

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

Augusto Luís Pereira de Meireles

Valorização dos compostos terpênicos via catálise por
heteropoliácidos:

Isomerização de compostos terpênicos e síntese do Florol

Belo Horizonte

2017

UFMG/ICEx/DQ. 1239^a

T. 558^a

Augusto Luís Pereira de Meireles

Valorização dos compostos terpênicos via catálise por
heteropoliácidos:

Isomerização de compostos terpênicos e síntese do Florol

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

Belo Horizonte

2017

M499v
2017
T

Meireles, Augusto Luis Pereira de
Valorização dos compostos terpênicos via catálise
por heteropoliácidos [manuscrito]: isomerização de
compostos terpênicos e síntese do florol / Augusto
Luis Pereira de Meireles. 2017.
[xiii], 78 + [75] f.: il.

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

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

1. Química inorgânica - Teses 2. Catálise - Teses
3. Terpênios - Teses 4. Isomerização - Teses 5.
Química fina - Teses I. Goussevskaia, Elena
Vitalievna, Orientadora II. Rocha, Kelly Alessandra da
Silva, Coorientadora III. Título.

CDU 043

**"Valorização dos Compostos Terpênicos via Catálise por Heteropoliácidos:
Isomerização de Compostos Terpênicos e Síntese do Florol"**

Augusto Luis Pereira de Meireles

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:



Prof. Elena Vitalievna Goussevskaja - Orientadora
UFMG



Prof. Kelly Alessandra da Silva Rocha - Coorientadora
UFOP



Prof. Alzir Azevedo Batista
UFSCAR



Prof. Victor Luis dos Santos Teixeira da Silva
UFRJ



Prof. Fabiano Vargas Pereira
UFMG



Prof. Luciano Andrey Montoro
UFMG

Belo Horizonte, 31 de julho de 2017.

Agradecimentos

À família, minha mãe **Ocidéa**, meu pai **Roberto** e minha irmã **Luísa**, minha madrinha **Wanderléa**, minhas avós **Cenir** e **Luiza**, todos meus primos e tios e ao meu avô **Noé** (*em memória*), pelos bons momentos vividos e pelo apoio durante essa jornada.

À **Elena**, pela orientação, pela dedicação e pelos muitos ensinamentos ao longo desse caminho.

À **Kelly**, pela paciência, cuidado e atenção ao longo desses anos.

Aos colegas do Laboratório de Catálise, **Alexandra**, **Amanda Camargo**, **Amanda Monteiro**, **Artur**, **Carla**, **Fábio**, **Gabriel**, **Kelley**, **Leandro**, **Leroy**, **Maíra**, **Rafaela**, **Rafael**, **Mileny**, **Taciano** e ao Professor **Eduardo Nicolau**.

Aos grandes amigos desta vida, **Ana Clara**, **André**, **Carla**, **Carlos**, **Douglas**, **Fernanda**, **Janaína Veloso**, **Laís**, **Ludilayne**, **Samuel**, **Sílvio**, **Stephanie**, **Victor** e **Willian**, agradeço pelos bons momentos vividos e por saber que pude e posso confiar sempre que precisar com qualquer um de vocês.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	1
1.1.	Catálise.....	1
1.2.	Catalisadores Ácidos.....	5
1.2.1	Heteropoliácidos.....	6
1.3.	Química Fina – Terpenos.....	15
2.	OBJETIVOS GERAIS.....	18
3.	PARTE EXPERIMENTAL.....	19
4.	ISOMERIZAÇÃO DO NEROLIDOL E FARNESOL A α -BISABOLOL.....	21
4.1.	Introdução.....	21
4.2.	Objetivo.....	22
4.3.	Parte experimental.....	23
4.4.	Resultados e discussão.....	23
4.5.	Dados espectroscópicos.....	35
4.5.	Conclusões.....	36
5.	ISOMERIZAÇÃO DO ÓXIDO DE CARIOFILENO.....	38
5.1.	Introdução.....	38
5.2.	Objetivo.....	39
5.3.	Parte experimental.....	39
5.4.	Resultados e discussões.....	40
5.5.	Dados espectroscópicos.....	52
5.6.	Conclusões.....	59
6.	CICLIZAÇÃO DE PRINS PARA A OBTENÇÃO DO FLOROL.....	60
6.1.	Introdução.....	60
6.2.	Objetivo.....	61
6.3.	Parte experimental.....	62

6.4.	Resultados	62
6.5.	Dados espectroscópicos.....	68
6.6.	Conclusões	70
7.	CONCLUSÕES GERAIS	72
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
9.	ANEXOS	1

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-1: Representação esquemática da energética de uma reação. (a) é a reação não catalisada e (b) é a reação catalisada.	1
Figura 1-2: Comparação entre os valores de economia atômica para o processo de oxidação estequiométrica e catalítica de um álcool secundário à sua correspondente cetona.....	3
Figura 1-3: Estruturas dos heteropoliânions dos diferentes tipos de heteropoliácidos.....	7
Figura 1-4: Representação poliédrica da estrutura de Keggin do ânion $[XM_{12}O_{40}]^{x-8}$	7
Figura 1-5: Representação da estrutura primária de Keggin do ânion $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$	8
Figura 1-6: Estruturas primária, secundária e terciária dos heteropoliácidos de Keggin.	9
Figura 1-7: Modelo proposto para os sítios próticos ácidos do $H_3PW_{12}O_{40}.nH_2O$ (Estrutura secundária) [17].	10
Figura 1-8: Área específica do $Cs_xH_{3-x}PW_{12}O_{40}$ em função da substituição dos prótons por cátions Cs.....	12
Figura 1-9: Atividade relativa do $Cs_xH_{3-x}PW_{12}O_{40}$ em função de x na alquilação do 1,3,5-trimetilbenzeno com ciclohexeno [16].	12
Figura 1-10: Faixa de pH dos heteropoliácidos em meio aquoso de acordo com sua porcentagem em massa [22]: (1) $PW_{12}O_{40}^{3-}$, (2) $PMo_{12}O_{40}^{3-}$, (3) $GeMo_{12}O_{40}^{4-}$, (4) $GeW_{12}O_{40}^{4-}$, (5) $P_2W_{18}O_{62}^{6-}$, (6) $SiW_{12}O_{40}^{4-}$, (7) $PMo_{11}O_{39}^{7-}$, (8) $P_2Mo_5O_{23}^{6-}$	13
Figura 1-11: Distribuição do mercado de química fina no Brasil [44, 45].....	15
Figura 4-1: Estereoisômeros do α -bisabolol.	21
Figura 4-2: Isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> do nerolidol.....	22
Figura 4-3: Isômeros do farnesol.....	22
Figura 4-4: Representação esquemática das transformações do nerolidol e farnesol catalisadas por ácido.....	24
Figura 5-1: Óxido de cariofileno (1) e seus possíveis produtos formados pela transformação catalisada por ácidos.....	38

Figura 5-2: Mecanismo proposto para a formação dos produtos (2), (3) e (4) a partir do óxido de cariofileno.....	42
Figura 5-3: Mecanismo proposto para a formação dos produtos (5), (6) e (7) a partir do óxido de cariofileno.....	43
Figura 5-4: Produtos obtidos a partir da isomerização do óxido de cariofileno catalisada por PW/SiO ₂ e CsPW.	44
Figura 5-5: Estrutura do estereoisômero 4a,5b- do óxido de cariofileno e o acetal (12), aduto do óxido de cariofileno com acetona.....	46
Figura 5-6: Um exemplo mostrando as correlações observadas nos espectros bidimensionais.....	53
Figura 5-7: Atribuições de RMN para o produto (2).....	54
Figura 5-8: Atribuições de RMN para o produto (3).....	56
Figura 5-9: Atribuições de RMN para o produto (4).....	57
Figura 5-10: Atribuições de RMN para o produto (7).....	58
Figura 6-1: Reação de ciclização de Prins para a obtenção do Florol (3).	60
Figura 6-2: Representação esquemática do mecanismo da ciclização de Prins para a obtenção do Florol (3).	61
Figura 6-3: Isômeros do Florol (3).	63
Figura 6-4: Possíveis produtos da desidratação do Florol (4).	63
Figura 6-5: Atribuições de RMN para o isômero do produto (3) de menor tempo de retenção no CG.	69
Figura 6-6: Atribuições de RMN para o isômero do produto (3) com maior tempo de retenção no CG.	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-1: Quantidade de subprodutos gerados nos diferentes setores da indústria Química.	3
Tabela 1-2: Constantes de dissociação ácidas dos heteropoliácidos e de ácidos convencionais nos solventes ácido acético e acetona a 25 °C.	10
Tabela 1-3: Propriedades farmacológicas e organolépticas de alguns compostos terpênicos.	16
Tabela 1-4: Classificação dos terpenos mais encontrados na natureza.	16
Tabela 4-1: Isomerização do nerolidol (1) em α -bisabolol (3) e farnesol (2) catalisada por HPW ^a	25
Tabela 4-2: Isomerização do farnesol (2) em α -bisabolol (3) e nerolidol (1) catalisada por HPW ^a	28
Tabela 4-3: Isomerização do nerolidol (1) em α -bisabolol (3) e farnesol (2) catalisada por HPW em diferentes solventes ^a	29
Tabela 4-4: Isomerização do nerolidol (1) à α -bisabolol (3) catalisada por CsPW ou PW/SiO ₂ ^a	32
Tabela 4-5: Isomerização do farnesol (2) em α -bisabolol (3) e nerolidol (1) catalisada por CsPW e PW/SiO ₂ ^a	33
Tabela 4-6: Comparação entre o processo desenvolvido e os processos existentes no mercado	35
Tabela 5-1: Isomerização do óxido de cariofileno (1) catalisada por 20% HPW/SiO ₂ . ^a	41
Tabela 5-2: Isomerização do óxido de cariofileno (1) catalisada por CsPW em soluções de acetona. ^a	46
Tabela 5-3: Isomerização do óxido de cariofileno (1) catalisada por CsPW em soluções de 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF). ^a	48
Tabela 5-4: Isomerização do óxido de cariofileno (1) catalisada por CsPW em soluções de dimetilcarbonato (DMC) e dietilcarbonato (DEC). ^a	51

Tabela 6-1: Ciclização de Prins para a obtenção do Florol (3) catalisada por PW/SiO ₂ em soluções de iso-octano ^a	64
Tabela 6-2: Ciclização de Prins para a obtenção do Florol (3) catalisada por CsPW nos solventes “verdes” ^a	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Espectroscopia de absorção atômica
BET	Teoria de Brunauer, Emmet e Teller
CG	Cromatografia a gás
CG-EM	Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas
COSY	Correlation spectroscopy (espectroscopia de ressonância magnética nuclear bidimensional com correlação de deslocamentos químicos homonucleares)
CsPW	$\text{Cs}_{2,5}\text{H}_{0,5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer (ressonância magnética nuclear de carbono)
DRX	Difração de raios X
EDS	Energy Dispersive Spectroscopy (Espectroscopia de raios-X por dispersão em energia)
FID	Flame ionization detector (detector de ionização de chamas)
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation (correlação de ligações múltiplas heteronucleares)
HMQC	Heteronuclear multiple quantum coherence (ressonância magnética nuclear bidimensional com correlação de deslocamentos químicos heteronucleares)
HPA	Heteropoliácido
HPW	$\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$
ICP/AES	Espectrometria de emissão atômica
m/z	Razão massa carga
M⁺	Íon molecular
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MS	Mass spectrometer (Espectrometria de massas)
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
PW/SiO₂	20% $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$
RMN	Ressonância magnética nuclear
TMS	Tetrametilssilano

TON	<i>Turnover number</i> (número de rotação)
TOF	<i>Turnover frequency</i> (frequência de rotação)
VOC's	Volatile organic compound (compostos orgânicos voláteis)

RESUMO

Os terpenos são encontrados na natureza como os principais constituintes nos óleos essenciais de plantas. Os terpenos naturais e seus derivados sintéticos são muito importantes para as indústrias de perfumes, farmacêuticas e de cosméticos. Muitos terpenóides de alto valor agregado são produzidos industrialmente por meio de transformações de outros compostos terpênicos mais abundantes catalisadas por ácidos.

Os heteropoliácidos (HPAs) da série de Keggin são amplamente conhecidos como catalisadores ácidos verdes e atraentes para muitos processos importantes na Química Fina, devido à sua forte acidez de Brønsted e elevada estabilidade química. Heteropoliácidos suportados podem ser usados como catalisadores heterogêneos em solventes apolares ou de baixa polaridade sem problemas de lixiviação. Por outro lado, para o desenvolvimento de processos catalíticos heterogêneos em solventes polares, nos quais HPAs são altamente solúveis, seus sais insolúveis representam uma excelente alternativa. Em particular, o $\text{Cs}_{2,5}\text{H}_{0,5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (CsPW), um composto com elevada acidez de Brønsted e boa área específica (em torno de $150 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) pode ser usado como catalisador ácido heterogêneo em solventes polares. Até mesmo em sistemas homogêneos, o HPA pode ser recuperado e reciclado sem neutralização por meio de sua precipitação com um solvente apolar.

O heteropoliácido $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ pode ser aplicado como um catalisador homogêneo na síntese do α -bisabolol, um composto de alto valor e que possui uma alta demanda nas indústrias de fragrâncias, cosméticos e farmacêuticas. Em soluções de acetona, o α -bisabolol pode ser obtido com 55-60% de rendimento a partir do nerolidol e com 60-70% de rendimento a partir do farnesol com total conversão do substrato. Pelo método de síntese proposto é possível obter o α -bisabolol livre da presença de farnesol, que é considerado um agente alergênico e deve ser evitado nos produtos nos quais o α -bisabolol é aplicado comercialmente. Os principais subprodutos desse processo são o α -bisaboleno e o β -bisaboleno, compostos também com aplicações comerciais. O catalisador demonstra altos *turnover numbers* e opera em condições brandas, próximas às condições ambientes.

A isomerização do óxido de cariofileno, um dos compostos sesquiterpênicos mais amplamente encontrado em uma grande variedade de óleos essenciais, catalisada pelo sal de céσιο do heteropoliácido fosfotungstato, $\text{Cs}_{2,5}\text{H}_{0,5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, leva à formação de

compostos sesquiterpênicos oxigenados policíclicos com estrutura do clovano. O cloven-9-ol e o clovan-2,9-diol podem ser obtidos com uma seletividade conjunta de até 80% ou uma seletividade individual de até 60% para cada (sob diferentes condições de reação). O processo é ambientalmente benigno e utiliza os solventes orgânicos verdes: dimetilcarbonato, dietilcarbonato e 2-metiltetrahidrofurano. As reações ocorrem sob condições próximas a ambiente na presença de pequenas quantidades de catalisador e não apresentam problemas de lixiviação. O catalisador sólido pode ser removido do meio reacional através de uma simples centrifugação e os pontos de ebulição relativamente baixos dos solventes permitem sua fácil separação dos produtos por simples destilação.

O Florol é um composto não natural utilizado na indústria como uma mistura racêmica de seus diastereoisômeros em um grande número de formulações de fragrâncias conferindo um aroma floral sem alterar as propriedades do perfume. O Florol pode ser sintetizado utilizando os catalisadores 20% $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ e o $\text{Cs}_{2,5}\text{H}_{0,5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ em sistemas heterogêneos com rendimentos de 70-80% e elevados valores de TON. O processo pode ser realizado utilizando os solventes orgânicos verdes não tóxicos e biodegradáveis, tais como o dimetilcarbonato, dietilcarbonato e 2-metiltetrahidrofurano. As reações ocorrem na presença de pequenas quantidades de catalisador e não apresentam problemas de lixiviação. O CsPW pode ser removido do meio reacional através de uma simples centrifugação e reutilizado.

Palavras chave: catálise, compostos terpênicos, heteropoliácidos, isomerização, α -bisabolol, óxido de cariofileno, Florol.

ABSTRACT

Terpenes are found in nature in essential oils of plant materials, often as main constituents. Terpenes and their synthetic derivatives represent an important renewable feedstock for perfumery, pharmaceutical and cosmetic industries. Various useful terpenoid products are industrially produced through the acid catalyzed transformations of more abundant terpenes.

Heteropoly acids (HPAs) of the Keggin series are widely recognized as attractive acid catalysts for the green synthesis of many fine and specialty chemicals for important processes in fine chemistry due to the strong Brønsted acidity and high chemical stability. Supported HPAs can be used as heterogeneous catalysts in non-polar and weakly polar media without leaching problems. On the other hand, for heterogeneous catalysis in polar solvents, where HPAs are highly soluble, their insoluble acidic salts represent excellent alternative. In particular, $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (CsPW), a compound with strong Brønsted acidity and large surface area, can be used as a heterogeneous acid catalyst in polar media. Even from homogeneous systems HPAs can be recovered and recycled without neutralization by precipitating with a non-polar solvent.

The $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ is a homogeneous catalyst for the synthesis of α -bisabolol, a high-priced and highly demanded ingredient for the fragrance, cosmetic and pharmaceutical industries, starting from more abundant biomass-based sesquiterpenic alcohols. In acetone solutions, α -bisabolol can be obtained in 55–60% yields from nerolidol and 60–70% yields from farnesol at complete substrate conversions. α -bisabolol synthesized by this method contains no farnesol, which is a potentially allergenic compound and should be avoided in the commercially used α -bisabolol. The catalyst shows high turnover numbers and operates under mild nearly ambient conditions.

