a cicloadição de aldeídos aos compostos monoterpênicos está representado na Figura 4.12. Considerando-se que, independentemente dos substratos monoterpênicos utilizados, e, mantendo-se o mesmo aldeído, o mesmo produto de cicloadição é formado, acredita-se que um intermediário comum é formado em todas as reações. Um intermediário plausível proposto é o carbocátion **A**. A protonação do limoneno e a protonação/desidratação do α -terpineol geram o mesmo carbocátion **A**. Outros substratos, como α -pineno, β -pineno, nerol e linalol, em meios ácidos, inicialmente formam diferentes

carbocátions. Estes, então, se isomerizam para o carbocátion **A**, que provavelmente é o mais estável nas condições reacionais utilizadas.

A interação do aldeído com o carbocátion **A** resulta na formação do intermediário oxigenado: oxocarbocátion **B**. Em seguida, um ataque nucleofílico intramolecular da ligação dupla endocíclica ao carbono carbonílico de **B**, resulta na formação de uma nova ligação carbono-carbono. Com a perda de um próton, os produtos de cicloadição **15-19** são finalmente formados.

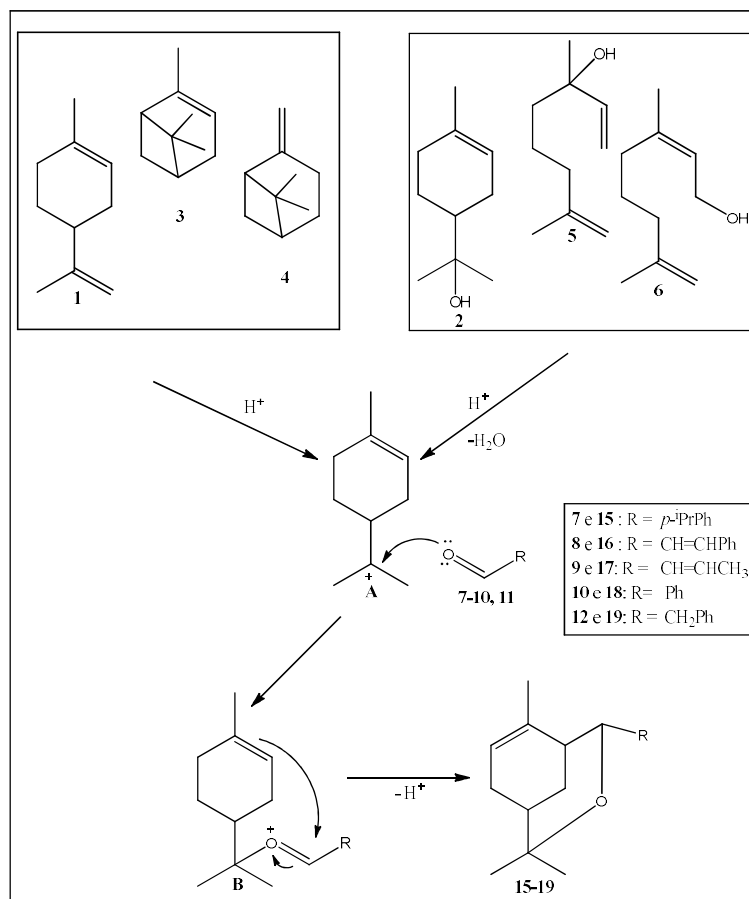


Figura 4. 11: Mecanismo proposto para as reações de cicloadição entre limoneno (**1**), α -terpineol (**2**), α -pineno (**3**), β -pineno (**4**), linalol (**5**) e nerol (**6**) e os aldeídos: cuminaldeído (**7**), *trans*-cinamaldeído (**8**), crotonaldeído (**9**), benzaldeído (**10**) e fenilacetaldeído (**11**).

A princípio, o carbocátion **A** pode perder um próton antes que ocorra a interação com o aldeído, levando assim a formação de outros compostos terpênicos para-mentênicos como o terpinoleno, α -terpineno e γ -terpineno. Estes, realmente, foram detectados como subprodutos

em praticamente todos os experimentos. A subsequente interação entre os íons intermediários também pode levar à formação de sub-produtos de alto peso molecular (normalmente referidos como oligômeros). Para se minimizar estas transformações indesejadas e com o intuito de favorecer a seletividade para os éteres **15-19**, um excesso de 3 vezes do aldeído em relação aos compostos terpênicos foi utilizado em nossos procedimentos, permitindo assim que a interação entre o aldeído e o íon carbocátion **A** ocorresse de maneira eficiente.

O acompanhamento de várias reações entre o óxido de estireno e o α -terpineol, sugerem que as reações entre estes dois substratos dá-se predominantemente via duas etapas. Primeiramente ocorre a isomerização do epóxido à fenilacetaldeído e posteriormente o acoplamento do aldeído ao monoterpeno.

O mecanismo proposto para a primeira etapa de formação dos produtos heterocíclicos consiste na protonação do átomo de oxigênio do epóxido, seguida pela abertura de seu anel, via água residual presente no meio, formando intermediário **B**. **B** perde então um próton e uma água formando um enol e, o fenilacetaldeído é então formado via tautomerismo aldolenólico. (Figura 4.13).

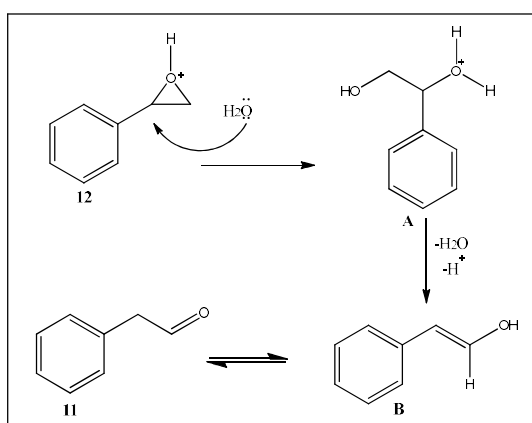


Figura 4. 12: Mecanismo proposto de isomerização do óxido de estireno (**12**) catalisado por ácidos para a síntese do fenilacetaldeído (**11**)²⁹.

O mecanismo proposto para a formação catalisada por ácido dos produtos **19** e **20** estão demonstrados na Figura 4.14. Inicialmente propõe-se que ocorra a protonação de **1** e

desidratação de **2** resultando na formação do carbocátion **A**. Este sofre um ataque nucleofílico do fenilacetaldeído (**11**) gerando o intermediário **B**. Através de um ataque nucleofílico oriundo da dupla endocíclica, uma nova ligação carbono-carbono é formada resultando no carbocátion **C**. **C** pode então seguir duas rotas distintas que resultarão nos produtos heterocíclicos **19** ou **20**.

Através da rota *a*, **C** sofre desprotonação formando uma nova ligação dupla na parte do esqueleto oriunda do terpeno da molécula bicíclica resultante **19**.

A rota *b* consiste, dentro da nossa proposta, numa alquilação de anel aromático de Friedel-Craft intramolecular que resulta na formação do produto tetracíclico **20**.

Como discutido previamente, em algumas reações foi possível observar uma parcial conversão do produto **19** no produto **20**. Nós sugerimos que a rota *a* é reversível, ou seja, a protonação de **19** resulta em carbocátion **C**, o qual se transforma em produto **20** através de uma alquilação de Friedel-Craft intramolecular.

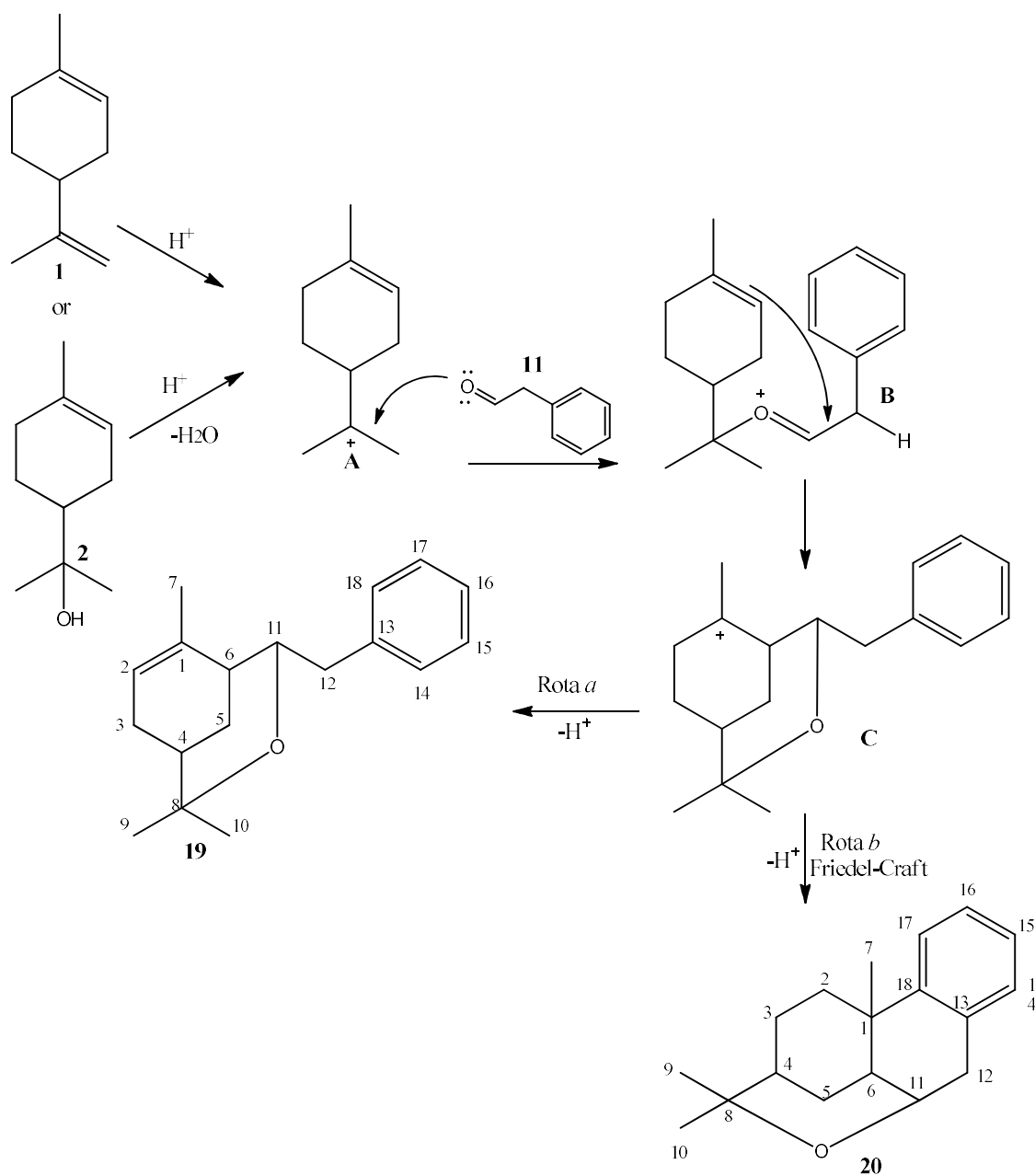


Figura 4. 13: Mecanismo proposto para as reações de cicloadição entre α -terpineol e fenilacetaldeído (12) na síntese dos produtos **19** e **20**.

4.4. Conclusões

Nesta parte do trabalho, processos catalíticos ecologicamente benignos e eficientes foram desenvolvidos para a síntese de compostos heterocíclicos. Os heteropoliácidos

$\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ suportado em sílica e $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ foram utilizados como catalisadores eficientes e heterogêneos nas reações de cicloadição entre os compostos monoterpênicos e vários aldeídos, incluindo os aldeídos de origem natural, cuminaldeído e *trans*-cinamaldeído.

A síntese dos compostos heterocíclicos também foi efetuada num processo *one-pot* a partir do óxido de estireno, o que resultou na formação de dois compostos heterocíclicos distintos, um deles análogo aos demais produtos de cicloadição obtidos em trabalhos anteriores e o outro com estrutura carbônica totalmente distinta dos produtos já relatados.

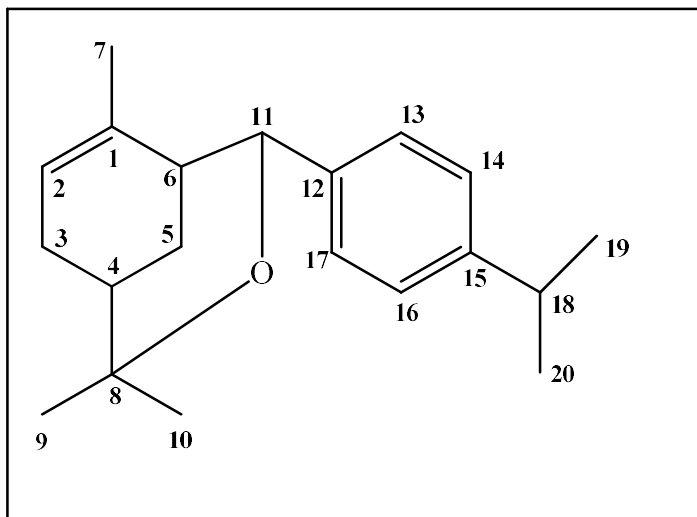
Diferentes produtos heterocíclicos inéditos foram obtidos neste trabalho e todos possuem odores agradáveis, apresentando, portanto, potencial aplicação na indústria de fragrâncias. Ademais, muitos deles apresentam o fragmento oxabicyclo[3.3.1]noneno. Sabe-se que diversos compostos heterocíclicos contendo este fragmento foram relatados como ligantes de receptores de estrógeno, sendo, portanto, produtos de interesse especial para a indústria de fármacos.

A utilização do 2-metiltetraidrofurano permitiu o *design* de um processo catalítico heterogêneo, com alta eficiência atômica, para a síntese de compostos heterocíclicos utilizando tanto solvente quanto substratos oriundos da biomassa.

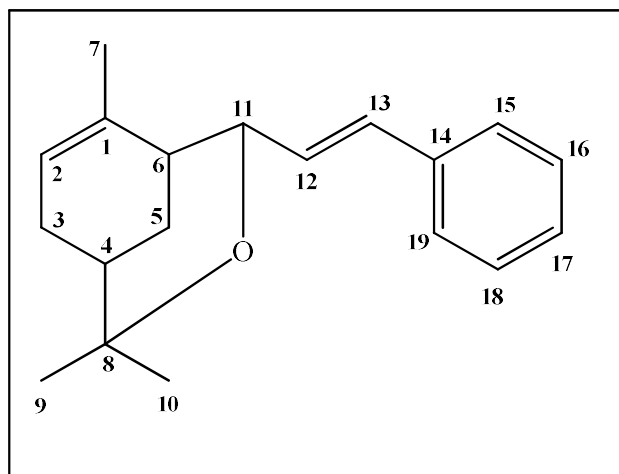
Por fim, os processos desenvolvidos neste trabalho apresentam importantes avanços na síntese de compostos de alto valor agregado seguindo protocolos condizentes com os preceitos da química verde, tais como altos rendimentos, condições reacionais brandas, utilização de catalisadores heterogêneos em pequenas quantidades, e utilização de solventes verdes, não-tóxicos e biodegradáveis, como o dietilcarbonato, o dimetilcarbonato e o anisol.

4.5. Dados espectroscópicos dos produtos

Composto 15 (inédito):

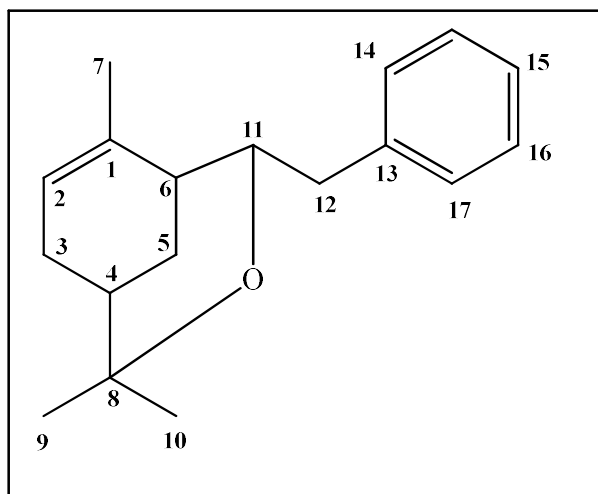


EM (70 eV, IE): m/z 284 (0,2) [M^+], 266 (0,2) [$M^+ - H_2O$], 149 (19%), 136 (40%), 121 (10%), 93 (100%), 92 (48%), 91 (18%), 79 (10%), 77 (11%). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS), $\delta=0,88$ (s, 3H; C^7H_3), 1,21 (s, 6H; $C^{19}H_3$ e $C^{20}H_3$), 1,32 (s, 3H; $C^{10}H_3$), 1,37 (s, 3H; C^9H_3), 1,55 (sl, 1H; C^4H), 1,65–1,75 (m, 1H; C^5HH), 2,00–2,15 (m, 1H; C^3HH), 2,18 (sl, 1H; C^6H), 2,30–2,45 (m, 2H; C^3HHe C^5HH), 2,86 (sl, 1H; $C^{18}H$), 4,85 (sl., 1H; $C^{11}H$), 5,44 (sl, 1H; C^2H), 7,12 (sl, 2H; $C^{14}He$ $C^{16}H$), 7,22 ppm (sl, 2H; $C^{13}He$ $C^{17}H$). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS), $\delta=23,97$ (C^7), 24,07 (C^9), 24,18 (C^{19} e C^{20}), 27,73 (C^3), 28,35 (C^5), 28,70 (C^{10}), 33,79 (C^{18}), 33,99 (C^4), 41,49 (C^6), 74,13 (C^{11}), 75,22 (C^8), 123,14 (C^2), 125,57 e 125,81 (C^{13} , C^{14} , C^{16} e C^{17}), 133,39 (C^1), 140,24 (C^{12}), 147,23 ppm (C^{15}).

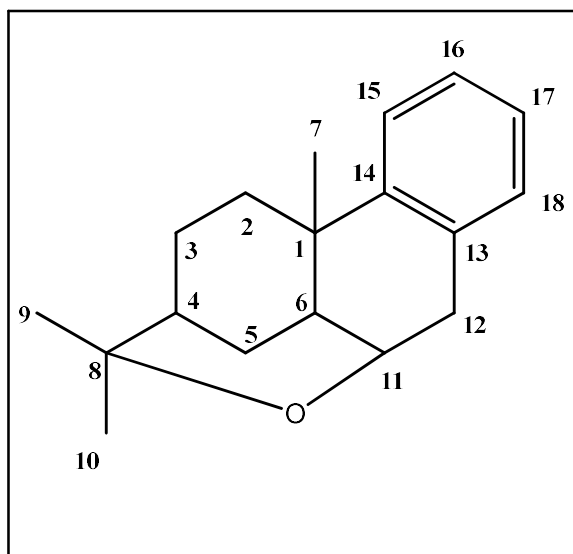
Composto 16 (inédito):

Isômero majoritário (menor tempo de retenção no CG): EM (70 eV, IE): m/z 268 (0,1) [M^+], 136 (25%), 133 (35), 121 (10%), 115 (10), 94 (10), 93 (100%), 92 (41%), 91 (20%), 77 (12%). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS), δ =1,28 (s, 3H; $C^{10}H_3$), 1,36 (s, 3H; C^9H_3), 1,45-1,55 (m, 1H; C^4H), 1,65-1,75 (m, 2H; C^3HH e C^5HH), 1,68 (s, 3H; C^7H_3), 2,05 (sl, 1H; C^6H), 2,15-2,25 (m, 1H; C^5HH), 2,30-2,40 (m, 1H; C^3HH), 4,45 (dl, $^3J=6,4$ Hz, 1H; $C^{11}H$), 5,54 (sl, 1H; C^2H), 6,15 (dd, $^3J=6,4$ Hz, $^3J=16,1$ Hz, 1H; $C^{12}H$), 6,55 (d, $^3J=16,1$ Hz, 1H; $C^{13}H$), 7,17 (t, $^3J=7,3$ Hz, 1H; $C^{17}H$), 7,26 (t, $^3J=7,3$ Hz, 2H; $C^{16}H$ e $C^{18}H$), 7,35 ppm (sl, 2H; $C^{15}H$ e $C^{19}H$). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS), δ =24,13 (C^9), 25,08 (C^7), 28,65 (C^{10}), 27,78 (C^3), 28,06 (C^5), 34,05 (C^4), 40,53 (C^6), 74,50 (C^{11}), 75,44 (C^8), 123,84 (C^2), 126,38 (C^{15} e C^{19}), 127,19 (C^{17}), 128,46 (C^{16} e C^{18}), 128,95 (C^{13}), 131,27 (C^{12}), 133,26 (C^1), 137,29 ppm (C^{14}).

Isômero minoritário (maior tempo de retenção no CG): EM (70 eV, IE): m/z 268 (0,1) [M^+], 136 (35%), 133 (41%), 121 (11%), 115 (9%), 94 (13%), 93 (100%), 92 (12%), 91 (21%), 80 (11%), 79 (11%), 77 (14%).

Composto 19 (inédito):

MS (70 eV, EI): m/z 136 (35%), 133 (41%), 121 (11%), 115 (9%), 94 (13%), 93 (100%), 92 (12%), 91 (21%), 80 (11%), 79 (11%), 77 (14%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS), δ = 1,14 (s, 3H; C^9H_3), 1,15 (s, 3H; C^{10}H_3), 1,38-1,44 (m, 1H, C^4H), 1,57 (td, $^2J=12,4$ Hz e $^3J=3,1$ Hz 1H; C^5HH), 1,75 (s, 3H; C^7H_3), 1,92 (s, 1H; C^6H_3), 1,95-2,10 (m, 2H; C^3HH e C^5HH), 2,30 (sl, $^2J=18$ Hz, 1H; C^3HH), 2,55-2,71 (m, 2H; C^{12}H_2), 3,87-3,94 (m, 1H; C^{11}H), 5,51 (sl, 1H; C^2H), 7,07-7,14 (m, 1H; C^{16}H), 7,15-7,23 ppm (m, 4H; C^{14}H , C^{15}H , C^{17}H e C^{18}H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS), δ =24,12 (C^9), 25,66 (C^7), 28,14 (C^3), 28,80 (C^{10}), 34,34 (C^4), 38,82 (C^6), 41,32 (C^{12}), 74,97 (C^{11}), 75,32 (C^8), 124,40 (C^2), 126,00 (C^{18}), 128,20 (C^{15} e C^{17}), 129,24 (C^{14} e C^{18}), 133,43 (C^1), 140,46 ppm (C^{13}).

Composto 20 (inédito):

MS (70 eV, EI): m/z 165 (15%), 136 (39%), 121 (10%), 94 (10%), 93 (100%), 92 (47%), 91 (24%), 79 (10%), 77 (10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS), δ = 1,09 (s, 3H; C^9H_3), 1,25 (s, 3H; C^{10}H_3), 1,96 (sl, 2H; C^5H_2), 1,25-1,35 (m, 2H; C^4H e C_2HH), 1,40 (s, 3H; C^7H_3), 1,45-1,55 (m, 2H; C^3HH e C_2HH), 1,75-1,85 (m, 1H; C^3HH), 2,00-2,10 (m, 1H; C^6H), 2,76 (d, $^3J=18,0$ Hz, 1H; C^{12}HH), 3,05 (dd, $^2J=18,0$ Hz e $^3J=5,1$ Hz, 1H; C^{12}HH), 4,05-4,15 ppm (m, 3H; C^{11}H_3). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS), δ =24,92 (C^{10}), 25,48 (C^7), 26,00 (C^3), 27,89 (C^5), 27,94 (C^9), 34,90 (C^4), 38,85 (C^1), 36,34 (C^{12}), 37,90 (C^6), 37,97 (C^2), 68,78 (C^{11}), 75,38 (C^8) 125,43 (C^{15}), 125,53 (C^{14}), 126,06 (C^{16}), 129,76 (C^{17}), 131,95 (C^{18}), 146,75 ppm (C^{13}).

4.6. Referências

1. Patrusheva, O. S.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. S., Synthesis of oxygen-containing heterocyclic compounds based on monoterpenoids *Russian Chemical Reviews* **2018**, 87 (8).
2. (Ed.), C. S. S.; (Ed.), D. P., *In the chemistry of fragrances: From Perfumer to Consumer*. 2 ed.; 2006; p 348.
3. Bauer, K.; Garbe, D.; Surburg, H., *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*. 4 ed.; Wiley-VCH Verlag: 1990.
4. Costa, V. V.; Rocha, K. A. D.; Kozhevnikov, I. V.; Kozhevnikova, E. F.; Gusevskaya, E. V., Heteropoly acid catalysts for the synthesis of fragrance compounds from biorenewables: isomerization of limonene oxide. *Catalysis Science & Technology* **2013**, 3 (1), 244-250.

5. da Silva Rocha, K. A.; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E. V., Isomerisation of α -pinene oxide over silica supported heteropoly acid H₃PW₁₂O₄₀. *Appl. Catal., A* **2005**, *294* (1), 106-110.
6. da Silva Rocha, K. A.; Hoehne, J. L.; Gusevskaya, E. V., Phosphotungstic acid as a versatile catalyst for the synthesis of fragrance compounds by α -pinene oxide isomerization: solvent-induced chemoselectivity. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14* (20), 6166-6172.
7. de Meireles, A. L. P.; Costa, M. d. S.; da Silva Rocha, K. A.; Gusevskaya, E. V., Heteropoly acid catalyzed cyclization of nerolidol and farnesol: Synthesis of α -bisabolol. *Appl. Catal., A* **2015**, *502*, 271-275.
8. Rocha, K. A. d. S.; Robles-Dutenhefner, P. A.; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E. V., Phosphotungstic heteropoly acid as efficient heterogeneous catalyst for solvent-free isomerization of α -pinene and longifolene. *Appl. Catal., A* **2009**, *352* (1-2), 188-192.
9. de Meireles, A. L. P.; da Silva Rocha, K. A.; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E. V., Esterification of camphene over heterogeneous heteropoly acid catalysts: Synthesis of isobornyl carboxylates. *Appl. Catal., A* **2011**, *409-410*, 82-86.
10. Rocha, K. A. d. S.; Rodrigues, N. V. S.; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E. V., Heteropoly acid catalysts in the valorization of the essential oils: Acetoxylation of β -caryophyllene. *Appl. Catal., A* **2010**, *374* (1-2), 87-94.
11. de Meireles, A. L. P.; Costa, M. D.; Rocha, K. A. D.; Kozhevnikova, E. F.; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E. V., Heteropoly Acid Catalysts for the Synthesis of Fragrance Compounds from Biorenewables: The Alkoxylation of Monoterpenes. *Chemcatchem* **2014**, *6* (9), 2706-2711.
12. Costa, V. V.; Rocha, K. A. D.; Mesquita, R. A.; Kozhevnikova, E. F.; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E. V., Heteropoly Acid Catalysts for the Synthesis of Fragrance Compounds from Biorenewables: Cycloaddition of Crotonaldehyde to Limonene, α -Pinene, and β -Pinene. *Chemcatchem* **2013**, *5* (10), 3022-3026.
13. Cotta, R. F.; A. da Silva Rocha, K.; Kozhevnikova, E.; Kozhevnikov, I.; Gusevskaya, E. V., Coupling of monoterpene alkenes and alcohols with benzaldehyde catalyzed by silica-supported tungstophosphoric heteropoly acid. *Catalysis Today* **2016**, *289*, 14-19.
14. Kozhevnikov, I. V., Catalysis by Heteropoly Acids and Multicomponent Polyoxometalates in Liquid-Phase Reactions. *Chem. Rev. (Washington, D. C.)* **1998**, *98* (1), 171-198.
15. Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F., Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chemistry* **2016**, *18* (13), 3879-3890.
16. Schäffner, B.; Schäffner, F.; Verevkin, S. P.; Börner, A., Organic Carbonates as Solvents in Synthesis and Catalysis. *Chemical Reviews* **2010**, *110* (8), 4554-4581.

17. Pace, V.; Hoyos, P.; Castoldi, L.; Domínguez de Maria, P.; Alcântara, A. R., 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF): A Biomass-Derived Solvent with Broad Application in Organic Chemistry. *ChemSusChem* **2012**, *5* (8), 1369-1379.
18. Gu, Y.; Jérôme, F., Bio-based solvents: an emerging generation of fluids for the design of eco-efficient processes in catalysis and organic chemistry. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42* (24), 9550-9570.
19. Salakhutdinov, N. F.; Barkhash, V. A., Reactivity of terpenes and their analogues in an 'organised medium'. *Russian Chemical Reviews* **1997**, *66* (4), 343-362.
20. Salakhutdinov, N. F.; Volcho, K. P.; Il'ina, I. V.; Korchagina, D. V.; Tatarova, L. E.; Barkhash, V. A., New reactions of isoprenoid olefins with aldehydes promoted by Al₂O₃-SiO₂ catalysts. *Tetrahedron* **1998**, *54* (51), 15619-15642.
21. Hamann, L. G.; Meyer, J. H.; Ruppar, D. A.; Marschke, K. B.; Lopez, F. J.; Allegretto, E. A.; Karanewsky, D. S., Structure-activity relationships and sub-type selectivity in an oxabicyclic estrogen receptor α/β agonist scaffold. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15* (5), 1463-1466.
22. Saha, P.; Gogoi, P.; Saikia, A. K., Synthesis of oxabicyclo[3.3.1]nonenes and substituted tetrahydropyrans via (3,5)-oxonium-ene reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (12), 4626-4634.
23. Il'ina, K. I. V.; Korchagina, D. V.; Volcho, P.; Salakhutdinov, N. F.; Tolstikov, G. A., Reaction of sabinene with aldehydes in the presence of montmorillonite K10 clay. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2010**, *46* (7), 1002-1005.
24. Anjibabu, R.; Sau, S.; Reddy, B. J. M.; Banerjee, R.; Reddy, B. V. S., Heteropoly acid catalyzed synthesis of 8-methyl-2-aryl/alkyl-3-oxabicyclo[3.3.1]non-7-ene derivatives through (3,5)-oxonium-ene reaction. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54* (52), 7160-7163.
25. Hsieh, R.; Shyamala, S.; K Sharma, S.; Guo, Y.; R DeSombre, E.; Mrksich, M.; Greene, G., *Identification of ligands with bicyclic scaffolds provides insights into mechanisms of estrogen receptor subtype selectivity*. 2006; Vol. 281, p 17909-19.
26. Breitmaier, E., *Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*. Wiley: 2006.
27. Schnermann, P.; Schieberle, P., Evaluation of Key Odorants in Milk Chocolate and Cocoa Mass by Aroma Extract Dilution Analyses. *J. Agric. Food Chem* **1997**, *45*, 867-872.
28. Janeš, D.; Kantar, D.; Kreft, S.; Prosen, H., Identification of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) aroma compounds with GC-MS. *Food Chemistry* **2009**, *112*, 120-124.
29. Costa, V. V.; da Silva Rocha, K. A.; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E. V., Isomerization of styrene oxide to phenylacetaldehyde over supported phosphotungstic heteropoly acid. *Appl. Catal., A* **2010**, *383* (1-2), 217-220.

CAPÍTULO V: ISOMERIZAÇÃO DO ÓXIDO DE
LIMONENO E SEPARAÇÃO CINÉTICA DO *TRANS*
ÓXIDO DE LIMONENO EM SOLVENTES VERDES

5.1. Revisão Bibliográfica

O óxido de limoneno é obtido comercialmente por meio da reação de epoxidação do limoneno e também é encontrado em óleos essenciais cítricos. A isomerização do óxido de limoneno pode levar a formação de diversos produtos, como a diidrocarvona, a carvenona, o exocarveol e o carveol (Figura 5.1). Porém, a síntese seletiva e sustentável destes isômeros constitui-se em um grande desafio, sendo poucos os trabalhos relatados com a obtenção seletiva para qualquer um dos produtos de isomerização ¹⁻³.

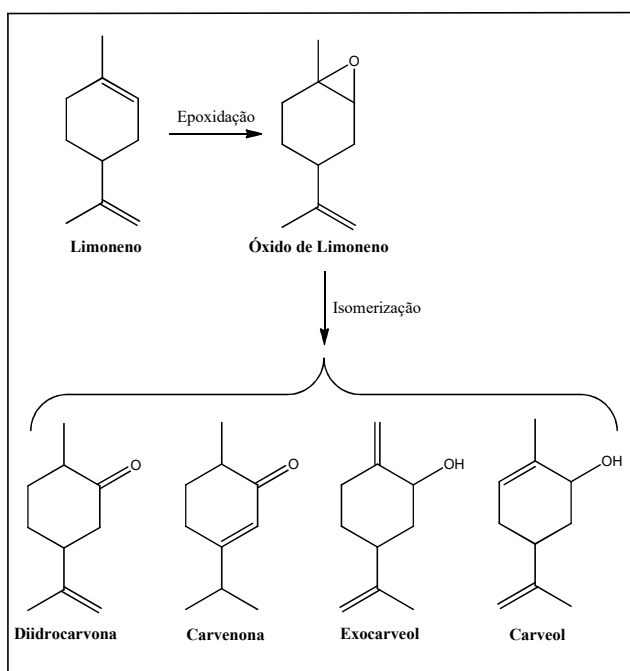


Figura 5. 1: Obtenção do óxido de limoneno via epoxidação do limoneno e exemplos de produtos oriundos da isomerização do óxido de limoneno.

