

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

**Luciana Alves Parreira Menini**

**OXIDAÇÃO AERÓBICA DE ALCÓOIS TERPÊNICOS  
NATURAIS CATALISADA POR SAIS DE PALÁDIO (II)**

Orientadores:  
Prof<sup>a</sup> Elena V. Gusevskaya  
Prof. Luciano Menini

Belo Horizonte

2016

UFMG/ICEx/DQ. 1.159<sup>a</sup>  
T. 521<sup>a</sup>

**LUCIANA ALVES PARREIRA MENINI**

## **Oxidação Aeróbica de Alcóois Terpênicos naturais Catalisada por sais de Paládio(II)**

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

Belo Horizonte

2016

M545o Menini, Luciana Alves Parreira  
2016 Oxidação aeróbica de alcóois terpênicos naturais  
T catalisada por sais de Paládio (II) [manuscrito] /  
Luciana Alves Parreira Menini. 2016.  
[xv], 125 f. : il.

Orientadora: Elena Vitalievna Gussevskaya.  
Coorientador: Luciano Menini.

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

1. Alcóois - Teses 2. Oxidação - Teses 3. Terpênios  
- Teses 4. Catálise - Teses 5. Catalisadores de  
paládio - Teses I. Gussevskaya, Elena Vitalievna,  
Orientadora II. Menini, Luciano, Coorientador III.  
Título.

CDU 043

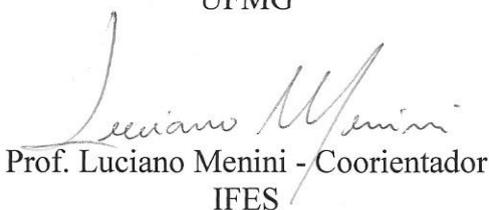
## "Oxidação Aeróbica de Alcoóis Terpênicos Naturais Catalisada por Sais de Paládio (II)"

**Luciana Alves Parreira Menini**

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:



Profa. Elena Vitalievna Goussevskaia - Orientadora  
UFMG



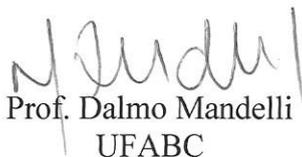
Prof. Luciano Menini - Coorientador  
IFES



Profa. Flávia Cristina Camilo Moura  
UFMG



Prof. Adão Aparecido Sabino  
UFMG



Prof. Dalmo Mandelli  
UFABC



Prof. Liane Márcia Rossi  
USP

Ao meu filho Eduardo, que tem sido  
fonte inesgotável de amor e alegria.

## Agradecimentos

À Deus, pela vida, pelos dons, pela orientação e pelo amor.

Aos meus pais, Mary e Ronaldo, pelos ensinamentos e exemplo de vida! Obrigada por sempre me ensinarem que é pelos estudos, suor, esforço e dedicação que se alcança os objetivos. Obrigada por serem o Porto Seguro que preciso quando é necessário arriscar e por sempre confiarem que eu sou capaz de ir mais longe. Obrigada, Marina, por completar a nossa família, pelos casos engraçados e por ser a minha amiga pra vida inteira. Amo vocês demais!

Ao meu amado esposo, Luciano, pelo amor, carinho e respaldo científico. Além disso, obrigada por me dar, durante esse período de doutoramento, o melhor presente da minha vida! Amo você demais e pra sempre!

Ao meu filho, Eduardo, por preencher a minha vida com gargalhadas e abraços gostosos todos os dias e por ser a minha maior alegria! Obrigada, meu amor, você é o meu coração fora do peito.

À minha família, pela alegria e apoio!

À querida professora Elena um muito obrigada especial. Faltam-me palavras para expressar a minha gratidão. Obrigada pela valiosa orientação e ensinamentos científicos importantíssimos. Agradeço muito pela caminhada científica até aqui. Espero que possamos continuar trabalhando juntas. Além das questões profissionais, gostaria de te agradecer pela amizade! Você é exemplo de profissional, de mulher, de esposa, de mãe, de avó e de pessoa!

Obrigada ao professor Eduardo Nicolau por contribuir para o crescimento do grupo de Catálise Organometálica.

À professora e amiga Patrícia Fontes Pinheiro agradeço por ter me apresentado a molécula do  $\alpha$ -bisabolol e gentilmente cedido esse reagente usado em grande parte dos experimentos descritos nessa tese. Obrigada também a empresa CITROLEO Indústria e Comércio de Óleos Essenciais que forneceu gratuitamente esse reagente.

Ao pessoal do laboratório de Catálise Organometálica pelo apoio e inúmeras ajudinhas que precisei durante esses quatro anos. Em especial ao Arthur, Alexandra, Kelley, Rafaela, Augusto, Vinícius, Shubert, Amanda e Maíra. Vocês são demais!

Obrigada à direção do IFES – Campus de Alegre e aos professores Luciano e Tércio por terem cedido o espaço para o meu trabalho durante o doutorado e por todo apoio oferecido. Agradeço muito também ao pessoal do Laboratório de Fitoquímica e Catálise: Andressa, Débora, Ana Flávia, Gabriella, Jaqueline e Adriano. Vocês foram essenciais na execução desse trabalho!

Obrigada aos colegas do Departamento de Química e Física da UFES, em especial aos professores da química, pelo apoio para conseguir os dois anos e meio de afastamento.

Aos amigos que conquistei em Alegre: muito obrigada! Vocês fazem a dor da distância da família ser muito menor e tornam a minha vida mais feliz!

Às HOSAS pelo amor eterno!

Aos meus amigos Bruna, Kell e Aline: amizades que resistem à distância! <3

Obrigada a todos os professores que tive durante a vida que com certeza contribuíram de alguma forma para eu ter chegado até aqui.

Aos funcionários da UFMG e à todas as pessoas que contribuíram para esse trabalho.

Ao CNPq, CAPES, INCT Catálise (Brasil) e FAPES pelo apoio financeiro.

## RESUMO

No presente trabalho foram desenvolvidos vários processos catalíticos para oxidação aeróbica (ou seja, utilizando oxigênio molecular como oxidante estequiométrico) de terpenos naturais bio-renováveis com potenciais terapêuticos disponíveis a partir de óleos essenciais. Em todos os processos foram utilizados sais comerciais de paládio (II) como único catalisador ou na presença de co-catalisadores adequados cuja função foi auxiliar na regeneração das espécies reduzidas do paládio durante o ciclo catalítico. As vantagens comuns a todos os processos desenvolvidos, em comparação ao convencional processo Wacker, no qual a combinação  $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2$  é utilizada como catalisador, são baixa acidez do meio reacional e ausência de íons cloreto. Estas características permitiram alcançar altas seletividades na oxidação de substratos terpênicos apesar de terem forte tendência a sofrer rearranjos estruturais e outras transformações químicas indesejáveis na presença de ácidos tanto de Bronsted quanto de Lewis. Os seguintes sistemas catalíticos foram utilizados:  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/p$ -benzoquinona (BQ) em soluções de ácido acético, na presença ou não de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ;  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$  ou  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  solo em soluções de metanol e  $\text{PdCl}_2$  solo em soluções de dimetilformamida (DMA).

Os sistemas catalíticos baseados em  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  e BQ foram aplicados com sucesso na oxidação do  $\alpha$ -bisabolol, linalol e nerol. A oxidação do  $\alpha$ -bisabolol deu origem a três produtos principais resultantes da oxidação das suas duas duplas ligações tri-substituídas e estericamente impedidas, sendo elas a ligação endocíclica, a acíclica ou ambas em conjunto. A oxidação do linalol levou a formação de um acetato alílico e um produto de ciclização. A oxidação do nerol produziu dois produtos principais: um mono e um diacetato e um produto minoritário contendo um anel pirano resultado da ciclização intramolecular do substrato. Todos os produtos do linalol e do nerol são provenientes da oxidação de suas ligações olefínicas trissubstituídas e estericamente impedidas. Utilizando esse sistema catalítico foram obtidos com elevada seletividade vários compostos terpenóides polifuncionalizados, alguns deles inéditos, os quais tem potencial para serem utilizados como componentes em produtos cosméticos, farmacêuticos e de perfumaria. A regeneração tanto do Pd quanto da BQ ocorre na ausência de co-catalisadores auxiliares sob pressão de oxigênio superior à atmosférica. As reações podem ser realizadas à pressão atmosférica alternativamente, porém, requerendo a presença de quantidades catalíticas de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , para catalisar a oxidação da hidroquinona ( $\text{BQH}_2$ ) pelo oxigênio molecular assegurando assim a regeneração da BQ durante o ciclo catalítico.

O sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub>, também livre de cloretos, foi aplicado para oxidação do  $\alpha$ -bisabolol em meio não ácido. A reação se processa em solução aquosa de metanol e forma exclusivamente produtos resultantes da interação do paládio com a dupla ligação acíclica, o seja, uma ligação trissubstituída e estericamente impedida. Não ocorreu oxidação concomitante da dupla ligação endocíclica, a qual costuma ser mais reativa em reações catalisadas por paládio. Foram formados dois produtos inéditos: o produto principal, um éter alílico resultante do ataque do metanol como um nucleófilo externo e o produto minoritário: um tetraidrofurano formado pelo ataque nucleofílico intramolecular, ambos na dupla ligação acíclica. O mesmo tetraidrofurano também foi formado na reação catalisada pelo sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/BQ.

Foram testados sistemas catalíticos ausentes de co-catalisadores, os quais são ambientalmente mais benignos, na oxidação de alguns terpenos naturais mas apenas para o  $\alpha$ -bisabolol foram obtidos bons resultados. Foram desenvolvidos processos catalíticos seletivos baseados em paládio para oxidação do  $\alpha$ -bisabolol por oxigênio molecular em condições suaves e em meios não ácidos, nos quais um sal de paládio (Pd(OAc)<sub>2</sub> ou PdCl<sub>2</sub>) foi utilizado como único catalisador em ausência de co-catalisadores ou ligantes especiais para estabilização das espécies reduzidas de paládio em solução. As reações em soluções aquosas de metanol ou dimetilacetamida resultaram em produtos, alguns deles inéditos, provenientes exclusivamente da oxidação da dupla ligação acíclica do  $\alpha$ -bisabolol, com a dupla ligação endocíclica permanecendo intacta.

Os métodos catalíticos simples desenvolvidos neste trabalho representam rotas economicamente e ecologicamente atrativas para a síntese, a partir de substratos renováveis disponíveis da biomassa, de compostos orgânicos polifuncionalizados de difícil acesso por métodos sintéticos convencionais e com potencial aplicação na indústria de química fina como ingredientes ou intermediários.

Palavras-chave: Oxidação, catálise, paládio, terpeno,  $\alpha$ -bisabolol, linalol, nerol.

## ABSTRACT

### **Title: Palladium(II) catalyzed aerobic oxidation of naturally occurring terpenic alcohols**

In the present work, several catalytic processes for the aerobic (i.e. using molecular oxygen as the stoichiometric oxidant) oxidation of bio-renewable natural terpenes available from various essential oils and showing a recognized therapeutic potential have been developed. In all processes, commercial palladium (II) salts were used either as sole catalysts or in the presence of suitable co-catalysts whose function was to assist in the regeneration of reduced palladium species during the catalytic cycle. The common advantages of all the processes developed, as compared to the conventional Wacker process in which the PdCl<sub>2</sub>/CuCl<sub>2</sub> combination is used as the catalyst, are low acidity of the reaction medium and the absence of chloride ions. These features allowed to achieve high selectivities in the oxidation of terpenic substrates despite their strong tendency to undergo structural rearrangements and other undesirable chemical transformations in the presence of both Bronsted and Lewis acids. The following catalytic systems have been used: Pd(OAc)<sub>2</sub>/*p*-benzoquinone (BQ) in acetic acid solutions with or without Cu(OAc)<sub>2</sub>; Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub> or Pd(OAc)<sub>2</sub> solo in methanol solutions and PdCl<sub>2</sub> solo in dimethylformamide (DMA) solutions.

The catalytic systems based on Pd(OAc)<sub>2</sub> and BQ were successfully applied to the oxidation of  $\alpha$ -bisabolol, linalool and nerol. The oxidation of  $\alpha$ -bisabolol provided three major products resulted from the oxidation of sterically encumbered trisubstituted double bonds of the substrate, either endocyclic or acyclic or both together. The oxidation of linalool led to the formation of an allylic acetate and a cyclization product. The oxidation of nerol produced related allylic mono- and diacetates as main products along with a pyran compound formed in small amounts due to the intramolecular cyclization of the substrate. All the products derived from linalool and nerol arise from the oxidation of their trisubstituted double bonds. Using this catalytic system various poly-functionalized terpenoids, some of them being novel compounds, were obtained with high selectivities. These products have a strong potential to be used as components in cosmetics, pharmaceuticals and perfume products. The regeneration of both Pd and BQ occurs in the absence of auxiliary co-catalysts under superatmospheric oxygen pressure.

Alternatively, the reactions can be performed under atmospheric pressure in the presence of  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  to catalyze the oxidation of hydroquinone by molecular oxygen, thus ensuring the regeneration of BQ during the catalytic cycle.

The  $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{Pd}(\text{OAc})_2$  catalytic system, also chloride-free, was applied to the oxidation of  $\alpha$ -bisabolol under nonacidic conditions. The reaction proceeds in aqueous methanol solutions and gives exclusively the products resulting from the interaction of palladium with the acyclic double bond, which is trisubstituted and sterically encumbered. No concomitant oxidation of the endocyclic double bond, which is expected to be more reactive in palladium catalyzed transformations, occurs. Two new compounds were produced from the interaction of the acyclic double bond of the substrate with palladium: the main product formed due to the participation of methanol as the external nucleophile; and the minor product, a tetrahydrofuran, formed by an intramolecular attack of the tethered hydroxyl group. The compound with the tetrahydrofuran ring is also formed in the Pd/BQ systems.

Palladium based catalytic systems not containing co-catalysts, which are more benign environmentally, have been also tested in the oxidation of several natural terpenes; however, the encouraging results were obtained only with  $\alpha$ -bisabolol. Two novel selective oxidations of  $\alpha$ -bisabolol by molecular oxygen under mild nonacidic conditions have been developed, in which palladium salts ( $\text{PdCl}_2$  or  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) were used as sole catalysts in the absence of co-catalysts or special ligands for the stabilization of reduced palladium species in solutions. The reactions in aqueous methanol or dimethylacetamide solutions resulted in the products, some of them being novel compounds, derived exclusively from the oxidation of the acyclic double bond, with the endocyclic double bond remaining intact.

Simple catalytic procedures developed in the present work represent ecologically and economically attractive routes to interesting poly-functionalized compounds starting from renewable biomass-based substrates. These products are hardly accessible by conventional synthetic methods and are potentially useful in fine chemical industry as ingredients or synthetic intermediates.

**Keywords:** Oxidation, catalysis, palladium, terpene,  $\alpha$ -bisabolol, linalool, nerol.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.1.</b> Estrutura do isopreno e representação da formação do limoneno (monoterpeno) a partir de duas unidades isoprênicas.....	5
<b>Figura 1.2:</b> Fórmula estrutural do (-)- $\alpha$ -bisabolol .....	6
<b>Figura 1.3.</b> Fórmula estrutural do Linalol. ....	7
<b>Figura 1.4.</b> Fórmula estrutural do nerol.....	8
<b>Figura 2.1.</b> Fotografia da montagem padrão de uma reação em atmosfera de 1 atm de oxigênio. ....	15
<b>Figura 2.2.</b> Fotografia da montagem padrão de uma reação realizada a pressão maior que 1 atm de oxigênio. ....	15
<b>Figura 3.1.</b> Ciclo catalítico do Sistema Wacker.....	21
<b>Figura 3.2.</b> Processo desenvolvido por Mimoun e colaboradores. (Figura adaptada da referência 9). ....	22
<b>Figura 3.3.</b> Ciclo catalítico proposto utilizando peróxido de hidrogênio como oxidante final. (Figura adaptada da referência 9).....	22
<b>Figura 3.4.</b> Papel da benzoquinona e de metais mediadores de transferência de elétrons na diminuição da barreira energética existente nas reações de oxidação de olefinas catalisadas por sais de paládio. (Figura adaptada da referência 25) .....	23
<b>Figura 3.5.</b> Substrato orgânico (SubH <sub>2</sub> ) sendo oxidado pelo oxigênio molecular por meio de um sistema catalítico triplo: Pd/Bq/Metal. (Figura adaptada da referência 25).....	24
<b>Figura 3.6.</b> Produtos da oxidação catalítica do $\alpha$ -bisabolol por paládio. ....	27
<b>Figura 3.7.</b> Oxidação do $\alpha$ -bisabolol com benzoquinona (BQ) catalisada por paládio....	28
<b>Figura 3.8.</b> Proposta de mecanismo para a oxidação do $\alpha$ -bisabolol catalisada por paládio. ....	33
<b>Figura 3.9.</b> Dados espectrais de RMN para os dois isômeros do produto 2. ....	34
<b>Figura 3.10.</b> Dados espectrais de RMN para os dois isômeros do produto 3. ....	35
<b>Figura 3.11.</b> Dados espectrais de RMN para os quatro isômeros do produto 4. Figura A: dados dos isômeros 4a e 4b. Figura B: dados dos isômeros 4c e 4d. ....	35
<b>Figura 3.12.</b> Tentativa de reação com citrônolol. ....	37
<b>Figura 3.13.</b> Estruturas dos possíveis complexos intermediários $\eta^3$ -alil-Pd- $\eta^2$ -olefina na formação do produto 2 e na formação do produto 4.....	38
<b>Figura 3.14.</b> Estrutura do bisabolol versus estrutura do linalol. ....	39
<b>Figura 3.15.</b> Produtos de oxidação do Linalol pelo sistema Pd/BQ. ....	40

<b>Figura 3.16.</b> Mecanismo proposto para oxidação aeróbica do linalol catalisada pelo sistema paládio/p-benzoquinona. ....	43
<b>Figura 3.17.</b> Dados espectrais de RMN para os dois isômeros do produto <b>6</b> . ....	44
<b>Figura 3.18.</b> Produtos de oxidação do nerol catalisada pelo sistema Pd/BQ. ....	47
<b>Figura 3.19.</b> Proposta de mecanismo para oxidação catalítica do nerol. ....	50
<b>Figura 3.20.</b> Dados espectrais de RMN para os isômeros <i>trans</i> dos produtos principais <b>9</b> e <b>10</b> . ....	51
<b>Figura 4.1.</b> Produtos da reação de oxidação aeróbica do linalol catalisada pelo sistema Pd(OAc) <sub>2</sub> /Cu(OAc) <sub>2</sub> em metanol ou etanol.(Figura adaptada da referência <b>8</b> ). ....	60
<b>Figura 4.2.</b> Proposta de mecanismo para oxidação do linalol pelo sistema livre de cloreto em condições não ácidas. ....	61
<b>Figura 4.3.</b> Tentativa de oxidação de substratos similares ao linalol para justificar o mecanismo proposto. ....	61
<b>Figura 4.4.</b> Outros substratos oxidados pelo sistema Pd(OAc) <sub>2</sub> /Cu(OAc) <sub>2</sub> sob pressão de oxigênio em solvente não ácido. ....	62
<b>Figura 4.5.</b> Produtos da oxidação catalítica do α-bisabolol utilizando o sistema catalítico Pd(OAc) <sub>2</sub> /Cu(OAc) <sub>2</sub> em solução de metanol. ....	64
<b>Figura 4.6.</b> Efeito da adição de água na oxidação do α-bisabolol catalisada por paládio com oxigênio molecular em solução de metanol. ....	67
<b>Figura 4.7.</b> Proposta de mecanismo para oxidação aeróbica do bisabolol utilizando o sistema catalítico Pd(OAc) <sub>2</sub> /Cu(OAc) <sub>2</sub> em solução de metanol. ....	69
<b>Figura 4.8.</b> Dados espectrais de RMN para o produto <b>2a</b> . ....	70
<b>Figura 4.9.</b> Dados espectrais de RMN para o produto <b>2b</b> . ....	71
<b>Figura 5.1.</b> Sistema catalítico proposto por Sheldon e Colaboradores utilizando o ligante robusto fenantrolina para estabilizar o paládio em solução. ....	78
<b>Figura 5.2.</b> Oxidação seletiva da olefina terminal nos carbonos C1 ou C2, desenvolvido por Kaneda e seus colaboradores. ....	78
<b>Figura 5.3.</b> Ciclização intramolecular do tipo Wacker utilizando o sistema Pd Solo. ....	79
<b>Figura 5.4.</b> Oxidação de fenil alquenos e alil benzenos pelo sistema Pd Solo. <sup>14,15</sup> ....	80
<b>Figura 5.5.</b> Oxidação do α-bisabolol utilizando um sistema tipo “Pd-Solo” em solução aquosa de metanol. ....	83
<b>Figura 5.6.</b> Dados de RMN para os dois isômeros do produto <b>3</b> . ....	87
<b>Figura 5.7.</b> Oxidação do α-bisabolol utilizando um sistema tipo “Pd-Solo” em solução aquosa de DMA. ....	89

<b>Figura 5. 8.</b> Dados de RMN para os dois isômeros do produto <b>5</b> .....	91
<b>Figura 5. 9.</b> Dados de RMN para os dois isômeros do produto <b>6</b> .....	92
<b>Figura 5.10.</b> Proposta de mecanismos para oxidação do $\alpha$ -bisabolol através dos sistemas catalíticos tipo “Pd-Solo”.....	93
<b>Figura 5.11.</b> Proposta de mecanismos para formação da $\gamma$ -butirolactona <b>6</b> . ....	95

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 3.1.</b> Oxidação do $\alpha$ -bisabolol com BQ, catalisada por paládio. ....	27
<b>Tabela 3.2.</b> Oxidação do $\alpha$ -bisabolol com oxigênio molecular catalisada por Pd(OAc) <sub>2</sub> /benzoquinona(BQ).....	31
<b>Tabela 3.3.</b> Caracterização por CG/EM dos produtos <b>2</b> , <b>3</b> e <b>4</b> .....	36
<b>Tabela 3.4.</b> Oxidação aeróbica do linalol ( <b>5</b> ) catalisada por Pd(OAc) <sub>2</sub> /benzoquinona. <sup>a</sup> ..	42
<b>Tabela 3.5.</b> Caracterização por CG/EM dos produtos <b>6</b> e <b>7</b> do linalol.....	45
<b>Tabela 3.6.</b> Oxidação aeróbica do nerol ( <b>8</b> ) catalisada por Pd(OAc) <sub>2</sub> /benzoquinona. <sup>a</sup> ...	48
<b>Tabela 3.7.</b> Caracterização por CG/EM dos produtos de oxidação catalítica do nerol...	52
<b>Tabela 4.1.</b> Oxidação do $\alpha$ -bisabolol catalisada por paládio com oxigênio molecular em solução de metanol.....	66
<b>Tabela 4.2.</b> Caracterização por CG/EM dos produtos <b>2a</b> , <b>2b</b> e <b>3</b> .....	71
<b>Tabela 5. 1.</b> Oxidação catalítica do $\alpha$ -bisabolol catalisada por oxigênio molecular em solução de metanol. <sup>[a]</sup> .....	83
<b>Tabela 5.2.</b> Caracterização por CG/EM dos produtos <b>2</b> , <b>3</b> e <b>4</b> .....	86
<b>Tabela 5. 3.</b> Oxidação do (-)- $\alpha$ -bisabolol ( <b>1</b> ) por oxigênio molecular catalisada por PdCl <sub>2</sub> em solução de dimetilacetamida <sup>a</sup> .....	88
<b>Tabela 5. 4.</b> Caracterização por CG/EM dos produtos <b>5</b> e <b>6</b> .....	92

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BQ – Benzoquinona

BQH<sub>2</sub> – Hidroquinona

CG – cromatografia a gás ou cromatógrafo a gás

CG/EM – Cromatografia (ou Cromatógrafo) a gás acoplada(o) ao espectrômetro de massas.

DMA – *N,N*-Dimetilacetamida

d – Duplete

MTE – Mediador de transferência de elétrons

m – Multiplete

*m/z* – Relação massa/carga

P (atm) – Pressão em atmosferas

PhenS – Ligante Fenantrolina

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

s – Simpleto

sl – Simpleto largo

t – Tripleto

T (°C) – Temperatura em graus celcius

TMS – Tetrametilsilano

TON – número de ciclos catalíticos realizados pelo catalisador

TOF - número de ciclos catalíticos realizados pelo catalisador em um intervalo de tempo.

V – Velocidade

# SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	IV
<b>ABSTRACT</b> .....	VI
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	VIII
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	XI
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	XII
<b>Capítulo 1: Introdução e Objetivos Gerais</b> .....	1
1.1 Introdução.....	2
1.1.1 Catálise.....	2
1.1.2. Terpenos e terpenoides.....	4
1.1.2.1. Bisabolol.....	5
1.1.2.2. Linalol .....	7
1.1.2.3. Nerol.....	8
1.2. Objetivos Gerais .....	9
1.3. Referências Bibliográficas do Capítulo 1 .....	9
<b>Capítulo 2: Experimental</b> .....	13
2.1. Reagentes .....	14
2.2. Testes Catalíticos .....	14
2.3. Instrumentação .....	17
2.3.1 Cromatografia a gás (CG) .....	17
2.3.2 Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM)..	17
2.3.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) .....	18
2.4. Identificação e Análise dos Produtos .....	18
<b>Capítulo 3: Oxidação de terpenos naturais utilizando sistemas catalíticos baseados em Pd e BQ</b> .....	19
3.1. Introdução.....	20

3.2. Objetivos Específicos.....	25
3.3. Resultados e Discussão .....	25
3.3.1. $\alpha$ -Bisabolol.....	25
3.3.1.1. Testes Catalíticos com o $\alpha$ -bisabolol .....	25
3.3.2. Caracterização dos produtos do $\alpha$ -bisabolol.....	34
3.3.2.1. Testes Catalíticos com o Linalol .....	38
3.3.2.2. Caracterização dos produtos do Linalol.....	44
3.3.3.1. Testes Catalíticos com o Nerol .....	45
3.3.3.2. Caracterização dos produtos do Nerol .....	51
3.4. Conclusões .....	52
3.5. Referências Bibliográficas .....	53
<b>Capítulo 4:</b> Oxidação do $\alpha$ -bisabolol utilizando sistema catalítico Pd(OAc) <sub>2</sub> /Cu(OAc) <sub>2</sub> .....	58
4.1. Introdução.....	59
4.2. Objetivos Específicos.....	63
4.3. Resultados e Discussão .....	64
4.4. Conclusões .....	71
4.5. Referências do Capítulo 4: .....	72
<b>Capítulo 5:</b> Oxidação do $\alpha$ -bisabolol catalisada por paládio (II) na ausência de co-catalisadores: sistemas “Pd-Solo” .....	75
5.1. Introdução.....	76
5.3. Resultados e Discussão .....	81
5.3.1. Oxidação do $\alpha$ -bisabolol em soluções de metanol .....	81
5.3.1.1. Caracterização dos produtos da oxidação do $\alpha$ -bisabolol em solução de metanol:.....	85
5.3.2. Oxidação do $\alpha$ -bisabolol em soluções de N,N-dimetilacetamida .....	87
5.3.2.1. Caracterização dos produtos da oxidação do $\alpha$ -bisabolol em solução de dimetilacetamida:.....	90

5.3.3. Mecanismos de oxidação do $\alpha$ -bisabolol através dos sistemas catalíticos tipo “Pd-Solo”.....	92
5.4. Conclusões .....	95
5.6. Referências do Capítulo 5 .....	96
<b>Capítulo 6: Conclusão Geral</b> .....	100
Anexo I: Espectros de RMN e de CG/EM dos produtos do Capítulo 3 .....	103
Anexo II: Espectros de RMN e de CG/EM dos produtos do Capítulo 4 .....	114
Anexo III: Espectros de RMN e de CG/EM dos produtos do Capítulo 5 .....	119
Anexo IV: Publicações .....	124

# **Capítulo 1:**

## **Introdução e Objetivos Gerais**

## 1. Introdução e Objetivos Gerais

### 1.1. Introdução

#### 1.1.1 Catálise

A catálise é definida como o fenômeno de aumento da velocidade de uma transformação química, por meio da diminuição da energia de Gibbs de ativação dessa transformação, devido à presença do catalisador que não é consumido durante o processo. O efeito do catalisador é puramente cinético e durante a reação, essa substância interage com os reagentes gerando compostos intermediários que, facilitam a transformação dos reagentes em produtos, através de etapas que compõem um ciclo catalítico<sup>1</sup>.

A catálise está presente em mais de 85% de todos os processos industriais de transformação química pois proporciona inúmeras vantagens econômicas e ambientais<sup>2</sup>. As reações catalíticas permitem o uso de condições mais amenas de temperatura e pressão mantendo o rendimento do processo. Além disso, nessas condições menos drásticas, as reações secundárias que produzem produtos indesejáveis são, na maioria das vezes, minimizadas aumentando a seletividade do processo<sup>3</sup>.

O desenvolvimento industrial desenfreado do final do século XX e início do século XXI levou a grandes destruições ambientais. No início da década de 90, uma nova tendência na forma de perceber os resíduos químicos como um problema começou a se consolidar. Essa visão do tema, com a proposição de novas e desafiadoras soluções, considera que, fundamentalmente, é preciso buscar alternativas que evitem ou minimizem a produção de resíduos, ao invés da preocupação exclusiva com o tratamento do resíduo ao final da linha de produção. Esse redirecionamento na questão da redução do impacto da atividade química no meio ambiente vem sendo chamado de “Green chemistry”, química verde, química limpa, química ambientalmente correta, ou ainda, química autossustentável<sup>4-6</sup>.

Dentre os 12 princípios elementares da química verde estão a economia atômica (maximização da incorporação de átomos dos reagentes nos produtos desejáveis, com geração do mínimo de produtos indesejáveis, ou seja, resíduos) e a utilização de

processos catalíticos<sup>3</sup>. Com base nisso é possível constatar a importância da catálise na gestão dos resíduos produzidos pelas indústrias ou meios acadêmicos. A possibilidade de realizar as reações com alta economia atômica, alta seletividade e com eficiência energética é comumente obtida com o uso da catálise química.

A catálise promovida por metais de transição vem demonstrando ser uma das melhores alternativas no sentido de tornar mais viáveis os processos existentes ou no descobrimento de novas reações mais limpas. Nesse sentido, a catálise organometálica homogênea (catalisador e reagentes na mesma fase) se sobressai sobre a heterogênea (na qual o catalisador se encontra em uma fase diferente dos demais reagentes. Ex.: catalisador sólido em uma reação em solução aquosa). Na maioria das vezes, os processos homogêneos ocorrem com melhores rendimentos, seletividades e em condições mais brandas. Além disso, as propriedades estéricas e eletrônicas dos catalisadores homogêneos podem ser moduladas a nível molecular através da modificação do centro metálico e/ou dos ligantes permitindo a produção de um catalisador específico para o reagente utilizado e o produto de interesse. Processos industriais desde a produção de commodities, como o ácido acético, até produtos de química fina e farmacêutica, como herbicidas e inibidores de proteases, envolvem catálise organometálica homogênea na etapa determinante do processo. Apesar de todos esses benefícios os processos catalíticos homogêneos têm desvantagens como a dificuldade na separação dos produtos da mistura reacional, na recuperação do catalisador e a utilização de solventes orgânicos que desestimulam seu emprego na indústria<sup>3</sup>.

Nesse sentido, o processo catalítico ideal deve ter as vantagens da catálise homogênea, como alto rendimento, seletividade, a utilização de condições reacionais brandas e a possibilidade de modular características estéricas e eletrônicas do catalisador; além dos benefícios da catálise heterogênea: facilidade de separação dos produtos do meio reacional e recuperação do catalisador. Assim, o foco das pesquisas atualmente é o desenvolvimento de catalisadores homogêneos de alta seletividade para determinada reação e a sua posterior imobilização em um suporte, com um grande desafio: esta imobilização não pode levar a uma perda significativa da sua atividade e seletividade. Portanto, os sistemas heterogêneos sempre que possível serão utilizados. Outra alternativa para facilitar a recuperação do catalisador ao final da reação é o emprego de sistemas bifásicos, que contém duas fases, uma polar, onde se encontra o

catalisador, e outra apolar, que contém o substrato e os produtos. Ao final da reação, basta uma simples separação das fases para recuperar o catalisador<sup>7</sup>.

### 1.1.2. Terpenos e terpenoides

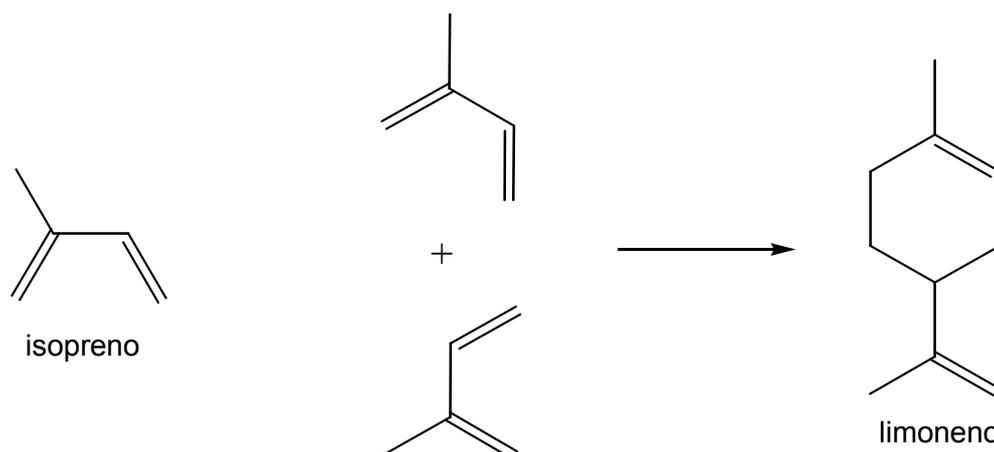
Terpenos, terpenóides ou isoprenóides são os termos usados para designar uma extensa família de produtos naturais, com cerca de 30.000 já identificados<sup>8</sup>. São metabólitos secundários de plantas, produzidos, em parte, como uma defesa contra microorganismos e insetos, além de serem atraentes polinizadores. Em mamíferos, os terpenos contribuem para a estabilização de membranas celulares, participam de vias metabólicas e atuam como reguladores em algumas reações enzimáticas<sup>9</sup>.

Segundo alguns autores o termo terpeno deve ser utilizado apenas quando o composto é um alqueno e o termo terpenóide deve ser empregado para se tratar de seus derivados oxigenados<sup>8</sup>.

Os compostos terpênicos são constituídos de unidades básicas de isopreno (Figura 1.1). Um exemplo da união de duas unidades do isopreno para a formação de um monoterpene está representado na Figura 1.1. Os membros desta classe de produtos químicos possuem estruturas baseadas em um número variável de unidades isoprênicas, que são formadas por cinco átomos de carbono ( $C_5H_8$ ). Dessa forma as principais classes de terpenos incluem: os monoterpene (dez átomos de carbono), os sesquiterpenos (quinze átomos de carbono), os diterpenos (vinte carbonos), os triterpenos (trinta átomos de carbono) e os tetraterpenos ou carotenos (quarenta átomos de carbono). Os terpenos mais simples (mono- e sesquiterpenos) são os principais constituintes dos óleos essenciais e são amplamente utilizados na indústria de perfumaria, enquanto que os di- e triterpenos são menos voláteis e são utilizados como ceras, resinas e borrachas<sup>9</sup>.

Terpenos e terpenoides são compostos de partida interessantes para a síntese de compostos de química fina devido ao seu baixo custo e diferentes possibilidades de transformações químicas. O limoneno (Figura 1.1), por exemplo, é um óleo facilmente obtido a partir de casca de laranja e que pode ser transformado quimicamente em vários produtos com maior valor agregado como o carveol, a carvona, o álcool perfílico e o metol<sup>9</sup>. Os produtos obtidos a partir do limoneno e de outros terpenos tem aroma agradável e diversas atividades biológicas e por isso tem potencial (e em alguns casos

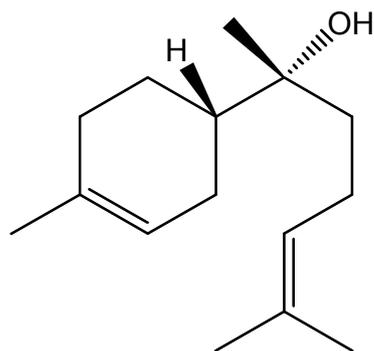
já são utilizados) na indústria farmacêutica, de flavorizantes e agroquímicos<sup>10,11</sup>. Diante das vantagens expostas, muitos pesquisadores tem buscado desenvolver novas técnicas para a valorização dessas matérias-primas de origem natural, empregando processos mais competitivos que os atualmente utilizados e/ou propondo novas rotas de síntese de produtos com propriedades interessantes.



**Figura 1.1.** Estrutura do isopreno e representação da formação do limoneno (monoterpeno) a partir de duas unidades isoprênicas.

#### 1.1.2.1. Bisabolol

O (-)- $\alpha$ -bisabolol (Figura 1.2), também conhecido como levomenol, é um álcool sesquiterpenico, monocíclico, que está disponível a partir de vários óleos essenciais de plantas como a *Matricaria chamomilla*, conhecida vulgarmente com o nome de Camomila; a *E. erythropappus* conhecida popularmente como candeia; ou a *Salvia runcinata* chamada simplesmente de sálvia. O teor de  $\alpha$ -bisabolol encontrado nessas três espécies pode chegar à 50, 85 e 90% respectivamente<sup>12-14</sup>. No entanto, a maioria do  $\alpha$ -bisabolol utilizado no mercado é produzida sinteticamente a partir de outros compostos terpênicos, como o farnesol e o nerolidol<sup>15-16</sup>.



**Figura 1.2:** Fórmula estrutural do (-)- $\alpha$ -bisabolol

O óleo de  $\alpha$ -bisabolol é viscoso, incolor, tem um aroma floral, doce e bem suave e é utilizado em várias fragrâncias. Existe, um mercado estabelecido para este óleo de Candeia de aproximadamente 174 mil toneladas por ano e a árvore da Candeia é cultivada de forma sustentável, uma vez que, as diversas atividades biológicas do seu óleo o tornam extremamente interessante para as indústrias de cosméticos e farmacêutica.

Algumas empresas (Citróleo, Purita e Dierberger) fazem a purificação do óleo de candeia bruto por destilação para obter o (-)- $\alpha$ -bisabolol com 95 % de pureza<sup>17</sup>. O bisabolol natural é empregado na indústria cosmética em diversos tipos de produtos como um agente anti-irritante, ou seja, capaz de ajudar a prevenir a irritação provocada por outros ingredientes presentes na formulação. Esse efeito se dá em função de suas propriedades anti-inflamatórias que inibem os processos edematosos e pode inclusive reduzir o eritema provocado pela irritação UV. Suas propriedades como biocida, são usadas em cosméticos, como: Loção após barba, loções para o corpo, desodorantes, batons, protetores solares, cremes para as mãos entre outros. Recentes estudos indicam que o bisabolol é um inibidor para o glioma (tumor maligno) em ratos e humanos e um eficiente antimicrobiano, antioxidante, anti-inflamatório, gastro-protetor, analgésicos e anti-alérgico<sup>12-14,18-20</sup>. Outros estudos indicaram o bisabolol como o fungicida do futuro<sup>13</sup>.

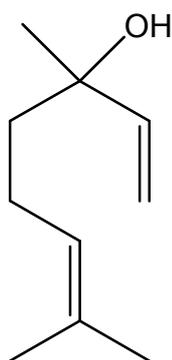
Embora o  $\alpha$ -bisabolol já seja uma fragrância e ingrediente farmacológico que vem sendo encontrado em muitos perfumes finos, formulações dermatológicas, cosméticos decorativos, xampus e outros produtos de higiene pessoal<sup>14,17</sup>, a utilização deste composto pode ser significativamente aumentada pela sua oxifuncionalização. Derivados naturais e sintéticos do  $\alpha$ -bisabolol são conhecidos por também apresentarem

propriedades terapêuticas, em particular, as atividades anti-inflamatórias e antitumorais<sup>15,21,22</sup>. Portanto, a oxidação catalítica das duplas ligações do  $\alpha$ -bisabolol poderia representar uma rota importante para síntese de compostos oxigenados potencialmente interessantes para a indústria farmacêutica e de fragrâncias.

Até onde temos conhecimento, a oxidação do  $\alpha$ -bisabolol catalisada por paládio não foi estudada até o momento. Além disso, são encontrados na literatura poucos relatos sobre a oxidação catalítica do  $\alpha$ -bisabolol e em geral, todos os trabalhos utilizam peróxido de hidrogênio ou compostos peroxo como oxidantes finais para obter óxidos de bisabolol ou cetonas alílicas<sup>23,24</sup>. Os bisabolenos sintetizados no presente trabalho tem potencial para serem utilizados na indústria cosméticas e farmacêuticas e alguns deles são compostos inéditos.

### 1.1.2.2. Linalol

O linalol (3,7-Dimetil-1,6-octadien-3-ol) (Figura 1.3) é um álcool monoterpênico de odor agradável de lírios. É um componente encontrado nos óleos essenciais de diversas flores e plantas tais como o pau rosa (*Aniba rosaeodora*) e a lavanda (*Lavandula dentata*). Mas a maior parte do linalol comercializada é de origem sintética, produzido a partir do  $\alpha$ -pineno, um outro monoterpeneo de menor valor comercial obtido a partir dos óleos essenciais das folhas de arvores coníferas<sup>25,26</sup>.



**Figura 1.3.** Fórmula estrutural do Linalol.

O linalol natural é muito utilizado na indústria, sobretudo na alta perfumaria, que considera seu aroma insubstituível. Esse composto sintético ou natural é ainda

empregado como ingrediente de cosméticos, detergentes e outros produtos de limpeza<sup>24</sup>.

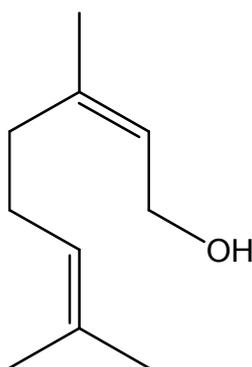
Os óleos essenciais de plantas ricos em linalol apresentam diversos efeitos biológicos tais como efeito de hipotensão cardiovascular<sup>27</sup>, anticonvulsivo<sup>28</sup>, diminuição das escalas de humor negativo, tensão e hostilidade<sup>29</sup>, ação sedativa, efeito antiansiolítico<sup>30</sup>, ação antibacteriana e antifúngica<sup>31,32</sup>. Além disso, o linalol purificado apresentou inibição de crescimento do parasita *Leishmania amazonensis*<sup>33</sup> e ainda efeito citotóxico em células cancerosas da mama, região colorretal e fígado<sup>34</sup>.

Acreditamos que o uso do linalol pode ser estendido ainda mais através da sua oxifuncionalização.

### 1.1.2.3. Nerol

O nerol (cis-2,6-dimetil-2,6-octadien-8-ol) (Figura 1.4) é um álcool monoterpênico bastante usado na indústria de fragrâncias, xampus, sabonetes, detergentes e produtos de limpeza.<sup>35</sup> Esse composto é encontrado no óleo essencial de diversas espécies de plantas medicinais como a *Melissa officinalis L.* e a *Lippia Sp.* que possuem comprovadas atividades biológicas como ação antimicrobiana, antiviral e antioxidante decorrentes da presença do nerol.<sup>36-38</sup>

O uso do nerol em todo o mundo é em torno de 100-1000 toneladas por ano.<sup>35</sup>



**Figura 1.4.** Fórmula estrutural do nerol.

## 1.2. Objetivos Gerais

Neste trabalho, o objetivo geral foi a síntese de compostos monoterpênicos e sesquiterpenóides oxigenados potencialmente interessantes para a indústria farmacêutica e de fragrâncias pela oxidação seletiva de terpenos naturais extraídos de diversas plantas, por oxigênio molecular utilizando vários sistemas catalíticos baseados em paládio. Espera-se que modificações químicas desses substratos produzam substâncias de interesse comprovado ou com potencial para a química fina, com maior valor agregado e melhores propriedades biológicas do que dos próprios terpenos utilizados como substratos. Os sistemas catalíticos testados foram:

1. O sistema Wacker tradicional: PdCl<sub>2</sub>/CuCl<sub>2</sub> em meio ácido;
2. O sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/ benzoquinona (BQ) (livre de cloreto) em meio ácido;
3. Sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub> (livre de cloreto) em meio não ácido, utilizando metanol com solvente;
4. Sistemas “Paládio Solo” – somente Pd(OAc)<sub>2</sub> ou PdCl<sub>2</sub> em meio não ácido, utilizando metanol ou dimetilformamida (DMA) como solvente.

## 1.3. Referências Bibliográficas do Capítulo 1

1. VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; Homogeneous Catalysis: Understanding the Art, Netherlands: Kluwer, 2004.
2. DUPONT, J.; A Catálise no Brasil nos últimos 25 anos: Uma história de sucesso. Quím. Nova, v. 25, n. 1, p. 12-13, 2002.
3. DUPONT, J.; Economia de Átomos, Engenharia Molecular e Catálise Organometálica Bifásica: Conceitos Moleculares para Tecnologias Limpas. Química Nova, v. 23, n. 6, p. 825-831, 2000.
4. LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F.; SILVEIRA, C. da Cruz; “Green Chemistry” – Os 12 Princípios da Química Verde e sua Inserção nas Atividades de Ensino e Pesquisa. Química Nova, v. 26, n. 1, p. 123-129, 2003.
5. PRADO, A. G. S.; Química Verde, os Desafios da Química do Novo Milênio. Química Nova, v. 26, n. 5, p. 738-744, 2003.

6. SILVA, F. M. da; LACERDA, P. S. B. de; JÚNIOR, J. J.; Desenvolvimento Sustentável e Química Verde. *Química Nova*, v. 28, n. 1, p. 103-110, 2005.
7. PARSHALL, G. W.; ITTEL, D. *Homogeneous Catalysis: The Applications and Chemistry of Catalysis by Soluble Transition Metal Complexes*. New York: Wiley, 1992.
8. ARAÚJO, M. E. M.; Terpenóides. [on line] Disponível na internet via URL: [http://www.slidefinder.net/Q/QPN\\_\(12\)Terpenoides\(1\)\\_10\\_11/32049559](http://www.slidefinder.net/Q/QPN_(12)Terpenoides(1)_10_11/32049559). Arquivo capturado em 21/01/2014.
9. BICAS, J. L.; DIONÍSIO, A. P.; PASTORE, G. M.; Bio-oxidation of Terpenes: An Approach for the Flavor Industry. *Chemical Reviews*, v. 109, p. 4518-4531, 2009.
10. BREITMAIER E.; *Terpenes. Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
11. SWIFT, K. A. D., Catalytic transformations of the major terpene feedstocks. *Top. Catal.* v. 27, p. 143–155, 2004.
12. GOMES-CARNEIRO, M. R.; DIAS, D. M. M.; DE-OLIVEIRA, A. C. A. X.; PAUMGARTTEN, F. J.R. Evaluation of mutagenic and antimutagenic activities of  $\alpha$ -bisabolol in the Salmonella/microsome assay. *Mutat. Res.*, v. 585, p. 105–112, 2005.
13. PAULI, A.  $\alpha$ -Bisabolol from Chamomile – A specific ergosterol biosynthesis inhibitor? *Int. J. Aromather.*, v. 16, p. 21–25, 2006.
14. KAMATOU, G. P. P.; VILJOEN, A. M. A review of the application and pharmacological properties of  $\alpha$ -bisabolol and  $\alpha$ -bisabolol-rich oils. *J Am Oil Chem Soc.*; v. 87, p. 1–7, 2010.
15. TAGLIALATELA-SCAFATI, O.; POLLASTRO, F.; CICIONE, L.; CHIANESE, G.; BELLIDO, M. L.; MUNOZ, E.; OZEN, H. C.; TOKER, Z.; APPENDINO, G.; STAT-3 Inhibitory Bisabolanes from *Carthamus glaucus*. *J. Nat. Prod.*, v. 75, p. 453–458, 2012.
16. SCHATKOWSKI, D.; PICKENHAGEN, W.; Verfahren zur Herstellung von alpha-Bisabolol aus Nerolidol (Symrise GmbH&Co.) DE 10246038, 2004.
17. JACOVLEV, V.; ISAAC, O.; THIEMER, K.; KUNDE, R. Pharmacological investigation with compounds of chamomile: New investigation on the antiphlogistic effects of (-)-alpha-Bisabolol and Bisabololoxides. *Plant Med.*, v. 35, p.125,1979.
18. BHATIA, S. P.; MCGINTY, LETIZIA, D.; C. S.; API, A. M. Fragrance material review on  $\alpha$ -bisabolol. *Food Chem. Toxicol.* v. 46, p. 72-76, 2008.