The isomerization of caryophyllene oxide, one of the most widespread sesquiterpenes found in various essential oils, catalyzed by the acidic Cs salt of tungstophosphoric heteropoly acid, $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, gives much rarer polycyclic oxygenated sesquiterpenes with a clovane structure. Cloven-9-ol and clovan-2,9-diol can be obtained with up to 80% combined selectivity and 60% individual selectivity each (under different reaction conditions). The process is environmentally benign and can be performed

not only in conventional solvents such as 1,2-dichloroethane and acetone but also in eco-friendly “green” organic solvents such as dimethylcarbonate, diethylcarbonate and 2-methyltetrahydrofuran. The reactions occur under ambient conditions at low catalyst loadings without catalyst leaching. The solid catalyst can be simply centrifuged from the reaction mixture.

Florol is a non-natural, floral odorant handled in the industry as a racemic diastereoisomeric mixture which can be used in a large number of fragrances and formulations conferring floral scents without changing the olfactory character of the perfume. In this work, Florol was synthesized using 20% $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ and $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ as heterogeneous catalysts with 70-80% yield and high turnover numbers (TON). The process can be performed in environment-friendly “green” organic solvents, such as dimethylcarbonate, diethylcarbonate and 2-methyltetrahydrofuran. The reactions occur with small catalyst amounts without leaching problems. The CsPW can be removed by simple centrifugation, and then reutilized.

Key words: catalysis, terpenic compounds, heteropoly acids, isomerization, α -bisabolol, caryophyllene oxide, Florol.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Catálise

No século XIX, Jonh Jacobs Berzelius introduziu o conceito de catálise para explicar o aumento da velocidade de uma reação química na presença de certas substâncias. Atualmente, catálise pode ser definida como um 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 no processo (Figura 1-1). O efeito do catalisador é cinético e durante a reação, essa substância interage com os reagentes gerando compostos intermediários que facilitam a transformação dos reagentes em produtos por meio de etapas que compõem um ciclo catalítico [1].

O ciclo catalítico é composto por uma sequência de reações nas quais os reagentes são consumidos levando à formação dos produtos, com a espécie catalítica regenerada ao final do ciclo [1].

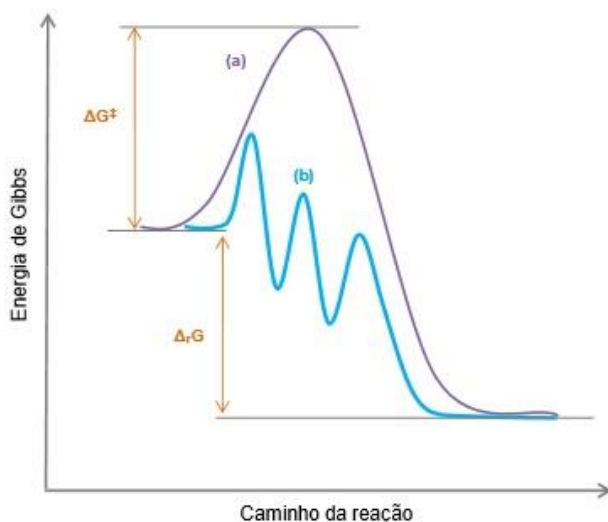


Figura 1-1: Representação esquemática da energética de uma reação. (a) é a reação não catalisada e (b) é a reação catalisada.

Os processos industriais, principalmente os que envolvem o setor químico, estão constantemente se adaptando às mudanças e exigências de mercado, por meio do desenvolvimento de novas tecnologias mais eficientes e que causam menores impactos ambientais. Dessa forma, o emprego de catalisadores nesses processos permite a síntese

seletiva de compostos químicos e possibilita que esses novos processos químicos sejam mais limpos e eficientes.

Mais de 80% dos produtos químicos manufaturados são obtidos por meio de processos que requerem o uso de um catalisador em pelo menos uma das etapas de sua produção. Como exemplos desses processos catalíticos de grande importância tem-se a produção de combustíveis, como a gasolina e o diesel, de plásticos, de fertilizantes, de fragrâncias e de *commodities*. As *commodities* podem ser definidas como substâncias produzidas em larga escala a um preço relativamente baixo, tais como o ácido sulfúrico e o ácido acético [2].

Na indústria química, o emprego dos catalisadores possibilita inúmeras vantagens, tais como a redução do tempo das reações termodinamicamente favoráveis, uma vez que se atinge mais rapidamente o equilíbrio reacional; a realização das reações em condições mais brandas de temperatura e pressão, o que, em um processo industrial, pode resultar em uma grande economia de energia; aumento na seletividade dos produtos de interesse e diminuição ou, até mesmo, eliminação de rejeitos ou produtos indesejados [3].

Esse último aspecto está relacionado com o conceito de economia atômica que pode ser entendido como a razão entre as massas moleculares dos produtos de interesse e a soma total das massas moleculares de todos os produtos formados, levando-se em conta a estequiometria da reação [3].

Um exemplo pode ser visto na Figura 1-2, em que a massa molecular do produto de interesse é 156. No processo não catalisado é formado 3 mol desse produto, mas tem-se a formação de dois subprodutos, 1 mol de $\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3$ e 6 mol de H_2O . A economia atômica para esse processo será 3 vezes a massa molecular do produto de interesse ($3 \times 156 = 468$) dividida pela soma das massas moleculares de todos os produtos formados ao final do processo, considerando sua estequiometria [$(3 \times 156) + (392) + (6 \times 18) = 968$] e multiplicando por 100 para obter a economia atômica em porcentagem, nesse caso, de 48%. Enquanto ao final do processo catalisado, obtém-se um mol do produto de interesse e como subproduto 1 mol de H_2O . Dessa forma, a economia atômica para o processo catalisado será de $[156/(156 + 18)] \times 100 = 90\%$, sendo que o único subproduto gerado no processo catalisado é a água.

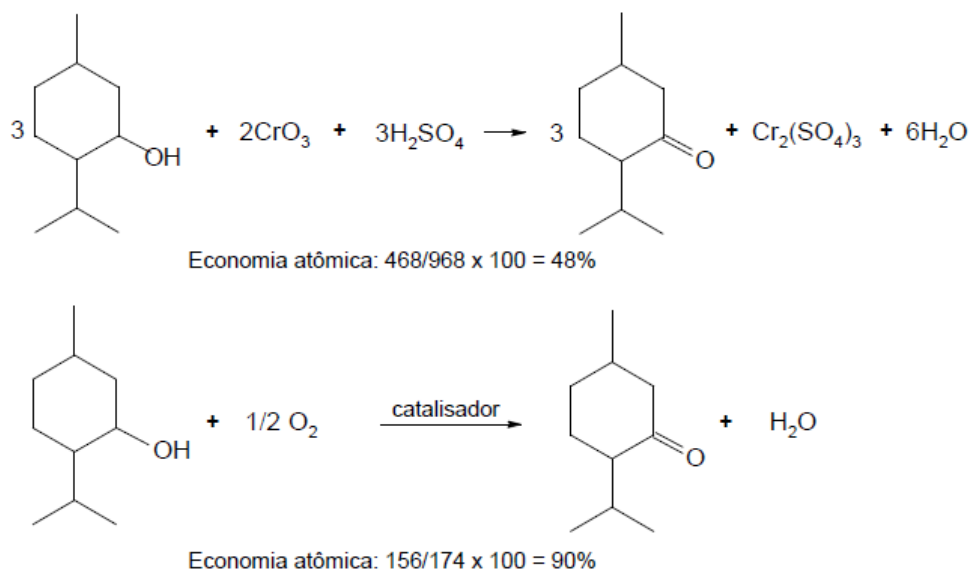


Figura 1-2: Comparação entre os valores de economia atômica para o processo de oxidação estequiométrica e catalítica de um álcool secundário à sua correspondente cetona.

Dessa forma, a economia atômica nos processos catalíticos acarreta em um melhor aproveitamento dos reagentes, permitindo obter os produtos desejados com geração mínima de subprodutos que em alguns casos podem ser tóxicos e poluentes para o meio ambiente [2, 4, 5].

Os segmentos industriais que envolvem processos químicos geram diferentes quantidades de subprodutos e resíduos, conforme os dados apresentados na Tabela 1-1. É possível notar que as indústrias que trabalham nos setores de química fina e de síntese de fármacos são as que mais contribuem para a geração de resíduos e subprodutos. Isso se deve a maior complexidade das estruturas desses compostos e o elevado grau de pureza que eles possuem o que torna necessário um maior número de etapas nesses processos [2].

Tabela 1-1: Quantidade de subprodutos gerados nos diferentes setores da indústria Química.

Segmento industrial	Toneladas obtidas de cada produto	kg de subprodutos gerados / kg de produtos obtidos
Produtos básicos	de 10^4 a 10^6	de < 1 a 5
Química fina	de 10^2 a 10^4	de 5 a < 50
Produtos farmacêuticos	de 10 a 10^3	de 25 a < 100

O catalisador de um processo deve ser ativo, seletivo, estável nas condições de reação e resistir a um grande número de ciclos catalíticos. A atividade catalítica pode ser representada pelo número de rotações (TON – *turnover number*), que pode ser determinado pelo número de mols de substrato convertido por mol do componente ativo do catalisador utilizado durante o processo. A velocidade da ação catalítica pode ser expressa pela frequência de rotação (TOF – *turnover frequency*), que pode ser definida como a quantidade de mols de substrato convertido em um determinado tempo dividido pela quantidade de mols do componente ativo do catalisador e é expressa em (unidade de tempo)⁻¹ [3].

Os processos catalíticos podem ser classificados de acordo com a fase em que se encontram os reagentes e os catalisadores. O processo será homogêneo se o catalisador e os reagentes se encontram na mesma fase, e heterogêneo, se o catalisador está presente em fase diferente dos reagentes. A maioria dos exemplos de catálise homogênea é representada pelas reações que ocorrem em fase líquida, ou seja, reagentes e catalisador representam uma única fase da mistura líquida reacional. Enquanto na catálise heterogênea, os exemplos mais comuns são aqueles em que o catalisador é sólido e os reagentes encontram-se na fase líquida ou gasosa [2].

O processo homogêneo apresenta uma maior disponibilidade dos sítios catalíticos, visto que o catalisador encontra-se solubilizado no meio reacional. Esse fato resulta em uma maior atividade catalítica se comparada a sistemas heterogêneos. No entanto, a grande desvantagem da catálise homogênea está na dificuldade de realizar a separação do catalisador do meio reacional [3].

O processo heterogêneo tem como principal vantagem a facilidade de separar os produtos do catalisador, pois esses se encontram em diferentes fases, tornando a recuperação do catalisador a partir do meio reacional mais simples. Em geral, os catalisadores heterogêneos são sólidos resistentes a temperaturas elevadas e suportam condições operacionais mais drásticas, o que os tornam atrativos para os processos industriais, onde são amplamente empregados. As principais desvantagens no emprego da catálise heterogênea estão relacionadas à baixa disponibilidade dos sítios ativos no catalisador e a problemas difusionais na superfície do sólido, que dificultam a adsorção dos reagentes e a dessorção dos produtos [6].

A maioria dos catalisadores heterogêneos é preparada pela impregnação de um componente cataliticamente ativo (metal, óxido metálico, ácido) a um sólido poroso com alta área específica, chamado suporte. Estes materiais são chamados catalisadores suportados [6].

A sílica gel apresenta uma boa área específica e é amplamente empregada como suporte para a síntese de catalisadores heterogêneos. Em um catalisador heterogêneo típico, no qual o suporte é a sílica, o componente ativo está altamente disperso em sua superfície o que resulta em um grande número de sítios ativos acessíveis para os reagentes [6].

Dentro de uma grande variedade de catalisadores, existem aqueles que apresentam sua atividade catalítica devido às suas propriedades ácidas.

1.2. Catalisadores Ácidos

A catálise por ácidos pode ser considerada como uma área importante dentro da catálise, pois os catalisadores ácidos são empregados em uma série de reações, tais como: isomerização, acetoxilação, hidratação, alcoxilação, ciclização, entre outras. Apesar de ser amplamente empregada pela indústria química, a catálise por ácidos é basicamente limitada à utilização de ácidos minerais tradicionais (H_2SO_4 , HCl, HF, entre outros), frequentemente tóxicos e perigosos, que acarretam uma série de problemas ambientais e operacionais [7, 8].

A utilização desses catalisadores ácidos requer, após o término da reação e antes do isolamento da mistura reacional, uma etapa adicional no processo para a destruição do par ácido-base formado entre catalisador e produto. Essa etapa normalmente conduz a inativação completa do catalisador, tornando impossível sua reutilização, além da produção de resíduos indesejados, como sais inorgânicos dissolvidos no meio reacional [9]. Outros problemas associados à utilização de ácidos minerais como catalisadores são a corrosão dos reatores e a formação de subprodutos clorados ou sulfonados indesejados, resultando em processos com baixa seletividade.

Dessa forma, é de extremo interesse e importância o desenvolvimento de novos processos utilizando catalisadores ácidos ambientalmente corretos, de preferência sólidos, para tornar mais fácil a etapa de recuperação do catalisador, a operação em reatores contínuos, a reativação e a sua reutilização. Esses sólidos devem possuir muitos sítios

ácidos, alta estabilidade para resistir às condições operacionais e poros com dimensões adequadas [10].

Os sítios catalíticos na superfície dos sólidos podem apresentar características ácidas de Brønsted-Lowry, Lewis ou uma combinação dos dois. A atividade catalítica é frequentemente relacionada à força ácida desses sítios, ou seja, quanto mais forte, mais ativo será o material [10]. Existem diferentes tipos de sólidos ácidos, como os óxidos metálicos, zeólitas, peneiras moleculares, óxidos mistos e os heteropoliácidos.

1.2.1 Heteropoliácidos

Os heteropoliácidos (HPAs) são compostos que apresentam ânions polioxometalatos, que consistem em clusters contendo metal-oxigênio [11]. O primeiro composto polioxometalato foi sintetizado por Berzelius em 1826, que obteve um precipitado amarelo correspondente ao molibdofosfato de amônio ((NH₄)₃[PMo₁₂O₄₀]) por meio da reação do molibdato de amônio ((NH₄)₂MoO₄) com o ácido fosfórico, segundo a equação abaixo [12]:



Os polioxometalatos, em geral, são preparados via acidificação de uma solução aquosa contendo um sal do heteroelemento, por exemplo, P, Si, Ge, As e um oxianion do metal, geralmente Mo, W, V e Co. Esses compostos podem ser isolados via resina de troca iônica ou combinação de diferentes contra-cátions, como metais alcalinos, amônio ou tetraalquilamônio [12].

Eles possuem a fórmula geral [X_xM_mO_y]^{q-} (x ≤ m), em que *M* é um íon metálico, *x* é o estado de oxidação deste íon e *X* um heteroátomo (também chamado de átomo central quando localizado no centro do poliânion). Usualmente utiliza-se Mo(VI) ou W(VI) como íon *M*, e menos frequente V(V) ou Nb(V). Um grande número de íons pode ser usado como heteroátomo, tais como P(V), As(V), Si(IV), Ge(IV), B(III), entre outros [12, 13].

Existem várias classes de heteropoliácidos com diferentes composições e estruturas, tais como HPAs de Anderson, de Dawson e de Lindqvist (Figura 1-3). Dentre as várias classes de heteropoliácidos os que possuem maior importância para a catálise são os da série de Keggin que tiveram sua estrutura elucidada por J. F. Keggin em 1933. Os HPAs

dessa série possuem um procedimento de síntese mais simples, propriedades físico-químicas e estruturas melhor determinadas e são termicamente mais estáveis [8, 12, 14].

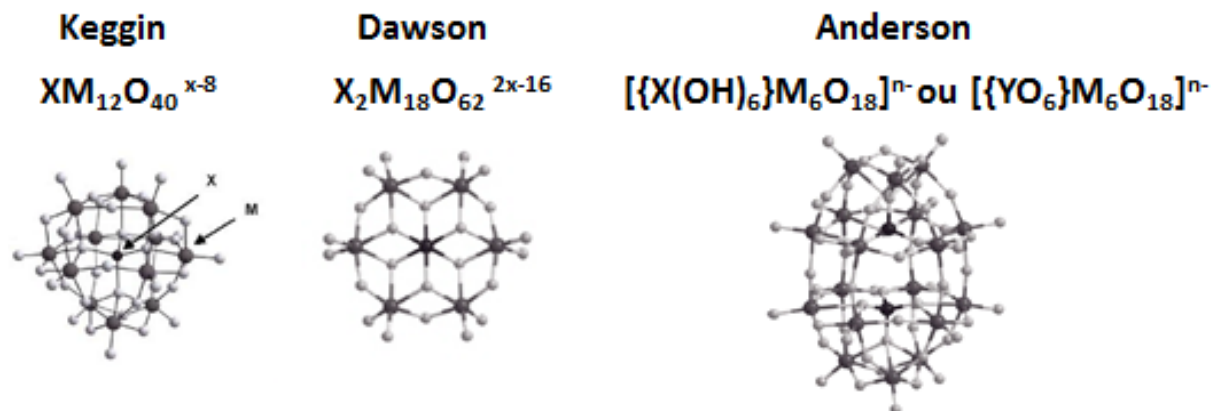


Figura 1-3: Estruturas dos heteropoliânions dos diferentes tipos de heteropoliácidos.