Raptis et. al. relataram a obtenção seletiva do exocarveol e do carveol a partir do óxido de limoneno, utilizando nanopartículas de ouro suportadas em titânia e 1,2-dicloroetano como solvente ⁴.

Ravasio et. al. relataram a síntese da carvenona com 47% de rendimento, por meio da isomerização do óxido de limoneno, utilizando cobre suportado em sílica-alumina como catalisador em soluções de tolueno ⁵.

Reações de isomerizações seletivas do óxido de limoneno, utilizando como catalisador o heteropoliácido $Cs_{2.5}H_{0.5}PW_{12}O_{40}$ (CsPW), em solução de 1,2-dioxano, resultaram na formação da diidrocarvona com rendimento de até 82%. Partindo-se do heteropoliácido $H_3PW_{12}O_{40}$ suportado em sílica (HPW/SiO₂), em solução de diclorometano, a diidrocarvona foi obtida com 56% de rendimento. Ambos estudos foram publicados pelo nosso grupo de pesquisa².

A síntese seletiva de diastereoisômeros partindo-se do óxido de limoneno consiste em um processo ainda mais desafiador, posto que, primeiramente, é necessário separar a mistura de isômeros do óxido de limoneno, que é comercializado como uma mistura *trans/cis* (53:47), ou efetuar uma reação com controle cinético para formação dos produtos de interesse ³.

Os diastereoisômeros puros, *cis* e *trans*, do óxido de limoneno são utilizados em diversas rotas sintéticas. A síntese de biopolímeros como policarbonatos e poliésteres foi relatada utilizando-se o *trans*-óxido de limoneno^{6,7}. A síntese do álcool perílico, um monoterpene com propriedades anticancerígenas, é mais seletiva partindo-se do *trans*-isocarveol que é obtido do *cis* óxido de limoneno. Ademais, os epóxidos *cis* e *trans* do limoneno originam, via reações de isomerização, a *trans* e *cis* diidrocarvona, respectivamente (Figura 5.2) ⁸.

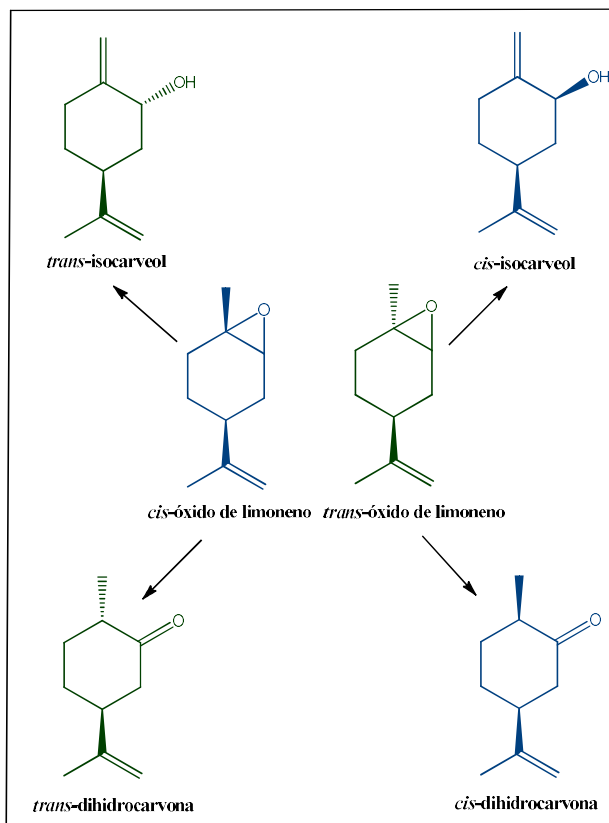


Figura 5. 2: Síntese seletiva de diastereoisômeros partindo-se dos isômeros *cis* e *trans* do óxido de limoneno. Todos os isômeros *cis* estão representados pela cor azul e os isômeros *trans* pela cor verde.

O isômero *cis* da diidrocarvona é caracterizado por apresentar um odor amadeirado enquanto o isômero *trans* possui odor de hortelã, sendo que estes compostos isolados apresentam um valor agregado muito maior do que quando em misturas⁸.

Métodos de separação como destilação e cromatografia podem ser muito onerosos e até impraticáveis no caso da separação dos isômeros *cis* e *trans* do óxido de limoneno, visto que os pontos de ebulição destes isômeros são muito próximos e em uma técnica de cromatografia em coluna eles tendem a eluir juntos^{3, 8, 9}. O mesmo ocorre com os isômeros da diidrocarvona e do carveol.

A separação cinética dos isômeros do óxido de limoneno, que consiste na reação seletiva de um dos isômeros e a recuperação do isômero não reativo, é um método de separação viável para estes compostos.

Alguns exemplos de separação cinética destes isômeros são, por exemplo, a hidrólise com HClO_4 ou NaHSO_3 ^{10, 11}, mercuração eletrofílica¹², separação cinética fotoassistida¹³ e adição de amina¹⁴. Estes processos apresentam desvantagens como utilização de quantidades quase estequiométricas de catalisadores, emprego de materiais tóxicos e corrosivos e utilização de altas temperaturas.

Kumar et. al. relataram a separação do isômero *trans* do óxido de limoneno através da reação da mistura de isômeros em água, utilizando 10% de InCl_3 como catalisador. O isômero *cis* reage com a água formando um diol e o *trans* mantém-se intacto, podendo ser separado do diol por destilação simples⁹.

Cardenas et. al. relataram a isomerização seletiva do *cis* óxido de limoneno para formar a *trans*-diidrocarvona. O método reportado permite a obtenção de isômeros isolados dos dois compostos monoterpênicos, o *trans* óxido de limoneno (isômero do substrato que não reage) e a *trans*-diidrocarvona (produto oriundo da isomerização do *cis*-óxido de limoneno) em um único processo. No entanto, o sistema utiliza perclorato de lítio como catalisador e tolueno como solvente⁸.

5.2. Objetivos específicos

Reações de isomerização do óxido de limoneno foram efetuadas, até o momento, utilizando solventes e/ou catalisadores tóxicos^{2,4, 5}. Dentro deste contexto, este trabalho tem como um de seus objetivos a síntese de diferentes isômeros do óxido de limoneno utilizando-se de processos catalíticos mais condizentes com os preceitos de química verde. Desta forma, este estudo tem como premissa a substituição dos solventes tóxicos já relatados nesta reação (tolueno, dioxano, dicloroetano, diclorometano, entre outros) por solventes verdes, como o dietilcarbonato e o dimetilcarbonato, e também a utilização do $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ suportado em sílica (HPW/SiO_2) como catalisador heterogêneo nos meios reacionais.

Dado que o óxido de limoneno é comercializado na proporção *trans/cis* de aproximadamente 1:1 e, como a separação destes isômeros por destilação é praticamente inviável, outro objetivo deste trabalho, consiste na separação cinética dos diastereoisômeros *cis* e *trans* do óxido de limoneno. Isto é, encontrar as condições reacionais em que reatividade entre os isômeros seja significativamente diferente, de forma que, apenas um dos isômeros reaja e o outro permaneça na solução.

5.3. Resultados e Discussões

Síntese da diidrocarvona

Experimentos representativos das reações de isomerização do óxido de limoneno (**1a** e **1b**), utilizando HPW/SiO₂ como catalisador estão apresentados na Tabela 5.1. Reações efetuadas na ausência de catalisador não apresentaram nenhuma conversão do substrato. Na presença de catalisador, os produtos obtidos foram as *cis* e *trans* diidrocarvonas (**2a** e **2b**), a carvenona (**3**), o 1-metil-isopropenil-ciclopentil-1-carboxaldeído (**4**), e o limoneno 1,2-diol (**5**) (produto de hidratação do óxido de limoneno). Os substratos utilizados e os produtos obtidos neste trabalho estão representados na Figura 5.3

Reações utilizando heteropoliácidos nos solventes ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, 1,4-dioxano, nitrobenzeno e dimetilacetamida foram previamente reportadas e, a diidrocarvona (**2**) foi o produto principal obtido nestas reações, dentre os solventes utilizados, o 1,4-dioxano foi o que apresentou melhores resultados².

O 1,4-dioxano é um composto tóxico que figura entre os solventes indesejáveis de acordo com as classificações da Pfizer e da GSK¹⁵. Por outro lado, solventes carbonatos como dimetilcarbonato (DMC) e dietilcarbonato (DEC) têm atraído considerável atenção como alternativa verde para as reações envolvendo transformações catalíticas de terpenos.

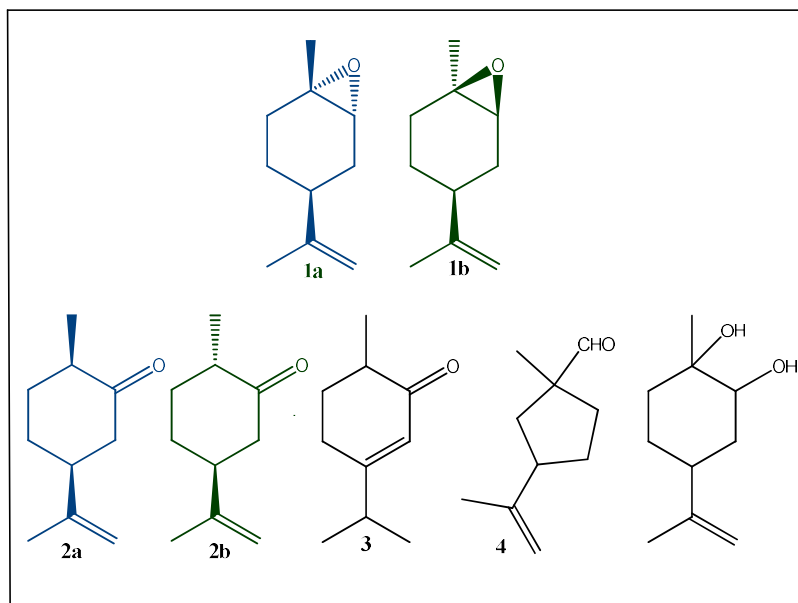


Figura 5. 3: Substratos e produtos utilizados obtidos neste trabalho – *cis*-1,2- óxido de limoneno (**1a**), *trans*-1,2- óxido de limoneno (**1b**), *cis*- diidrocarvona (**2a**), *trans*- diidrocarvona (**2b**), carvenona (**3**), 1-metil-isopropenil-ciclopentil-1-carboxaldeído (**4**), limoneno 1,2-diol (**5**). Todos os isômeros *cis* estão representados pela cor azul e os isômeros *trans* pela cor verde.

Neste trabalho, foi possível a utilização dos solventes DMC e DEC como alternativas eficientes na reação de isomerização do óxido de limoneno. Em contraste com o 1,4-dioxano, o HPW não é solúvel nos solventes DMC e DEC, o que permite a catálise heterogênea nestes meios.

A reação a 25°C em DMC anidro completou-se após 15 minutos do início do experimento, obtendo-se 84% de rendimento para os isômeros *cis* e *trans* da diidrocarvona (Tabela 5.1, exp. 1). Nesta reação, apenas 0.2% m/m de catalisador foi utilizado (em relação a massa da mistura total). Este resultado é melhor que o obtido previamente utilizando-se solução homogênea de 1,4-dioxano². Ao final do experimento, o catalisador foi removido do meio reacional, via centrifugação, e deu-se prosseguimento à reação utilizando-se o sobrenadante e nova porção de substrato, mantendo-se as demais condições reacionais. Nenhuma conversão foi observada, o que corrobora a natureza heterogênea do processo.

Com intuito de aumentar a eficiência do catalisador em termos de *turnover number* (TON), a quantidade de substrato foi elevada de 0,45 mmol para 3,00 mmol (Tabela 5.1, exp. 1 vs. exp. 2). Embora o valor de TON atingido tenha sido aproximadamente 6 vezes maior, a seletividade para a diidrocarvona diminuiu de maneira significativa, de 84% para 64%. A análise do sobrenadante, via espectrometria de massas, ao final da reação, indicou a presença de subprodutos com altos pontos de ebulição e com fragmentogramas similares ao do óxido de limoneno. Devido à semelhança dos espectros de massas, estes subprodutos são, provavelmente, produtos de oligomerização do óxido de limoneno (dímeros ou trímeros).

Altos valores de TON (6000-13000) foram obtidos com rendimentos de até 81% para a diidrocarvona após a otimização das quantidades de catalisador e de óxido de limoneno utilizados (Tabela 5.1, exps. 3-6). O aldeído **4** e a o diol **5** foram obtidos em pequenas quantidades nestas reações, sendo o diol formado, provavelmente, devido a presença de água residual no sistema. É importante ressaltar que os valores de *turnover frequencies* (TOFs) apresentados na Tabela 5.1 são relevantes apenas para comparações semi-quantitativas, visto que os experimentos apresentaram altos valores de conversão, em apenas 15 minutos de reação (primeira amostragem), mesmo quando efetuadas a 25 °C.

Tendo em vista a avaliação de estabilidade do catalisador, o mesmo foi retirado do meio reacional, por meio de uma etapa de centrifugação, lavado com clorofórmio e reutilizado duas vezes, sem que ocorresse perda significativa de atividade do material catalítico ou da seletividade da reação.

As reações em DMC efetuadas a 40 °C resultaram na formação de diidrocarvona com aproximadamente 90% de rendimento. Até onde temos conhecimento, este é o melhor resultado relatado para este produto. (Tabela 5.1, exps. 7 e 8).

Tabela 5. 1: Isomerização do óxido de limoneno (**1**) utilizando HPW/SiO₂ como catalisador: síntese da diidrocarvona (**2**)^a

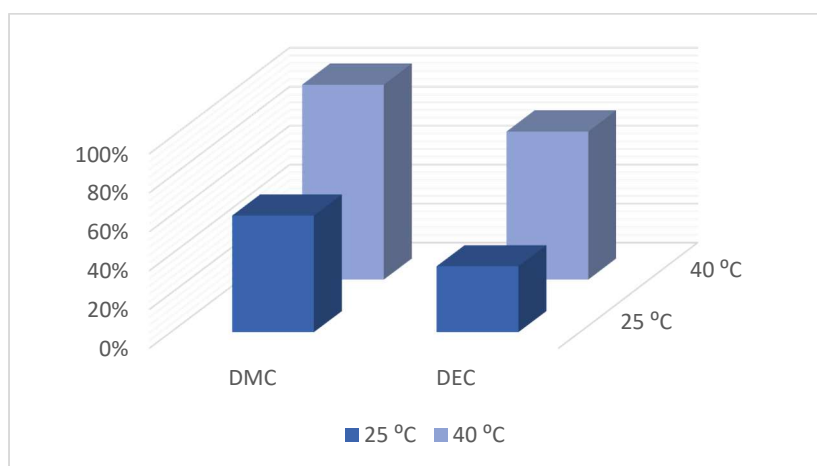
Exp.	1 [mmol]	Catalisador/HPW [mg/μmol]	T [°C]	Tempo [min.]	Conv. [%]	Seletividade [%]				TON ^b	TOF ^c
						2	3	4	5		
Solvente: dimetilcarbonato											
1 ^d	0,45	5/0,35	25	15	100	84	-	8	7	1290	86
2	3,00	5/0,35	25	15	81	64	-	11	14	8570	463
				60	100	64	-	11	14		
3	3,00	1/0,07	25	15	63	62	-	12	10	42500	1800
				60	99	64	-	10	12		
4	1,50	1/0,07	25	15	65	65	-	9	8	20100	928
				60	94	63	-	8	6		
5	0,90	1/0,07	25	15	62	82	-	9	9	12900	514
				60	100	81	-	9	9		
6	0,45	1/0,07	25	15	60	88	-	3	4	6040	257
				60	98	83	-	7	7		
7	0,45	1/0,07	40	15	100	87	-	6	6	6430	429
8	0,45	25/1,75	40	15	100	88	-	2	6	257	27
				300	100	77	9	2	0		
Solvente: dietilcarbonato											
9 ^e	0,45	1/0,07	25	15	34	89	-	0	10	6040	146
				120	94	82	-	6	11		
10	0,45	1/0,07	40	15	76	87	-	5	8	6430	326
				60	100	85	-	7	9		

a: Condições reacionais: óxido de limoneno = 0,45 mmol, dodecano (padrão interno) = 0,30 mmol, volume reacional = 3,00 mL. As conversões e seletividades (baseadas na conversão do óxido de limoneno) foram determinadas por CG. b: TON = (mol de óxido de limoneno convertido)/ (mol de HPW utilizado). c: TOF = (mol de óxido de limoneno convertido)/ (mol de HPW utilizado)X(15min). d: Após o fim da reação o catalisador foi centrifugado e retirado do meio reacional, uma nova porção de substrato foi adicionada ao sobrenadante e após o prosseguimento da reação não foi observada nenhuma conversão adicional. e: Após a reação o catalisador foi centrifugado e lavado com clorofórmio e reutilizado 2 vezes sem perda significativa de atividade.

O DEC é um solvente listado como sustentável e ainda melhor classificado que o DMC em vários aspectos, tendo pontuações próximas a da água¹⁶. Neste trabalho o DEC também foi utilizado como solvente nas reações de isomerização do óxido de limoneno e rendimentos de até 85% para a diidrocarvona foram obtidos (Tabela 5.1, exps. 9 e 10). É importante ressaltar que a conversão do óxido de limoneno foi mais lenta em DEC quando comparada com as reações em DMC (Gráfico 5.1 e Tabela 5.1, exp. 9 vs. exp. 6, exp. 10 vs. exp. 7).

Por conseguinte, ambos solventes carbonatos, dimetilcarbonato e dietilcarbonato, representam alternativas eficientes para os solventes tóxicos 1,4-dioxano, diclorometano e 1,2-dicloroetano nas reações de isomerização do óxido de limoneno para obtenção da diidrocarvona, na presença de HPW como catalisador heterogêneo.

Gráfico 5.1: Conversão do óxido de limoneno em diferentes temperaturas nos solventes DEC e DMC^a



a: Condições reacionais: 0,45 mmol de óxido de limoneno, 1 mg de HPW/SiO₂ (0.07 μmol de HPW), volume total = 3,0 mL. Resultados referentes a 15 minutos de reação. Dados correspondentes aos experimentos 6, 7, 9 e 10 da Tabela 5.1,.

Ademais, observou-se que quando a mistura reacional permanecia em contato com o catalisador por pelo menos 5 horas, a 40 °C, outro produto de isomerização era formado, na medida em que a diidrocarvona era consumida. Este produto foi identificado por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e no Cromatógrafo a Gás Acoplado ao Espectrômetro de Massas

(CG-MS) como sendo a carvenona (**3**). A carvenona é um composto natural de alto valor agregado, encontrado no óleo de alcarávia (também conhecido como óleo essencial de cominho) e é utilizada na formulação de sabonetes e perfumes (Figura 5.4)¹⁷.

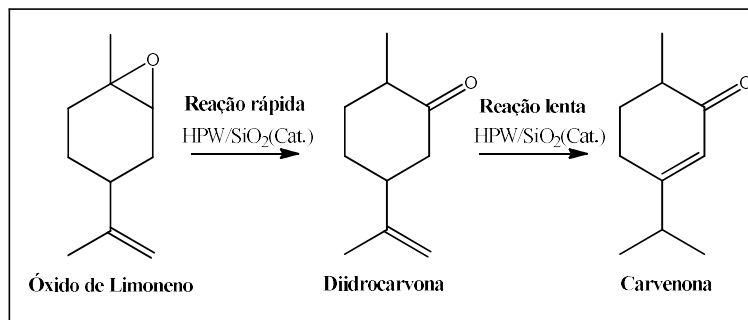
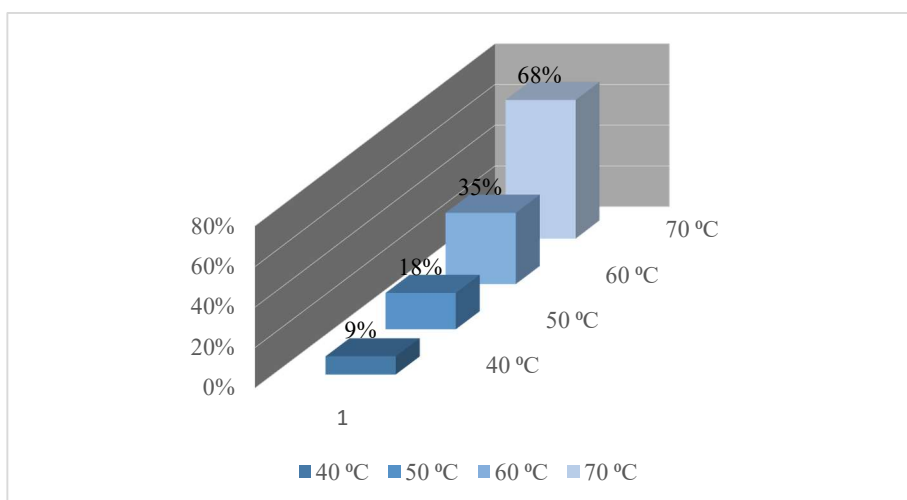


Figura 5. 4: Produtos principais obtidos na reação de isomerização do óxido de limoneno na presença do catalisador HPW/SiO₂.

Síntese da carvenona

Neste trabalho foi possível observar que a seletividade para a carvenona é fortemente dependente da temperatura da reação. O rendimento para a carvenona após 5 horas de reação foi de 9% a 40 °C (Tabela 5.1, exp. 8), 18% a 50 °C, 35% a 60 °C e 68% a 70 °C (Gráfico 5.2 e Tabela 5.2, exps. 1-3). Mantendo-se a mistura reacional em contato com o catalisador durante 10 horas, sob temperatura constante de 70 °C, foi possível obter 84% de rendimento para a carvenona com 6% de diidrocarvona remanescente (Tabela 5.2, exp. 3).

Gráfico 5.2: Rendimentos obtidos para a carvenona em dimetilcarbonato sob diferentes temperaturas^a



a: Condições reacionais: 0,45 mmol de óxido de limoneno, 25 mg de HPW/SiO₂ (1,75 μmol de HPW), volume total = 3,0 mL, dimetilcarbonato utilizado como solvente. Resultados referentes a 5 horas de reação.

Dados correspondentes aos experimentos 1-3 da Tabela 5.2 e 8 da Tabela 5.1.

Todas as reações apresentadas na Tabela 5.2 resultaram na completa conversão do óxido de limoneno após apenas 15 minutos de experimento, sendo a diidroarvona o produto principal neste tempo reacional. A formação posterior da carvenona foi acompanhada pelo decréscimo gradual da concentração de diidroarvona. É importante ressaltar que a seletividade conjunta para os produtos cetônicos (carvenona e diidroarvona) foi entre 85% a 90% em todas as reações. Então, o processo catalítico consiste em duas etapas consecutivas: a rápida formação da diidroarvona seguida pela lenta isomerização desta para a carvenona, sendo que ambas as etapas são catalisadas pelo HPW (Figura 5.4).

Os resultados obtidos mostraram que a utilização de temperaturas mais elevadas (acima de 60 °C) torna-se imperativa quando o objetivo é a obtenção da carvenona com altos rendimentos. Desta forma, a substituição do DMC se faz necessária para realização de processos em temperaturas ainda mais altas, posto que a temperatura de ebulição deste solvente é de 90 °C. Foram então efetuados experimentos utilizando DEC como solvente, um composto menos volátil do que DMC (temperatura de ebulição = 126 °C). O desempenho catalítico do

HPW/SiO₂ não apresentou diferenças significativas quando as reações foram efetuadas em DMC ou DEC a 70 °C (Tabela 5.2, exps. 3 e 4). A 90 °C em solução de DEC a carvenona foi obtida com 93% de rendimento em apenas 2 horas de experimento e, até onde temos conhecimento, este resultado é o melhor já relatado para este produto (Tabela 5.2, exp. 5).

A velocidade de formação da carvenona, ou seja, da segunda etapa na Figura 5.4, foi estimada e os valores de TOF obtidos estão apresentados na Tabela 5.2. Os valores calculados para a energia de ativação foram de 87 KJ.mol⁻¹ para ambos os solventes, DEC e DMC (na faixa de 40-70 °C para o DMC, e de 70-90 °C para o DEC).

A eficiência dos carbonatos orgânicos como meios reacionais para a obtenção da carvenona, partindo-se do óxido de limoneno, torna-se ainda mais evidente quando comparamos os resultados obtidos nestes solventes com os resultados obtidos em outros meios (Tabela 5.2, exps. 6-9). Em 1,4-dioxano, sob as mesmas condições efetuadas em DEC e DMC, a carvenona não foi detectada após 5 horas de reação (Tabela 5.2, exps. 6 e 7 vs. exps. 3 e 4). Ambos HPW/SiO₂ sólido e HPW dissolvidos foram testados (em quantidades correspondentes) em soluções de 1,4-dioxano, posto que o HPW é solúvel neste solvente.

A formação da carvenona ocorre 3 vezes mais lentamente em 1,2-dicloroetano do que em DMC e em DEC (Tabela 5.2, exps. 8 e 9 vs. exps. 3 e 4). Em todos os experimentos a diidrocarvona foi o produto principal rapidamente formado a partir da isomerização do óxido de limoneno, e, em seguida, a diidrocarvona foi lentamente convertida em carvenona. Os resultados obtidos demonstram que a segunda etapa da reação depende fortemente da natureza do solvente. Por exemplo, a segunda etapa não ocorre em 1,4-dioxano sob as condições utilizadas.

Tabela 5. 2: Separação do *trans*-1,2-óxido de limoneno (**1b**) utilizando HPW/SiO₂ como catalisador: resolução cinética^a

Exp.	Solvente	T (°C)	Tempo (min.)	Conversão (%)	Seletividade (%)		TON ^b	TOF ^c
					2	3		
1	dimetilcarbonato	50	15	100	85	3	257	0,15
			300	100	72	18		
2	dimetilcarbonato	60	15	100	84	4	257	0,30
			300	100	61	35		
3	dimetilcarbonato	70	15	100	66	23	257	1,62
			300	100	20	68		
			600	100	6	84		
4	dietilcarbonato	70	15	100	66	27	257	1,63
			300	100	20	75		
			600	100	11	77		
5	dietilcarbonato	90	15	100	42	46	257	7,88
			120	100	2	93		
6	1,4-dioxano	70	15	100	85	0	257	0
			300	100	86	0		
7 ^d	1,4-dioxano	70	15	100	88	0	257	0
			300	100	88	0		
8	1,2-dicloroetano	70	15	100	83	3	257	0,56
			300	100	51	37		
9	tolueno	70	15	100	81	1	257	0,50
			300	100	46	34		

a: Condições reacionais: óxido de limoneno = 0,45 mmol, dodecano (padrão interno) = 0,30 mmol, catalisador (HPW/SiO₂) = 25 mg (1,75 μmol e HPW), volume reacional = 3,00 mL. As conversões e seletividades foram determinadas por CG. b: TON = (mol de óxido de limoneno convertido)/ (mol de HPW utilizado). c: TOF inicial para formação da carvenona (**3**). d: catalisador HPW homogêneo = 5mg (1,75 μmol)

Os resultados obtidos demonstram que o efeito do solvente na isomerização da diidrocarvona é complexo e não possui uma correlação evidente com a polaridade ou com a basicidade do mesmo. A reação em 1,2-dicloroetano ($\epsilon = 10.4$), o solvente mais polar utilizado neste trabalho, apresentou um resultado similar ao obtido em tolueno ($\epsilon = 2,4$) (Tabela 5.2, exp. 8 vs. exp. 9). Ambos solventes, 1,2-dicloroetano e tolueno, são solventes não básicos. Por outro lado, solventes fracamente básicos e fracamente polares, como o DMC e o DEC ($\epsilon = 3,1$ e $2,8$, respectivamente) mostraram-se muito mais eficientes na síntese da carvenona do que os solventes 1,2-dicloroetano e o tolueno. Além disso, a formação da carvenona não ocorre a 70°C em 1,4-dioxano, um solvente não polar e o mais básico dos solventes estudados. Este resultado pode estar relacionado com o decréscimo da força ácida do catalisador HPW em soluções mais básicas. Estudos mais aprofundados são necessários para a melhor compreensão do efeito do solvente neste processo.

Resolução cinética dos isômeros do óxido de limoneno

A reação de epoxidação do limoneno geralmente resulta em uma mistura praticamente equimolar dos diastereoisômeros *cis* e *trans* do óxido de limoneno. Neste trabalho, foi utilizada uma mistura comercial de óxido de limoneno, com proporção de 43:57 para os isômeros *cis* e *trans*, respectivamente. Os isômeros apresentam diferentes tempos de retenção no cromatógrafo a gás nas condições utilizadas, assim como os isômeros *cis* e *trans* da diidrocarvona. Desta forma, foi possível observar que havia uma diferença significativa de reatividade entre os isômeros do óxido de limoneno na reação de isomerização que leva a formação dos isômeros correspondentes da diidrocarvona.

Tabela 5. 3: Separação do *trans* óxido de limoneno (**1**) utilizando HPW/SiO₂ como catalisador: síntese da carvenona (**3**)^a

Exp.	Solvente	Tempo (min.)	Conversão (%)		Composição de 1 remanescente 1b trans/ 1a cis	Seletividade para 2 (%) 2a trans/2b cis
			1a cis	1b trans		
1	DMC	10	100	15	100/0	91 (85/15)
		15	100	27	100/0	88 (80/20)
		30	100	51	100/0	85 (65/35)
		60	100	95	100/0	83 (52/48)
		300	100	100	-	76 (47/53)
2 ^b	DMC	30	24	5	61/39	95 (72/28)
		180	78	9	84/16	90 (83/17)
		300	100	20	100/0	85 (82/18)
3	DEC	15	64	3	77/23	89 (89/11)
		25	90	9	92/8	87 (87/13)
		30	100	19	100/0	87 (84/16)
		60	100	52	100/0	84 (67/33)
		120	100	90	100/0	82 (52/48)
4 ^c	DEC	30	100	19	100/0	87 (84/16)
		150	100	20	100/0	87 (84/16)

a: Condições reacionais: óxido de limoneno (**1**) (mistura comercial dos isômeros *cis* e *trans* na proporção 43/57) = 0.45 mmol, dodecano (padrão interno) = 0.30 mmol, catalisador 20%HPW/SiO₂ = 1mg (0.07 μmol de HPW), 25 °C, volume reacional = 3.00 mL. As conversões e seletividades (baseadas em óxido de limoneno convertido) foram determinadas por CG. b: Volume total = 15 mL. c: Após 30 minutos, o catalisador foi filtrado do meio reacional e prosseguiu-se a reação utilizando o sobrenadante e nenhuma conversão adicional foi observada.

A reatividade maior do *cis*-1,2-óxido de limoneno, comparada com a reatividade do respectivo isômero *trans*, pode ser explicada pela repulsão entre o orbital p do oxigênio e o orbital σ ligante da ligação C-H na posição 4 do anel. Esta repulsão pode ser minimizada com a formação do estado de transição que leva a formação do carbocátion (Figura 5.5)^{5, 10}.

A diferença de reatividade entre os isômeros do óxido de limoneno, na presença do catalisador HPW/SiO₂, abre a possibilidade de se efetuar uma resolução cinética dos isômeros do óxido de limoneno, (**1a** e **1b**), e ainda viabilizar a síntese estereosseletiva da *trans*-diidrocarvona.

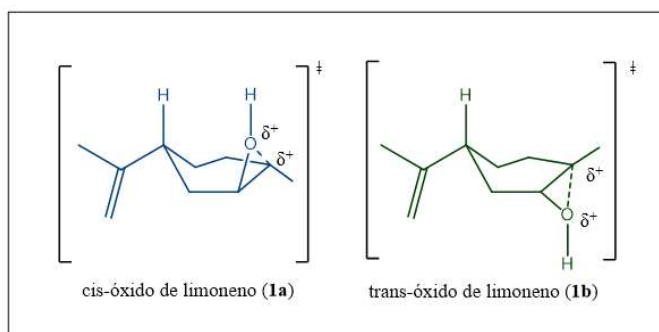


Figura 5.5: Formação dos estados de transição de isomerização dos óxidos *cis* e *trans* do limoneno que levam a formação dos carbocátions precursores das diidrocarvona (*cis* e *trans*).