19. CAVALIERI, E.; MARIOTTOA, S.; FABRIZIB, C.; PRATIA, A.C.; GOTTARDOC, R.; LEONEB, S.; BERRA, L. V.; LAUROB, G. M.; CIAMPAA, A.R.; SUZUKI, H.  $\alpha$ -Bisabolol, a nontoxic natural compound, strongly induces apoptosis in glioma cells. *Bioch. and Bioph. Res. Comm.*, v.315, p.589, 2004.
20. SIMIONATTO, E. Estudo dos constituintes químicos de óleos voláteis de plantas Medicinais do Rio Grande do Sul: isolamento, determinação e modificação estrutural e atividade biológica. Tese (Doutorado em Química) Faculdade de Química, Universidade Federal de Santa Maria/RS, 2004.
21. PIOCHON, M.; LEGAULT, J.; GAUTHIER, C.; PICHETTE, A. Synthesis and cytotoxicity evaluation of natural  $\alpha$ -bisabolol  $\beta$ -D-fucopyranoside and analogues. *Phytochem.*, v. 70, p. 228–236, 2009.
22. DA SILVA, A. P.; MARTINI, M. V.; DE OLIVEIRA, C. M. A.; CUNHA, S.; DE CARVALHO, J. E.; RUIZ, A. L. T. G.; DA SILVA, C. C. Antitumor activity of (–)-alpha-bisabolol-based thiosemicarbazones against human tumor cell lines. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 45, p. 2987–2993, 2010.
23. BAPTISTELLA, L. H. B.; SOUSA, I. M. O.; GUSHIKEM, Y.; ALEIXO, A. M. Chromium (VI) adsorbed on  $\text{SiO}_2/\text{ZrO}_2$ , a new supported reagent for allylic oxidations.; *Tetrahedron Lett.*, v. 40, p. 2695–2698, 1999.
24. ROBLES DUTENHEFNER, P. A.; MARQUES, A. G.; RODRIGUES, T. S. (Universidade Federal de Ouro Preto, Brasil), INPI 221105495250, 2011.
25. MONTEIRO, J. L. F.; VELOSO, C. O. Catalytic conversion of terpenes into fine chemicals. *Top. Catal.*, v. 27, p. 169-180, 2004.
26. PYBUS, D. H.; SELL, C. S.; *The Chemistry of Fragrances*; Eds. RSC Paperbacks: Cambridge, 1999.
27. SIQUEIRA, R. J. et al. Linalool-rich Rosewood Oil Induces Vago-vagal Bradycardic and Depressor Reflex in Rats. *Phytother. Res.*, v.28, n. 1, p. 42-48, 2014.
28. SKOLD, M. et al. Contact Allergens Formed on Air Exposure of Linalool. Identification and Quantification of Primary and Secondary Oxidation Products and the Effect on Skin Sensitization. *Chem. Res.Toxicol.*, v. 17, n. 12, p. 1697-1705, 2004.
29. KURODA, K. et al. Sedative effects of the jasmine tea odor and (R)-(-) Linalool, one of its major odor components, on autonomic nerve activity and mood states. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v. 95, n. 2-3, p.107-114, 2005.

30. ZU, X. et al. Sedative effects of *Arachis hypogaea* L. stem and leaf extracts on sleepdeprived rats. *Exp. Therap. Med.*, v. 6, n. 2, p. 601-605, 2013.
31. ALVIANO, W. S. et al. Antimicrobial activity of *Croton cajucara* Benth Linalool-rich essential oil on artificial biofilms and planktonic microorganisms. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 20, n. 2, p. 101-105, 2005.
32. SOKOVIĆ, M. et al. Antibacterial effects of the essential oils of commonly consumed medicinal herbs using an in vitro model. *Molecules*, v. 15, n. 11, p. 7532-7546, 2010.
33. ROSA, M. do S. S. et al. Antileishmanial Activity of a Linalool-Rich Essential Oil from *Croton cajucara*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 47, n. 6, p. 1895-1901, 2003.
34. CHANG, M-Y.; SHEN, Y-L. Linalool Exhibits Cytotoxic Effects by Activating Antitumor Immunity. *Molecules*, v. 19, n. 5, p. 6694-6706, 2014.
35. LAPCZYNSKI, A.; FOXENBERG, R.J.; BHATIA, S.P.; LETIZIA, C.S.; API, A.M. Fragrance material review on nerol. *Food and Chemical Toxicology*, v. 46, p. 241-244, 2008.
36. ALLAHVERDIYEV, A.; DURAN, N.; OZGUVEN M.; KOLTAS, S. Antiviral activity of the volatile oils of *Melissa officinalis* L. against Herpes simplex virus type-2. *Phytomedicine*, v. 11, p. 657-661, 2004.
37. TOPAL, U.; SASAKI, M.; GOTO, M.; OTLES, S. Chemical compositions and antioxidant properties of essential oils from nine species of Turkish plants obtained by supercritical carbon dioxide extraction and steam distillation. *Int. J. of Food Sci. and Nutrition*, v. 59, p. 619-634, 2008.
38. ESCOBAR, P.; LEAL, S.M.; HERRERA, L.V.; MARTINEZ, J.R.; STASHENKO, E. Chemical composition and antiprotozoal activities of Colombian *Lippia* spp essential oils and their major components. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 105, p. 184-190, 2010.

# **Capítulo 2: Experimental**

## 1. Experimental

### 2.1. Reagentes

Os reagentes foram adquiridos a partir de fontes comerciais. O  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , o  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e o  $\text{LiCl}$  foram desidratados por aquecimento à  $110^\circ\text{C}$ . A *p*-benzoquinona foi purificada por cromatografia em coluna (sílica gel 60), utilizando diclorometano como eluente. O ácido acético glacial foi utilizado como solvente sem tratamento previo. Já o metanol e a dimetilacetamida (DMA) foram secos por peneira molecular adequadamente tratada (4 horas na estufa a  $250^\circ\text{C}$ ) e estocados na presença dessa peneira em frascos hermeticamente fechados.

O  $\alpha$ -(-)-bisabolol, natural, extraído de candeia (*E. erythropappus*) foi utilizado como substrato da maneira que foi recebido (cedido gentilmente pela empresa CITRÓLEO Ind. Com. Óleos Essenciais).

Os demais substratos (linalol, nerol e citrionelol) foram adquiridos da SIGMA-ALDRICH e utilizados da forma como foram recebidos.

### 2.2. Testes Catalíticos

As reações, a pressão ambiente (1atm), foram conduzidas em um balão de vidro tritubulado (25,0 mL), sob aquecimento e agitação magnética, conectado à uma bureta para monitoramento volumétrico do consumo de oxigênio. Foram feitas retiradas periódicas de alíquotas, através de um septo de borracha colocado em uma das bocas do balão, para acompanhamento das reações por cromatografia a gás (CG). Na Figura 2.1 é mostrada uma fotografia da montagem padrão de uma reação em atmosfera de 1 atm de oxigênio.

As reações realizadas a pressões maiores que 1 atm foram realizadas em autoclaves de aço inox 316 de 100 mL equipada com um amostrador para retirada periódica de alíquotas sem necessidade de despressurização. Nesse tipo de experimento a autoclave foi colocada em banho termostaticado de silicone, sob agitação magnética. Após o período de reação, a autoclave foi resfriada à temperatura ambiente e o excesso de gás oxigênio foi despressurizado em capela. Na Figura 2.2 é mostrada

uma fotografia da montagem padrão de uma reação realizada a pressão sobreatmosférica.



**Figura 2.1.** Fotografia da montagem padrão de uma reação em atmosfera de 1 atm de oxigênio.



**Figura 2.2.** Fotografia da montagem padrão de uma reação realizada a pressão maior que 1 atm de oxigênio.

Em um experimento padrão de oxidação do  $\alpha$ -bisabolol mostrado no:

• Capítulo 3: A solução com substrato, sais de paládio e cobre ( se houver), BQ (se houver) e dodecano (padrão interno,  $0,10 \text{ mol.L}^{-1}$ ) em ácido acético (5 mL à 1atm e 12mL à pressões maiores) foi transferida ao reator de vidro ou autoclave. As concentrações dos componentes variaram durante os experimentos e podem ser vistos nas Tabelas do Capítulo 3. O reator de vidro foi conectado a uma bureta de gás, contendo oxigênio molecular, para a monitoramento do consumo de oxigênio. Já a autoclave de 100 mL foi pressurizada com oxigênio molecular a uma pressão total indicada nas Tabelas. O reator de vidro ou a autoclave foi colocada num banho termostaticado de silicone, sob agitação magnética a uma temperatura fixa (Tabelas) durante todo o tempo de reação. Em intervalos de tempo apropriados, as alíquotas foram retiradas através de um sistema especial de amostragem (sem despressurização do reator no caso de reações em autoclave) e analisadas por CG.

• Capítulo 4: A solução com substrato, acetato de paládio, acetato de cobre anidro e acetato de bornila (padrão interno,  $0,10 \text{ mol.L}^{-1}$ ) em metanol (volume total igual a 12mL) foi transferida para uma autoclave de 100mL. As concentrações dos componentes variaram durante os experimentos e podem ser vistos nas Tabelas do Capítulo 4. A autoclave foi pressurizada com oxigênio molecular a uma pressão total indicada nas Tabelas e colocada num banho termostaticado de silicone, sob agitação magnética a uma temperatura fixa (Tabelas) durante todo o tempo de reação. Em intervalos de tempo apropriados, as alíquotas foram retiradas através de um sistema especial de amostragem sem despressurização do reator e analisadas por CG.

• Capítulo 5: A solução com substrato, acetato ou cloreto de paládio e acetato de bornila (padrão interno  $0,10 \text{ mol.L}^{-1}$ ), em uma mistura de solvente metanol ou DMA e água (nas proporções de 15 a 20 vol% de água) foram transferidas para uma autoclave (volume total igual a 12mL). As concentrações dos componentes variaram durante os experimentos e podem ser vistos nas Tabelas do Capítulo 5. A autoclave de 100 mL foi pressurizada com oxigênio molecular a uma pressão total indicada nas Tabelas e colocada num banho termostaticado de silicone, sob agitação magnética a uma temperatura fixa (Tabelas) durante todo o tempo de reação. Em intervalos de tempo apropriados, as alíquotas foram retiradas através de um sistema especial de amostragem sem despressurização do reator e analisadas por CG.

---

## 2.3. Instrumentação

### 2.3.1 Cromatografia a gás (CG)

Foi utilizado um Cromatógrafo a Gás da marca Shimadzu, modelo QP2010-Plus, equipado com coluna capilar Carbowax 20M com 30 metros de comprimento e diâmetro de 0,25 mm e com detector de ionização em chama (FID).

- Programa de utilização:

Temperatura inicial da coluna: 80°C em isoterma por 5 minutos;

Rampa de aquecimento: 10°C por minuto;

Temperatura final da coluna: 220°C em isoterma por 6 minutos;

Temperatura do injetor 250°C;

Temperatura do detector 280°C

Fluxo Total: 56,1 mL/min

Velocidade Linear: 40cm/min

Gás de arraste N<sub>2</sub>;

Split 1:30.

### 2.3.2 Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM)

Foi utilizado um espectrômetro de massas da marca Shimadzu, modelo QP2010-PLUS, operando no método de ionização eletrônica à 70 eV com uma coluna capilar apolar RTx-5MS (Crossbond – Carbowax – polietilenoglicol) com 30 metros de comprimento e diâmetro de 0,25 mm.

- Programa de utilização:

Temperatura inicial: 120°C em isoterma por 3 minutos;

Rampa de aquecimento: 10°C por minutos;

Temperatura final: 220°C em isoterma por 5 minutos;

Temperatura do injetor: 250°C;

Fluxo Total: 30,0 mL/min

Velocidade Linear: 40cm/min

Gás de arraste He;

Split 1:30.

### 2.3.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

As análises de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) foram realizadas utilizando-se um espectrômetro de ressonância magnética nuclear da marca Bruker, modelo DRX-400 Avance. Foi utilizado tetrametilsilano (TMS) como padrão interno e clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) (Aldrich) como solvente. O software ACD/CNMR foi utilizado como programa de simulação de espectros.

## 2.4. Identificação e Análise dos Produtos

A análise quantitativa dos produtos de reação foi realizada por cromatografia a gás, utilizando-se padrão interno. Os fatores de resposta para os produtos formados foram determinados através da realização de curvas de calibração com a utilização dos produtos isolados das reações por cromatografia em coluna. O balanço de massa dos cromatogramas foi baseado no substrato consumido usando o dodecano ou acetato de bornila como padrões internos. A diferença foi atribuída à formação de produtos de elevado ponto de ebulição, que não são detectados por CG.

Nos experimentos em que foi utilizado ácido acético como solvente, a mistura de produtos foi separada por neutralização utilizando bicarbonato de sódio, seguida de extração da fase orgânica em funil de separação com éter etílico. Nos experimentos conduzidos em solução de metanol, a separação da mistura de produtos se deu por evaporação do solvente. Já nos experimentos em que utilizou-se solvente amídico (DMA), os produtos foram separados do solvente por várias extrações em funil de separação utilizando-se uma mistura de hexano e água.

Em todos os casos, posteriormente, os produtos foram isolados por cromatografia em coluna (sílica gel 60) usando misturas de hexano e diclorometano e em seguida diclorometano e acetato de bornila como eluentes. Os produtos foram identificados por CG/MS e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (experimentos DEPT, COSY, HMQC, HMBC e NOESY).

**Capítulo 3:**  
**Oxidação de terpenos**  
**naturais utilizando sistemas**  
**catalíticos baseados em Pd e BQ**

### 3. Oxidação de terpenos naturais utilizando sistemas baseados em Pd e BQ

#### 3.1. Introdução

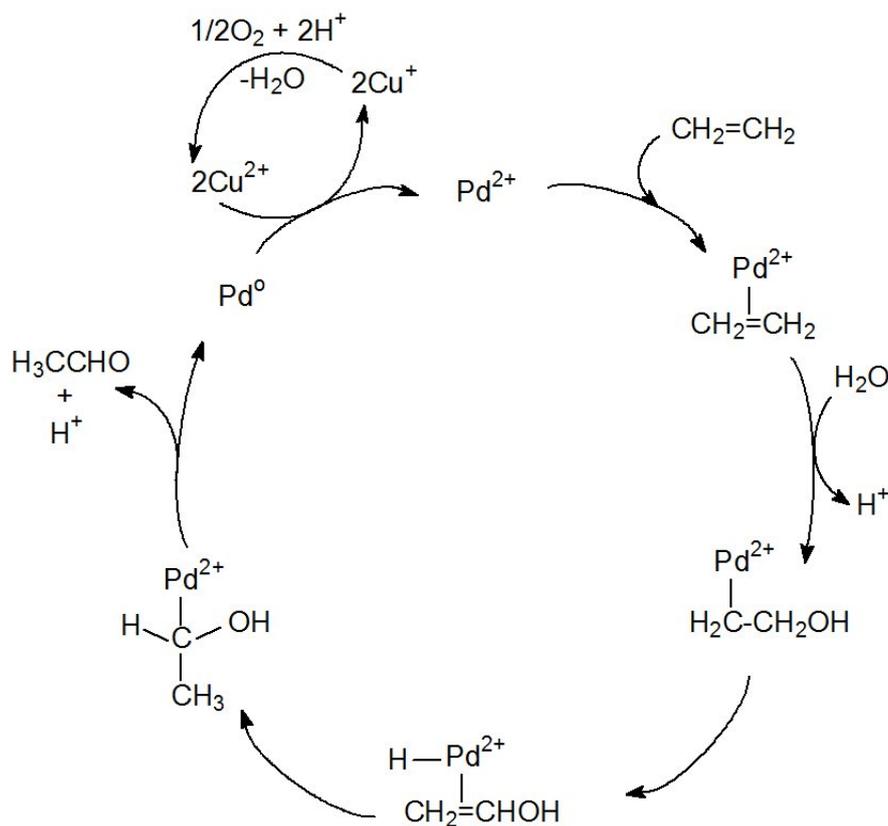
Oxidações de olefinas catalisadas por paládio utilizando oxigênio molecular representam uma rota conveniente e bem estabelecida para síntese de uma variedade de compostos comercialmente importantes. A química do Paládio é uma das mais extensas e variadas na área da Química Organometálica<sup>1-3</sup>. Os diversos processos orgânicos e de transformações de olefinas catalisados por complexos de paládio geralmente incluem um número limitado de reações elementares da química de coordenação e organometálica, tais como: a coordenação do substrato ao catalisador, a inserção do substrato na ligação Pd-Ligante; a adição oxidativa do substrato, o deslocamento do hidrogênio-β e a eliminação redutiva. Estas reações em diferentes combinações, frequentemente, fazem parte dos ciclos catalíticos promovidos pelos complexos de paládio<sup>3-5</sup>. A natureza do produto de oxidação depende, principalmente, do modo de interação entre o Pd e a olefina, que por sua vez, depende da estrutura da própria olefina. Os tipos de intermediários formados, a natureza do solvente e dos nucleófilos presentes no meio de reação também podem ser fatores que determinam a quimio-, regio- e estereosseletividade dos produtos formados<sup>4,5</sup>.

O processo de oxidação de olefinas por paládio mais conhecido é a síntese catalítica do acetaldeído a partir do etileno, denominado de “processo Wacker”. Nesse sistema o cloreto de cobre (II) ( $\text{CuCl}_2$ ) é utilizado para reoxidar rapidamente as espécies de paládio reduzidas evitando a precipitação do espelho de paládio e o fim do ciclo catalítico<sup>6-8</sup>. A Figura 3.1 mostra o ciclo catalítico proposto para o processo Wacker.

Para oxidar de forma eficiente substratos mais complexos, foram desenvolvidos alguns sistemas utilizando misturas de solventes que são utilizadas principalmente em rotas sintéticas direcionadas a um produto específico<sup>9</sup>.

Apesar de ser muito utilizado industrialmente para oxidação de alquenos acíclicos, não ramificados e de cadeia carbônica curta, o “sistema Wacker” apresenta algumas desvantagens importantes, o que limita a sua aplicação. A forte acidez de Lewis do  $\text{CuCl}_2$  compromete a seletividade da reação de oxidação de alquenos de cadeia carbônica maior devido a ocorrência de rearranjos e isomerizações. Já a presença de íons cloreto (além do  $\text{CuCl}_2$  também está presente o cloreto de um metal

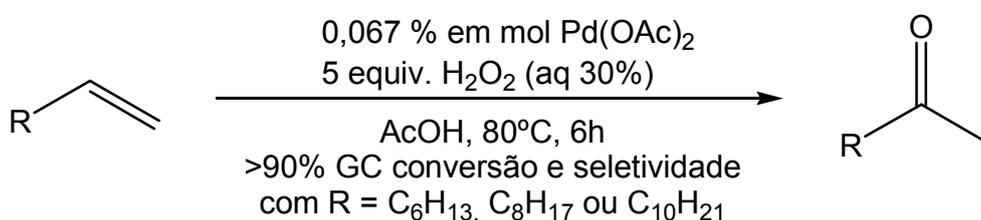
alcalino), necessários ao “sistema Wacker” por favorecerem a reoxidação do Pd(0) pelo Cu(II), acarretam em problemas de corrosão nos reatores aumentando os custos com a manutenção dos mesmos<sup>1-7,10</sup> e frequentemente favorecem a formação de produtos clorados. Várias alternativas ambientalmente mais benignas, com o uso de co-oxidantes isentos de haletos, têm sido intensamente estudados para substituir o CuCl<sub>2</sub>, tais como o Cu(OAc)<sub>2</sub>, heteropoliácidos, nitratos e benzoquinona<sup>11-17</sup>. Para algumas olefinas, a utilização de solventes coordenantes e/ou ligantes especiais permite estabilizar as espécies reduzidas de paládio em solução e promover a sua regeneração diretamente pelo oxigênio molecular, sem a utilização de co-oxidantes<sup>18-24</sup>. Mas a reoxidação do paládio (0) em condições mais suaves durante o ciclo catalítico continua sendo um grande desafio para a catálise moderna.



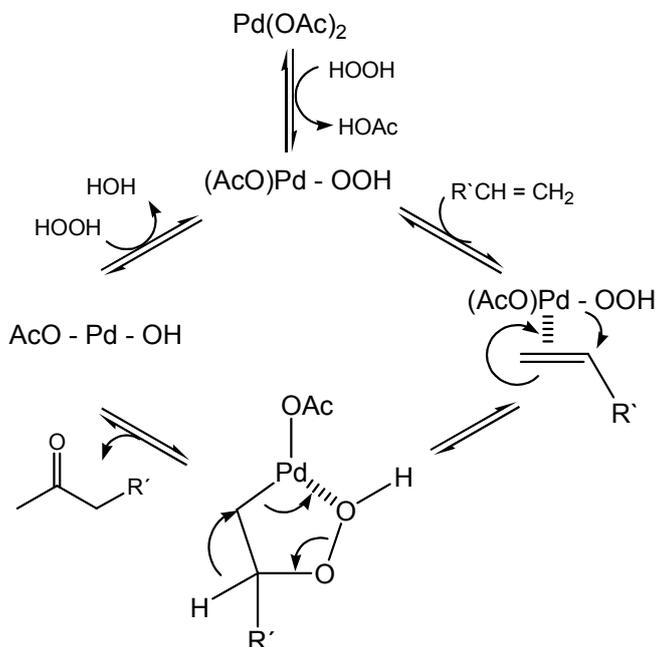
**Figura 3.1.** Ciclo catalítico do Sistema Wacker.

Um avanço em relação ao Sistema Wacker tradicional foi a utilização de peróxido de hidrogênio como oxidante terminal, na ausência de sais de cobre. Esse fato foi relatado por Mimoun e colaboradores em vários artigos na década de 80. Estudos

comprovam que a diminuição da densidade eletrônica no paládio aumenta a reatividade e a seletividade para a formação de metil cetonas. Com base nestes resultados, Mimoun e seus colegas de trabalho foram capazes de obter alta conversão e seletividade na oxidação de olefinas terminais de cadeia linear, utilizando 0,067% em mol de Pd(OAc)<sub>2</sub> com 5 equivalentes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (aq) em ácido acético (Figura 3.2). Estudos com oxigênio marcado deram suporte a afirmação de que o oxigênio incorporado na cetona era proveniente do peróxido. Com base nisso foi proposto o ciclo catalítico mostrado na Figura 3.3. É interessante observar que nesse ciclo o paládio não é reduzido a paládio(0)<sup>9</sup>.



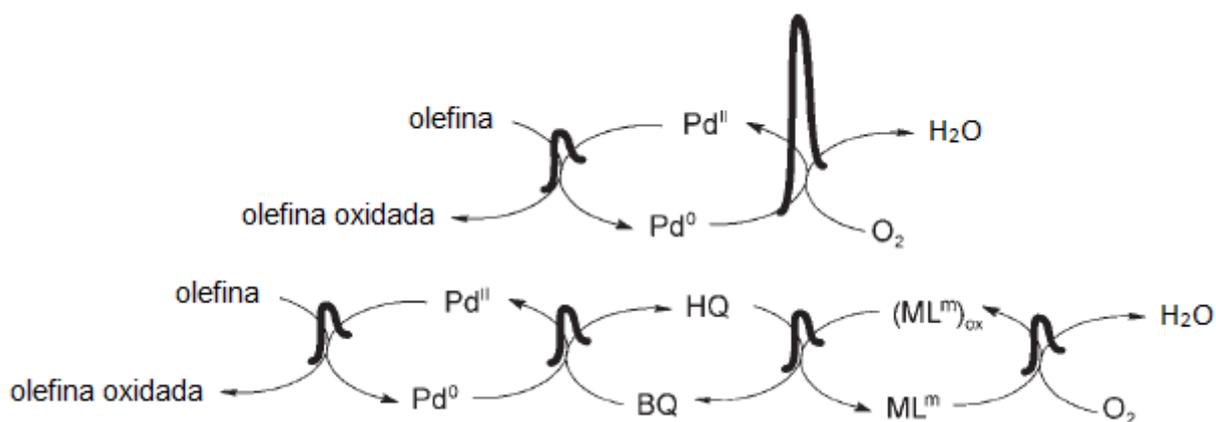
**Figura 3.2.** Processo desenvolvido por Mimoun e colaboradores. (Figura adaptada da referência 9).



**Figura 3.3.** Ciclo catalítico proposto utilizando peróxido de hidrogênio como oxidante final. (Figura adaptada da referência 9).

As reações de oxidação dos substratos orgânicos que envolvem oxigênio molecular ou peróxido de hidrogênio como oxidantes finais são muito atraentes devido ao baixo custo destes oxidantes, fácil manipulação e ainda por gerarem água como único subproduto. Por isso, estas reações e estes oxidantes são considerados ecologicamente corretos. Apesar de interessante, as reações de oxidações por peróxido de hidrogênio geralmente são pouco seletivas e requerem grande excesso do oxidante (2-5 equivalentes em relação do substrato) devido a decomposição não produtiva do peróxido de hidrogênio, voltando para o oxigênio molecular a maioria dos olhares dos pesquisadores interessados em síntese de produtos de química fina.

A *p*-benzoquinona (BQ) reoxida prontamente o paládio(0) e pode ser outra alternativa sintética valiosa para o  $\text{CuCl}_2$  nas reações de oxidação por oxigênio como oxidante final. A reoxidação direta do Pd(0) pelo oxigênio molecular é uma reação termodinamicamente favorável, porém tem uma barreira energética muito grande, como mostrado na Figura 3.4. Portanto, a utilização da *p*-benzoquinona se mostra eficiente na reoxidação do Pd(0) no ciclo catalítico, uma vez que esse reagente é um potente oxidante<sup>25,26</sup>. Entretanto, o emprego da BQ em reações de oxidação catalisadas por Pd é limitada pela dificuldade existente na oxidação da hidroquinona, formada no ciclo, diretamente por  $\text{O}_2$ . A oxidação direta da hidroquinona por oxigênio molecular também possui elevada barreira energética e, portanto a reação só pode se completar em pressão ambiente utilizando quantidade estequiométrica de benzoquinona ou na presença de um co-catalisador metálico adicional capaz de catalisar a oxidação da hidroquinona formada pelo oxigênio molecular, como mostrado na Figura 3.4<sup>25</sup>.

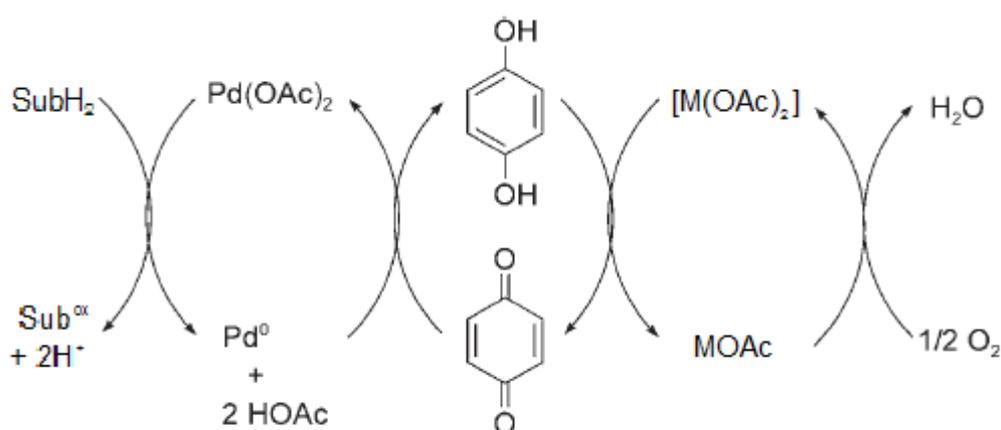


**Figura 3.4.** Papel da benzoquinona e de metais mediadores de transferência de elétrons na diminuição da barreira energética existente nas reações de oxidação de olefinas catalisadas por sais de paládio. (Figura adaptada da referência 25).

O uso, de acetato de paládio e benzoquinona em conjunto com um complexo metálico (ex.: Fe, Co) com ligante macrocíclico  $L^m$  como mediador de transferência de elétrons (MTE) resulta em um sistema catalítico livre de cloreto altamente eficiente para oxidação de olefinas terminais. Bons resultados foram obtidos quando ftalocianina de ferro [Fe(Pc)], foi utilizada como complexo ativador do oxigênio (MTE). Nesse sistema, é necessário que uma quantidade catalítica de ácido forte (por exemplo,  $\text{HClO}_4$ ) esteja presente para manter o paládio em solução<sup>25</sup>.

Uma grande quantidade de processos catalíticos do tipo Wacker livre de cloreto tem sido desenvolvidos pela comunidade catalítica para oxidação de substratos orgânicos. Nesses trabalhos são utilizados como MTE heteropoliácidos, complexos de metal-porfirina, ftalocianina de metal ou complexo salen-metal<sup>25</sup>.

Vários catalisadores de metais de transição, tais como sais de cobalto e manganês, também têm sido usados para reciclar a BQ em oxidações aeróbicas (por oxigênio molecular) catalisadas por paládio<sup>25,27,28</sup> (Figura 3.5). Pelo nosso grupo de pesquisa, em particular, foi realizada a oxidação aeróbica do limoneno utilizando o sistema catalítico  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  /BQ/ $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  em que acetato de cobre atua como um mediador de transferência de elétrons na oxidação da  $\text{BQH}_2$  por oxigênio molecular<sup>14</sup>. Recentemente, em outro trabalho do nosso grupo, foi relatado que sob pressão sobreatmosférica de oxigênio a BQ pode ser reciclada mesmo na ausência de co-catalisadores auxiliares, permitindo-se completar o ciclo catalítico com quantidades catalíticas de BQ<sup>30</sup>.



**Figura 3.5.** Substrato orgânico ( $\text{SubH}_2$ ) sendo oxidado pelo oxigênio molecular por meio de um sistema catalítico triplo: Pd/Bq/Metal. (Figura adaptada da referência 25).

Durante mais de uma década, o nosso grupo de pesquisa tem se interessado pelas oxidações de terpenos catalisadas por paládio, na tentativa de agregar valor a estes substratos naturais e baratos<sup>14-17,30-32</sup>. Os terpenos mais abundantes, como o limoneno, canfeno e mirceno, foram usados como substratos nos primeiros trabalhos de oxidação dessa classe de substratos. A partir daí começaram a ser envolvidas nestas reações moléculas de terpenos funcionalizados (terpenoides), como o linalol,  $\alpha$ -terpineol e nerolidol, para a obtenção de produtos oxigenados com vários grupos funcionais, o que seria de difícil acesso por rotas sintéticas convencionais<sup>17,30,32</sup>.

## 3.2. Objetivos Específicos

O objetivo do trabalho relatado neste capítulo foi investigar as aplicações de compostos de paládio(II), em combinação com co-oxidantes reversíveis, como catalisadores para a oxidação homogênea aeróbica de terpenos naturais como o  $\alpha$ -bisabolol (**1**), o linalol (**5**), o nerol (**8**) e o citronelol (**12**). Os sistemas testados foram: PdCl<sub>2</sub>/CuCl<sub>2</sub> (Wacker), Pd(OAc)<sub>2</sub>/*p*-benzoquinona e Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub>/*p*-benzoquinona.

## 3.3. Resultados e Discussão

### 3.3.1. $\alpha$ -Bisabolol

#### 3.3.1.1. Testes Catalíticos com o $\alpha$ -bisabolol

Iniciamos nossos trabalhos utilizando o catalisador Wacker convencional (PdCl<sub>2</sub>/CuCl<sub>2</sub>), na tentativa de oxidar as duplas ligações do  $\alpha$ -bisabolol (**1**) (Figura 3.6). Esse sistema catalítico promoveu uma rápida conversão do  $\alpha$ -bisabolol resultando em uma mistura de produtos, mas nenhum deles com seletividade considerável. Sob condição padrão (PdCl<sub>2</sub> - 5 mol% (em relação ao substrato) e CuCl<sub>2</sub> - 10 mol% em HOAc à 80 °C e 1 atm ), cerca de 70 % do  $\alpha$ -bisabolol reagiu durante a primeira hora, resultando em uma mistura com mais de dez produtos. Alguns destes produtos possuem os mesmos tempos de retenção no CG que aqueles produtos formados na ausência de paládio, utilizando-se apenas CuCl<sub>2</sub>, devido as transformações de bisabolol catalisadas

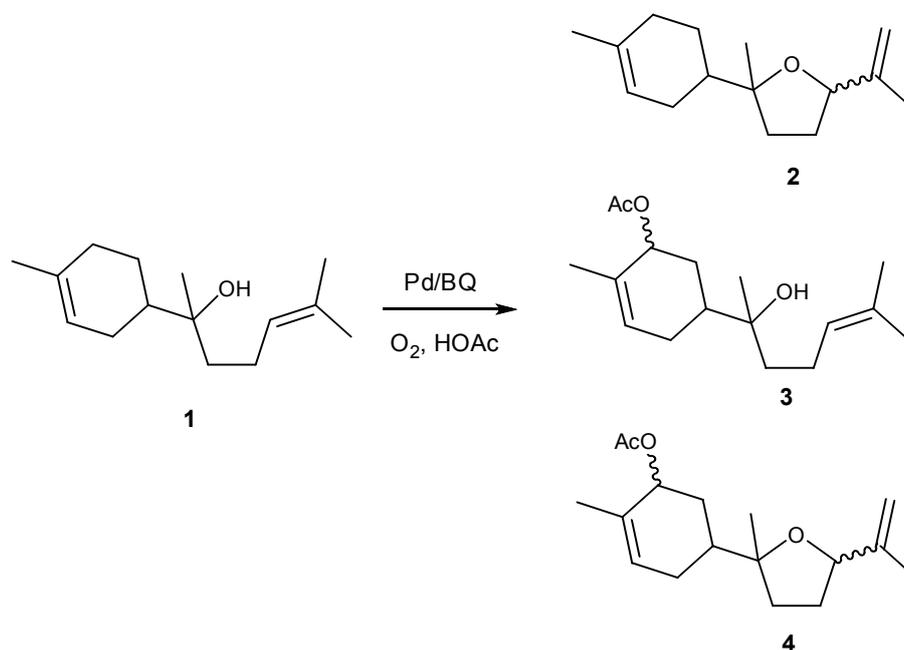
por esse ácido de Lewis. Com o objetivo de melhorar a seletividade da reação tentamos variar a temperatura e concentração dos componentes do sistema catalítico mas não obtivemos resultados encorajadores. Devido à dificuldade de separação e composição complexa dessa mistura de produtos, não esclarecemos as estruturas destes compostos. Em vez disso, decidimos investir nos testes com sistemas catalíticos sem  $\text{CuCl}_2$  para oxidação do  $\alpha$ -bisabolol.

Alguns resultados representativos da oxidação do  $\alpha$ -bisabolol com BQ, como oxidante final, catalisada por paládio estão apresentados na Tabela 3.1. A reação ocorreu rapidamente a 60 °C em solução contendo 5 mol% de acetato de paládio [ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ] e 1 equivalente de BQ, com a metade do substrato tendo sido convertida nas primeiras duas horas (Experimento 1 da Tabela 3.1 e Figura 3.7). Em seguida, a conversão praticamente estagnou, sem a formação de espelho de paládio nas paredes do reator de vidro. Foram detectados dois produtos principais (compostos **2** e **3** da Figura 3.6) com seletividade conjunta de aproximadamente 80% e um produto secundário (composto **4** da Figura 3.6), formado com seletividade de cerca de 10%. Em temperatura de 80° C, a reação foi mais rápida, resultando numa conversão de 66% na primeira hora. Depois desse tempo a velocidade da reação caiu drasticamente (Experimento 2 da Tabela 3.1 e Figura 3.7). Os produtos **2** e **3** foram responsáveis por cerca de 80% do balanço de massa na primeira hora, mas em seguida, as suas concentrações diminuíram gradualmente enquanto a concentração de produto **4** aumentou. A seletividade combinada dos produtos **2**, **3** e **4** foi mantida em cerca de 90% durante o curso dos dois experimentos.

Os produtos **2**, **3** e **4** foram identificados por CG-EM e espectroscopia de RMN. As estruturas destes compostos são mostrados na Figura 3.6 e os detalhes sobre a separação e a caracterização dos produtos estão descritos na seção 3.3.2.

É muito interessante observar que a estrutura do produto **2** é resultado da oxidação da ligação olefínica exocíclica trissubstituída com participação do grupo hidroxila da própria molécula do  $\alpha$ -bisabolol. Ou seja, o anel de tetraidrofurano do produto **2** é formado a partir de uma ciclização oxidativa intramolecular. Já o segundo produto detectado, o acetato alílico **3**, é obtido pela oxidação alílica da ligação dupla endocíclica. A partir da estrutura do composto **4**, pudemos inferir que ele é resultado da oxidação das duas ligações olefínicas do substrato. Esse produto acumula na solução

em tempos de reação mais longos, as custas do consumo dos produtos **2** e **3** formados inicialmente.

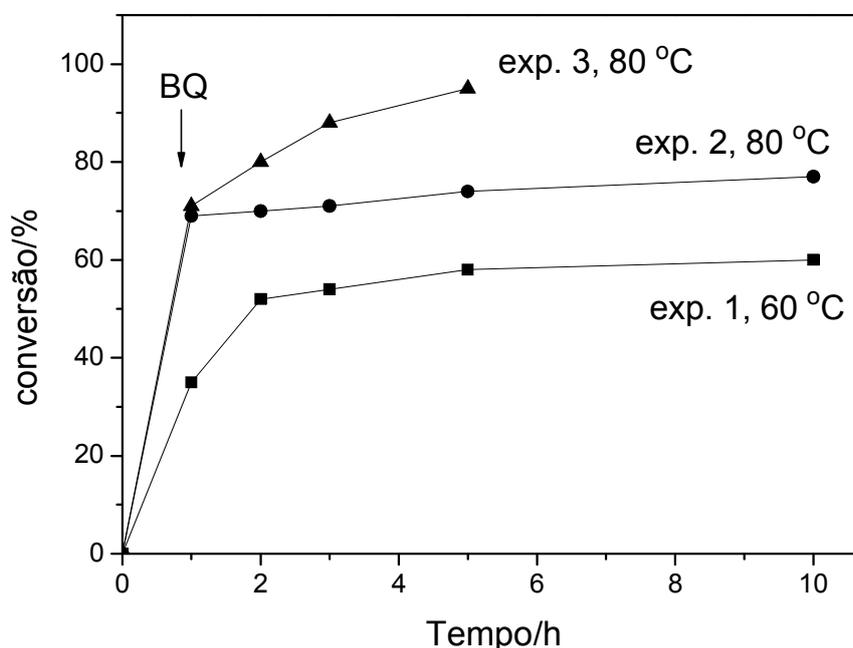


**Figura 3.6.** Produtos da oxidação catalítica do  $\alpha$ -bisabolol por paládio.

**Tabela 3.1.** Oxidação do  $\alpha$ -bisabolol com BQ, catalisada por paládio.

Exp.	[BQ] [mol.L <sup>-1</sup> ]	T [°C]	Tempo [h]	Conversão <sup>[a]</sup> [%]	Seletividade <sup>[a]</sup> [%]			Total
					<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	
1	0,2	60	2	52	44	38	9	91
			5	58	46	32	12	90
2	0,2	80	1	66	44	32	16	92
			10	77	36	24	33	93
3 <sup>[b]</sup>	0,2	80	1	71	40	34	15	89
			5	95	26	20	47	93
4	0,4	80	1	75	41	29	20	90
			4	95	22	16	54	92
			10	99	13	8	72	93
5	0,2	100	1	76	37	27	23	87
			6	95	22	15	44	81

[a] Condições: solvente – HOAc, [ $\alpha$ -bisabolol] = 0,20 mol.L<sup>-1</sup>, [Pd(OAc)<sub>2</sub>] = 0,01 mol.L<sup>-1</sup>, fase gasosa – O<sub>2</sub>, 1 atm. Conversão e seletividade foram determinadas por CG e calculadas com base no consumo do substrato. [b] Uma nova porção de BQ (0,2 mol.L<sup>-1</sup>) foi adicionada ao meio reacional após 1 hora.



**Figura 3.7.** Oxidação do  $\alpha$ -bisabolol com benzoquinona (BQ) catalisada por paládio. A numeração das curvas corresponde aos experimentos apresentados na Tabela 3.1. Condições: solvente- HOAc,  $[\alpha\text{-bisabolol}] = 0,20 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] = 0,01 \text{ mol.L}^{-1}$ , atmosfera de  $\text{O}_2$ , 1 atm. No experimento 3, uma nova porção de BQ ( $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$ ) foi adicionada na solução reacional após a primeira hora.

Ao elucidar as estruturas dos produtos da reação conseguimos compreender o motivo pelo qual as reações com 1 equivalente de BQ ficam estagnadas em conversões incompletas do substrato. As justificativas são a necessidade de 2 equivalentes de BQ para a formação do produto **4** e a lentidão no processo de regeneração da BQ que levam as reações a serem interrompidas pela falta de BQ na solução. De fato, a adição de BQ antes que a reação fique estagnada permite que todo o substrato se converta em produtos (Experimento 3 da Tabela 3.1 e Figura 3.7). Nesse experimento a soma das seletividades dos produtos **2**, **3** e **4** foi de 93% em uma conversão de 95%, com o produto **4** sendo responsável por quase metade do balanço de massa. Realizando a reação diretamente com 2 equivalentes de BQ, ficamos muito satisfeitos em observar que a maioria dos produtos formados principalmente **2** e **3** foram transformados no produto duplamente oxidado (**4**) sem diminuição da seletividade total (Tabela 3.1, experimento 4). A uma temperatura de  $100 \text{ }^\circ\text{C}$  e pressão atmosférica foi possível

converter praticamente todo o  $\alpha$ -bisabolol em produtos mesmo com quantidades sub-estequiométricas de BQ (1 equivalente), no entanto, a seletividade para a oxidação alílica diminuiu para 81% (Tabela 3.1, experimento 5).

Deste modo, a oxidação do  $\alpha$ -bisabolol catalisada por paládio nesse sistema catalítico resultou em produtos da oxidação da dupla ligação exocíclica, trissubstituída e impedida estericamente do substrato. Simultaneamente ocorre em uma velocidade menor a oxidação alílica da ligação dupla endocíclica. É importante ressaltar que os produtos mono oxidados **2** e **3** sofrem rapidamente uma segunda oxidação, para dar origem ao sesquiterpeno polifuncionalizado, composto **4**. Todos os três novos compostos **2**, **3** e **4** ainda contém duas duplas ligações carbono-carbono e podem, conseqüentemente, serem envolvidos em uma variedade de reações catalíticas (hidroformilação e carbonilações, por exemplo) para formar outros produtos interessantes.

Nas reações brancas, sem adição de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  e BQ ou apenas com BQ, conforme esperado, não foram observadas formações dos produtos **2**, **3** e **4**.

Nas reações apresentadas na Tabela 3.1 foram utilizadas quantidades catalíticas de paládio, porém quantidades estequiométricas de BQ foram necessárias. Nossos esforços seguintes foram, portanto, dirigidos para encontrar condições adequadas para a reoxidação eficaz da hidroquinona ( $\text{BQH}_2$ ) por oxigênio molecular afim de regenerar a BQ e possibilitar a utilização deste reagente em quantidades catalíticas.

Verificou-se que, na presença de acetato de cobre, como mediador adicional de transferência de elétrons, a reação pode ser realizada com quantidades catalíticas de BQ e sob pressão atmosférica de oxigênio molecular (Tabela 3.2, experimentos 1-6). As soluções de  $\alpha$ -bisabolol em ácido acético contendo  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  e BQ em quantidades catalíticas consomem oxigênio molecular prontamente, o que indica a regeneração eficaz da BQ. Em temperatura de  $80^\circ\text{C}$ , a soma da seletividade para **2**, **3** e **4** foi de cerca de 90% com 93% de conversão do substrato (Tabela 3.2, experimento 1). À  $100^\circ\text{C}$ , a reação foi muito mais rápida, no entanto, a seletividade baixou de 90%, durante a primeira metade da reação, para 73% no final (Tabela 3.2, experimentos 3 e 5). A reação pode ser realizada com menores quantidades de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  e BQ, sem um impacto significativo sobre a velocidade inicial (Tabela 3.2, experimentos 4 e 5). No entanto, em taxas mais elevadas de substrato convertido, as reações com menores concentrações de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  e BQ, ocorrem mais lentamente, indicando que a oxidação

da BQH<sub>2</sub> é uma etapa limitante que determina a velocidade do processo catalítico (Tabela 3.2, experimento 1 *versus* experimentos 3 e 4).

Parece que a BQ, que atua como um ligante em sistemas de paládio<sup>13</sup>, influencia na interação entre o paládio e o  $\alpha$ -bisabolol, pois em todos os experimentos com quantidade sub-estequiométrica de BQ a seletividade diminui em conversões mais elevadas do substrato, quando a concentração da BQ se torna baixa ou até mesmo insignificante. Os resultados do experimento realizado com 0,1 equivalentes de BQ (Tabela 3.2, experimento 6) corrobora com a sugestão de que a presença da BQ durante toda a reação catalítica é importante para manter alta a seletividade do processo. Neste experimento, apenas 75% de seletividade foi observada desde o início (na conversão de 25%), provavelmente devido à falta de BQ. Complexos de paládio sem a BQ coordenada parecem promover transformações indesejáveis do substrato e/ou outras oxidações dos produtos **2**, **3** e **4**.

O efeito do ligante tornou-se ainda mais pronunciado quando o Pd(OAc)<sub>2</sub> foi substituído por Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>. Na presença de Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> a reação foi muito mais lenta e a seletividade para os produtos **2** e **3** foi muito mais baixa do que nas reações com Pd(OAc)<sub>2</sub> (Tabela 3.2, experimento 7 *versus* experimento 5). Este resultado não é esperado de acordo com a nossa observação de que a etapa mais lenta do ciclo catalítico é a re-oxidação da BQH<sub>2</sub> pois esta etapa não deve ser dependente da natureza dos ligantes do paládio. A possível explicação para esse resultado está relacionada a menor reatividade de  $\alpha$ -bisabolol frente ao paládio na presença de ligantes fortemente coordenantes como os cloros. Ainda deve ser levado em consideração a maior estabilidade dos cloretos de  $\pi$ -alil-paládio em comparação aos acetatos de  $\pi$ -alil-paládio, os quais são muito mais propensos à geração dos produtos de substituição alílica<sup>33</sup>. Como resultado, no sistema Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>/BQ a oxidação do  $\alpha$ -bisabolol por paládio parece tornar-se o passo determinante da velocidade.