A fórmula geral do heteropoliânion da série de Keggin é $[\text{XM}_{12}\text{O}_{40}]^{x-8} \cdot n\text{H}_2\text{O}$, onde X é o átomo central (Si^{4+} , P^{5+} , etc), x é o seu estado de oxidação, M é um íon metálico (Mo^{6+} , W^{6+} , V^{5+} , etc) e n é o número de moléculas de água de hidratação (Figura 1-4).

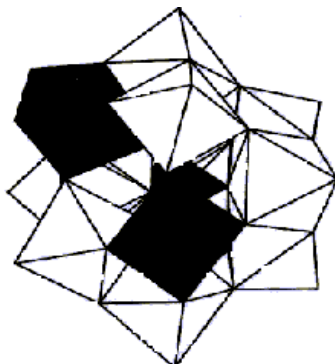


Figura 1-4: Representação poliédrica da estrutura de Keggin do ânion $[\text{XM}_{12}\text{O}_{40}]^{x-8}$.

Heteropoliácidos da série de Keggin como, por exemplo, o $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ e o $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \cdot n\text{H}_2\text{O}$, contêm heteropoliânions com estrutura formada por um tetraedro central (PO_4) cercado por 12 octaedros (WO_6 ou MoO_6) compartilhados pelos vértices e pelas arestas. Os octaedros são arranjados em quatro unidades M_3O_{13} , denominadas por tríades. Cada uma das tríades é formada por três octaedros compartilhados pelas arestas e tendo um átomo de oxigênio em comum, o qual também é compartilhado com o tetraedro central PO_4 . A estrutura completa do ânion representada na Figura 1-5 apresenta 40 átomos de oxigênio divididos em quatro tipos: 12 terminais do tipo $\text{M}=\text{O}$, 12 ligados de forma

angular pelas arestas M-O-M, 12 ligados pelos vértices M-O-M compartilhados pelos octaedros dentro da tríade M_3O_{13} e quatro internos do tipo P-O-M [12, 13].

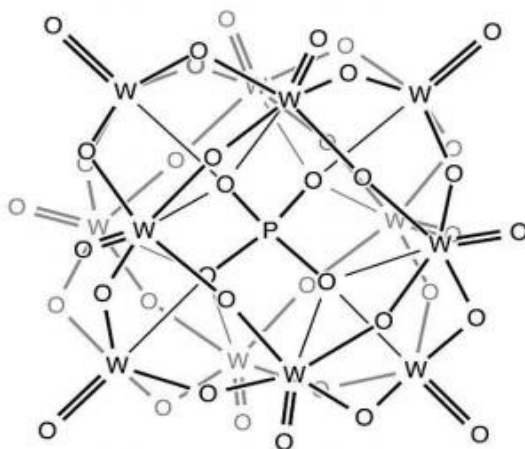


Figura 1-5: Representação da estrutura primária de Keggin do ânion $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$.

A estrutura dos heteropoliácidos de Keggin pode ser dividida em estrutura primária, secundária e terciária. A estrutura primária corresponde ao heteropoliânion e é da ordem de 1 nm (Figura 1-5). A estrutura secundária corresponde à célula unitária dos heteropoliânions com os prótons ou cátions e a água de cristalização. A quantidade de água de hidratação influencia na estrutura cristalina, como exemplo, podemos considerar o $H_3PW_{12}O_{40} \cdot nH_2O$, quando $n = 6$ a estrutura será cúbica, quando $n = 14$ será triclínica e quando $n = 21$ será ortorrômbica. Na estrutura terciária, tem-se os nanocristalitos na ordem de 10 nm a partir dos quais se determina a área específica, a estrutura do poro e a distribuição dos prótons nesse material (Figura 1-6). A estrutura de Keggin apresenta volume molecular de aproximadamente 685 \AA^3 e densidade de $5,6 \text{ g.cm}^{-3}$ [15].

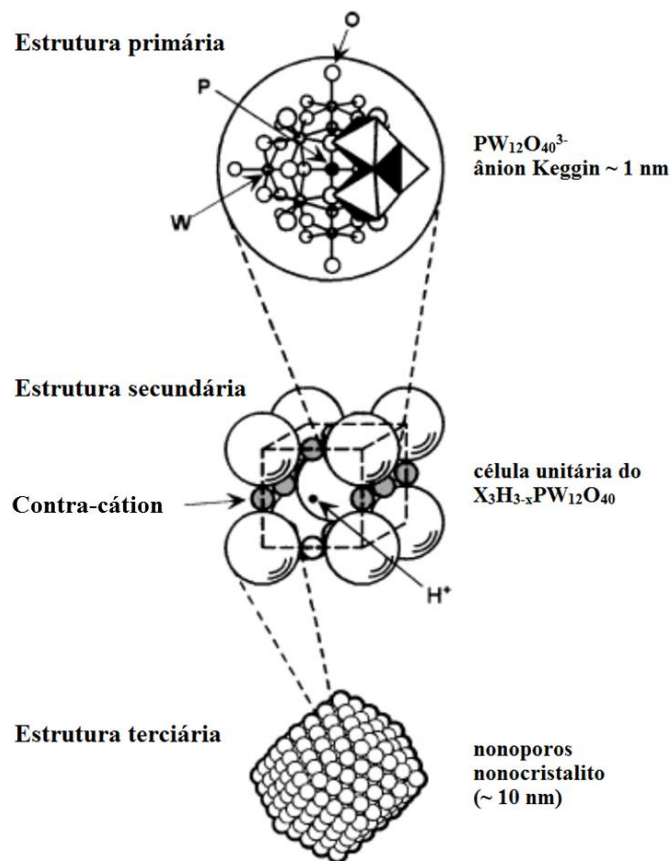


Figura 1-6: Estruturas primária, secundária e terciária dos heteropoliácidos de Keggin.

Estudos de espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear (RMN) de sólidos revelam que existem três tipos de sítios de prótons ácidos para os HPAs. Conforme apresentado na Figura 1-7, em (a) os prótons H^+ ácidos estão ligados diretamente ao oxigênio periférico do heteropoliânions, (b) os íons hidrônios H_3O^+ ou (c) os dímeros dos íons hidrônios $H_5O_2^+$, ou também conhecidos como prótons hidratados, que interagem fracamente com os heteropoliânions via ligação de hidrogênio e apresentam maior mobilidade que os outros dois tipos de prótons [16].

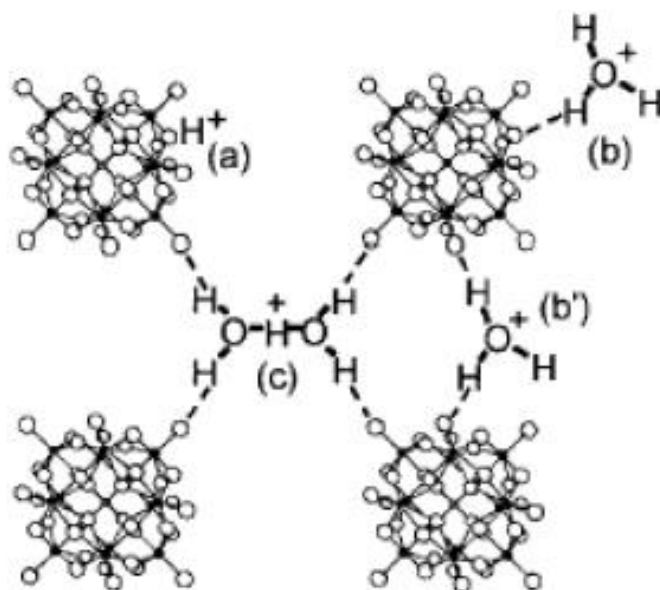


Figura 1-7: Modelo proposto para os sítios próticos ácidos do $H_3PW_{12}O_{40} \cdot nH_2O$ (Estrutura secundária) [17].

Uma grande vantagem desses compostos é a sua elevada força ácida. Os HPAs são ácidos de Brønsted mais fortes que os convencionais, tais como H_2SO_4 , HCl , $HClO_4$, conforme os valores de pKas em ácido acético e acetona descritos na Tabela 1-2 [12, 14]. A força ácida dos HPAs é fortemente influenciada pela sua composição, de acordo com a seguinte ordem: $PW > SiW \geq PMo > SiMo$.

Tabela 1-2: Constantes de dissociação ácidas dos heteropoliácidos e de ácidos convencionais nos solventes ácido acético e acetona a 25 °C.

Ácido	CH ₃ COOH		CH ₃ COCH ₃	
	pKa ₁	pKa ₁	pKa ₂	pKa ₃
H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	4,70	1,60	3,00	4,00
H ₃ SiW ₁₂ O ₄₀	4,87	2,00	3,60	5,30
H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	4,97	2,00	3,62	5,30
H ₃ SiMo ₁₂ O ₄₁	4,95	2,10	3,90	5,90
HClO ₄	4,87	-	-	-
HBr	5,60	-	-	-
H ₂ SO ₄	7,00	6,60	-	-
HCl	8,40	4,30	-	-

Convém mencionar ainda que os heteropoliácidos sólidos são mais ácidos se comparados com os ácidos sólidos convencionais como $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$, $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{SiO}_2$ e zeólitas HX e HY. Além disso, seu uso nos processos químicos minimiza reações indesejáveis como a sulfonação e a cloração usualmente associadas à utilização de ácidos minerais como catalisadores [14].

Devido à sua pequena superfície específica (aproximadamente $8 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) [13], os HPAs passam a ter grande importância e aplicação quando estão na forma de catalisadores suportados.

A atividade catalítica depende principalmente do tipo de suporte escolhido e das condições de pré-tratamento. Substâncias ácidas ou neutras, como SiO_2 , carvão ativado e resinas de troca iônica são suportes apropriados, sendo a SiO_2 o suporte mais amplamente aplicado. Sólidos básicos como o MgO podem decompor o HPA e, portanto, não devem ser utilizados como suporte [14]. Os heteropoliácidos suportados em sílica possuem um maior número de sítios ácidos acessíveis para o substrato ao se comparar com o HPA maciço [13].

Os Heteropoliácidos são bem solúveis em água e em solventes orgânicos polares, tais como alcoóis, éteres, cetonas e ácidos carboxílicos de baixo peso molecular. Entretanto, são pouco solúveis em solventes orgânicos com polaridade menor e insolúveis em hidrocarbonetos. Isso permite que nas reações em fase líquida seja possível a fácil recuperação do heteropoliácido sem sua neutralização, por meio de sua precipitação com um hidrocarboneto [13].

Como em muitos solventes polares os HPAs são muito solúveis, a catálise homogênea se torna a única opção. Por outro lado, sais de heteropoliácidos com grandes cátions monovalentes são insolúveis em água ou solventes polares e podem ser preparados com boa área específica [18-20].

Os sais de heteropoliácidos são originados quando os prótons do heteropoliácido são substituídos por cátions grandes, tais como Cs^+ , K^+ , Rb^+ e NH_4^+ . Esses sais são insolúveis em água devido à baixa energia de solvatação dos cátions. São estáveis termicamente e apresentam boa área específica (acima de $100 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$), devido a distorções que esses cátions provocam na estrutura cristalina dos HPAs. Em particular, o sal ácido $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (CsPW), que possui fortes sítios ácidos de Brønsted e razoável área ($100\text{-}150 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$), é um catalisador ácido e sólido muito eficiente para uma variedade de reações orgânicas em fase

líquida [21-24]. Quanto maior a substituição dos prótons do heteropoliácido por cátions de Cs, maiores as distorções que esses cátions provocam na estrutura cristalina e maior será a área específica do material, conforme Figura 1-8 [24, 25].

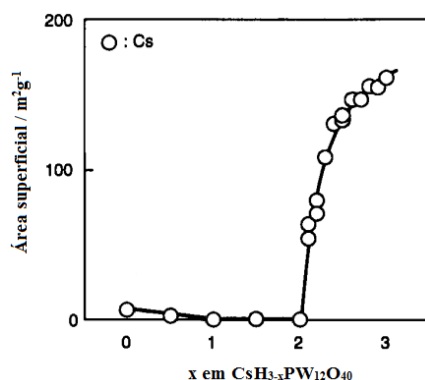


Figura 1-8: Área específica do Cs_xH_{3-x}PW₁₂O₄₀ em função da substituição dos prótons por cátions Cs.

A atividade do sal de Césio do heteropoliácido depende da sua área específica e do conteúdo de Cs e H na composição do heteropoliácido. Para o CsPW, a reatividade é máxima quando o teor molar de Cs está em torno de 2,5, conforme Figura 1-9 [22, 25, 26].

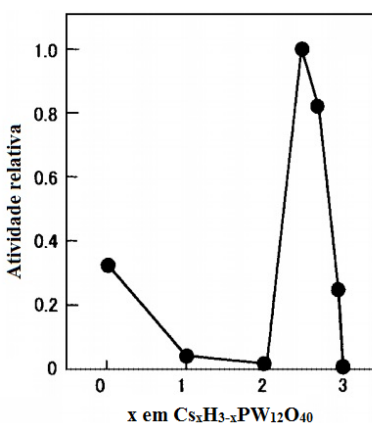


Figura 1-9: Atividade relativa do Cs_xH_{3-x}PW₁₂O₄₀ em função de x na alquilação do 1,3,5-trimetilbenzeno com ciclohexeno [16].

Assim, é possível realizar as reações utilizando estes compostos como catalisadores em sistemas homogêneos, sistemas bifásicos (líquido/líquido) e sistemas heterogêneos (sólido/líquido) nos quais o heteropoliácido é utilizado na forma suportada ou na forma de

um sal. A recuperação do catalisador a partir do meio reacional é facilitada quando se utiliza sistemas bifásicos (líquido/líquido) e heterogêneos (sólido/líquido).

Quando os heteropoliácidos estão em solução, várias espécies estão em equilíbrio dependendo do pH do meio. A Figura 1-10 mostra a faixa de pH obtida quando os heteropoliácidos estão em meio aquoso. Esses são estáveis apenas nos valores de pH menores que a linha correspondente para cada composto [22, 27].

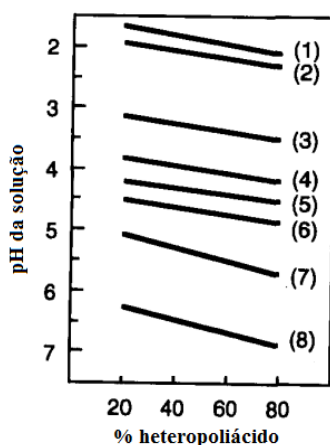


Figura 1-10: Faixa de pH dos heteropoliácidos em meio aquoso de acordo com sua porcentagem em massa [22]: (1) $PW_{12}O_{40}^{3-}$, (2) $PMo_{12}O_{40}^{3-}$, (3) $GeMo_{12}O_{40}^{4-}$, (4) $GeW_{12}O_{40}^{4-}$, (5) $P_2W_{18}O_{62}^{6-}$, (6) $SiW_{12}O_{40}^{4-}$, (7) $PMo_{11}O_{39}^{7-}$, (8) $P_2Mo_5O_{23}^{6-}$.

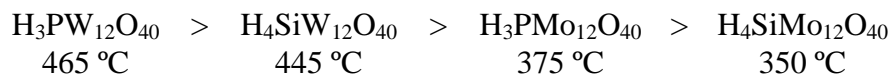
Por exemplo, a forma ativa $PW_{12}O_{40}^{3-}$ é decomposta a $PW_{11}O_{39}^{7-}$ em solução aquosa de pH 2:



Em pH 8 ocorre uma nova decomposição do íon $PW_{11}O_{39}^{7-}$ formando $PW_9O_{34}^{9-}$ [28]. A estabilidade dos polioxometalatos é maior em meio orgânico se comparada em solução aquosa.

Alguns heteropoliácidos são bastante estáveis termicamente, o que permite o seu emprego em reações com temperaturas moderadamente altas (350-450 °C). Acima dessas temperaturas ocorre a decomposição do heteropoliácido, tornando o catalisador inativo. Por exemplo, catalisadores heteropoliácidos sólidos baseados em tungstênio ($H_3PW_{12}O_{40}$, HPW) deixam de ser ativos possivelmente devido à perda de prótons no início da decomposição térmica da estrutura de Keggin. Geralmente, compostos heteropoli do tipo Keggin são os mais estáveis em comparação aos demais tipos de polioxometalatos. A

temperatura de decomposição para os HPAs de Keggin mais comuns decresce na seguinte ordem [25]:



Sais heteropoli são normalmente mais estáveis termicamente que seus ácidos correspondentes, como por exemplo temos o sal de cério $\text{Cs}_{2,5}\text{H}_{0,5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ que é mais estável que o $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, não sendo observada a decomposição desse sal até 500 °C [29].

Os heteropoliácidos possuem elevada estabilidade térmica, são compostos não voláteis, não são corrosivos e trabalham em condições mais brandas, se comparados aos catalisadores ácidos minerais convencionais. Dessa forma, o seu emprego nos processos químicos leva, em geral, a uma alta atividade e seletividade.

As propriedades descritas para esses compostos conduziram a numerosas aplicações [30]. Na medicina, por exemplo, sais de polioxometalatos têm se mostrado biologicamente ativos, com uma alta seletividade na inibição da função de várias enzimas e vários politungstatos têm sido testados como agentes antitumorais e antivirais [31]. Outras aplicações dos compostos polioxometalatos incluem desde o seu uso na química analítica, na determinação de P, Si e As, quanto em revestimento de superfícies metálicas e nos pigmentos para tintas [12].