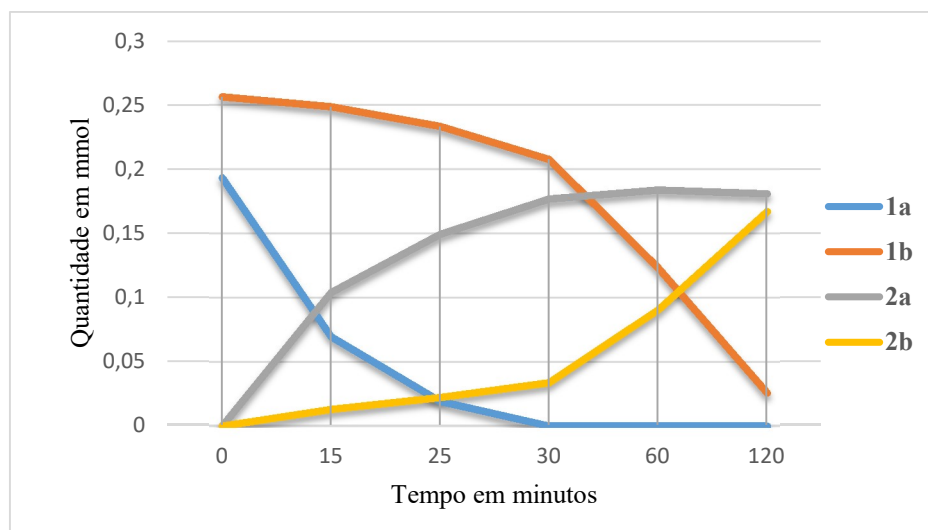
As reações visando a separação cinética de **1** foram efetuadas sob condições ambientes na presença de pequenas quantidades de catalisador HPW/SiO₂ (0,015% de HPW, o que corresponde ao valor de TON de aproximadamente 6500).

Os resultados apresentados na Tabela 5.3 mostram claramente a maior reatividade do isômero *cis* **1a** frente ao isômero *trans* **1b**. Em solução de DMC, a completa conversão de **1a** foi observada após 10 minutos de reação, enquanto apenas 15% de **1b** foi convertido. A diidrocarvona **2** foi formada com 91% de quimiosseletividade, sendo que 85% de toda a diidrocarvona formada correspondia ao isômero *trans* **2a**. Ademais, todo o óxido de limoneno remanescente constituía-se exclusivamente do isômero *trans* **1b**. No entanto, nas condições

reacionais utilizadas, a reatividade do isômero *trans* ainda era muito elevada para que a remoção do catalisador do meio reacional fosse efetuada em tempo hábil sem a ocorrência de nenhuma conversão adicional do isômero *trans* **1b**. Em apenas 15 minutos de experimento, 27% do *trans*-óxido de limoneno já havia sido convertido para *cis*- diidrocarvona, resultando na diminuição da pureza isomérica da diidrocarvona obtida (Tabela 5.3, exp.1).

A velocidade da reação pode ser diminuída sob temperaturas mais baixas, porém isto resultaria em uma dificuldade técnica relacionada com a separação do catalisador em baixas temperaturas (centrifugação ou filtração). Portanto, outro recurso foi utilizado para desacelerar a reação. Em uma solução 5 vezes mais diluída de DMC, a reação ocorreu mais lentamente e resultou em conversão completa do isômero *cis* do óxido de limoneno em 5 horas, sendo que 80% do isômero *trans* permaneceu sem reagir (Tabela 5.3, exp.2). Neste experimento, a diidrocarvona foi obtida com 85% de quimiosseletividade, sendo que 82% desta correspondia ao isômero *trans*. Outra forma de desacelerar a reação consiste na substituição do solvente DMC pelo DEC (Tabela 5.3, exp. 1 vs. exp. 3).

É importante ressaltar que a resolução cinética dos isômeros *cis* e *trans* do óxido de limoneno em DEC não é apenas tão eficiente quanto em DMC, como também é mais conveniente tecnicamente devido a menor reatividade de ambos isômeros neste solvente. Este fator permite que a remoção do catalisador do meio reacional possa ser efetuada em um tempo hábil (Tabela 5.3, exp. 3 vs. exp. 1). Neste solvente, melhores purezas foram obtidas para o óxido de limoneno remanescente (100% *trans*) e para a diidrocarvona (84% *trans*) após 30 minutos de experimento. Para atingir este resultado é necessário interromper a reação quando a conversão do *trans*-óxido de limoneno ainda é baixa (Gráfico 5.4 e Figura 5.6).

Gráfico 5.4: Quantidades em mmol de **1a**, **1b**, **2a** e **2c** em função do tempo^a

a; *cis*-óxido de limoneno (**1a**), *trans*-óxido de limoneno (**1b**), *trans*-diidrocarvona (**2a**) e *cis*-diidrocarvona (**2b**). Condições reacionais: 0,45 mmol de óxido de limoneno, 1 mg de HPW/SiO₂ (0,7 μmol de HPW), 25 °C, volume total = 3,0 mL, dietilcarbonato utilizado como solvente. Dados referentes aos experimentos 3 da Tabela 5.3.

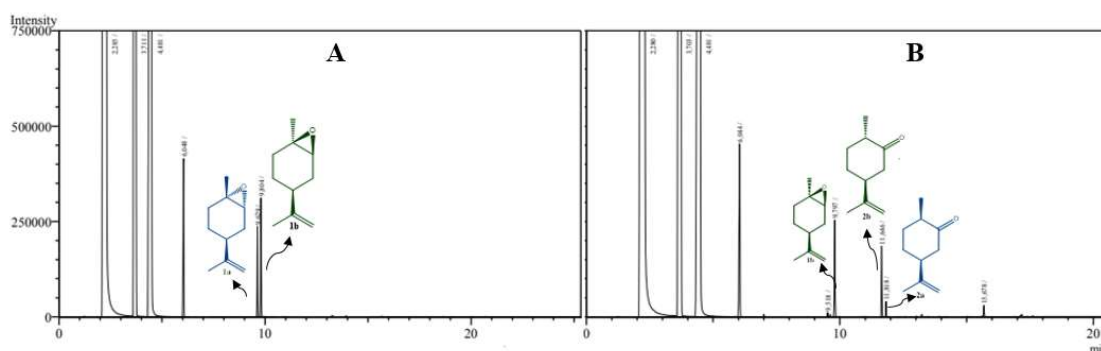


Figura 5. 6: Cromatogramas da mistura reacional do experimento 3 da Tabela 5.3. A= início do experimento. B = após 30 minutos. *Cis*-óxido de limoneno (**1a**), *trans*-óxido de limoneno (**1b**), *cis*-diidrocarvona (**2a**), *trans*-diidrocarvona (**2b**). O pico em 6,0' corresponde ao dodecano, (padrão cromatográfico); 9,5' ao 1-metil-isopropenil-ciclopentil-1-carboxaldeído (**4**) e em 15,6' ao limoneno 1,2-diol (**5**).

O contato mais longo entre a mistura reacional e o catalisador tem como consequência a conversão quase que completa de ambos isômeros. Esta conversão resulta em uma mistura de isômeros da diidrocarvona com proporção semelhante ao do óxido de limoneno inicial. Deve se salientar mais uma vez que, a isomerização do *cis*-óxido de limoneno resulta na formação da *trans*-diidrocarvona, enquanto que a *cis*-diidrocarvona é oriunda da isomerização do *trans*-óxido de limoneno.

Após 30 minutos de experimento (Tabela 5.3, exp.4), a reação em DEC foi interrompida e o catalisador removido do meio reacional via filtração a vácuo. Após este procedimento, utilizando-se o sobrenadante, deu-se prosseguimento à reação por mais 2 horas e nenhuma conversão adicional foi observada, o que corrobora a viabilidade técnica do processo de separação sob as condições dadas, além de indicar a ausência de problemas de lixiviação do material catalítico.

É importante mencionar que recentemente foi relatado que reações de acoplamento entre o óxido de limoneno e o dióxido de carbono resulta na síntese de policarbonatos com propriedades ópticas, térmicas e de dureza interessantes para a indústria. Nestes trabalhos foi observado que a polimerização só ocorre partindo-se do isômero *trans* do óxido de limoneno⁶.⁷ Os isômeros *cis* e *trans* da diidrocarvona apresentam propriedades organolépticas distintas, de forma que possuem valor agregado muito maior quando isolados do que quando presentes em misturas. A *cis*-diidrocarvona apresenta um odor amadeirado enquanto o isômero *trans*, odor de hortelã^{8,18}.

Mecanismo proposto para as reações de isomerização do óxido de limoneno

O mecanismo proposto para as reações de isomerização do óxido de limoneno está representado na Figura 5.7. Inicialmente, o óxido de limoneno sofre uma protonação seguida pela abertura do epóxido e consequente formação do carbocátion terciário **A**. O carbocátion **A** pode então seguir três rotas distintas: 1) pode sofrer hidratação formando o limoneno 1,2-diol (**5**); 2) por meio de um rearranjo formar o carbocátion **C** que, após a perda de um próton forma o 1-metil-isopropenil-ciclopentil-1-carboxaldeído (**4**); 3) pode sofrer uma reação de isomerização com deslocamento de hidrogênio para formar o carbocátion **B** que, por desprotonação forma a diidrocarvona (**2**). A diidrocarvona pode então ser protonada formando o carbocátion **D**. Este então, por desprotonação e isomerização resulta na formação da carvenona (**3**).

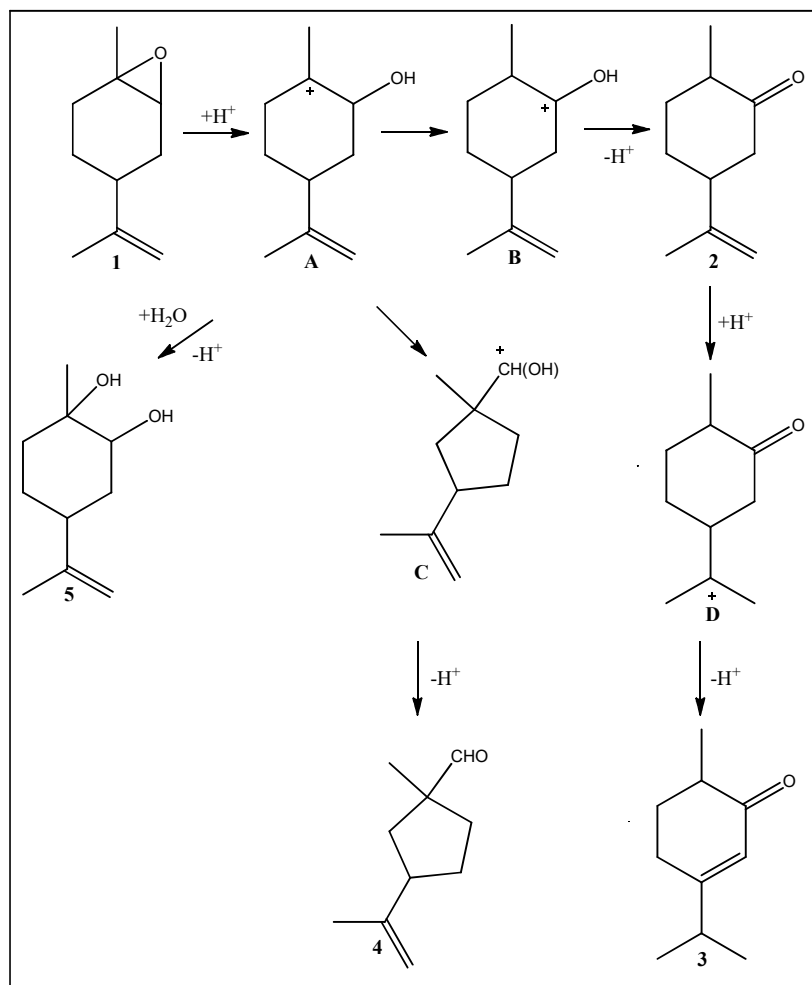


Figura 5. 7: Mecanismo proposto para a síntese da diidrocarvona (**2**), carvenona (**3**), 1-metil-isopropenil-ciclopentil-1-carboxaldeído (**4**) e do limoneno 1,2-diol (**5**), na presença de HPW/SiO₂.

5.4. Conclusões

Os solventes verdes, dietilcarbonato (DEC) e dimetilcarbonato (DMC), mostraram-se como alternativas eficientes para os solventes convencionais e tóxicos utilizados na reação de isomerização do óxido de limoneno. A diidrocarvona e a carvenona, ingredientes de fragrâncias

de alto valor agregado, foram obtidas com rendimentos de até 90% em DEC e em DMC, na presença do catalisador heteropoliácido $H_3PW_{12}O_{40}$ suportado em sílica (HPW/SiO₂). Testes de solubilidade comprovaram que o catalisador utilizado é um material verdadeiramente heterogêneo nas condições reacionais utilizadas.

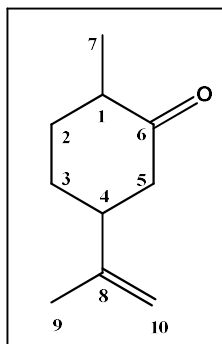
A reação pode ser seletivamente direcionada ou para a diidrocarvona ou para a carvenona por meio da escolha da temperatura utilizada no experimento. Em temperaturas mais baixas (25-60 °C), a diidrocarvona é o produto principal da reação. Já em temperaturas mais altas, a carvenona é o produto principal obtido, sendo esta oriunda da reação de isomerização da diidrocarvona.

A diferença de reatividade entre os isômeros *cis* e *trans* do óxido de limoneno permite que a *trans*-diidrocarvona seja sintetizada de maneira estereosseletiva. O isômero *cis* do óxido de limoneno reage mais rapidamente que o isômero *trans*. Desta forma, é possível obter no mesmo reator a *trans*-diidrocarvona e o *trans*-óxido de limoneno, que podem ser separados por destilação. Os estereoisômeros apresentam valor agregado muito maior quando isolados, do que quando presentes em misturas.

Os processos propostos neste trabalho constituem-se em alternativas mais ecológicas, tecnicamente simples e eficientes, quando comparados com os processos convencionais de isomerização do óxido de limoneno como também de resolução cinética deste substrato natural.

5.5. Dados espectroscópicos dos produtos

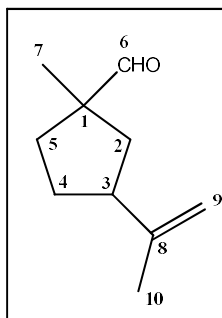
Diidrocarvona (2a e 2b):



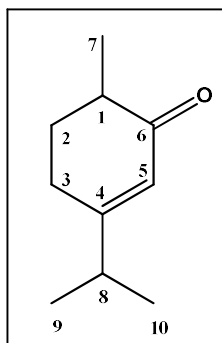
2 (menor tempo de retenção): MS (EI, 70 eV): m/z 67 (100%), 95 (67%), 68 (49%), 82 (42%), 81 (41%), 69 (35%), 109 (35%), 55 (29%), 108 (21%), 108 (21%), 110 (18%), 53 (18%), 79 (14%), 137 (M^+ , 13%), 96 (13%).

2 (maior tempo de retenção): MS (EI, 70 eV): m/z 67 (100%), 95 (80%), 68 (49%), 82 (42%), 69 (34%), 81 (33%), 55 (28%), 109 (25%), 152 (19%), 110 (18%), 96 (17%), 53 (17%), 97 (17%), 79 (15%), 137 (M^+ , 14%).

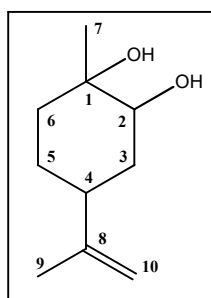
1-metil-3-isopropenilciclopentil-1-carboxaldeído (4):



MS (EI, 70 eV): m/z 81 (100%), 67 (84%), 109 (58%), 55 (55%), 82 (44%), 79 (43%), 93 (41%), 71 (38%), 95 (28%), 123 (28%), 123 (28%), 53 (25%), 69 (24%), 91 (21%), 77 (17%), 119 (16%), 110 (14%), 152 (M^+ , 12%).

Carvenona (3):

MS (EI, 70 eV): m/z 95 (100%), 110 (95%), 152 (M^+ , 41%), 67 (35%), 109 (12%), 68 (9%), 82 (8%), 81 (8%), 110 (8%), 96 (7%). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS), δ =1,09 (d, 3H; C^9H_3 ou $C^{10}H_3$, $j=1,5$ Hz), 1,11 (d, 3H; C^9H_3 ou $C^{10}H_3$, $j=1,5$ Hz), 1,14 (d, 3H; C^7H_3 , $j=6,8$ Hz), 2,08 (m., 1H; C^2HH), 2,29–2,44 (m, 4H; C^1H , C^8H e C^3H_2), 5,85 (s, 1H; C^5H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS), δ =15,25 (C^7), 20,64 (C^9 ou C^{10}), 20,94 (C^9 ou C^{10}), 27,39 (C^3), 31,18 (C^2), 35,62 (C^8), 41,14 (C^1), 123,14 (C^5), 170,94 (C^4) e 202,89 (C^6).

4-isopenil-1-metil-cicloexani-1,2-diol (Limoneno 1,2-diol) (5):

MS (EI, 70 eV): m/z 71 (100%), 67 (57%), 69 (38%), 108 (36%), 82 (29%), 93 (28%) 109 (27%), 55 (27%), 58 (27%), 68 (23%), 81 (21%), 83 (18%), 152 ($M^+ - H_2O$, 13%).

5.6. Referências

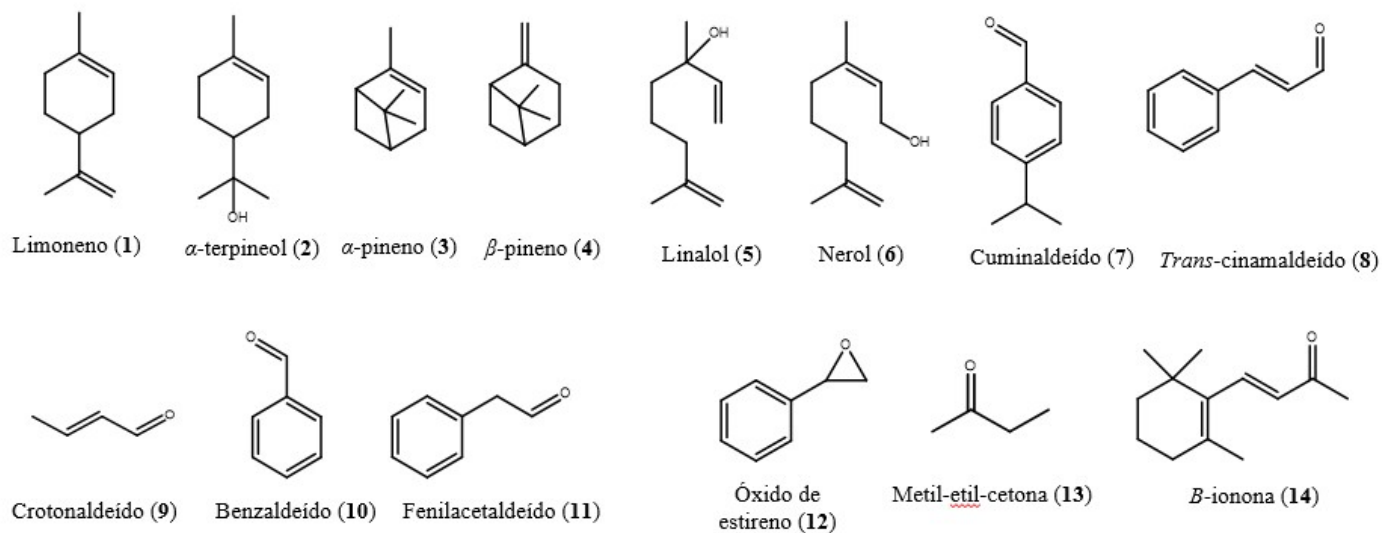
1. Salakhutdinov, N. F.; Barkhash, V. A., Reactivity of terpenes and their analogues in an 'organised medium'. *Russian Chemical Reviews* **1997**, *66* (4), 343-362.
2. Costa, V. V.; Rocha, K. A. D.; Kozhevnikov, I. V.; Kozhevnikova, E. F.; Gusevskaya, E. V., Heteropoly acid catalysts for the synthesis of fragrance compounds from biorenewables: isomerization of limonene oxide. *Catalysis Science & Technology* **2013**, *3* (1), 244-250.
3. Blair, M.; Andrews, P. C.; Fraser, B. H.; Forsyth, C. M.; Junk, P. C.; Massi, M.; Tuck, K. L., Facile methods for the separation of the cis- and trans-diastereomers of limonene 1,2-oxide and convenient routes to diequatorial and diaxial 1,2-diols. *Synthesis* **2007**, (10), 1523-1527.
4. Raptis, C.; Garcia, H.; Stratakis, M., Selective isomerization of epoxides to allylic alcohols catalyzed by TiO₂-supported gold nanoparticles. *Angew Chem Int Ed Engl* **2009**, *48* (17), 3133-6.
5. Ravasio, N.; Zaccheria, F.; Guidotti, M.; Psaro, R., Mono- and Bifunctional Heterogeneous Catalytic Transformation of Terpenes and Terpenoids. *Top. Catal.* **2004**, *27* (1-4), 157-168.
6. Hauenstein, O.; Reiter, M.; Agarwal, S.; Rieger, B.; Greiner, A., Bio-based polycarbonate from limonene oxide and CO₂ with high molecular weight, excellent thermal resistance, hardness and transparency. *Green Chemistry* **2015**; Vol. 18.
7. Hauenstein, O.; Rahman, M. M.; Elsayed, M.; Krause-Rehberg, R.; Agarwal, S.; Abetz, V.; Greiner, A., Biobased Polycarbonate as a Gas Separation Membrane and "Breathing Glass" for Energy Saving Applications. *Advanced Materials Technologies* **2017**, *2* (5), 1700026.
8. Cardenas, C. G.; Din, Z. U. Dihydrocarvone geometric isomers. US4296257A, 1981.
9. Santosh Kumar, S. C.; Manjunatha, J. R.; Srinivas, P.; Bettadaiah, B. K., Eco-friendly kinetic separation of trans-limonene and carvomenthene oxides. *J. Chem. Sci. (Bangalore, India)* **2014**, *126* (3), 875-880.
10. dos Santos, A. G.; de Lima Castro, F.; Jones, J., Jr., A simple method for producing pure (+)-trans-1,2-epoxylimonene. *Synth. Commun.* **1996**, *26* (14), 2651-2656.
11. Leffingwell, J. C.; Shackelford, R. E. Separation of isomeric epoxycyclohexane derivatives and their application. FR2002595, 1969.
12. van der Werf, M. J.; Jongejan, H.; Franssen, M. C. R., Resolution of limonene 1,2-epoxide diastereomers by mercury(II) ions. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (32), 5521-5524.
13. Bettadaiah, B. K.; Srinivas, P., Photo-assisted kinetic resolution of diastereomeric limonene and carvomenthene oxides in methanol in the presence of Lewis acids. *J. Photochem. Photobiol., A* **2004**, *167* (2-3), 137-140.

14. Steiner, D.; Ivison, L.; Goralski, C. T.; Appell, R. B.; Gojkovic, J. R.; Singaram, B., A facile and efficient method for the kinetic separation of commercially available cis- and trans-limonene epoxide. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13* (21), 2359-2363.
15. Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; Robert McElroy, C.; Sherwood, J., Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. *Sustainable Chemical Processes* **2016**, *4* (1), 7.
16. Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F., Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chemistry* **2016**, *18* (13), 3879-3890.
17. Breitmaier, E., *Terpenes : Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*. John Wiley & Sons: 2006.
18. Cardenas, C. G.; Din, Z. U., Process for producing dihydrocarvone geometric isomers. Google Patents: 1981.

Anexo I

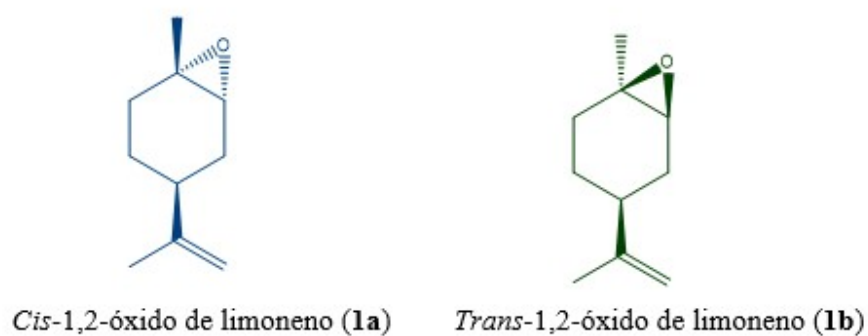
Capítulo III

Substratos utilizados:

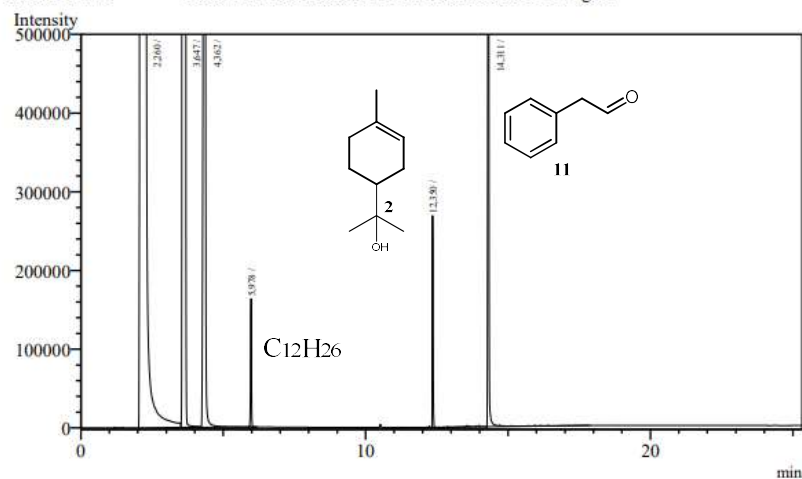


Capítulo IV

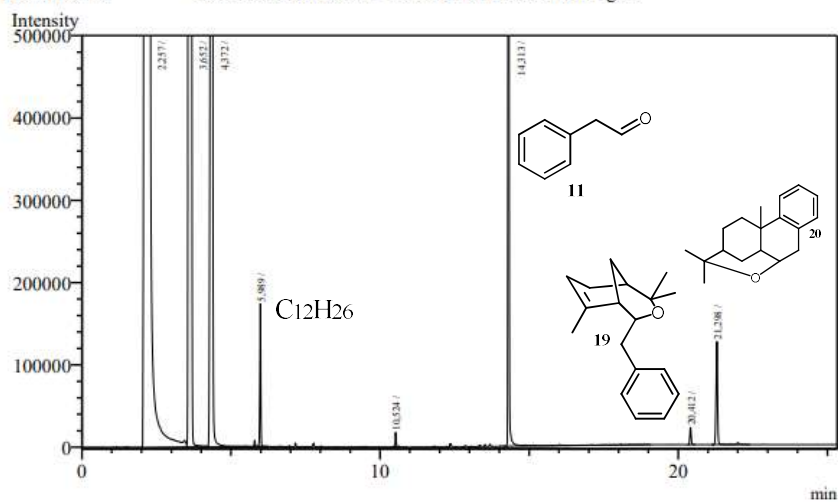
Substratos utilizados:



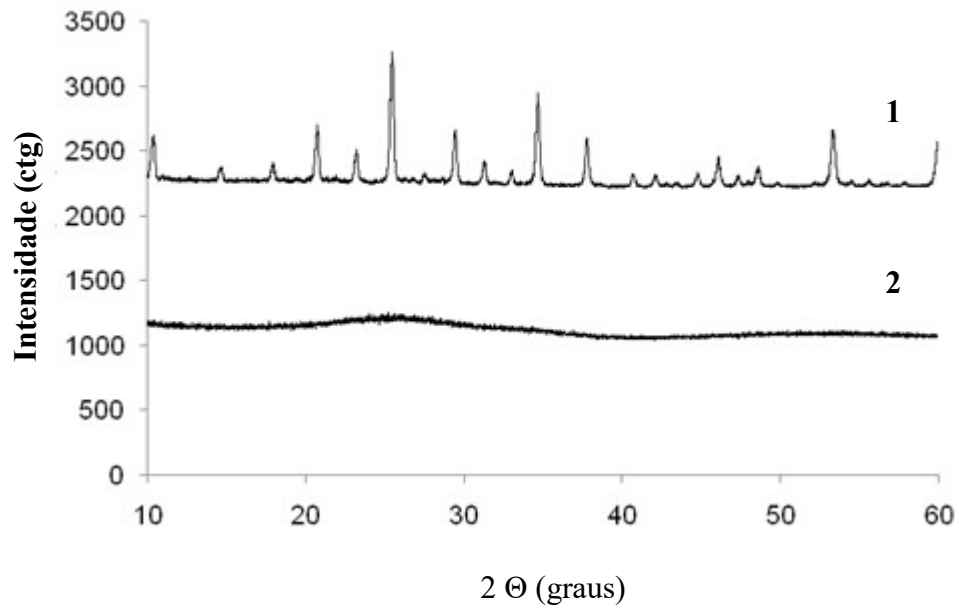
Analysis Date & Time : 14/02/2019 08:45:28
 User Name : Admin
 Vial# : 1
 Sample Name : rafael
 Sample ID :
 Sample Type : Unknown
 Injection Volume : 1,00
 ISTD Amount :
 Data Name : C:\GCsolution\Data\GC4\Rafael Alves\TCC\EXTRAS RAFA\RF58-0'.gcd
 Method Name : C:\GCsolution\Data\GC4\Rafa Cotta\KELLEYMET.gcm



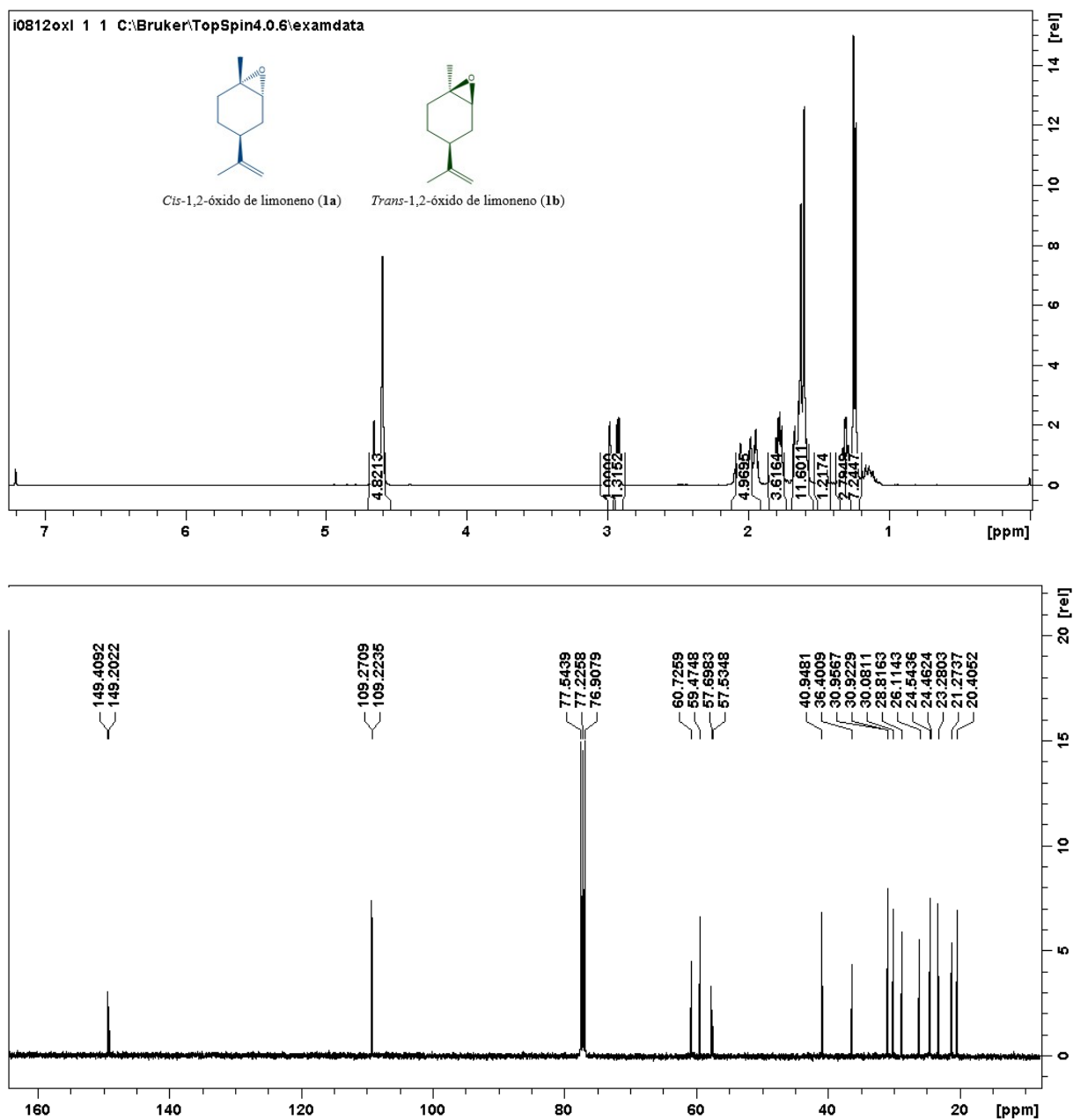
Analysis Date & Time : 14/02/2019 14:31:24
 User Name : Admin
 Vial# : 1
 Sample Name :
 Sample ID :
 Sample Type : Unknown
 Injection Volume : 1,00
 ISTD Amount :
 Data Name : C:\GCsolution\Data\GC4\Rafael Alves\TCC\EXTRAS RAFA\RF58-5h.gcd
 Method Name : C:\GCsolution\Data\GC4\Rafa Cotta\KELLEYMET.gcm



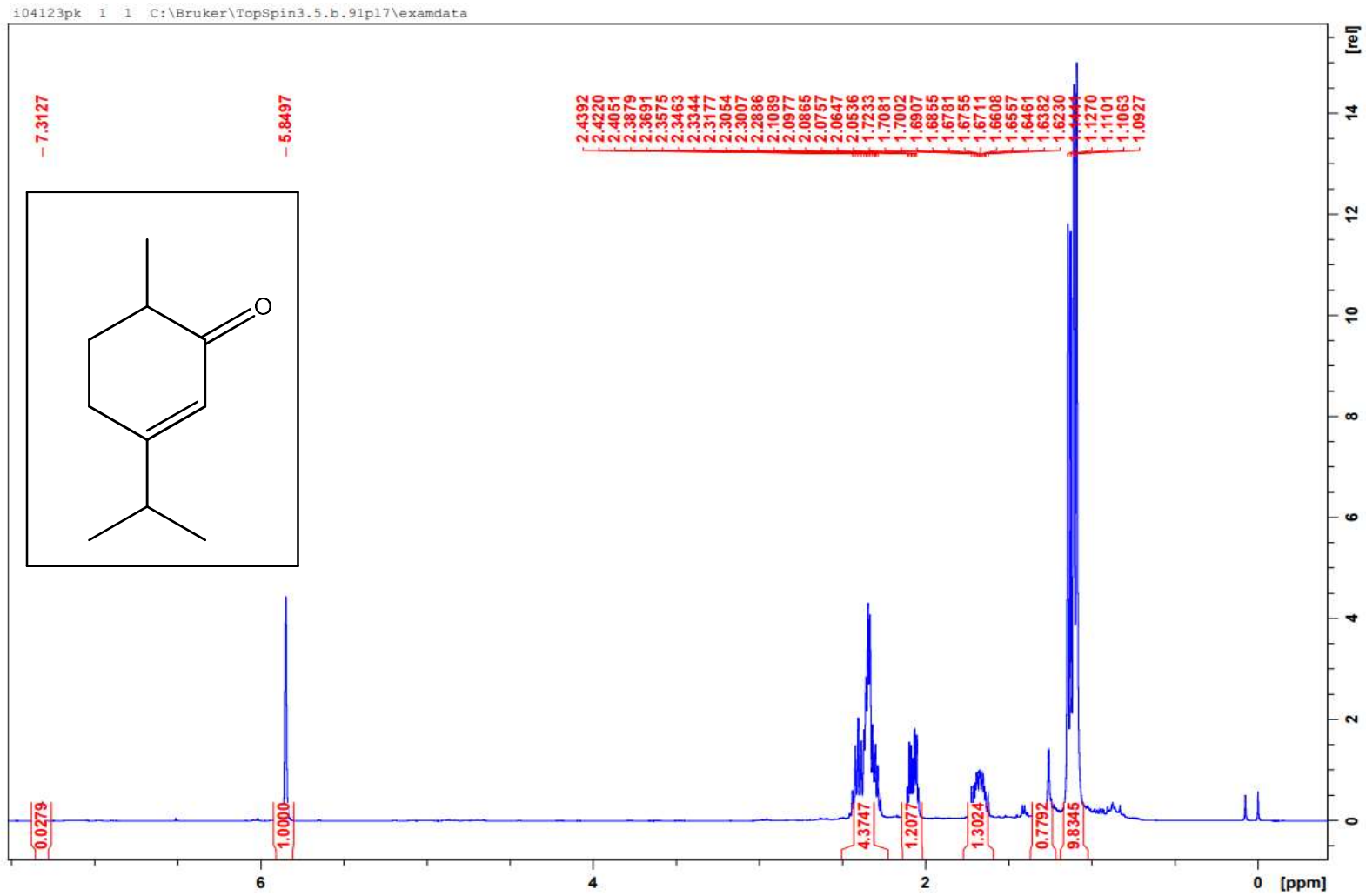
Reação 7 da tabela 3.7 capítulo 3. a) Tempo zero com dodecano (padrão interno), α -terpineol (2) e fenilacetaldeído (11). b) Tempo de 5 horas com dodecano, fenilacetaldeído e produtos heterocíclicos 19 e 20.