Assim, tornou-se claro que para manter a alta seletividade em reações com quantidades sub-estequiométricas de BQ, a reação deverá ser realizada sob condições que permitam a rápida re-oxidação da BQH<sub>2</sub>. Em um trabalho anterior do nosso grupo, verificou-se que, sob pressão de oxigênio superior à atmosférica (5-10 atm) a BQH<sub>2</sub> pode ser oxidada rapidamente à BQ na ausência de co-catalisadores auxiliares<sup>30,34</sup>. Estes resultados foram utilizados com sucesso para a oxidação do  $\alpha$ -bisabolol (Tabela 3.2, experimentos 8 e 9). Na reação com apenas 0,1 equivalentes de BQ, a seletividade

de 80-90% foi mantida até conversões do substrato de 80-85%, sugerindo a regeneração eficiente da BQ. As reações dos experimentos 8 e 9 foram catalíticas tanto em relação ao paládio quanto em relação a BQ sem a formação de espelho paládio nas paredes da autoclave.

**Tabela 3.2.** Oxidação do  $\alpha$ -bisabolol com oxigênio molecular catalisada por Pd(OAc)<sub>2</sub>/benzoquinona(BQ)

Exp.	[BQ] (Mol.L <sup>-1</sup> )	[Cu(OAc) <sub>2</sub> ] (Mol.L <sup>-1</sup> )	T (°C)	Tempo (h)	Conversão <sup>[a]</sup> (%)	Seletividade <sup>[a]</sup> [%]			TOF <sup>[a]</sup> (h <sup>-1</sup> )	
						<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>		Total
1	0,1	0,05	80	8	86	30	25	36	91	8
2	0,1	0,05	100	1	65	43	35	14	92	13
				2	77	35	30	19	84	
				3	93	24	19	30	73	
3	0,05	0,05	80	12	90	27	21	42	90	6
4	0,05	0,025	80	8	75	35	28	27	90	7
				12	85	30	23	27	80	
5	0,05	0,025	100	3	84	30	22	29	81	16
				5	96	18	13	45	76	
6	0,02	0,025	80	1	25	45	28	2	75	5
				4	50	39	28	22	78	
				8	70	32	24	18	74	
7 <sup>[b]</sup>	0,05	0,025	100	3	30	72	23	-	95	
8 <sup>[c]</sup>	0,02	-	60	21	85	37	27	28	92	4
9 <sup>[c]</sup>	0,02	-	80	7	80	38	24	18	80	6

[a] Condições: solvente – HOAc, [ $\alpha$ -bisabolol] = 0,20 Mol.L<sup>-1</sup>, [Pd(OAc)<sub>2</sub>] = 0,01 Mol.L<sup>-1</sup>, fase gasosa – O<sub>2</sub>, 1 atm. Conversão e seletividade foram determinadas por CG e calculadas em função do consumo do substrato. A velocidade inicial de conversão do  $\alpha$ -bisabolol por mol de Pd (*turnover frequency*, TOF) foi apresentado. [b] Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> foi utilizado como catalisador (0,01 Mol.L<sup>-1</sup>). [c] 10 atm.

A formação dos principais produtos da reação foi racionalizada pelo esquema mecanístico apresentado na Figura 3.8. A estrutura do produto principal **2** sugere que este composto é formado a partir da interação da dupla ligação interna e exocíclica com

o paládio seguida pela oxidação alílica dessa ligação. O produto **3** resulta da oxidação alílica da ligação dupla endocíclica e o produto **4** é formado pela oxidação das duas ligações olefínicas da molécula do  $\alpha$ -bisabolol.

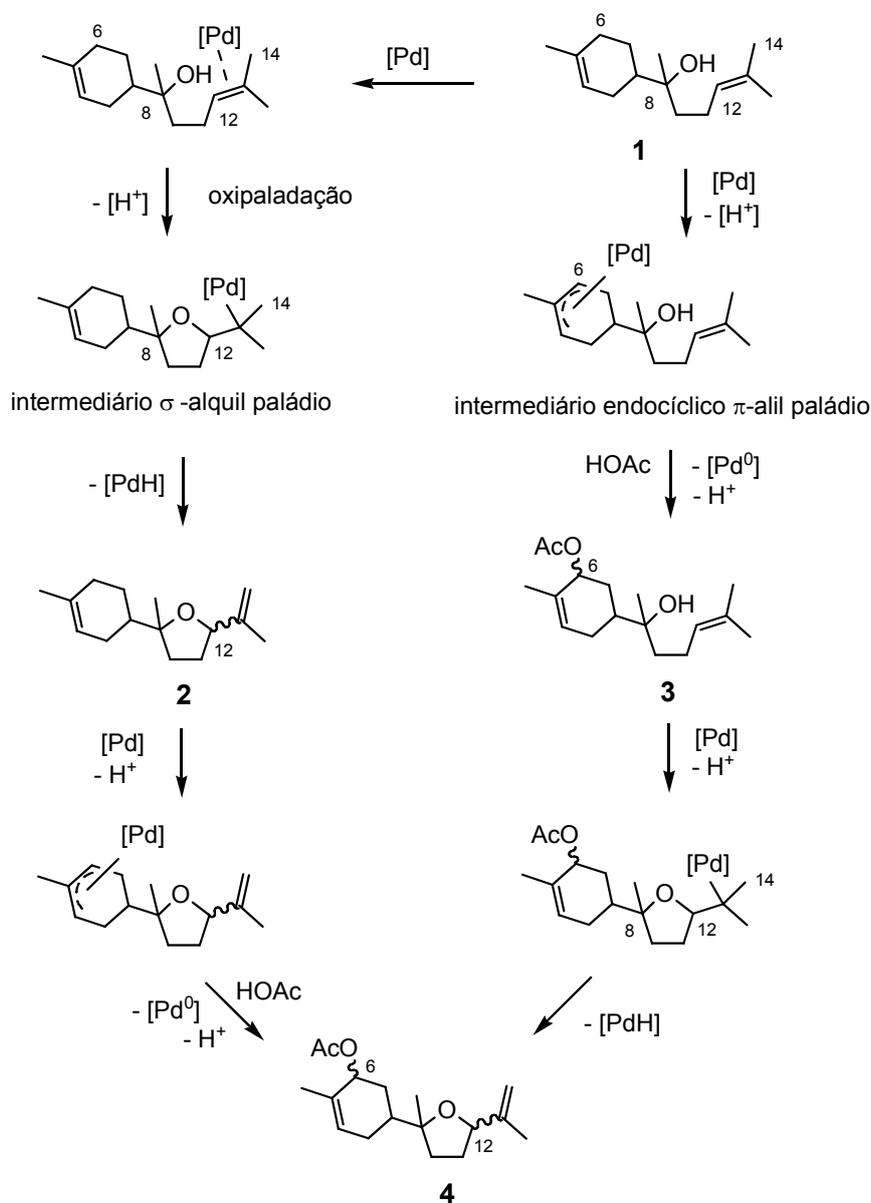
Geralmente uma etapa de oxipaladação é usada para explicar o mecanismo da ciclização oxidativa de alquenos que possuem um grupo hidroxila a uma distância apropriada da ligação dupla  $C=C$ <sup>26,35-38</sup>. O ataque nucleofílico intramolecular do grupo hidroxila ao alqueno coordenado ao paládio leva a um intermediário  $\alpha$ -alquil-paládio com um anel tetraidrofurano (Figura 3.8) Em seguida a eliminação do hidrogênio  $\beta$  resulta no composto **2**. Este composto **2** foi identificado como dois isômeros provavelmente com diferentes geometrias no carbono C-12 que são definidas na etapa de oxipaladação.

Por outro lado, o caminho que leva ao acetato alílico **3** ocorre mais provavelmente pela formação de um intermediário  $\eta^3$ -alilpaládio endocíclico devido a remoção do hidrogênio do grupo  $CH_2$  (Figura 3.8). O paládio é geralmente o melhor catalisador para a oxidação alílica de olefinas e dienos<sup>25</sup>. O mecanismo aceito destas reações envolve complexos  $\pi$ -alil-paládio como intermediários chave. Assim, parece razoável sugerir a sua formação também no caso do  $\alpha$ -bisabolol. O ataque nucleofílico do grupo acetato (grupo externo) ao intermediário  $\pi$ -alílico endocíclico dá origem ao alil acetato **3**. Em princípio o ataque pode ocorrer por cima ou por baixo do anel, resultando em dois estereoisômeros do acetato **3** com diferentes geometrias no átomo de carbono C-6. O hidrogênio alílico poderia ter sido removido também do grupo  $CH_3$  formando, nesse caso, um intermediário  $\pi$ -alílico exocíclico. No entanto, não foi detectado, em quantidades apreciáveis, produto derivado do ataque nucleofílico ao carbono acíclico terminal. A acetoxilação do  $\alpha$ -bisabolol ocorre regioseletivamente na posição endocíclica.

Na etapa seguinte os dois produtos **2** e **3** sofrem uma segunda oxidação através dos intermediários  $\eta^3$ -alil ou  $\sigma$ -alquil paládio mostrados na Figura 3.8 para gerar o produto **4** duplamente oxidado.

É importante ressaltar que não foram observados acetatos alílicos exocíclicos em quantidades apreciáveis, ou seja, produtos derivados do ataque nucleofílico de grupos acetato ao complexo  $\eta^3$ -alil exocíclico (ataque externo). Caso isso ocorresse, seria esperado que a adição nucleofílica fosse dirigida para o carbono terminal C-14, menos impedido. No entanto, o nucleófilo interno (o grupo hidroxila) se liga ao grupo alquil mais substituído, carbono C-12, formando um anel de tetra-hidrofurano de 5 membros e

portanto mais estável. Sabe-se que o ligante do paládio influencia no número de átomos de carbono do anel formado. A ciclização intramolecular de alcoóis insaturados promovida por sais de paládio pode gerar produtos com anéis de cinco ou seis membros. A estrutura do produto formado é altamente dependente do ligante aniônico do Pd(II). Em geral, o uso de PdCl<sub>2</sub> gera predominantemente produtos com anéis de seis membros enquanto que utilizando-se Pd(OAc)<sub>2</sub> são preferencialmente formados produtos com anéis de cinco membros<sup>39</sup>, como evidenciado pelos resultados apresentados nesse capítulo.

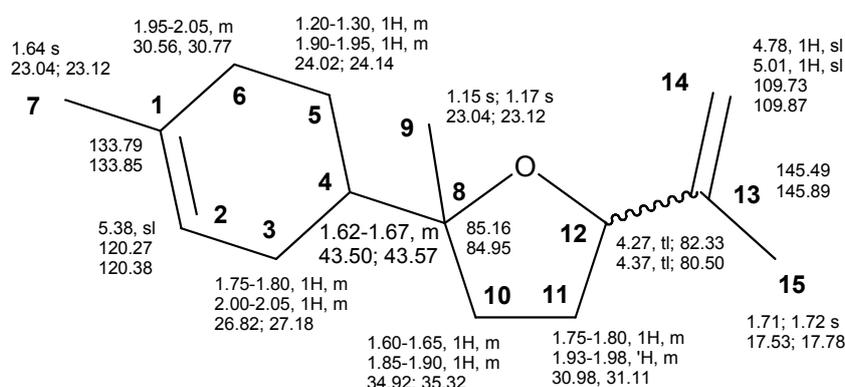


**Figura 3.8.** Proposta de mecanismo para a oxidação do  $\alpha$ -bisabolol catalisada por paládio.

É muito surpreendente e inesperado que a ligação dupla exocíclica trissubstituída da molécula do  $\alpha$ -bisabolol apresenta maior reatividade do que a dupla endocíclica. Em todos os experimentos, o produto **2** foi formado em quantidades maiores do que o produto **3**. Embora a ligação dupla endocíclica também seja trissubstituída, seria esperado que ela fosse mais reativa devido ao efeito de "ativação cíclica", que está relacionado ao aumento da reatividade dos hidrogênios alílicos cíclicos em comparação com os acíclicos. Olefinas internas acíclicas geralmente apresentam reatividade e seletividade extremamente baixas nas oxidações do tipo Wacker, com apenas poucos exemplos de sucesso publicados até o momento<sup>17,22,32</sup>. A presença do grupo hidroxila na posição  $\gamma$  na molécula do  $\alpha$ -bisabolol permitiu que a dupla ligação interna exocíclica interagisse com o paládio levando aos compostos heterocíclicos **2** e **4**.

### 3.3.2. Caracterização dos produtos do $\alpha$ -bisabolol

Os produtos inéditos **2**, **3** e **4** foram isolados da mistura reacional por neutralização do solvente ácido acético com bicarbonato de sódio seguida de extração em funil de separação utilizando-se éter etílico e água. Posteriormente, estes produtos foram separados por cromatografia em coluna (sílica gel 60) utilizando misturas de hexano, diclorometano e acetato de etila como eluentes. Os produtos foram então identificados por CG/EM e por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (experimentos: DEPT, COSY, HMQC, HMBC e NOESY). O solvente utilizado nessas análises foi clorofórmio deuterado e TMS foi adicionado como padrão interno. Os dados de RMN estão expressos nas Figuras 3.9, 3.10 e 3.11 e os valores obtidos por CG/EM estão listados na Tabela 3.3.



**Figura 3.9.** Dados espectrais de RMN para os dois isômeros do produto **2**.

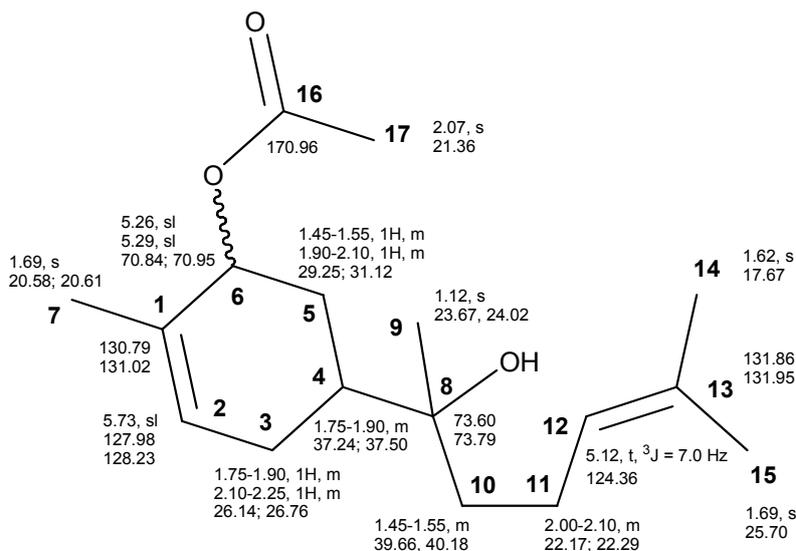


Figura 3.10. Dados espectrais de RMN para os dois isômeros do produto 3.

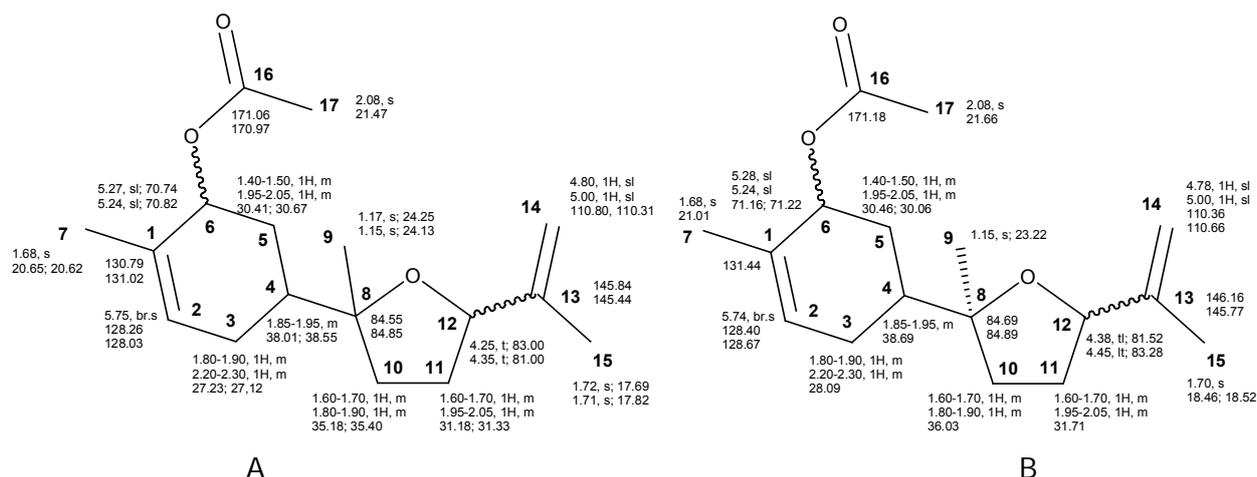


Figura 3.11. Dados espectrais de RMN para os quatro isômeros do produto 4. Figura A: dados dos isômeros 4a e 4b. Figura B: dados dos isômeros 4c e 4d.

Tanto o composto 2 quanto o 3 foram isolados como misturas de dois isômeros. Esses isômeros não foram separáveis por CG (foi observado um pico somente) nas condições utilizadas e mostraram espectros de RMN semelhantes. Os isômeros do composto 2, provavelmente, diferem entre si pela configuração no carbono C-12, pois a maior diferença em deslocamentos químicos foi observada para esse carbono ( $\Delta = 1,83$  ppm para o C12 enquanto  $\Delta \leq 0,4$  ppm para todos os outros átomos de carbono). Por outro lado, imagina-se que os isômeros do composto 3 devem diferir em relação a estereoquímica do átomo de carbono C-6 (Figuras 3.9 e 3.10).

**Tabela 3.3.** Caracterização por CG/EM dos produtos **2**, **3** e **4**.

Produto	Caracterização CG/EM: m/z (int. relat.)
Produto <b>2</b> (dois isômeros)	220 (1) [M <sup>+</sup> .], 187 (1) [M <sup>+</sup> -H <sub>2</sub> O-CH <sub>3</sub> ], 132 (17), 125 (100), 107 (50), 95 (14), 93 (13), 67 (17)
Produto <b>3</b> (dois isômeros)	220 (24) [M <sup>+</sup> -HOAc], 202 (1) [M <sup>+</sup> -HOAc-H <sub>2</sub> O], 187 (1) [M <sup>+</sup> -HOAc-H <sub>2</sub> O-CH <sub>3</sub> ], 109 (100), 94 (72), 93 (48), 79 (57), 69 (84).
Produto <b>4a</b>	278 (1) [M <sup>+</sup> .], 132 (25), 125 (100), 107 (41), 93 (16)
Produto <b>4b</b> (tempo de retenção maior que <b>4a</b> ).	278 (1) [M <sup>+</sup> .], 132 (16), 125 (100), 107 (43), 93 (11)
Produtos <b>4c</b> e <b>4d</b> (não separáveis por CG – tempo de retenção maior que <b>4b</b> ).	132 (22), 125 (100), 107 (40), 93 (12).

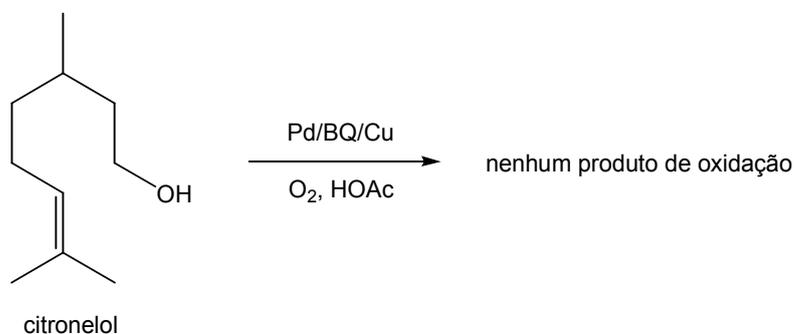
O produto **4** foi formado como uma mistura de quatro isômeros: **4a**, **4b**, **4c**, **4d**. Na maior parte dos experimentos a proporção entre esses isômeros foi de aproximadamente 6:3:2:1. Os isômeros **4a** e **4b** foram parcialmente separáveis por CG nas condições utilizadas e foram isolados a partir da solução reacional como uma mistura com a proporção **4a:4b** de mais ou menos 2:1. Os isômeros **4c** e **4d** não se separaram por CG (um pico foi observado) e também foram isolados como uma mistura (**4c:4d** ≈ 2:1). Os hidrogênios metílicos do carbono C-9 em **4c** (singleto a 1,15 ppm) dão um sinal de correlação NOE forte com o hidrogênio H-12 (triplete a 4,38 ppm), sugerindo a **4c** uma configuração cis em C-12 e C-8, em que o hidrogênio H-12 e o grupo metila C-9 estão do mesmo lado do anel do tetra-hidrofurano. Não foram obtidos dados conclusivos de NOESY que possibilitassem chegar a estereoquímica do carbono C-6. Também não conseguimos determinar a estereoquímica dos isômeros **4a** e **4b** devido a sobreposição de sinais nos seus espectros de RMN. Embora a mesma dificuldade tenha sido encontrado para esclarecer a diferença entre os isômeros dos produtos **2** e **3**, parece razoável sugerir que cada par é uma dupla de diastereoisômeros com diferentes configurações dos novos centros assimétricos que surgiram no decorrer da reação (C-2 para o produto **2** e C-6 para o produto **3**).

Os espectros de RMN e CG/EM descritos nesse texto podem ser visualizados no ANEXO I desta Tese.

### 3.3.2. Citronelol

Na tentativa de verificar a aplicabilidade desta reação, testamos a reatividade do citronelol nas mesmas condições utilizadas para o  $\alpha$ -bisabolol no experimento 5 da Tabela 3.2 (Figura 3.12). O citronelol (3,7-dimetiloct-6-en-1-ol) é um álcool monoterpênico que tem um fragmento com uma ligação dupla trissubstituída exocíclica semelhante aquela do  $\alpha$ -bisabolol e ainda um grupo hidroxila. É importante observar que o grupo hidroxila do citronelol está mais afastado da ligação dupla do que no  $\alpha$ -bisabolol desse trabalho. No entanto, nenhum produto de oxidação do citronelol foi observado revelando a importância de outra parte da molécula do  $\alpha$ -bisabolol (provavelmente, o grupo hidroxila em posição  $\gamma$  a dupla ligação e/ou a segunda dupla ligação da molécula do substrato) para a ativação da ligação dupla exocíclica.

A segunda dupla ligação C=C (endocíclica) pode contribuir de maneira determinante através da formação de uma ligação  $\eta^2$  (ligação  $\pi$ ) com o paládio do intermediário Pd- $\eta^3$ - $\pi$ -alílico durante a oxidação da dupla ligação exocíclica tanto no  $\alpha$ -bisabolol (para formar produto **2**) quanto no produto **3** (para formar produto **4**) (Figura 3.13). Um exemplo deste tipo de interação foi relatado no trabalho de Bäckvall et al., onde a ativação do intermediário  $\eta^3$ -alil-paládio foi relacionada a coordenação de outra dupla ligação do substrato ao mesmo átomo de paládio formando um complexo  $\eta^3$ -alil-Pd- $\eta^2$ -olefina. Esse fato foi confirmado por cálculos DFT<sup>40</sup>.



**Figura 3.12.** Tentativa de reação com citronelol.



**Figura 3.13.** Estruturas dos possíveis complexos intermediários  $\eta^3$ -alil-Pd- $\eta^2$ -olefina na formação do produto **2** e na formação do produto **4**.

### 3.3.3. Linalol

#### 3.3.2.1. Testes Catalíticos com o Linalol

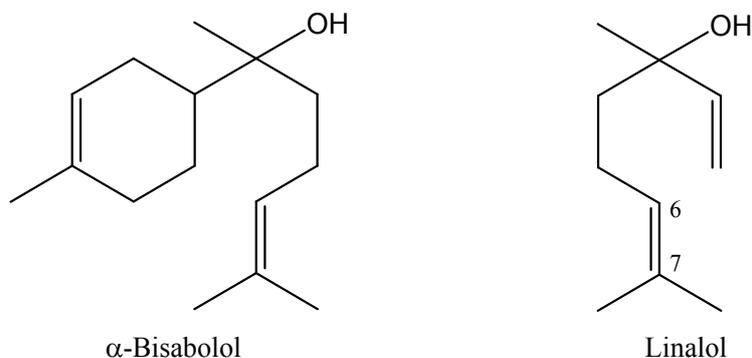
A molécula do linalol possui duas duplas ligações olefínicas: uma dupla ligação terminal monosubstituída que possui um grupo hidroxila na posição alílica e uma dupla ligação interna trissubstituída C6-C7 (Figura 3.14).

Até onde temos conhecimento, os únicos exemplos de transformações do linalol promovidas por catalisador de paládio foram publicados por nosso grupo de pesquisa<sup>17,32</sup>. Foram obtidos éteres de 7-hidroxiotrienol (um composto natural do óleo de cânforeiro -*Cinnamomum camphora* L.) a partir da reação do linalol em solução de metanol ou etanol contendo quantidades catalíticas de Pd(OAc)<sub>2</sub> e Cu(OAc)<sub>2</sub>. É importante ressaltar que apenas a dupla ligação interna da molécula do linalol foi envolvida na reação, enquanto a dupla ligação terminal permaneceu intacta. Em solução de ácido acético a regioseletividade da reação foi completamente alterada para oxidação do carbono terminal C8 ao invés do C7. O produto 8-linalil acetato foi obtido nesse trabalho em baixos rendimentos (20-40%) e naquele momento todos os esforços para melhorar a seletividade desse produto obtido em solução de ácido acético foram inúteis<sup>17</sup>.

Em virtude dos excelentes resultados da oxidação do  $\alpha$ -bisabolol utilizando os sistemas catalíticos baseados em paládio e benzoquinona em solução de ácido acético, fomos encorajados a continuar a pesquisa testando esses mesmos sistemas para a oxidação de outros terpenos naturais. Como o linalol é um sesquiterpenóide que possui sua estrutura muito parecida com parte da estrutura do  $\alpha$ -bisabolol (Figura 3.14),

resolvemos voltar as pesquisas com esse substrato na esperança de desenvolver um processo mais seletivo e ambientalmente benigno para sua oxidação.

Alguns resultados da oxidação catalítica do linalol (**5**) utilizando o sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/BQ em solução de ácido acético estão expressos na Tabela 3.4.

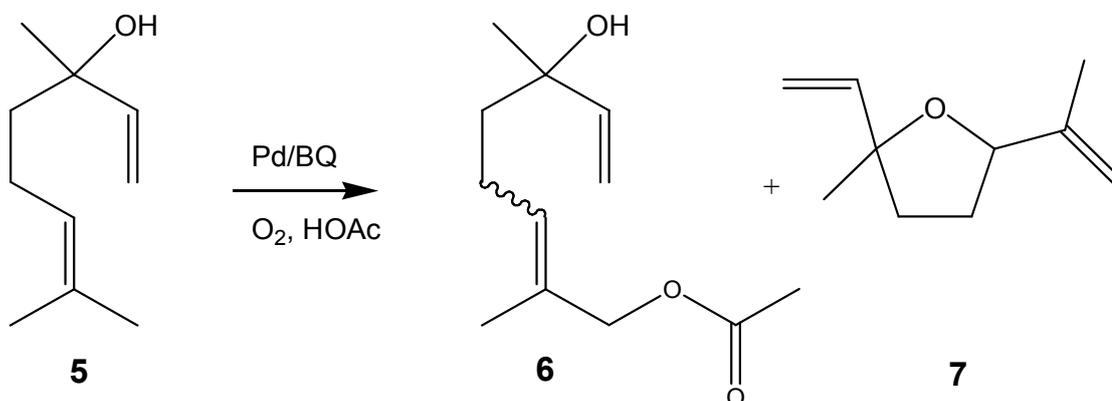


**Figura 3.14.** Estrutura do bisabolol versus estrutura do linalol.

As reações resultaram em dois produtos principais, um acetato alílico do linalol (**6**) (mistura de isômeros sendo 85-90% do isômero trans) e composto com anel tetraidrofurano oriundo da ciclização do linalol (**7**) (mistura de dois isômeros em proporções próximas), que podem ser visualizados na Figura 3.15. O produto majoritário 8-linalil acetato, **6**, obtido com seletividade de até 85%, é resultante da oxidação alílica da dupla ligação interna e trissubstituída do linalol. Já o produto **7**, obtido com seletividade entre 15 e 20%, resulta da oxidação da mesma dupla ligação trissubstituída do linalol com a participação do grupo hidroxila da própria molécula como nucleófilo, levando a ciclização e a formação de uma molécula com anel tetraidrofurano conhecida com o nome de *herboxide*. Na maioria dos experimentos apenas esses dois produtos foram detectados por cromatografia. A diferença nos balanços de massa dos experimentos apresentados na Tabela 3.4 é atribuída a formação de produtos não identificados por CG, ou seja, produtos de alto peso molecular.

O 8-linalil acetato (**6**) possui aroma agradável de flor e pode ser encontrado no extrato da flor da planta exótica *Boronia megastigma* (Rutaceae)<sup>41</sup>. O odor dessa planta é extremamente apreciado e por isso ela é utilizada na preparação de perfumes finos. A síntese química desse composto foi publicada pela primeira vez pelo nosso grupo de pesquisa em um trabalho anterior<sup>17</sup>. O *herboxide* (**7**) é encontrado naturalmente em pequenas quantidades nos óleos essenciais de plantas como, por exemplo, de hortelã-

comum e frutos de plantas do gênero *Solanum*<sup>42,43</sup> e já foi sintetizado a partir do linalol utilizando peróxido de hidrogênio como agente oxidante e quantidades catalíticas dos peroxocomplexos BW4 ((C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>N)<sub>4</sub>HBW<sub>4</sub>O<sub>24</sub>) e PW4 ((C<sub>24</sub>H<sub>52</sub>N)<sub>3</sub>PW<sub>4</sub>O<sub>24</sub>) em acetonitrila.<sup>44</sup>



**Figura 3.15.** Produtos de oxidação do Linalol pelo sistema Pd/BQ.

Foi obtida seletividade conjunta de 100% para estes dois produtos de oxidação do linalol utilizando-se excesso de *p*-benzoquinona em atmosfera de oxigênio molecular e 60°C (Experimento 1, Tabela 3.4). Nossos esforços seguintes foram direcionados para encontrar condições adequadas para a reoxidação eficaz da hidroquinona (BQH<sub>2</sub>) por oxigênio molecular afim de regenerar a BQ e possibilitar a utilização deste reagente em quantidades catalíticas. Utilizando-se acetato de cobre, como mediador adicional de transferência de elétrons, quantidades catalíticas de BQ, pressão atmosférica de oxigênio molecular e temperatura de 60°C a reação evolui muito lentamente com cerca de 22% de rendimento para os produtos 6 e 7 em 10 horas de reação (Experimento 2, Tabela 3.4). Para tentar melhorar esses resultados primeiramente a temperatura foi aumentada para 80°C com a expectativa de melhorar a velocidade da reação e de fato a conversão subiu para 63% no mesmo tempo e, surpreendentemente, a seletividade conjunta também aumentou levemente (Experimento 3, Tabela 3.4). Esses resultados sugerem que temperaturas mais altas favorecem a etapa de reoxidação da *p*-benzoquinona, que provavelmente é a etapa mais lenta de todo processo catalítico.

A próxima tentativa para melhorar os resultados utilizando a BQ em quantidades catalíticas foi aumentar a pressão de gás oxigênio. Nesse experimento à 10 atm (exp. 6 da Tabela 3.4) foi obtido melhor conversão (87%) do que no experimento 2 realizado à 1 atm, pois já se sabe que a pressões de oxigênio maiores a BQH<sub>2</sub> se oxida mais

rapidamente de volta a BQ<sup>30</sup> (Experimento 6, Tabela 3.4). É interessante ressaltar ainda que em todos os experimentos utilizando o sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/BQ/Cu(OAc)<sub>2</sub> a soma da seletividade para os dois produtos principais ficou entre 81-85%, mas a distribuição deles muda quando a pressão é variada. O dobro de seletividade é obtida para o produto de ciclização **7** nesse sistema quando se utiliza pressão de 1 atm de oxigênio molecular (36% - as custas da diminuição da seletividade do produto **6**) em comparação à mesma reação realizada a 10 atm (18% de seletividade para **7**). Pode-se afirmar que pressões menores favorecem o ataque nucleofílico intramolecular.

As reações brancas na presença de apenas BQ ou com BQ e Cu(OAc)<sub>2</sub>, conforme esperado, praticamente não resultaram na conversão do substrato (Experimentos 4 e 5, Tabela 3.4).

A reação também se processa eficientemente com BQ em quantidades catalíticas e sem a presença de Cu(OAc)<sub>2</sub> quando pressão de oxigênio superior à atmosférica (5-10 atm) é utilizada (experimentos 7 a 13, Tabela 3.4) chegando a seletividade de 90% para a soma dos dois produtos **6** e **7**. Nos experimentos em que foram usados 25% em mol de BQ em relação ao substrato, a velocidade da reação é aumentada pela elevação da temperatura do sistema as custas de diminuição da seletividade total (experimentos 7 a 9, Tabela 3.4).

Utilizando o dobro da quantidade de BQ à 60°C a reação se torna mais rápida e praticamente se completa em 10 horas com rendimento conjunto de aproximadamente 85% sem perda significativa de seletividade para os produtos principais no decorrer da reação, o que indica a regeneração eficiente da BQ (Experimento 10 versus 7, Tabela 3.4). É interessante observar que ao aumentar a temperatura para 80°C a velocidade praticamente triplica sem diminuição relevante na seletividade dos dois produtos principais (Experimento 11 versus 10, Tabela 3.4). A reação é promissora até em temperaturas bem suaves e apesar de se tornar mais lenta, como esperado, a seletividade total é mantida (Experimento 12, Tabela 3.4).

A diminuição da pressão de oxigênio não apresentou efeito significativo na velocidade, seletividade e distribuição dos produtos de oxidação do linalool sendo que a reação apresentou rendimento de 86% (Experimento 13 versus 10, Tabela 3.4).

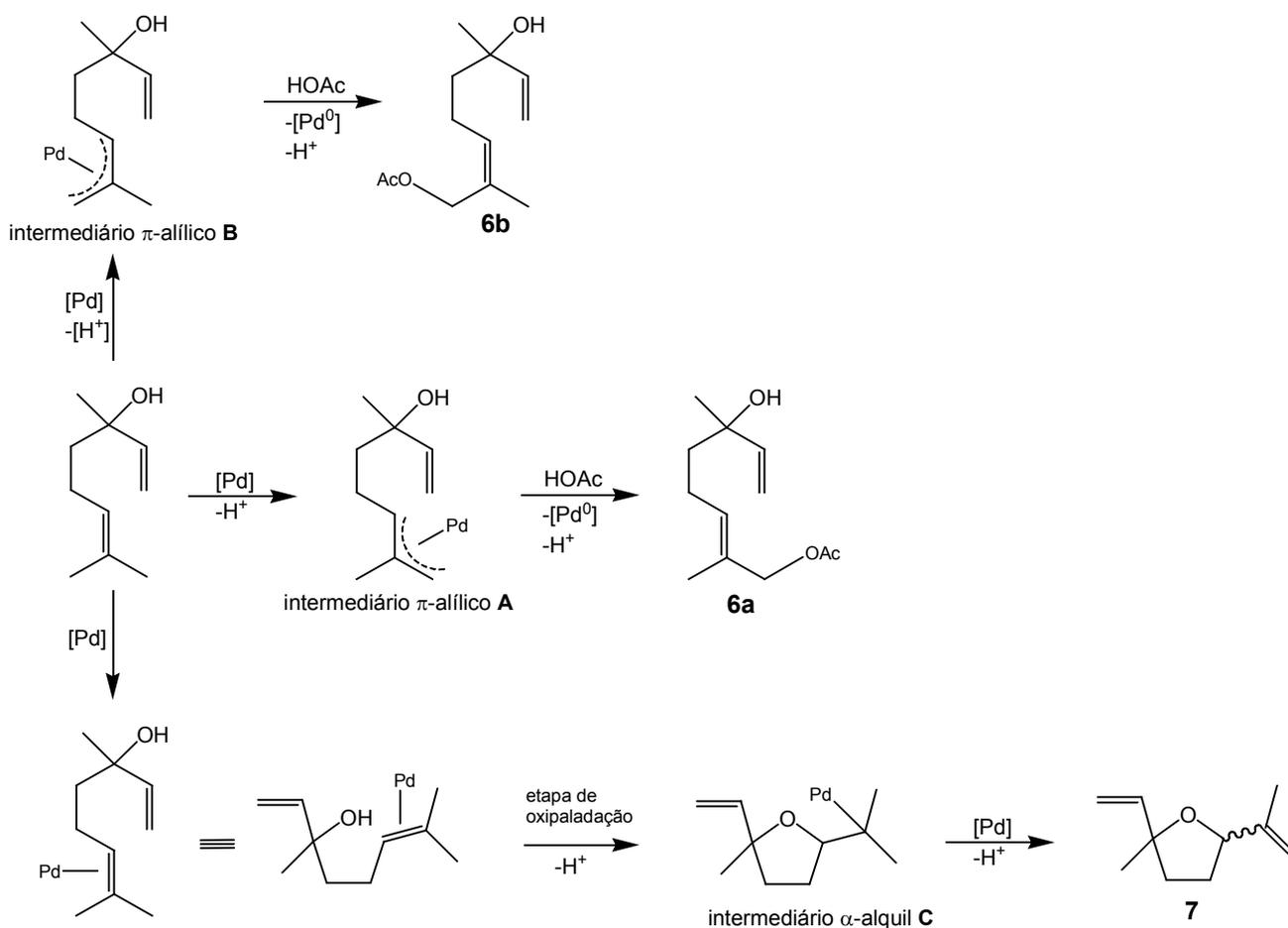
**Tabela 3.4.** Oxidação aeróbica do linalol (**5**) catalisada por Pd(OAc)<sub>2</sub>/benzoquinona.<sup>a</sup>

Exp.	[BQ] (molL <sup>-1</sup> )	[Cu(OAc) <sub>2</sub> ] (molL <sup>-1</sup> )	<i>P</i> (atm)	<i>T</i> (°C)	Tempo (h)	Conversão <sup>b</sup> (%)	Seletiv. <sup>b</sup> (%)		TOF <sup>c</sup> (h <sup>-1</sup> )
							<b>6</b>	<b>7</b>	
1	0,40	-	1	60	10	82	85	15	3,6
2	0,05	0,05	1	60	10	27	45	36	0,6
3	0,05	0,05	1	80	10	63	47	38	2,4
4 <sup>d</sup>	0,20	-	1	60	10	0	-	-	-
5 <sup>d</sup>	0,05	0,05	1	60	10	4	-	-	-
6	0,05	0,05	10	60	10	87	63	18	2,8
7	0,05	-	10	60	10	76	70	20	2,4
8	0,05	-	10	70	5	64	58	20	4,4
					10	100	59	19	
9	0,05	-	10	80	5	90	54	18	7,0
					10	100	40	16	
10	0,10	-	10	60	5	65	70	18	3,4
					10	97	66	19	
11	0,10	-	10	80	5	92	65	18	10,0
12	0,10	-	10	40	25	70	70	20	1,2
13	0,10	-	5	60	5	59	74	16	3,2
					10	98	70	18	

<sup>a</sup> Condições reacionais: ácido acético como solvente, [linalol] = 0,20 mol.L<sup>-1</sup>, [Pd(OAc)<sub>2</sub>] = 0,01 mol.L<sup>-1</sup>, fase gasosa de oxigênio. <sup>b</sup> Determinado por CG baseado na quantidade de substrato consumido. <sup>c</sup> Frequência de rotação: velocidade inicial de consumo do linalol por mol de paládio. <sup>d</sup> O Pd(OAc)<sub>2</sub> não foi adicionado.

A proposta de mecanismos para a formação dos principais produtos da reação de oxidação aeróbica do linalol catalisada pelos sistemas baseados em paládio e *p*-benzoquinona (produtos **6** e **7**) está apresentada na Figura 3.16. Esses mecanismos são similares aos propostos para o  $\alpha$ -bisabolol nesse Capítulo. Portanto a formação dos dois isômeros (*cis* e *trans*) do acetato alílico **6** é resultante da oxidação alílica da dupla ligação trissubstituída do linalol devido a formação de dois intermediários  $\eta^3$ -alil-paládio, pela remoção de um hidrogênio do grupo CH<sub>3</sub>, seguido do ataque nucleofílico de um

acetato (Figura 3.16). A formação do isômero trans do composto **6** é muito mais favorecida devido ao menor impedimento estérico ao ataque nucleofílico do intermediário **A** quando comparado ao intermediário **B**. Por essa razão o composto **6** trans é obtido em proporção 85 a 90% enquanto o isômero cis é obtido entre 10-15%. Já a formação do herboxide, composto **7**, mais provavelmente ocorre através da etapa de oxipaladação com ataque nucleofílico intramolecular do grupo hidroxila ao alqueno coordenado ao paládio (intermediário **C**), seguido de eliminação do hidrogênio  $\beta$  que levou a formação do anel de tetrahydrofurano (Figura 3.16). A ciclização do linalol é favorecida devido ao fato da dupla ligação estar em posição  $\gamma$  em relação ao carbono coordenado ao grupo  $-OH$ .



**Figura 3.16.** Mecanismo proposto para oxidação aeróbica do linalol catalisada pelo sistema paládio/*p*-benzoquinona.

### 3.3.2.2. Caracterização dos produtos do Linalol

O produto de oxidação do linalol **6** foi isolado da mistura reacional por neutralização do solvente ácido acético com bicarbonato de sódio seguida de extração em funil de separação utilizando-se éter etílico e água. Posteriormente, este produto foi separado por cromatografia em coluna (sílica gel 60) utilizando diclorometano como eluente. Esse produto foi então identificado por CG/EM e por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (experimentos: DEPT, COSY, HMQC, HMBC e NOESY). O solvente utilizado nessas análises foi clorofórmio deuterado e TMS foi adicionado como padrão interno. Os dados de RMN para o produto **6** estão expressos nas Figuras 3.16 e os valores obtidos por CG/EM estão listados na Tabela 3.5. O produto **7** foi suficientemente caracterizado pela análise de CG/EM (Tabela 3.5).

Os compostos **6** e **7** possuem dois isômeros separáveis por CG (foram observados dois picos para cada um deles). O produto **6** foi isolado para realização das análises de RMN como uma mistura de cerca de 80% de **6a** e 20% de **6b**.

Comparando os sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  dos isômeros **6a** e **6b** pode-se observar que os sinais dos carbonos C9 e C8 e de seus hidrogênios foram os mais distintos, evidenciando a diferença estrutural entre os compostos.

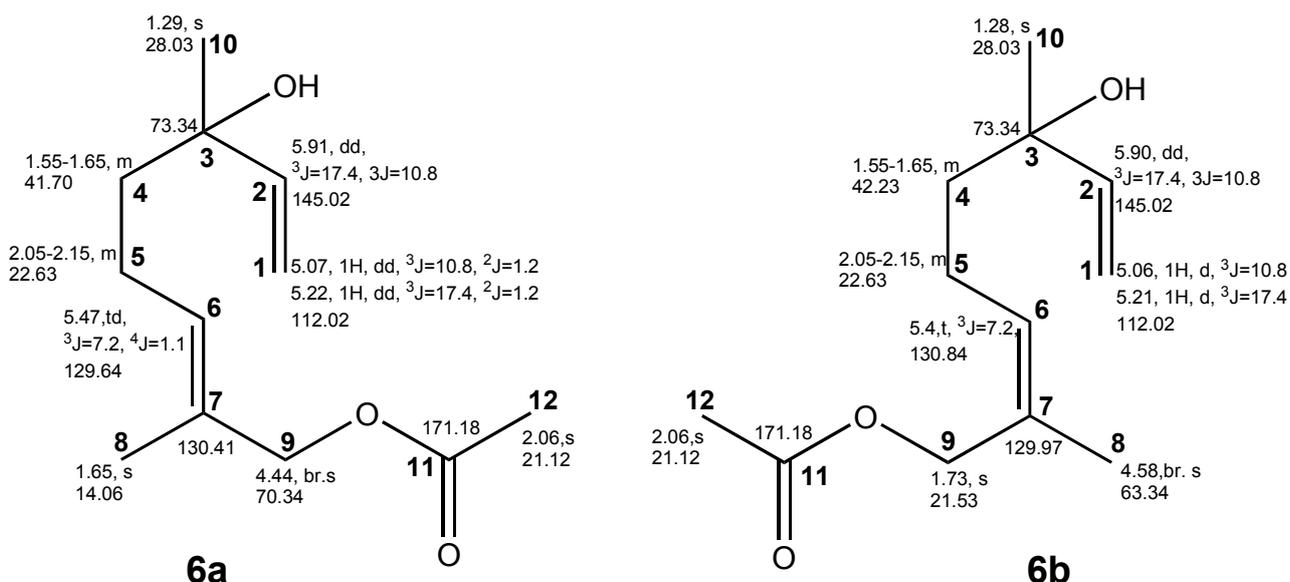


Figura 3.17. Dados espectrais de RMN para os dois isômeros do produto **6**.

**Tabela 3.5.** Caracterização por CG/EM dos produtos **6** e **7** do linalol.

Produto	Caracterização CG/EM: m/z (int. relat.)
Produto <b>6a</b> (isômero trans)	152 (2) [M - HOAc] <sup>+</sup> , 137 (15) [M <sup>+</sup> - HOAc - CH <sub>3</sub> ], 119 (34), 93 (24), 91 (29), 82 (37), 81 (23), 79 (30), 71 (60), 68 (47), 67 (100), 55 (48)
Produto <b>6b</b> (isômero cis)	152 (5) [M - HOAc] <sup>+</sup> , 137 (20) [M <sup>+</sup> - HOAc - CH <sub>3</sub> ], 119 (32), 93 (21), 91 (16), 82 (47), 81 (31), 79 (25), 71 (79), 68 (42), 67 (100), 55 (46);
Produto <b>7a</b> (isômero do <i>herboxide</i> )	152 (0,7) [M <sup>+</sup> .], 137 (11) [M <sup>+</sup> - CH <sub>3</sub> ], 82 (27), 68 (60), 67 (100), 55 (57).
Produto <b>7b</b> (isômero do <i>herboxide</i> )	152 (0,5) [M <sup>+</sup> .], 137 (15) [M <sup>+</sup> - CH <sub>3</sub> ], 82 (28), 68 (62), 67 (100), 55 (69).

Os espectros de RMN e CG/EM descritos nesse texto podem ser visualizados no ANEXO I desta Tese.

### 3.3.3. Nerol

#### 3.3.3.1. Testes Catalíticos com o Nerol

A molécula do nerol **8** possui o mesmo fragmento que está envolvido na oxidação do  $\alpha$ -bisabolol e do linalol, então decidimos aplicar o sistema catalítico Pd/BQ para a oxidação do nerol (Figura 3.18).

O nerol, um álcool alílico primário (assim como o seu isômero *trans*, o geraniol), é usado como substrato modelo em vários estudos de oxidação aeróbica de alcoóis a compostos carbonílicos catalisada por paládio<sup>45-50</sup>. Em todos os trabalhos que foram encontrados na literatura o catalisador de paládio promove apenas a oxidação do grupo hidroxila das moléculas do nerol ou do geraniol dando origem ao citral, enquanto as duplas ligações trissubstituídas permanecem intactas.