Desde a década de 70, tais compostos têm sido amplamente aplicados como catalisadores ácidos e de oxirredução [12]. Vários processos industriais como a oxidação da metacroleína, hidratação de olefinas e polimerização do tetrahydrofurano utilizam heteropoliácidos como catalisadores [17, 32].

Em geral, o conjunto das propriedades destes compostos torna os HPAs catalisadores bastante atrativos do ponto de vista econômico e ambiental. Eles são empregados como catalisadores ácidos homogêneos e heterogêneos em vários processos eficientes para a síntese de produtos de química fina [12, 13, 25] por meio de variadas classes de reações, como por exemplo, as reações de hidratação e acetoxilação [33, 34], acilação de Friedel-Crafts e de rearranjo de Fries [8, 35, 36], eterificação [37, 38] e isomerização de compostos terpênicos [39, 40].

1.3. Química Fina – Terpenos

A indústria química pode ser dividida, de acordo com a complexidade dos métodos e operações envolvidos no processo de obtenção de seus produtos: as *commodities* correspondem a insumos produzidos em larga escala e comercializados com menor custo devido ao seu menor grau de complexidade estrutural e de processo, e os produtos de química fina apresentam alto valor agregado e são obtidos por processos constituídos por um maior número de etapas, visto que tratam de compostos com elevado grau de pureza e estruturas químicas mais complexas [41].

Dentre os vários ramos da indústria química brasileira, o setor de Química Fina merece destaque pela sua abrangência e relevância econômica. Esse ramo compreende vários segmentos da indústria química, como os produtos farmacêuticos, defensivos agrícolas (inseticidas, herbicidas e fungicidas), corantes, aditivos para alimentos, perfumaria, cosméticos, borracha, plásticos, etc [42, 43].

Até 2013, a indústria química brasileira ocupava a sétima posição no ranking mundial em termos de faturamento, atrás apenas da China, Estados Unidos, Japão, Alemanha, Coreia do Sul e França, sendo a química fina o segundo principal setor na indústria química brasileira, com um faturamento anual de 27,5 bilhões de dólares no ano de 2013. Dentro apenas do mercado brasileiro, as indústrias de aromas e fragrâncias representam 3 % da indústria de química fina (Figura 1-11), ou seja, o sub-setor de aromas e fragrâncias tem um faturamento anual de aproximadamente 825 milhões de dólares [44, 45].

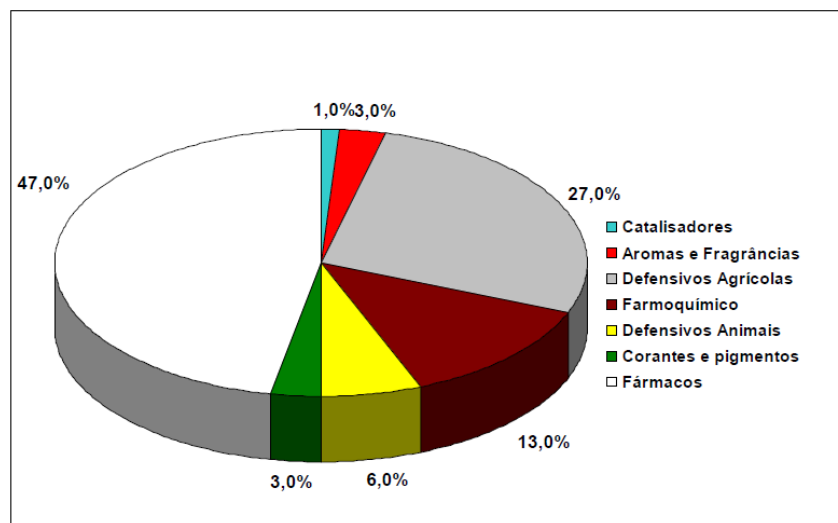


Figura 1-11: Distribuição do mercado de química fina no Brasil [44, 45].

As indústrias farmacêuticas, de perfumes, flavorizantes, agroquímicas, cosméticos e de aromas tem seus produtos baseados, em grande parte, na química dos terpenos. Os terpenos de ocorrência natural são compostos de odor característico que se encontram como principais constituintes dos óleos essenciais, como por exemplo, o óleo de terebentina, principal fonte dos pinenos e canfeno, e os óleos cítricos extraídos das frutas como o limão e a laranja, principal fonte de limoneno [46].

Na Tabela 1-3 estão apresentadas algumas propriedades farmacológicas e organolépticas de compostos terpênicos [43, 47].

Tabela 1-3: Propriedades farmacológicas e organolépticas de alguns compostos terpênicos.

COMPOSTO TERPÊNICO	PROPRIEDADES
Citronelal	Repelente de mosquitos
α -Pino e β -Pino	Aroma de pinho
Citral	Aroma artificial de limão
Mentol	Aromatizante refrescante
Carvona	Feromônio <i>Cavariella aegopodil</i>

Os compostos terpênicos podem ser classificados de acordo com o número de unidades de isopreno em seu esqueleto carbônico ou pelo número de átomos de carbono, conforme estabelecido por Wallach em 1887 [43] e representado na Tabela 1-4.

Tabela 1-4: Classificação dos terpenos mais encontrados na natureza.

Unidades de isopreno	Átomos de carbono	Classificação
1	5	hemiterpeno
2	10	monoterpeno
3	15	sesquiterpeno

Os compostos terpênicos representam uma matéria-prima renovável comercialmente importante para diversos setores da indústria de química fina [43, 48-51]. O Brasil é um dos maiores exportadores mundiais de terpenos. Os países mais desenvolvidos importam os óleos essenciais como matérias-primas baratas e realizam diversas transformações químicas

e processos de purificação desses óleos para obterem compostos de alto valor agregado. Os produtos obtidos são exportados para países menos desenvolvidos a preços elevados para serem utilizados nas composições de suas fragrâncias e flavorizantes, ou estão presentes em medicamentos, cosméticos, defensivos agrícolas e perfumes.

Neste aspecto, o mercado dos óleos essenciais apresenta uma particularidade muito importante e pouco explorada no Brasil: a produção dos seus próprios constituintes para serem aplicados nos diversos segmentos da indústria de química fina.

O desenvolvimento de novos processos catalíticos que envolvam a obtenção de compostos com atrativas propriedades organolépticas, a um baixo custo e com alto rendimento, a partir dos constituintes presentes nos óleos essenciais é interessante para o mercado brasileiro, podendo trazer novas alternativas para resolver o problema e tornar a balança comercial favorável, o que deixaria o Brasil mais independente nesse setor. Isso é possível, pois o Brasil apresenta a vantagem competitiva sobre os outros mercados de possuir substratos de origem natural que são muito abundantes no país e obtidos a baixo custo.

2. OBJETIVOS GERAIS

Desenvolvimento de novos processos catalíticos eficientes e mais ambientalmente benignos para a transformação de compostos terpênicos presentes nos óleos essenciais provenientes de matérias-primas naturais e abundantes no Brasil, resultando em produtos de interesse para as indústrias de química fina. Por meio da aplicação dos heteropoliácidos $H_3PW_{12}O_{40}$, 20% $H_3PW_{12}O_{40}/SiO_2$ e $Cs_{2,5}H_{0,5}PW_{12}O_{40}$, como catalisadores ácidos de Brønsted em sistemas homogêneos e heterogêneos, nas reações de isomerização de sesquiterpênicos, como o nerolidol, farnesol e óxido de cariofileno e na síntese do Florol. Com o intuito de obter os produtos de interesse com maior rendimento associado ao uso de condições brandas de operação, realizou-se um estudo aprofundado para a otimização desses processos, avaliando-se a influência das diversas variáveis, tais como: temperatura, concentração de catalisador e substrato, solvente, entre outras.

3. PARTE EXPERIMENTAL

Todos os reagentes químicos foram adquiridos a partir de fontes comerciais e utilizados tal como recebidos.

A preparação e a caracterização dos catalisadores heterogêneos a base de heteropoliácido foram realizadas pelo grupo do Professor Ivan Kozhevnikov, Universidade de Liverpool, Inglaterra.

O catalisador suportado, 20% $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ (20% PW/SiO₂) foi preparado pela impregnação de Aerosil 300 ($S_{\text{BET}}, 300 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) (Degussa) com uma solução aquosa contendo o heteropoliácido, seguida da secagem a 130°C sob pressão de 0,2-0,3 Torr por 1,5 horas, como descrito na literatura [52].

As características dos poros das amostras desses catalisadores foram analisadas usando um equipamento Autosorb-Quantachrome NOVA 1200 ou Micromeritics ASAP 2000, o qual é composto de adsorção física automatizada que fornece dados de equilíbrio de adsorção e de dessorção do gás nitrogênio a 77K. Assim a partir dos dados de volume adsorvido e dessorvido em várias pressões relativas foram geradas informações sobre a área específica BET, volume de poros e tamanho médio de poros. Além disso, os catalisadores foram caracterizados com os dados obtidos por meio das análises de RMN realizadas em um espectrômetro Bruker DRX-400 Avance, análises de difração de raios X realizadas em um difratômetro RIGAKU, modelo Geigerflex-3034, e ainda com os dados de conteúdos de Tungstênio e Fósforo medidos via ICP/AES (Espectroscopia de emissão atômica por plasma).

Análises de ICP realizadas no material obtido demonstraram que o mesmo apresenta um conteúdo de HPW de 20% p/p. A área BET do catalisador foi $200 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$, e o diâmetro médio dos poros e o volume total dos poros foram de 144 Å e $0,53\text{cm}^3\text{g}^{-1}$, respectivamente. Além disso, na análise de RMN de P^{31} foi observado apenas um único pico a aproximadamente 15,0 ppm (referente a 85% de H_3PO_4) característico do HPW confirmando a estrutura do $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ [38].

A partir de difração de raios X, observou-se ainda que o HPW foi disperso homogeneamente sobre a superfície de sílica e que o material apresenta uma pequena quantidade de HPW cristalizado. A força ácida do PW suportado em sílica foi caracterizada

calorimetricamente usando adsorção de amônia e piridina, conforme descrito na literatura [53].

O sal do heteropoliácido, $\text{Cs}_{2,5}\text{H}_{0,5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (CsPW), foi preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura [54] por adição gota a gota de uma solução aquosa de carbonato de Césio ($0,47 \text{ mol.L}^{-1}$) em uma solução aquosa de $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ ($0,75 \text{ mol.L}^{-1}$) a temperatura ambiente em agitação. O precipitado obtido foi deixado em repouso na mistura aquosa por 48 h a temperatura ambiente e secado em um evaporador rotatório a 45°C por 3 kPa e depois disso em um forno a 150°C por 0,1 kPa por 1,5 h. O CsPW, assim preparado, obteve uma área específica de $111 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$, volume de poro $0,07 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$, e diâmetro de poro 24 Å. A força ácida do CsPW foi caracterizada calorimetricamente usando adsorção de amônia e piridina, conforme descrito na literatura [53, 55].

As reações foram realizadas em reatores de vidro de 10,0 mL equipado com um agitador magnético e um condensador. A solução reacional foi mantida sob constante agitação magnética, a pressão atmosférica e temperatura especificada.

Em intervalos de tempos adequados, alíquotas da mistura reacional foram retiradas e analisadas por cromatografia em fase gasosa (CG) utilizando um instrumento Shimadzu, modelo 17 A, equipado com uma coluna capilar Carbowax 20M e um detector de ionização em chama (FID). As condições de operação do equipamento foram: $T_{\text{injetor}} = 220^\circ\text{C}$; $T_{\text{detector}} = 250^\circ\text{C}$; Split: 50; gás de arraste: H_2 ultrapuro. Rampa de aquecimento: 80°C , 3 min; $10^\circ\text{C}/\text{min}$; 220°C , 5 min. A conversão e a seletividade foram determinadas por CG. O balanço de massa foi baseado na área do substrato usando dodecano como padrão interno.

Os produtos foram identificados por espectrometria de massa usando um instrumento Shimadzu QP2010-PLUS no método de ionização por impacto eletrônico a 70 eV e/ou por comparação com compostos autênticos (obtidos de fontes comerciais) através de co-injeções em CG. Em alguns casos, a determinação da estrutura dos produtos foi realizada por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C (incluindo técnicas como DEPT, COSY, HMQC, HMBC e NOESY).

4. ISOMERIZAÇÃO DO NEROLIDOL E FARNESOL A α -BISABOLOL

4.1. Introdução

O α -bisabolol (Figura 4-1) é um álcool sesquiterpênico monocíclico com um agradável aroma floral-doce que foi primeiramente isolado em 1951 a partir do óleo essencial proveniente da flor de camomila (*Matricaria chamomilla Asteraceae*), apresentando-se sob a forma de quatro estereoisômeros.

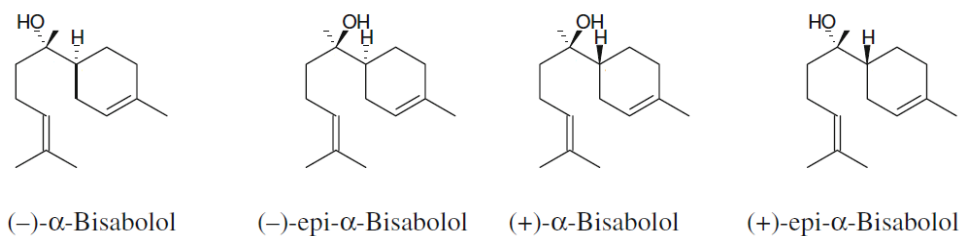


Figura 4-1: Estereoisômeros do α -bisabolol.

O α -bisabolol além de ser obtido a partir dos óleos essenciais de camomila (*Matricaria chamomilla*), também é encontrado nos óleos de candeia (*Eremanthus erythropappus*) e sálvia (*Salvia runcinata*), podendo estar presente em até 50%, 85% e 90%, respectivamente, na composição desses óleos [56-58].

Esse composto, também conhecido como levomenol, demonstra um forte potencial terapêutico devido às suas propriedades como anti-inflamatório, calmante para a pele, antibiótico, gastro-protetor, analgésico e anti-oxidante [56-61]. Suas propriedades farmacológicas e aplicações foram recentemente revistas por Kamatou e Viljoen [57]. O α -bisabolol é um composto não-tóxico e não-alérgico utilizado em mais de 1000 cosméticos, perfumes e produtos terapêuticos, tais como formulações dermatológicas, xampus, hidratantes, antitranspirantes, protetores solares e perfumes finos [62].

As fontes naturais do α -bisabolol atualmente não satisfazem sua alta demanda comercial e a maior parte do α -bisabolol utilizado no mercado é produzida sinteticamente a partir de outros compostos terpênicos, tais como o farnesol e o nerolidol [63-65].

Nerolidol (Figura 4-2) e farnesol (Figura 4-3) são alcoóis sesquiterpênicos alifáticos acíclicos amplamente disponíveis para escala industrial. Ambos os compostos apresentam

um odor delicado floral doce e apresentam aplicação nos setores de fragrâncias e aromas [66]. Eles são encontrados nos óleos essenciais de várias plantas e flores, tais como neroli, grama de limão e óleos de jasmim, e também produzidos industrialmente a partir de acetona e acetileno [66].

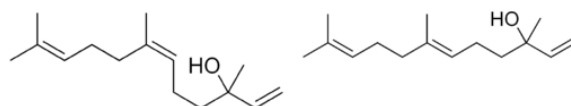


Figura 4-2: Isômeros *cis* e *trans* do nerolidol.

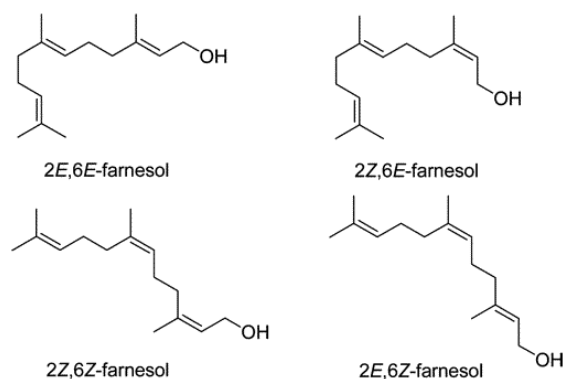


Figura 4-3: Isômeros do farnesol.

Os dados sobre a síntese do α -bisabolol disponíveis na literatura são muito escassos [64, 65, 67-70]. A maioria dos trabalhos, principalmente patentes, relata o uso do nerolidol ou do farnesol como matérias-primas para a obtenção do α -bisabolol [64, 65, 67, 68], exceto em alguns artigos que descrevem outras rotas sintéticas [69, 70]. Na maior parte dos procedimentos, a síntese de α -bisabolol a partir do farnesol e/ou nerolidol é realizada na presença de grandes quantidades de ácidos minerais, resultando em rendimentos entre 30 e 50% para o produto de interesse.

4.2. Objetivo

Seguindo a linha de valorização dos compostos naturais presentes nos óleos essenciais por meio de transformações empregando-se a catálise por ácidos, decidiu-se aplicar os catalisadores a base de heteropoliácidos $H_3PW_{12}O_{40}$ (HPW), $Cs_{2.5}H_{0.5}PW_{12}O_{40}$ (CsPW) e o 20% $H_3PW_{12}O_{40}/SiO_2$ (PW/SiO₂) para o desenvolvimento de processos homogêneos e heterogêneos eficientes para a isomerização de nerolidol (1) e farnesol (2) a

α -bisabolol (**3**), realizando a otimização desses sistemas por meio do estudo das variáveis de reação, como: a temperatura, concentração de substrato e de catalisador e efeito do solvente.