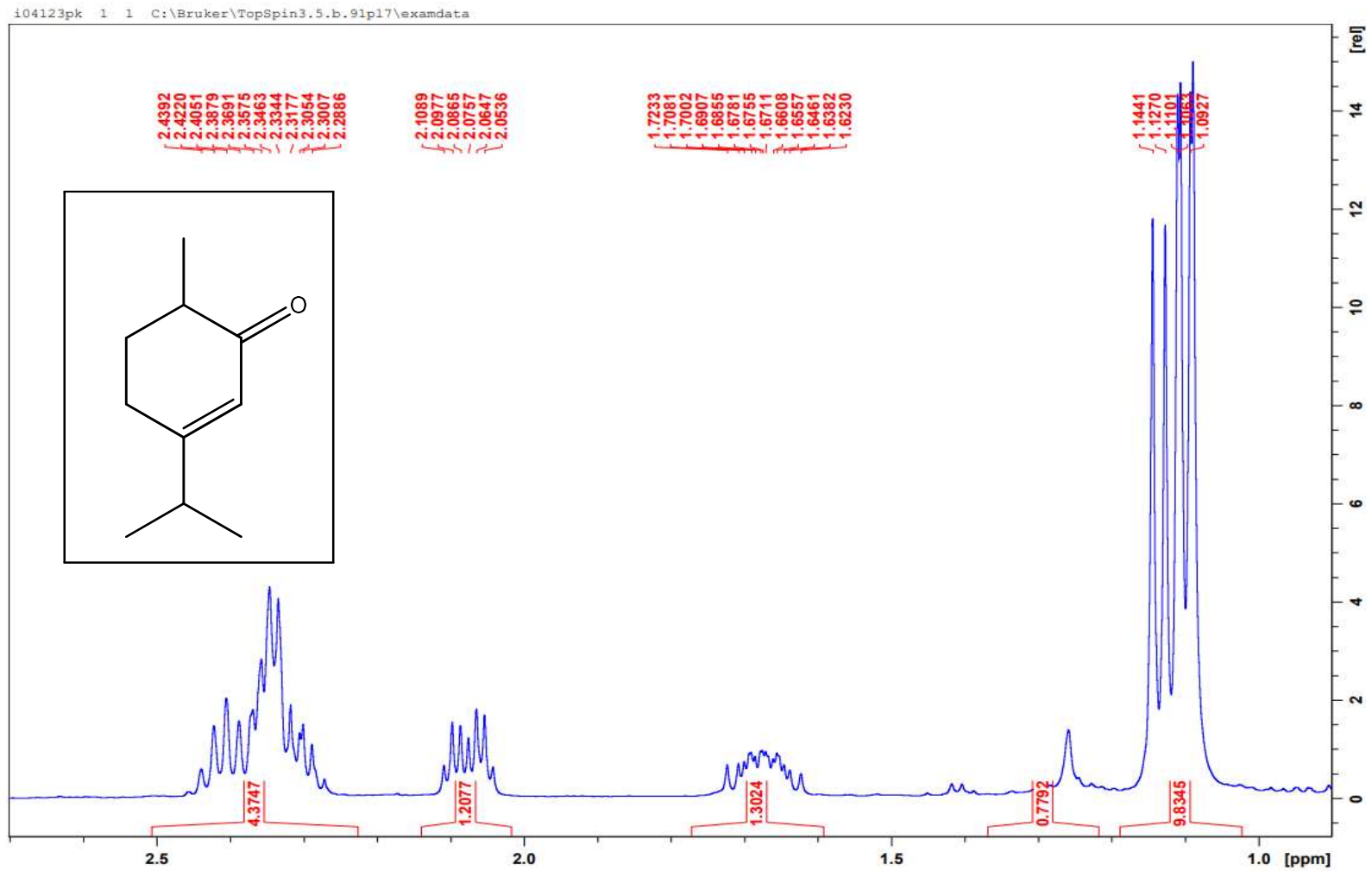
Espectros de DRX $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (1) $20\%\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ (2).



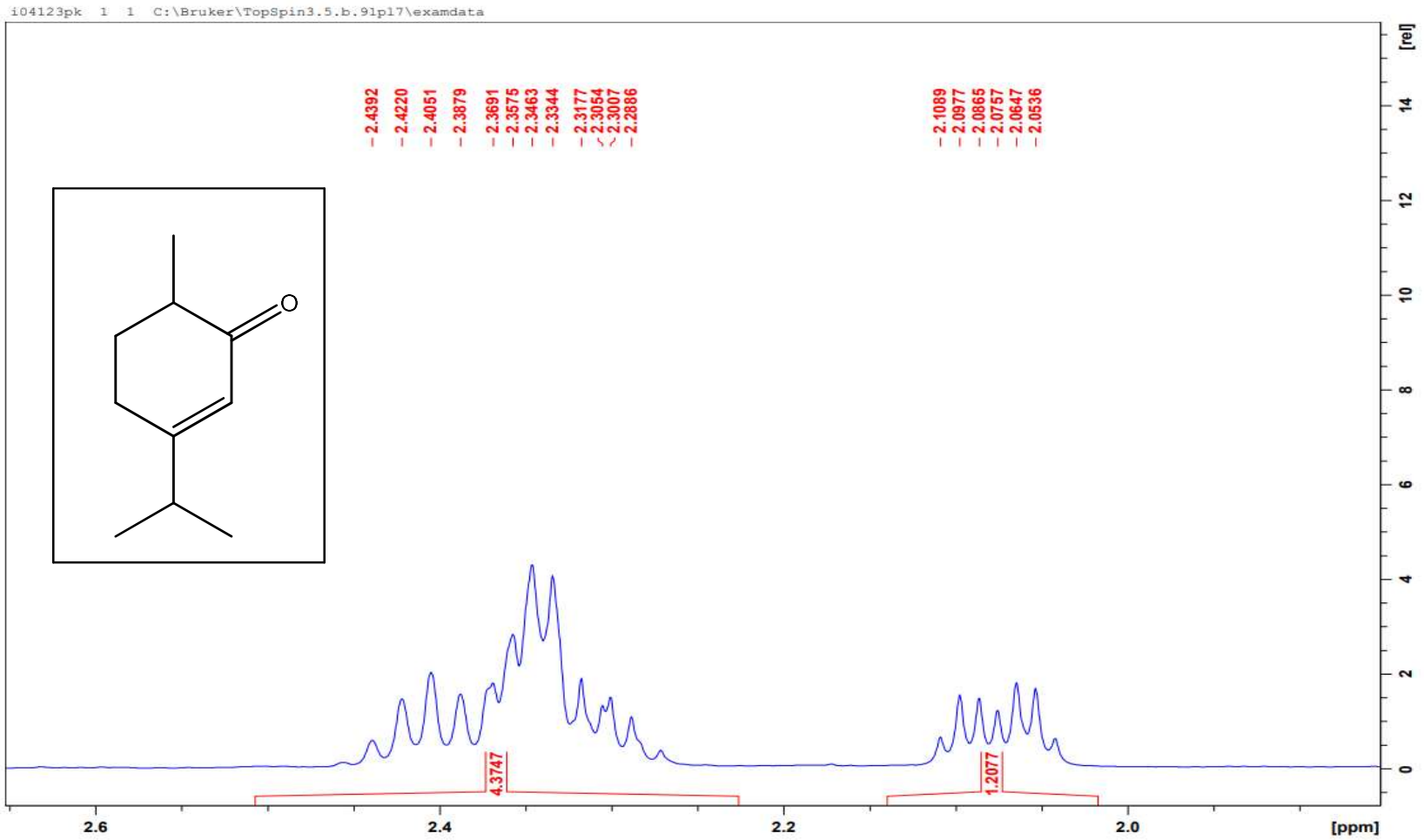
Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para **1a/1b**. (*cis/trans* óxido de limoneno of 43:57).



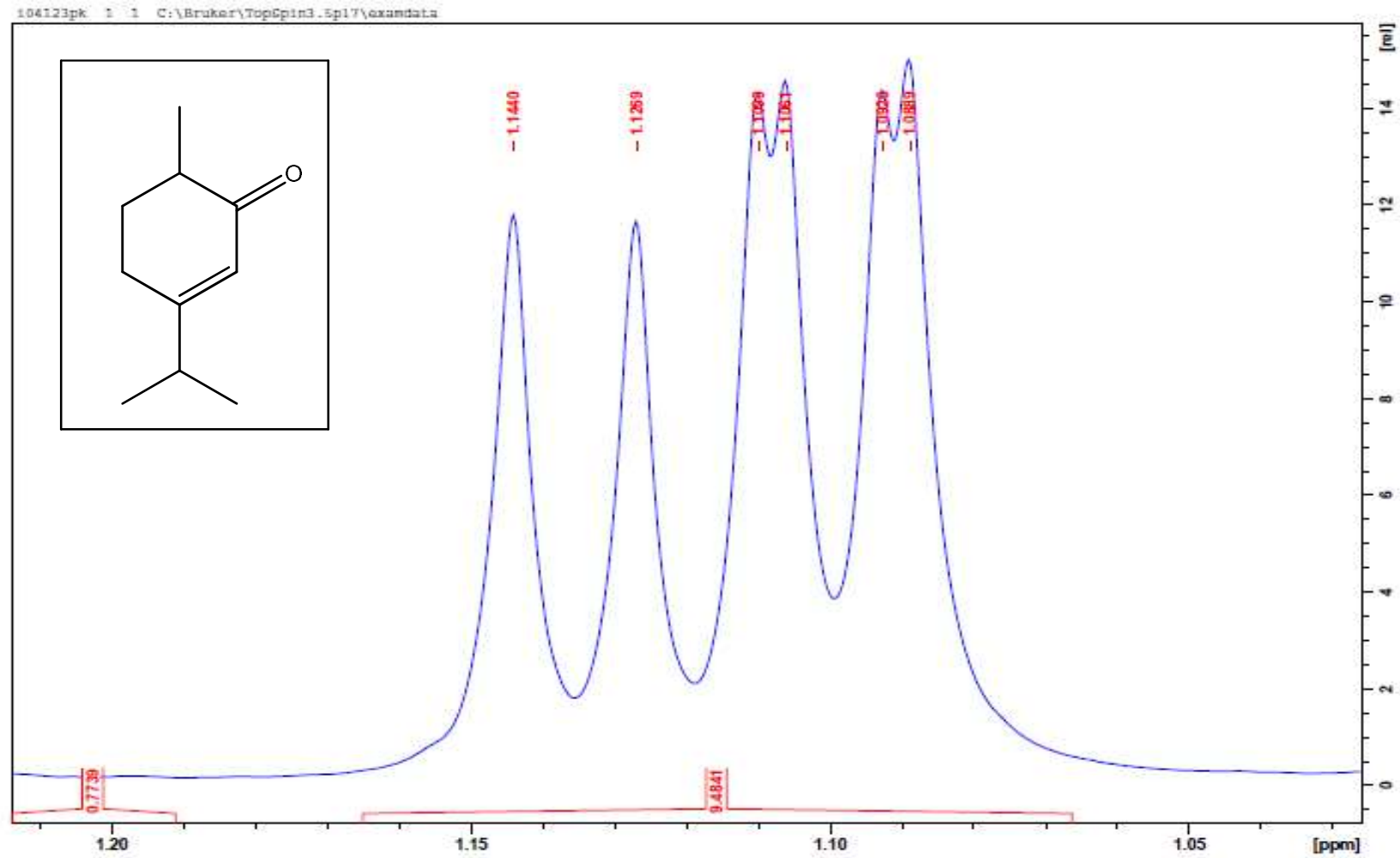
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da Carvenona.



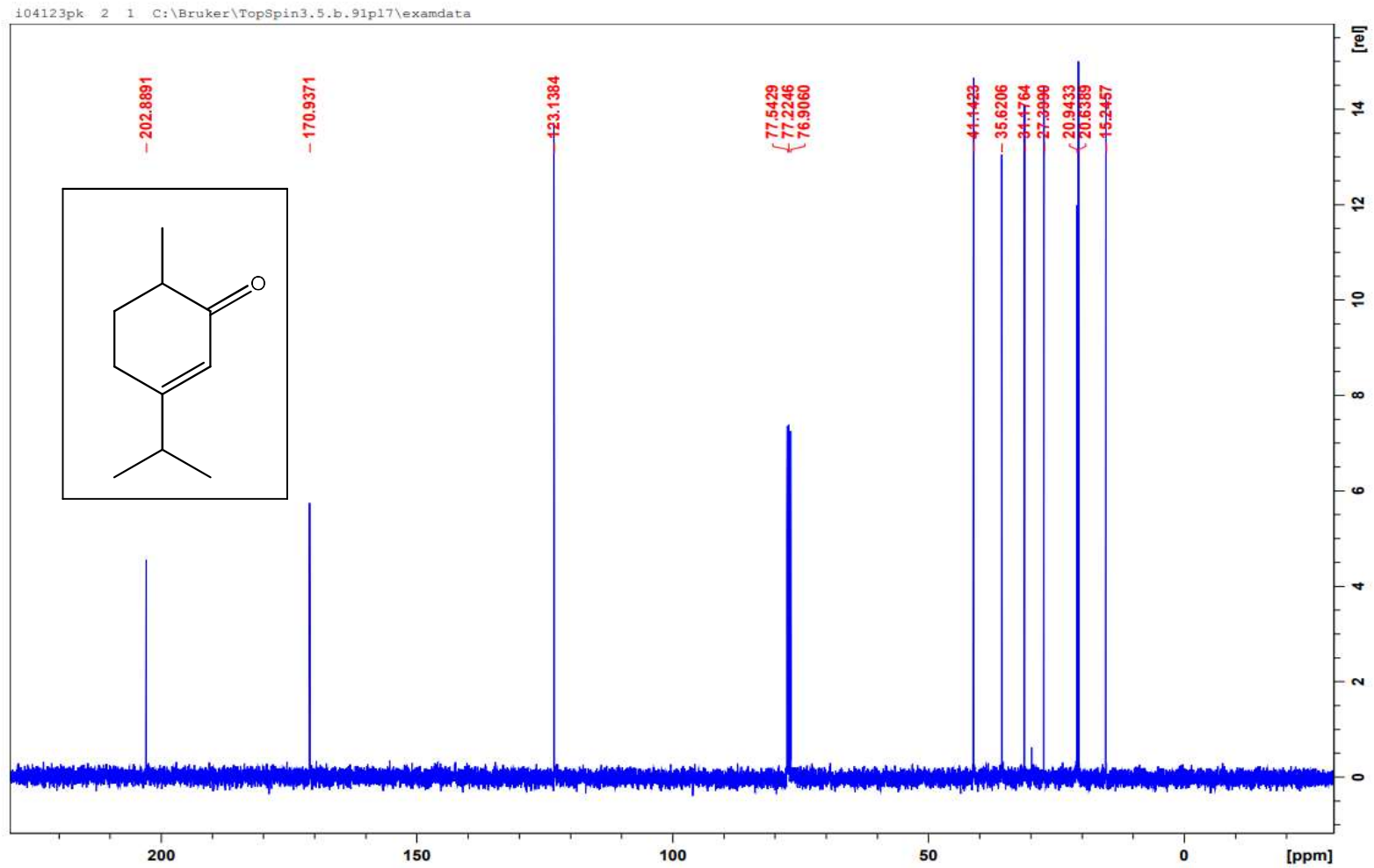
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da Carvenona.



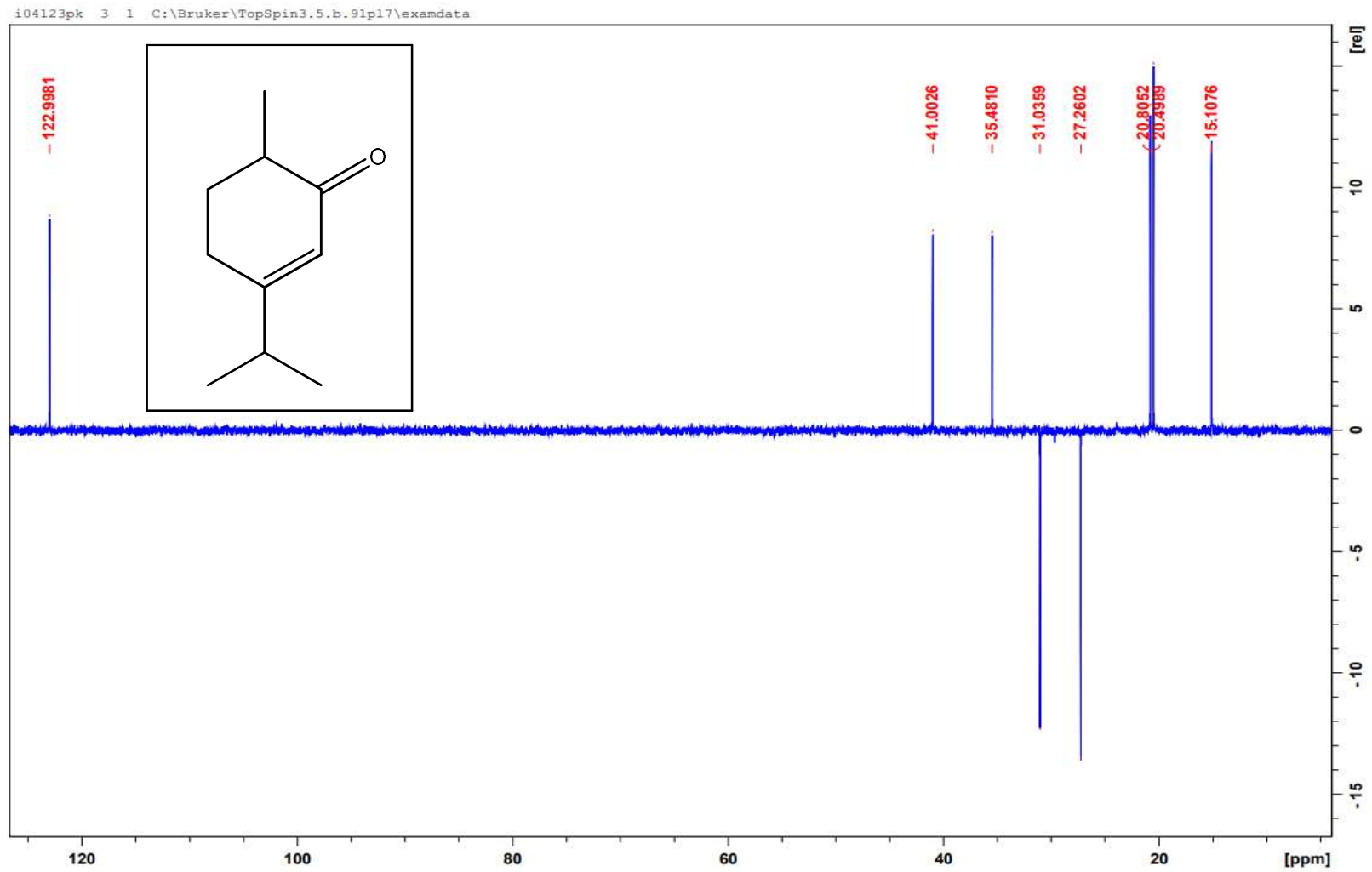
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da Carvenona.



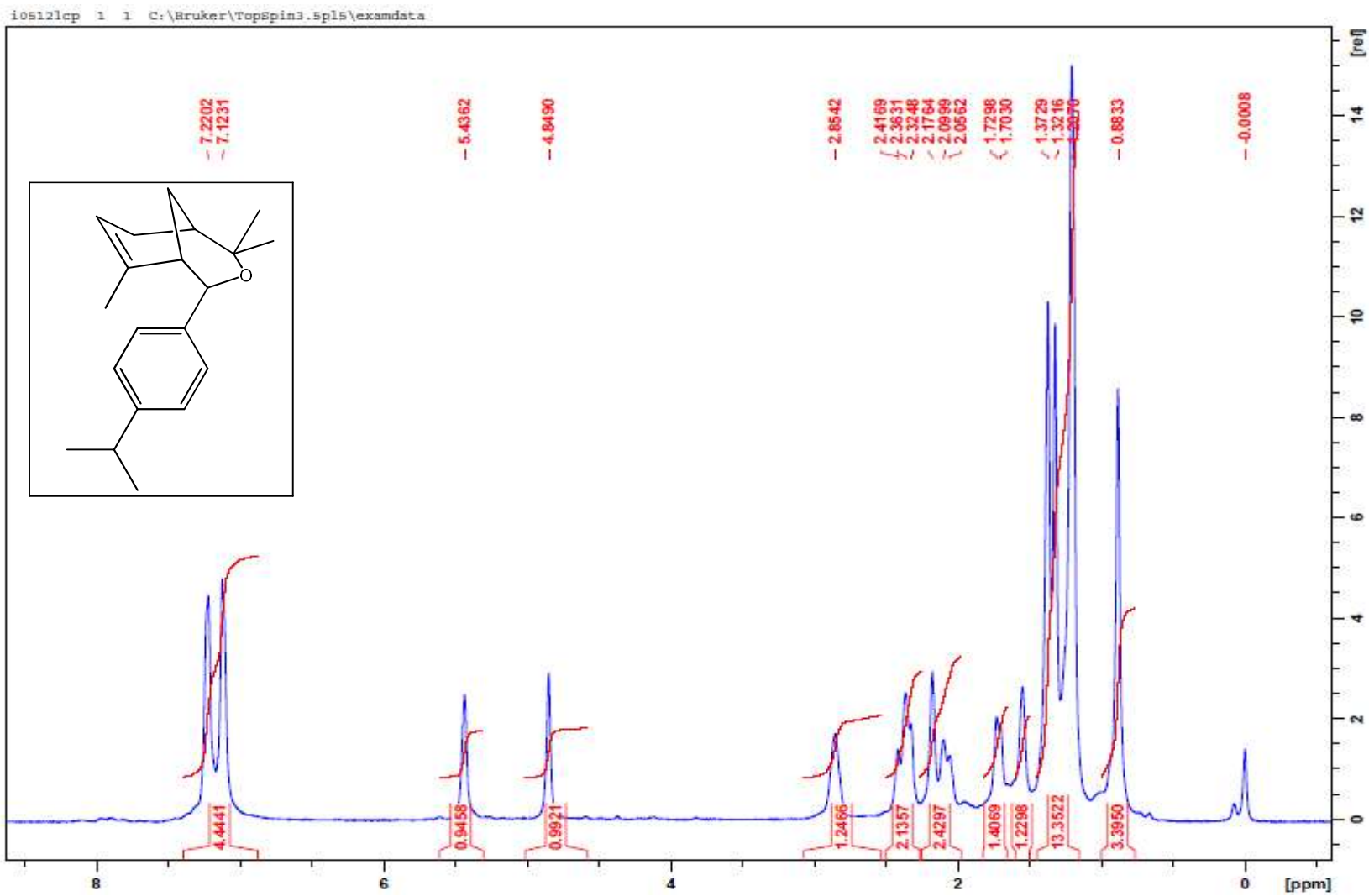
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da Carvenona.



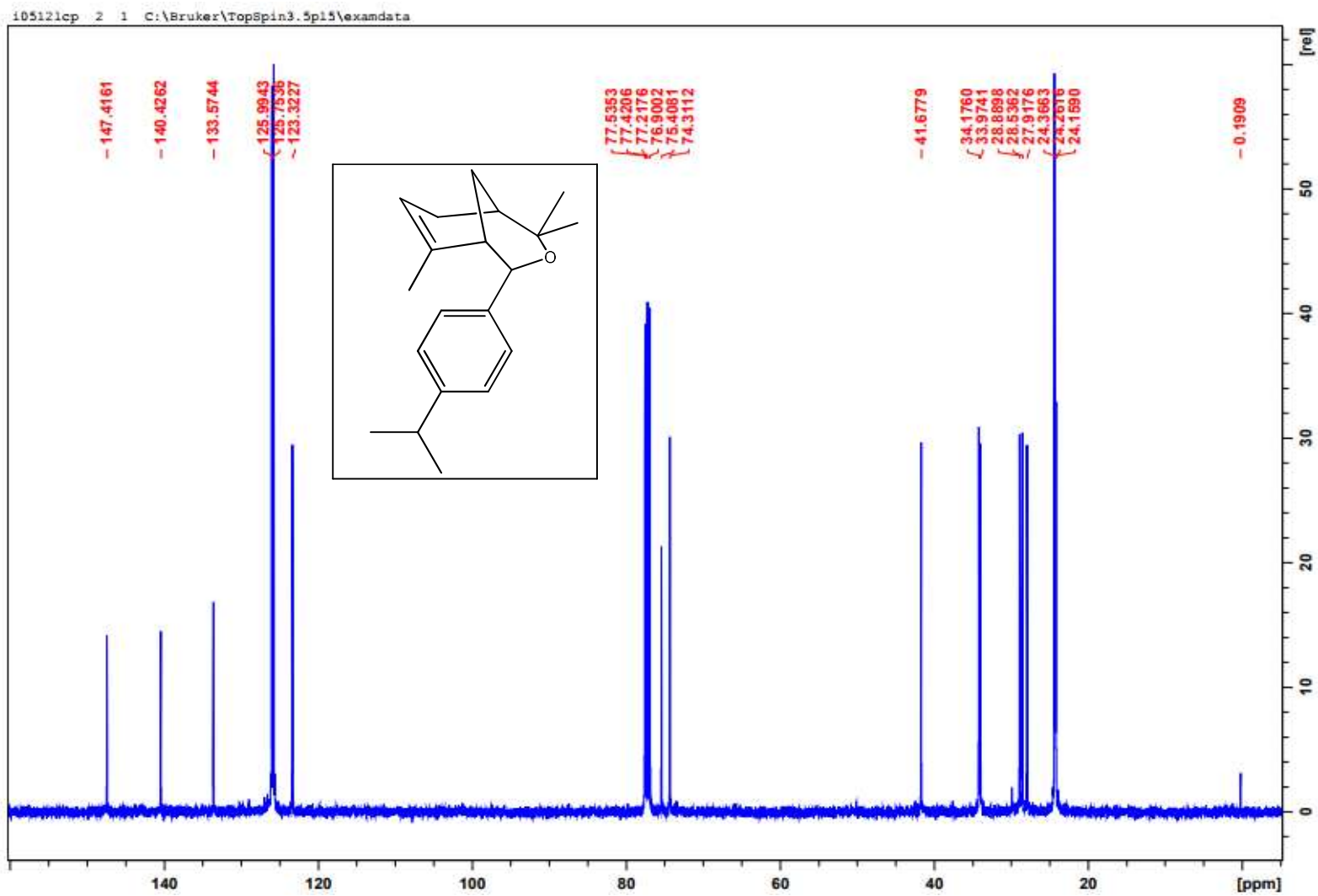
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) da Carvenona.



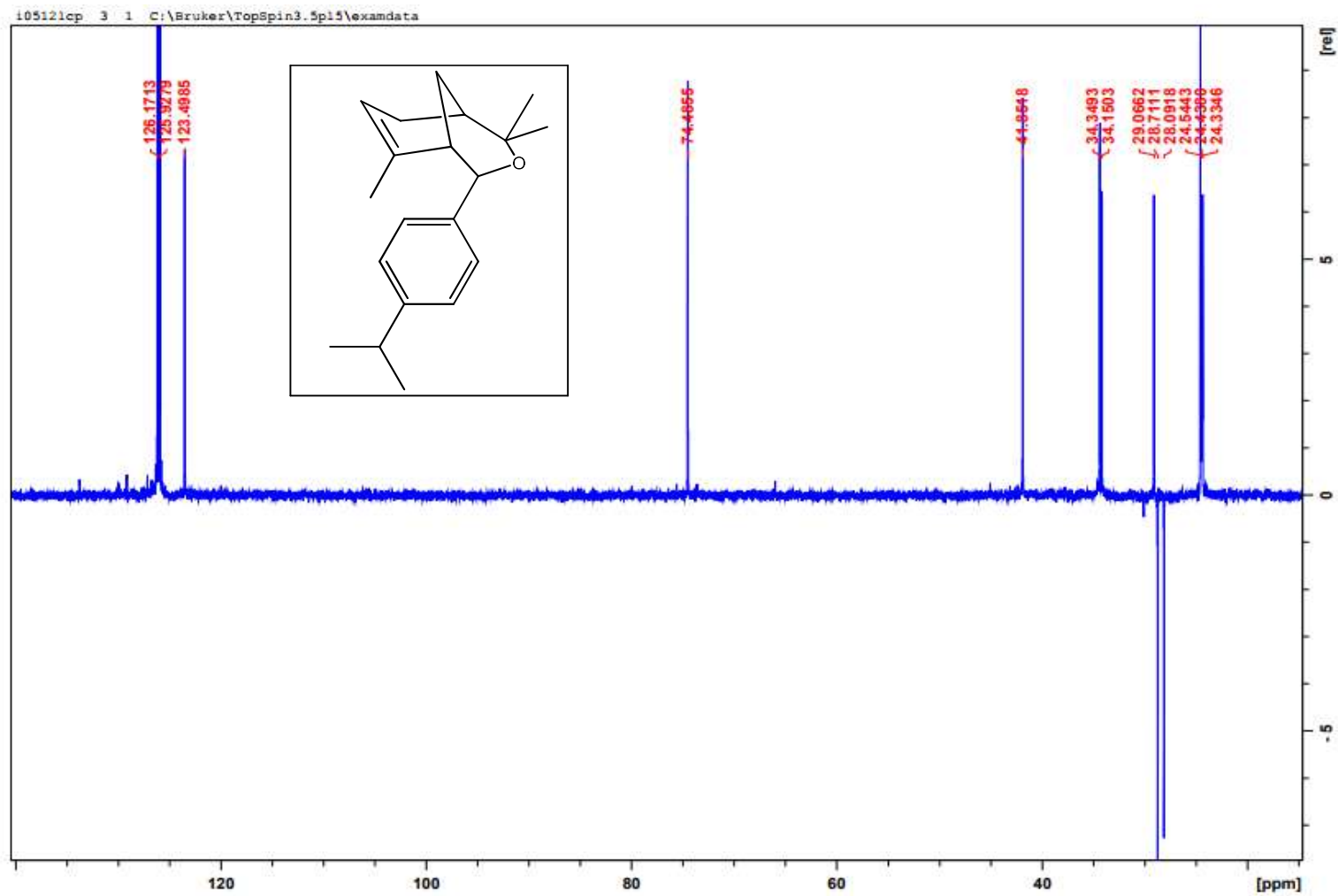
Subespectro de RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz) da **Carvenona**.