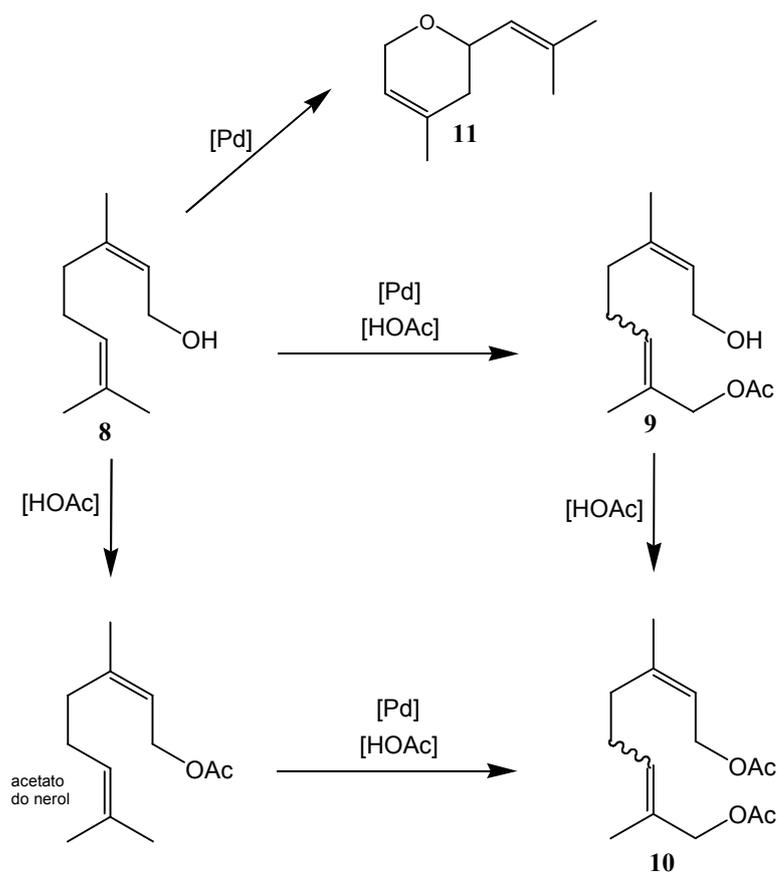
Os resultados representativos da oxidação do nerol usando sistemas catalíticos baseados em paládio e *p*-benzoquinona (BQ) em atmosfera de oxigênio molecular estão apresentados na Tabela 3.6. Foram formados dois produtos principais **9** e **10**, com seletividade conjunta entre 70 e 90% e um produto minoritário **11** formado com cerca de 5% de seletividade. A diferença no balanço de massas foi atribuída a produtos de altas massas molares não detectados por CG. Um esquema com a estrutura dos produtos está apresentado na Figura 3.18.

Os compostos **9** e **10** podem ser encontrados no feromônio produzido por um inseto predatório comum na Austrália que possui nome científico de *Oechalia schellenbergii*, sendo que o diacetato **10** é um dos componentes majoritários dessa secreção. Foi relatada a síntese desse mono (**9**) e diacetato do nerol (**10**) a partir da acetilação regioseletiva de  $\alpha,\omega$ -terpenodios acíclicos catalisada por lipases.<sup>51</sup>

A reação de oxidação catalítica do nerol utilizando 5% em mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 1 equivalente de BQ à 60°C e 1 atm de oxigênio molecular acontece rapidamente com 82% de conversão em 5 horas e seletividade praticamente quantitativa para os três produtos identificados **9**, **10** e **11** (Experimento 1, Tabela 3.6).

Na reação branca que foi conduzida nas mesmas condições do experimento 1, porém sem adição de Pd(OAc)<sub>2</sub> ou BQ, ocorreu conversão cerca de 40% do nerol **8** em acetato do nerol (Figura 3.18). A acetalização do nerol não é uma reação de oxidação e é reversível e espontânea em soluções de ácido acético, ou seja, ocorre sem a necessidade de catalisador auxiliar, portanto essa substância não foi considerada um produto de reação e foi contabilizada junto com o nerol como substrato não convertido. Nenhum produto de oxidação foi formado, conforme esperado (Experimento 2, Tabela 3.6).

Conforme pode ser observado na Figura 3.18, o nerol sofre oxidação alílica da dupla ligação trissubstituída catalisada por paládio levando a formação do produto **9**. Esse composto pode sofrer acetalização dando origem ao produto **10**. Mas o composto **10** também pode ser formado a partir do nerol por outro caminho: primeiramente o nerol sofre acetalização dando origem ao acetato do nerol, que por sua vez sofre uma oxidação alílica da sua dupla ligação trissubstituída catalisada por paládio formando o produto **10**. O produto minoritário **11** é formado devido a oxidação da dupla ligação trissubstituída do nerol com a participação do grupo hidroxila intramolecular como nucleófilo formando um anel pirano.



**Figura 3.18.** Produtos de oxidação do nerol catalisada pelo sistema Pd/BQ.

Em presença de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  como mediador redox adicional a reação acontece utilizando-se quantidades catalíticas de BQ. Comparando com a reação em que a BQ foi usada em quantidades estequiométricas em relação ao substrato, a velocidade inicial da reação diminuiu quase pela metade, indicando que a BQ está envolvida na etapa mais lenta do processo (Experimento 3 versus 1 da Tabela 3.6).

A reação também se processa de forma eficiente com quantidades catalíticas de paládio e BQ sem a presença de nenhum mediador de transferência de elétrons adicional quando pressão de oxigênio molecular sobreatmosférica é aplicada ao sistema (Experimentos 4 a 9, Tabela 3.6). Utilizando 5% em mol de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 0,25 equivalentes de BQ e pressão de 10 atm de oxigênio molecular a reação se completa em 7 horas com rendimento de 88% para os produtos **9**, **10** e **11** (experimento 4, Tabela 3.6). Abaixando a temperatura para  $60^\circ\text{C}$  a reação se torna mais lenta e a seletividade do processo diminui cerca de 10% (experimento 5 versus 4, Tabela 3.6). Já a temperatura de  $100^\circ\text{C}$  a reação rapidamente se processa, apresentando 93% de conversão em apenas 2 horas de reação sem perda significativa de seletividade para os três produtos quando

comparado a reação a 80°C (comparar experimentos 6 e 4 da Tabela 3.6). É interessante observar que as temperaturas mais altas, 80 e 100°C, favorecem a formação do produto diacetalizado **10**.

**Tabela 3.6.** Oxidação aeróbica do nerol (**8**) catalisada por Pd(OAc)<sub>2</sub>/benzoquinona.<sup>a</sup>

Exp.	[BQ] (mol.L <sup>-1</sup> )	[Cu(OAc) <sub>2</sub> ] (mol.L <sup>-1</sup> )	<i>P</i> (atm)	<i>T</i> (°C)	Tempo (h)	Conversão <sup>b</sup> (%)	Seletiv. <sup>b</sup> (%)			TOF <sup>c</sup> (h <sup>-1</sup> )
							<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	
1	0,20	-	1	80	5	82	77	13	5	6,4
2 <sup>d</sup>	-	-	1	80	0	0	-	-	-	-
3	0,05	0,05	1	80	5	47	60	22	7	3,4
					10	60	52	32	7	
4	0,05	-	10	80	3	65	58	30	8	5,4
					7	100	26	56	6	
5	0,05	-	10	60	7	65	70	21	6	3,6
					10	82	36	37	5	
6	0,05	-	10	100	2	93	29	48	6	7,6
7	0,1	-	10	60	7	90	46	24	4	5,6
					10	95	32	35	3	
8	0,1	-	10	80	5	95	33	55	3	10,0
9	0,05	-	5	80	7	75	40	54	5	5,4
					10	95	25	65	5	
10 <sup>e</sup>	0,05	-	10	80	13	95	24	73	2	4,8

<sup>a</sup> Condições das reações: ácido acético como solvente, [nerol] = 0,20 mol.L<sup>-1</sup>, [Pd(OAc)<sub>2</sub>] = 0,01 mol.L<sup>-1</sup>, fase gasosa de gás oxigênio. <sup>b</sup> Determinado por CG com base no substrato consumido. O nerol é parcialmente acetoxilado nessas condições, sendo que o acetato do nerol foi considerado como substrato não convertido. <sup>c</sup> Frequência de rotação: velocidade inicial de conversão do nerol por mol de paládio. <sup>d</sup> Não foi adicionado Pd(OAc)<sub>2</sub>; cerca de 40% do nerol foi convertido em acetato do nerol considerado como substrato não convertido. <sup>e</sup> [nerol] = 0,40 mol.L<sup>-1</sup>,

A reação é catalítica em relação ao paládio e à BQ, não sendo observado espelho de paládio nas paredes do reator ao final da reação. Portanto, a reoxidação das espécies reduzidas de paládio por BQ ocorre a uma velocidade maior do que a

agregação das mesmas formando o metal inativo e a hidroquinona é reoxidada a BQ por oxigênio molecular, com sucesso, sem a assistência de qualquer mediador redox.

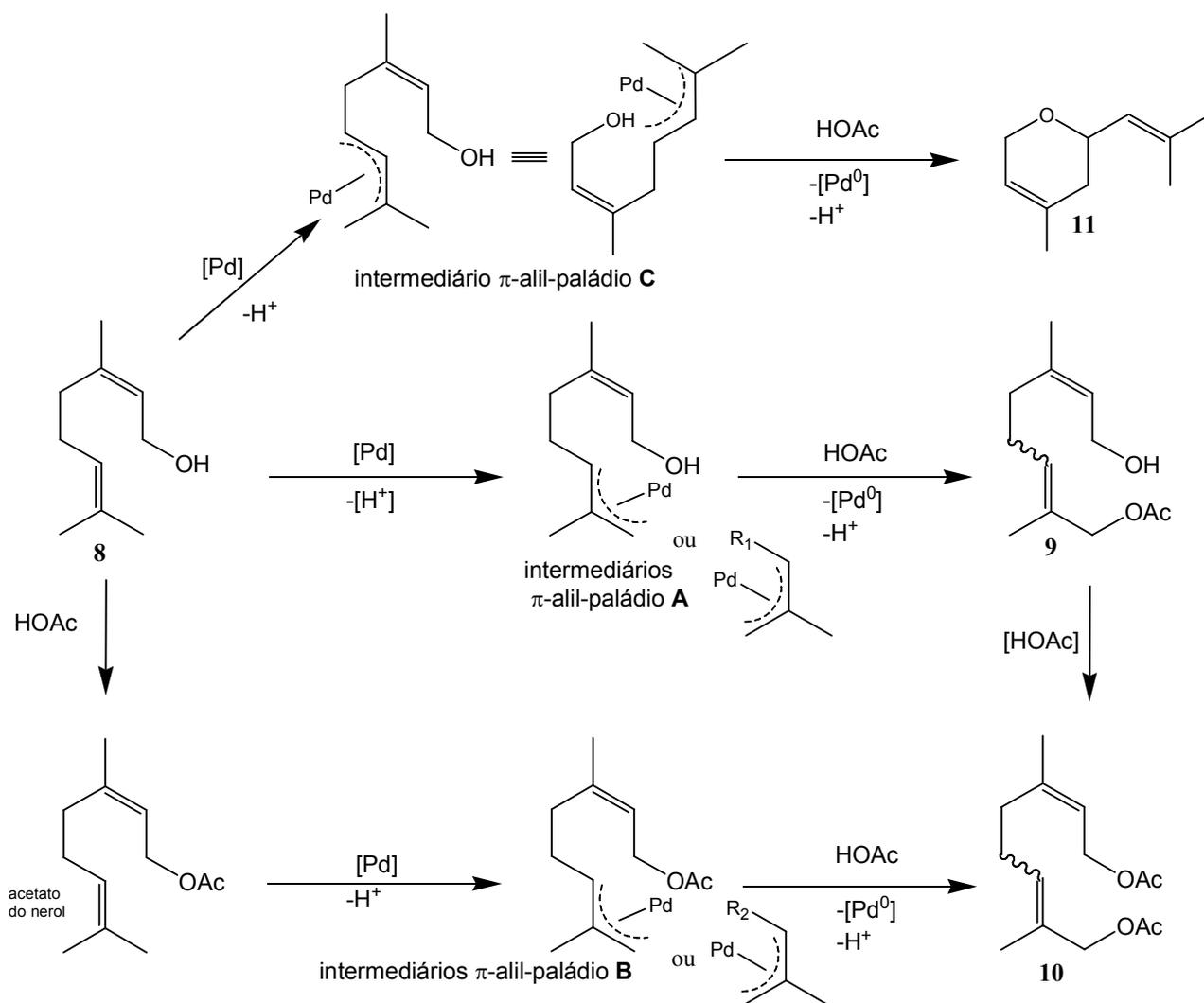
Dobrando a concentração de BQ (0,5 eq.) em experimentos à 60 e 80°C observamos que a velocidade também aumenta evidenciando que a reação possui uma ordem positiva em relação a concentração de BQ (Experimentos 7 e 8 versus 5 e 4, Tabela 3.6).

É possível perceber claramente através da análise da Tabela 3.6 que a medida que a reação avança a seletividade do produto **9** diminui enquanto do produto **10** aumenta. Esse fato corrobora com a proposta da Figura 3.18 de que o produto **9**, um monoacetato, se transforma no composto **10**, o diacetato, pela acetalização do seu grupo hidroxila.

A reação é de ordem zero em relação a pressão de gás oxigênio. Comparando os experimentos 4 e 9 da Tabela 3.6, realizados à 10 e 5 atm respectivamente, podemos notar que a velocidade inicial das reações é a mesma com leve aumento de seletividade conjunta para os dois produtos principais no experimento à pressão mais baixa. Mas é válido ressaltar que uma pressão de pelo menos 5 atm é necessária para garantir a regeneração eficaz da BQ e a manutenção do ciclo catalítico.

A fim de melhorar a eficiência do processo no sentido de número de ciclos catalíticos, foi dobrada a quantidade inicial de substrato, aumentando-se a razão substrato/catalisador para 40 (nos demais experimentos essa razão era de 20). Uma conversão de 95% em 13 horas de reação com rendimento praticamente quantitativo para os três produtos de oxidação foi alcançada. Nesse experimento (Experimento 10, Tabela 3.6) 73% de seletividade foi obtida para apenas um dos produtos, o diacetato **10**, o melhor resultado para esse substrato.

O mecanismo proposto para oxidação do nerol catalisada pelos sistemas baseados em paládio e benzoquinona pode ser visualizado na Figura 3.19. Esse mecanismo é similar aos apresentados nesse capítulo para a formação dos acetatos do  $\alpha$ -bisabolol e do linalol.



**Figura 3.19.** Proposta de mecanismo para oxidação catalítica do nerol.

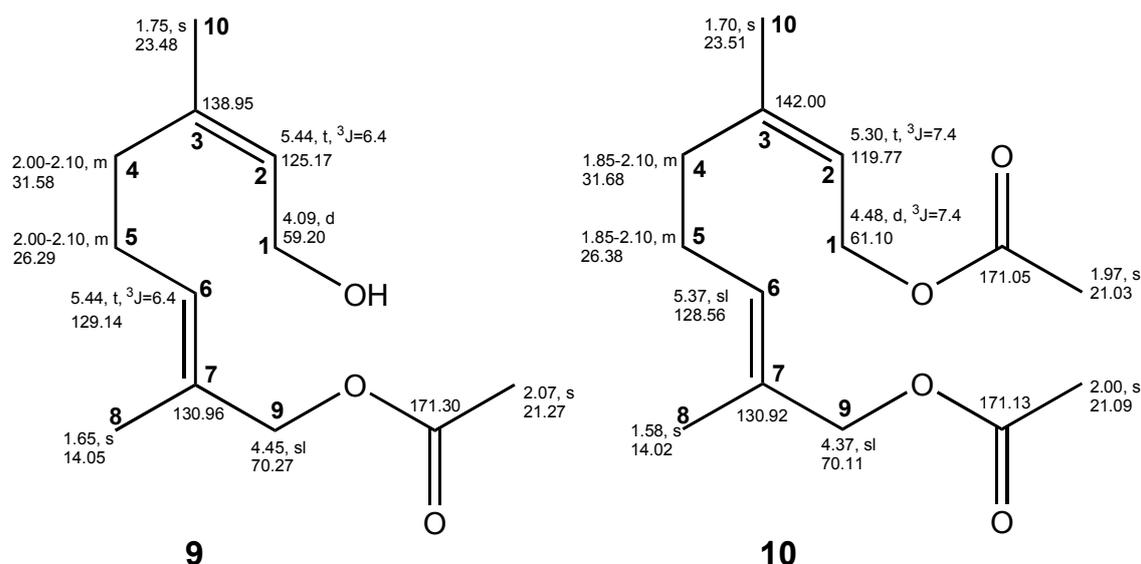
No mecanismo de obtenção dos três produtos de oxidação do nerol foi proposta a formação de intermediários  $\pi$ -alil-paládio (intermediários **A**, **B** e **C**). Não seria possível a formação destes produtos através de etapa de oxipaladação proposta na oxidação do  $\alpha$ -bisabolol. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do acetato nos intermediários **A** e **B** seguida de eliminação redutiva dando origem aos produtos **9** e **10** (Figura 3.19). Esses dois produtos são obtidos como misturas de isômeros cis e trans na proporção de 10 a 15% do cis e 85 a 90% do trans.

Já para a formação do produto **11** o intermediário  $\pi$ -alil-paládio **C** sofre ataque do grupo hidroxila intramolecular levando a ciclização da molécula. Diferentemente do  $\alpha$ -bisabolol e linalol, no caso do nerol o produto da ciclização oxidativa (**11**) está sendo formado em pequenas quantidades, provavelmente devido a posição da dupla ligação

em relação ao grupo hidroxila (posição  $\epsilon$ ) ser distante o que não favorece o ataque nucleofílico intramolecular (no linalol e no  $\alpha$ -bisabolol o grupo hidroxila está em posição  $\gamma$  em relação a dupla ligação) (Figura 3.19).

### 3.3.3.2. Caracterização dos produtos do Nerol

Os dois produtos principais de oxidação do nerol **9** e **10** foram isolados da mistura reacional por neutralização do solvente ácido acético com bicarbonato de sódio seguida de extração em funil de separação utilizando-se éter etílico e água. Posteriormente, estes produtos foram separados por cromatografia em coluna (sílica gel 60) utilizando diclorometano puro ou misturas de hexano e diclorometano como eluente. Esses produtos foram então identificados por CG/EM e por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (experimentos: DEPT, COSY, HMQC, HMBC e NOESY). O solvente utilizado nessas análises foi clorofórmio deuterado e TMS foi adicionado como padrão interno. Os dados de RMN para os isômeros *trans* dos produtos **9** e **10** estão expressos na Figura 3.19 e os valores obtidos por CG/EM dos isômeros *cis* e *trans* estão listados na Tabela 3.7. O produto **11** e o acetato do nerol formado no processo foram suficientemente caracterizados pela análise de CG/EM (Tabela 3.7).



**Figura 3.20.** Dados espectrais de RMN para os isômeros *trans* dos produtos principais **9** e **10**.

**Tabela 3. 7.** Caracterização por CG/EM dos produtos de oxidação catalítica do nerol.

Produto	Caracterização CG/EM: m/z (int. relat.)
Produto <b>9</b> (isômero trans)	152 (1) [M - HOAc] <sup>+</sup> , 134 (31) [M <sup>+</sup> - HOAc - H <sub>2</sub> O], 119 (84), 105 (22), 93 (38), 92 (21), 91 (38), 84 (100), 81 (27), 79 (35), 69 (25), 68 (39), 67 (53), 55 (30)
Produto <b>9</b> (isômero cis)	152 (1) [M - HOAc] <sup>+</sup> , 134 (20) [M <sup>+</sup> - HOAc - H <sub>2</sub> O], 119 (52), 93 (40), 91 (30), 84 (100), 83 (40), 81 (39), 79 (35), 71 (34), 69 (42), 68 (39), 67 (54), 55 (40)
Produto <b>10</b> (isômero trans)	134 (70) [M <sup>+</sup> - 2HOAc], 119 (93), 105 (20), 93 (38), 92 (24), 91 (32), 85 (40), 84 (100), 68 (37), 67 (49), 55 (24).
Produto <b>10</b> (isômero cis)	134 (55) [M <sup>+</sup> - 2HOAc], 119 (100), 105 (21), 93 (33), 92 (24), 91 (46), 79 (30), 85 (26), 84 (77), 69 (64), 68 (28), 67 (44), 55 (27).
Produto <b>11</b>	152 (0,5) [M+. <sup>+</sup> ], 85 (30), 83 (82), 68 (100), 67 (98), 55 (24), 53 (25).

Os espectros de RMN e CG/EM descritos nesse texto podem ser visualizados no ANEXO I desta Tese.

### 3.4. Conclusões

Em resumo, foram desenvolvidos novos e seletivos processos para oxidação do  $\alpha$ -bisabolol, linalol e nerol por oxigênio molecular utilizando sistemas catalíticos Pd<sup>2+</sup>/BQ em condições livres de cloreto. Esses três substratos são bio-renováveis, abundantes e possuem fortes potenciais terapêuticos e flavorizantes e estão disponíveis a partir de vários óleos essenciais. Essas reações de oxidação catalítica são altamente seletivas e fornecem produtos resultantes da acetoxilação oxidativa e ciclização oxidativa das duplas ligações dos substratos. Os sesquiterpenóides e monoterpenóides polifuncionalizados obtidos nas reações de oxidação do  $\alpha$ -bisabolol, linalol e nerol são potencialmente úteis como componentes de perfumes sintéticos, cosméticos e produtos

farmacêuticos. À pressão de 10 atmosferas de oxigênio, o ciclo catalítico pode ser sustentado na ausência de co-catalisadores auxiliares normalmente aplicados em sistemas catalíticos convencionais à base de paládio. Alternativamente, a reação pode ser realizada sob pressão atmosférica, na presença de quantidades catalíticas de acetato de cobre, como um mediador de transferência de elétrons para a regeneração eficaz da BQ durante o ciclo catalítico. Acreditamos que os resultados obtidos nesse trabalho podem abrir novas possibilidades para substituir procedimentos sintéticos em que benzoquinonas em quantidades estequiométricas são utilizadas como agentes oxidantes por processos catalíticos em que o oxigênio molecular é usado como o oxidante final.

### 3.5. Referências Bibliográficas

- 1- HEUMANN, A.; JENS, K. J.; RÉGLIER, M. Progress in Inorganic Chemistry, ed. K. D. Karlin, Wiley, New York, v. 42, p. 483, 1994.
- 2- HENRY, P. M. Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons, Kluwer Academic Pub, Ed. Dordrecht, 1980.
- 3- HECK, R. F. Palladium Reagents in Organic Synthesis, Academic Press Ed., New York, 1985.
- 4- KOZITSNA, N. Y.; BUKHARKINA, A. A.; MARTENS, M. V.; VARGAFTIK, M. N.; MOSEEV, I. I. J. Oxidative esterification of alkenes via  $\pi$ - and  $\sigma$ -organopalladium complexes: new pathways for the reaction., Organomet.Chem., 636, p. 69-75, 2001.
- 5- MALLERON, J. L.; FIAUD, J. C.; LEGROS, J. Y. Handbook of Palladium Catalyzed Organic Reactions, Academic press Ed., London, 1997.
- 6- ORO, L. A.; SOLA, E. Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea, Zaragoza, Cytel Ed., 2000.
- 7- TSUJI, J. Organopalladium chemistry in the '60s and '70s, New J. of Chem., v. 24(3), p. 127-135, 2000.
- 8- SMIDT, J.; HAFNER, W.; JIRA, R.; SEDLMEIER, J.; SIEBER, R.; RUTTINGER, R.; KOJER, H. Katalytische Umsetzungen von Olefinen an Platinmetall-Verbindungen Das Consortium-Verfahren zur Herstellung von Acetaldehyd., Ang. Chem. V. 71, p. 176-182, 1959.

- 9- CORNELL, C. N.; SIGMAN, M. S. Recent Progress in Wacker Oxidations: Moving toward Molecular Oxygen as the Sole Oxidant., *Inorg. Chem.*, v. 46, p. 1903-1909, 2007.
- 10- MAITLIS, P. M. *The Organic Chemistry of Palladium*, Academic press Ed., New York, 1971.
- 11- HEUMANN, A.; JENS, K. J.; RÉGLIER, M. *Progress in Inorganic Chemistry*, ed. K. D. Karlin, Wiley, New York, v. 42, p. 542–576, 1994.
- 12- MATVEEV, K. I. *Kinet. Catal. (Engl. Transl.)*, 18, 716–727, 1977.
- 13- BÄCKVALL, J.-E.; GOGOLL, A. Evidence for ( $\pi$ -allyl)palladium(II)(quinone) complexes in the palladium-catalyzed 1,4-diacetoxylation of conjugated dienes.; *Tetrahedron Lett.*; v. 29, p. 2243–2246, 1988.
- 14- GONÇALVES, J. A.; GUSEVSKAYA, E. V. Palladium catalyzed oxidation of monoterpenes: multistep electron transfer catalytic systems Pd(OAc)<sub>2</sub>/benzoquinone/M(OAc)<sub>2</sub> (M=Cu, Co or Mn) for the allylic oxidation of limonene with dioxygen.; *Appl. Catal. A*, v. 258, p. 93–98, 2004.
- 15- GONÇALVES, J. A.; BUENO, A. C.; GUSEVSKAYA, E. V. Palladium-catalyzed oxidation of monoterpenes: Highly selective syntheses of allylic ethers from limonene.; *J. Mol. Catal. A*, v. 252, p. 5–11, 2006.
- 16- DA SILVA, M. J.; GONÇALVES, J. A.; HOWARTH, O. W.; ALVES, R. B.; GUSEVSKAYA, E. V. Palladium catalyzed transformations of monoterpenes: stereoselective deuteration and oxidative dimerization of camphene.; *J. Organomet. Chem.*; v. 689, p. 302-308, 2004.
- 17- SPEZIALI, M. G.; ROBLES-DUTENHEFNER, P. A.; GUSEVSKAYA, E. V., Palladium-Catalyzed Oxidation of Monoterpenes: Novel Aerobic Pd(II)Cu(II)-Catalyzed Oxidation of Linalool under Chloride-Free Nonacidic Conditions.; *Organometallics*; v. 26, p. 4003–4009, 2007.
- 18- NISHIMURA, T.; UEMURA, S. *Novel Palladium Catalytic Systems for Organic Transformations*, Synlett, p. 201–216, 2004.
- 19- STAHL, S. S. Palladium oxidase catalysis: Selective oxidation of organic chemicals by direct dioxygen-coupled turnover .; *Ang. Chem. Int. Ed.*, v. 43, p. 3400–3420, 2004.
- 20- MUZART, J. Molecular oxygen to regenerate PdII active species, *Chem-Asian J.*, v. 1, p. 508–515, 2006.

- 21- GLIGORICH, K. M.; SIGMAN, M. S. Recent advancements and challenges of palladium(II)-catalyzed oxidation reactions with molecular oxygen as the sole oxidant., *Chem. Commun.*, v. 26, p. 3854–3867, 2009.
- 22- MITSUDOME, T.; MIZUMOTO, K.; MIZUGAKI, T.; JITSUKAWA, K.; KANEDA, K. Wacker-Type Oxidation of Internal Olefins Using a PdCl<sub>2</sub>/N,N-Dimethylacetamide Catalyst System under Copper-Free Reaction Conditions.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 49, p. 1238–1240, 2010.
- 23- BUENO, A. C.; DE SOUZA, Á. O.; GUSEVSKAYA, E. V. Palladium-catalyzed oxidation of phenyl substituted alkenes using molecular oxygen as the sole oxidant.; *Adv. Synth. Catal.*, v. 351, p. 2491–2495, 2009.
- 24- PARREIRA, L. A.; MENINI, L.; SANTOS, DA CRUZ, J. C.; GUSEVSKAYA, E. V. Palladium catalyzed aerobic oxidation of naturally occurring allyl benzenes as a route to valuable fragrance and pharmaceutical compounds.; *Adv. Synt. Cat.*, v. 352, p. 1533-1538, 2010.
- 25- PIERA, J.; BÄCKVALL, J.-E. Catalytic Oxidation of Organic Substrates by Molecular Oxygen and Hydrogen Peroxide by Multistep Electron Transfer—A Biomimetic Approach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, v.47, p. 3506–3523, 2008.
- 26- POPP, B. V.; STAHL, S. S. Palladium-Catalyzed Oxidation Reactions: Comparison of Benzoquinone and Molecular Oxygen as Stoichiometric Oxidants. *Topics in Organometallic Chemistry*, v. 22, p. 149-189, 2007.
- 27- BÄCKVALL, J.-E.; AWASTHI, A. K.; RENKO, Z. D. Biomimetic aerobic 1,4-oxidation of 1,3-dienes catalyzed by cobalt tetraphenylporphyrin-hydroquinone-palladium(II). An example of triple catalysis.; *J. Am. Chem. Soc.*, v. 109, p. 4750–4752, 1987.
- 28- BYSTROM, S. E.; LARSSON, E. M.; AKERMARK, B. Palladium-catalyzed allylic oxidation of cyclohexenes using molecular oxygen as oxidant., *J. Org. Chem.*; v. 55, p. 5674–5675, 1990.
- 29- YOKOTA, T.; FUJIBAYASHI, S.; NISHIYAMA, Y.; SAKAGUCHI, S.; ISHII, Y. Molybdovanadophosphate (NPMoV)/hydroquinone/O<sub>2</sub> system as an efficient reoxidation system in palladium-catalyzed oxidation of alkenes.; *J. Mol. Catal. A*, v. 114, p. 113–122, 1996.
- 30- BUENO, A. C.; DE SOUZA, Á. O.; GUSEVSKAYA, E. V. Palladium/p-benzoquinone catalyzed allylic oxidation of monoterpenic alkenes with molecular oxygen.; *ChemCatChem*, v. 4, p. 1382–1388, 2012.

- 31- GONÇALVES, J. A.; HOWARTH, O. W.; GUSEVSKAYA, E. V. Palladium catalyzed oxidation of monoterpenes: novel oxidation of myrcene with dioxygen.; *J. Mol. Catal. A*, v. 185, p. 97–104, 2002.
- 32- SPEZIALI, M. G.; COSTA, V. V.; ROBLES-DUTENHEFNER, P. A.; GUSEVSKAYA, E. V. Aerobic Palladium(II)/Copper(II)-Catalyzed Oxidation of Olefins under Chloride-Free Nonacidic Conditions.; *Organometallics*, v. 28, p. 3186–3192, 2009.
- 33- TROST, B. M.; STREGE, P. E.; WEBER, L.; FULLERTON, T. J.; DIETSCH, T. J. Allylic alkylation: preparation of  $\pi$ -allylpalladium complexes from olefins.; *J. Am. Chem. Soc.*; v. 100, p. 3407–3415, 1978.
- 34- BUENO, A. C.; BRANDÃO, B. B. N. S.; GUSEVSKAYA, E. V. Aromatization of p-menthenic terpenes by aerobic oxidative dehydrogenation catalyzed by p-benzoquinone. *Applied Catalysis A: General*, v. 351, p. 226-230, 2008.
- 35- ZENI, G.; LAROCK, R. C. Synthesis of Heterocycles via Palladium  $\pi$ -Olefin and  $\pi$ -Alkyne Chemistry, *Chem. Rev.*, v. 104, p. 2285–2309, 2004.
- 36- MUZART, J.; Aldehydes from Pd-catalysed oxidation of terminal olefins. *Tetrahedron*, v. 63, p. 7505-7521, 2007.
- 37- McDONALD, R. I.; LIU, G.; STAHL, S. S. Palladium(II)-Catalyzed Alkene Functionalization via Nucleopalladation: Stereochemical Pathways and Enantioselective Catalytic Applications. *Chem. Rev.*, v. 111, p. 2981–3019, 2011.
- 38- TREND, R. M.; RAMTOHUL, Y. K.; STOLTZ, B. M. Oxidative cyclizations in a nonpolar solvent using molecular oxygen and studies on the stereochemistry of oxypalladation. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 127, p. 17778–17788, 2005.
- 39- HOSOKAWA, T.; MURAHASHI, S.-I. New Aspects of Oxypalladation of Alkenes, *Acc. Chem. Res.*, v. 23, p. 49-54, 1990.
- 40- KARLSSON, E. A.; BÄCKVALL, J.-E. Mechanism of the Palladium-Catalyzed Carbohydroxylation of Allene-Substituted Conjugated Dienes: Rationalization of the Recently Observed Nucleophilic Attack by Water on a ( $\pi$ -Allyl)palladium Intermediate.; *Chem. Eur. J.*, v. 14, p. 9175–9180, 2008.
- 41- WEYERSTAHL, P.; MARSCHALL, H.; BORK, W.-R.; RILK, R. Megastigmanes and other constituents of the absolute of *Boronia megastigma* from Tasmania. *Liebigs Ann. Chem.* v. 10, p- 1043-1047, 1994.
- 42- RADÜNZ, L.L.; Efeito da Temperatura do ar de secagem no teor e na composição dos óleos essenciais de guaco (*Mikania glomerata* Sprengel) e hortelã-comum

- (*Mentha x villosa* Huds). 2004, 90p. Tese (Doutorado em Engenharia Agrícola), Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2004.
- 43- NICARETA, C; Óleos essenciais de *Solanum* e a interação com morcegos frugívoros. 2006. 77p. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.
- 44- SANTOS, I.C.M.S., Et al.; Catalytic performance of a boron peroxotungstate complex under homogeneous and heterogeneous conditions. *Catalysis Today*, v. 203, p.87–94, 2013.
- 45 GÓMEZ-BENGOA, E.; NOHEDA, P.; ECHAVARREN, A.M. Formation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds by palladium-catalyzed oxidation of allylic alcohols. *Tetrahedron Lett.*, v. 35, p.7097–7098, 1994.
- 46- Kaneda, K.; Fujie, Y.; Ebitani, K. Catalysis of giant palladium cluster complexes. Highly selective oxidations of primary allylic alcohols to  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes in the presence of molecular oxygen. *Tetrahedron Lett.*, v. 38, p. 9023–9026, 1997.
- 47- NISHIMURA, T.; KAKIUCHI, N.; INOUE, M.; UEMURA, S. Palladium(II)-supported hydrotalcite as a catalyst for selective oxidation of alcohols using molecular oxygen. *Chem. Commun.* v.14, p. 1245–1246, 2000.
- 48- BURGNER, M.; TYSZEWSKI, T.; FERRI, D.; MALLAT, T.; BAIKER, A. Palladium-catalyzed oxidation of geraniol in dense carbon dioxide. *Applied Catalysis A*, v. 299, p. 66–72, 2006.
- 49- Kakiuchi, N.; Maeda, Y.; Nishimura, T.; Uemura, S.; Pd(II)–Hydrotalcite-Catalyzed Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones Using Atmospheric Pressure of Air. *J. Org. Chem.* v. 66, p. 6620–6625, 2001.
- 50- M. J. Schultz, S.S. Hamilton, D.R. Jensen, M.S. Sigman, Development and Comparison of the Substrate Scope of Pd-Catalysts for the Aerobic Oxidation of Alcohols. *J. Org. Chem.* v. 70, p. 3343–3352, 2005.
- 51- TAKABE, K.; MASE, N.; HISANO, T.; YODA, H.; Highly regioselective lipase-catalyzed acetylation and hydrolysis of acyclic  $\alpha,\omega$ -terpenediols and their diacetates, *Tetrahedron Letters*, v. 44, p.3267–3269, 2003.

**Capítulo 4:**  
**Oxidação do  $\alpha$ -bisabolol utilizando**  
**sistema catalítico**  
 **$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$**

## 4. Oxidação do $\alpha$ -bisabolol utilizando sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub>

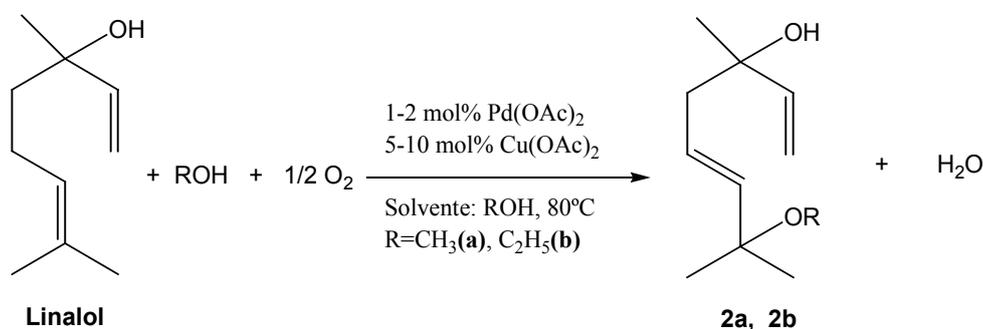
### 4.1. Introdução

Conforme já foi mencionado no Capítulo 3 dessa Tese, a oxidação de substâncias orgânicas utilizando sistemas catalíticos a base de paládio é uma rota interessante para a síntese de diversos produtos oxigenados. A possibilidade da utilização de oxigênio molecular como oxidante final nessas reações representa uma grande vantagem do ponto de vista econômico e ambiental, pois esse reagente é barato e abundante e gera como único subproduto a água<sup>1-3</sup>.

O sistema mais conhecido para oxidação de olefinas é o Sistema Wacker que utiliza o cloreto de cobre II (CuCl<sub>2</sub>) como co-oxidante para reoxidação das espécies reduzidas de paládio<sup>1-3</sup>. Esse processo apresenta algumas desvantagens como a necessidade de grandes quantidades de íons cloreto e ácido para manter o ciclo catalítico (Figura 3.1) o que acarreta a formação de produtos clorados indesejados e torna o sistema altamente corrosivo. Além disso, nas oxidações de olefinas de cadeias longas a presença de ácido resulta em uma baixa seletividade devido a formação de uma mistura de cetonas com isomeria geométrica na dupla ligação<sup>3-5</sup>. Para superar estes problemas, muita pesquisa tem sido feita em busca de co-catalisadores alternativos livres de haletos, tais como a benzoquinona<sup>6,7</sup>, relatada no Capítulo anterior.

Além dos resultados utilizando os sistemas baseados em Pd(II)/BQ<sup>6,7</sup>, foi relatado recentemente por nosso grupo de pesquisa a oxidação eficiente e seletiva do linalol (um álcool monoterpênico) utilizando um sistema catalítico inovador envolvendo Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub> em solução de metanol ou etanol sob pressão de oxigênio molecular. Os produtos principais formados foram os éteres alílicos decorrentes da oxidação da dupla ligação interna trissubstituída, enquanto a outra dupla ligação, terminal monossubstituída, permaneceu intacta (Figura 4.1). Em metanol, esse produto foi obtido com rendimento quase quantitativo. É interessante ressaltar que não foi possível realizar a oxidação dessa dupla ligação trissubstituída do linalol com nenhum outro sistema catalítico com paládio testado (Wacker convencional e Pd(OAc)<sub>2</sub>/BQ/M(OAc)<sub>2</sub> onde M = Cu, Co, Mn). Outra grande vantagem desse sistema

catalítico é o uso de solvente não ácido, o que torna o meio menos corrosivo, mais seletivo e ambientalmente mais correto<sup>5, 8</sup>.



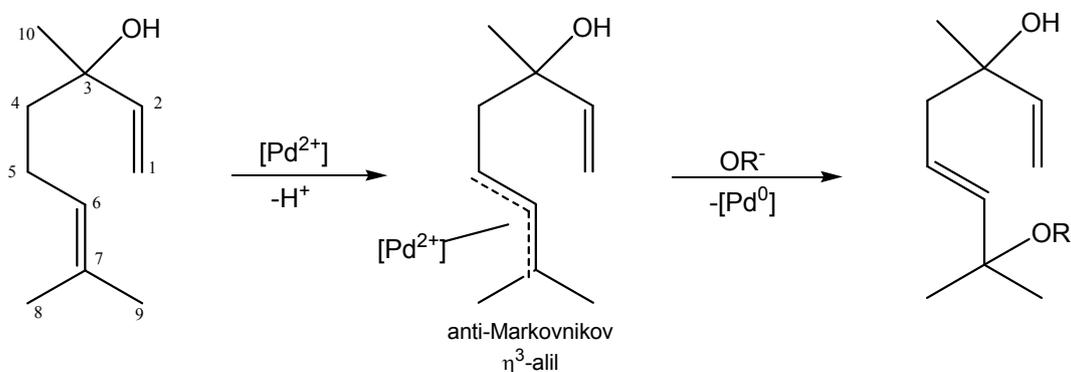
**Figura 4.1.** Produtos da reação de oxidação aeróbica do linalol catalisada pelo sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub> em metanol ou etanol.(Figura adaptada da referência 8).

A obtenção desses produtos **2a** e **2b** com boa seletividade utilizando um sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub>, livre de cloreto e em metanol ou etanol foi bastante inesperado visto que até onde se sabia a presença de íons cloreto seria fundamental para tornar a reoxidação do Pd(0) por Cu(II) termodinamicamente favorável. A coordenação dos íons cloreto diminui o potencial redox do par Pd<sup>2+</sup>/Pd<sup>0</sup> e aumenta o potencial do par Cu<sup>2+</sup>/Cu<sup>+</sup>. Apesar disso, a reação se processa sem a precipitação do paládio zerovalente<sup>5,8</sup>.

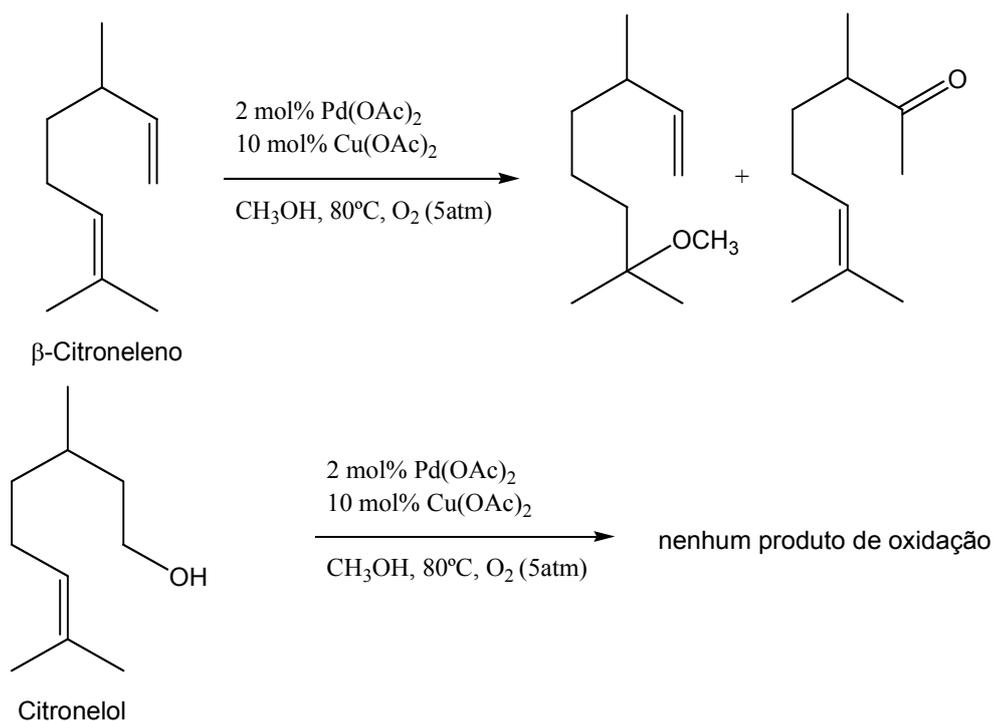
Foi relatado nesse trabalho que a presença de água no sistema demonstrou efeito nocivo sobre a formação do éter **2a**: em solução aquosa de metanol, a seletividade baixou para 35% contra 96% em condições anidras. Portanto, entendeu-se naquele momento que a água formada, juntamente com o produto (Figura 4.1) afeta negativamente a seletividade da reação especialmente em altas conversões e altas concentrações do substrato<sup>8</sup>.

Foi sugerido nesses trabalhos que o mecanismo da reação de formação do produto **2** envolve a formação de um complexo intermediário Pd- $\eta^3$ - $\pi$ -alílico com abstração de um hidrogênio do carbono C-5 do linalol, como mostrado na Figura 4.2. Além disso, foi proposto que além da interação  $\eta^3$ -alil com a olefina trissubstituída, o paládio também interage através de uma ligação  $\eta^2$  com a segunda dupla ligação do substrato e que o grupo alcoxi que participa da formação do produto já estava coordenado ao metal. Essa coordenação da dupla ligação terminal no paládio dificulta o

acesso ao carbono C-5, já que o grupo alcoxi atacante deve estar coordenado trans ao C-5 e cis ao C-7 no complexo quadrado planar do paládio, tornando o ataque ao C-7 estericamente favorecido<sup>5,8</sup>.



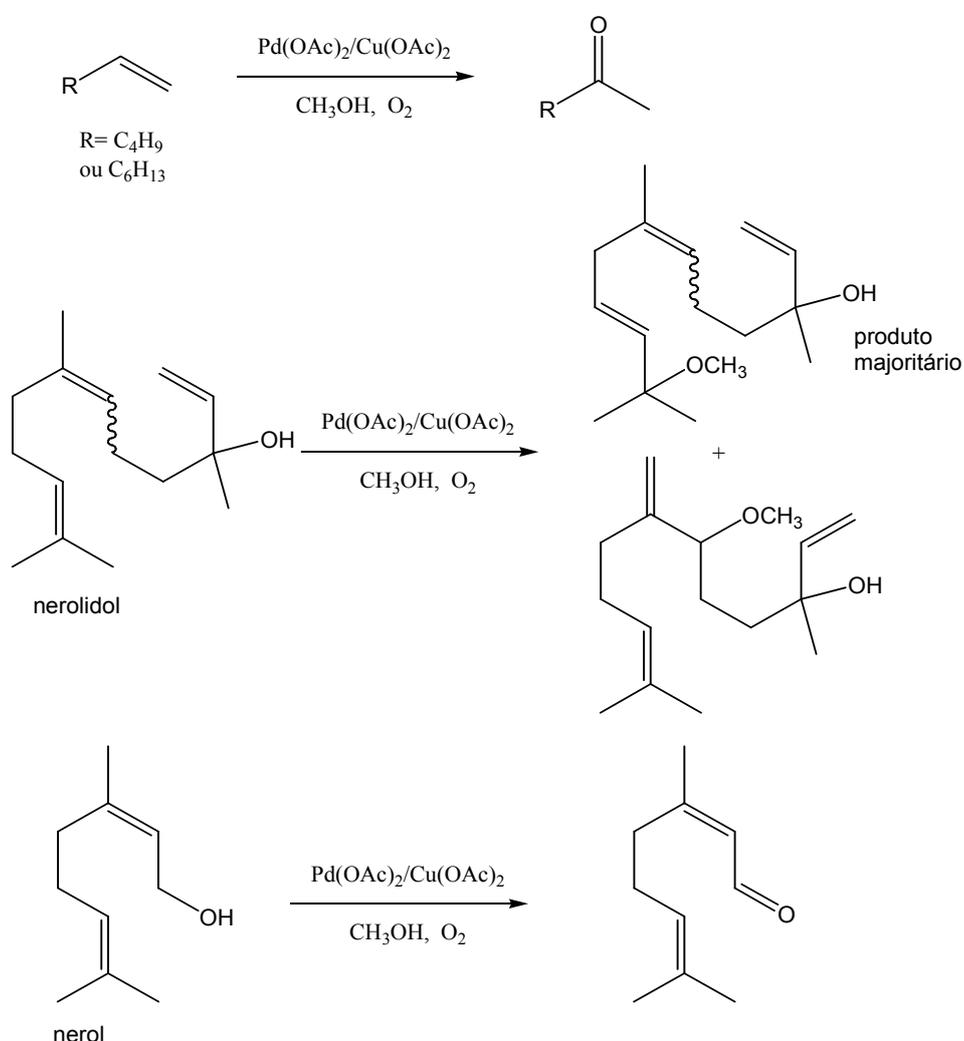
**Figura 4.2.** Proposta de mecanismo para oxidação do linalol pelo sistema livre de cloreto em condições não ácidas.



**Figura 4.3.** Tentativa de oxidação de substratos similares ao linalol para justificar o mecanismo proposto.

Para sustentar o mecanismo proposto, nesse mesmo trabalho foram testados mais dois substratos:  $\beta$ -citroneleno e citronelol. Os dois substratos possuem uma dupla

ligação interna, trissubstituída semelhante ao linalol. O primeiro não apresenta grupo hidroxila mas possui dupla ligação terminal enquanto o segundo possui grupo hidroxila e não tem dupla ligação terminal (Figura 4.3). Nas mesmas condições em que foi realizada a reação com o linalol, o  $\beta$ -citroneleno reagiu formando um éter alílico e uma cetona, enquanto o citronelol praticamente não reagiu. Esses experimentos demonstraram a importância da interação do paládio no complexo intermediário  $\eta^3$ - $\pi$ -alil-Pd com a segunda dupla ligação para o sucesso da reação<sup>5,8</sup>. Bäckvall et al. propuseram e confirmaram por cálculos DFT, em um trabalho recente, que a ativação do intermediário  $\eta^3$ -alil-paládio estava relacionada a coordenação com outra dupla ligação terminal do substrato ao mesmo átomo de paládio formando um complexo  $\eta^3$ -alil-Pd- $\eta^2$ -olefina<sup>9</sup>.