4.3. Parte experimental

As reações foram realizadas em um reator de vidro de 10,0 mL equipado com um agitador magnético e um condensador. Em um experimento típico, a solução reacional (volume total de 5,0 mL) continha o substrato, nerolidol ou farnesol, (0,38-1,50 mmol, 0,075-0,300 mol.L⁻¹), o catalisador HPW (5,000-20,000 mg, 1,65-6,67 μ mol) ou CsPW (10,000-50,000 mg, 3,20-16,00 μ mol) ou PW/SiO₂ (25,000 mg, 1,75 μ mol) e dodecano (0,50 mmol, 0,10 mol.L⁻¹, GC padrão interno) no solvente indicado. A solução reacional foi mantida sob constante agitação magnética, pressão atmosférica e temperatura especificada (15-50°C), por um determinado intervalo de tempo (0,5-13 hs).

Os produtos foram identificados por espectrometria de massa usando um instrumento Shimadzu QP2010-PLUS no método de ionização por impacto eletrônico a 70 eV e por comparação com compostos autênticos (obtidos de fontes comerciais) através de co-injeções em CG. Os espectros se encontram no anexo.

4.4. Resultados e discussão

Obtenção do α -bisabolol a partir do nerolidol – Sistema Homogêneo

Os resultados para a isomerização do nerolidol realizada em um sistema homogêneo em soluções de acetona contendo HPW estão apresentados na Tabela 4-1. O α -bisabolol foi obtido com até 65% de seletividade, juntamente com pequenas quantidades de farnesol, que deixa de estar presente no meio reacional após a completa conversão do nerolidol (Figura 4-4). O restante do substrato foi convertido, principalmente, em bisabolenos, que formalmente são os produtos da desidratação do α -bisabolol. A natureza destes produtos foi sugerida com base nos espectros de massas e os tempos de retenção característicos no CG. As reações não foram significativamente afetadas pela oligomerização, como muitas vezes acontece com os compostos terpênicos em condições ácidas.

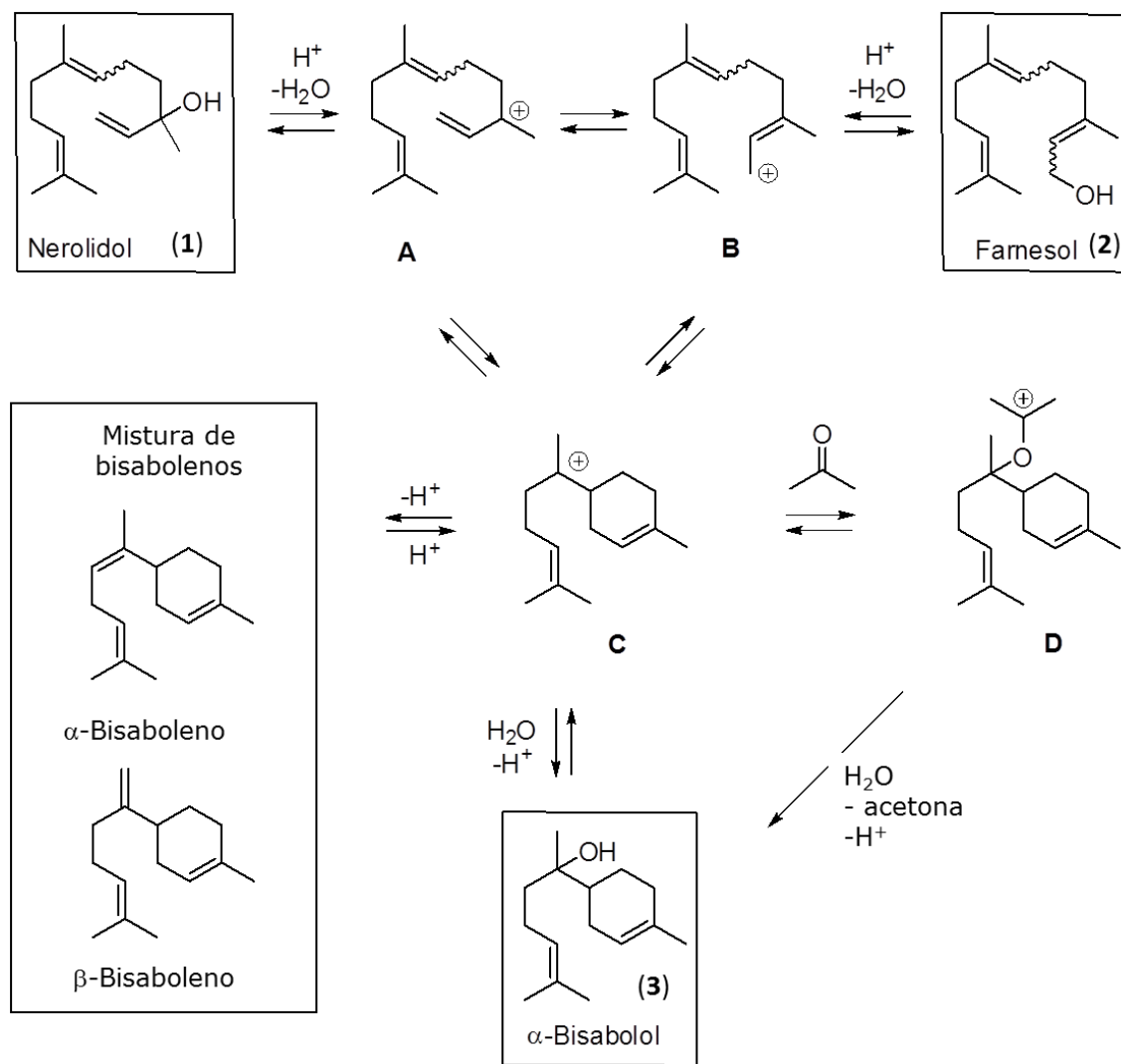


Figura 4-4: Representação esquemática das transformações do nerolidol e farnesol catalisadas por ácido.

A transformação do nerolidol na presença de cerca de 0,2% molar de HPW ocorreu a 40 °C, resultando numa conversão quase completa após 4 horas de reação (Exp 1, Tabela 4-1). No entanto, uma mistura de bisabolenos foi formada predominantemente sob estas condições, enquanto a seletividade para o α -bisabolol não ultrapassou 40%. A 50 °C, os resultados foram inferiores em termos de seletividade (Exp 2). Por outro lado, ao realizar o experimento a 30 °C a transformação do nerolidol em α -bisabolol ocorreu de forma mais eficiente. A formação do farnesol em quantidades significativas foi detectada a baixas conversões. Em seguida, a concentração de farnesol diminuiu, ao passo que a seletividade do α -bisabolol aumentou e atingiu 60% a uma conversão de 90% (Exp 3, Tabela 4-1).

Tabela 4-1: Isomerização do nerolidol (**1**) em α -bisabolol (**3**) e farnesol (**2**) catalisada por HPW^a.

EXP	HPW (μ mol)	T ($^{\circ}$ C)	1 (mmol)	t (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)		TON ^b	Rendimento de 3 (%)
						3	2		
1	1,65	40	0,75	0,5	61	40	-	436	36
				4	96	38	-		
2	1,65	50	0,75	3	100	35	-	454	35
3	1,65	30	0,75	3	37	55	22	414	55
				13	91	60	4		
4	3,30	30	0,75	1	29	40	31	205	60
				9	91	66	-		
5	6,60	30	0,75	3	90	60	-		35
				5	97	36	-		
6 ^c	3,30	30	0,75	7	0	-	-	0	
7 ^d	3,30	30	0,75	6	40	24	5	90	10
8	3,30	15	0,75	5	50	17	3	114	9

^a Reações realizadas em soluções de acetona, com volume total da mistura reacional de 5,0 mL; conversão e seletividade foram determinadas por CG.

^b TON em mols de substrato convertido por mol de HPW.

^c 100 μ l (5,55 mmol) de água foram adicionados.

^d 13,5 μ l (0.75 mmol) de água foram adicionados.

Para acelerar a reação, a quantidade de catalisador foi aumentada (Exp 4 e 5, Tabela 4-1). Em ambos os experimentos, o α -bisabolol foi obtido com boas seletividades de 60-66% e conversões do nerolidol próximas a 90%. No entanto, as tentativas para a total conversão do nerolidol resultaram numa queda drástica na seletividade do α -bisabolol (36% a uma conversão de 97%; exp 5 da Tabela 4-1). Embora o farnesol tenha sido detectado nas soluções reacionais em quantidades significativas nas fases iniciais da reação (em que se tinha até 30% do nerolidol convertido), as misturas reacionais finais não continham nem vestígios do farnesol. Assim, é possível perceber uma variedade de transformações reversíveis que ocorrem com o nerolidol em soluções de acetona, sob

condições ácidas. Estas transformações são ligadas de uma maneira complexa, de modo que obter α -bisabolol com elevada seletividade torna-se uma tarefa muito difícil.

Com o intuito de inibir a formação de produtos de desidratação, isto é, os bisabolenos, realizou-se a reação na presença de um pouco de água (Exp 6 e 7, Tabela 4-1). No entanto, a adição de apenas 1 equivalente de água (em relação ao substrato) deixa a reação significativamente mais lenta. Além disso, um excesso molar de 7 vezes de água suprimiu completamente a reatividade do nerolidol. Outra tentativa para melhorar a seletividade para o α -bisabolol foi diminuir a temperatura de reação. No entanto, a 15 °C, a reação mostrou-se muito mais lenta (o que já era esperado), além de muito menos seletiva para o α -bisabolol (Exp 8, Tabela 4-1).

Resumindo, o nerolidol pode ser convertido para α -bisabolol utilizando o catalisador HPW com 55-60% de rendimento sob condições otimizadas. Estes valores encontram-se entre os melhores resultados reportados para esta reação até o momento [64, 68]. O uso de pequenas quantidades de catalisador, juntamente com condições brandas de reação e altos valores de número de rotação (TON), obtidos em relação à conversão do substrato (até 450 por mol de HPW), são as principais vantagens desse método. Além disso, é muito importante o fato das misturas reacionais não conterem traços de farnesol (o que foi observado através da análise por CG), isso porque, diferentemente do α -bisabolol, o farnesol é um composto que apresenta um potencial alergênico. Sendo assim, a sua presença nos produtos cosméticos é altamente indesejável do ponto de vista dermatológico [71]. A purificação do α -bisabolol por destilação em uma mistura contendo farnesol é difícil porque ele e um dos isômeros do farnesol (cis, cis) têm pontos de ebulição praticamente idênticos (153 °C e 151 °C, respectivamente). A remoção do farnesol da presença de α -bisabolol tanto natural quanto sintético, para aplicações práticas, é geralmente realizada pela esterificação seletiva do farnesol nessas misturas e subsequente separação por destilação [71, 72].

Obtenção do α -bisabolol a partir do farnesol – Sistema homogêneo

O farnesol também foi utilizado como material de partida para a síntese do α -bisabolol em nosso trabalho (Tabela 4-2). O α -bisabolol foi obtido com 60-70% de rendimento, os maiores valores relatados para a síntese do α -bisabolol tanto a partir do

nerolidol quanto do farnesol. É importante ressaltar que no início da reação, a maior parte do farnesol é rapidamente isomerizada a nerolidol, o qual é lentamente consumido, levando à formação do α -bisabolol, juntamente com pequenas quantidades dos bisabolenos. Por exemplo, no experimento 1 na Tabela 4-2, ocorreu uma conversão de 83% de farnesol no período de 1 hora, sendo formados nerolidol, α -bisabolol e bisabolenos com seletividades de 67%, 25% e 8%, respectivamente. Verificou-se ainda que as quantidades relativas de α -bisabolol vão gradualmente aumentando na medida que a quantidade de nerolidol vai diminuindo, de modo que após 9 horas tem-se uma seletividade de 72% para o α -bisabolol. O rendimento combinado do α -bisabolol e nerolidol foi elevado (91%) e apenas pequenas quantidades dos bisabolenos foram detectadas nas soluções reacionais nesta etapa. É importante mencionar que mesmo mantendo-se a mistura reacional em contato com o catalisador durante mais uma hora, não se observou um aumento adicional do rendimento de α -bisabolol.

O aumento da concentração de catalisador permitiu acelerar a transformação do nerolidol, que foi rapidamente formado a partir do farnesol na fase inicial da reação, a α -bisabolol, sem uma perda significativa de seletividade (Exp 2 e 3, Tabela 4-2). A seletividade combinada do α -bisabolol e nerolidol após 1h era apenas de 49% após total conversão do farnesol no experimento 3, com os bisabolenos representando o resto do balanço de massa. Em tempos de reação mais longos, a seletividade do α -bisabolol aumentou para 70%, em detrimento de ambos, nerolidol e bisabolenos, o que mostra que a formação de bisabolenos no nosso sistema também é reversível.

Para melhorar a eficiência do catalisador em termos de TON, a quantidade de substrato inicial, farnesol, foi dobrada no experimento 4, obtendo-se o α -bisabolol com rendimento de 60% com completa conversão do substrato, o que correspondeu a um TON de 454 por mol de HPW (Exp 4, Tabela 4-2). Nenhuma quantidade de farnesol foi detectada nas soluções reacionais ao final das reações.

Tabela 4-2: Isomerização do farnesol (**2**) em α -bisabolol (**3**) e nerolidol (**1**) catalisada por HPW^a.

EXP	HPW (μ mol)	2 (mmol)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)		TON ^b	Rendimento de 3 (%)
					3	1		
1	3,30	0,75	1	83	25	67		
			9	100	72	19		
			10	100	72	11	227	72
2	4,95	0,75	1	90	30	60		
			6	100	60	24		
			13	100	58	4	151	58
3	6,60	0,75	1	98	24	25		
			2	100	47	21		
			4	100	70	13	114	70
4	3,30	1,50	1	90	22	47		
			12	100	60	6	454	60

^a Reações realizadas em soluções de acetona, com volume total da mistura reacional de 5,0 mL; 30 °C; conversão e seletividade foram determinadas por CG.

^b TON em mols de substrato convertido por mols de HPW.

Isomerização do nerolidol em diferentes solventes – Sistema homogêneo

Os experimentos com nerolidol e farnesol apresentados nas Tabela 4-1 e 4-2 foram realizados em soluções de acetona. A natureza do solvente exerce um efeito notável sobre estas reações. Nos experimentos representados na Tabela 4-3, uma variedade de solventes foi utilizada na reação de isomerização do nerolidol, afim de se avaliar esse parâmetro. Nenhum dos solventes estudados, exceto o metil-etil-cetona, apresentou resultados comparáveis em termos de seletividade com os obtidos em acetona. Em soluções de diclorometano e dicloroetano, o nerolidol reagiu a 30 °C. No entanto, obteve-se predominantemente uma mistura de bisabolenos (Exp 2 e 3, Tabela 4-3). Em acetato de etila, o consumo de nerolidol foi tão rápido que foi necessário diminuir a quantidade do catalisador (Exp 4, Tabela 4-3). Contudo, a seletividade para o α -bisabolol obtida neste solvente foi muito baixa (cerca de 10%).

Tabela 4-3: Isomerização do nerolidol (**1**) em α -bisabolol (**3**) e farnesol (**2**) catalisada por HPW em diferentes solventes^a.

EXP	Solvente	HPW (μmol)	Conversão (%)	Seletividade (%)		TON ^b
				3	2	
1	Acetona	3,30	76	65	5	172
2	Dicloroetano	3,30	70	12	1	160
3	Diclorometano	3,30	58	14	3	132
4	Acetato de etila	1,65	97	12	-	440
5	Acetonitrila	4,95	0	-	-	-
6	Dimetilacetamida	4,95	0	-	-	-
7	Dimetilformamida	4,95	0	-	-	-
8 ^c	Metil etil cetona	3,30	75	50	22	340
9 ^c	Acetona	3,30	70	52	15	320

^a Volume total da mistura reacional: 5,0 mL; nerolidol: 0,75 mmol; 30 °C; 6 h; conversão e seletividade foram determinadas por CG.

^b TON em mols de substrato convertido por mols de HPW. TOF é o *turnover frequency* inicial (mol de substrato convertido por mol de HPW por hora).

^c nerolidol: 1,50 mmol.

Nas soluções de acetonitrila, dimetilacetamida e dimetilformamida, o nerolidol permaneceu estável e não reagiu a temperatura de 30 °C durante um período de pelo menos 6h (Exp 5, 6 e 7, Tabela 4-3). Em seguida, os mesmos ensaios foram realizados com um aumento gradual da temperatura (10 °C por cada hora) até atingir 80 °C (não é mostrado na Tabela); no entanto, as conversões não excederam a 10%. Foram encontrados apenas traços da presença do α -bisabolol em todos esses solventes. Por outro lado, a reação em um outro solvente cetônico, o metil etil cetona, deu resultados comparáveis com aqueles obtidos em soluções de acetona tanto em termos da velocidade de reação quanto em termos de seletividade para o α -bisabolol (Exp 8 e 9, Tabela 4-3).