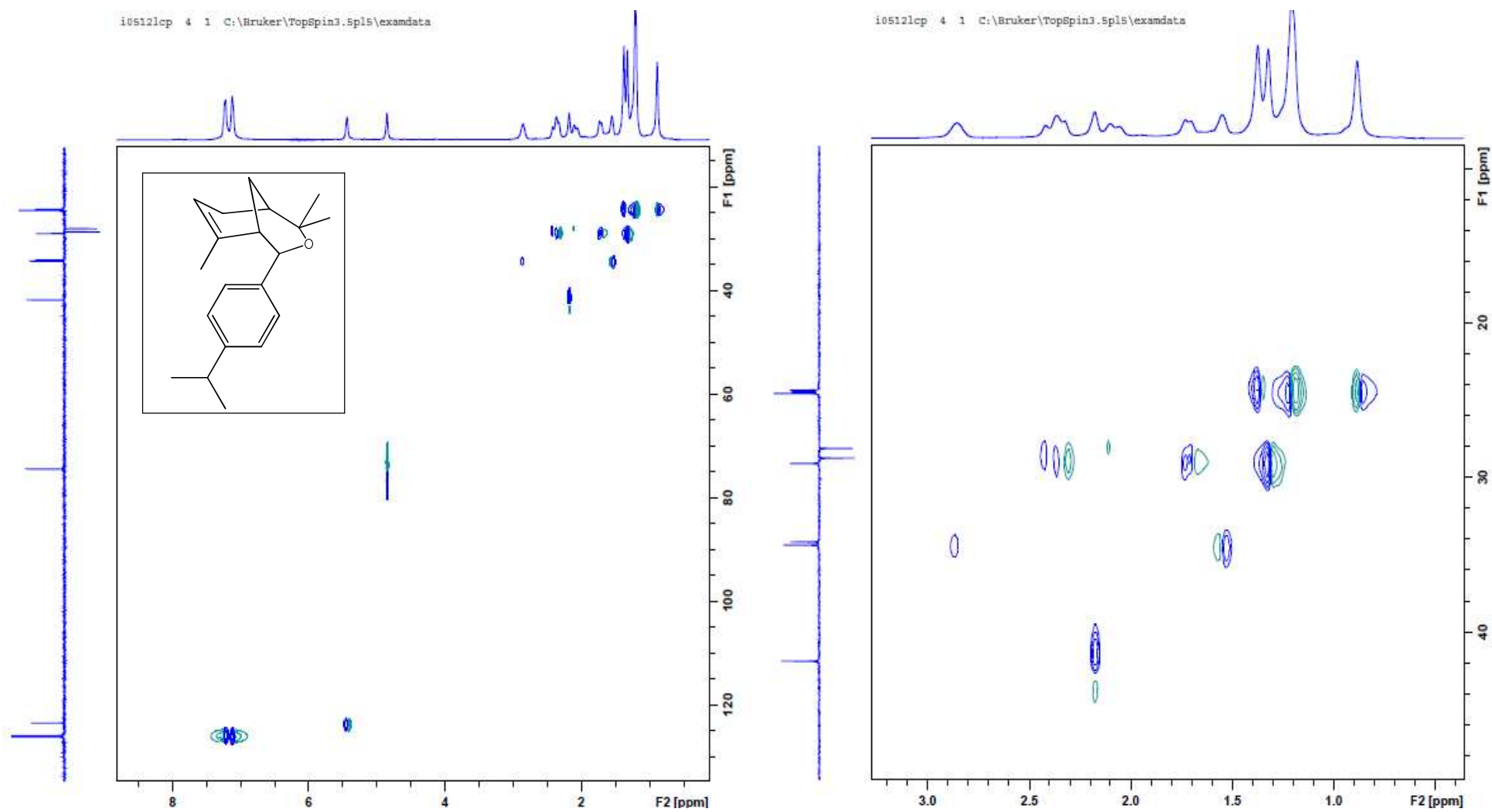
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto heterocíclico 15.



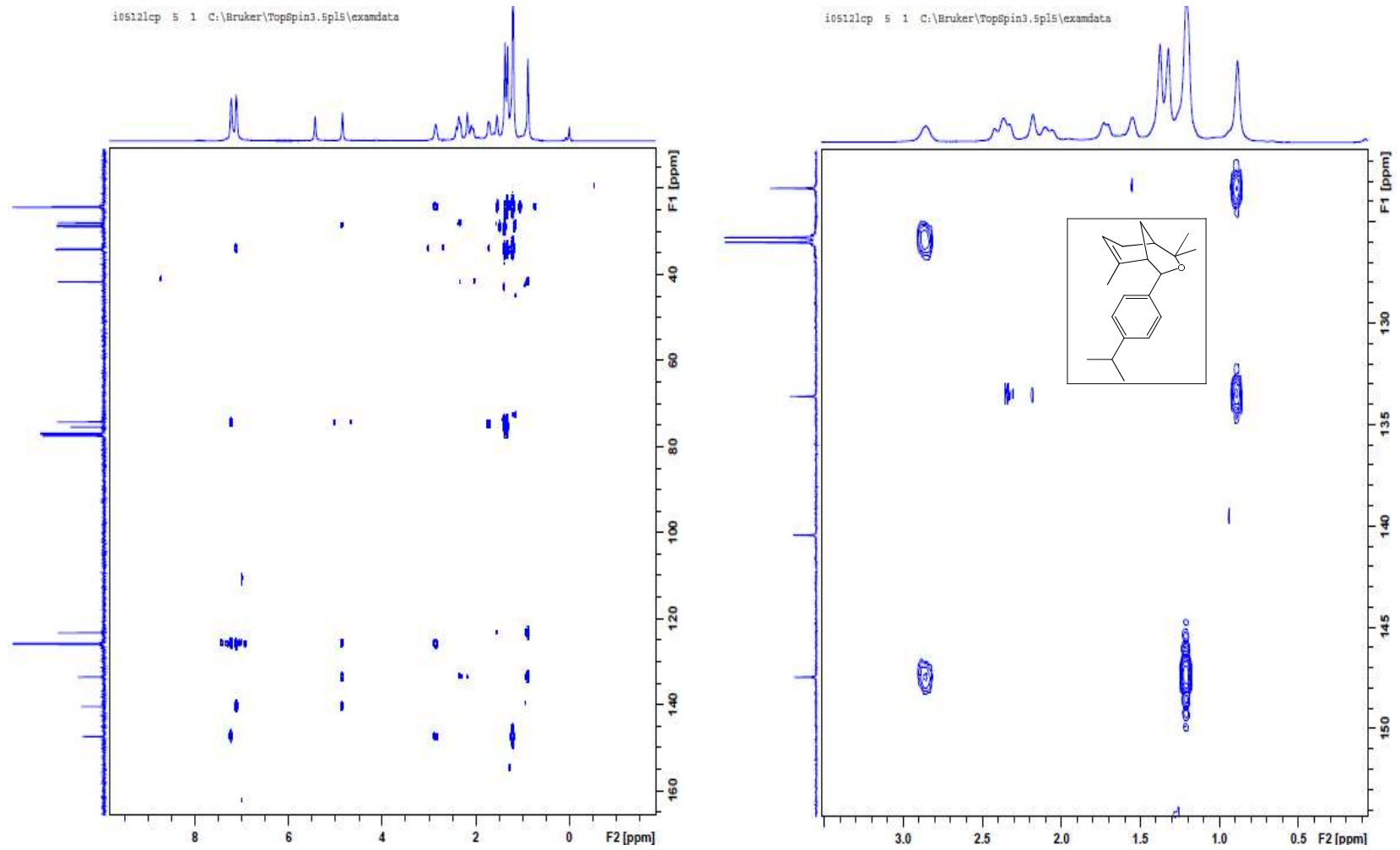
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto heterocíclico 15.



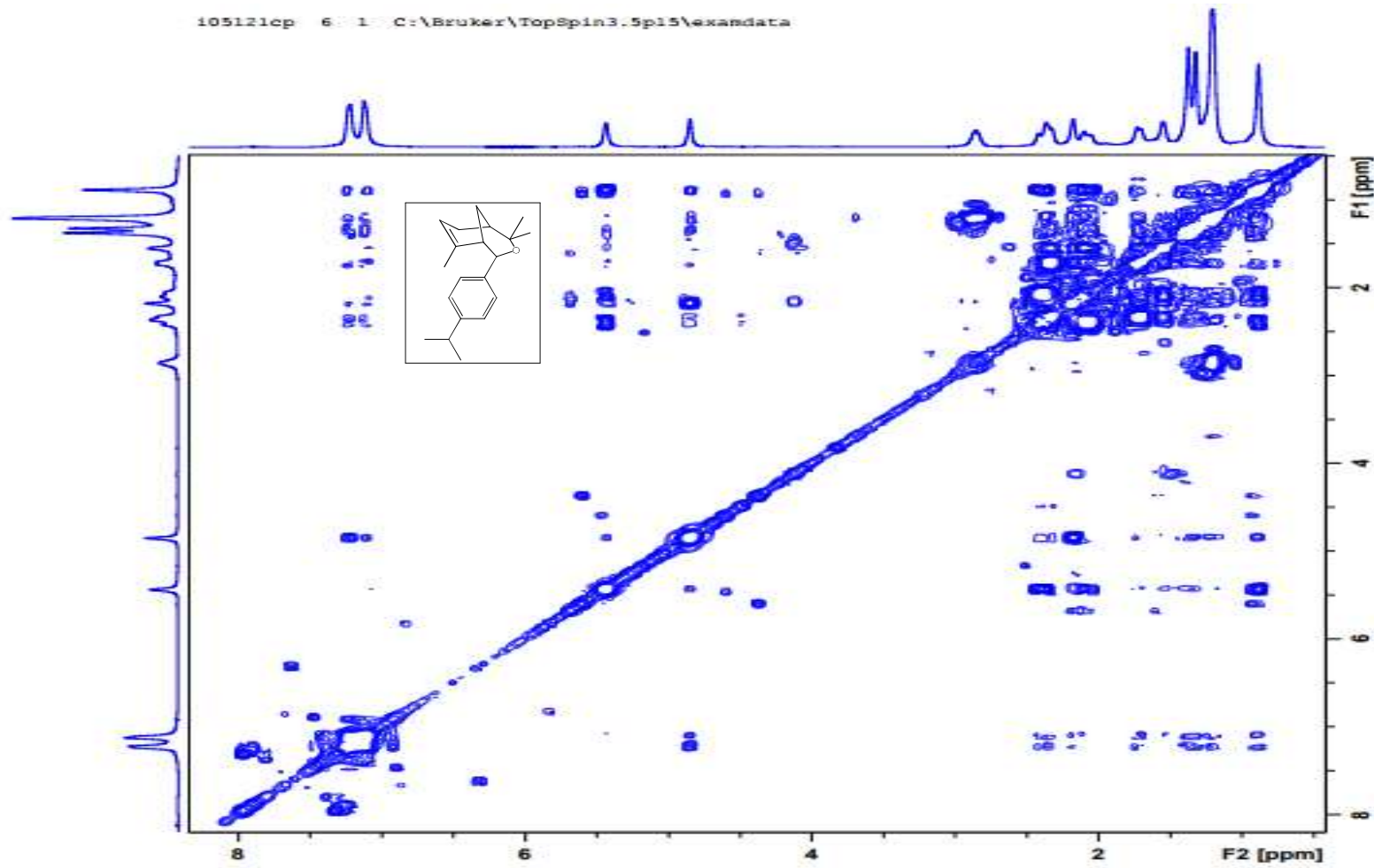
Subespectro de RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 400 MHz) do composto heterocíclico **15**.

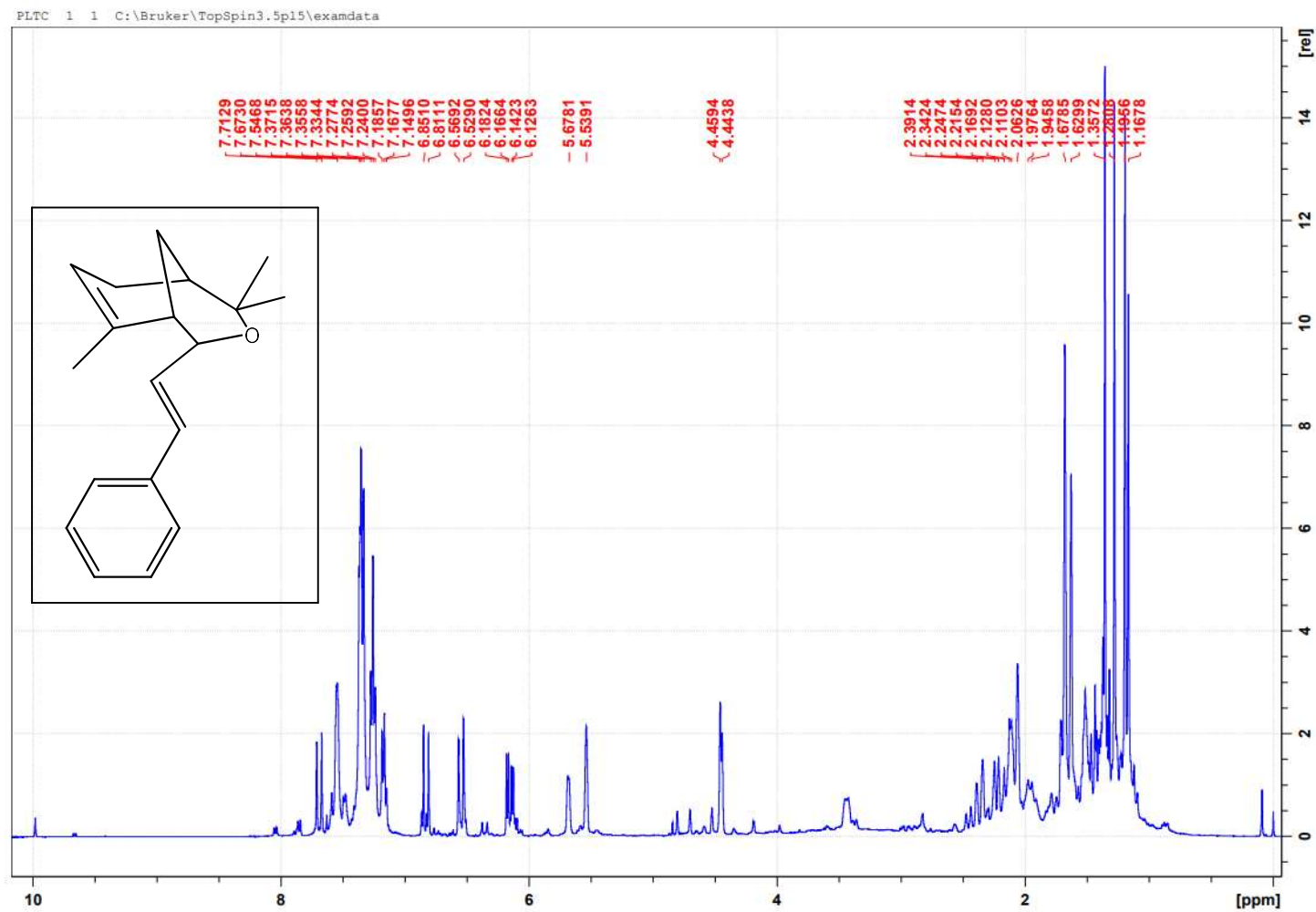


Mapas de contornos de HSQC (CDCl₃, 400 MHz) do composto heterocíclico **15**.

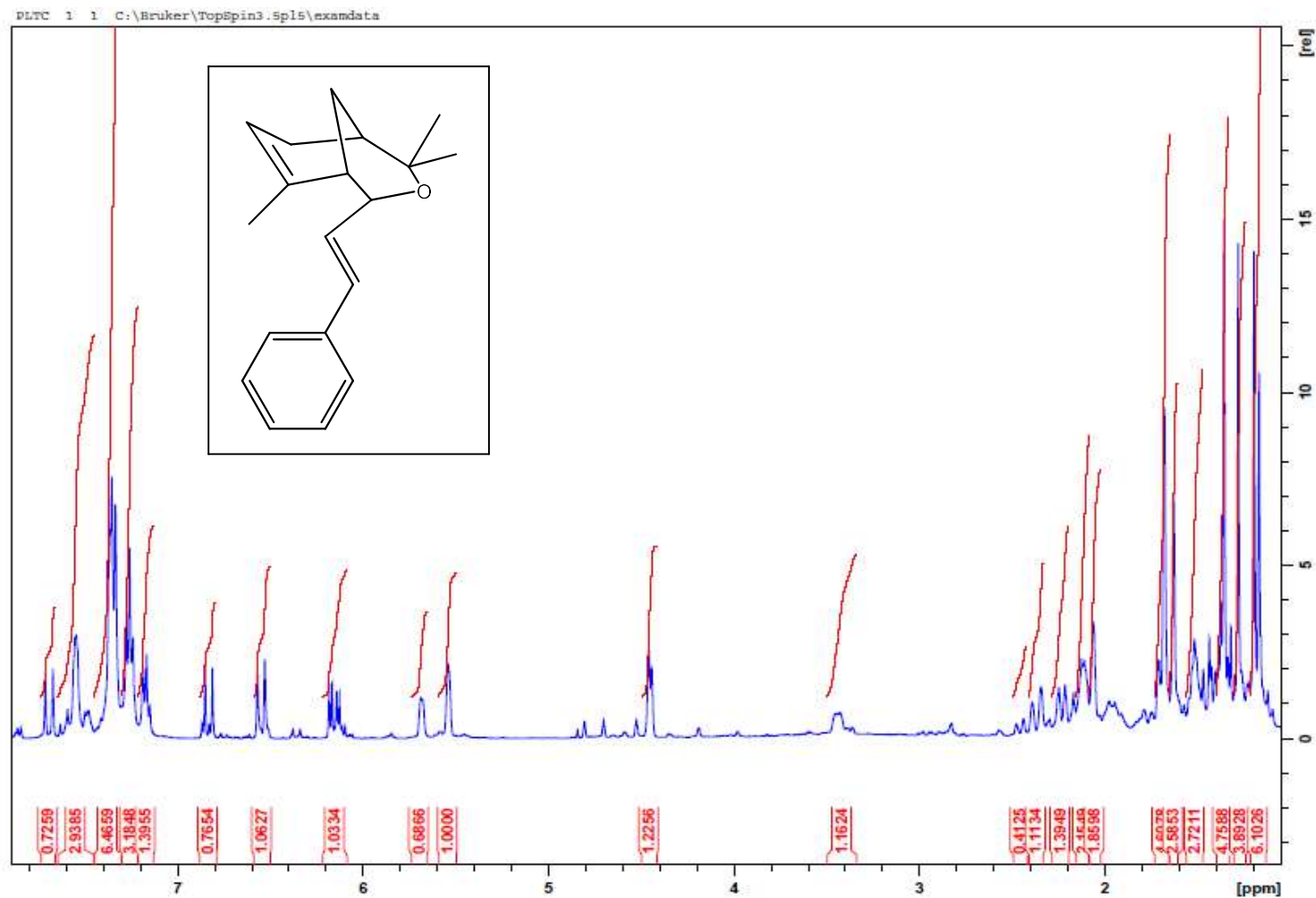


Mapas de contornos de HMBC (CDCl₃, 400 MHz) do composto heterocíclico **15**.

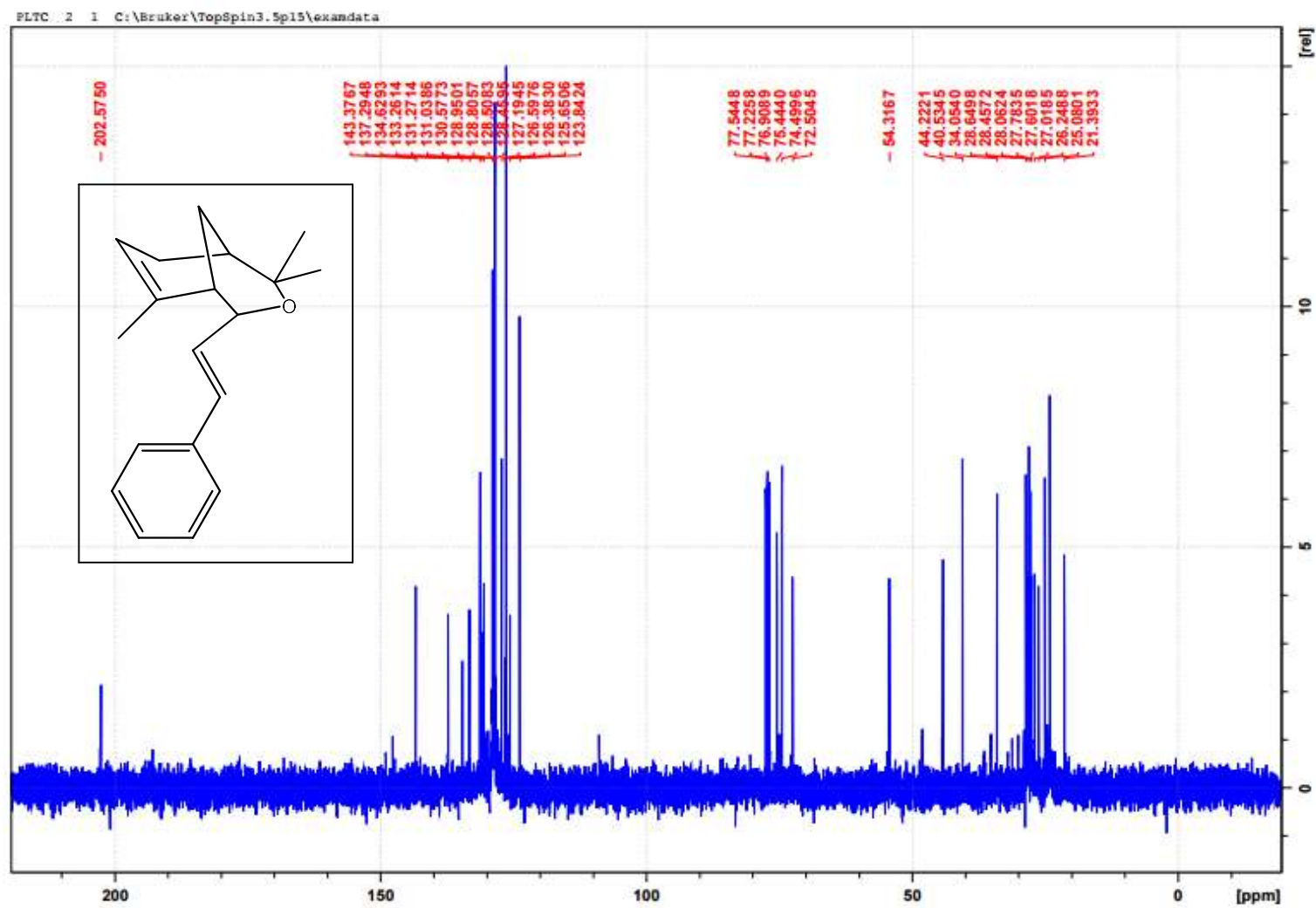




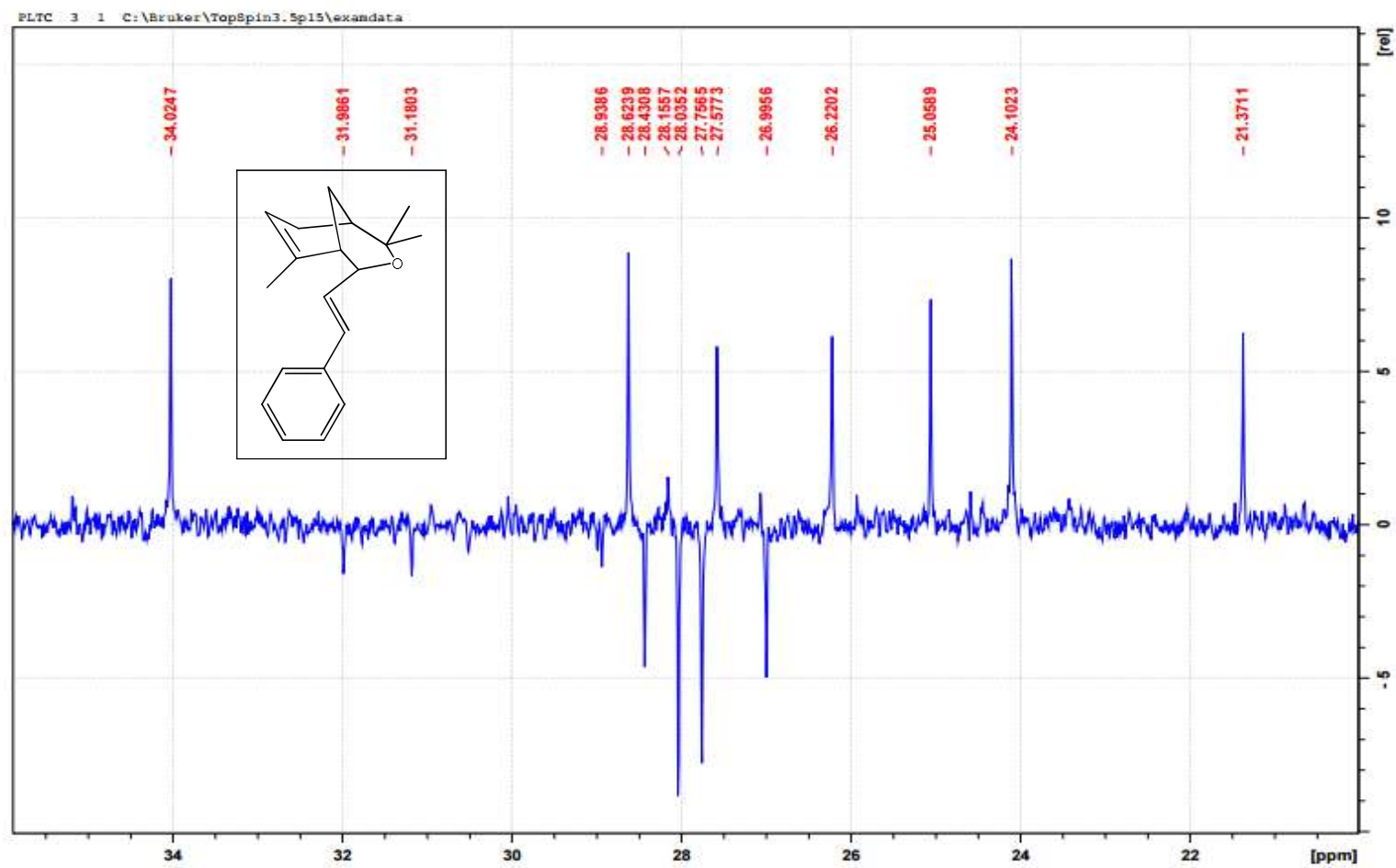
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto heterocíclico 16.



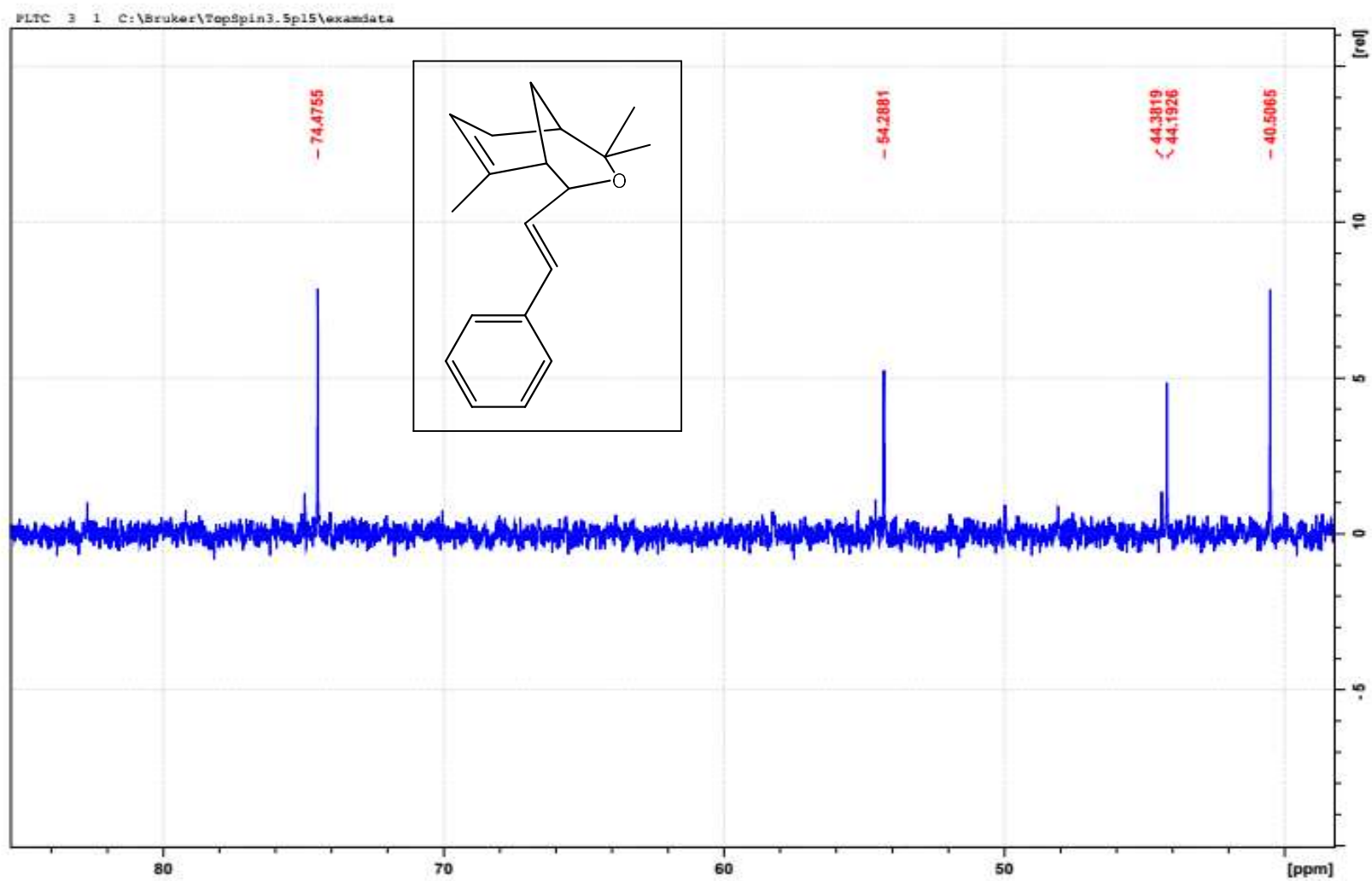
Expansão de espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto heterocíclico **16**.