**Figura 4.4.** Outros substratos oxidados pelo sistema  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$  sob pressão de oxigênio em solvente não ácido.

Foram realizados experimentos utilizando esse mesmo sistema catalítico, Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub> em solução de metanol ou etanol sob pressão sobreatmosférica de oxigênio molecular, com outras olefinas, dentre elas olefinas terminais de cadeia longa, olefinas internas, olefinas cíclicas, nerolidol e nerol. A partir das olefinas terminais foram formadas as metil cetonas correspondentes com boa seletividade, demonstrando que o sistema é eficiente para esse tipo de oxidação evitando a isomerização do alqueno (Figura 4.4). As olefinas internas e as cíclicas praticamente não reagiram nessas condições. O nerolidol, que é um sesquiterpenoide que possui em sua estrutura um fragmento idêntico ao linalol mais uma unidade isoprênica, sofreu oxidação dando origem a dois éteres alílicos resultado da reação das suas duas duplas internas trissubstituídas (Figura 4.4). A oxidação do nerol deu origem ao citral pela oxidação do álcool terminal presente em sua estrutura, enquanto a dupla interna trissubstituída permaneceu intacta como pode ser observado na Figura 4.4<sup>5</sup>.

Mais uma vez, tendo em vista a similaridade das estruturas do linalol e do  $\alpha$ -bisabolol resolvemos testar o sistema catalítico livre de cloreto Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub>, que já foi aplicado com êxito na oxidação do linalol, para tentar oxidar seletivamente a ligação olefínica exocíclica do  $\alpha$ -bisabolol.

## 4.2. Objetivos Específicos

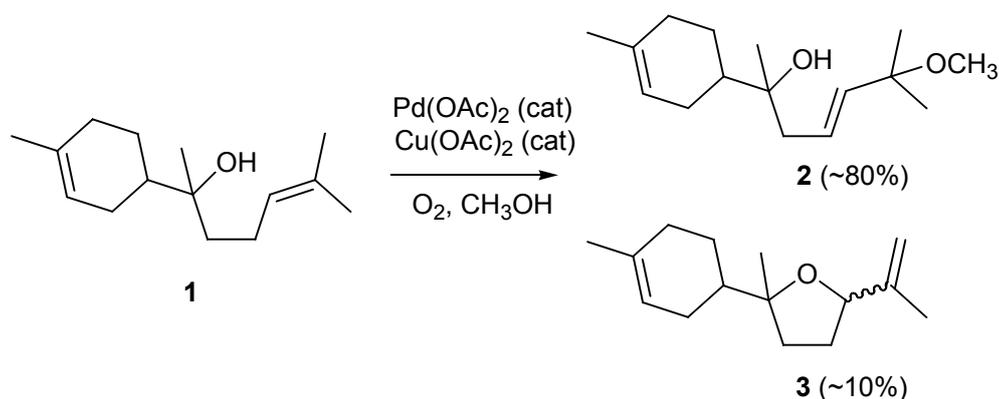
Nosso grupo de pesquisa vem a mais de uma década investigando as reações de oxidação de olefinas catalisadas por paládio. Em 2007, foi relatado um eficiente sistema catalítico multicomponente, Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub>, livre de cloreto, para a oxidação alílica do linalol por oxigênio molecular em soluções não ácidas. Em 2008 esse trabalho foi expandido também para outros terpenos<sup>5,8</sup>.

Tendo em vista o trabalho relatado e a similaridade entre a dupla exocíclica trissubstituída do  $\alpha$ -bisabolol e o fragmento reativo das moléculas testadas (Figura 4.5) decidimos estudar a oxidação catalítica do (-)- $\alpha$ -bisabolol, utilizando esse sistema catalítico livre de cloreto e de solventes ácidos. As reações foram realizadas em solução aquosa de metanol com quantidades catalíticas de Pd(OAc)<sub>2</sub> e Cu(OAc)<sub>2</sub> visando oxidar seletivamente a dupla trissubstituída da molécula do substrato.

## 4.3. Resultados e Discussão

### 4.3.1. Testes Catalíticos

Inspirados em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa<sup>5,8</sup>, decidimos investir neste Capítulo em um sistema ambientalmente mais benigno que os testados no capítulo anterior. Além de ser livre de íons cloreto, esse sistema é conduzido em soluções de metanol, um solvente muito menos corrosivo que o ácido acético utilizado nos sistemas com Pd(II)/BQ, apresentados no Capítulo 3. Alguns resultados da oxidação catalítica do (-)- $\alpha$ -bisabolol (**1**) utilizando o sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub> em solução de metanol estão expressos na Tabela 4.1. Os tempos de reação selecionados foram escolhidos para facilitar a comparação entre os experimentos. Os produtos de reação **2** e **3** podem ser observados na Figura 4.6. A curva cinética de algumas reações é mostrada na Figura 4.7.



**Figura 4.5.** Produtos da oxidação catalítica do  $\alpha$ -bisabolol utilizando o sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub> em solução de metanol.

A reação acontece prontamente à 60 e à 80°C na presença de quantidades catalíticas de Pd(OAc)<sub>2</sub> e Cu(OAc)<sub>2</sub> (Tabela 4.1, experimentos 1 e 4; Figura 4.6). Nos experimentos realizados nas duas temperaturas cerca da metade do substrato foi convertida e em seguida as reações estagnaram sem a formação de paládio metálico nas paredes dos reatores. O produto principal da reação, composto **2**, foi detectado nos dois casos com seletividade por volta de 85%, enquanto o composto **3** teve seletividade de cerca de 10%. O principal responsável pelo restante do balanço de massas é o óxido

do bisabolol B, detectado por espectroscopia de massas. Apenas uma pequena quantidade de produtos não identificados foi detectada por CG. Quando a solução é mantida à 80°C mesmo após a estagnação a concentração do composto **2** diminui gradativamente (Experimento 4 da Tabela 4.1).

Nas reações brancas, sem Pd(OAc)<sub>2</sub> e Cu(OAc)<sub>2</sub> ou com Cu(OAc)<sub>2</sub> apenas, como esperado, não houve formação dos produtos **2** e **3** (Tabela 4.1, experimentos 2 e 3). Nas reações em metanol puro foi observada a formação de um sólido solúvel em água (provavelmente complexos de cobre insolúveis em metanol), que deve ser responsável pela estagnação da reação. A adição de pequenas quantidades de água manteve o catalisador dissolvido e melhorou significativamente a performance do sistema. Embora as velocidades iniciais das reações (apresentadas na Tabela 4.1 como frequência de rotação, TOF – *turnover frequency*) tenham sido apenas ligeiramente afetadas (experimento 1 versus experimentos 5 a 8), nem estagnação nem precipitação de sólido foram observados nas reações realizadas em soluções aquosas de metanol.

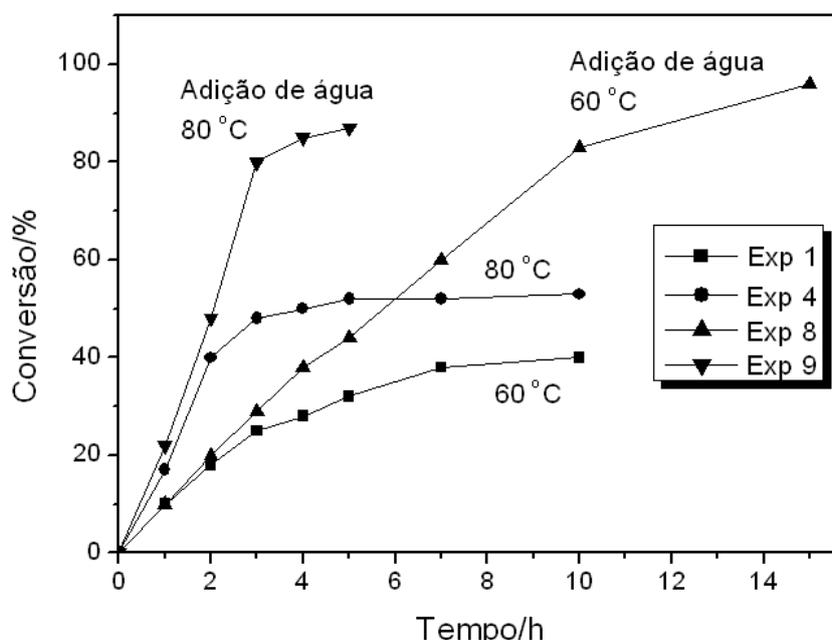
O importante efeito da água sobre a cinética da reação é ilustrado na Figura 4.6. As curvas cinéticas das reações em solução aquosa de metanol foram apresentados em comparação com curvas daquelas reações realizadas sem adição de água (Figura 4.6: experimento 8 versus 1 e experimento 9 versus 4). Nos experimentos 8 e 9, a seletividade para o produto principal **2** foi acima de 80% até quase 85% de conversão, diminuindo ligeiramente posteriormente.

Os produtos **2** e **3** foram formados a partir do  $\alpha$ -bisabolol nos experimentos da Tabela 4.1 sendo as reações catalíticas tanto em relação ao paládio quanto em relação ao cobre. O uso do sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub> / Cu(OAc)<sub>2</sub> para oxidação aeróbica de olefinas em solução de metanol foi descrito em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa<sup>5,8</sup>. O interessante desse sistema catalítico é que ele acontece em um meio livre de cloretos e de solvente ácido no qual esperava-se que a reoxidação do Pd(0) por Cu(II) fosse termodinamicamente desfavorável. Normalmente, a presença de íons cloreto é necessária em sistemas catalíticos baseados no par Pd/Cu já que a coordenação a esses íons diminui o potencial redox do par Pd<sup>2+</sup>/Pd<sup>0</sup> e aumenta a do par Cu<sup>2+</sup>/Cu<sup>1+</sup>.<sup>10</sup>

**Tabela 4.1.** Oxidação do  $\alpha$ -bisabolol catalisada por paládio com oxigênio molecular em solução de metanol.

Exp.	[Cu(OAc) <sub>2</sub> ] (Mol.L <sup>-1</sup> )	Água adicionada (vol%)	T (h)	C (%)	Seletividade (%)		TOF <sup>b</sup> (h <sup>-1</sup> )
					2	3	
1	0,05	0	3	25	85	8	1,7
			10	40	84	10	
2 <sup>c</sup>	0,05	0	10	0			
3 <sup>c</sup>	0	0	10	0			
4 <sup>d</sup>	0,05	0	3	48	86	6	4,0
			10	53	70	10	
5	0,05	0,6	10	65	87	7	1,6
6	0,05	1,2	10	57	83	7	1,5
7	0,05	4,2	10	58	72	7	1,7
8	0,05	8,3	10	83	81	10	2,0
			15	96	73	9	
9 <sup>d</sup>	0,05	8,3	4	85	80	10	4,8
			5	87	63	10	
10 <sup>d</sup>	0	8,3	4	55	45	9	4,4
			7	57	48	9	
11	0,05	15	10	60	78	8	1,9
			20	91	64	7	
12	0,05	23	10	65	61	7	2,0
			20	69	59	6	
13	0,025	8,3	5	46	85	6	2,0
			15	97	76	7	
14 <sup>e</sup>	0,025	8,3	5	45	82	8	2,2
			15	73	80	8	
15 <sup>f</sup>	0,025	8,3	5	30	85	7	2,0
16 <sup>e</sup>	0,05	8,3	5	40	85	10	1,9
			15	59	83	10	

<sup>a</sup> Condições: solvente – metanol, [ $\alpha$ -bisabolol] = 0,20 mol/L, [Pd(OAc)<sub>2</sub>] = 0,01 mol/L, 60°C, 10 atm de O<sub>2</sub>. As conversões (C) e seletividades foram determinadas por CG e calculadas com base no consumo do substrato. Uma pequena porção do produto 2 (<10%) foi detectada na forma metoxilada (grupo -OCH<sub>3</sub> no C-8). <sup>b</sup> Velocidade injicial de conversão do  $\alpha$ -bisabolol por mol de Pd (turnover frequency, TOF). <sup>c</sup> [Pd(OAc)<sub>2</sub>] = 0 mol/L. <sup>d</sup> 80°C. <sup>e</sup> 5 atm. <sup>f</sup> [Pd(OAc)<sub>2</sub>] = 0,007 M.



**Figura 4.6.** Efeito da adição de água na oxidação do  $\alpha$ -bisabolol catalisada por paládio com oxigênio molecular em solução de metanol. Os números das curvas correspondem aos experimentos da Tabela 1. Condições:  $[\alpha\text{-bisabolol}] = 0,2 \text{ mol/L}$ ,  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] = 0,01 \text{ mol/L}$ ,  $[\text{Cu}(\text{OAc})_2] = 0,05 \text{ mol/L}$  e 10 atm de oxigênio molecular. Nos experimentos 8 e 9 houve a adição de água à solução reacional (8,3 %v/v).

O paládio zerovalente, se formado nessas reações, deve ser estabilizado à agregação por coordenação com o solvente e outras espécies de ligantes disponíveis, incluindo o substrato. Nessas condições, a regeneração do paládio reduzido pode ser realizada diretamente pelo oxigênio molecular antes da formação e precipitação de metal inativo. Outra hipótese plausível seria o efeito nos potenciais redox causado pela interação dos dois metais com os componentes da solução reacional permitindo assim o  $\text{Cu}(\text{II})$  reoxidar o  $\text{Pd}(0)$  mesmo na ausência de íons cloreto. Nesse contexto é importante considerar a possibilidade de formação de complexos bimetálicos Pd-Cu sugerido em alguns trabalhos sobre oxidação de olefinas<sup>11-13</sup>. Em ausência de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , a reação ficou estagnada depois de aproximadamente 50% de conversão e a seletividade do produto **2** diminuiu significativamente (tabela 4.1, comparar experimentos 9 e 10).

Maiores adições de água não foram benéficas para a reação com diminuição de seletividade para o produto **2** especialmente em maiores conversões (Tabela 4.1, experimentos 11 e 12 com 15 e 23 %v/v de água versus experimento 8 com 8,3%v/v).

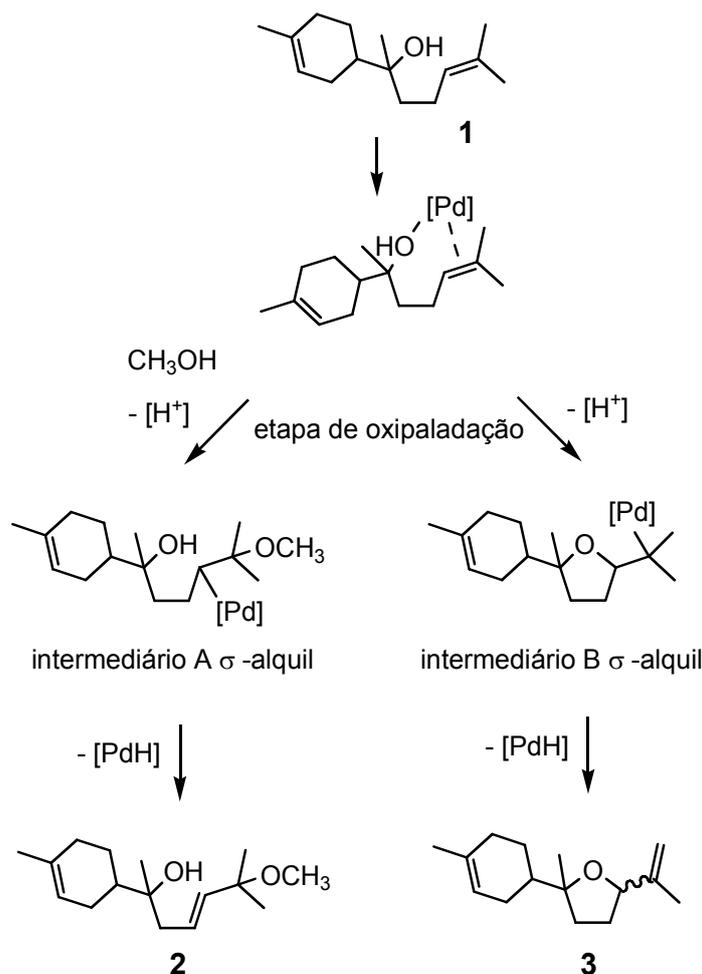
A reação parece ser aproximadamente de primeira ordem em relação ao paládio pois as velocidades iniciais calculadas por mol de paládio (TOF) foram similares nos

experimentos com diferentes concentrações de Pd(OAc)<sub>2</sub> (experimentos 15 versus 13). Por outro lado, a concentração de Cu(OAc)<sub>2</sub> afetou apenas ligeiramente a cinética da reação e a distribuição dos produtos (comparar experimentos 13 e 8; 14 e 16). A diminuição da pressão de oxigênio não demonstrou ter efeito significativo na velocidade inicial e nem na seletividade da reação (comparar experimentos 8 e 16; 13 e 14). Apesar disso, os experimentos realizados em pressões de oxigênio menores que 5 atm a conversão do substrato ficou estagnada em 60-70% com formação de paládio metálico nas paredes do reator. Portanto, a pressão de oxigênio deve ser de pelo menos 10 atm para a regeneração eficiente do paládio durante o ciclo catalítico.

O mecanismo para a formação dos produtos **2** e **3** é proposto na Figura 4.7. A estrutura dos produtos leva a concluir que os dois compostos resultam da interação do paládio com a dupla ligação acíclica do substrato.

A formação de **3** envolve a participação do grupo hidroxila intramolecular resultando na ciclização da molécula. Como a ciclização oxidativa de alquenóis catalisada por paládio é geralmente explicada através da etapa de oxipaladação<sup>14-18</sup>, sugerimos que os produtos **2** e **3** são formados através da oxipaladação segundo Markovnikov e oxipaladação anti-Markovnikov, respectivamente, da dupla ligação acíclica como pode ser visto na Figura 4.7. A formação predominante do produto **2** implica que a interação do tipo Markovnikov com o átomo de paládio coordenado ao carbono estericamente menos impedido é uma rota muito mais favorável nas condições utilizadas. O precursor do produto **2**, o intermediário A, é formado devido a participação do metanol como um nucleófilo externo na etapa de oxipaladação. Alternativamente, o ataque nucleofílico intramolecular do grupo hidroxila à dupla ligação coordenada ao paládio resulta na formação do anel de tetraidrofurano no intermediário B. Em seguida, etapas de eliminação do hidrogênio  $\beta$  nos intermediários A e B dão origem aos produtos **2** e **3** respectivamente.

No capítulo anterior foi descrito que o sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/BQ promove rapidamente a oxidação catalítica da dupla ligação endocíclica do  $\alpha$ -bisabolol e também no composto **3**<sup>19</sup>. Nesse contexto é interessante salientar que nenhum produto de oxidação da dupla ligação endocíclica foi detectado em quantidades apreciáveis utilizando o sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub>. Exclusivamente a dupla ligação acíclica trissubstituída está envolvida na oxidação formando os produtos **2** e **3** com seletividade conjunta de cerca de 90%.



**Figura 4.7.** Proposta de mecanismo para oxidação aeróbica do bisabolol utilizando o sistema catalítico  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$  em solução de metanol.

Os resultados descritos nesse capítulo se relacionam bem com um trabalho anterior sobre a oxidação do linalol pelo sistema catalítico  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$ <sup>8</sup>. Também na molécula do linalol a dupla ligação interna trissubstituída foi seletivamente oxidada enquanto a dupla ligação terminal monosubstituída permaneceu intacta. É importante mencionar que oxidações de olefinas internas acíclicas não funcionalizadas por sistemas do tipo Wacker é uma tarefa difícil devido a sua baixa reatividade. Apenas alguns poucos exemplos desse tipo de reação foram publicados até o momento<sup>20</sup>. No caso do  $\alpha$ -bisabolol e do linalol, a presença do grupo hidroxila em posição  $\gamma$  parece ser importante para interação efetiva da dupla ligação acíclica estericamente impedida com o paládio (como mostrado na Figura 4.7).

### 4.3.2. Caracterização dos produtos formados

Os produtos **2** e **3** (Figura 4.7) foram isolados das soluções reacionais por cromatografia em coluna e identificados por CG-EM e RMN. Esses dois compostos resultam da oxidação da dupla ligação acíclica da molécula do  $\alpha$ -bisabolol, enquanto a ligação olefínica endocíclica permanece intacta. O composto **3** foi descrito pela primeira vez em nosso trabalho anterior<sup>19</sup> (e também no Capítulo 3 dessa Tese) como um dos produtos principais da oxidação do  $\alpha$ -bisabolol com o sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/BQ. O Éter alílico **2**, um composto inédito, até onde sabemos, foi detectado na forma de dois isômeros **2a** e **2b** formados em quantidades praticamente iguais e isolados individualmente.

Os espectros de RMN de **2a** e **2b** são muito similares (visualizar as Figuras 4.8 e 4.9 com os dados espectrais de RMN para esses produtos). Um forte sinal de correlação NOE entre os hidrogênios H-10 e H-12 sugeriu uma geometria trans na ligação dupla acíclica C11=C12 para os dois isômeros **2a** e **2b**. Em sua forma natural o substrato (-)- $\alpha$ -bisabolol possui configuração R para os dois carbonos assimétricos C4 e C8. Sugerimos que a diferença entre os isômeros **2a** e **2b** é resultado de uma inversão parcial de configuração de um desses carbonos, mais provavelmente, na ligação entre o carbono C8 e o grupo hidroxila, o qual deve estar envolvido na reação catalítica. No entanto a elucidação da estereoquímica dos compostos **2a** e **2b** requer estudos adicionais.

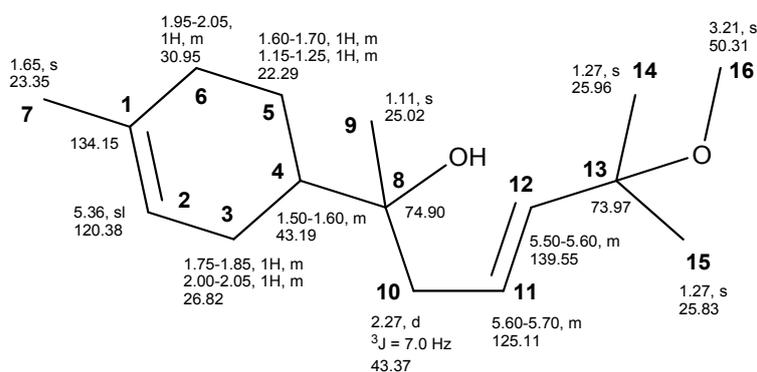
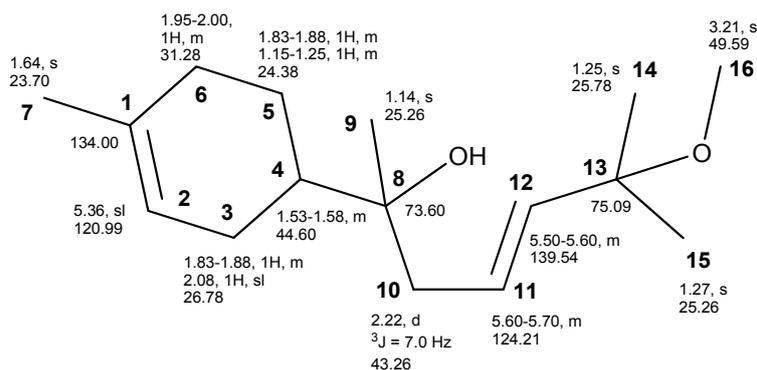


Figura 4.8. Dados espectrais de RMN para o produto **2a**.



**Figura 4.9.** Dados espectrais de RMN para o produto **2b**.

As relações massa/carga e as respectivas intensidades das fragmentações obtidas por CG/EM para os produtos **2a**, **2b** e **3** estão descritos na Tabela 4.2.

Os espectros de RMN e CG/EM descritos nesse texto podem ser visualizados no ANEXO II desta Tese.

**Tabela 4.2.** Caracterização por CG/EM dos produtos **2a**, **2b** e **3**.

Produto	Caracterização CG/EM: m/z (int. relat.)
Produto <b>2<sup>a</sup></b>	202 (1), $[\text{M}^+ - (\text{H}_2\text{O}) - (\text{CH}_3\text{OH})]$ , 139 (32), 125 (9), 121 (18), 95 (46), 82 (100), 71 (18%), 67 (32).
Produto <b>2b</b> (maior tempo de retenção que <b>2a</b> )	202 (1) $[\text{M}^+ - (\text{H}_2\text{O}) - (\text{CH}_3\text{OH})]$ , 125 (4), 95 (4), 73 (100), 67 (3)
Produto <b>3</b> (descrito no Capítulo 3)	220 (1) $[\text{M}^+]$ , 187 (1) $[\text{M}^+ - (\text{H}_2\text{O}) - (\text{CH}_3)]$ , 132 (18), 125 (100), 107 (61), 95 (14), 93 (13), 67 (18).

#### 4.4. Conclusões

O (-)- $\alpha$ -bisabolol, um substrato sesquiterpenóide natural e com várias atividades biológicas importantes, foi oxidado por oxigênio molecular em solução de metanol utilizando o sistema catalítico  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , livre de cloreto e de condições ácidas.

A reação ocorreu em solução de metanol com quantidades catalíticas de Pd(OAc)<sub>2</sub> e Cu(OAc)<sub>2</sub> e resultou exclusivamente em produtos da interação do paládio com a dupla ligação interna acíclica e estericamente impedida do substrato. É interessante observar que a segunda dupla ligação presente no substrato, dupla endocíclica, que normalmente apresenta maior reatividade em transformações catalisadas por paládio não oxidou simultaneamente.

Os sesquiterpenoides polifuncionalizados obtidos pela oxidação do  $\alpha$ -bisabolol tem grande potencial para serem utilizados nas indústrias farmacêuticas e de fragrâncias.

#### 4.5. Referências do Capítulo 4:

- 1- HEUMANN, A.; JENS, K. J.; RÉGLIER, M. Progress in Inorganic Chemistry, ed. K. D. Karlin, Wiley, New York, v. 42, p. 483, 1994.
- 2- MALLERON, J. L.; FIAUD, J. C.; LEGROS, J. Y. Handbook of Palladium Catalyzed Organic Reactions, Academic press Ed., London, 1997.
- 3- PIERA, J.; BÄCKVALL, J.-E. Catalytic Oxidation of Organic Substrates by Molecular Oxygen and Hydrogen Peroxide by Multistep Electron Transfer—A Biomimetic Approach, Angew. Chem. Int. Ed., v.47, p. 3506–3523, 2008.
- 4- GLIGORICH, K. M.; SIGMAN, M. S. Recent advancements and challenges of palladiumII-catalyzed oxidation reactions with molecular oxygen as the sole oxidant., Chem. Commun., v. 26, p. 3854–3867, 2009.
- 5- SPEZIALI, M. G.; COSTA, V. V.; ROBLES-DUTENHEFNER, P. A.; GUSEVSKAYA, E. V. Aerobic Palladium(II)/Copper(II)-Catalyzed Oxidation of Olefins under Chloride-Free Nonacidic Conditions.; Organometallics, v. 28, p. 3186–3192, 2009.
- 6- GONÇALVES, J. A.; GUSEVSKAYA, E. V. Palladium catalyzed oxidation of monoterpenes: multistep electron transfer catalytic systems Pd(OAc)<sub>2</sub>/benzoquinone/M(OAc)<sub>2</sub> (M=Cu, Co or Mn) for the allylic oxidation of limonene with dioxygen.; Appl. Catal. A, v. 258, p. 93–98, 2004.
- 7- GONÇALVES, J. A.; BUENO, A. C.; GUSEVSKAYA, E. V. Palladium-catalyzed oxidation of monoterpenes: Highly selective syntheses of allylic ethers from limonene.; J. Mol. Catal. A, v. 252, p. 5–11, 2006.

- 8- SPEZIALI, M. G.; ROBLES-DUTENHEFNER, P. A.; GUSEVSKAYA, E. Palladium-Catalyzed Oxidation of Monoterpenes: Novel Aerobic Pd(II)/Cu(II)-Catalyzed Oxidation of Linalool under Chloride-Free Nonacidic Conditions.; *Organometallics*, v. 26, p. 4003-4009, 2007.
- 9- KARLSSON, E. A.; BÄCKVALL, J.-E. Mechanism of the Palladium-Catalyzed Carbohydroxylation of Allene-Substituted Conjugated Dienes: Rationalization of the Recently Observed Nucleophilic Attack by Water on a ( $\pi$ -Allyl)palladium Intermediate.; *Chem. Eur. J.*, v. 14, p. 9175–9180, 2008.
- 10- HUHEEY, J. E. *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*, Ed. Harper, New York, 3rd ed, p. A46, 1983.
- 11- GONÇALVES, J. A.; DA SILVA, M. J.; PILÓ-VELOSO, D.; HOWARTH, O. W.; GUSEVSKAYA, E. V., Palladium catalyzed oxidation of monoterpenes: NMR study of palladium(II)–monoterpene interactions., *J. Organomet. Chem.*, v. 690, p. 2996–3003, 2005.
- 12- TAKEHIRA, K.; HAYAKAWA, T.; ORITA, H.; SHIMIZU, M.; Mono-oxygenation of cyclopentene by molecular oxygen catalyzed by PdCl<sub>2</sub>-CuCl<sub>2</sub> in ethanol. *J. Mol. Catal.*, v. 53, p. 15–21, 1989.
- 13- HOSOKAWA, T.; MURAHASHI, S.-I. New Aspects of Oxypalladation of Alkenes, *Acc. Chem. Res.*, v. 23, p. 49-54, 1990.
- 14- ZENI, G.; LAROCK, R. C. Synthesis of Heterocycles via Palladium  $\pi$ -Olefin and  $\pi$ -Alkyne Chemistry, *Chem. Rev.*, v. 104, p. 2285–2309, 2004.
- 15- MUZART, J.; Aldehydes from Pd-catalysed oxidation of terminal olefins. *Tetrahedron*, v. 63, p. 7505-7521, 2007.
- 16- POPP, B. V.; STAHL, S. S. Palladium-Catalyzed Oxidation Reactions: Comparison of Benzoquinone and Molecular Oxygen as Stoichiometric Oxidants. *Topics in Organometallic Chemistry*, v. 22, p. 149-189, 2007.
- 17- McDONALD, R. I.; LIU, G.; STAHL, S. S. Palladium(II)-Catalyzed Alkene Functionalization via Nucleopalladation: Stereochemical Pathways and Enantioselective Catalytic Applications. *Chem. Rev.*, v. 111, p. 2981–3019, 2011.
- 18- TREND, R. M.; RAMTOHUL, Y. K.; STOLTZ, B. M. Oxidative cyclizations in a nonpolar solvent using molecular oxygen and studies on the stereochemistry of oxypalladation. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 127, p. 17778–17788, 2005.

- 19- PARREIRA, L. A.; MENINI, L.; GUSEVSKAYA, E. V. Palladium catalyzed oxidation of renewable terpenes with molecular oxygen: oxidation of  $\alpha$ -bisabolol under chloride-free conditions. *Catal. Sci. Technol.*, v. 4, p. 2016–2022, 2014.
- 20- MITSUDOME, MIZUMOTO, K.; T.; MIZUGAKI, T.; JITSUKAWA, K. ; KANEDA, K. Wacker-Type Oxidation of Internal Olefins Using a PdCl<sub>2</sub>/N,NDimethylacetamide Catalyst System under Copper-Free Reaction Conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.*; v. 49, p. 1238 –1240, 2010.

## **Capítulo 5:**

**Oxidação do  $\alpha$ -bisabolol catalisada por paládio (II) na ausência de co-catalisadores: sistemas “Pd-Solo”**

## 5. Oxidação do $\alpha$ -bisabolol catalisada por sistemas do tipo "Pd-Solo"

### 5.1. Introdução

A oxidação de substâncias orgânicas é fundamental para síntese de vários produtos com grande importância tanto nas indústrias de química fina quanto nas indústrias de comodites. Tem sido um grande desafio realizar esse tipo de reação em escala industrial de forma ambientalmente segura, visto que os melhores oxidantes que agem de forma seletiva produzem substâncias muito perigosas (produtos clorados e substâncias derivadas de óxidos de metais de transição como o cromo, extremamente tóxicas)<sup>1</sup>. Diante desse cenário e somando-se às pressões políticas mundiais em torno do crescimento autossustentável, sistemas alternativos mais "limpos" para oxidação de substâncias orgânicas tem sido necessários. Essa tecnologia sintética limpa deve possuir uma alta economia atômica minimizando assim o custo com a disposição ou tratamento dos resíduos<sup>2</sup>.

O ideal para uma oxidação "verde" é a utilização de oxigênio molecular como oxidante primário em conjunto com catalisadores recicláveis em solventes não-tóxicos. Assim, o objetivo atual das pesquisas é o desenvolvimento de sínteses em que os catalisadores metálicos juntamente com o dióxigênio possam oxidar substratos orgânicos com alta seletividade<sup>1-5</sup>. A maioria das oxidações em escala industrial envolvendo gás oxigênio são as reações chamadas auto-oxidações que prosseguem pelo mecanismo radicalar, mas esse método é limitado a alguns substratos que sofrem reações radiculares seletivas, tais como auto-oxidação de carbonos terciários ou benzílicos<sup>1</sup>.

Consequentemente, para disseminar o uso de oxigênio molecular para síntese de substâncias oxigenadas foi necessário o desenvolvimento de estratégias catalíticas compatíveis com amplas classes de substratos e transformações oxidativas<sup>2</sup>.

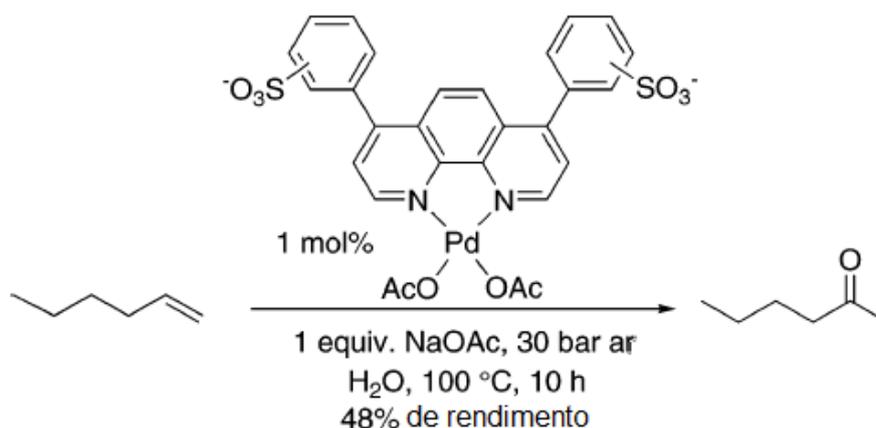
Alcoóis, cetonas e aldeídos são classes de substâncias importantes para química sintética e industrial. Por isso muita pesquisa foi realizada desde o desenvolvimento do Sistema Wacker, em 1962, para aperfeiçoar as oxidações catalíticas de alquenos. O clássico  $\text{CuCl}_2$ , responsável pela reoxidação do  $\text{Pd}(0)$ , foi substituído por benzoquinona, nitratos,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  e heteropoliácidos em vários trabalhos com o objetivo de melhorar os problemas de corrosão e seletividade do Sistema Wacker tradicional<sup>3,5-11</sup>.

Avanços recentes e importantes, nessa área, consistem no uso de ligantes robustos (estáveis nas condições das reações oxidativas) geralmente contendo átomos de nitrogênio, para estabilizar o paládio reduzido e promovendo sua regeneração diretamente pelo oxigênio molecular, evitando assim, o uso de agentes corrosivos e a geração de produtos indesejados<sup>1,11-14</sup>. No entanto, apenas alguns exemplos de oxidação catalítica de alquenos terminais a metil cetonas, usando oxigênio molecular como único oxidante e os catalisadores de paládio contendo ligantes especiais foram publicados<sup>1,12-15</sup>. Estes sistemas catalíticos para oxidação aeróbica dos substratos orgânicos são geralmente denominados na literatura como “Sistemas de Paládio Solo”.

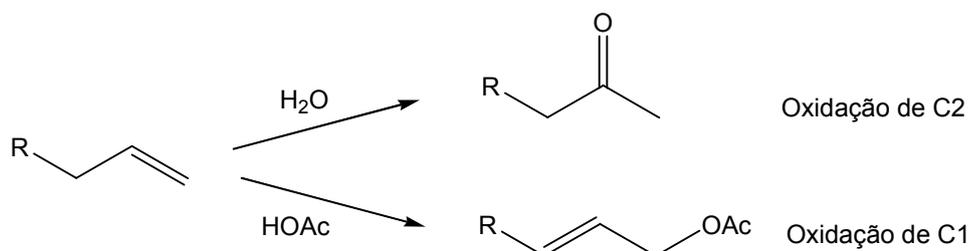
Um dos primeiros exemplos de oxidação do tipo Wacker sem co-catalisadores, onde o próprio oxigênio molecular reoxida as espécies reduzidas de paládio de forma eficiente, foi publicado em 1998 por Sheldon e colaboradores. Esse sistema empregava o ligante fenantrolina (PhenS) (Figura 5.1), solúvel em água, sob pressão de 30 bar de ar e 100°C<sup>12,16,17</sup>. Os autores propuseram nesse trabalho que devido a complexação com o ligante volumoso PhenS (a fórmula está apresentada na Figura 5.1), o potencial de redução da dupla Pd(II)/Pd(0) era diminuído, facilitando a recuperação da espécie catalítica e evitando a agregação das espécies de Pd(0) em solução e a precipitação irreversível do paládio metálico. Foram feitos também estudos cinéticos desse sistema, que revelaram uma relação de primeira ordem em relação a [substrato] e de meia ordem em relação a [Pd], dando suporte a hipótese de que o catalisador se encontra no sistema na forma de dímero. Não foi observada relação entre a velocidade e a [NaOAc], mas sua adição seria necessária para manutenção do ciclo catalítico. O uso de água como solvente, embora facilite o isolamento dos produtos, limita a utilidade sintética deste sistema de oxidação em que a maioria dos substratos são predominantemente apolares, resultando em menores rendimentos e necessidade de altas pressões e temperaturas<sup>12,17</sup>.

Em seguida, Kaneda e colaboradores descobriram que o uso de dimetilacetamida (DMA) como solvente, sob pressão de 6 atm de oxigênio, permite a realização da oxidação aeróbica de vários alquenos terminais sem a necessidade de adição de co-catalisador ou ligantes especiais<sup>18</sup>. Nesse sistema, o solvente atua como ligante e estabiliza as espécies reduzidas de paládio prevenindo a precipitação do mesmo na forma do metal e, portanto, evitando a sua desativação. Os ótimos rendimentos e a excelente estabilidade do catalisador para esse sistema se devem ao fato de que, em

DMA, o potencial redox do Pd(0) é mais negativo do que em outros solventes facilitando a sua reoxidação diretamente pelo oxigênio molecular. A análise cinética desse sistema mostrou uma dependência de primeira ordem em relação à pressão de oxigênio e a concentração de paládio, fundamentando que a etapa limitante da velocidade nesse processo é a regeneração do catalisador. Esse sistema catalítico é eficiente para oxidação de olefinas terminais, inclusive as funcionalizadas de cadeia longa, e para algumas outras reações, tais como a ciclização intramolecular do tipo Wacker e a formação de éster alílico<sup>18</sup>. Além disso, esse sistema permite realizar acetoxilação oxidativa de olefinas terminais, produzindo de forma seletiva os acetatos alílicos lineares. Um átomo de oxigênio pode ser incorporado seletivamente aos carbonos C1 ou C2 das olefinas terminais usando H<sub>2</sub>O ou HOAc como nucleófilos (Figura 5.2)<sup>18</sup>.

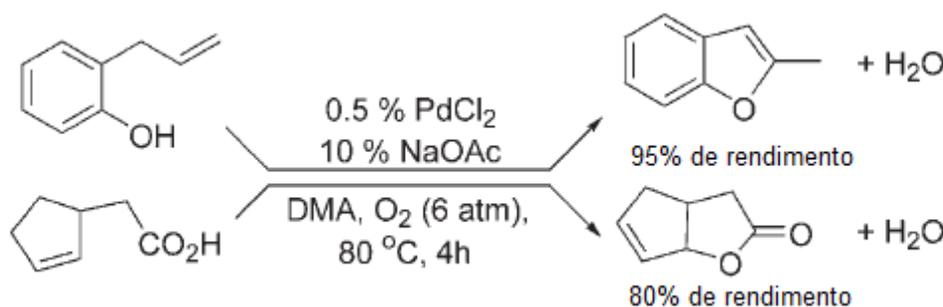


**Figura 5.1.** Sistema catalítico proposto por Sheldon e Colaboradores utilizando o ligante robusto fenantrolina para estabilizar o paládio em solução<sup>12,16,17</sup>.



**Figura 5.2.** Oxidação seletiva da olefina terminal nos carbonos C1 ou C2, desenvolvido por Kaneda e seus colaboradores<sup>18</sup>.

Este sistema catalítico também foi aplicado à ciclização intramolecular do tipo Wacker na presença de uma quantidade catalítica de acetato de sódio. Os substratos 2-allylphenol e ácido 2-ciclopent-2-enil-etanóico foram convertidos em 2-metilbenzofurano e 3,3a,4,6a-tetra-hidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona, respectivamente, com altos rendimentos (Figura 5.3)<sup>18</sup>.



**Figura 5.3.** Ciclização intramolecular do tipo Wacker utilizando o sistema Pd Solo<sup>18</sup>.

Depois de Kaneda, alguns outros pesquisadores relataram processos utilizando o mesmo sistema catalítico para oxidação de outras olefinas<sup>14-15,19</sup>, oxidação de álcoois<sup>20</sup> e a ciclotrimerização de olefinas com grupos elétron retiradores<sup>21</sup>.

Outra contribuição foi dada por Cornell e Sigman que desenvolveram um sistema catalítico altamente eficiente e seletivo para oxidação de olefinas terminais utilizando o complexo Pd[(-)-esparteina]Cl<sub>2</sub> como catalisador em soluções de DMA e água sob pressão de 1 atm de oxigênio molecular. Uma vantagem importante desse sistema é que, devido à utilização do ligante esparteina, não ocorrem reações de isomerização de olefinas, tão comuns nas reações de oxidação do tipo Wacker<sup>17,22</sup>. Posteriormente a cinética e o mecanismo da oxidação do deceno utilizando o complexo de paládio acima mencionado, na ausência de sais de cobre, excesso de íons cloreto e com oxigênio como único oxidante, foi estudada experimentalmente e computacionalmente<sup>23</sup>.

Inspirados nessas descobertas, nosso grupo de pesquisa estendeu as aplicações do sistema “paládio solo” para oxidação de fenil alquenos e alil benzenos substituídos de ocorrência natural: estireno (**1a**), 2-vinilnaftaleno (**2a**), eugenol (**3a**), metileugenol (**4a**), safrol (**5a**) e estragol (**6a**) (Figura 5.4)<sup>14,15</sup>. As reações com cada um dos substratos resultaram nas correspondentes metil-cetonas (**1-6b**) como produtos principais, com rendimentos entre 70-95%. Os produtos minoritários dessas reações foram o benzaldeído(**1c**), o 2-naftalenocarboxialdeído(**2c**), a vanilina (**3c**), a metilvanilina (**4c**), o

piperalonal (**5c**) e o *p*-anisaldeído (**6c**) (Figura 5.4). Esses produtos minoritários foram formados, provavelmente, por um mecanismo de autoxidação radicalar, porque a reação podia ser suprimida, pelo menos no caso da oxidação do estireno, pela adição ao sistema de inibidores radicalares <sup>24</sup>.

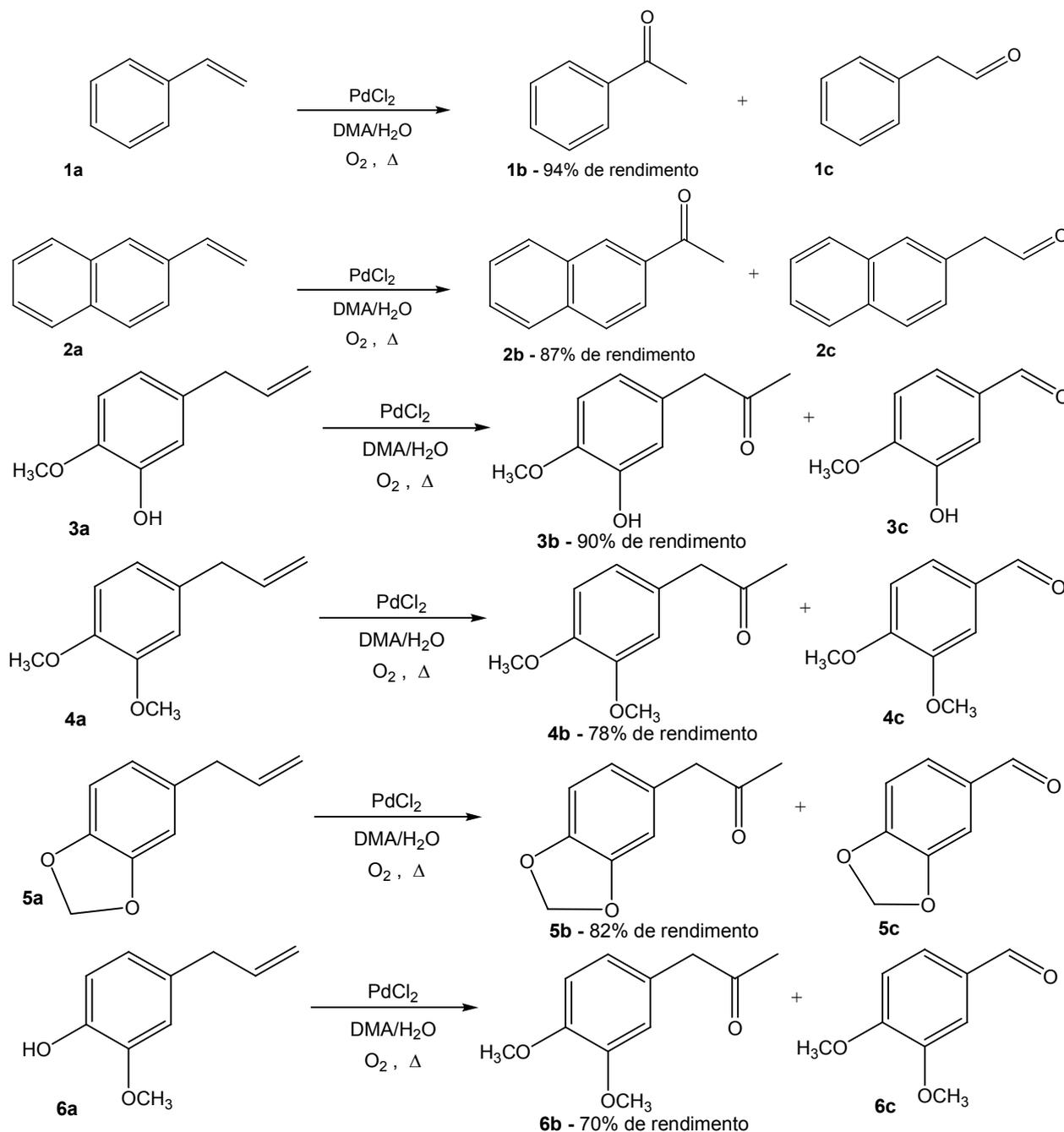


Figura 5.4. Oxidação de fenil alquenos e alil benzenos pelo sistema Pd Solo <sup>14,15</sup>.