Um possível mecanismo para as transformações do nerolidol e farnesol catalisadas por ácido é mostrado na Figura 4-4. A protonação e desidratação do nerolidol e do farnesol podem levar à formação dos carbocátions **A** e **B**, respectivamente, que podem se rearranjar um para o outro ou levar à formação do carbocátion **C**. Esse último pode ser submetido a várias transformações que concorrem entre si: o ataque nucleofílico da água para formar o

α -bisabolol e a desprotonação para levar formação da mistura de bisabolenos. Em nossas reações, foram detectados principalmente o α -bisaboleno e o β -bisaboleno. Em princípio, todos os carbocátions podem reagir com outras moléculas de olefinas presentes nas soluções da reação para se obter carbocátions C_{30} , iniciando um processo de oligomerização irreversível. Felizmente, sob as condições utilizadas em nosso trabalho, as reações não foram significativamente afetadas pela oligomerização. Sob condições otimizadas, o α -bisabolol foi obtido com 55-60% de rendimento a partir do nerolidol e com 60-70% de rendimento a partir do farnesol em soluções de acetona. Considerando os mecanismos descritos na Figura 4-4, a presença de água nas misturas reacionais deve evitar a formação dos carbocátions **A** e **B** a partir do nerolidol e do farnesol, o que foi realmente observado em experiências descritas nesse trabalho (Exp 6 e 7, Tabela 4-1).

Não se encontrou nenhuma correlação entre o efeito do solvente sobre a seletividade da formação do α -bisabolol nessas reações em termos de polaridade e basicidade dos solventes. A capacidade diferenciada dos solventes cetônicos pode estar relacionada à habilidade das cetonas de interagir com o carbocátion **C**, originando o carbocátion **D** (Figura 4-4). Essa interação, que foi sugerida anteriormente por Torii *et al* [68], pode prevenir uma competição com a desprotonação do carbocátion **C**, que leva à formação dos bisabolenos, que são os principais subprodutos desse processo. A consequente hidrólise do aduto **D** leva à formação do α -bisabolol desejado. Esta hipótese para a explicação do efeito do solvente no caso da acetona é ilustrada na Figura 4-4.

Isomerização do nerolidol e farnesol – Sistema heterogêneo

Após estudar o comportamento dessa reação em diferentes condições e solventes, decidiu-se realizar esse processo em um sistema heterogêneo, utilizando os catalisadores $Cs_{2.5}H_{0.5}PW_{12}O_{40}$ (CsPW) e o 20% $H_3PW_{12}O_{40}/SiO_2$ (PW/SiO₂), o que levou aos resultados apresentados nas Tabelas 4-4 e 4-5. Na Tabela 4-4 estão apresentados os resultados para a isomerização do nerolidol. Inicialmente, foram utilizadas as melhores condições obtidas no sistema homogêneo. Como os catalisadores heterogêneos apresentam seus sítios ácidos menos disponíveis se comparados ao catalisador homogêneo, começou-se com uma maior quantidade de CsPW, conforme Exp 1 da Tabela 4-4. Foi possível observar que a reação é mais lenta que o observado no sistema homogêneo nas mesmas condições (Exp 3 e 4 da

Tabela 4-1). Além disso, houve uma perda de seletividade significativa de 20% para o α -bisabolol.

Com o intuito de melhorar a seletividade para o produto de interesse (**3**), diminuiu-se pela metade a quantidade de catalisador conforme Exp 2 da Tabela 4-4. A reação se apresentou mais lenta e não houve aumento na seletividade de (**3**). Decidiu-se conduzir esse experimento a uma temperatura mais alta, 50 °C, mas observou-se uma grande queda em seletividade para o α -bisabolol (Exp 3, Tabela 4-4), em conformidade com o que se observou no sistema homogêneo (Exp 2, Tabela 4-1).

O PW/SiO₂ também foi estudado para essa reação em um sistema heterogêneo. Esse material só atua como um catalisador heterogêneo em solventes apolares ou de baixa polaridade como o dicloroetano. Contudo, é possível utilizá-lo na presença de moléculas mais polares desde que haja um controle rigoroso da polaridade do sistema, evitando a lixiviação do componente ativo para a solução. Nosso grupo possui experiência com relação ao controle de polaridade do meio de reação [73, 74].

Dessa forma, conduziu-se a reação de isomerização do nerolidol no solvente apolar iso-octano, adicionando-se uma quantidade molar de acetona 10 vezes maior que a quantidade molar de nerolidol (Exp 4, Tabela 4-4), de forma que a polaridade do sistema não ficou alta o suficiente para causar a lixiviação do catalisador para o meio reacional. Após o tempo de 3 hs, nenhuma conversão do substrato foi observada. Elevou-se, então, a temperatura para 50 °C e foi possível observar a quase completa conversão do substrato, mas uma seletividade para o α -bisabolol que não ultrapassou os 40%.

Tabela 4-4: Isomerização do nerolidol (**1**) à α -bisabolol (**3**) catalisada por CsPW ou PW/SiO₂^a.

EXP	catalisador (μ mol)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade [%]		Rendimento de 3 (%)
				3	Bisabolenos	
1	16,00 CsPW	3	38	28	32	
		7	61	36	37	
		13	77	40	37	31
2	8,00 CsPW	3	19	32	36	
		7	31	45	38	
		13	50	37	39	19
3 ^b	8,00 CsPW	1	71	16	52	
		2	88	12	45	
		4	96	15	55	14
4 ^c	1,75 ^[d] PW/SiO ₂	3	0	-	-	
		3 ^[b]	46	37	52	
		5 ^[b]	93	23	54	21

^a Reações realizadas em soluções de acetona, com concentração de 0,75 mmol de nerolidol e volume total da mistura reacional de 5,0 mL; 30 °C; conversão e seletividade foram determinadas por CG.

^b 50 °C.

^c Reação realizada em solução de iso-octano com proporção molar de acetona 10 vezes maior em relação ao nerolidol.

^d quantidade determinada em mols de PW contido no PW/SiO₂.

O sistema heterogêneo também foi estudado utilizando o farnesol como substrato. Na Tabela 4-5 estão apresentados os resultados para a isomerização do farnesol utilizando-se os catalisadores heterogêneos CsPW e PW/SiO₂. No sistema homogêneo, observou-se que o farnesol é mais reativo que o nerolidol para a reação de isomerização. Dessa forma, começou-se o seu estudo com uma quantidade menor de CsPW se comparado ao sistema com o nerolidol como substrato (Exp 1, Tabela 4-5). No sistema heterogêneo nas mesmas condições do sistema homogêneo (Exp 1, 2 e 3, Tabela 4-2) observa-se que a reação é mais lenta utilizando-se o CsPW como catalisador.

Assim como observado para a isomerização do nerolidol em sistema heterogêneo, a isomerização a partir do farnesol nesse sistema apresentou baixa seletividade para (**3**). Nesse caso, a perda de seletividade foi ainda maior, uma queda de mais de 40% (Exp 1,

Tabela 4-5 vs. Exp 3, Tabela 4-2). Ao se tentar melhorar a seletividade do α -bisabolol diminuindo-se a quantidade de catalisador (Exp 2, Tabela 4-5), quase não se observou a formação do produto de interesse.

Utilizando-se o farnesol como substrato e o PW/SiO₂ como catalisador em um sistema heterogêneo (Exp 3, Tabela 4-5), realizou-se o mesmo procedimento aplicado com o nerolidol. Foi necessário conduzir a reação a uma temperatura de 50 °C para que houvesse conversão do substrato, mas a seletividade para (3) se manteve em torno de 30% após completa conversão do farnesol.

Tabela 4-5: Isomerização do farnesol (2) em α -bisabolol (3) e nerolidol (1) catalisada por CsPW e PW/SiO₂^a.

EXP	Catalisador (μ mol)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)			Rendimento de 3 (%)
				3	1	Bisabolenos	
1	8,00 CsPW	1	53	18	43	22	
		3	88	21	43	22	
		7	96	26	36	25	25
2	3,20 CsPW	1	43	0	50	32	
		3	75	7	41	26	
		4	93	5	20	28	5
3 ^b	1,75 ^c PW/SiO ₂	3	0	-	-		
		1 ^d	81	15	62	10	
		3 ^d	100	31	5	53	31

^a Reações realizadas em soluções de acetona, com concentração de 0,75 mmol de farnesol e volume total da mistura reacional de 5,0 mL; 30 °C; conversão e seletividade foram determinadas por CG.

^b Reação realizada a 50 °C em solução de iso-octano com proporção molar de acetona 10 vezes maior em relação ao farnesol,

^c quantidade determinada em mols de PW contido no PW/SiO₂.

^d 50 °C.

Como os resultados obtidos para os catalisadores em sistemas heterogêneos não foram satisfatórios, quando comparados aos resultados obtidos utilizando-se o HPW, nenhum teste de reciclo e reuso foi realizado para os catalisadores heterogêneos. Entretanto, foi realizada a recuperação do catalisador homogêneo da mistura reacional.

Após um experimento, o solvente, acetona, foi removido em um rota-evaporador. Adicionou-se, então, hexano, um solvente apolar, para realizar a precipitação do HPW em solução. Realizou-se a agitação dessa solução em hexano, seguida de centrifugação e descarte do sobrenadante. O sólido foi lavado dessa forma por mais duas vezes e, em seguida, seco e pesado. Foram recuperados cerca de 20% em massa do catalisador HPW.

Antes de adicionar o substrato, o sólido foi colocado em solução com o solvente da reação, acetona, e agitado por 15 min. Após esse tempo, uma alíquota foi retirada com o intuito de avaliar se algum composto estaria adsorvido no sólido. Todavia, após uma análise cromatográfica, não foi observado nenhum pico no cromatograma além do pico do solvente, indicando que naquele sólido pesado só havia o HPW. Com esse sólido recuperado, repetiu-se um experimento em condições já testadas anteriormente (Exp 3, Tabela 4-1).

A reutilização do HPW apresentou a mesma atividade e manteve a mesma seletividade para o α -bisabolol apresentada em seu primeiro uso, indicando que apesar desse catalisador ser homogêneo, é possível recuperá-lo parcialmente do meio via precipitação com um solvente hidrocarboneto apolar e reutilizá-lo sem perder a sua reatividade.

Comparação entre o processo desenvolvido e os processos existentes no mercado para a isomerização do nerolidol e farnesol à α -bisabolol

Os processos aplicados no mercado para a obtenção do α -bisabolol a partir da isomerização do nerolidol e/ou farnesol são das empresas BASF e Symrise GmbH & Co. e estão descritos nas patentes [64, 65]. As vantagens do processo desenvolvido nesse trabalho frente aos processos aplicados no mercado se encontram na Tabela 4-6.

É possível perceber que o processo descrito nesse trabalho apresenta rendimentos maiores, em torno de 50 a 70%, enquanto os outros processos apresentam rendimentos moderados em torno de 30 e 50%. O catalisador utilizado em nosso processo, o heteropoliácido, é um catalisador ambientalmente amigável, enquanto essas empresas utilizam de uma mistura de ácidos minerais como catalisador. Esses ácidos minerais são corrosivos e podem danificar os reatores, seu uso pode levar a formação de subprodutos clorados e sulforados, aumentando a quantidade de rejeitos e são utilizados em grandes

quantidades, o que pode ser observado pelos valores baixos de TON na Tabela 4-6. No processo desenvolvido nesse trabalho, o catalisador pode ser facilmente recuperado e reutilizado e nas condições otimizadas não apresenta nenhuma quantidade de farnesol na solução final.

Tabela 4-6: Comparação entre o processo desenvolvido e os processos existentes no mercado

	mercado	
	Processo desenvolvido	Processos existentes no mercado (BASF e Symrise GmbH & Co.)
Rendimentos	50-70 %	30-50 %
Catalisador	heteropoliácidos	Mistura de ácidos minerais (HRSO ₃ + HClO ₄ ou HBF ₄)
Recuperação do catalisador	Precipitação com hidrogenocarbonato	-
TON	200-450	2-100
Presença de farnesol na solução reacional final	Não	Sim

4.5. Dados espectroscópicos

Os produtos α -bisabolol e os dois isômeros α -bisaboleno e β -bisaboleno foram identificados por CG/EM usando um instrumento Shimadzu QP2010-PLUS no método de ionização por impacto eletrônico a 70 eV e por comparação com compostos autênticos (obtidos de fontes comerciais) através de co-injeções em CG. Os espectros se encontram no anexo.

A partir da análise dos espectros de massas, é possível observar fragmentações características que fornecem uma impressão digital para cada molécula. Esses espectros podem ser comparados com os espectros contidos na biblioteca do programa do CG/EM e/ou com os fragmentogramas apresentados na literatura.

α -bisabolol: EM (70 eV, IE): m/z (%) 222 (1) [M^+], 204 (12) [$M^+ - H_2O$], 189(7) [$M^+ - CH_3 - H_2O$], 161 (19), 147 (7), 134 (12), 121 (33), 119 (97), 109 (94), 107 (22), 105 (22), 95 (36), 93 (62), 91 (17), 81 (25), 79 (21), 77 (11), 71 (27), 69 (100), 67 (33), 55 (23), 44 (8).

α -bisaboleno: EM (70 eV, IE): *m/z* (%) 204 (8) [M⁺], 189 (6) [M⁺-CH₃], 175 (2), 161 (10), 148 (5), 135 (14), 121 (24), 119 (39), 109 (23), 107 (35), 105 (18), 93 (100), 79 (24), 69 (18), 67 (18), 55 (15), 44 (4).

β -bisaboleno: EM (70 eV, IE): *m/z* (%) 204 (11) [M⁺], 189 (8) [M⁺-CH₃], 175 (2), 161 (24), 147 (9), 133 (14), 121 (24), 119 (59), 109 (23), 107 (29), 105 (33), 93 (100), 79 (33), 69 (64), 67 (28), 55 (21), 44 (3).

4.5. Conclusões

O heteropoliácido H₃PW₁₂O₄₀ é um catalisador eficiente e ambientalmente correto para a ciclização em fase líquida do nerolidol e farnesol em um composto de grande interesse e de maior valor, o α -bisabolol. Um bom controle da quimiosseletividade pode ser conseguido por meio da escolha do solvente, cuja natureza afeta fortemente as vias de reação. Em soluções de acetona, o α -bisabolol foi obtido com 55-60% de rendimento a partir do nerolidol e com 60-70% de rendimento a partir do farnesol, com a conversão completa dos substratos. Os principais subprodutos obtidos foram o α -bisaboleno e o β -bisaboleno, compostos que também apresentam aplicações. A aplicação de catalisadores a base de HPAs é inédita. Além disso, nenhum dos trabalhos já reportados na literatura, tanto quanto sabemos, alcançou um elevado rendimento para o α -bisabolol, conforme foi obtido nesse trabalho. Os resultados obtidos nesse trabalho são, provavelmente, os melhores já registrados para essas reações.

O catalisador mostra números altos de rotação (TON de até 450), atua em condições quase ambientes e, em princípio, pode ser reciclado. Este método simples e de baixo custo fornece uma via eficaz para a síntese de um composto caro e muito procurado pelas indústrias cosmética e farmacêutica a partir de substratos que são encontrados abundantemente na biomassa. É muito importante que as soluções reacionais finais não contenham a presença do farnesol, uma substância potencialmente alergênica, cuja presença na mistura reacional final limitaria a aplicação comercial do α -bisabolol.

O HPW, mesmo tendo sido aplicado como um catalisador homogêneo, foi recuperado facilmente via precipitação com um hidrocarboneto apolar (hexano) e reutilizado sem perda de atividade e seletividade.

Os resultados apresentados para os sistemas heterogêneos não foram satisfatórios, mas ainda assim foi possível obter rendimentos próximos a 30% para o α -bisabolol, a partir da isomerização do nerolidol e farnesol, utilizando tanto o CsPW quanto o PW/SiO₂ como catalisadores. Estudos adicionais para o desenvolvimento de catalisadores ácidos sólidos seletivos para essa reação e resistentes à lixiviação em solventes polares cetônicos deverão ser realizados, com o intuito de tornar a heterogeneização do processo mais atrativa.

5. ISOMERIZAÇÃO DO ÓXIDO DE CARIOFILENO

5.1. Introdução

O óxido de cariofileno (**1**), um dos sesquiterpenos mais abundantes encontrados em diversos óleos essenciais, tais como os óleos de cravo e lavanda, também pode ser obtido sinteticamente pela epoxidação do β -cariofileno, o principal componente dos óleos de cravo e copaíba [75-77]. Devido à reconhecida atividade biológica dos compostos com estruturas de cariofilano, o óleo de copaíba é tradicionalmente utilizado na medicina popular e desempenha um papel importante na exportação brasileira de produtos farmacêuticos [77]. Derivados do cariofilano também são amplamente empregados como ingredientes aromáticos (amadeirado, floral, frutado) em perfumes, alimentos e tabaco [51, 76].

O óxido de cariofileno e seus derivados apresentam uma estrutura incomum com um anel ciclobutano fundido de forma trans a um anel de nove membros. Os rearranjos do esqueleto destes compostos podem fornecer uma variedade de sesquiterpenóides mais raros, por exemplo, compostos tricíclicos com estruturas do cariofilano e clovano [75] (Figura 5-1).