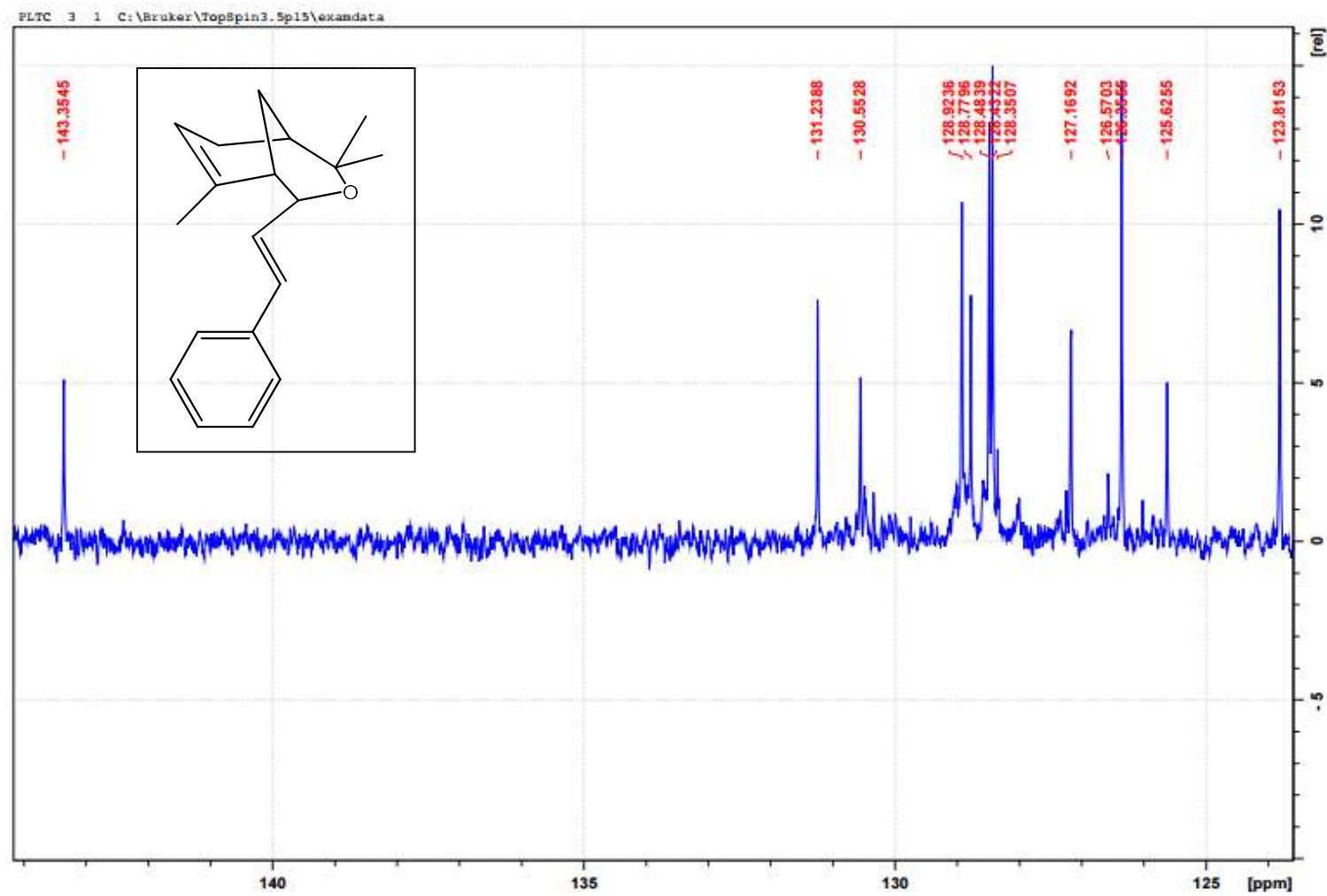
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto heterocíclico **16**.



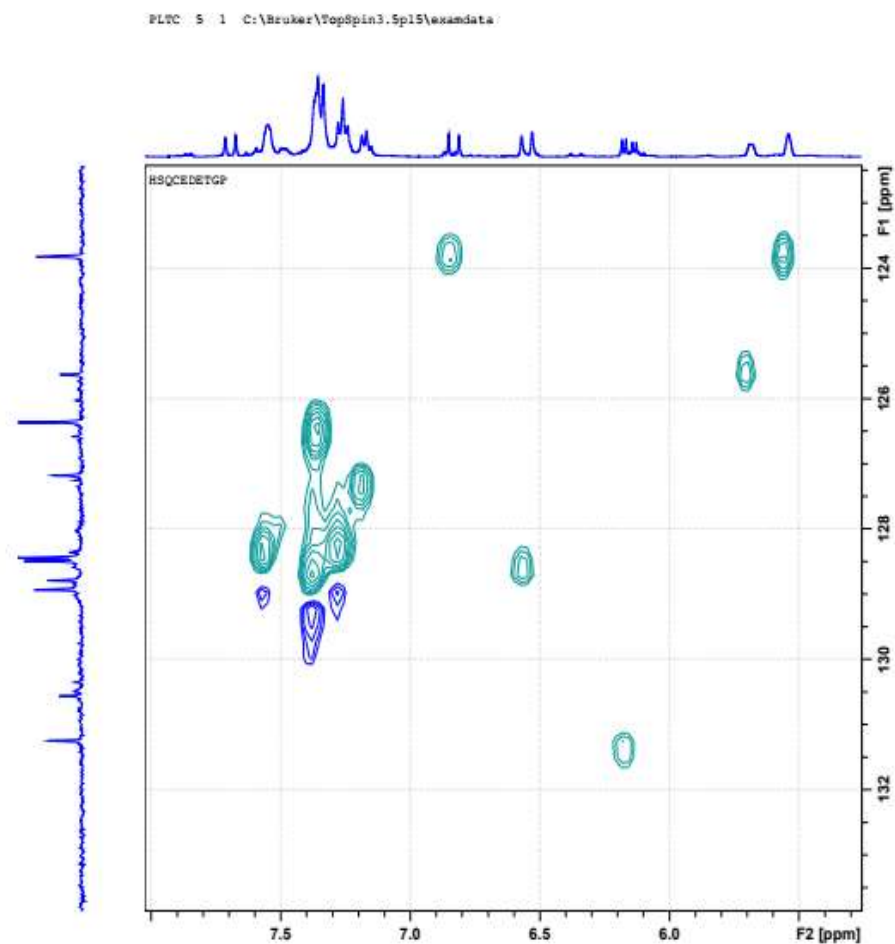
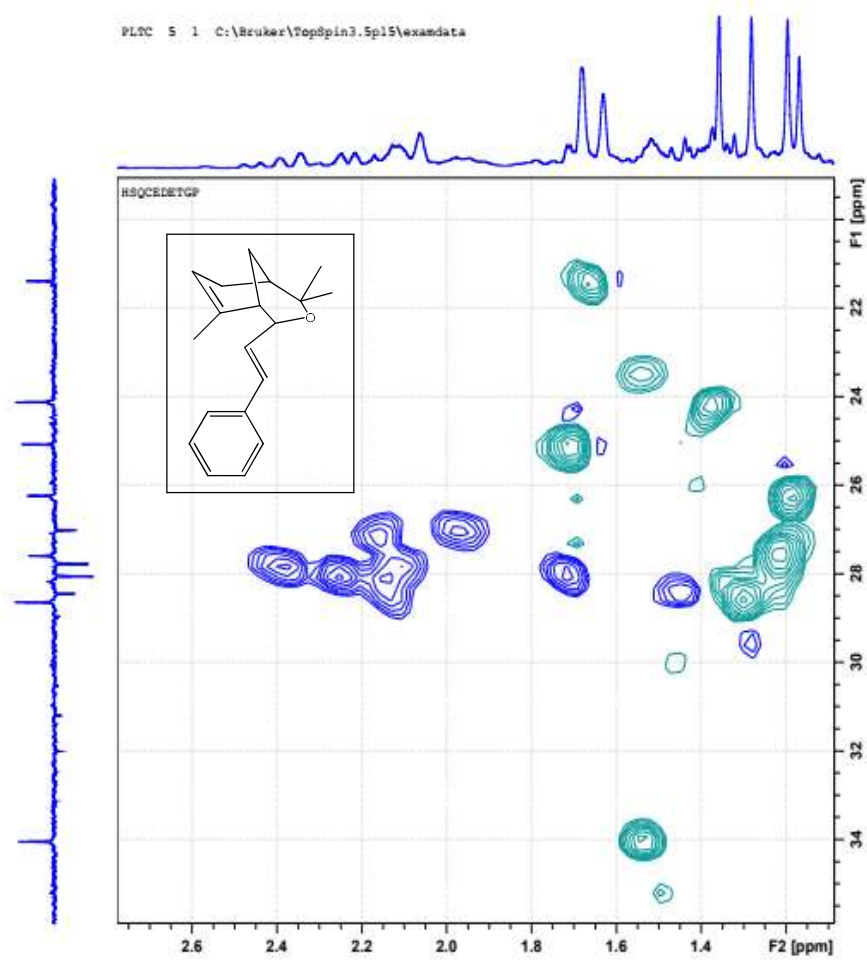
Subespectro de DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz) do composto heterocíclico **16**.



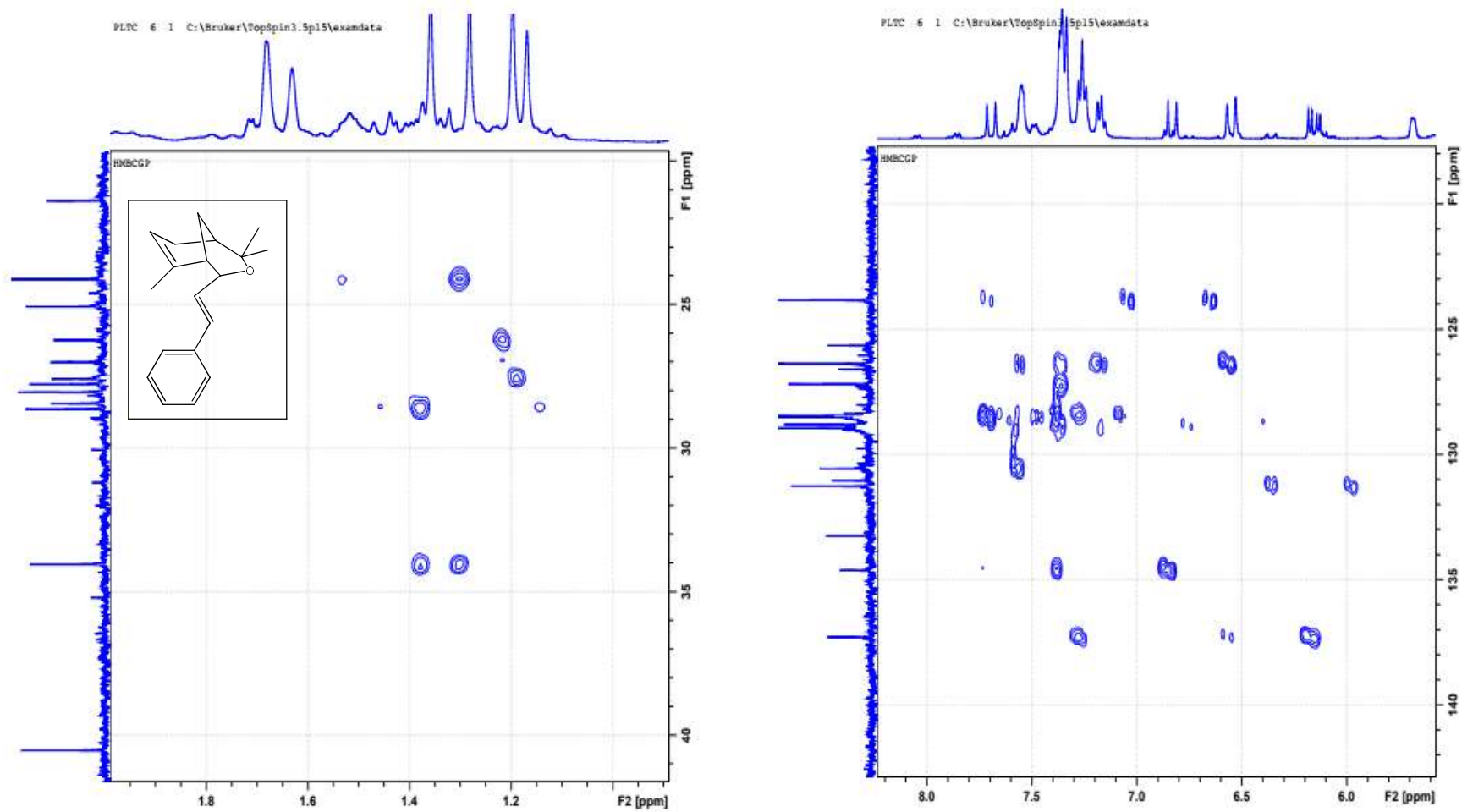
Expansão de subspectro de DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz) do composto heterocíclico 16.



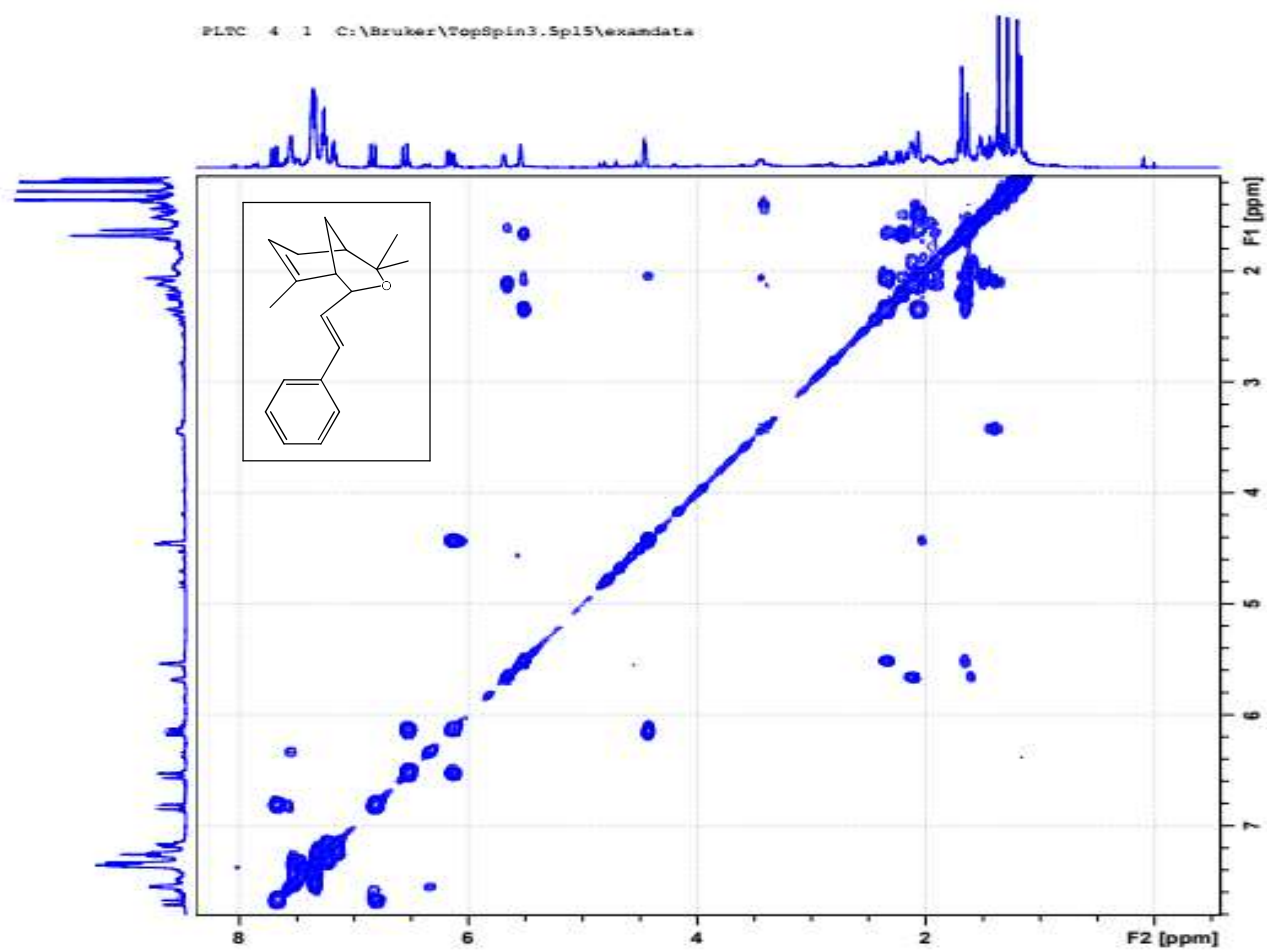
Expansão de subspectro de DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz) do composto heterocíclico 16.



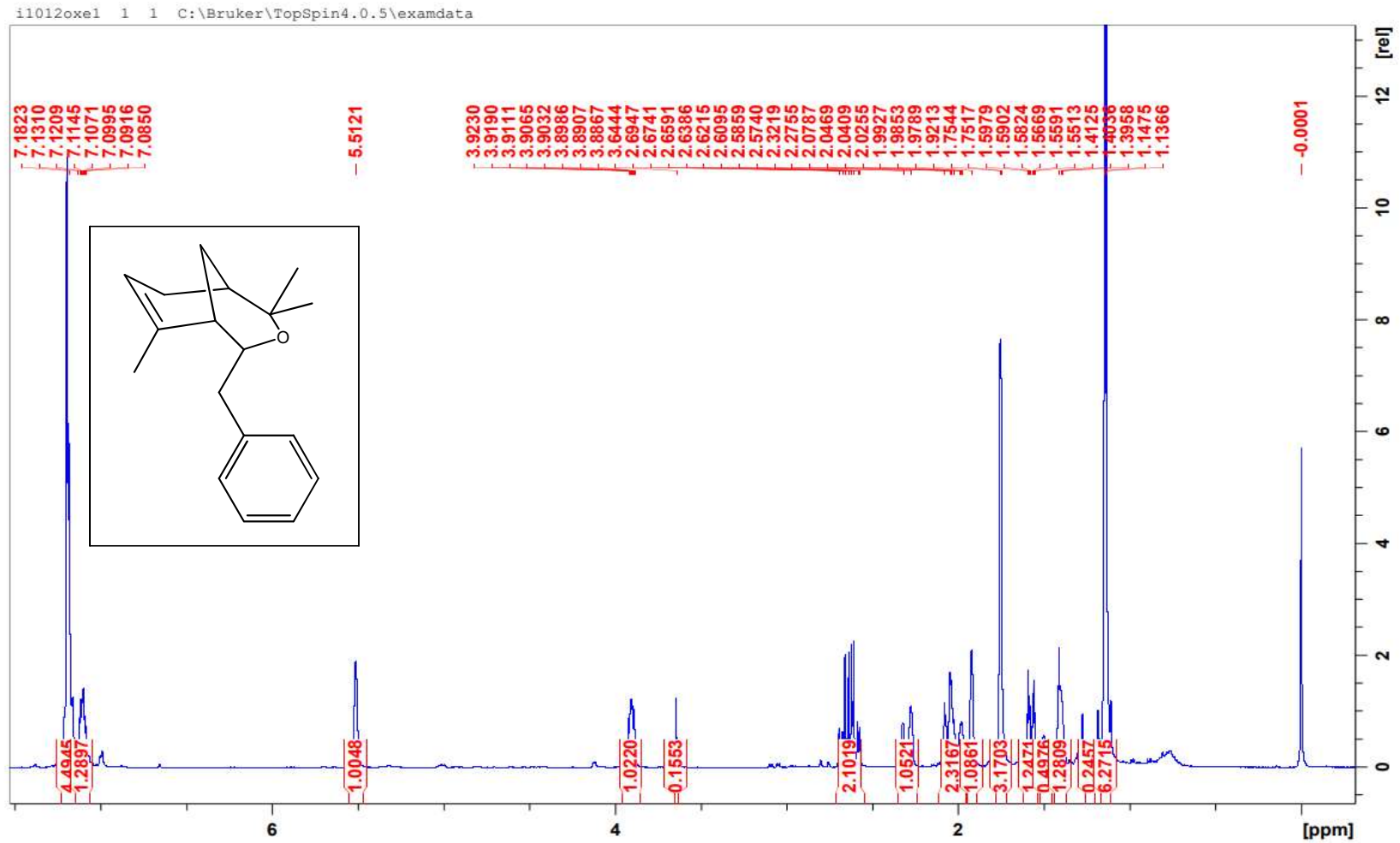
Mapas de contornos de HSQC (CDCl_3 , 400 MHz) do composto heterocíclico **16**.



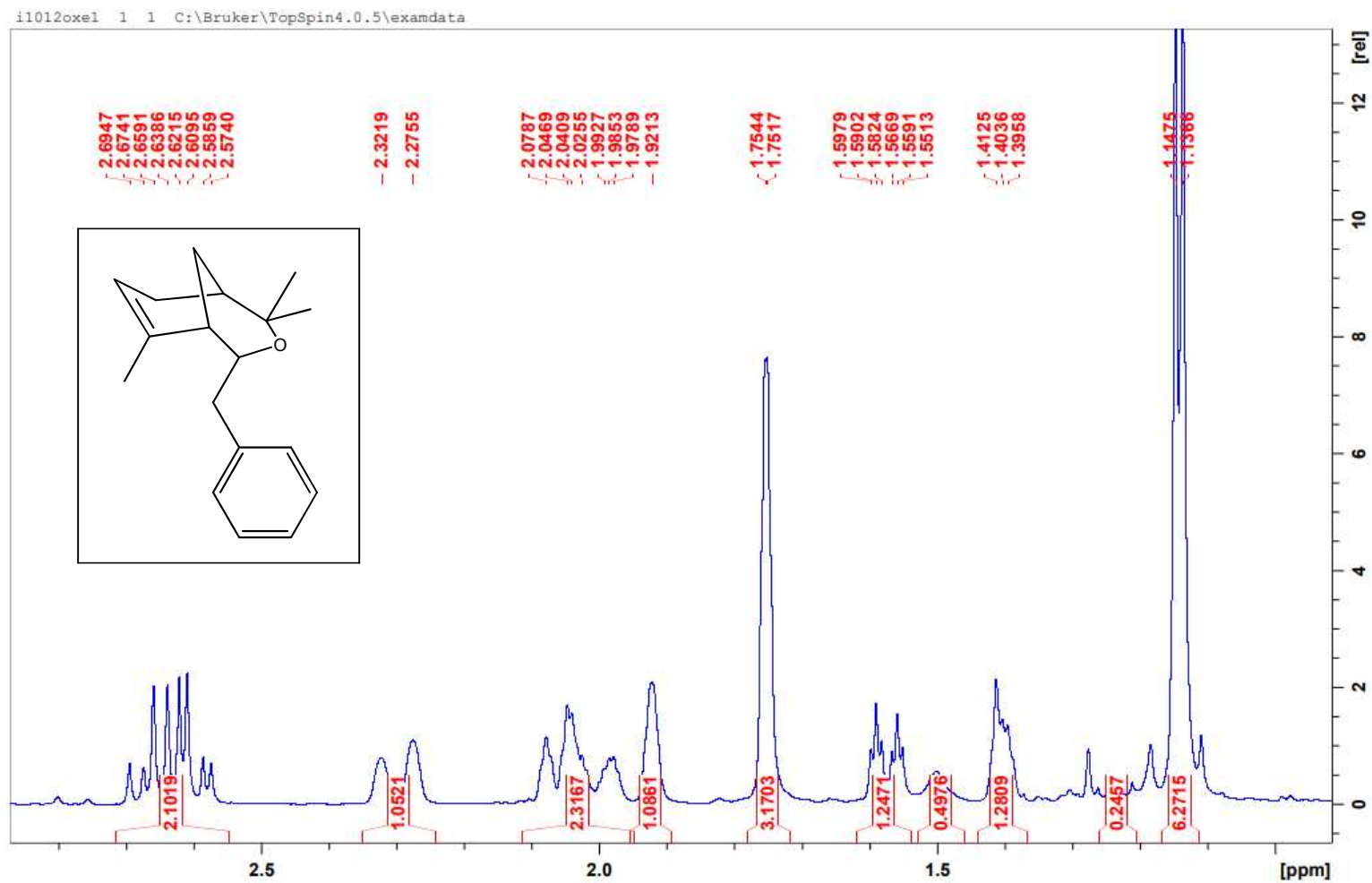
Mapas de contornos de HMQC (CDCl₃, 400 MHz) do composto heterocíclico **16**.



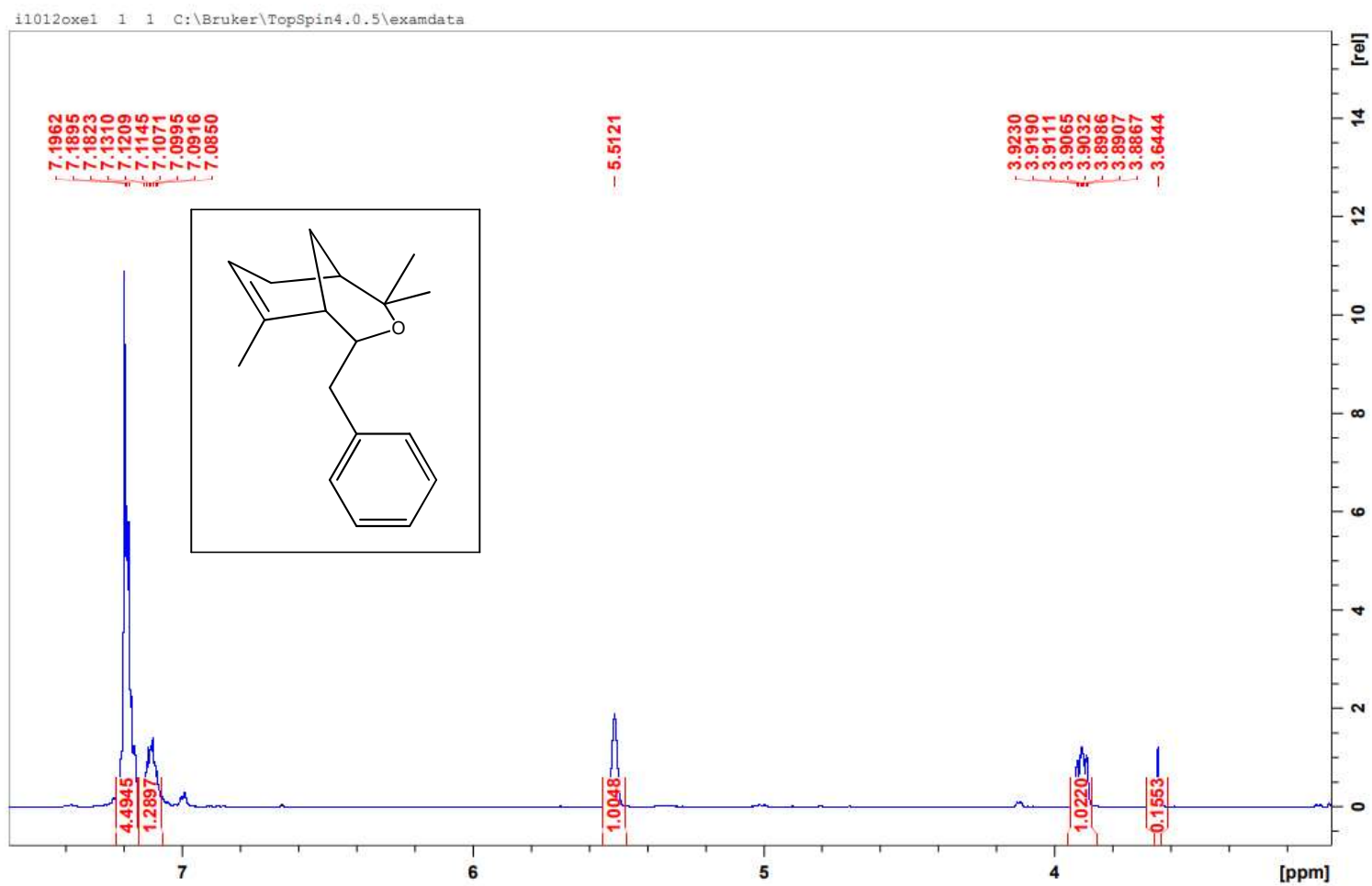
Mapa de contornos de COSY (CDCl₃, 400 MHz) do composto heterocíclico **16**.



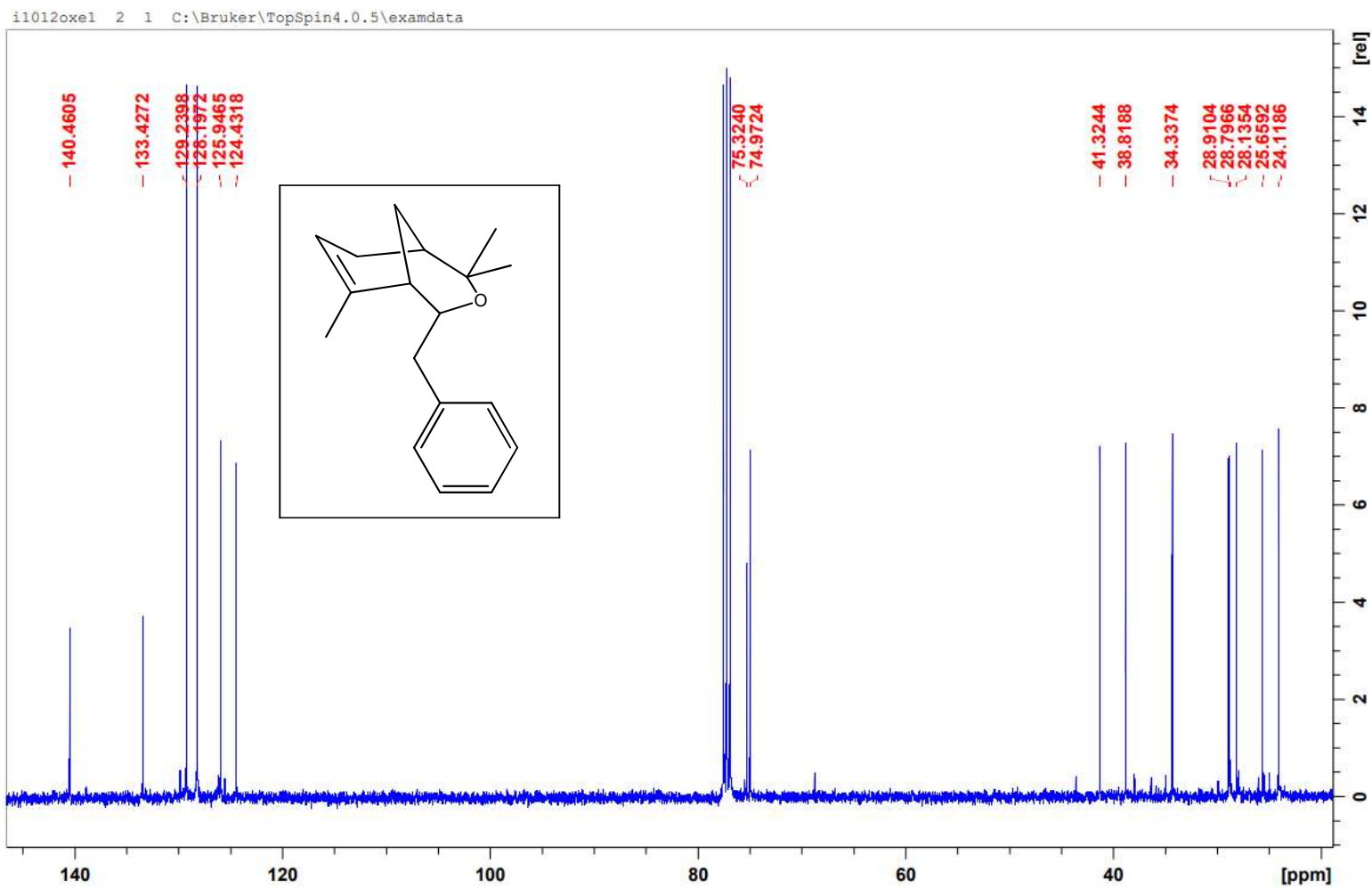
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto heterocíclico **19**.