Nos capítulos anteriores foram relatados os usos dos sistemas catalíticos livres de cloreto  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BQ}^{25}$  e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2^{26}$  para oxidação seletiva de  $\alpha$ -bisabolol com oxigênio molecular em ácido acético e solução aquosa de metanol respectivamente, para obtenção de alguns sesquiterpenoides oxigenados inéditos. Em seguida, começamos a testar sistemas catalíticos que não necessitem de nenhum cocatalisador.

Nesse capítulo, estão descritos dois sistemas catalíticos tipo “Pd-Solo” utilizados para oxidação aeróbica do  $\alpha$ -bisabolol. Esse sesquiterpeno de ocorrência natural foi oxidado seletivamente sem o uso de cocatalisadores ou ligantes especiais em condições brandas e não ácidas nas quais o oxigênio molecular é usado como único oxidante e um sal de paládio ( $\text{PdCl}_2$  ou  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) como único catalisador. As reações resultaram em produtos polifuncionalizados com potencial aplicação como cosméticos ou produtos farmacêuticos.

## 5.2. Objetivos Específicos

O objetivo deste capítulo foi estudar a transformação catalítica do (-)- $\alpha$ -bisabolol, um substrato natural extraído da Candeia e altamente utilizado na indústria de cosméticos por suas várias atividades biológicas, utilizando sistemas do tipo “Pd-Solo”. Nesse tipo de sistema catalítico um sal de paládio ( $\text{PdCl}_2$  ou  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) foi utilizado como único componente do catalisador sem adição de co-catalisadores ou ligantes especiais em condições em que o oxigênio molecular foi capaz de reoxidar diretamente as espécies reduzidas de paládio.

## 5.3. Resultados e Discussão

### 5.3.1. Oxidação do $\alpha$ -bisabolol em soluções de metanol

Nos capítulos anteriores foram relatados os resultados da oxidação do  $\alpha$ -bisabolol catalisada pelos seguintes sistemas: Wacker convencional  $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2$  (em ácido acético); tipo Wacker livre de cloreto,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BQ}$  (em ácido acético) e por fim um sistema livre de cloreto e também de solventes ácidos,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (em

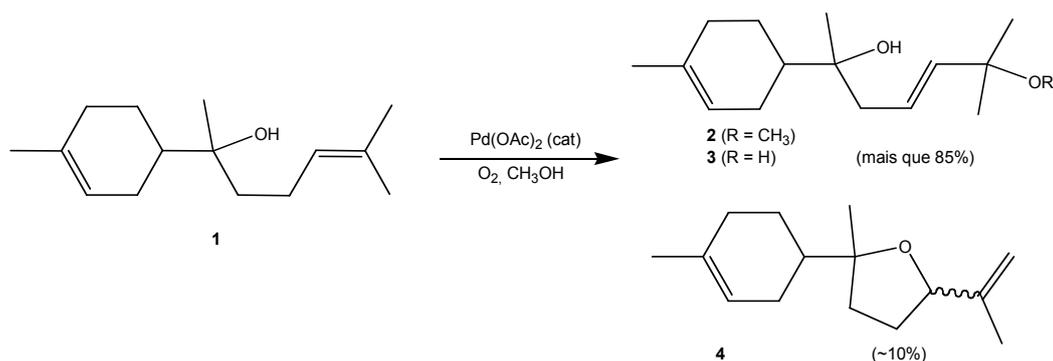
metanol). Com exceção do sistema Wacker convencional, os demais foram eficientes para a oxidação seletiva desse substrato, produzindo substâncias com potencial aplicação na indústria cosmética e farmacêutica.

No Capítulo 4 desta tese de doutorado foram exibidos os resultados da oxidação do  $\alpha$ -bisabolol em solução de metanol utilizando um sistema catalítico que envolvia o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  como catalisador e o  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  como cocatalisador.<sup>26</sup> Os produtos principais dessa reação foram o composto **2** (obtido com mais de 85% de seletividade) e o composto **4** (seletividade em torno de 10%) (Figura 5.5). Esses dois produtos são derivados inéditos do bisabolol formados pela oxidação da dupla ligação acíclica do substrato. Um exemplo de reação em presença de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  está apresentada na Tabela 5.1, experimento 1.

Variando os parâmetros dessa reação percebemos que mesmo na ausência de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  a reação se processava, caracterizando-se dessa forma como um sistema do tipo “Paládio Solo” pois as espécies de Pd reduzidas são reoxidadas diretamente pelo oxigênio molecular.

Os resultados da oxidação do  $\alpha$ -bisabolol (**1**) com oxigênio molecular catalisado por  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  em solução aquosa de metanol estão apresentados na Tabela 5.1. Os tempos de reação foram escolhidos para facilitar a comparação entre os experimentos.

Os parâmetros da reação foram variados (Tabela 5.1, experimentos 3-6) até que foi constatado que à 60°C e 10 atm ocorria a conversão quase completa do substrato em 9 horas de reação e eram produzidas quantidades comparáveis do éter metílico **2** e do diol correspondente **3** em seletividade conjunta de 85% (Tabela 5.1, experimento 6). O composto **4** foi detectado em quantidades menores (5-10%) nesses experimentos. Todos os três produtos resultam da oxidação da dupla ligação acíclica do  $\alpha$ -bisabolol com a participação de metanol ou água, como nucleófilos externos, formando os produtos **2** e **3** respectivamente ou com a participação do grupo hidroxila interno dando origem ao produto de ciclização **4**. O óxido do bisabolol B (identificado por espectrometria de massas) é o principal responsável pelo restante do balaço de massas em todos os experimentos apresentados na Tabela 5.1. Apenas uma pequena porção de produtos não foram identificados CG.



**Figura 5.5.** Oxidação do  $\alpha$ -bisabolol utilizando um sistema tipo “Pd-Solo” em solução aquosa de metanol.

**Tabela 5. 1.** Oxidação catalítica do  $\alpha$ -bisabolol catalisada por oxigênio molecular em solução de metanol. <sup>[a]</sup>

Exp	Água adicionada [%v/v]	$T$ [°C]	$P$ [atm]	Tempo [h]	Conv. [%]	Seletividade (%)			TOF <sup>[b]</sup> [h <sup>-1</sup> ]
						2	3	4	
1 <sup>[c]</sup>	8	80	10	5	87	63	8	10	4,8
2	8	80	10	4	55	45	6	9	4,4
				7	57	48	7	9	
3	8	60	5	3	27	43	38	9	1,8
				7	32	45	37	10	
4	15	60	10	7	47	32	52	10	2,2
				10	51	33	50	12	
5	4	60	10	7	48	46	27	9	2,6
				10	50	45	26	12	
6	8	60	10	9	92	48	37	5	2,3
7 <sup>[c]</sup>	8	60	10	10	83	81	7	10	2,0
8 <sup>[d]</sup>	8	60	10	2	100	-	-	-	18,0
9 <sup>[e]</sup>	8	60	10	9	50	tr.	tr.	tr.	2,0

[a] Condições: [ $\alpha$ -bisabolol] = 0,20 mol/L, [Pd(OAc)<sub>2</sub>] = 0,01 mol/L; fase gasosa – O<sub>2</sub>, volume total 12 mL. Conversão e seletividade foram determinados por CG e calculadas com base no consumo do substrato; tr. – quantidades em nível traço. [b] Velocidade média de conversão do  $\alpha$ -bisabolol por mol de paládio na primeira hora de reação (“*turnover frequency*” médio, TOF). [c] Adição de Cu(OAc)<sub>2</sub> (0,05 mol/L). [d] Foi utilizado PdCl<sub>2</sub> no lugar de Pd(OAc)<sub>2</sub>. [e] Foi utilizado Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> no lugar de Pd(OAc)<sub>2</sub>.

É muito importante ressaltar que reações realizadas sob condições similares com e sem  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  ocorrem com velocidades comparáveis e seletividades similares para os derivados do diol (**2** e **3**) e para o produto de ciclização **4** (Tabela 5.1, experimento 7 versus experimento 6). Entretanto, ao contrário das reações do sistema “Paládio Solo”, as reações em presença de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  produzem o diol **3** em pequena quantidade, com o metil éter **2** sendo o principal diol formado (Tabela 5.1, experimento 1 e 7). Para tentar explicar esse fato pode ser sugerido que a acidez de Lewis dos íons cobre favoreceu a eterificação do diol **3** com o metanol, formando o éter **2**. No entanto, nenhuma eterificação do segundo grupo hidroxila no diol **3** foi observada. Dessa forma, parece mais plausível sugerir que a presença de íons cobre aumenta a contribuição do metanol na etapa de oxidação (para formar o éter **2**) se comparado a água (que gera o diol **3**), possivelmente, devido a formação de complexos Cu-metoxi. Conforme esperado, nas reações brancas, sem a presença de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , não ocorreu a formação dos produtos **2**, **3** e **4**.

A diminuição da pressão de oxigênio não afetou significativamente a seletividade e a velocidade inicial da reação (Tabela 5.1, comparar experimentos 3 e 6). No entanto, na reação realizada sob pressão de 5 atm a conversão do substrato ficou estagnada em aproximadamente 30% e houve precipitação de paládio metálico. Portanto, uma pressão de pelo menos 10 atm é necessária para a regeneração satisfatória do paládio durante o ciclo catalítico.

O fato da oxidação do  $\alpha$ -bisabolol ocorrer em solução aquosa de metanol sob atmosfera de oxigênio molecular sem a necessidade de cooxidantes auxiliares, ligantes especiais ou solventes coordenantes para a estabilização das espécies reduzidas de paládio, é muito interessante. Existe, até onde sabemos, apenas um trabalho na literatura que relata uma reação do tipo “Paládio Solo” similar a deste trabalho. Em 1978, Hosokawa et al publicaram a ciclização oxidativa de alilfenóis catalisada por  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  em solução aquosa de metanol utilizando oxigênio molecular como oxidante terminal.<sup>27</sup> É possível presumir que o  $\text{Pd}(0)$ , se formado, pode ser estabilizado pela coordenação com o solvente e/ou com o substrato. Essa coordenação permite a reoxidação do paládio diretamente pelo oxigênio molecular antes que ocorra a precipitação desse metal na forma inativa.

A natureza do substrato olefínico é muito importante para que haja possibilidade do experimento se processar na ausência de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , o que caracteriza uma reação

do tipo “Pd Solo”. O linalol (3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol) (um substrato que possui esqueleto bastante parecido com o fragmento reativo do  $\alpha$ -bisabolol nesse trabalho) pode ser oxidado seletivamente por oxigênio molecular utilizando o sistema catalítico  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,<sup>10</sup> mas as tentativas de realizar a reação sem  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  resultaram na precipitação de paládio metálico. Também ocorreu a precipitação e inativação do catalisador de paládio na tentativa de oxidar outro álcool monoterpênico acíclico, o nerol (3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ol), na ausência do sal de cobre. Tanto o linalol quanto o nerol possuem o mesmo fragmento que na molécula do  $\alpha$ -bisabolol ocorreu a reação: uma dupla ligação acíclica trissubstituída. No entanto, parece que a presença de mais cinco átomos de carbono e um anel de seis membros insaturado desempenha um papel importante na capacidade do  $\alpha$ -bisabolol em estabilizar as espécies de paládio durante o processo catalítico, permitindo evitar o uso de cocatalisadores auxiliares.

A natureza do ligante aniônico do paládio também se mostrou muito importante no sucesso da performance do sal de paládio como catalisador “solo” na oxidação do  $\alpha$ -bisabolol. As reações com catalisadores de paládio formados através de  $\text{PdCl}_2$  e  $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$  foram pouco seletivas para os produtos **2**, **3** e **4**, com a formação de inúmeros produtos não identificados (Tabela 5.1, experimentos 8 e 9).

#### **5.3.1.1. Caracterização dos produtos da oxidação do $\alpha$ -bisabolol em solução de metanol:**

O diol **3**, até onde sabemos, é um composto inédito. Ele foi isolado da solução reacional por cromatografia líquida em coluna (sílica gel 60) utilizando misturas de hexano, diclorometano e acetato de etila como eluentes. Os produtos foram então identificados por CG/MS e por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (experimentos: DEPT, COSY, HMQC, HMBC e NOESY). O solvente utilizado nessas análises foi clorofórmio deuterado e TMS foi adicionado como padrão interno. A análise dos espectros revelou que o produto **3** se encontrava como uma mistura de dois isômeros **3a** e **3b**. Os espectros de RMN desses dois isômeros é bastante similar (Anexo III). As atribuições dos RMN e numerações dos carbonos pode ser visualizada na Figura 5.6. Um forte sinal de correlação NOE entre o H-10 e o H-12 e os valores de deslocamentos químicos próximos para os carbonos alílicos C-13 e C-10 nos dois isômeros sugeriram uma geometria trans na dupla ligação

C11 = C12 tanto para **3a** quanto para **3b**. A diferença estrutural entre os dois isômeros do diol **3** pode ser em relação ao carbono C-8, de forma similar ao que foi sugerido para o isômero do eter **2** descrito no Capítulo 4.<sup>26</sup> O composto **4** foi descrito pela primeira vez em um artigo nosso, com os resultados do Capítulo 3 desta Tese de doutorado<sup>25</sup>, como um dos produtos principais da oxidação do  $\alpha$ -bisabolol em solução de ácido acético utilizando o sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/BQ.

Os valores obtidos por CG/MS para os produtos **2**, **3** e **4** estão listados na Tabela 5.2. Para dados de RMN dos dois isômeros do composto **2** (**2a** e **2b**) visualizar Figuras 4.9 e 4.10 (Capítulo 4) e para os dados de RMN do composto **4** verificar Figura 3.11 (Capítulo 3).

Os espectros de RMN e CG/EM descritos nesse texto podem ser visualizados no ANEXO III desta Tese.

**Tabela 5.2.** Caracterização por CG/EM dos produtos **2**, **3** e **4**.

Produto	Caracterização CG/EM: m/z ( int. relat.)
Produto <b>2</b> (dois isômeros, descrito no Capítulo 4 <sup>26</sup> )	<b>2a</b> : 202 (1) [M <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O - CH <sub>3</sub> OH], 139 (32), 125 (9), 121 (18), 95 (46), 82 (100), 71 (18%), 67 (32); <b>2b</b> (tempo de retenção maior que <b>2a</b> ): 202 (1) [M <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O - CH <sub>3</sub> OH], 125 (4), 95 (4), 73 (100), 67 (3).
Produto <b>3</b> (composto inédito, dois isômeros)	<b>3a</b> : 220 (1) [M <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O], 202 (1) [M <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O - H <sub>2</sub> O], 147 (15), 139 (30), 125 (20), 121 (25), 99 (38), 95 (69), 85 (61), 82 (100), 67 (46), 59 (61). <b>3b</b> : 220 (1) [M <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O], 202 (1) [M <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O - H <sub>2</sub> O], 147 (22), 125 (31), 95 (36), 94 (51), 85 (100), 82 (25), 79 (37), 67 (26), 59 (90), 43 (94).
Produto <b>4</b> (descrito no Capítulo 3 <sup>25</sup> )	220 (1) [M+], 187 (1) [M <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O - CH <sub>3</sub> ], 132 (18), 125 (100), 107 (61), 95 (14), 93 (13), 67 (18).

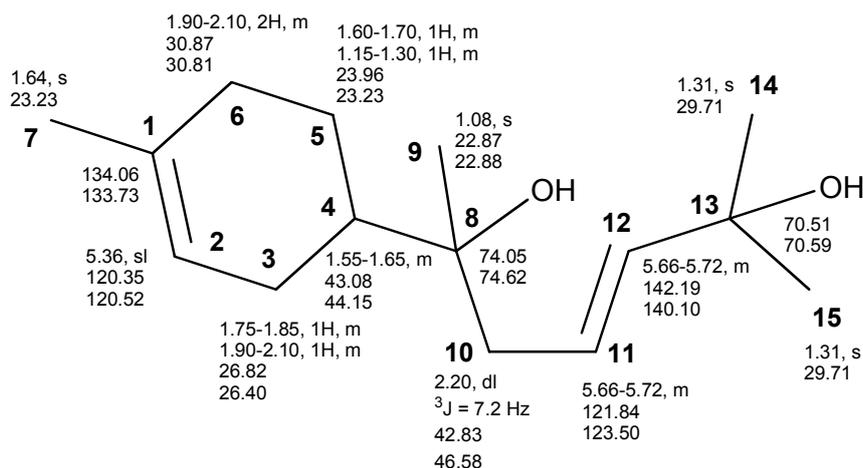


Figura 5. 6. Dados de RMN para os dois isômeros do produto 3.

### 5.3.2. Oxidação do $\alpha$ -bisabolol em soluções de N,N-dimetilacetamida

Os resultados da oxidação do  $\alpha$ -bisabolol utilizando oxigênio molecular como único oxidante estão apresentados na Tabela 5.3.

As reações foram conduzidas em solução aquosa de DMA na presença de quantidades catalíticas de PdCl<sub>2</sub> e na maioria dos experimentos foi aplicada uma pressão de 10 atm de oxigênio para garantir a reoxidação das espécies reduzidas de paládio. Os compostos 5 e 6 foram os produtos majoritários com seletividade combinada de cerca de 70%, juntamente com quantidades menores do diol 3 (10-15%) e do tetraidrofurano 4 (5-10%) (Figura 5.7). Os compostos 5 e 6 foram isolados das soluções reacionais por cromatografia líquida em coluna e identificados por CG-MS e por espectroscopia de RMN.

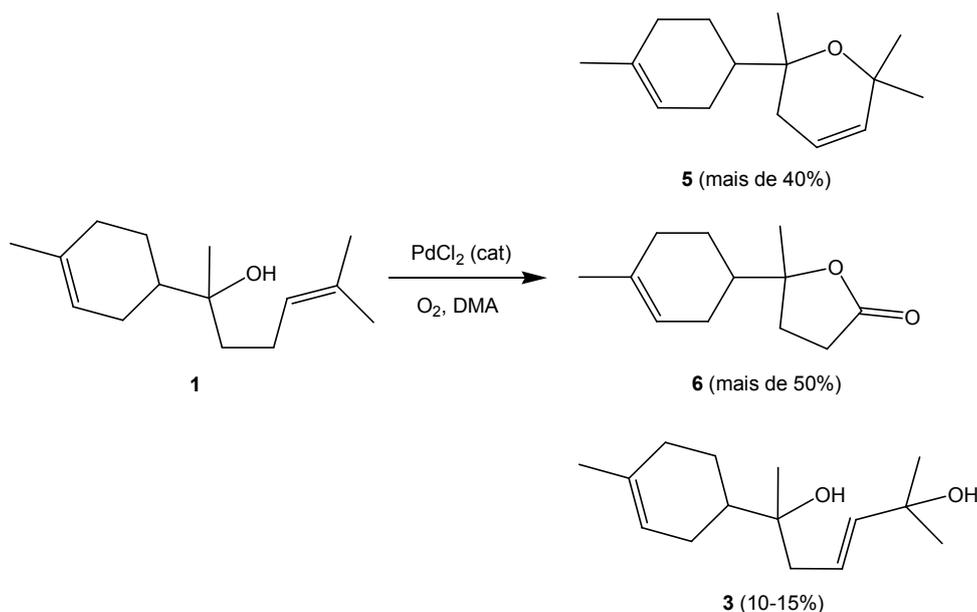
O  $\alpha$ -bisabolol reage prontamente com o PdCl<sub>2</sub> em soluções de DMA com 15%v/v de água. Foi obtida uma conversão quase completa em duas horas de reação à 60°C formando os compostos 5 e 6 com cerca de 35% de seletividade cada (Tabela 5.3, experimento 1). Essa reação é catalítica em relação ao paládio e apresenta TON de aproximadamente 20, sem a formação de espelho de paládio nas paredes da autoclave. Assim, pode-se afirmar que o DMA (provavelmente juntamente com o próprio  $\alpha$ -bisabolol funcionando como ligante) forma clusters com o paládio que são capazes de estabilizar sua forma reduzida, favorecendo a reoxidação pelo oxigênio molecular e prevenindo satisfatoriamente a formação de paládio metálico inativo.

Nas reações brancas, sem PdCl<sub>2</sub> ou com LiCl, não ocorreu consumo do  $\alpha$ -bisabolol (Tabela 5.3, experimentos 2 e 3). É importante notar que não ocorreu a formação nem mesmo de traços do composto **6** que parece ser um produto de uma reação de clivagem autooxidativa não catalítica do  $\alpha$ -bisabolol.

**Tabela 5. 3.** Oxidação do (-)- $\alpha$ -bisabolol (**1**) por oxigênio molecular catalisada por PdCl<sub>2</sub> em solução de dimetilacetamida<sup>a</sup>.

Exp.	Água	[PdCl <sub>2</sub> ]	<i>T</i>	Tempo	C	Seletividade (%)				TOF <sup>[b]</sup>
	adicionada					[%v/v]	[mM]	[°C]	[h]	
1	15	10	60	2	95	13	2	35	36	11,0
2	15	-	60	4	0	-	-	-	-	-
3 <sup>[c]</sup>	15	-	60	4	0	-	-	-	-	-
4	15	20	60	1	90	16	7	30	37	9,0
5	15	5	60	6	57	13	8	38	22	9,6
6 <sup>[d]</sup>	15	10	60	4	93	10	2	35	34	6,0
7 <sup>[d]</sup>	15	10	80	1	94	10	tr.	27	21	18,8
8	15	10	40	6	86	10	11	25	40	8,0
9	15	10	30	11	70	10	6	19	51	4,8
10	8	10	60	10	95	11	3	25	30	9,0
11	0	10	60	4	45	tr.	3	14	24	4,0
12 <sup>[e]</sup>	15	10	60	13	70	-	20	tr.	tr.	1,0

[a] Condições: [ $\alpha$ -bisabolol] = 0,20 mol/L, 10 atm, fase gasosa: O<sub>2</sub>, volume total 12 mL. Conversão e seletividade foram determinadas por CG e calculadas com base no consumo do substrato; tr. – quantidades em nível traço. [b] Velocidade média de conversão do  $\alpha$ -bisabolol por mol de paládio na primeira hora de reação (“*turnover frequency*” médio, TOF). [c] Adição de LiCl (0,02 mol/L). [d] 5 atm. [e] Foi utilizado Pd(OAc)<sub>2</sub> no lugar de PdCl<sub>2</sub>.



**Figura 5.7.** Oxidação do  $\alpha$ -bisabolol utilizando um sistema tipo “Pd-Solo” em solução aquosa de DMA.

Os experimentos realizados com diferentes concentrações de  $\text{PdCl}_2$  (Tabela 5.3, experimentos 1, 4 e 5) apresentaram velocidades iniciais médias, calculadas por mol de paládio, (TOF) bem similares. Portanto parecem ser aproximadamente de primeira ordem positiva em relação ao paládio. Utilizando 10 mol% de  $\text{PdCl}_2$  ocorre conversão quase total do substrato em 1 hora de reação com obtenção dos produtos **3**, **4**, **5** e **6** com seletividade conjunta de cerca de 90%, com o óxido do bisabolol B sendo o principal responsável pelo restante do balaço de massas. A velocidade da reação também depende da pressão de oxigênio (Tabela 5.3, experimentos 1 e 6). À 5 atm não ocorreu a formação de espelho de paládio nas paredes do reator e a reação já estava praticamente completa com 4 horas. Não foram observadas variações significativas na seletividade dos produtos com a variação da pressão e da concentração do catalisador. Os efeitos positivos do paládio e do oxigênio na velocidade da reação sugerem que a etapa determinante da velocidade do processo global deve ser a reoxidação das espécies reduzidas de paládio pelo oxigênio molecular. Contudo, uma pressão de pelo menos 5 atm de oxigênio deve ser aplicada para manter o sistema catalítico ativo para a oxidação do  $\alpha$ -bisabolol, já que ocorre precipitação de paládio metálico a 1 atm.

A reação é muito mais rápida à 80°C, apresentando conversão quase completa em 1 hora enquanto à 60°C são necessárias 4 horas. No entanto, à 80°C a seletividade é menor, especialmente para o produto **6** (Tabela 5.3, experimento 7 versus experimento

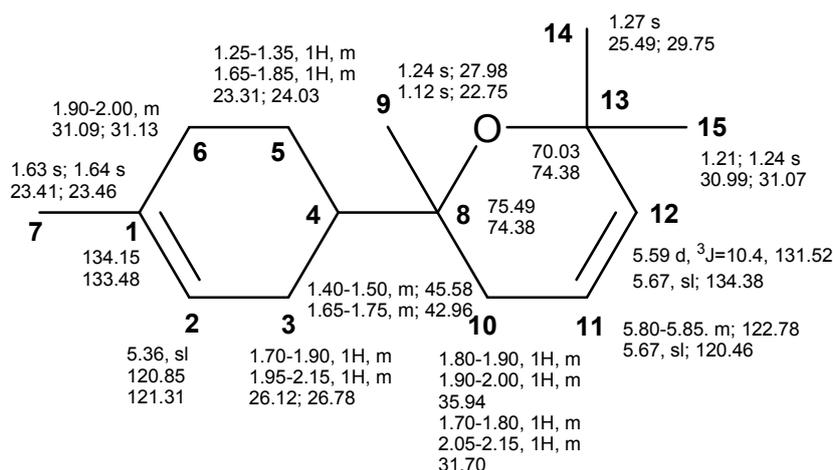
6). Essa tendência foi confirmada em outro conjunto de reações (Tabela 5.3, experimentos 1, 8 e 9): à temperatura mais baixa a contribuição da clivagem da ligação carbono-carbono que leva ao produto **6** é maior as custas do produto **5**. Entretanto, a seletividade conjunta para os produtos **5** e **6** permanece praticamente constante em cerca de 70% nessas reações. É relevante que o sistema catalítico opera de forma eficiente até em temperaturas próximas a ambiente. Embora, como esperado, a reação se torne mais lenta, à 30°C foi alcançada uma seletividade de 51% para o produto **6** (*norbisabolide*), que é o maior valor obtido nesse trabalho (Tabela 5.3, experimento 9).

Em baixas concentrações de água a reação é mais lenta e menos seletiva (Tabela 5.3, experimentos 1, 10 e 11). O efeito acelerador da água também foi observado nos sistemas catalíticos Pd/(-)-esperteina/DMA<sup>22</sup> e PdCl<sub>2</sub>/DMA<sup>14,15</sup> utilizados para oxidação de alquenos terminais. No entanto, concentrações de água maiores que 15%v/v não são recomendadas devido a problemas de miscibilidade dos substratos.

#### **5.3.2.1. Caracterização dos produtos da oxidação do $\alpha$ -bisabolol em solução de dimetilacetamida:**

Os produtos **5** e **6** foram isolados do solvente complexante DMA por extração em funil de separação utilizando-se diclorometano e água. Posteriormente, estes produtos foram separados por cromatografia em coluna (sílica gel 60) utilizando misturas de hexano, diclorometano e acetato de etila como eluentes. Os produtos foram então identificados por CG/MS e por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (experimentos: DEPT, COSY, HMQC, HMBC e NOESY). O solvente utilizado nessas análises foi clorofórmio deuterado e TMS foi adicionado como padrão interno.

O produto **5**, um composto inédito até onde sabemos, apresentou um espectro de RMN característico de dois isômeros que não se separam por cromatografia gasosa. As atribuições de RMN e as numerações dos carbonos são apresentadas na Figura 5.8. Sabendo-se que o (-)- $\alpha$ -bisabolol natural apresenta configuração R para os dois carbonos assimétricos C-4 e C-8, foi necessário sugerir uma inversão parcial de configuração na ligação do carbono C-8 com o grupo hidroxila envolvido na reação catalítica, para explicar a diferença estrutural entre os dois isômeros do composto **5**.



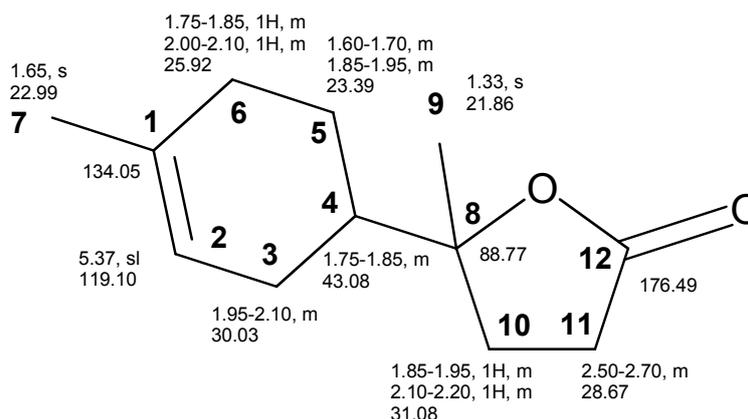
**Figura 5. 8.** Dados de RMN para os dois isômeros do produto **5**.

O produto **6** foi identificado como a  $\gamma$ -butirolactona mostrada na Figura 5.7 e conhecida como *norbisabolide*, um composto natural extraído de uma planta cítrica com nome científico de *Atalantia Monophylla*.<sup>28</sup> Há relatos na literatura que esse composto (**6**) foi sintetizado a partir limoneno por adição radicalar do ácido acético em presença de acetato de manganês (III)<sup>29</sup>; outra síntese encontrada também parte do limoneno e possui três etapas: uma cicloadição, seguida de uma oxidação de Baeyer–Villiger e por fim uma redução<sup>30</sup>. Não encontramos relatos da síntese deste composto **6** a partir do  $\alpha$ -bisabolol. As atribuições de RMN e as numerações dos carbonos são apresentadas na Figura 5.9.

Os valores obtidos por CG/MS para os produtos **5** e **6** estão listados na Tabela 5.4.

Todos os produtos da oxidação do  $\alpha$ -bisabolol realizada em solução aquosa de DMA resultaram da oxidação da ligação olefínica acíclica com a ligação dupla endocíclica permanecendo intacta. Os produtos **3**, **4** e **5** mantêm o esqueleto carbônico original da molécula do sesquiterpeno, enquanto a cetona **6** resulta da clivagem oxidativa da molécula do  $\alpha$ -bisabolol.

Os espectros de RMN e CG/EM descritos nesse texto podem ser visualizados no ANEXO III desta Tese.



**Figura 5. 9.** Dados de RMN para os dois isômeros do produto **6**.

**Tabela 5. 4.** Caracterização por CG/EM dos produtos **5** e **6**.

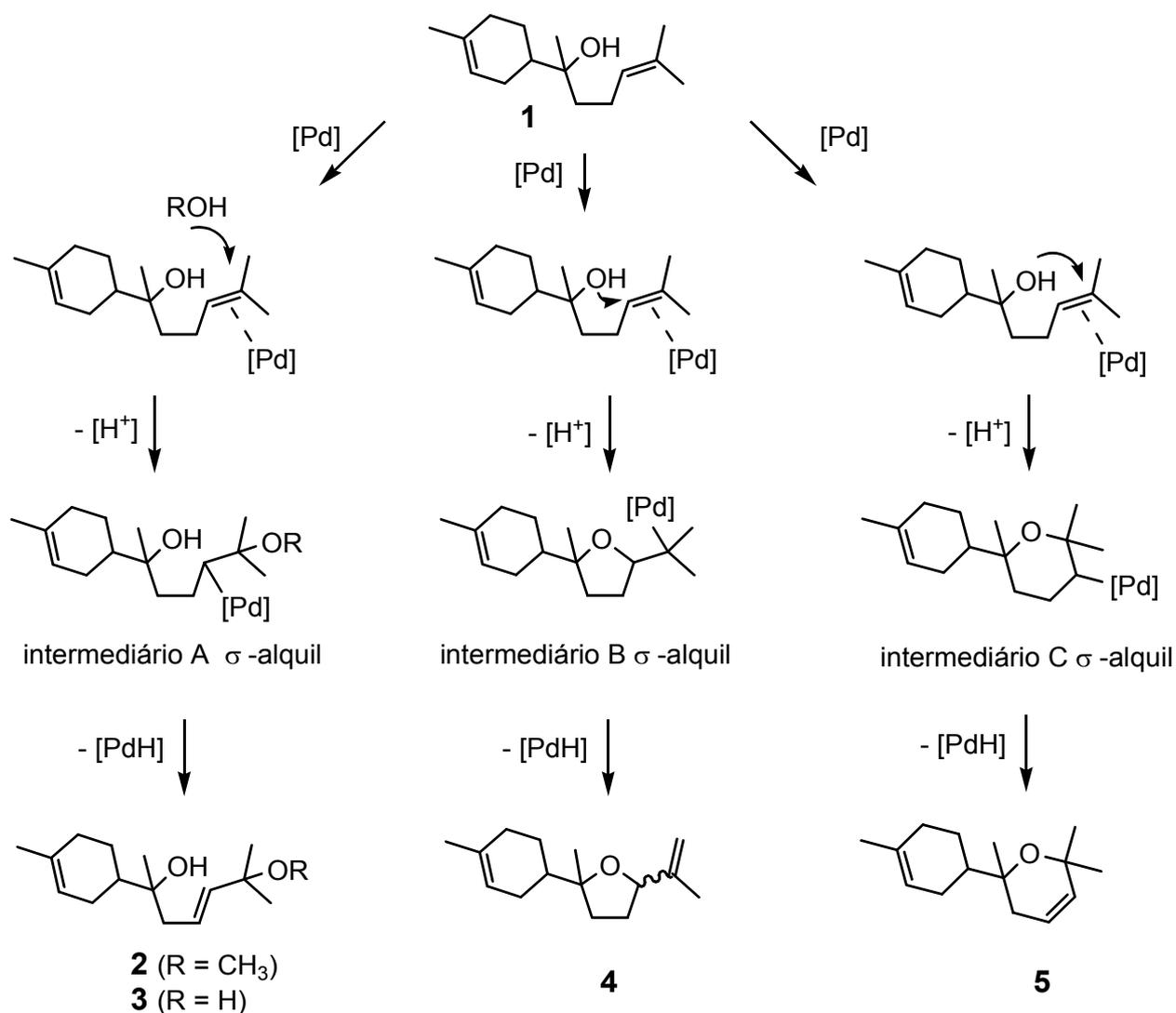
Produto	Caracterização CG/EM: m/z (int. relat.)
Produto <b>5</b> (composto inédito)	220 (2) [M <sup>+</sup> .], 205 (3) [M <sup>+</sup> - CH <sub>3</sub> ], 187 (2) [M <sup>+</sup> - CH <sub>3</sub> - H <sub>2</sub> O], 125 (100), 107 (34), 83 (12).
Produto <b>6</b> (conhecido como <i>norbisabolide</i> ) <sup>29-31</sup>	194 (28) [M <sup>+</sup> .], 179 (4) [M <sup>+</sup> - CH <sub>3</sub> ], 161 (8) [M <sup>+</sup> - CH <sub>3</sub> - H <sub>2</sub> O], 134 (22), 121 (64), 119 (22), 99 (100), 93 (78), 81 (19), 79 (19), 71 (28), 67 (22).

### 5.3.3. Mecanismos de oxidação do $\alpha$ -bisabolol através dos sistemas catalíticos tipo “Pd-Solo”.

A dupla ligação acíclica da molécula do  $\alpha$ -bisabolol foi a única oxidada nas reações do tipo “paládio solo” tanto em solução de metanol quanto de DMA. Não foram obtidos em quantidades apreciáveis produtos derivados da oxidação das ligações endocíclicas. Deste modo fica clara a diferença entre esse sistema catalítico e o sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/BQ apresentado no Capítulo 3<sup>25</sup>, o qual promove a oxidação das duas duplas olefínicas da molécula do  $\alpha$ -bisabolol.

O mecanismo proposto para a formação dos produtos **2**, **3**, **4** e **5** está apresentado na Figura 5.10. Normalmente os mecanismos aceitos para ciclização oxidativa de alcoóis olefínicos envolvem uma etapa de oxipaladação<sup>32-36</sup>, dessa forma, sugerimos que a etapa principal do nosso processo é a oxipaladação da dupla ligação

acíclica do substrato (Figura 5.10). A oxipaladação seguindo a orientação de Markovnikov, com o ataque nucleofílico no carbono vinílico mais substituído, leva aos produtos **2**, **3** e **5**; enquanto a oxipaladação anti-Markovnikov leva ao produto **4**. A interação do tipo Markovnikov envolve a ligação do átomo de paládio ao carbono menos estericamente impedido e portanto é esperado que seja a opção mais favorável. Por essa razão, o composto **4** é formado em todos os experimentos como um produto minoritário.



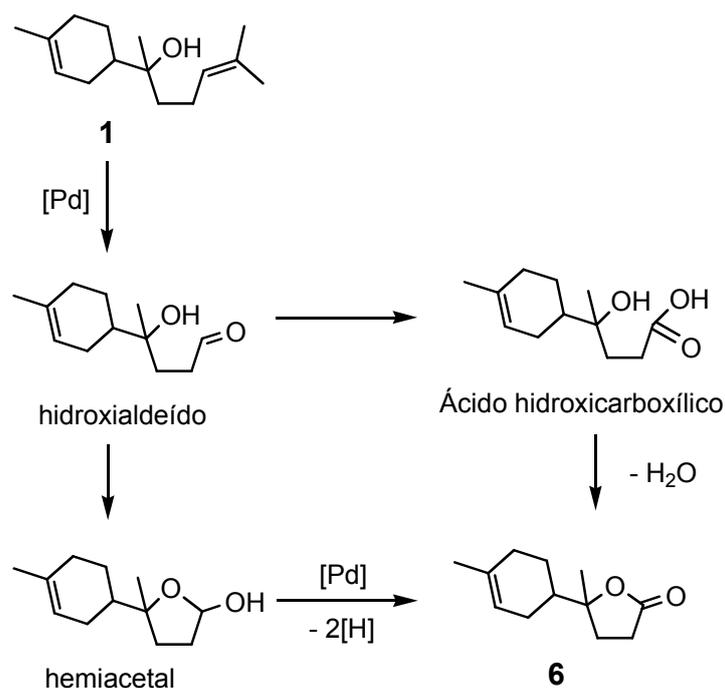
**Figura 5.10.** Proposta de mecanismos para oxidação do  $\alpha$ -bisabolol através dos sistemas catalíticos tipo "Pd-Solo".

Os precursores dos produtos **2** e **3**, os intermediários **A**  $\sigma$ -alquil-paládio, são formados através do ataque nucleofílico por metanol ou água, respectivamente. A participação do grupo hidroxila coordenado à molécula na etapa de oxipaladação resulta

na ciclização da molécula. O ataque intramolecular do grupo hidroxila em um dos carbonos vinílicos coordenados ao paládio gera tanto o anel de tetraidrofurano quanto de tetrahidropirano (intermediário **B** e **C** de  $\sigma$ -alquilpaládio). Em seguida, uma etapa de eliminação do hidrogênio  $\beta$  nos intermediários **A**, **B** e **C** resulta nos produtos **2** (ou **3**), **4** e **5**, respectivamente.

É muito interessante perceber que a maneira com que a molécula do  $\alpha$ -bisabolol cicliza (formando um anel de furano ou de pirano) depende da natureza do ligante aniônico do paládio. As reações com  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (Tabela 5.1 e resultados dos Capítulos 3 e 4<sup>25,26</sup>) levam ao produto **4** que possui anel de cinco membros, resultado de uma oxipaladação do tipo anti-Markovnikov. Por outro lado, no sistema com  $\text{PdCl}_2$  o produto de ciclização majoritário é o composto **5** com anel de seis membros, que decorre da oxipaladação seguindo a orientação de Markovnikov. Além disso, quando o  $\text{PdCl}_2$  é substituído por  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  em solução de DMA, a reação se torna mais lenta e menos seletiva e ainda a seletividade da ciclização é quase totalmente transferida do composto **5** com anel de seis membros para o produto **4** que possui anel de cinco membros (Tabela 5.2, experimento 12 versus experimento 1).

A  $\gamma$ -butirolactona **6** é o produto de clivagem oxidativa da ligação acíclica trissubstituída do  $\alpha$ -bisabolol, uma reação mais incomum na química catalítica do paládio do que as reações envolvendo etapa de oxipaladação mostradas na Figura 5.10. H. Jiang e colaboradores relataram recentemente que  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  catalisa a clivagem oxidativa da ligação carbono-carbono em alcenos<sup>37</sup> e alcinos<sup>38</sup> por oxigênio molecular formando produtos carbonílicos e carboxílicos (aldeídos, cetonas ou derivados de ácidos carboxílicos). Baseados nos dados da literatura sugerimos duas possíveis rotas para o produto **6** (Figura 5.11). Supomos que a clivagem oxidativa da dupla ligação acíclica da molécula do  $\alpha$ -bisabolol leva a um hidroxialdeído, o qual sofre uma ciclização intramolecular espontânea resultando em um hemiacetal de cinco membros. O paládio por sua vez catalisa a desidrogenação desse hemiacetal formando a  $\gamma$ -lactona **6**. Outra alternativa seria que o produto da clivagem oxidativa fosse um ácido hidroxicarboxílico, que através de uma ciclização espontânea também daria origem ao produto **6**.



**Figura 5.11.** Proposta de mecanismos para formação da  $\gamma$ -butirolactona **6**.

Tentamos expandir esses resultados testando esses sistemas tipo “Paládio Solo” em solução de metanol ou dimetilacetamida para oxidação do linalol, nerol, geraniol e citronelol. Por enquanto nenhum dos substratos exibiu resultados animadores, sendo que todos tem mostrando baixa reatividade sem a formação de produtos detectados por CG em quantidades significativas ou com a formação de uma mistura complexa de produtos.

## 5.4. Conclusões

Foram desenvolvidos dois novos métodos catalíticos eficientes para oxidação do  $\alpha$ -bisabolol por oxigênio molecular utilizando sistemas do tipo “Paládio Solo” em solução aquosa de metanol ou de dimetilacetamida. O  $\alpha$ -bisabolol, um álcool sesquiterpênico facilmente disponível através de óleos essenciais, possui duas ligações olefínicas trissubstituídas. Todos os produtos derivam exclusivamente da oxidação da dupla ligação acíclica. A dupla ligação endocíclica, que normalmente é mais reativa nas reações catalisadas por paládio, permanece intacta. De maneira geral, as ligações olefínicas internas, acíclicas e não funcionalizadas de alcenos são usualmente bastante

difíceis de serem oxidadas com sistemas catalíticos do tipo Wacker, com apenas alguns poucos exemplos publicados.<sup>19</sup> O sucesso desse tipo de oxidação no caso do  $\alpha$ -bisabolol se deve, provavelmente, a presença do grupo hidroxila em posição  $\gamma$  à dupla acíclica, o que pode favorecer sua interação com o paládio.

Esse método catalítico simples para oxidação do  $\alpha$ -bisabolol representa uma rota ecológica e economicamente atrativa para compostos com potencial para aplicações em cosméticos, fragrâncias e produtos farmacêuticos. Além disso, o uso de substrato de origem renovável; solventes não ácidos, não corrosivos e de baixo custo; sais de paládio como único catalisador e gás oxigênio como oxidante final é especialmente relevante para o conceito de “Química Verde”.

## 5.6. Referências do Capítulo 5

- 1- STAHL, S. S. Palladium oxidase catalysis: Selective oxidation of organic chemicals by direct dioxygen-coupled turnover.; *Ang. Chem. Int. Ed.*, v. 43, p. 3400–3420, 2004.
- 2- PUNNIYAMURTHY, T.; VELUSAMY, S.; IQBAL, J. Recent Advances in Transition Metal Catalyzed Oxidation of Organic Substrates with Molecular Oxygen. *Chem. Rev.*; v. 105; p. 2329-2363; 2005.
- 3- HEUMANN, A.; JENS, K. J.; RÉGLIER, M. *Progress in Inorganic Chemistry*, ed. K. D. Karlin, Wiley, New York, v. 42, p. 483, 1994.
- 4- MALLERON, J. L.; FIAUD, J. C.; LEGROS, J. Y. *Handbook of Palladium Catalyzed Organic Reactions*, Academic press Ed., London, 1997.
- 5- PIERA, J.; BÄCKVALL, J.-E. Catalytic Oxidation of Organic Substrates by Molecular Oxygen and Hydrogen Peroxide by Multistep Electron Transfer—A Biomimetic Approach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, v.47, p. 3506–3523, 2008.
- 6- BÄCKVALL, J.-E.; GOGOLL, A. Evidence for ( $\pi$ -allyl)palladium(II)(quinone) complexes in the palladium-catalyzed 1,4-diacetoxylation of conjugated dienes.; *Tetrahedron Lett.*; v. 29, p. 2243–2246, 1988.
- 7- GONÇALVES, J. A.; GUSEVSKAYA, E. V. Palladium catalyzed oxidation of monoterpenes: multistep electron transfer catalytic systems Pd(OAc)<sub>2</sub>/benzoquinone/M(OAc)<sub>2</sub> (M=Cu, Co or Mn) for the allylic oxidation of limonene with dioxygen.; *Appl. Catal. A*, v. 258, p. 93–98, 2004.

- 8- GONÇALVES, J. A.; BUENO, A. C.; GUSEVSKAYA, E. V. Palladium-catalyzed oxidation of monoterpenes: Highly selective syntheses of allylic ethers from limonene.; J. Mol. Catal. A, v. 252, p. 5–11, 2006.
- 9- DA SILVA, M. J.; GONÇALVES, J. A.; HOWARTH, O. W.; ALVES, R. B.; GUSEVSKAYA, E. V. Palladium catalyzed transformations of monoterpenes: stereoselective deuteration and oxidative dimerization of camphene.; J. Organomet. Chem.; v. 689, p. 302-308, 2004.
- 10- SPEZIALI, M. G.; ROBLES-DUTENHEFNER, P. A.; GUSEVSKAYA, E. V., Palladium-Catalyzed Oxidation of Monoterpenes: Novel Aerobic Pd(II)Cu(II)-Catalyzed Oxidation of Linalool under Chloride-Free Nonacidic Conditions.; Organometallics; v. 26, p. 4003–4009, 2007.
- 11- SPEZIALI, M. G.; COSTA, V. V.; ROBLES-DUTENHEFNER, P. A.; GUSEVSKAYA, E. V. Aerobic Palladium(II)/Copper(II)-Catalyzed Oxidation of Olefins under Chloride-Free Nonacidic Conditions.; Organometallics, v. 28, p. 3186–3192, 2009.
- 12- TEN BRINK, G.-J.; ARENDS, I.W.C.E.; PAPADOGIANAKIS, G.; SHELDON, R.A. Catalytic conversions in water, Part 10. Aerobic oxidation of terminal olefins to methyl ketones catalysed by water soluble palladium complexes. Chem. Commun. p. 2359-2360, 1998.
- 13- NISHIMURA, T.; KAKIUCHI, N.; ONOUE, T.; OHE, K.; UEMURA, S. *Palladium(II)-catalyzed oxidation of terminal alkenes to methyl ketones using molecular oxygen*. J. Chem. Soc., v. 1, p. 1915-1918, 2000.
- 14- BUENO, A. C.; SOUZA, A. O. de; GUSEVSKAYA, E. V. *Palladium-catalyzed oxidation of phenyl substituted alkenes using molecular oxygen as the sole oxidant*. Adv. Synth. Catal., v. 351, p. 2491-2495, 2009.
- 15- PARREIRA, L. A.; MENINI, L. ; J. C. da Cruz Santos ; Elena V. Gusevskaya . Palladium-catalyzed aerobic oxidation of naturally occurring allyl benzenes as a route to valuable fragrance and pharmaceutical compounds. Adv. Synth. Catal., v. 352, p. 1533-1538, 2010.
- 16- GLIGORICH, K. M.; SIGMAN, M. S. *Recent advancements and challenges of palladium(II)-catalyzed oxidation reactions with molecular oxygen as the sole oxidant.*, Chem. Commun., v. 26, p. 3854–3867, 2009.