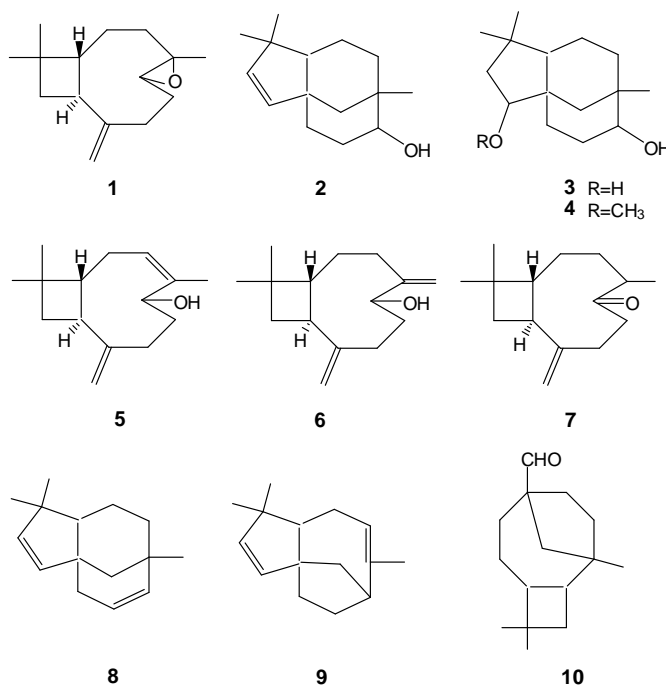


Figura 5-1: Óxido de cariofileno (**1**) e seus possíveis produtos formados pela transformação catalisada por ácidos.

Dessa forma, o desenvolvimento de reações seletivas envolvendo substratos cariofilênicos é uma tarefa altamente desafiadora, uma vez que estas moléculas podem sofrer uma variedade de transformações com uma notável facilidade. Provavelmente por essa razão, os relatos sobre as reações catalíticas seletivas desses compostos são escassos na literatura. Em particular, tem sido relatado que as transformações do óxido de cariofileno (**1**) na presença de ácidos geralmente resultam em uma mistura complexa de produtos policíclicos devido às reações de trans-anelação envolvendo os anéis de carbono e epóxi [78-83]. Poucos artigos descreveram seletividades razoáveis para produtos individuais (geralmente não superiores a 30-40%). Nesses trabalhos, a maioria utiliza catalisadores homogêneos tóxicos e/ou perigosos ou grandes quantidades estequiométricas de sólidos ácidos. Por exemplo, o diol (**3**) foi obtido como o principal produto formado em soluções de acetona utilizando ácido sulfúrico como catalisador [78-83]. Os álcoois (**5**) e (**6**) foram os principais produtos da isomerização do óxido de cariofileno catalisada por tetracianoetileno (altamente tóxico) em soluções de acetona ou DMSO [81]. A formação da cetona (**7**) como produto principal foi observada na isomerização do óxido de cariofileno em soluções de tolueno utilizando FeSO_4 e $\text{Zr}(\text{SO}_4)_2$ como catalisadores [79]. A reação utilizando sílica sulfatada resultou na formação dos dienos (**8**) e (**9**) como principais produtos, enquanto que a alumina sulfatada promoveu a formação do álcool alílico (**6**) ou do aldeído (**10**) como principais produtos, dependendo das condições de reação [83].

5.2. Objetivo

Aplicar os catalisadores heteropoliácidos $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (CsPW) e 20% $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ (PW/SiO₂) no desenvolvimento de sistemas heterogêneos seletivos para a isomerização do óxido de cariofileno (**1**), estudando as variáveis de reação, como: a temperatura, concentração de substrato e catalisador e efeito do solvente para a otimização desses sistemas. Além disso, desenvolver uma alternativa ambientalmente favorável para solventes tóxicos aplicando alguns solventes “verdes” ou biodegradáveis.

5.3. Parte experimental

Pela análise de RMN, a amostra comercial do (-)-óxido de cariofileno da Aldrich contém apenas um isômero, 4a,5b-epoxicariofil-8(13)-eno [84, 85]. Antes dos

experimentos devidamente indicados nas tabelas, a acetona e o DMC foram tratados para remoção de água. A acetona foi armazenada em peneira molecular (4Å) previamente ativada por 3 horas a 100°C, enquanto o DMC foi inicialmente destilado sob atmosfera de argônio e, em seguida, também armazenado em peneira molecular (4Å) previamente ativada por 3 horas a 100°C.

As reações foram realizadas em um reator de vidro de 10,0 mL equipado com um agitador magnético e um condensador. Em um experimento típico, a solução reacional (volume total de 5,0 mL) continha o substrato, óxido de cariofileno, (0,38-2,25 mmol, 0,075-0,45 mol.L⁻¹), o catalisador CsPW (5,00-50,00 mg, 1,60-16,00 μmol) ou PW/SiO₂ (5,000-15,000 mg, 0,35-1,05 μmol) e dodecano (0,50 mmol, 0,10 mol.L⁻¹, CG padrão interno) no solvente indicado. A solução reacional foi mantida sob constante agitação magnética, a pressão atmosférica e temperatura especificada (5-60 °C).

O balanço de massa, a conversão e a seletividade dos produtos foram calculados baseando-se no dodecano como padrão interno. A diferença no balanço de massa foi atribuída à formação de produtos não detectáveis pela técnica CG. As frequências de rotação (TOF) foram calculadas por CG a baixas conversões (até 30-50%), tomando alíquotas em tempos de reação curtos (geralmente dentro dos primeiros 30-60 min), exceto se indicado o contrário.

Os produtos foram identificados por espectrometria de massa usando um instrumento Shimadzu QP2010-PLUS no método de ionização por impacto eletrônico a 70 eV. Alguns produtos também foram separados por coluna cromatográfica (sílica gel 60) usando misturas de hexano e CHCl₃ como eluentes e identificados por RMN em um espectrômetro Bruker Avance DRX400. Usou-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno e solvente CDCl₃. As estruturas das substâncias analisadas foram confirmadas analisando-se os espectros de ¹H (400 MHz), ¹³C (400 MHz), e dados dos experimentos DEPT, COSY, HMQC, HMBC. Os espectros se encontram no anexo.

5.4. Resultados e discussões

Isomerização do óxido de cariofileno em solventes apolares

Os resultados para a isomerização do óxido de cariofileno utilizando o HPW/SiO₂ como catalisador em solventes apolares e de baixa polaridade estão representados na Tabela

5-1. Em soluções de ciclohexano e iso-octano, as reações foram realizadas a 60°C devida a menor solubilidade do óxido de cariofileno nesses solventes a temperaturas mais baixas. A conversão do óxido de cariofileno ocorreu relativamente rápido mesmo na presença de pequenas quantidades de catalisador (0,1-0,2 mol% de HPW), contudo, a reação se estagnou após 80-85 % de conversão (EXP 1 a 3, Tabela 5-1). Mesmo permitindo que a reação ocorresse por um período de tempo maior, não foi possível a completa conversão do substrato (EXP 1, Tabela 5-1). A análise por CG revelou a formação de uma mistura complexa de produtos. Os compostos (2), (3) e (7) foram isolados do meio reacional por coluna cromatográfica e identificados por espectroscopia de RMN. As estruturas dos produtos minoritários (5) e (6) foram sugeridas baseando-se em seus espectros de massas, que são praticamente compatíveis com os descritos na literatura ([84] e [81], respectivamente).

Tabela 5-1: Isomerização do óxido de cariofileno (1) catalisada por 20% HPW/SiO₂.^a

EXP	Solvente	1 (mmol)	PW/SiO ₂ (μmol)	T (°C)	tempo (h)	Conv. (%)	Seletividade (%)						TOF ^b (h ⁻¹)	TON ^b	
							Clovanos			Cariofilanos					
							2	3	total	5	6	7			total
					1	51	37	16	53	4	13	14	31		
1	Ciclohexano	0.38	0.35	60	4	84	36	15	51	3	12	11	26	550	
					9	90	21	9	30	4	9	9	22		964
2	iso-octano	0.38	0.70	60	3	70	26	18	44	9	7	9	25	440	375
3	iso-octano	0.38	0.35	60	3	80	40	13	53	3	10	15	28	560	857
4 ^c	dicloroetano	0.75	0.70	30	0.5	87	44	10	54	12	8	9	29	1860	932
					1	87	41	12	53	11	7	9	30		
5	dicloroetano	0.75	1.05	15	0.5	35	44	15	59	3	12	10	25	500	643
					3	90	45	13	58	4	11	9	24		
6 ^d	dicloroetano	0.75	-	30	0.5	36	47	16	63	3	7	6	16	70	82
					3	82	46	17	63	2	8	7	17		

^a Volume total da mistura reacional = 5,0 mL. Conversão e seletividade foram determinadas por CG.

^b TOF (frequência de rotação inicial) em mol de substrato convertido por mol de HPW (ou CsPW) por hora. TON (número de rotação) em mol de óxido de cariofileno convertido por mol de catalisador (HPW ou CsPW).

^c Reação foi muito rápida para se medir o TOF inicial.

^d CsPW (25 mg; 7.5 μmol) foi usado como catalisador.

Os cinco produtos identificados corresponderam por cerca de 80% do balanço de massas e podem ser agrupados em dois grupos: os compostos (2) e (3) com a estrutura do clovano e os compostos (5), (6) e (7) que mantem a estrutura original do cariofilano. Os mecanismos de reação sugeridos para as transformações do óxido de cariofileno catalisadas por ácido estão apresentados nas Figura 5-2 e Figura 5-3. Na presença de ácido, o óxido de cariofileno tem o oxigênio protonado, o que leva à abertura do anel epóxido e à formação de um carbocátion terciário **A**. Os produtos de ciclização (2), (3) e (4) formam devido a um rearranjo de **A** para **B**, (Figura 5-2). Essa etapa envolve um mecanismo de trans-anelação com a formação de um novo anel devido a um ataque nucleofílico intramolecular da dupla ligação no carbono C4 (com formação de uma nova ligação C4-C13), após a formação desse anel de seis membros ocorre a expansão do anel de 4 membros para um anel de 5 membros mais estável (com a quebra da ligação C1-C9 e formação da ligação C1-C8). Um ataque nucleofílico da água ou do DMC ao carbocátion **B** resulta na formação dos produtos (3) e (4), respectivamente, assim como a perda do próton em C10 resulta na formação do clovenol (2).

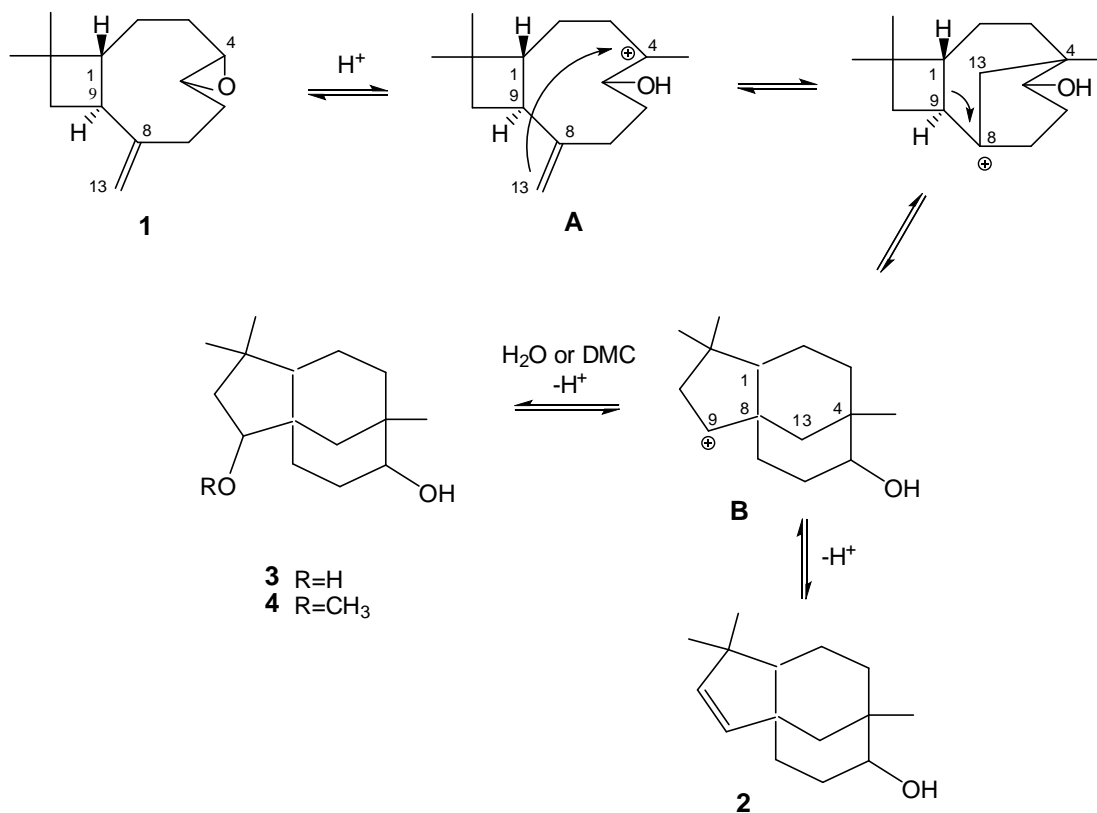


Figura 5-2: Mecanismo proposto para a formação dos produtos (2), (3) e (4) a partir do óxido de cariofileno.

Os produtos com a estrutura do cariofileno (**5**), (**6**) e (**7**) são formados diretamente do carbocátion **A** pela eliminação do próton de C3, C12 e C5, respectivamente (Figura 5-3). A proporção entre os produtos de ciclização (**2+3+4**) e os produtos de eliminação (**5+6+7**) reflete na possibilidade do carbocátion **A** inicialmente formado ser estabilizado no meio reacional por um solvente nucleofílico. Assim, a variação da natureza do solvente influencia significativamente na proporção entre os produtos clovano e cariofilano.

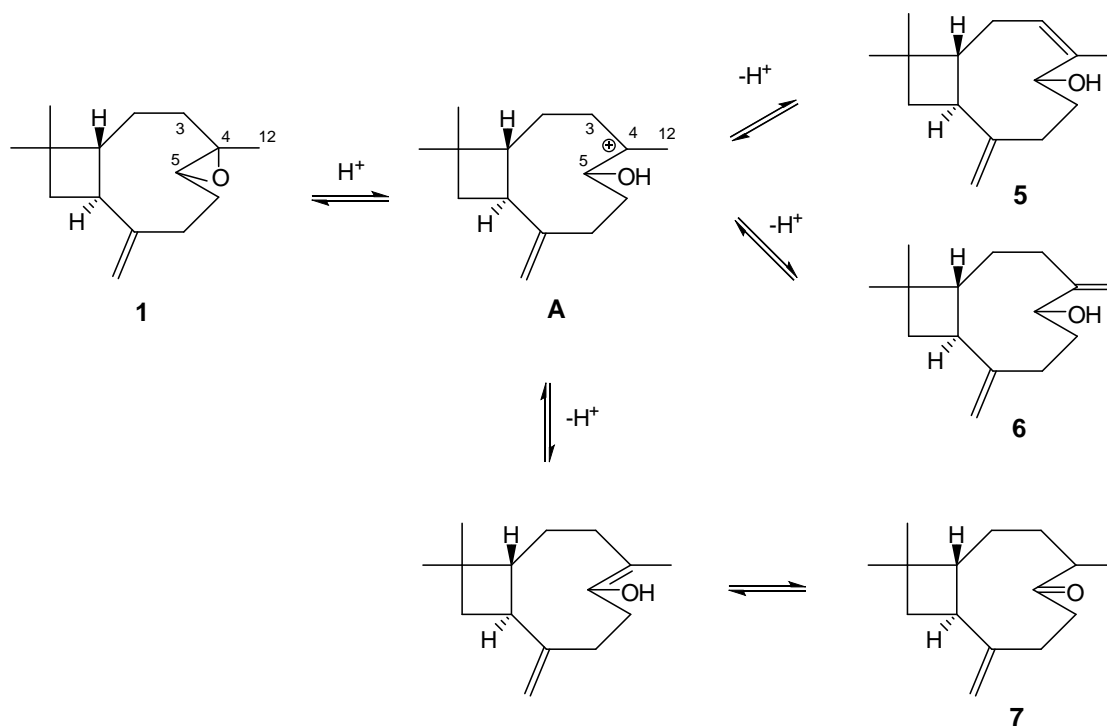


Figura 5-3: Mecanismo proposto para a formação dos produtos (**5**), (**6**) e (**7**) a partir do óxido de cariofileno.

A seletividade combinada para os produtos com estruturas derivadas do clovano foi cerca de 50% enquanto a seletividade para os produtos com estrutura derivado do cariofilano foi cerca de 30%. A melhor seletividade individual de 40% foi obtida para o clovenol (**2**), formado como o produto majoritário em todos os experimentos descritos na Tabela 5-1.

Como confirmado por RMN, o substrato utilizado nesse trabalho foi apenas um dos isômeros do óxido de cariofileno e seu espectro correspondeu ao mesmo espectro reportado para o isômero 4α -, 5β - (**1a**) mostrado na Figura 5-5 [84, 85], que corresponde ao mesmo informado pelo fabricante. Foi observado que sob as condições de reação utilizadas nesse trabalho, o isômero inicial do óxido de cariofileno foi parcialmente convertido em um de

seus outros isômeros (**1b**) ($4\beta,5\alpha$ -, $4\alpha,5\alpha$ - ou $4\beta,5\beta$ -) que apresenta um tempo de retenção um pouco maior na coluna polar Carbowax. Na coluna apolar Rtx®-5MS, os dois estereoisômeros do óxido de cariofileno não se separaram. Em todos os experimentos apresentados, apenas o estereoisômero (**1b**) permanece na mistura reacional após conversões de 80-90 % do substrato, enquanto o estereoisômeros original (**1a**) é completamente consumido. A natureza de (**1b**) foi confirmada por espectrometria de massas, mas sua estereoquímica não foi elucidada. Não foi possível isolá-lo da mistura reacional, pois ele sofria transformações químicas nas condições da coluna cromatográfica.