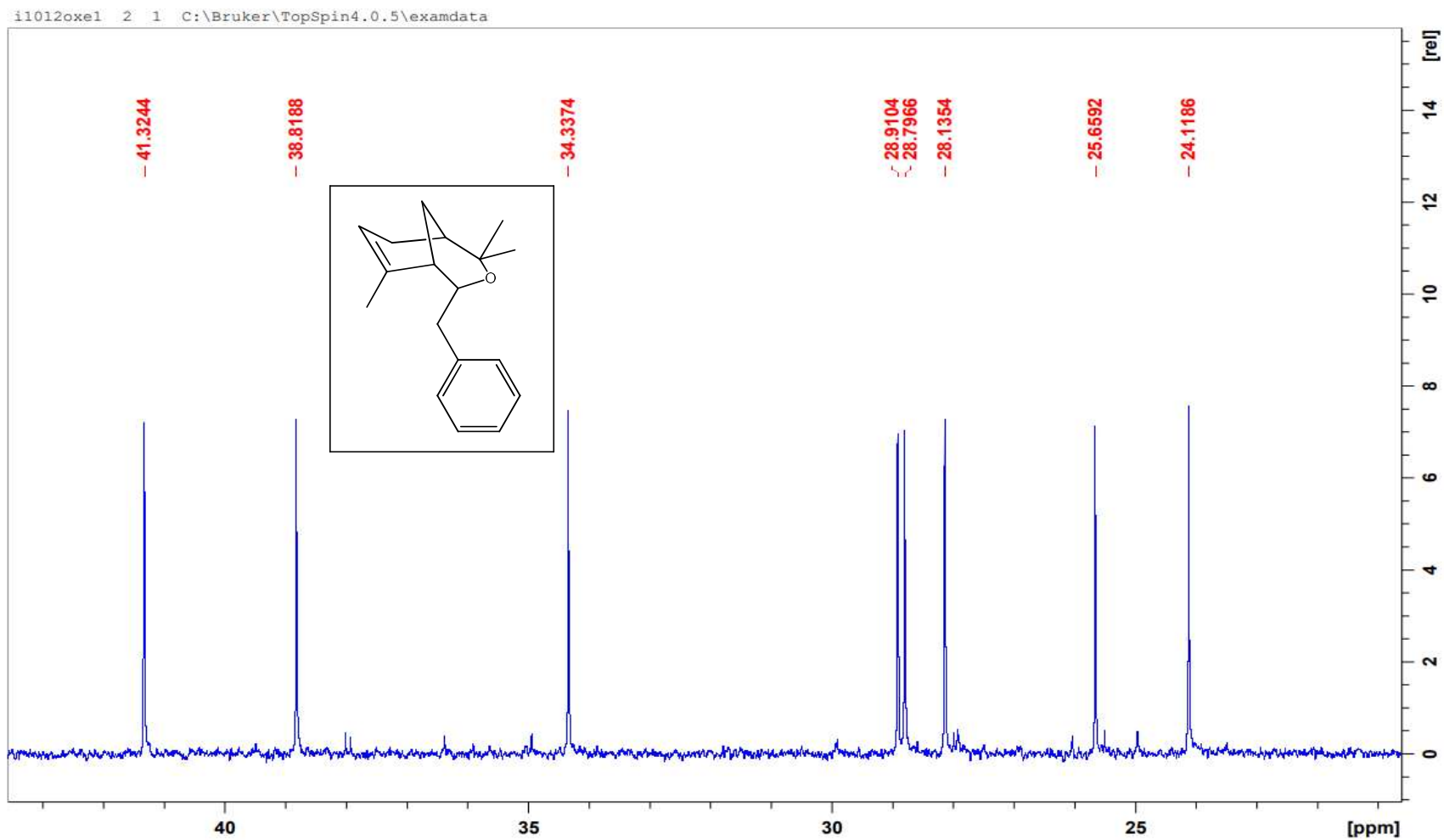
Expansão de espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto heterocíclico **19**.



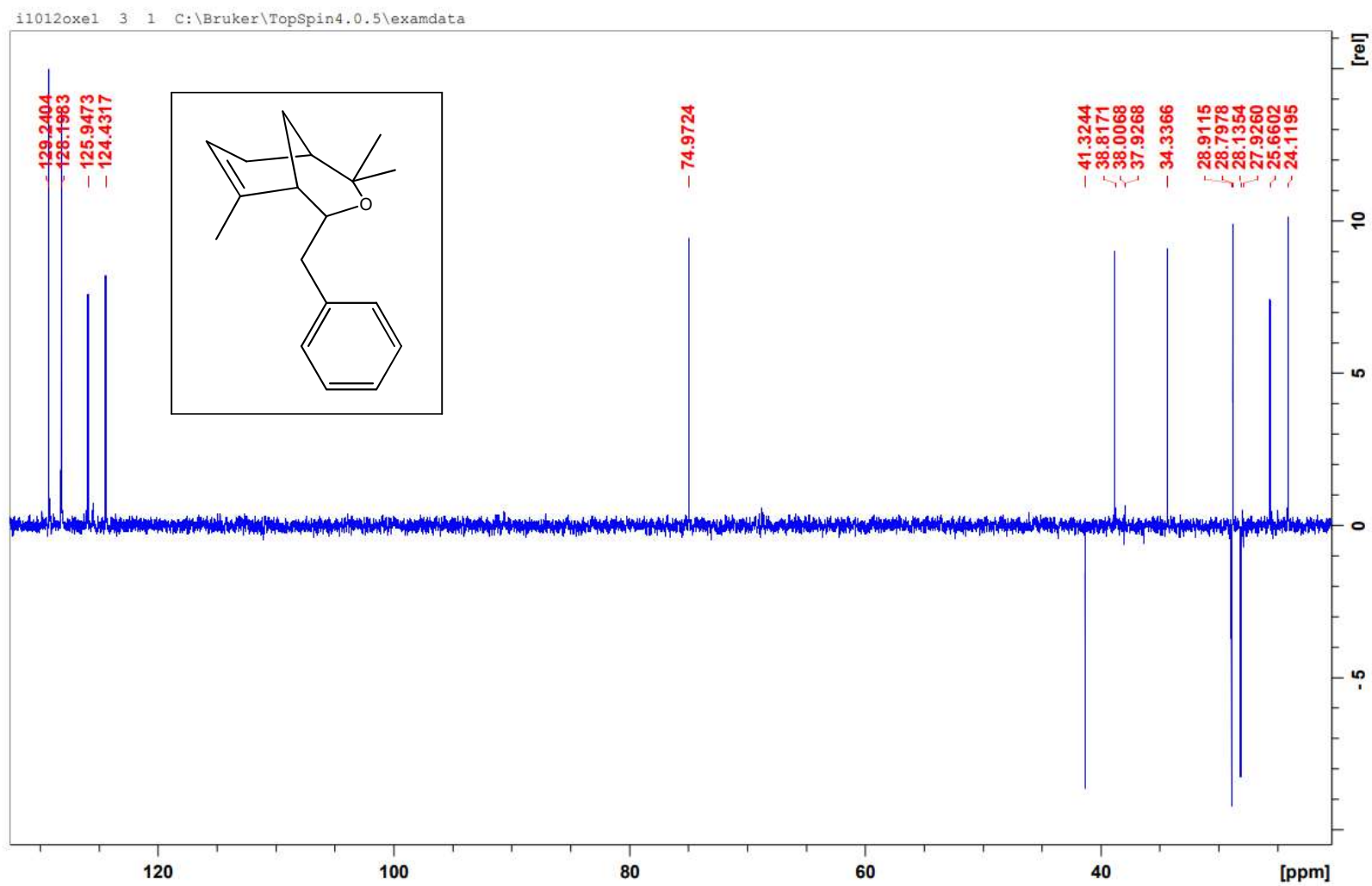
Expansão de espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto heterocíclico 19.



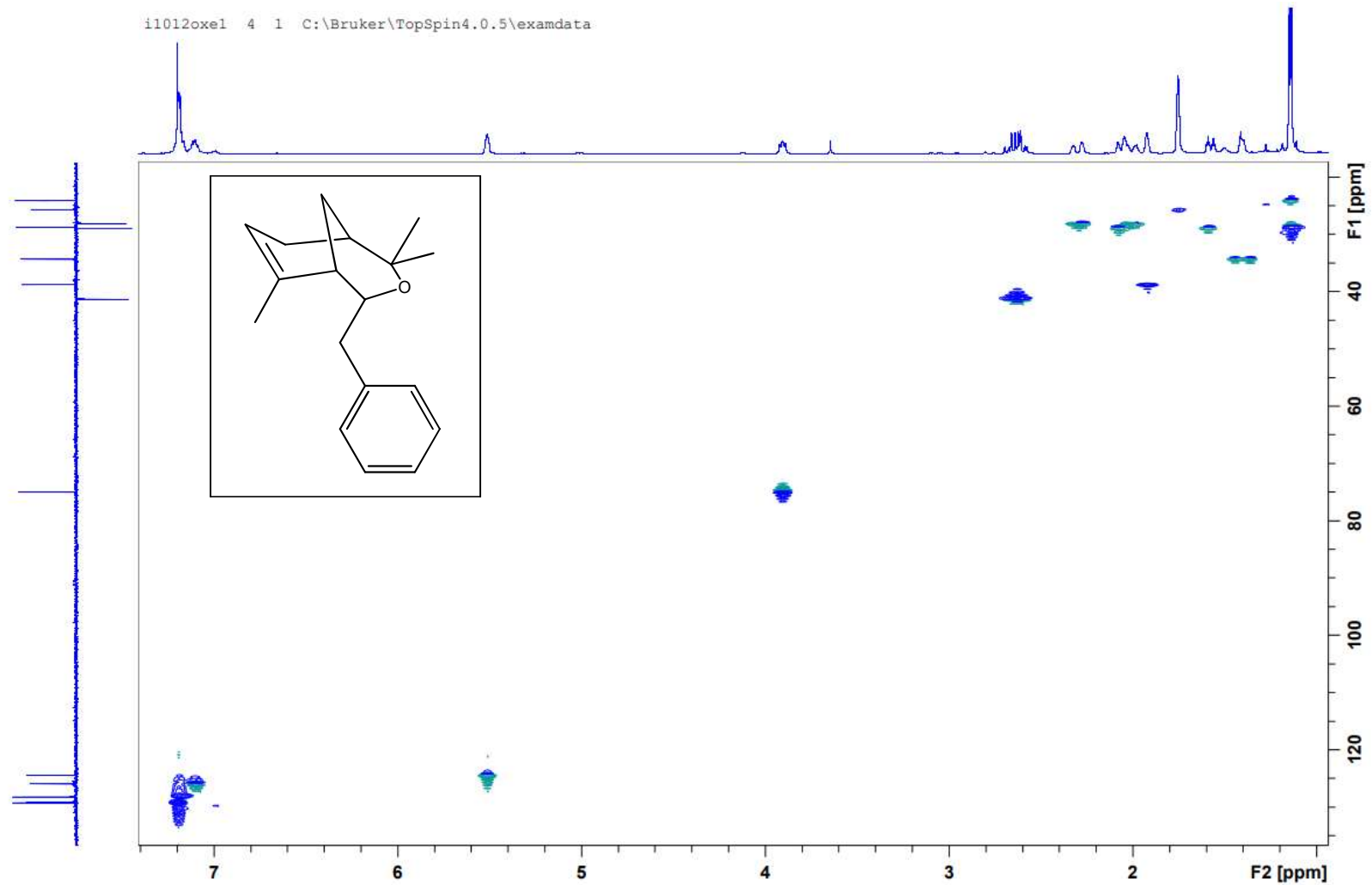
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto heterocíclico **19**.



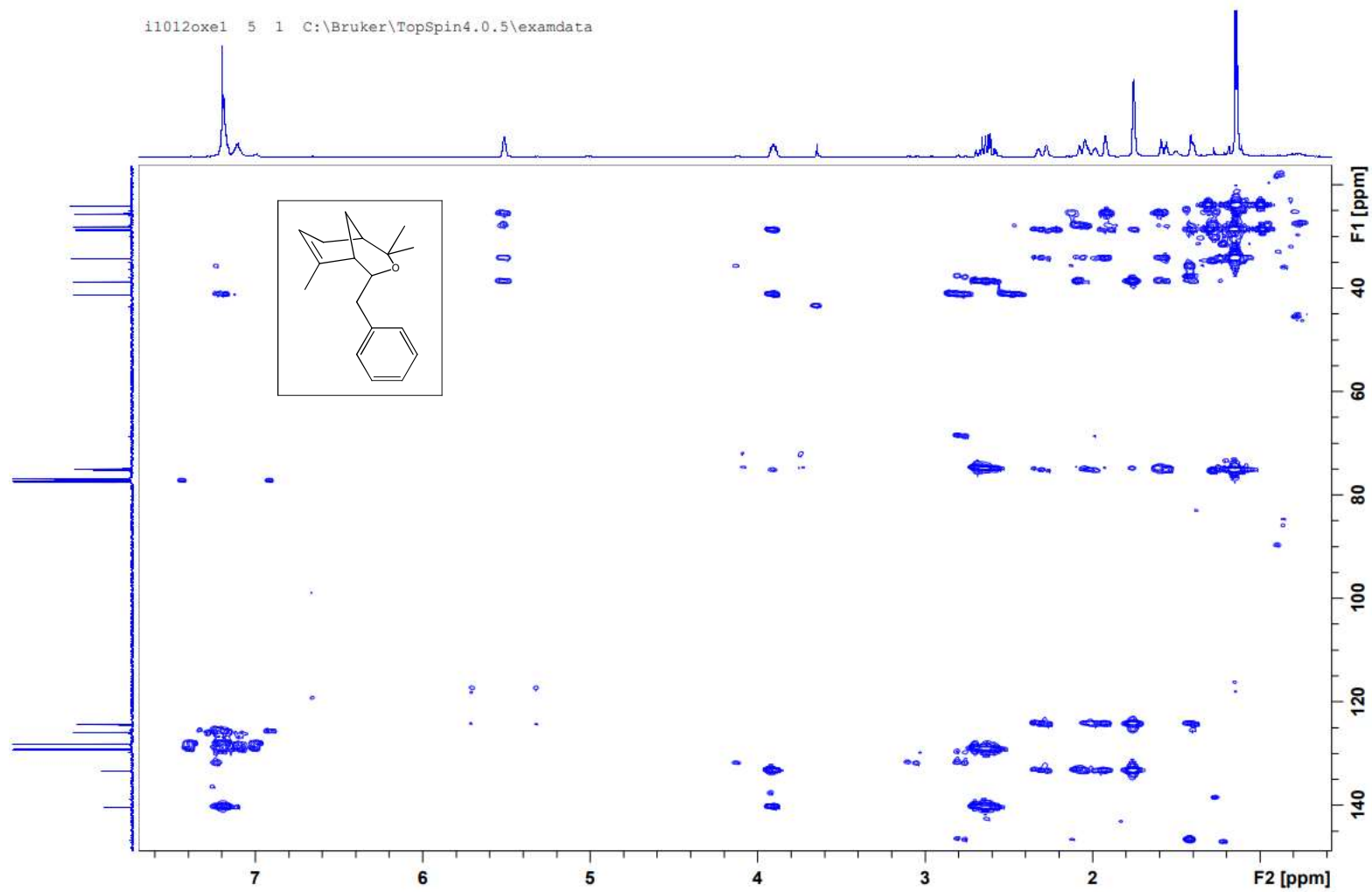
Expansão de espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto heterocíclico **19**.

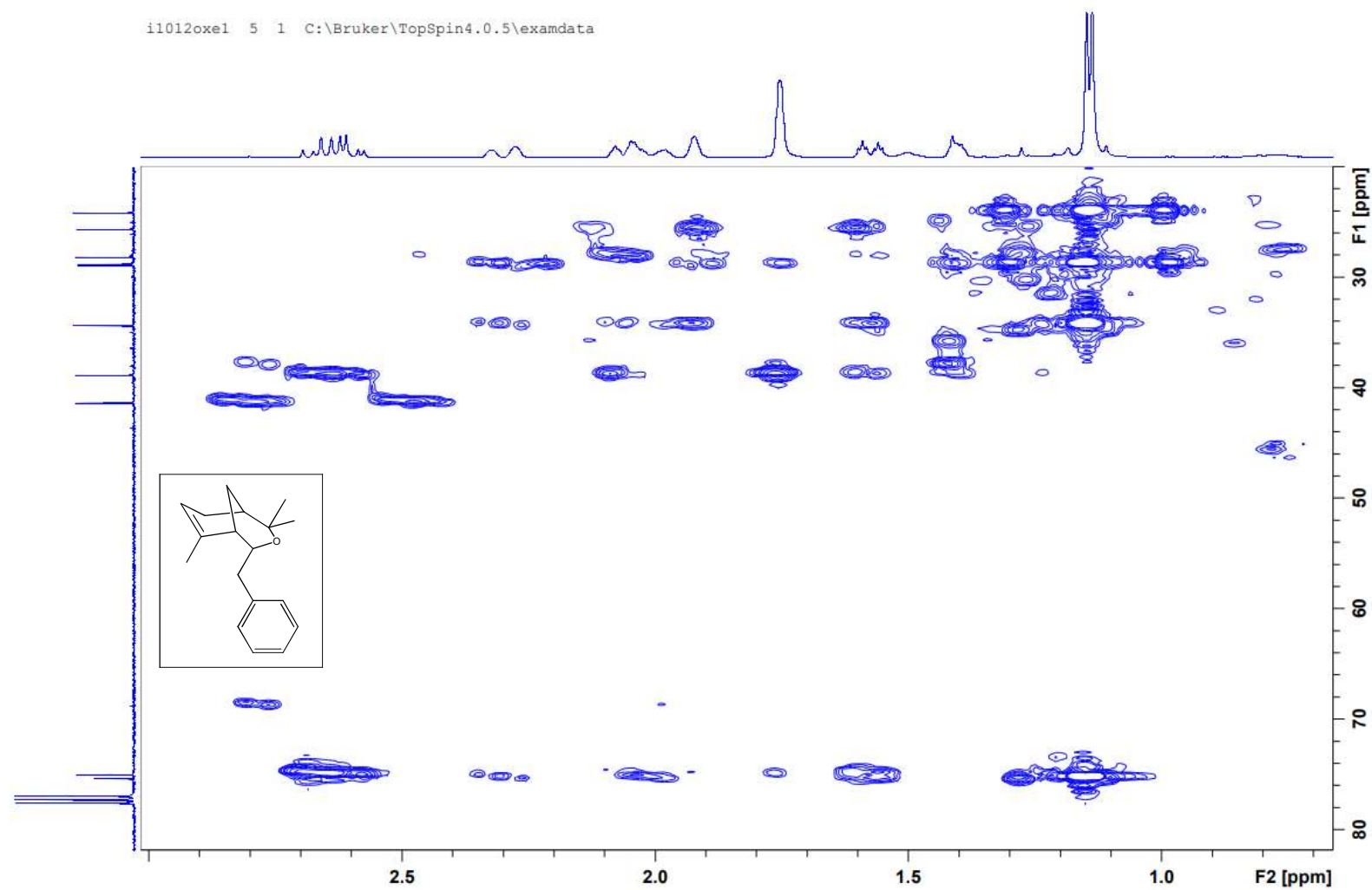


Subespectro de DEPT 135 (CDCl_3 , 100 MHz) do composto heterocíclico **19**.

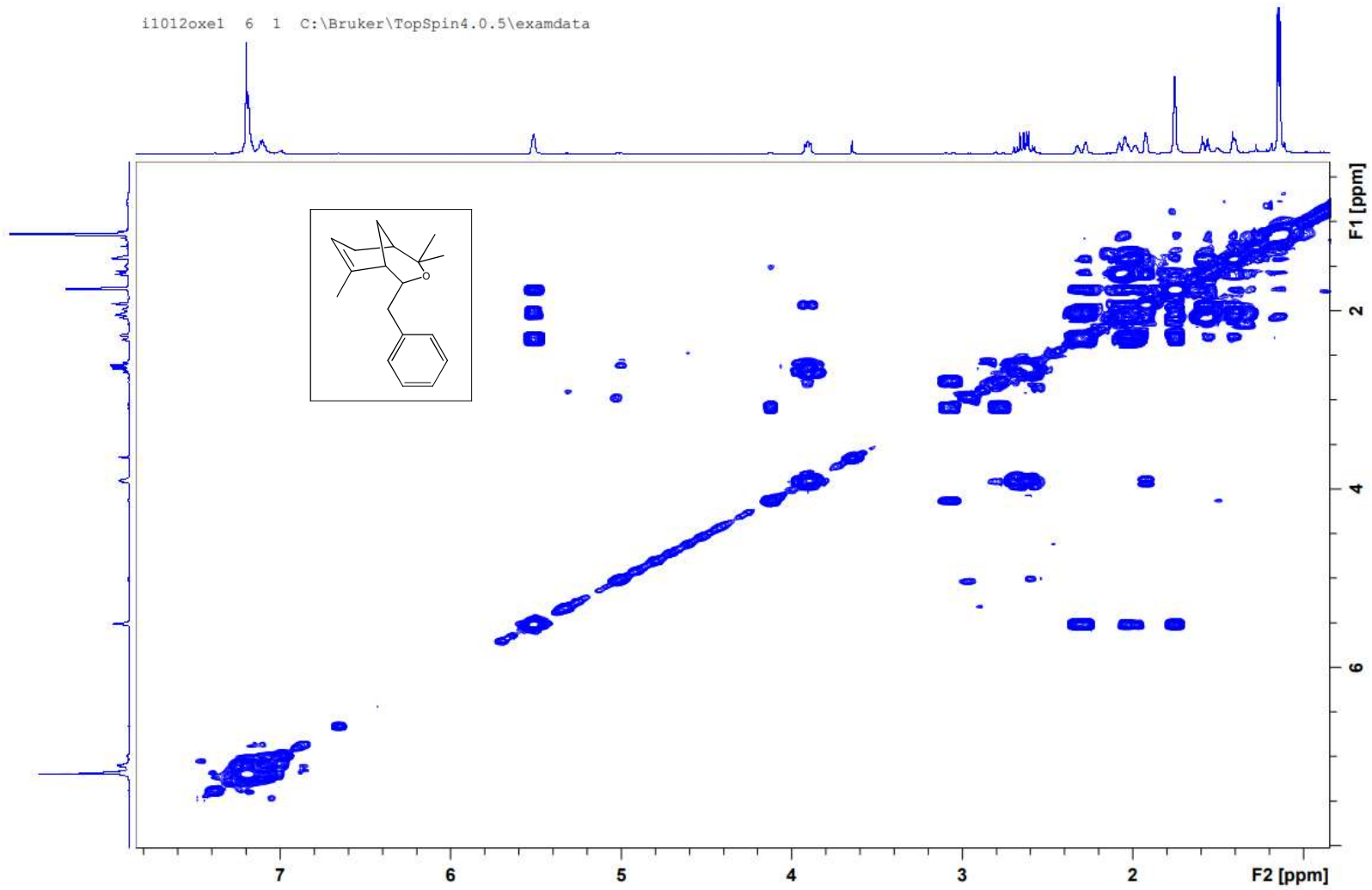


Mapa de contornos de HSQC (CDCl_3 , 400 MHz) do composto heterocíclico **19**.

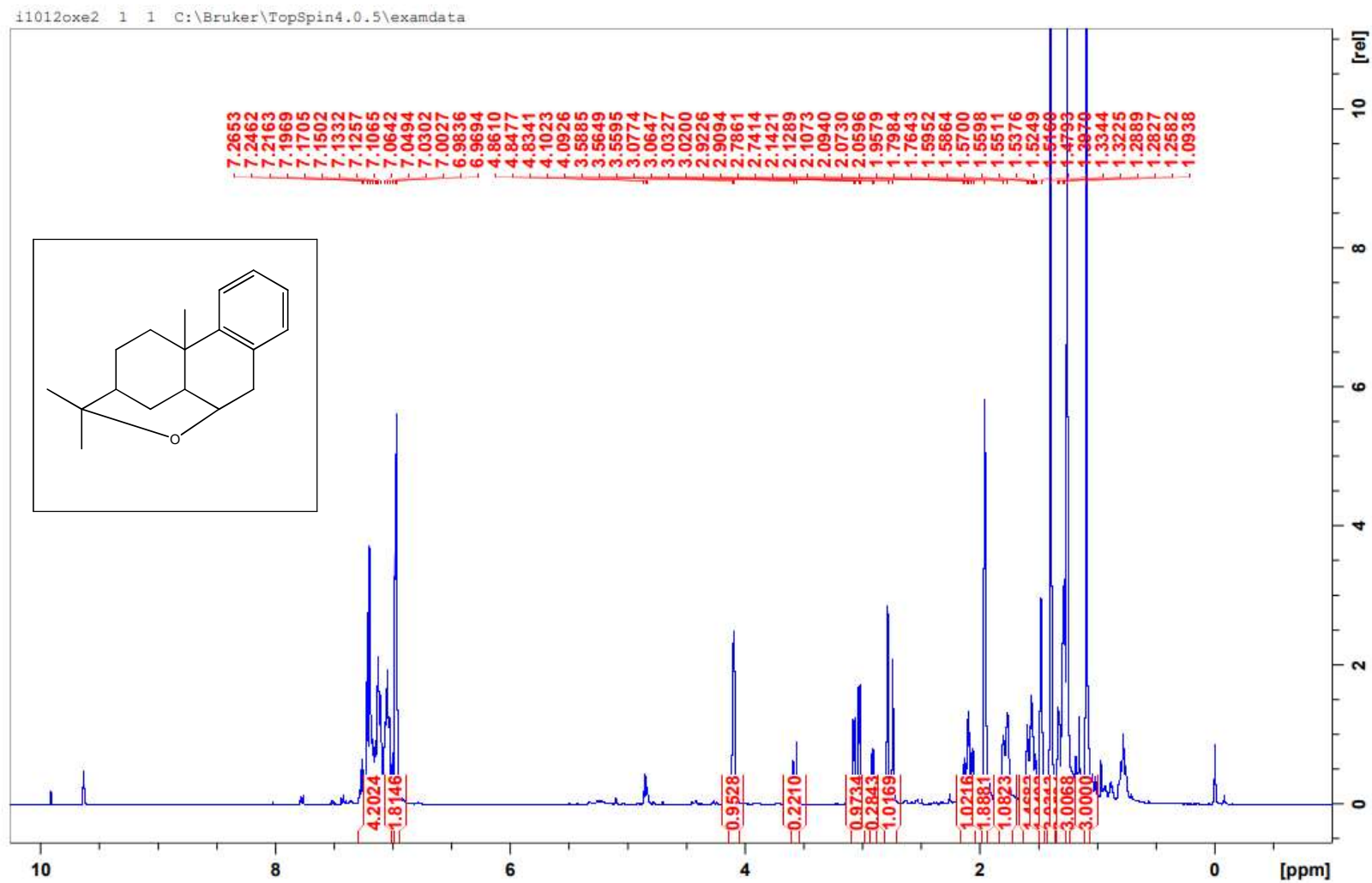




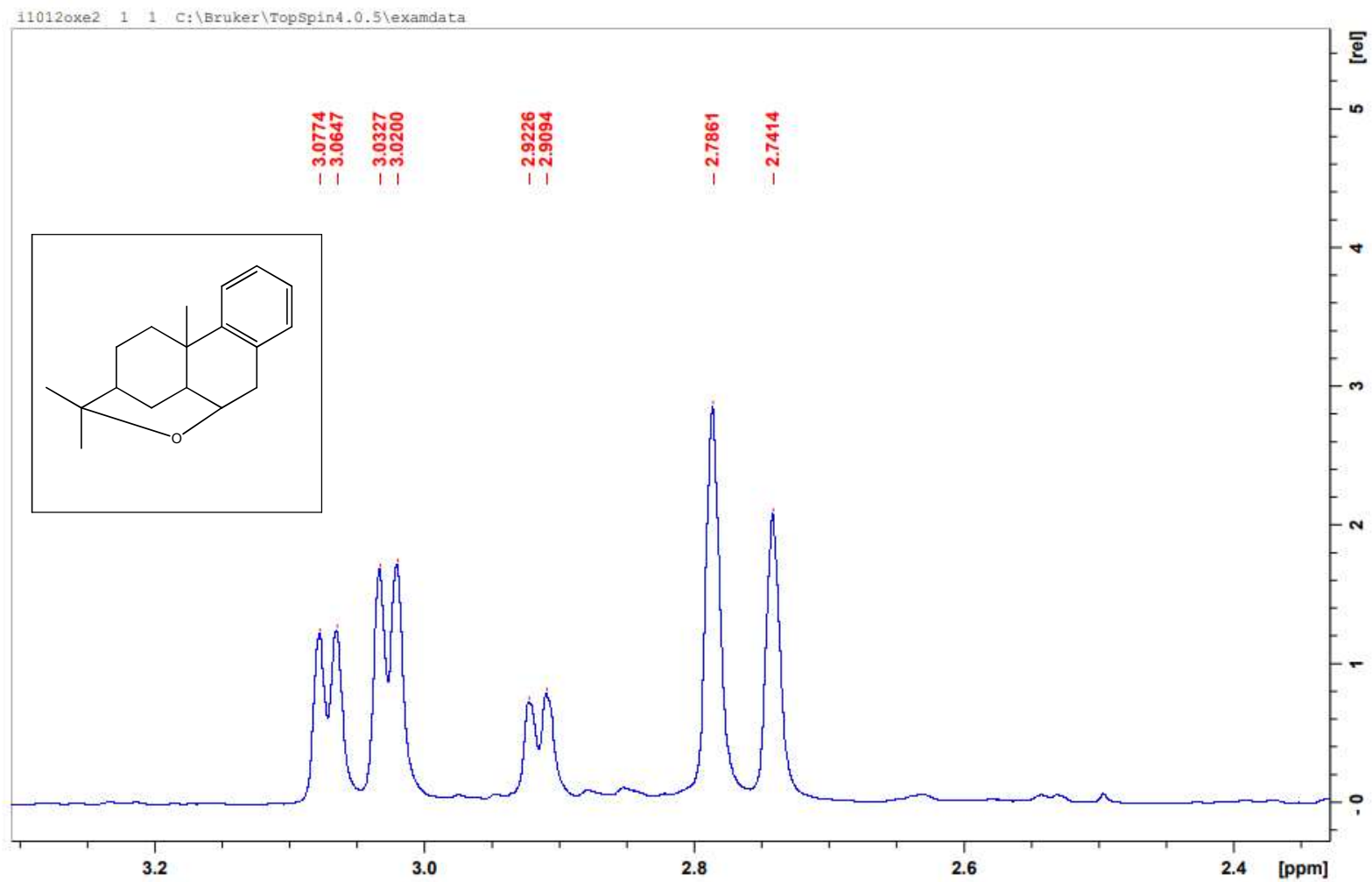
Expansão de mapa de contornos de HMQC (CDCl₃, 400 MHz) do composto heterocíclico **19**.



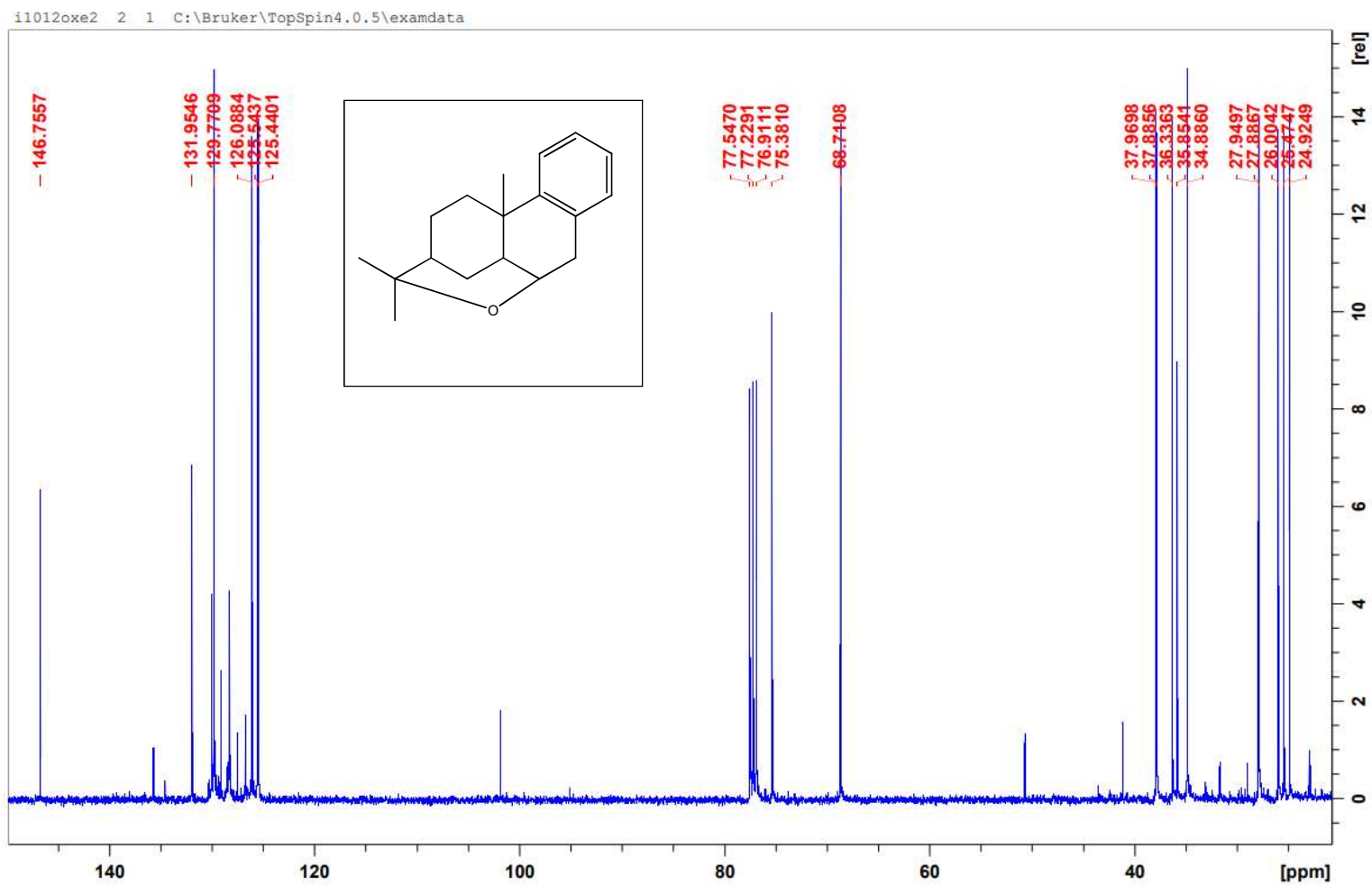
Mapa de contornos de COSY (CDCl_3 , 400 MHz) do composto heterocíclico **19**.