- 17- CORNELL, C. N.; SIGMAN, M. S. *Recent Progress in Wacker Oxidations: Moving toward Molecular Oxygen as the Sole Oxidant.*, Inorg. Chem., v. 46, p. 1903-1909, 2007.
- 18- MITSUDOME, T.; UMETANI, T.; NOSAKA, N.; MORI, K.; MIZUGAKI, T.; EBITANI, K.; KANEDA, K. *Convenient and Efficient Pd-Catalyzed Regioselective Oxyfunctionalization of Terminal Olefins by Using Molecular Oxygen as Sole Reoxidant.* Ang. Chem. Int. Ed., v. 45, p. 481-485, 2006.
- 19- MITSUDOME, MIZUMOTO, K.; T.; MIZUGAKI, T.; JITSUKAWA, K. ; KANEDA, K. *Wacker-Type Oxidation of Internal Olefins Using a PdCl<sub>2</sub>/N,N-Dimethylacetamide Catalyst System under Copper-Free Reaction Conditions.* Angew. Chem. Int. Ed.; v. 49, p. 1238 –1240, 2010.
- 20- WANG, L.-Y.; LI, J.; LV, Y.; ZHANG, H.-Y.; GAO, S. *Aerobic alcohol oxidation using a PdCl<sub>2</sub>/N,N-dimethylacetamide catalyst system under mild conditions.*; J. Organom. Chem.; v. 696; p. 3257-3263; 2011.
- 21- JIANG, H.-F.; SHEN, Y.-X.; WANG, Z.-Y. *A simple PdCl<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>/DMF catalytic system for highly regioselective cyclotrimerization of olefins with electron-withdrawing groups.* Tetrahedron Letters; v. 48; p. 7542–7545, 2007.
- 22- CORNELL, C. N.; SIGMAN, M. S. *Discovery of a Practical Direct O<sub>2</sub>-Coupled Wacker Oxidation with Pd[(-)-sparteine]Cl<sub>2</sub>.* Organic Letters, v. 8, p. 4117-4120, 2006.
- 23- ANDERSON, B. J.; KEITH, J. A.; SIGMAN, M. S. *Experimental and Computational Study of a Direct O<sub>2</sub>-Coupled Wacker Oxidation: Water Dependence in the Absence of Cu Salts,* J. Am. Chem. Soc., v. 132, p. 11872–11874, 2010.
- 24- JIANG, H.; QIAO, Q.; GONG, H. *PdCl<sub>2</sub> Catalyzed Oxidation of Styrene to Acetophenone under mild conditions.*; Pet. Sci. Technol.; v. 17; p. p. 955-965; 1999.
- 25- PARREIRA, L. A.; MENINI, L.; GUSEVSKAYA, E. V.; *Palladium catalyzed oxidation of renewable terpenes with molecular oxygen: oxidation of  $\alpha$ -bisabolol under chloride-free conditions.* Catal. Sci. Technol., v. 4, p. 2016–2022, 2014.
- 26- PARREIRA, L. A.; da CUNHA, A. M.; MENINI, L.; GUSEVSKAYA, E. V.; *Palladium catalyzed oxidation of renewable terpenes with molecular oxygen: oxidation of  $\alpha$ -bisabolol under chloride-free nonacidic conditions.* RSC Advances, v. 5, p. 56987–56987, 2015.

- 27- HOSOKAWA, T.; MIYAGI, S.; MURAHASHI, S.-I.; SONODA, A.; *Oxidative cyclization of 2-allylphenols by palladium(II) acetate. Changes in product distribution.* J. Org. Chem., v. 43, p. 2752–2757, 1978.
- 28- SHRINGARPURE, J. D.; SABATA, B. K.; *Chemical constituents of root bark of atalantia-monophylla correa.*, Ind. J. Chem., v. 13, p. 24–28, 1975.
- 29- GARDRAT, C. *A novel synthesis of norbisabolide via synthon prepared by a free radical reaction;* Synthetic Communications; v. 14; p. 1191-1192, 1984.
- 30- MATTOS, M. C. S.; KOVER, W. B. *Regiospecific Baeyer–Villiger oxidation of  $\alpha,\alpha$ -Dichlorocyclobutanones: A norbisabolide  $\gamma$ -lactone analogue.* Synthetic Communications; v. 23; p. 2895-2907, 1993.
- 31- SOLABANNAVAR, B.; HELAVI, V. B.; DESAI, U. V.; MANE, R. B.; *A novel short synthesis of norbisabolide.*; Tetrahedron Lett., v. 43, p. 4535–4536, 2002.
- 32- ZENI, G.; LAROCK, R. C. *Synthesis of Heterocycles via Palladium  $\pi$ -Olefin and  $\pi$ -Alkyne Chemistry*, Chem. Rev., v. 104, p. 2285–2309, 2004.
- 33- MUZART, J.; *Aldehydes from Pd-catalysed oxidation of terminal olefins.* Tetrahedron, v. 63, p. 7505-7521, 2007.
- 34- POPP, B. V.; STAHL, S. S. *Palladium-Catalyzed Oxidation Reactions: Comparison of Benzoquinone and Molecular Oxygen as Stoichiometric Oxidants.* Topics in Organometallic Chemistry, v. 22, p. 149-189, 2007.
- 35- McDONALD, R. I.; LIU, G.; STAHL, S. S. *Palladium(II)-Catalyzed Alkene Functionalization via Nucleopalladation: Stereochemical Pathways and Enantioselective Catalytic Applications.* Chem. Rev., v. 111, p. 2981–3019, 2011.
- 36- TREND, R. M.; RAMTOHUL, Y. K.; STOLTZ, B. M. *Oxidative cyclizations in a nonpolar solvent using molecular oxygen and studies on the stereochemistry of oxypalladation.* J. Am. Chem. Soc., v. 127, p. 17778–17788, 2005.
- 37- WANG, A.; JIANG, H.; *Palladium-Catalyzed Direct Oxidation of Alkenes with Molecular Oxygen: General and Practical Methods for the Preparation of 1,2-Diols, Aldehydes, and Ketones.* J. Org. Chem., v. 75, p. 2321–2326, 2010.
- 38- WANG, A.; JIANG, H.; *Palladium-Catalyzed Cleavage Reaction of Carbon–Carbon Triple Bond with Molecular Oxygen Promoted by Lewis Acid.*; J. Am. Chem. Soc., v. 130, p. 5030–5031, 2008.

# **Capítulo 6: Conclusão Geral**

## 6- Conclusão Geral

As reações de oxidação são muito utilizadas industrialmente para síntese de diversos produtos comercialmente importantes. A aplicação de processos catalíticos, em especial àqueles que utilizam oxigênio como oxidante final, são ambientalmente favoráveis e sinteticamente importantes para oxidação de alquenos.

Nesta tese foram apresentadas oxidações aeróbicas seletivas de terpenos naturais utilizando sistemas catalíticos baseados em Pd(II) para a síntese de produtos polifuncionalizados com potencial aplicação nas indústrias de cosméticos, farmacêutica e de fragrâncias.

Todos os sistemas testados apresentaram bons rendimentos para produtos inéditos ou encontrados em plantas ou insetos exóticos. Foi mostrada a evolução dos sistemas catalíticos baseados em paládio(II) de um capítulo para o outro. Começamos testando o sistema Wacker Clássico ( $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2$ ) em meio ácido; passamos para um sistema menos corrosivo (livre de íons cloretos), mas ainda em meio ácido ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BQ}$ ); em seguida aplicamos um sistema inovador, publicado apenas pelo nosso grupo de pesquisa<sup>1</sup>, livre de cloretos e de solvente ácido ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$  em metanol) e finalizamos testando dois sistemas paládio solo: o sistema publicado por Kaneda e colaboradores ( $\text{PdCl}_2$  em solução aquosa de DMA sob pressão de  $\text{O}_2$ ) e um sistema inédito,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  em metanol, em que o paládio é o único catalisador e não foi utilizado nenhum ligante especial ou cocatalizador para estabilizá-lo.

O sistema  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BQ}$  promoveu a oxidação das duas duplas ligações trissubstituídas (acíclica e endocíclica) do  $\alpha$ -bisabolol; entretanto, foi seletivo na oxidação de uma das duplas ligações, também trissubstituídas, nas moléculas do linalol e do nerol. Por outro lado, o sistema  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$  em metanol e os ambos sistemas Pd Solo foram seletivos para oxidação exclusiva da dupla ligação acíclica do  $\alpha$ -bisabolol. É interessante ressaltar que a oxidação de olefinas internas acíclicas não funcionalizadas catalisadas por sistemas baseados em Pd(II) geralmente é uma tarefa difícil devido a sua baixa reatividade. Apenas alguns poucos exemplos desse tipo de reação foram publicados até o momento<sup>2</sup>. Esperamos que este trabalho represente uma contribuição significativa para a área, especialmente levando em consideração a origem natural dos

substratos olefínicos e o alto potencial de aplicação dos produtos obtidos na indústria de química fina.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

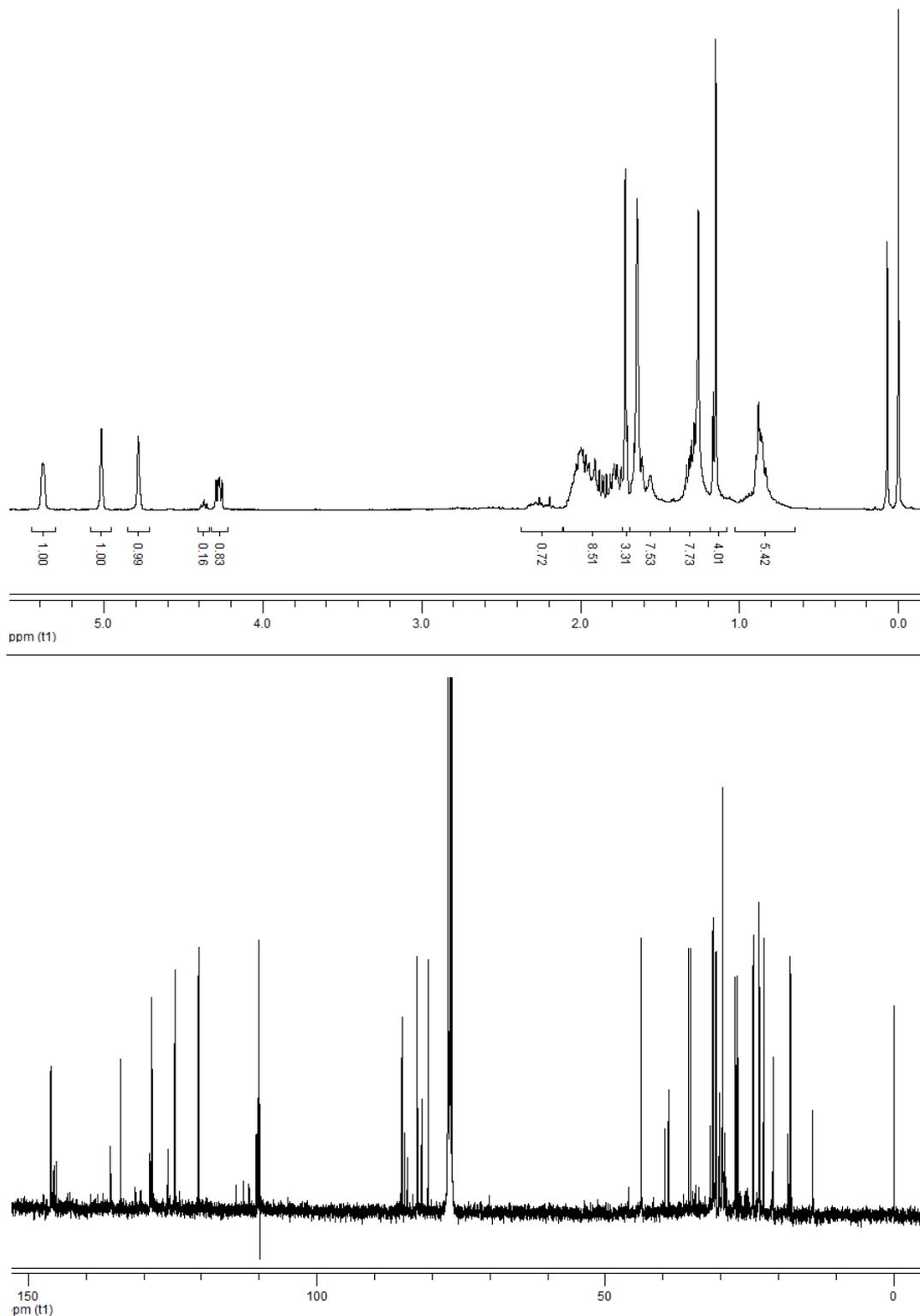
- 1- SPEZIALI, M. G.; COSTA, V. V.; ROBLES-DUTENHEFNER, P. A.; GUSEVSKAYA, E. V. Aerobic Palladium(II)/Copper(II)-Catalyzed Oxidation of Olefins under Chloride-Free Nonacidic Conditions.; *Organometallics*, v. 28, p. 3186–3192, 2009.
- 2- SPEZIALI, M. G.; ROBLES-DUTENHEFNER, P. A.; GUSEVSKAYA, E. Palladium-Catalyzed Oxidation of Monoterpenes: Novel Aerobic Pd(II)/Cu(II)-Catalyzed Oxidation of Linalool under Chloride-Free Nonacidic Conditions.; *Organometallics*, v. 26, p. 4003-4009, 2007.
- 3- MITSUDOME, MIZUMOTO, K.; T.; MIZUGAKI, T.; JITSUKAWA, K. ; KANEDA, K. Wacker-Type Oxidation of Internal Olefins Using a PdCl<sub>2</sub>/N,N-Dimethylacetamide Catalyst System under Copper-Free Reaction Conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.*; v. 49, p. 1238 –1240, 2010.

## **Anexo I**

# **Espectros de RMN e de CG/EM dos produtos do Capítulo 3**

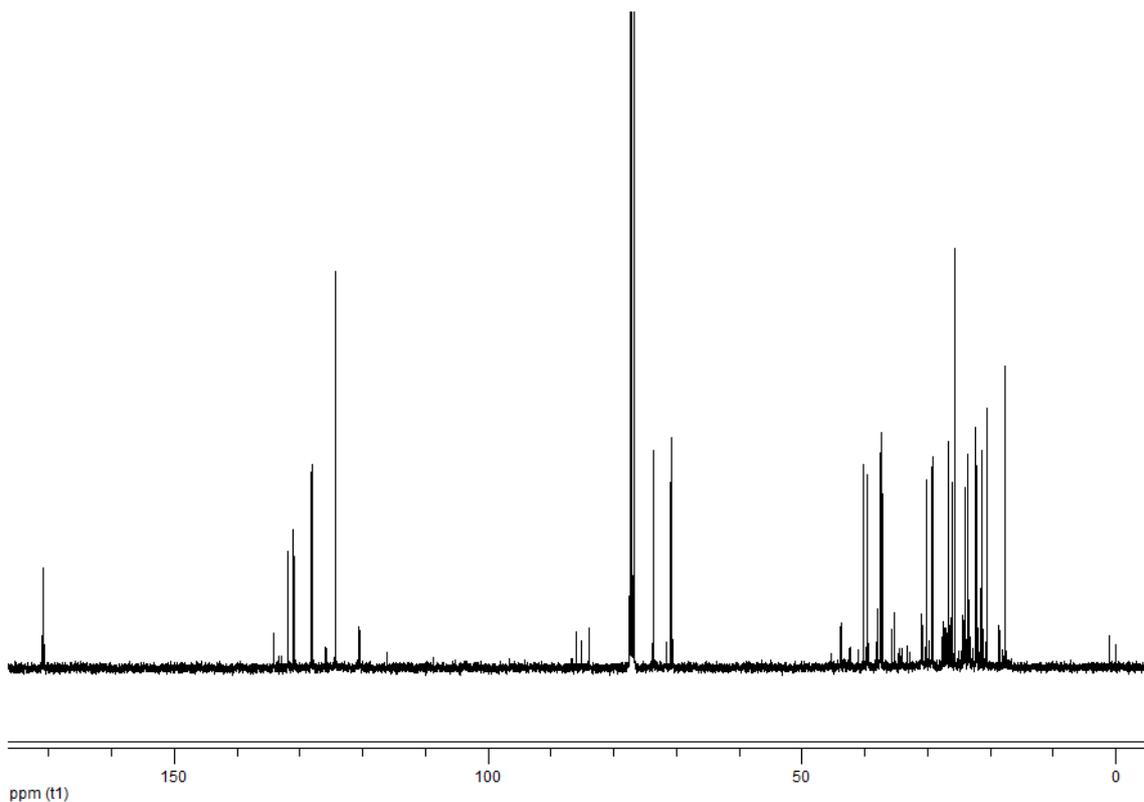
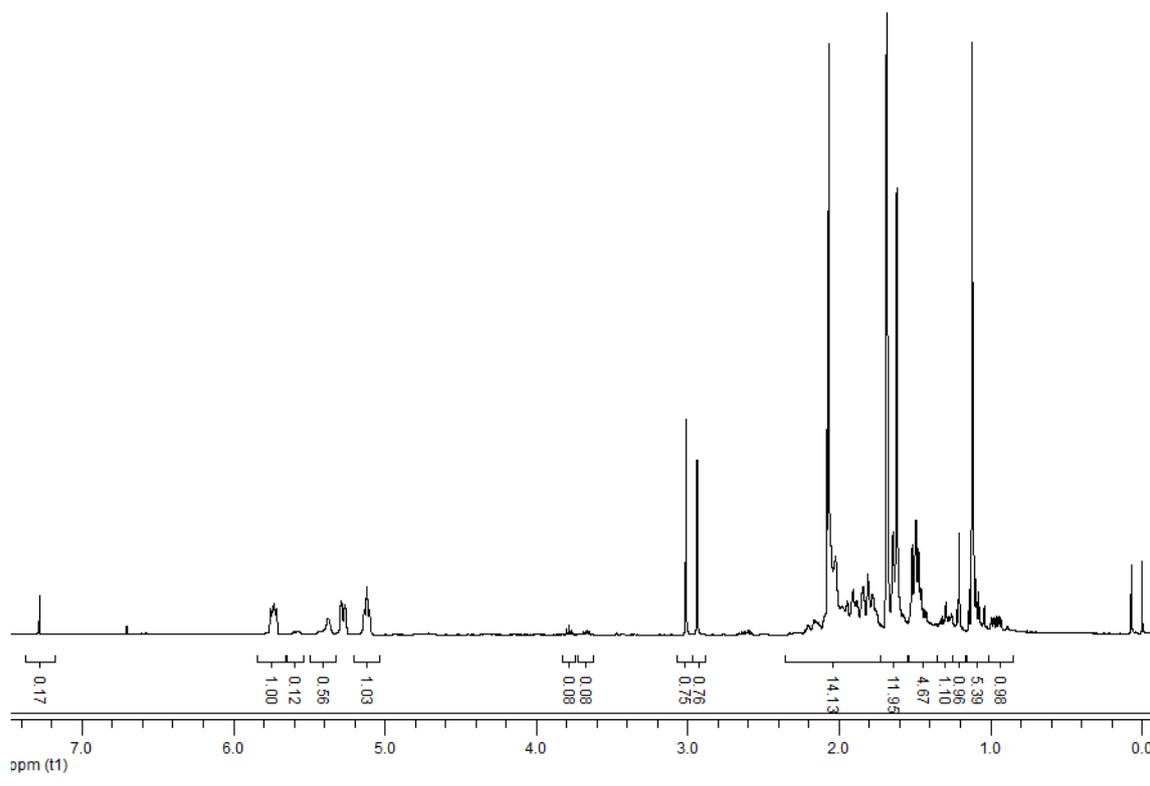
## Espectros de RMN dos três produtos principais do $\alpha$ -bisabolol formados utilizando o sistema Pd/BQ

- Produto 2 do  $\alpha$ -bisabolol (dois isômeros):



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) e de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

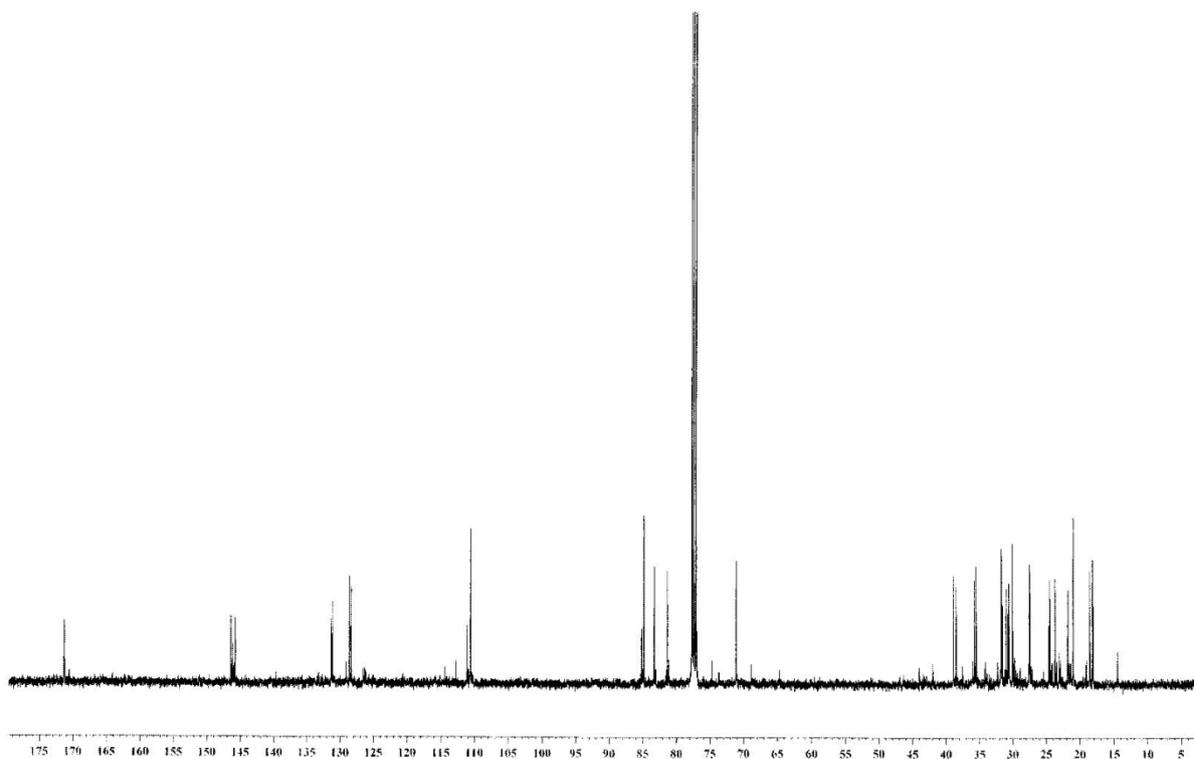
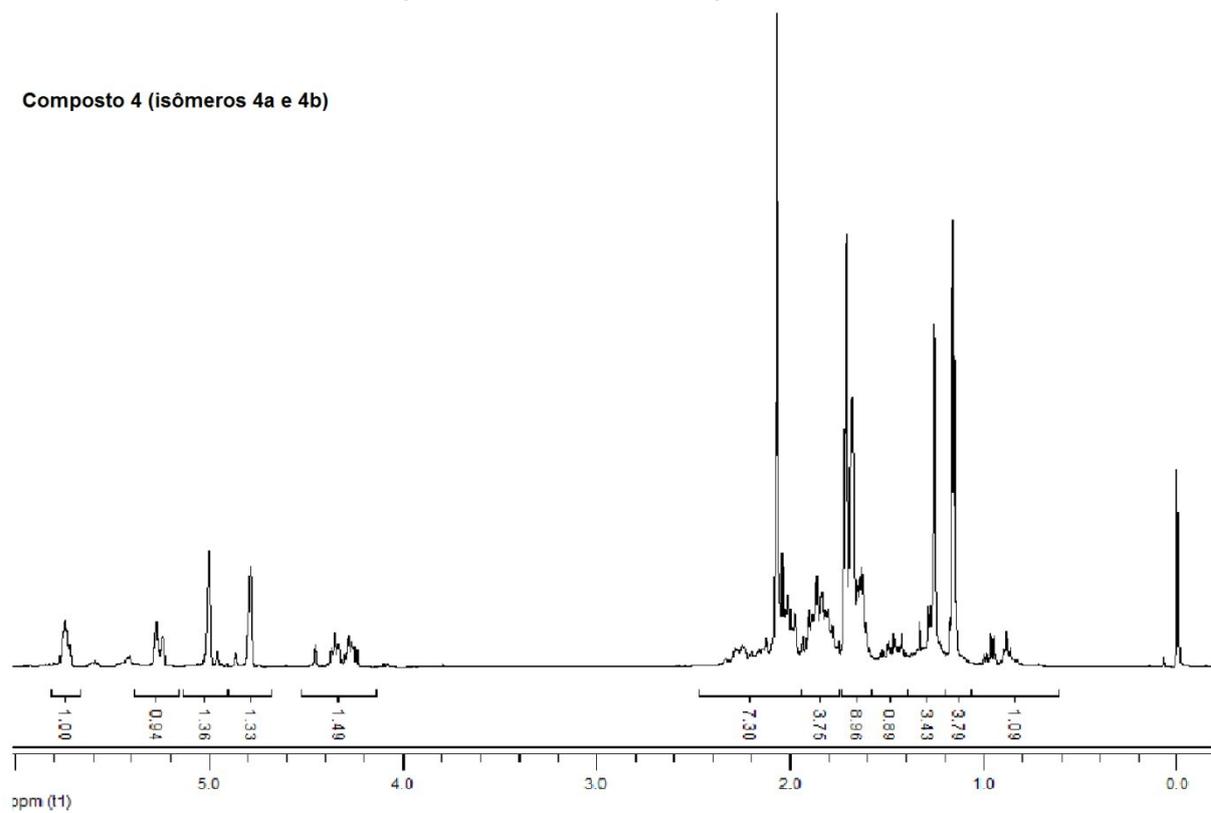
- Produto 3  $\alpha$ -bisabolol (dois isômeros):



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) e de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

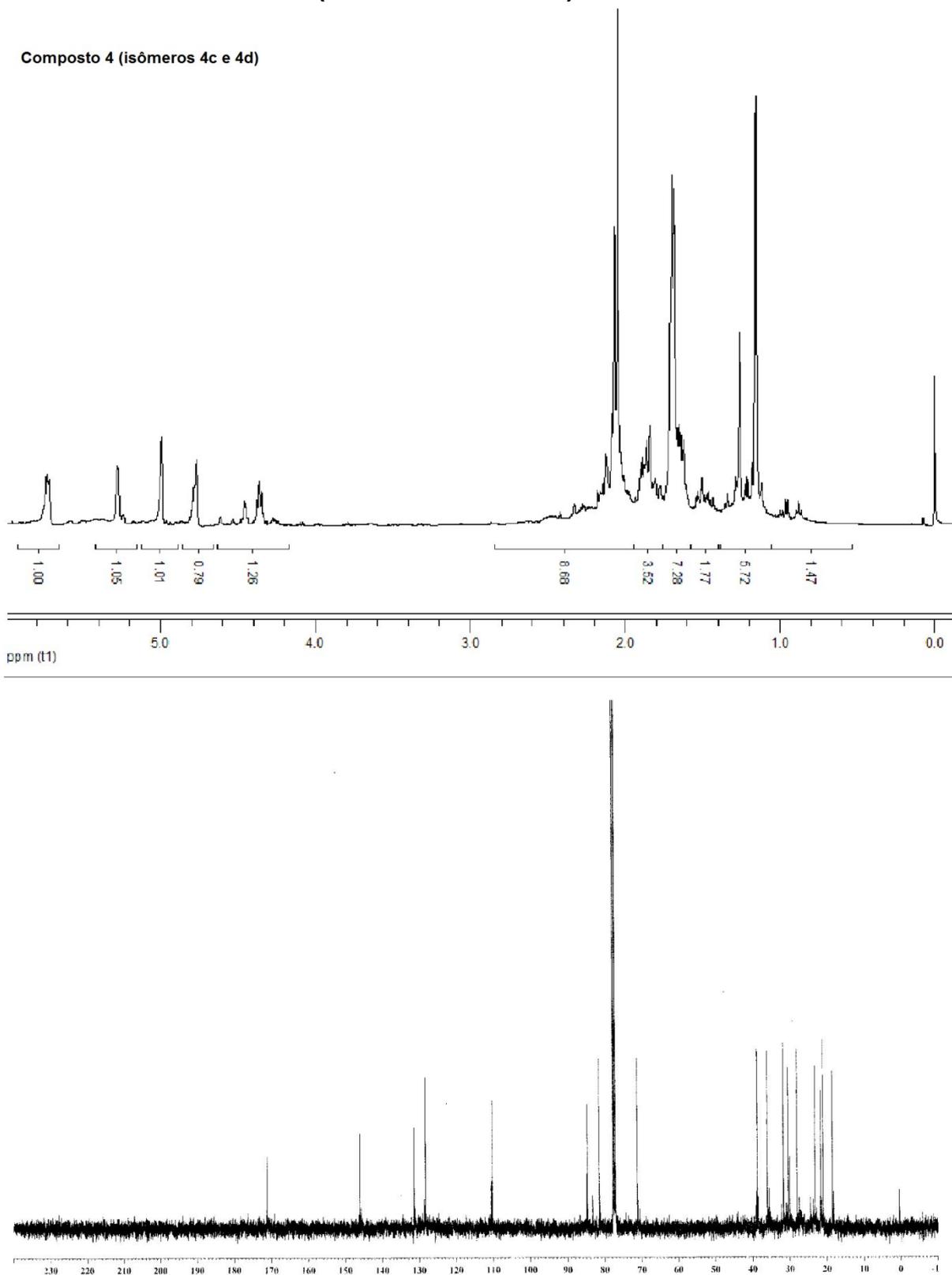
- Produto 4  $\alpha$ -bisabolol (isômeros 4a e 4b):

Composto 4 (isômeros 4a e 4b)



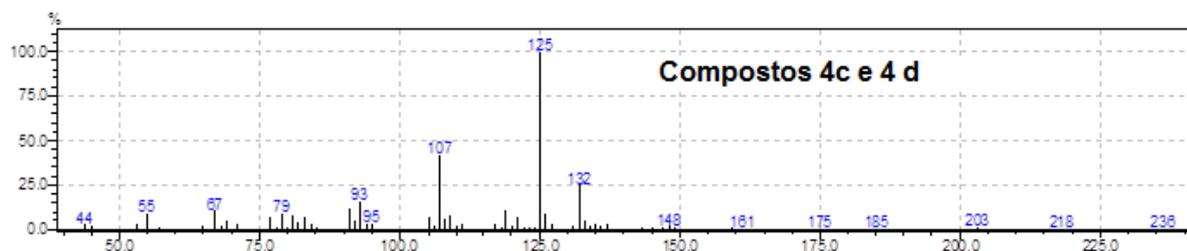
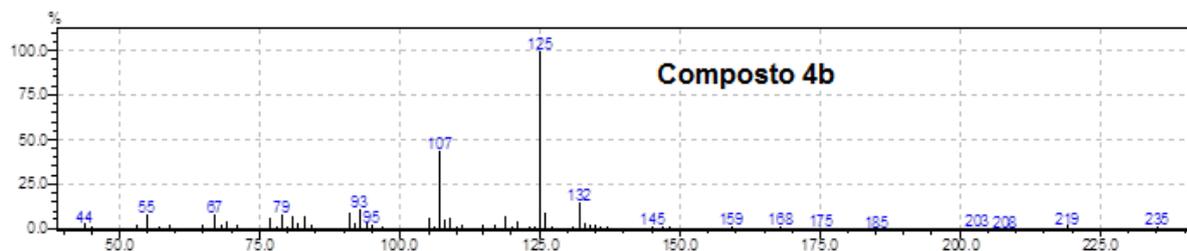
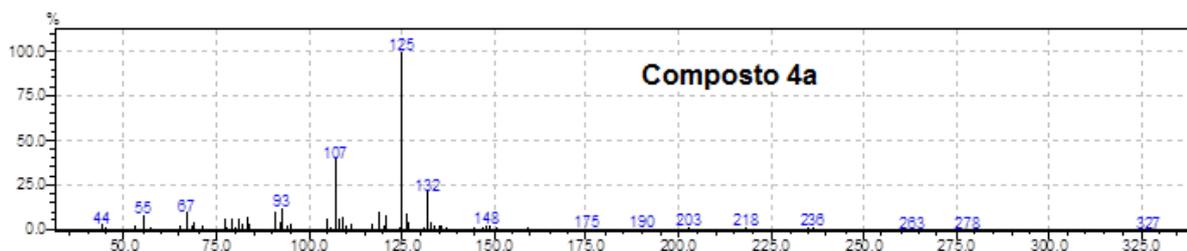
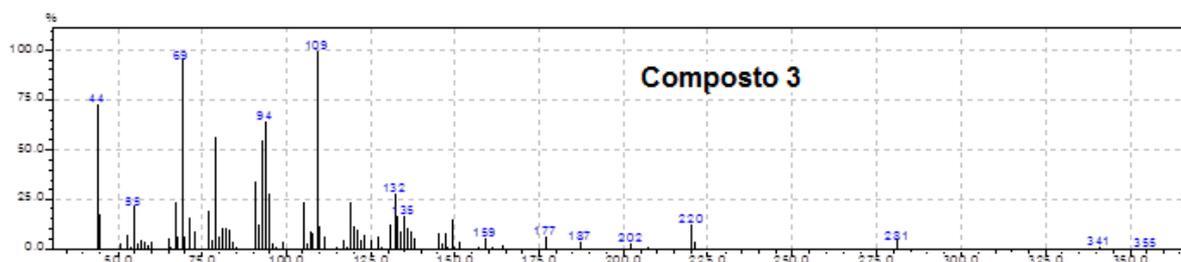
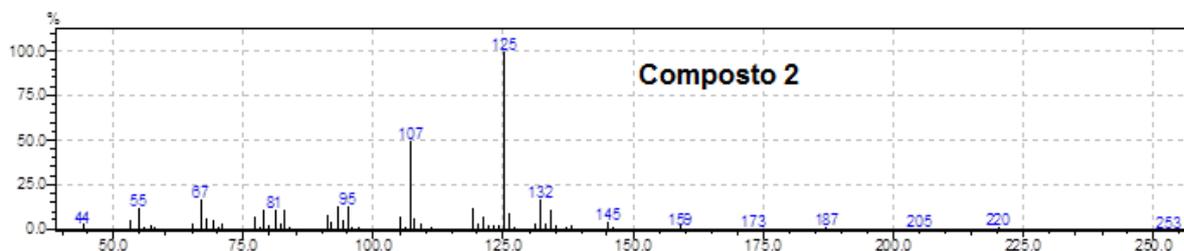
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) e de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

- Produto 4  $\alpha$ -bisabolol (isômeros 4c e 4d):

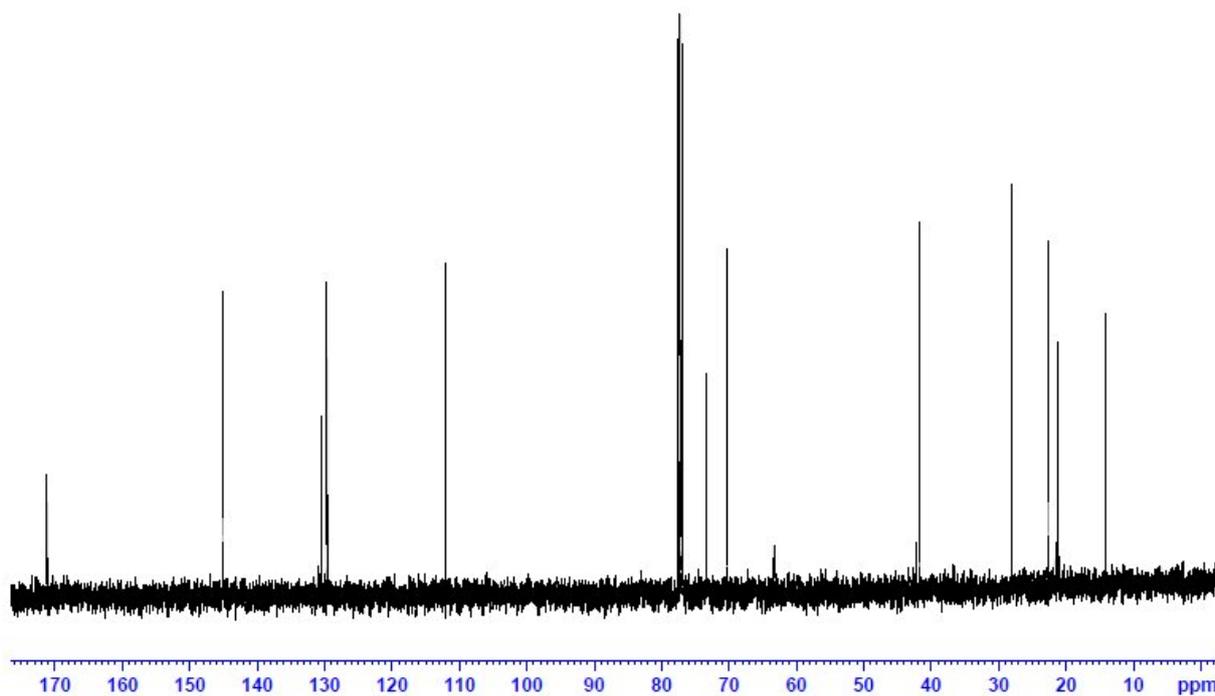
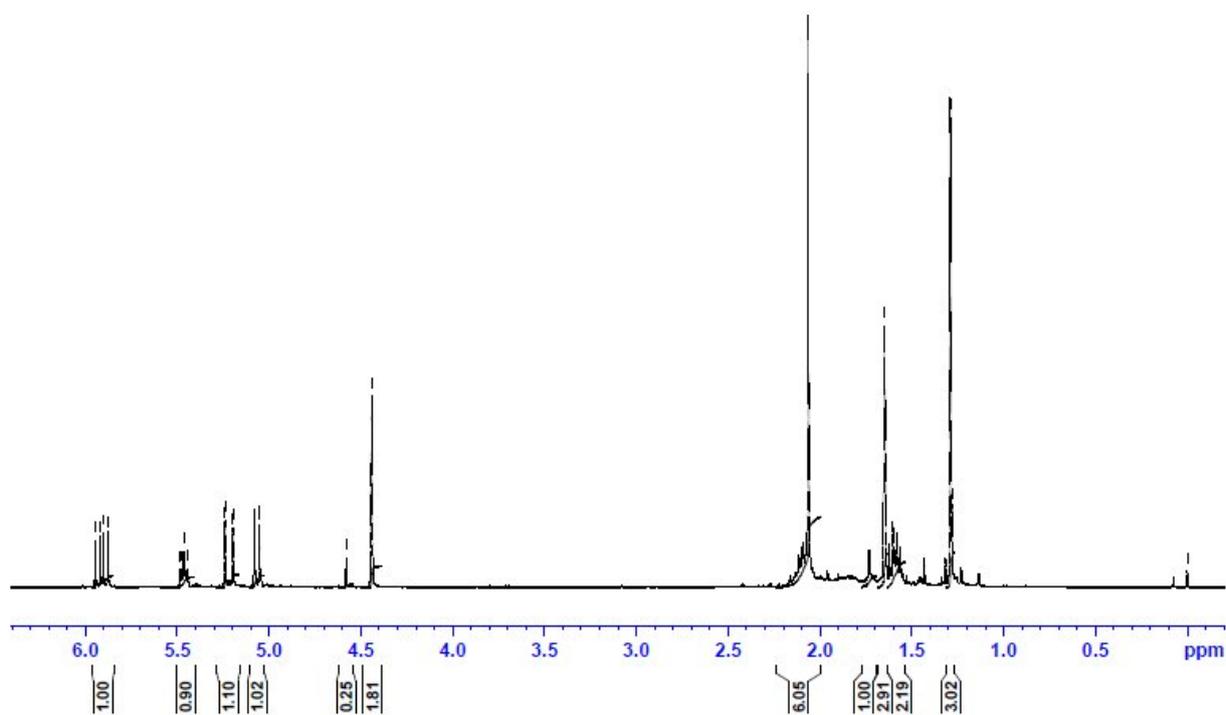


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) e de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

**Espectros de Massas dos três produtos principais do  $\alpha$ -bisabolol formados utilizando o sistema Pd/BQ**



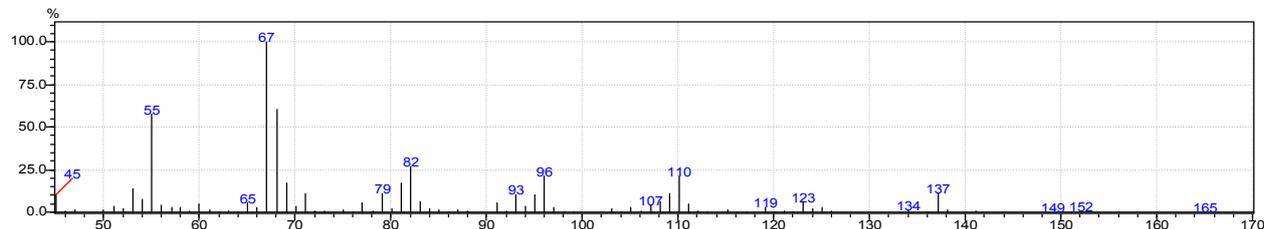
---

**Espectros de RMN do 8-linalil acetato formado a partir do linalol utilizando o sistema Pd/BQ**

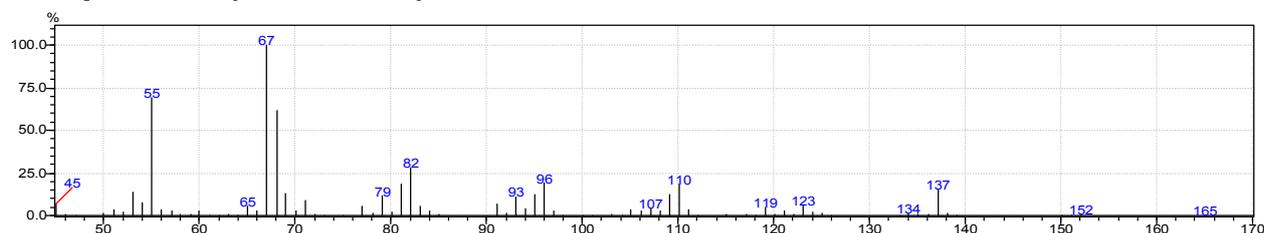
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) e de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