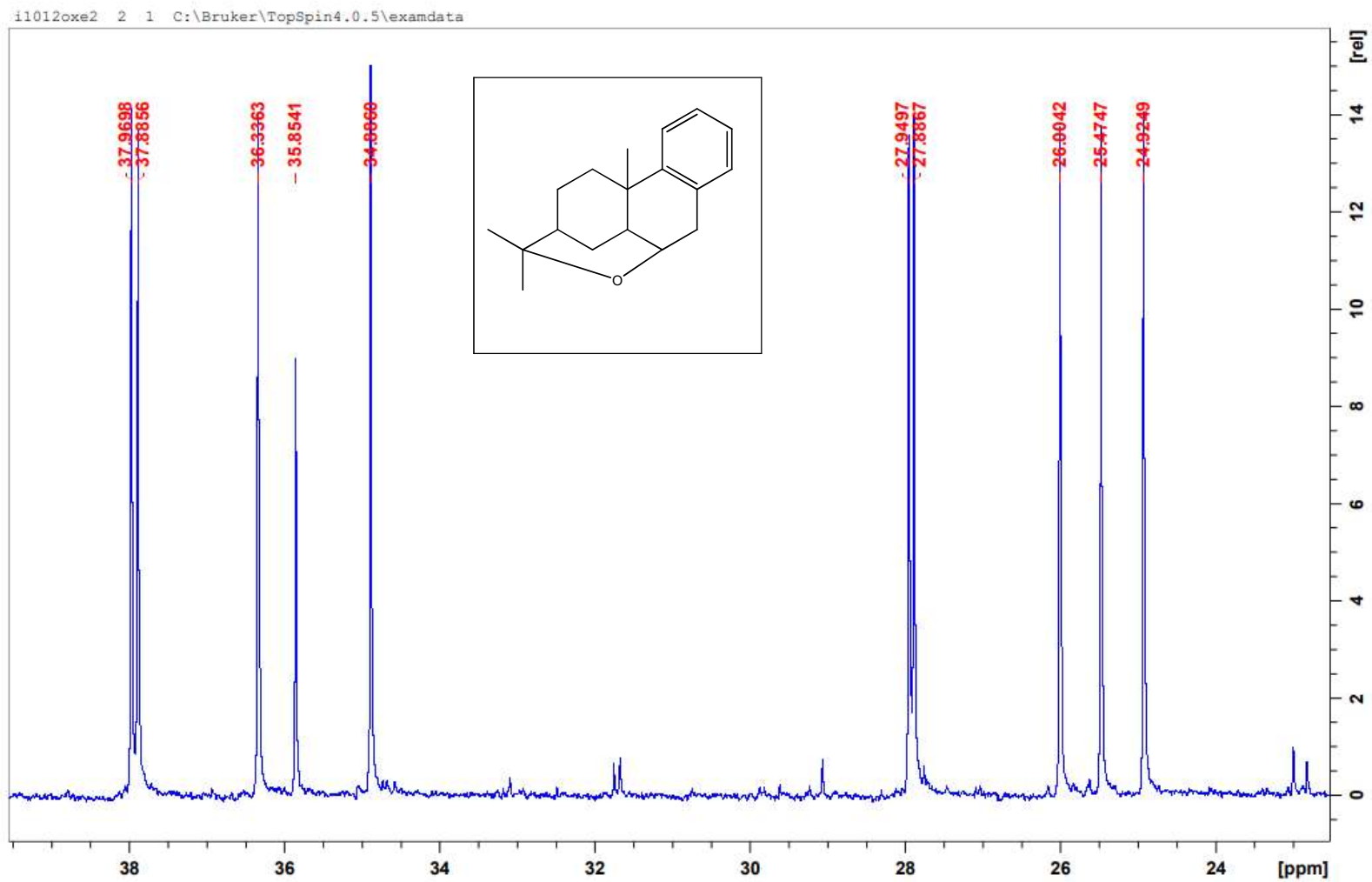
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto heterocíclico **20**.



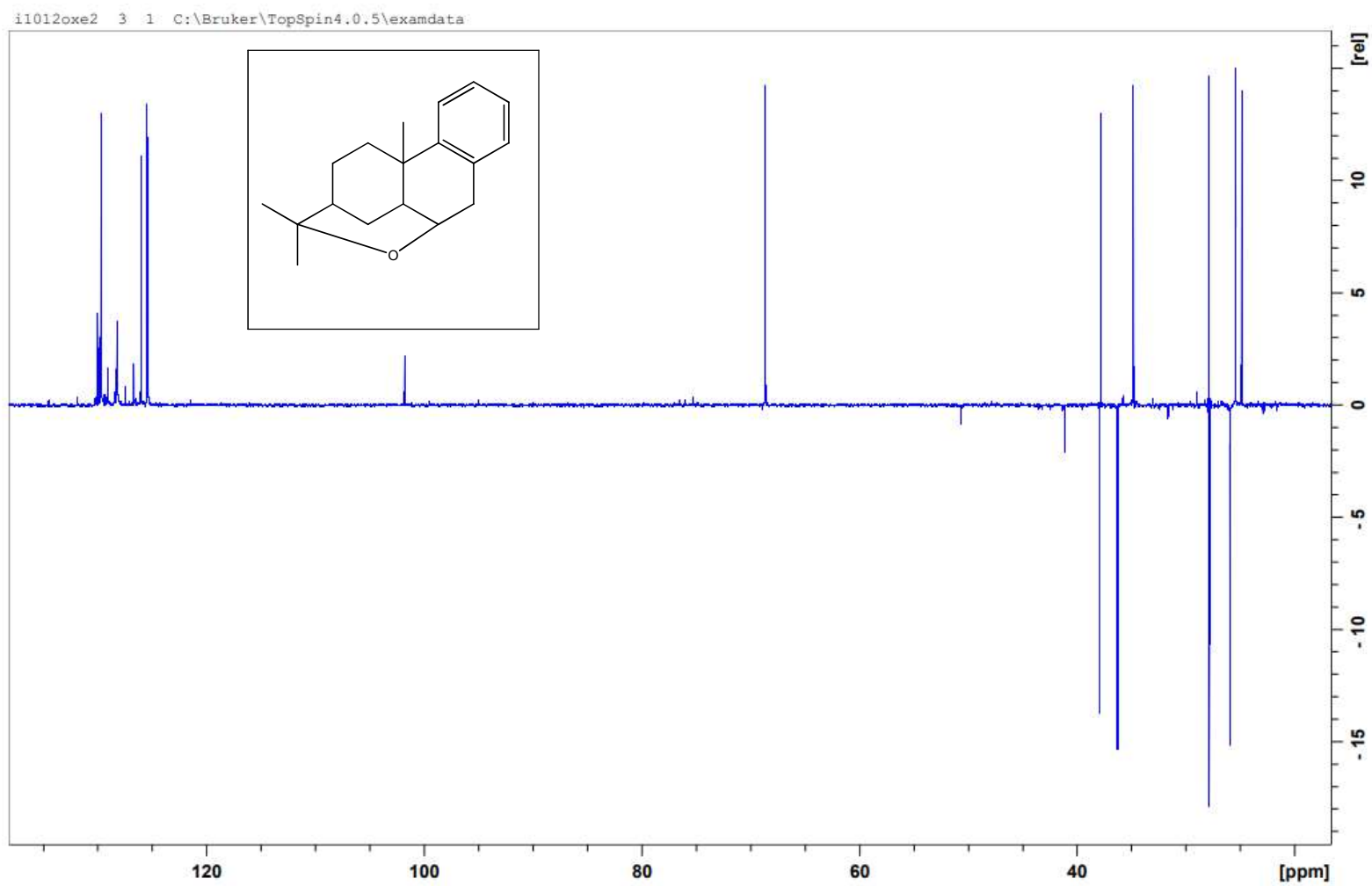
Expansão de espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto heterocíclico **20**.



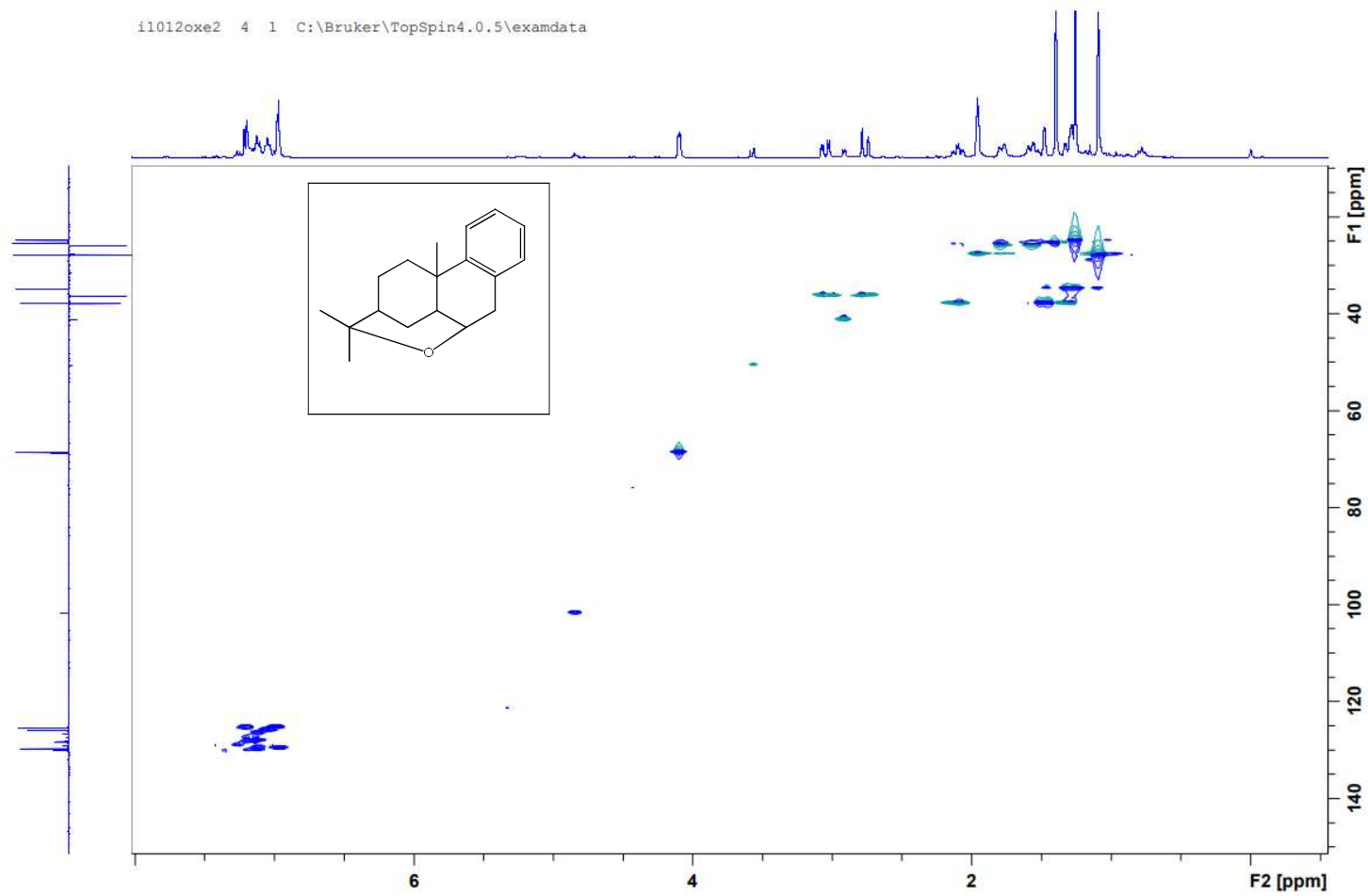
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto heterocíclico **20**.

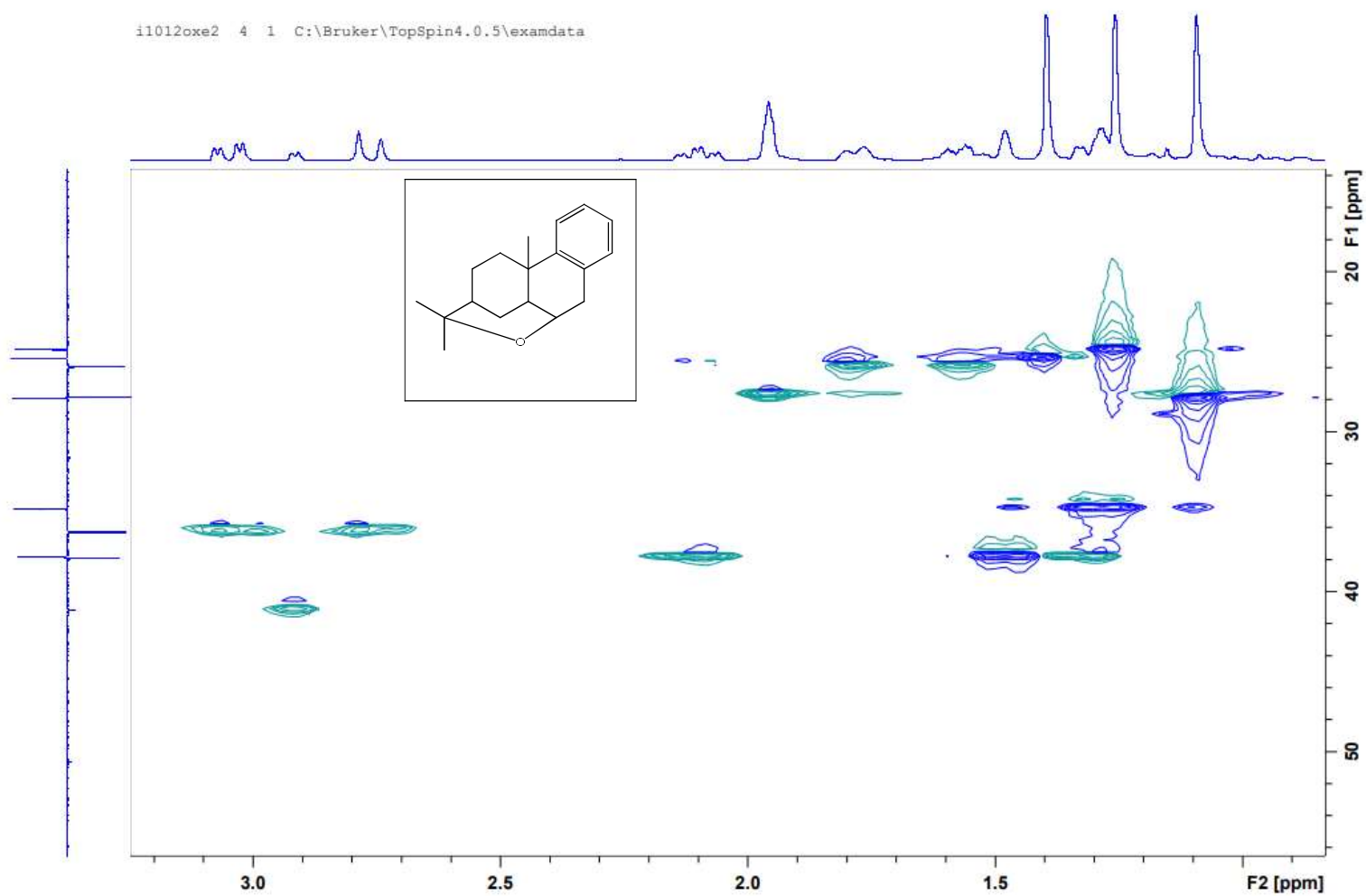


Expansão de espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto heterocíclico **20**.

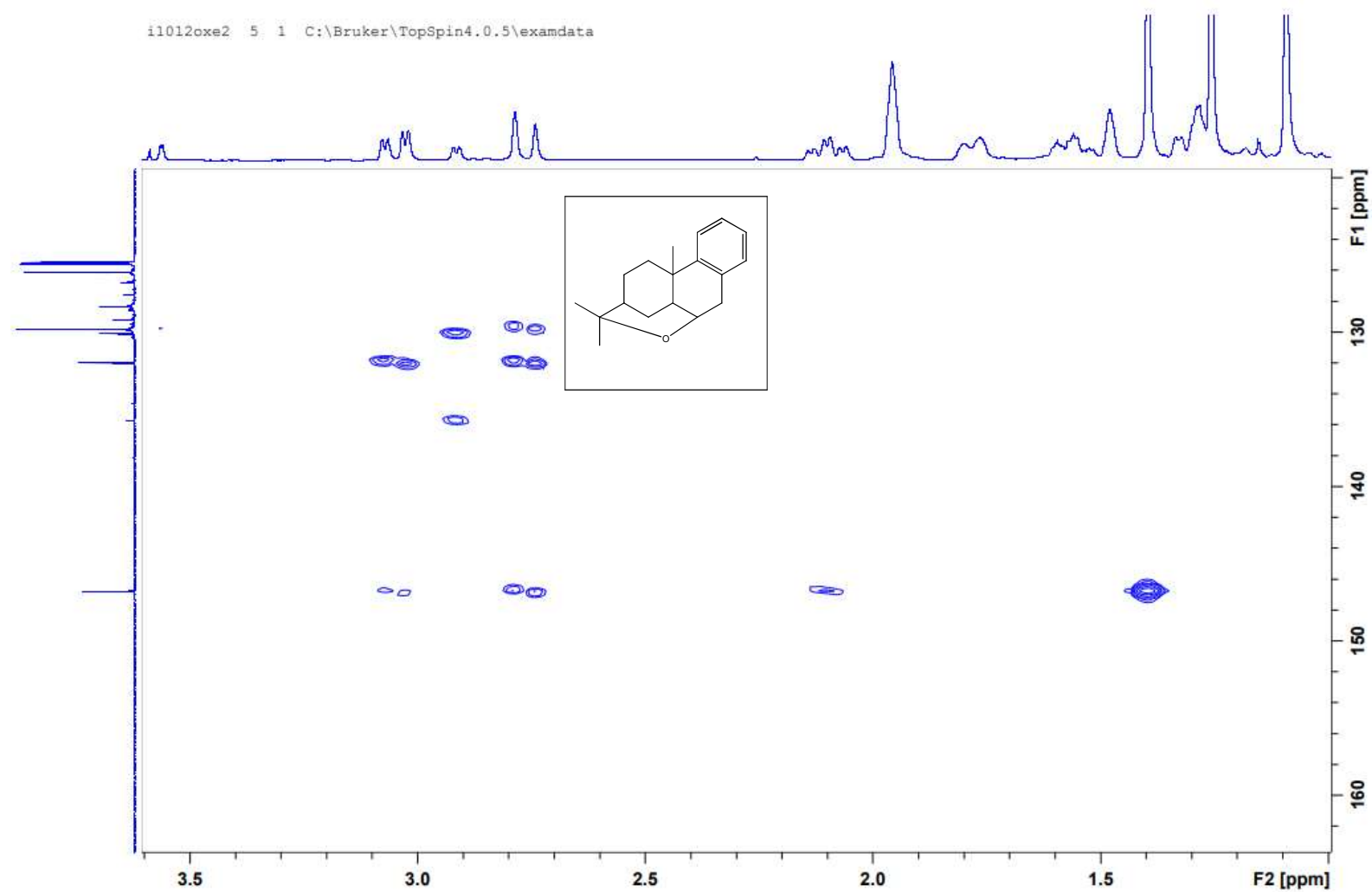


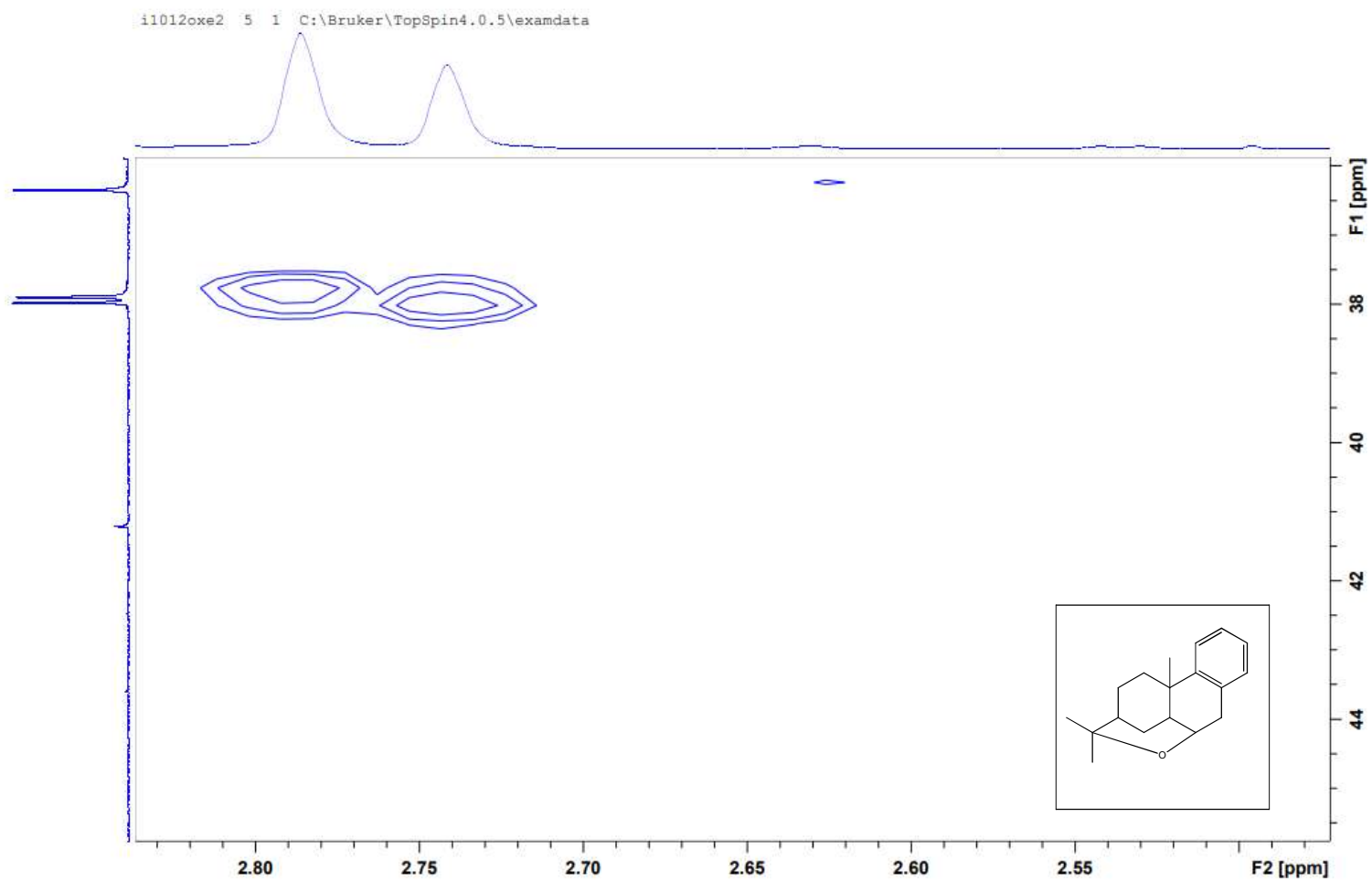
Subespectro de DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz) do composto heterocíclico **20**.



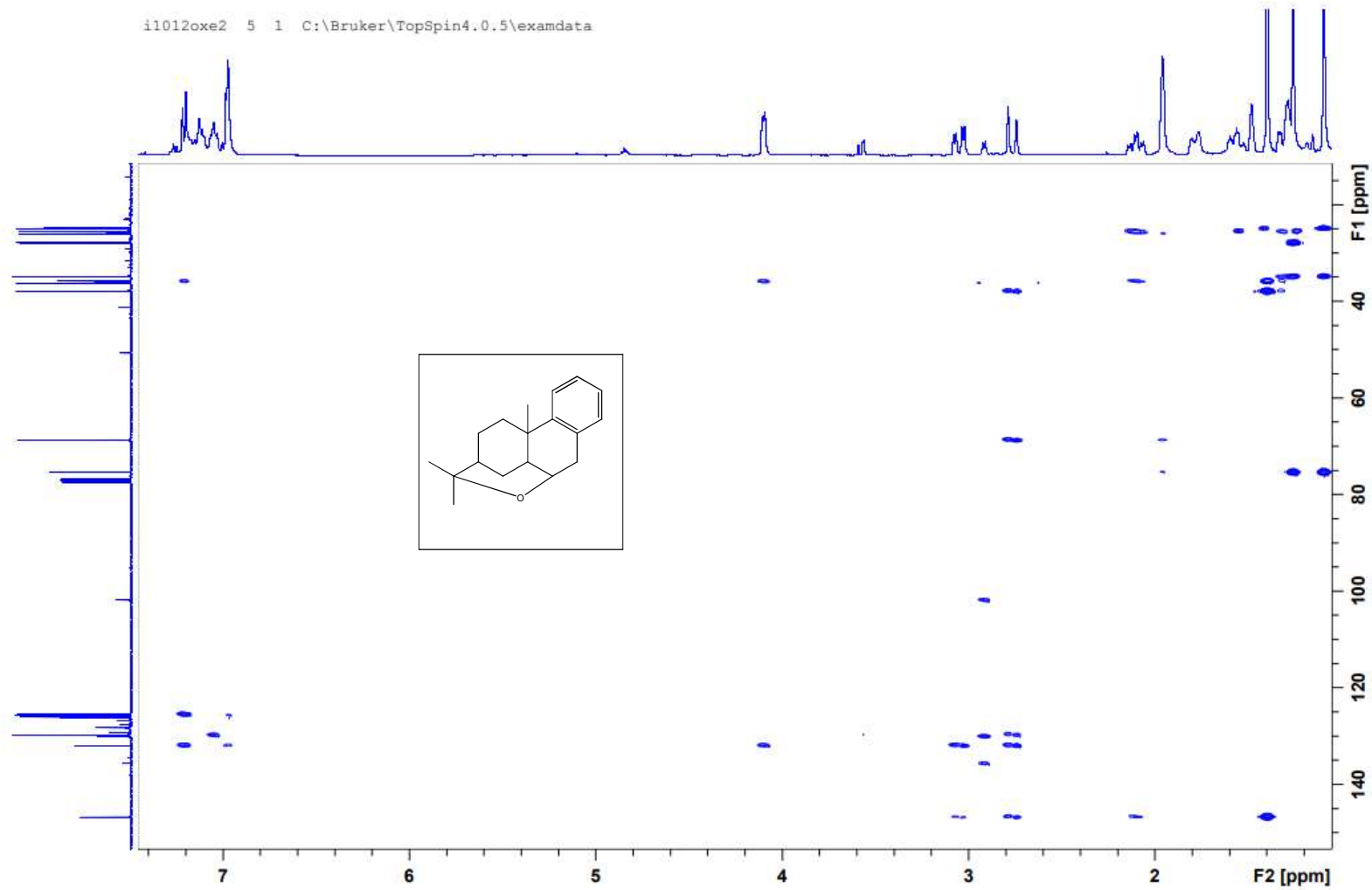


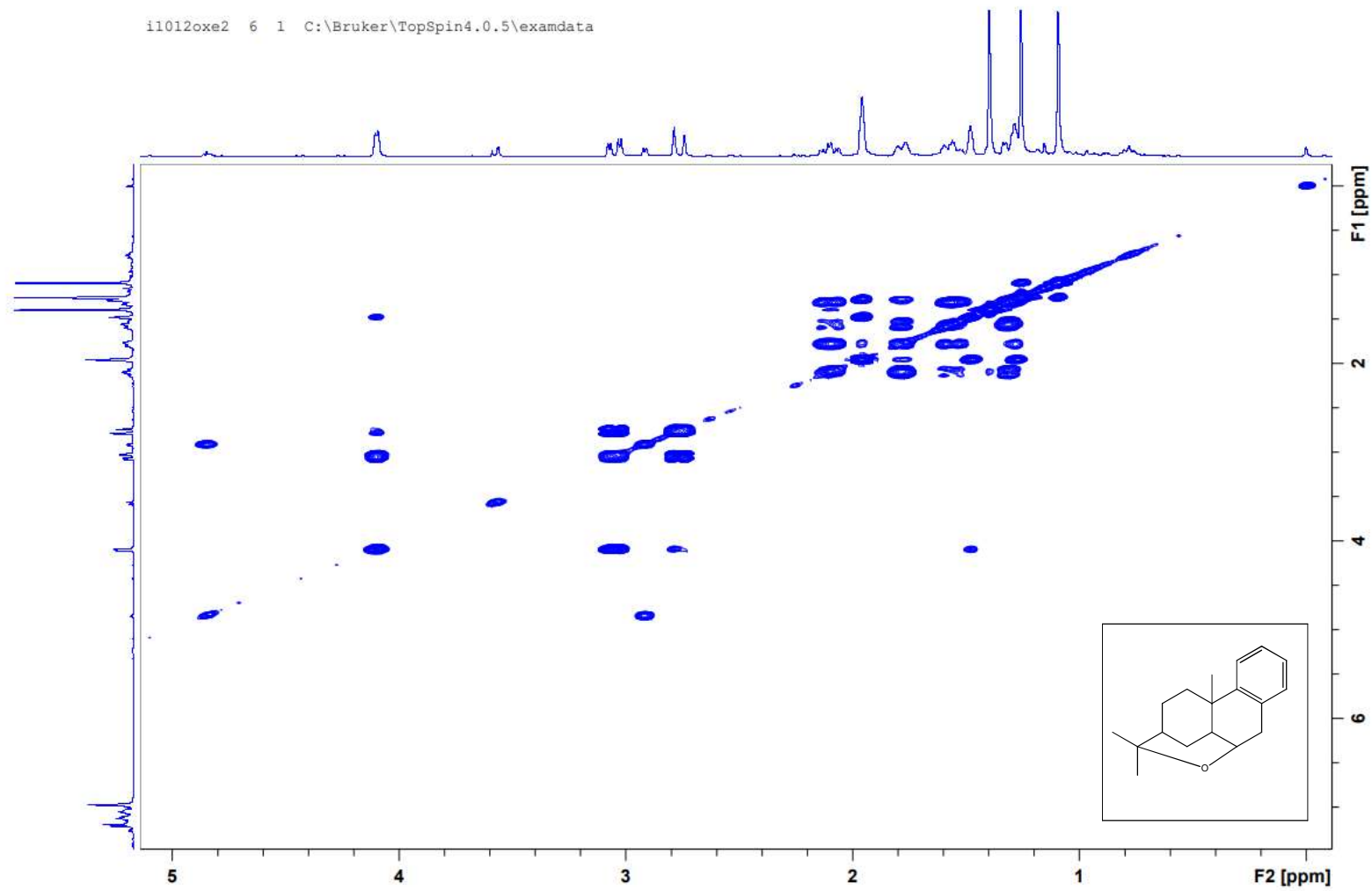
Expansão de mapa de contornos de HSQC (CDCl₃, 400 MHz) do composto heterocíclico **20**.





Expansão de mapa de contornos de HMBC (CDCl₃, 400 MHz) do composto heterocíclico **20**.





Mapa de contornos de COSY (CDCl₃, 400 MHz) do composto heterocíclico **20**.

Anexo II

PUBLICAÇÕES

Artigos completos publicados em periódicos:

Cotta, R. F.; Da Silva, K. A. R.; Kozhevnikova, E. F.; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E. V. Heteropoly acid catalysts in upgrading of biorenewables: Cycloaddition of aldehydes to monoterpenes in green solvents. *Applied Catalysis B- Environmental*. **2017**, v. 217, p. 92-99.

Cotta, R. F.; Martins, R. A.; Pereira, M.M.; Da Silva, K. A R.; Kozhevnikova, E. F.; Kozhenikov, I. V.; Gusevskaya, E. V. Heteropoly acids for the isomerization of biomass-derived limonene oxide and kinetic separation of the trans-isomer in green solvents. *Applied Catalysis A: General*, **2019**, v.584, 117173.

Publicações completas em anais de eventos

Cotta, R. F.; Martins, N. S.; Da Silva, K.A.R; Gusevskaya, E. V.; Kozhevnikova, E.; Kozhevnikov, I. Acoplamento do cuminaldeído com compostos monoterpênicos utilizando heteropoliácidos como catalisadores em solventes verdes. In: 19º Congresso Brasileiro de Catálise, Set, 2017, Ouro Preto, MG. 19º Congresso Brasileiro de Catálise, 2017.

Martins, R. A.; **Cotta, R. F.;** Pereira, M. M. ; Kozhevnikova, Elena F. ; Kozhevnikov, Ivan V.; Gusevskaya, Elena V. ; Da Silva, K.A.R. Isomerização e separação cinética dos isômeros cis/trans do óxido de limoneno, utilizando $H_3PW_{12}O_{40}/SiO_2$ como catalisador heterogêneo, em solventes verdes. In: 20º Congresso Brasileiro de Catálise, 2019, São Paulo. Anais do 20º Congresso Brasileiro de Catálise, 2019.

Martins, R. A. ; **Cotta, R. F.** ; Da Silva, K.A.R; Kozhevnikova, Elena F. ; Kozhevnikov, Ivan V.; Gusevskaya, Elena V. $\text{CS}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ como catalisador heterogêneo em reações de cicloadição entre compostos monoterpênicos e óxido de estireno/fenilacetaldeído em solventes verdes. In: 20º Congresso Brasileiro de Catálise, 2019, São Paulo. Anais do 20º Congresso Brasileiro de Catálise, 2019