**Espectros de Massas dos dois produtos principais do linalol formados utilizando o sistema Pd/BQ**

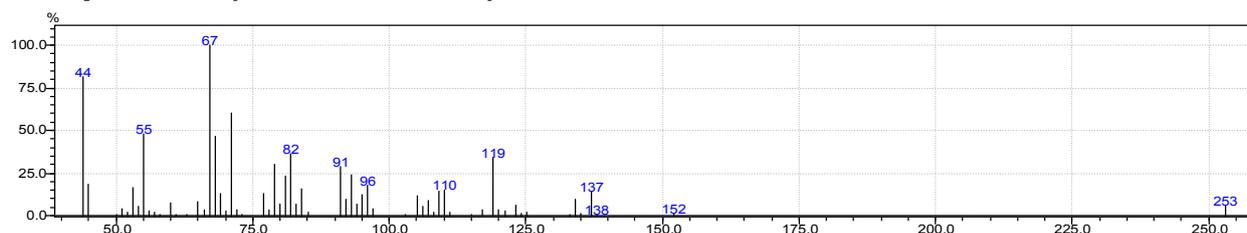
**Composto 6 (isômero 1)**



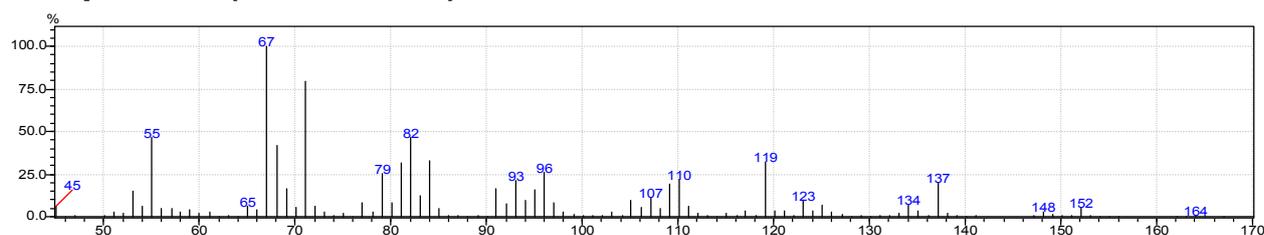
**Composto 6 (isômero 2)**



**Composto 7 (isômero *trans*)**

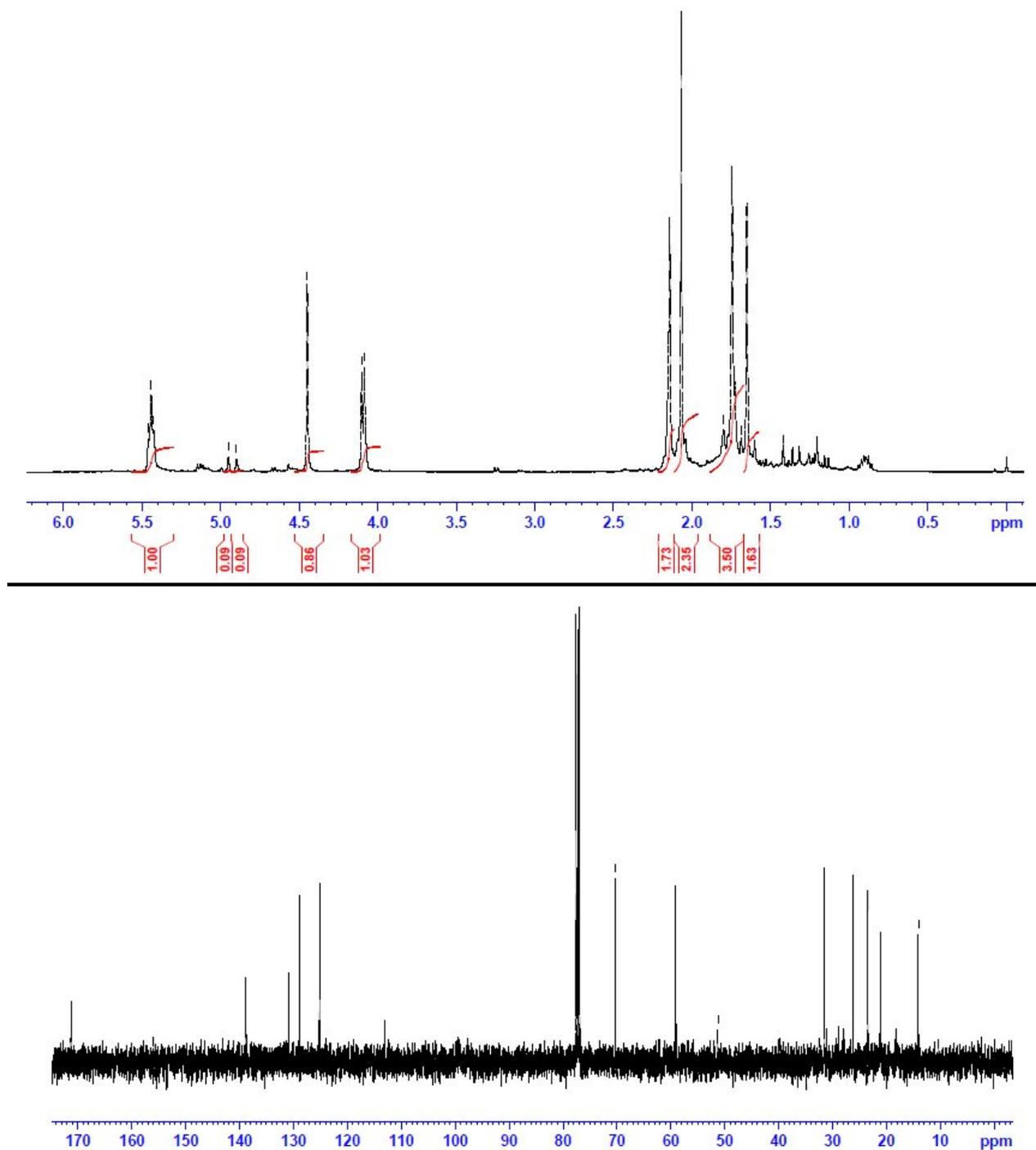


**Composto 7 (isômero *cis*)**



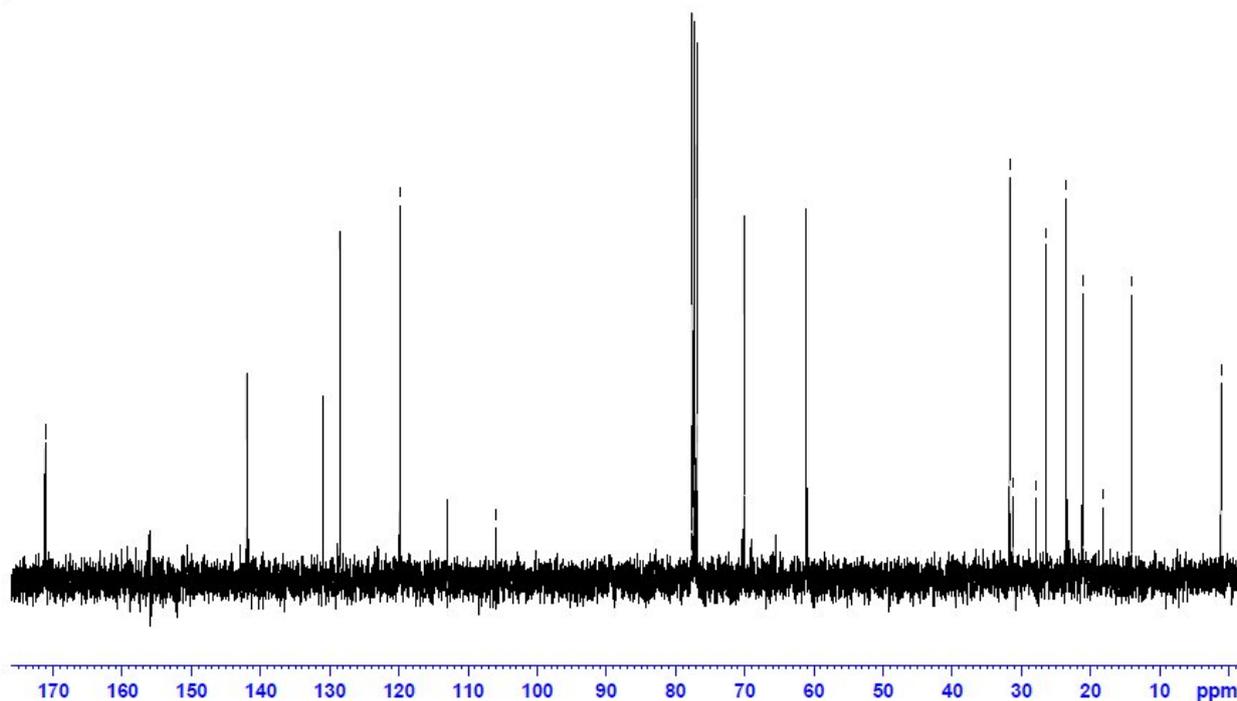
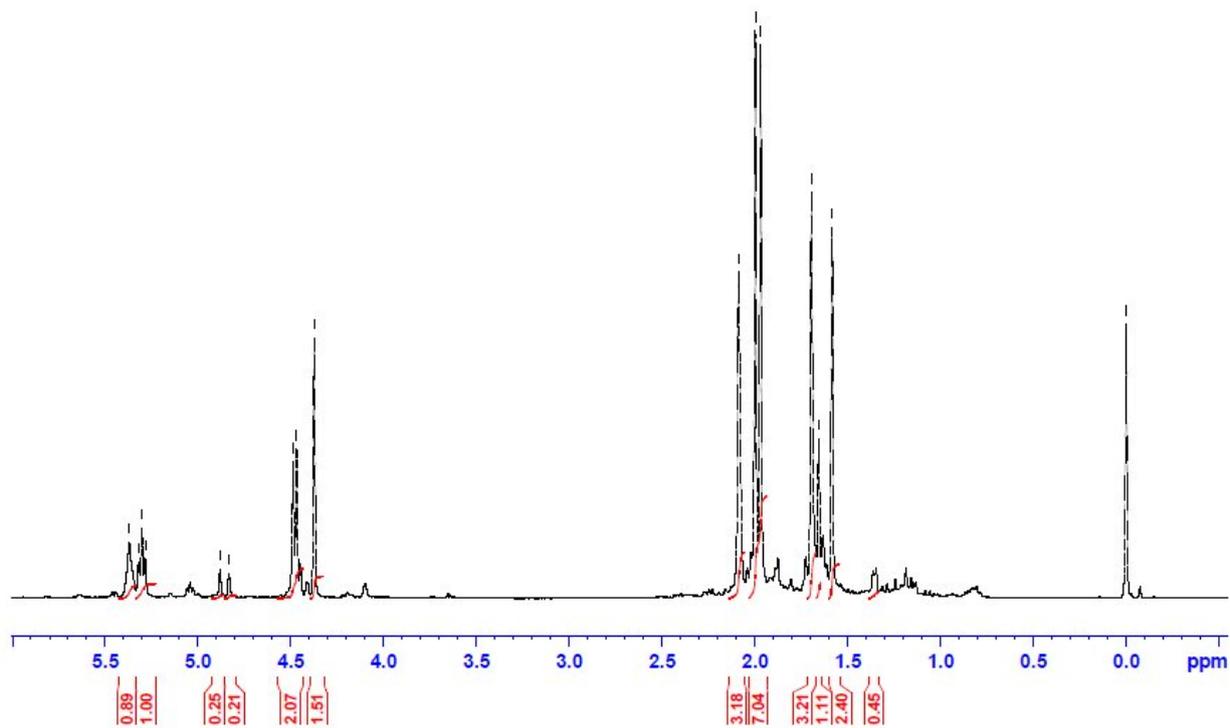
**Espectros de RMN dos contendo os dois produtos principais formados a partir do nerol utilizando o sistema Pd/BQ**

• **Produto 9:**



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) e de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

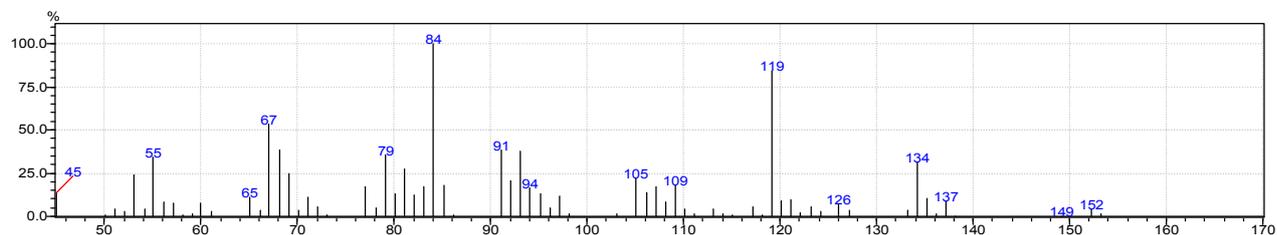
## • Produto 10:



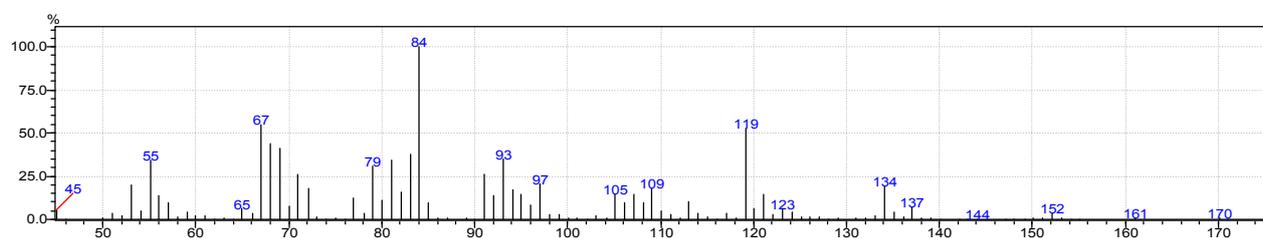
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) e de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

## Espectros de Massas dos três produtos do nerol formados utilizando o sistema Pd/BQ

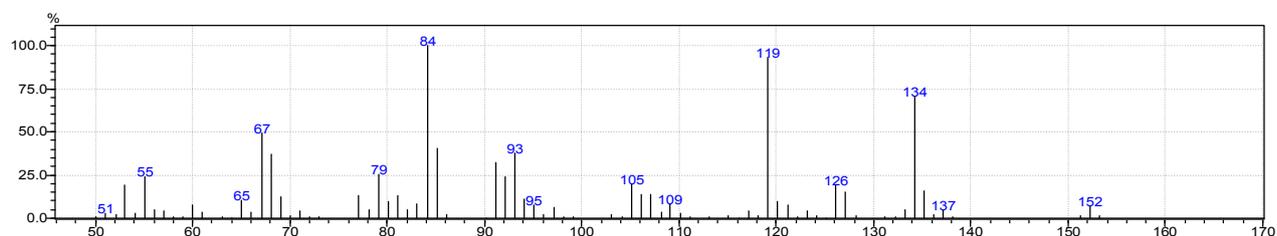
### Composto 9 (isômero *trans*)



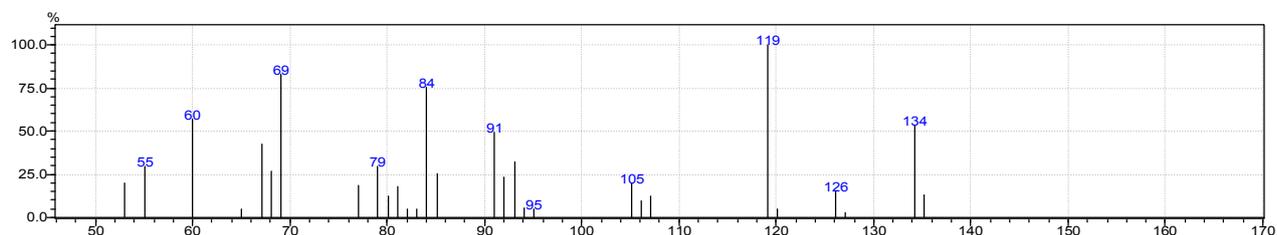
### Composto 9 (isômero *cis*)



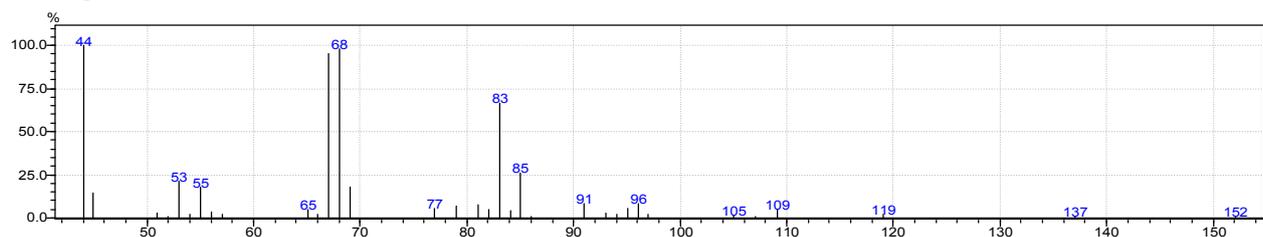
### Composto 10 (isômero *trans*)



### Composto 10 (isômero *cis*)



### Composto 11

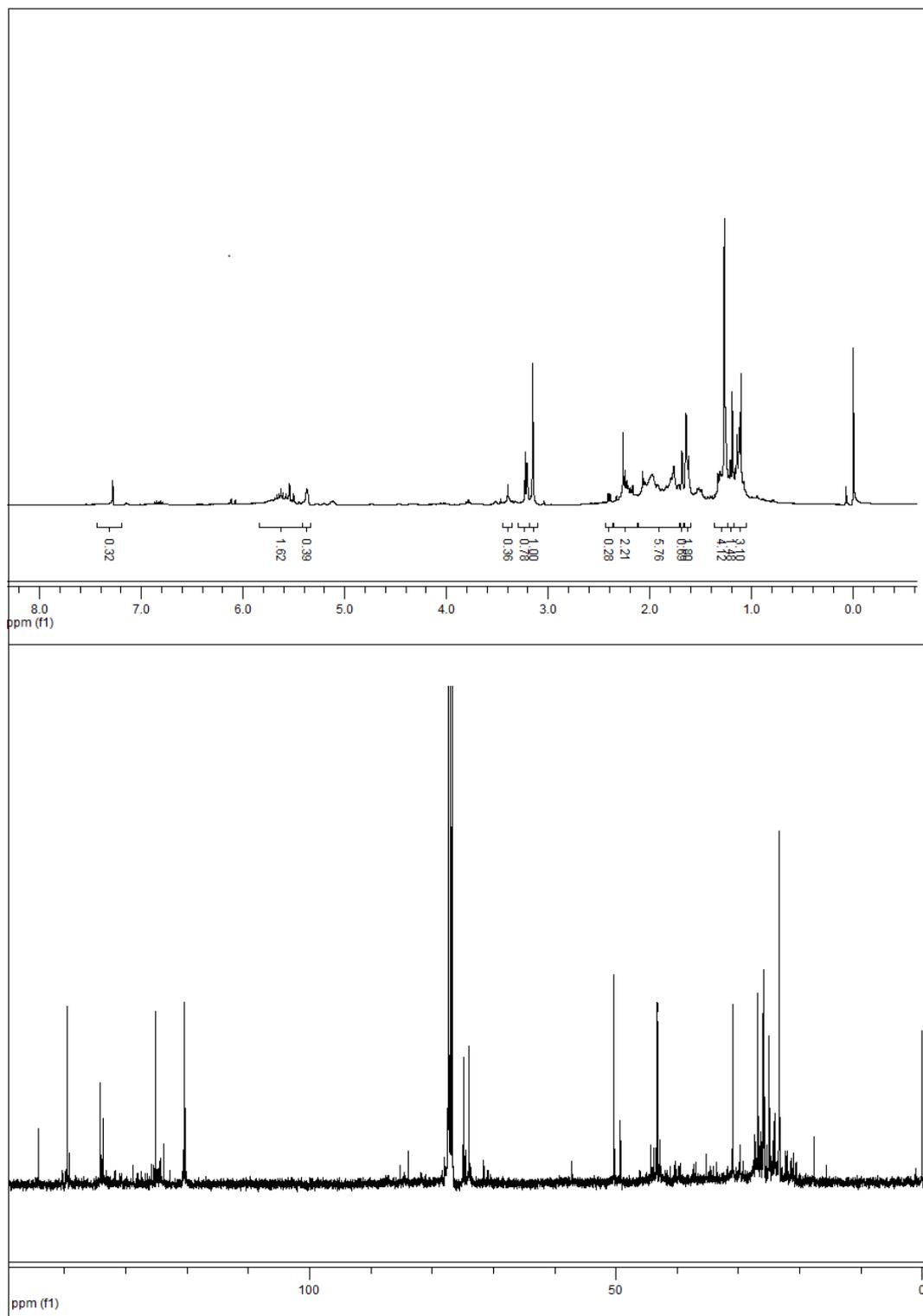


## **Anexo II**

# **Espectros de RMN e de CG/EM dos produtos do Capítulo 4**

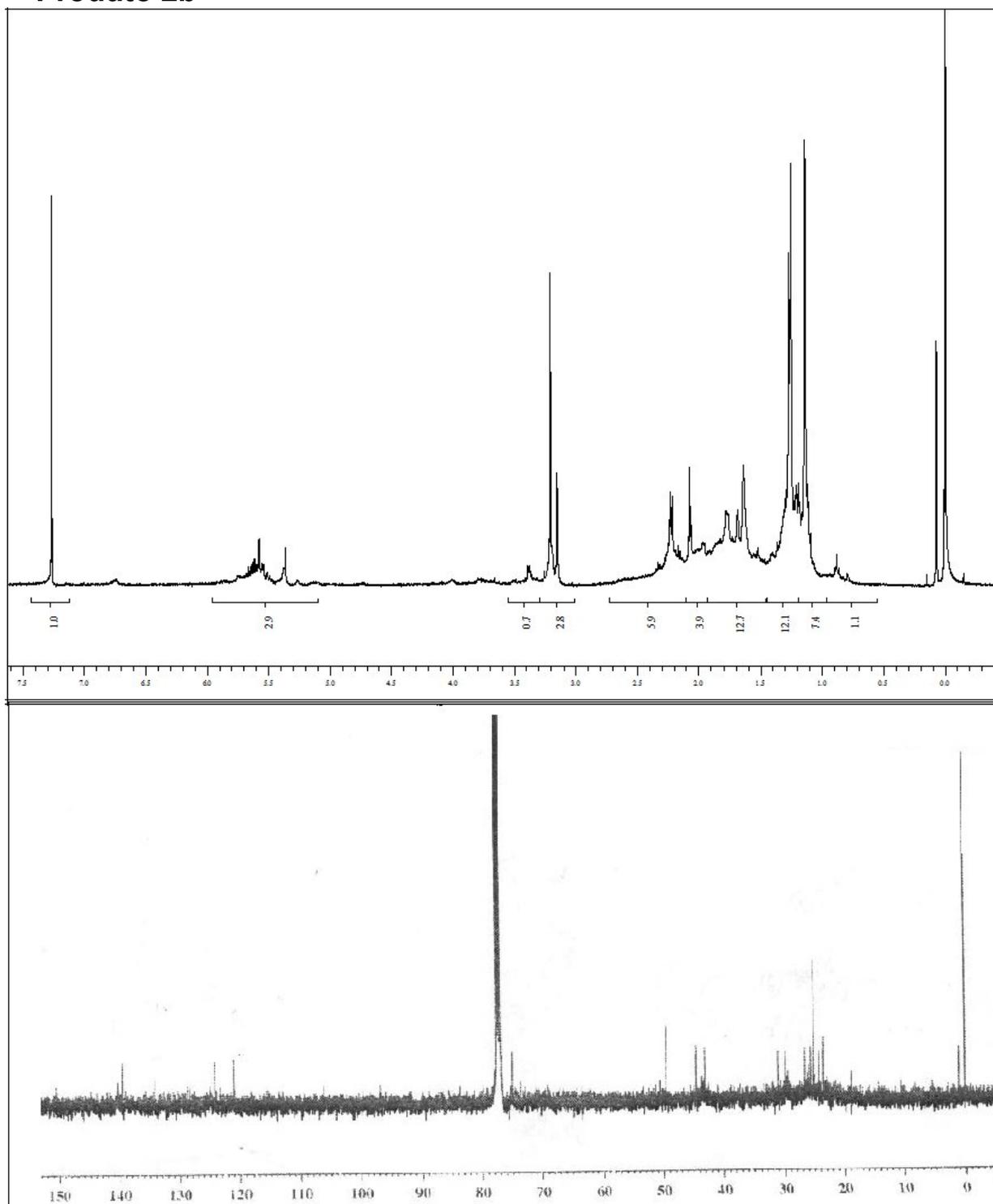
**Espectros de RMN dos dois produtos principais formados utilizando o sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub> em solução aquosa de metanol**

• **Produto 2a**

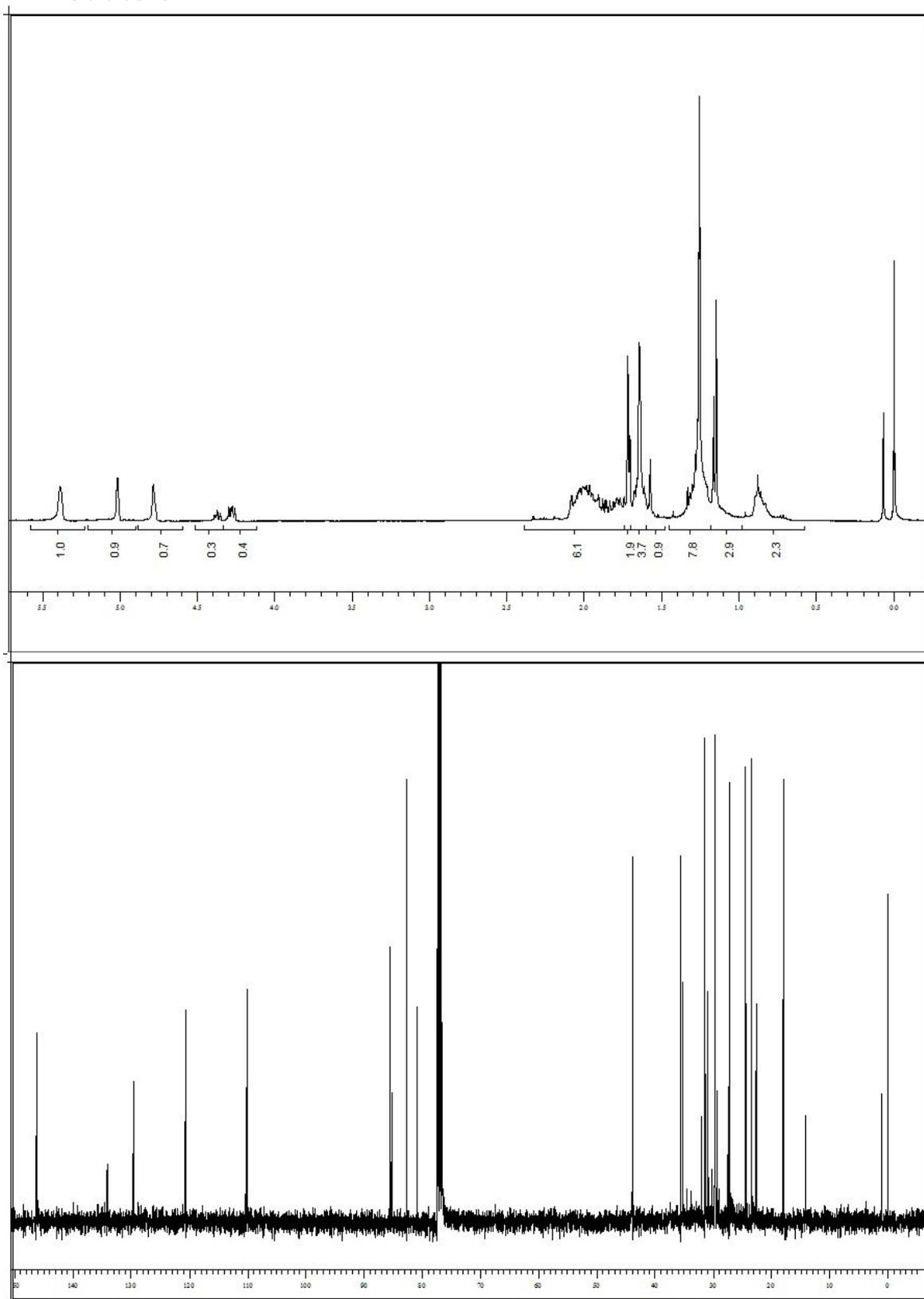


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) e de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

## • Produto 2b

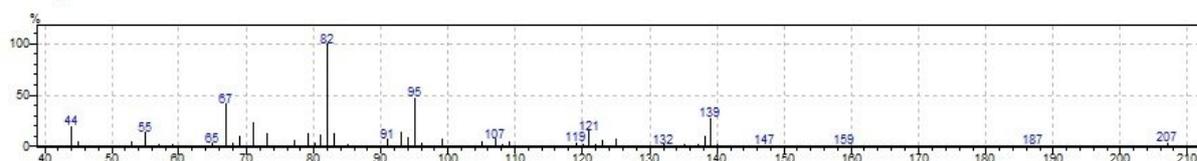
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) e de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

## • Produto 3

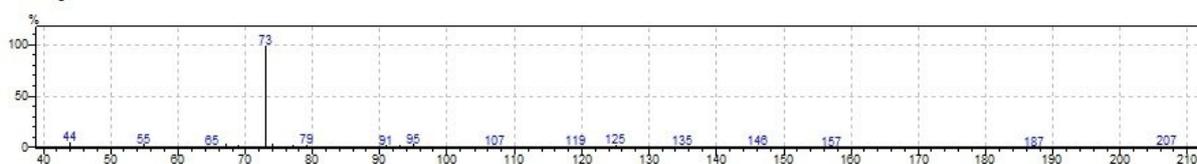
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) e de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

**Espectros de Massas dos dois produtos principais formados utilizando o sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub> em solução aquosa de metanol**

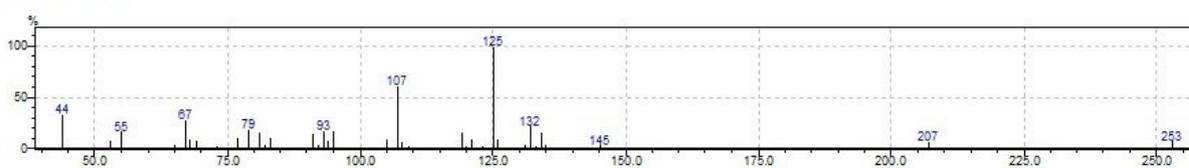
**Composto 2a**



**Composto 2b**



**Composto 3**

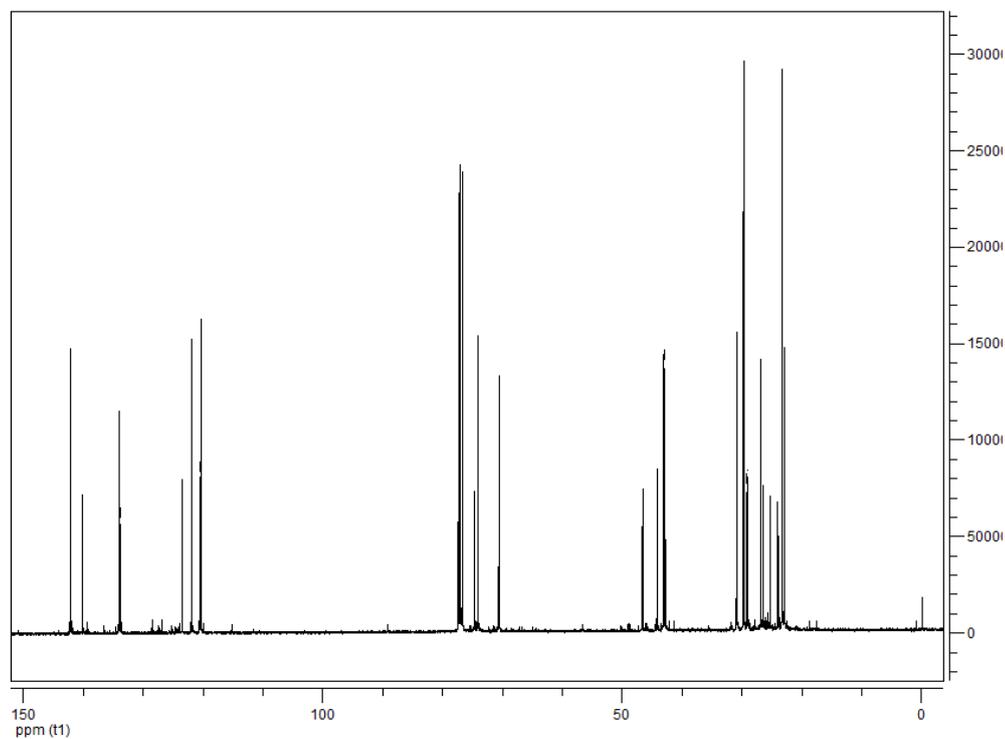
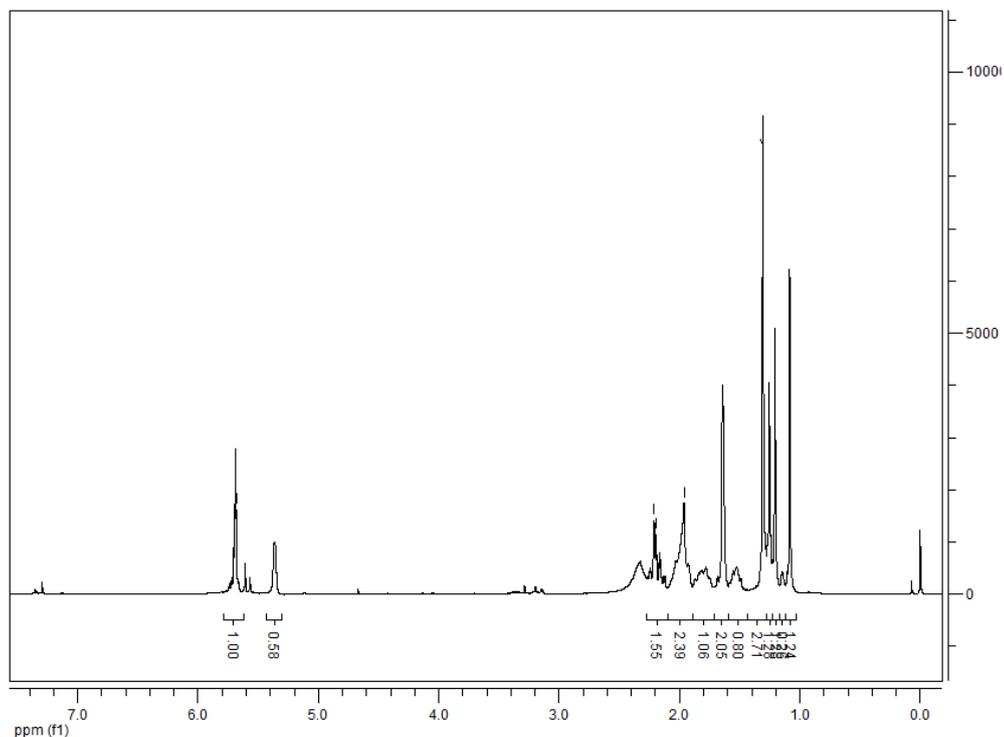


## **Anexo III**

# **Espectros de RMN e de CG/EM dos produtos do Capítulo 5**

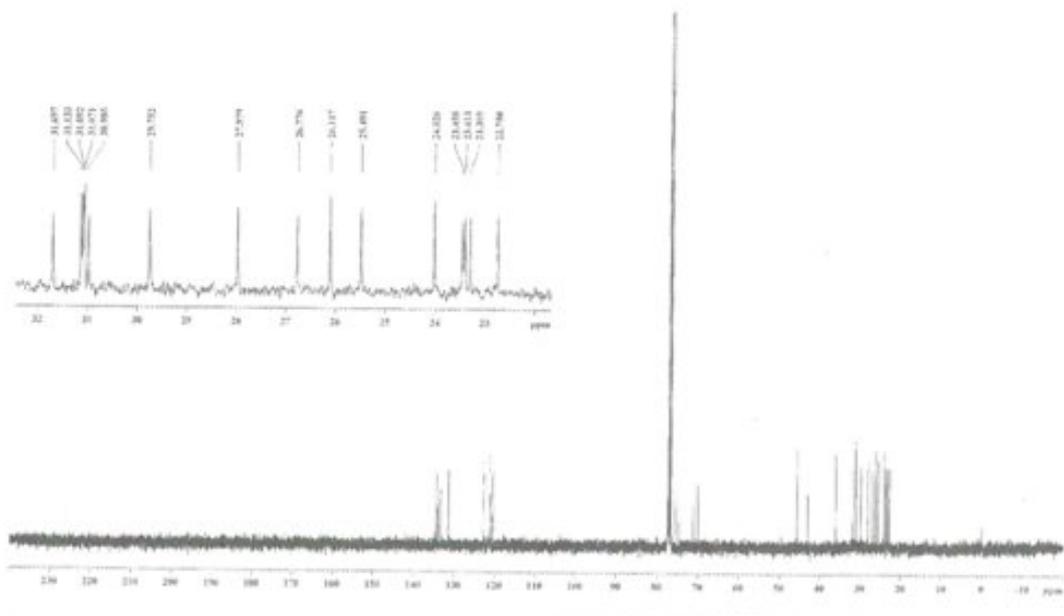
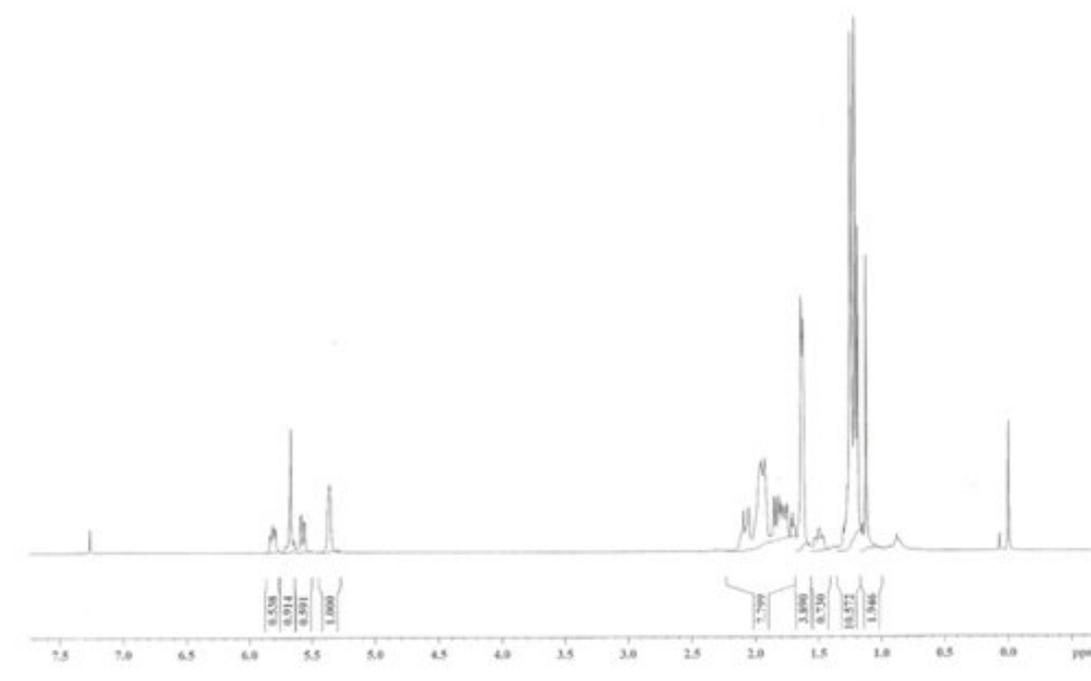
## Espectros de RMN dos três produtos inéditos formados utilizando o sistema tipo “Pd-Solo” em solução de metanol ou de DMA

### • Produto 3:



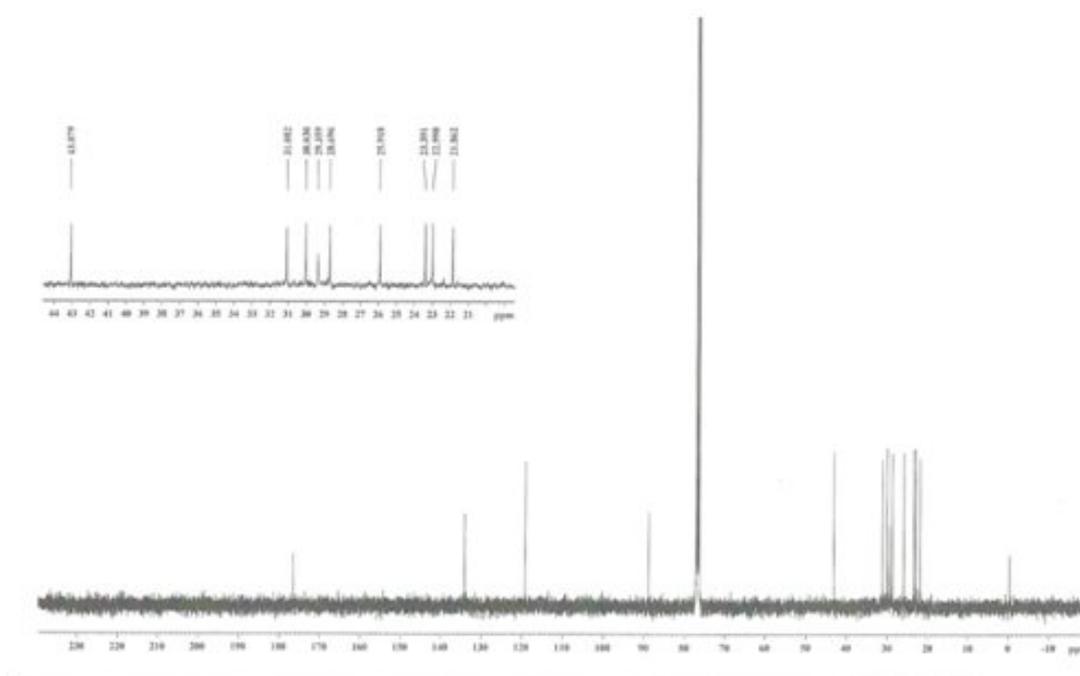
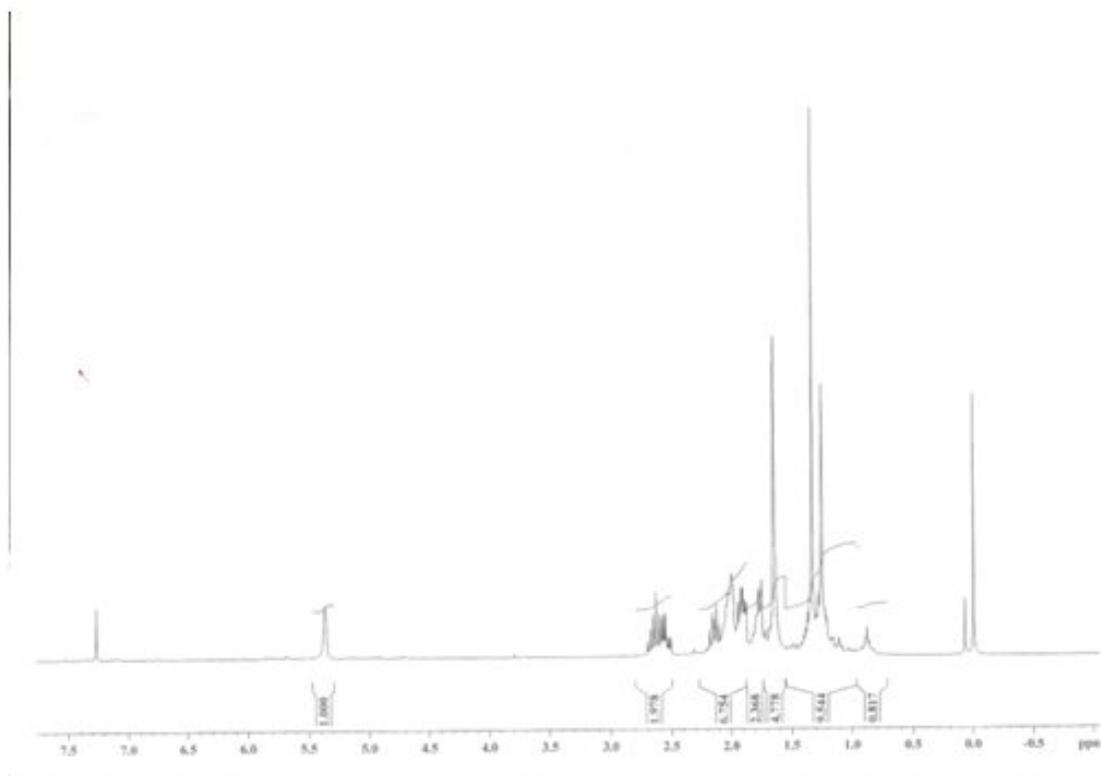
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) e de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

## • Produto 5:



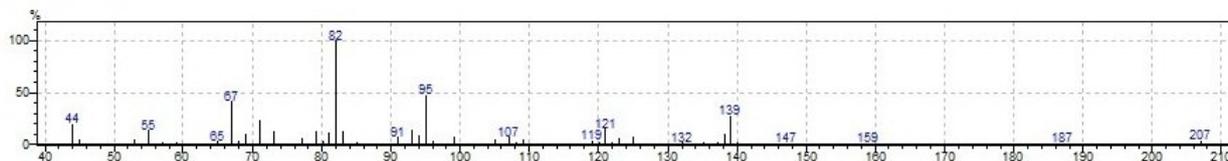
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) e de  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

## • Produto 6:

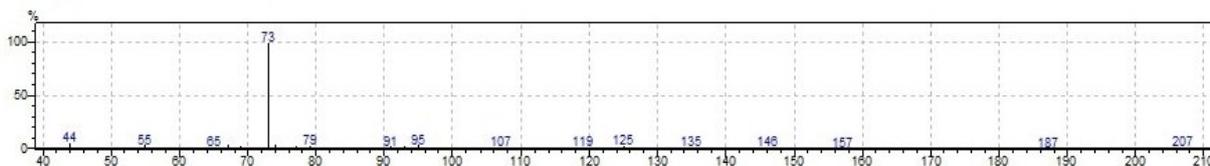
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) e de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

## Espectros de Massas dos produtos principais formados utilizando o sistema tipo "Pd-Solo" em solução de metanol ou de DMA

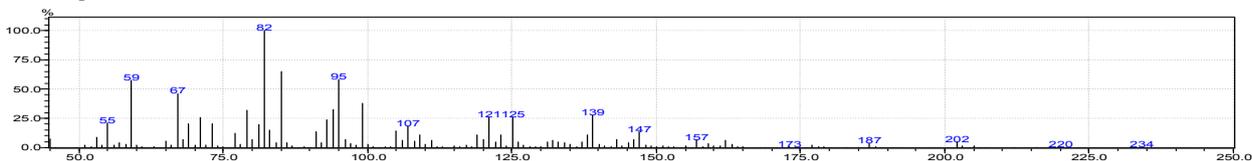
### Composto 2a



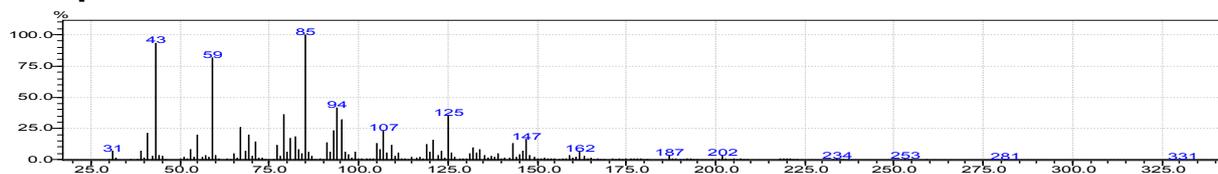
### Composto 2b



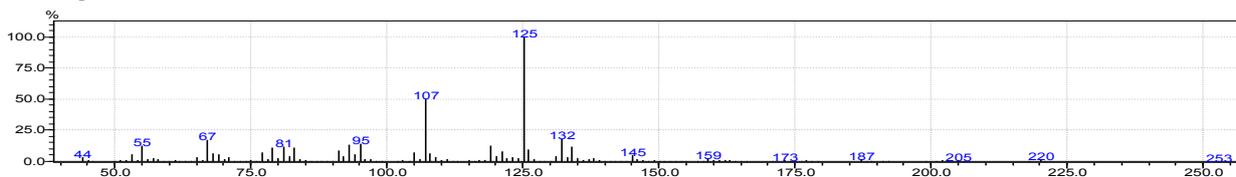
### Composto 3a



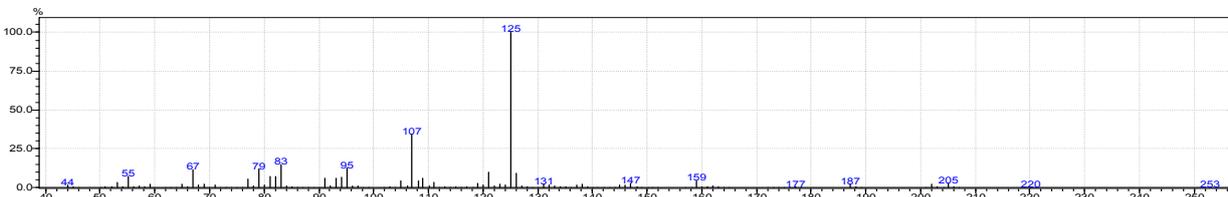
### Composto 3b



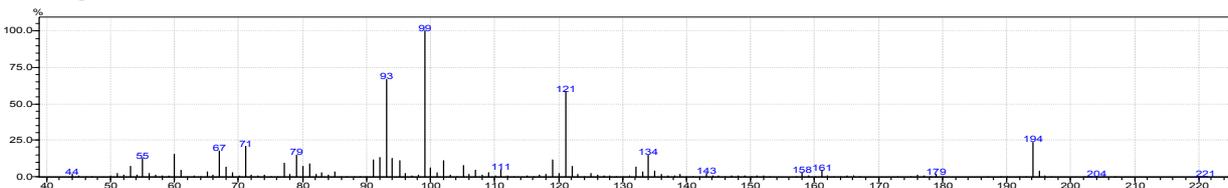
### Composto 4



### Composto 5



### Composto 6



# **Anexo IV**

**Publicações**

---

**Publicações durante o Doutorado com tema da tese:****A- Trabalhos completos e resumos expandidos publicados em anais de congressos:**

- 1- PARREIRA, L. A.; MENINI, L.; GUSEVSKAYA, E. V. *Oxidação do  $\alpha$ -bisabolol utilizando sistemas catalíticos baseados em Pd<sup>2+</sup> e p -benzoquinona.*, Em: 18º Congresso Brasileiro de Catálise, 2015, Porto Seguro-Arraial D`ajuda. Anais do 18º Congresso Brasileiro de Catálise, 2015.
- 2- CUNHA, A. M. ; CAMUZI-CASSIANO, D. ;PARREIRA, L. A. ; MENINI, L. . *Oxidação Catalítica do Bisabolol.* Em: XVII Encontro Latino americano de Iniciação Científica, 2013, São José dos Campos. XVII Encontro Latino americano de Iniciação Científica, 2013.
- 3- AZEVEDO, A. F. N. P. ; GONÇALVES, D. C.; CUNHA, A. M. ; PARREIRA, L. A. ; MENINI, L. *Oxidação do bisabolol em sistema catalítico.* Em: II EBIO - Encontro Anual de Ciências Biológicas, 2014, Alegre/ES. II EBIO - Encontro Anual de Ciências Biológicas, 2014.

**B- Artigos publicados:**

- 1- PARREIRA, L. A.; MENINI, L.; GUSEVSKAYA, E. V. *Palladium catalyzed oxidation of renewable terpenes with molecular oxygen: oxidation of  $\alpha$ -bisabolol under chloride-free conditions.* Catalysis Science & Technology, v. 4, p. 2016-2022, 2014. (Fator de impacto: 5,426)
- 2- PARREIRA, L. A.; DA CUNHA, A. M. ; MENINI, L.; GUSEVSKAYA, E. V. *Palladium catalyzed oxidation of renewable terpenes with molecular oxygen: oxidation of  $\alpha$ -bisabolol under chloride-free nonacidic conditions.* RSC Advances: an international journal to further the chemical sciences, v. 5, p. 56987-56992, 2015. (Fator de impacto: 3,84)
- 3- PARREIRA, L. A.; GONÇALVES, D. C. ; MENINI, L. ; GUSEVSKAYA, E. V. *Aerobic oxidation of naturally occurring  $\alpha$ -bisabolol catalyzed by palladium(II) salts as sole catalysts.* Applied Catalysis A: General, v. 524, p. 126-133, 2016. (Fator de impacto: 4,012)
- 4- PARREIRA, L. A.; AZEVEDO. A. F.; MENINI, L.; GUSEVSKAYA, E. V *Functionalization of the naturally occurring linalool and nerol by the palladium catalyzed oxidation of their trisubstituted olefinic bonds.* Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. Available online 20 July 2016. (Fator de impacto: 3,615)