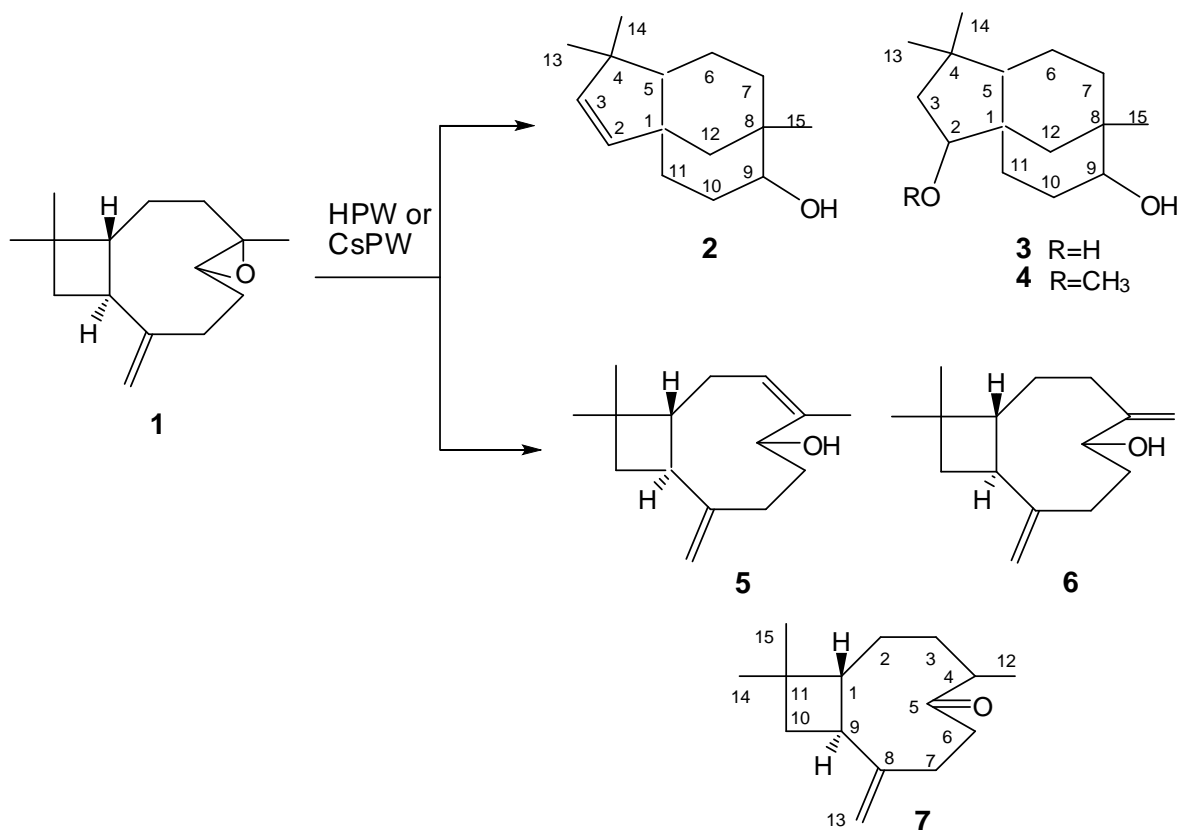


Figura 5-4: Produtos obtidos a partir da isomerização do óxido de cariofileno catalisada por PW/SiO₂ e CsPW.

Isomerização do óxido de cariofileno em 1,2-dicloroetano

Nos solventes apolares, ciclohexano e iso-octano, a reação ocorreu em velocidades semelhantes (EXP 1 e 3, Tabela 5-1) com uma distribuição de produtos também semelhante. Sendo assim, direcionou-se o estudo para avaliar essa reação em um solvente um pouco mais polar, o 1,2-dicloroetano, em que o óxido de cariofileno se solubiliza

melhor. Uma vez que o HPW é insolúvel nesse solvente, o 20% HPW/SiO₂ pode ser usado como um catalisador heterogêneo sem haver nenhum problema de lixiviação do componente ativo para a solução [86]. A conversão do óxido de cariofileno em soluções de 1,2-dicloroetano ocorreu de forma muito mais rápida que a observada nos solventes apolares (EXP 4 e 5 vs. EXP 1 a 3, Tabela 5-1). A 30°C, a reação terminou em 0,5 h obtendo-se um TON por volta de 1000 (EXP 4, Tabela 5-1). A seletividade combinada para os cinco produtos identificados foi de aproximadamente 80% com a distribuição de produtos muito semelhante com a observada em ciclohexano e iso-octano. A maior seletividade individual de 45% foi obtida para o clovenol (**2**).

O catalisador CsPW também foi avaliado nessa reação em 1,2-dicloroetano (EXP 6, Tabela 5-1). Da mesma forma que observado para o 20% HPW/SiO₂, a reação se estagnou por volta de 80% de conversão, com apenas o estereoisômero (**1b**) do óxido de cariofileno sendo encontrado ao final na mistura reacional. A vantagem de se utilizar o CsPW foi um pequeno aumento na proporção de produtos derivados do clovano em relação aos produtos derivados do cariofilano que passou de 2,4/1 para 3,7/1.

Isomerização do cariofileno em soluções de acetona

A isomerização do óxido de cariofileno foi realizada em soluções de acetona utilizando o CsPW como catalisador, uma vez que ele é insolúvel nesse solvente ao contrário do HPW. Os tempos de reação apresentados na Tabela 5-2 para a maioria dos experimentos correspondem a completa conversão do estereoisômeros original do óxido de cariofileno. A reação com 2 mol% de CsPW ocorreu rapidamente a 30°C e (**1a**) foi completamente consumido após 30 min (EXP 1, Tabela 5-2). Análises de CG em coluna polar Carbowax mostraram que todo o substrato não convertido estava na forma do estereoisômeros (**1b**), que permanece em solução durante os próximos 30 min de reação. Por outro lado, análises de CG em coluna apolar Rtx®-5MS mostraram que aproximadamente metade de (**1b**) existia na forma de um aduto formado com a acetona, o composto (**12**) na Figura 5-5. O composto (**12**) foi isolado por coluna cromatográfica e caracterizado por RMN, com seu espectro sendo o mesmo que já havia sido relatado na literatura [87]. É importante destacar que o aduto formado em acetona, o acetal (**12**), é completamente decomposto no estereoisômero (**1b**) em coluna polar Carbowax.

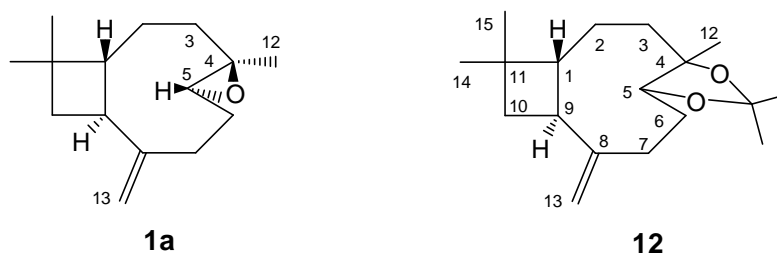


Figura 5-5: Estrutura do estereoisômero 4a,5b- do óxido de cariofileno e o acetal (**12**), aduto do óxido de cariofileno com acetona.

Tabela 5-2: Isomerização do óxido de cariofileno (**1**) catalisada por CsPW em soluções de acetona.^a

EXP	CsPW (μmol)	T ($^{\circ}\text{C}$)	tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)								TOF ^b (h^{-1})	TON ^b
					Clovanos			Cariofilanos						
					2	3	total	5	6	7	total			
1 ^c	15.0	30	0,5	81	27	43	70	1	5	6	12	80	42	
			1	83	19	42	61	1	6	6	13			
2 ^c	3.0	30	1	78	23	50	73	4	5	5	14	310	195	
3	1.5	30	3	76	22	55	77	5	6	7	18	360	380	
4 ^c	1.5	40	1	78	17	60	77	8	5	5	18	700	390	
5 ^c	1.5	50	0,5	77	21	44	65	6	6	6	18	770	385	
6 ^d	3.0	40	1	76	21	55	76	4	8	7	19	570	570	
7 ^d	1.5	40	6	60	23	47	70	5	11	8	24	480	900	
10 ^e	1.5	30	10	78	21	54	75	4	5	9	18	190	390	
11 ^e	3.0	30	3	82	21	52	73	6	10	6	22	202	205	
12 ^f	1.5	30	3	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

^a Volume total da mistura reacional – 5,0 mL, óxido de cariofileno – 0,75 mmol. A conversão e a seletividade foram determinadas por CG.

^b TOF (Frequência de rotação inicial) e mmol de substrato convertido por mol de CsPW por hora. TON (Número de rotação) e mmol de óxido de cariofileno convertido por mol de CsPW.

^c A reação foi muito rápida para se calcular o TOF inicial.

^d Óxido de cariofileno – 2,25 mmol.

^e Adicionou-se 0,75 mmol de água.

^f Adicionou-se 7,5 mmol de água.

A diminuição da quantidade de catalisador torna a reação mais lenta, mas a seletividade para os cinco produtos identificados aumenta de 82 para 95% (EXP 2 e 3 vs

EXP 1, Tabela 5-2). Foi possível observar que houve uma maior formação dos produtos derivados do clovano ao se utilizar a acetona como solvente atingindo uma proporção clovanos/cariofilanos de 4,5/1. A 40 °C, a reação permaneceu seletiva, entretanto, ao se aumentar a temperatura para 50 °C ocorre uma perda de seletividade dos produtos (EXP 4 e 5, Tabela 5-2). O diol (3) foi obtido em soluções de acetona com uma seletividade de 60%, sendo o melhor resultado já relatado na literatura para a síntese desse composto a partir da isomerização do óxido de cariofileno. A seletividade combinada para os clovanos (2) e (3) foi cerca de 75%. O catalisador CsPW permaneceu estável sob as condições reacionais, obtendo-se TONs por volta de 1000 (EXP 2 a 7, Tabela 5-2). O TON e o TOF foram calculados considerando o conteúdo total de CsPW no catalisador, se fosse considerado o número de sítios ácidos realmente ativos (prótons) no material seriam obtidos valores muito maiores para a atividade do catalisador.

O diol (3) é formalmente o produto de adição de água ao óxido de cariofileno seguido do rearranjo de sua estrutura. Sendo assim, esperava-se que na presença de água seria observada uma distribuição de produtos diferentes (EXP 8 a 10, Tabela 5-2). Entretanto, a adição de 1 eq. de água (em relação ao substrato) tornou a reação mais lenta (EXP 8 vs. EXP 3 e EXP 9 vs. EXP 2, Tabela 5-2), enquanto a adição de 10 equivalentes de água suprimiu completamente a reação de isomerização do óxido de cariofileno, com o substrato permanecendo intacto (EXP 10 vs. EXP 2 e 8, Tabela 5-2).

A distribuição de produtos e as quantidades relativas dos clovanos (2) e (3) foram muito similares nos experimentos contendo água, com o diol (3) sendo o produto majoritário apresentando 55% de seletividade. Esse resultado foi inesperado e parece estar relacionado com a alta atividade nucleofílica da água, mesmo que uma água residual, nas soluções de acetona. Uma vez que nos experimentos de 1 a 7 da Tabela 5-2 não foi adicionada nenhuma quantidade de água, pode-se inferir que a quantidade de água presente no catalisador, no óxido de cariofileno comercial e no solvente parecem ser suficiente para levar a formação do diol (3).

Isomerização do óxido de cariofileno em solventes “verdes”

Com o intuito de tornar o processo mais atrativo do ponto de vista ambiental, avaliou-se a reação de isomerização do óxido de cariofileno em solventes “verdes”, como uma alternativa para substituir o uso de acetona e 1,2-dicloroetano como solventes.

Isomerização do óxido de cariofileno em soluções de 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF)

O 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF) tem atraído a atenção por ser um solvente ambientalmente benigno derivado da biomassa, podendo ser aplicado em sistemas catalíticos, sínteses orgânicas e na química farmacêutica [88, 89]. O MeTHF é produzido a partir de fontes renováveis como o ácido furfúrico ou levulínico, disponíveis na biomassa lignocelulósica. Sua degradabilidade abiótica, baixa toxicidade e melhor estabilidade comparada com outros solventes éteres são suas principais vantagens [88, 89].

Tabela 5-3: Isomerização do óxido de cariofileno (**1**) catalisada por CsPW em soluções de 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF).^a

EXP	CsPW (μmol)	T ($^{\circ}\text{C}$)	tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)								TOF ^b (h^{-1})	TON ^b
					Clovanos			Cariofilanos						
					2	3	total	5	6	7	total			
1	1,5	30	4	30	32	26	58	5	15	14	34	60	150	
2	4,5	30	8	78	39	12	51	15	15	11	41	63	130	
3	7,5	30	3	90	40	7	47	17	20	11	48	66	90	
4	7,5	15	4	32	38	13	51	7	24	11	42	24	32	
5	3,0	40	6	87	44	9	51	7	12	17	36	90	217	
6	4,5	50	3	88	40	12	52	10	16	10	36	160	147	

^a Volume total da mistura reacional – 5,0 mL, óxido de cariofileno – 0,75 mmol. A conversão e a seletividade foram determinadas por CG.

^b TOF (frequência de rotação inicial) e mmol de substrato convertido por mol de CsPW por hora. TON (número de rotação) e mmol de óxido de cariofileno convertido por mol de CsPW.

A conversão do óxido de cariofileno foi mais lenta em MeTHF se comparada com o solvente acetona, com as frequências de rotação iniciais (TOFs) sendo aproximadamente 6 vezes menor sob as mesmas condições reacionais (EXP 1, Tabela 5-3 vs. EXP 3, Tabela 5-2). A reação de isomerização do óxido de cariofileno foi aproximadamente de primeira ordem em relação ao catalisador, uma vez que valores semelhantes de TOF foram observados nos experimentos com 5, 15 e 25 mg de CsPW (EXP 1 a 3, Tabela 5-3). Em condições próximas a ambiente com 1 mol% de CsPW, a conversão do substrato foi de 90% em 3 hs (EXP 3, Tabela 5-3). Todo o óxido de cariofileno não convertido apareceu nos cromatogramas como o estereoisômeros (**1b**).

A seletividade combinada para os cinco produtos identificados **(2)**, **(3)**, **(5)**, **(6)** e **(7)** em MeTHF foi de cerca de 90%, sendo as suas seletividades apenas ligeiramente afetadas pela temperatura da reação (EXP 4 a 6, Tabela 5-3). A natureza do solvente influencia fortemente a distribuição de produtos: em MeTHF, os clovanos e cariofilanos são formados em proporções parecidas, enquanto os produtos com estrutura derivada do clovano correspondem a cerca de 80% do balanço de massas em acetona. Por outro lado, a seletividade individual para o clovenol **(2)** em MeTHF foi de 40%, o que é o melhor resultado já relatado na literatura para esse composto a partir da reação de isomerização do óxido de cariofileno.

Atualmente, o MeTHF pode ser considerado uma alternativa ecológica para substituir solventes orgânicos clorados tóxicos e corrosivos, uma vez que apresenta melhor desempenho em várias reações orgânicas importantes [89]. No nosso trabalho, foi possível comprovar que o MeTHF pode ser um solvente melhor que o 1,2-dicloroetano, ambos os solventes apresentam polaridades semelhantes e constantes dielétricas (ϵ) de 10,4 e 7,0, respectivamente. Ao contrário do 1,2-dicloroetano, o MeTHF apresenta uma forte basicidade de Lewis, o que poderia diminuir a força ácida do catalisador, mas a isomerização do óxido de cariofileno ocorreu em velocidade semelhante nos dois solventes (EXP 3, Tabela 5-3 vs. EXP 6, Tabela 5-1). Apesar de o produto **(2)** ser o produto majoritário nos dois solventes com seletividades próximas de 40-45%, a reação foi um pouco mais seletiva em MeTHF. A seletividade combinada para os cinco produtos identificados foi de até 95% (EXP 3, Tabela 5-3) em MeTHF, enquanto em 1,2-dicloroetano essa seletividade foi de 80% (EXP 3, Tabela 5-3 vs. EXP 6, Tabela 5-1). Na literatura vimos como essa reação pode ser pouco seletiva e levar a formação de diversos produtos diferentes.

Isomerização do óxido de cariofileno em soluções de DMC e DEC

O dimetilcarbonato (DMC) e o dietilcarbonato (DEC) representam outras opções de solventes “verdes” para a reação de isomerização do óxido de cariofileno. Devido à biodegradabilidade e baixa toxicidade, os carbonatos orgânicos ganharam muita atenção como reagentes e solventes verdes em catálise e síntese orgânica [90-92]. Tanto DMC como o DEC pertence ao grupo de solventes apróticos, pouco polares e fracamente básicos

com pontos de ebulição relativamente baixos ($\epsilon = 3.1$ e p.e. = 90°C para DMC; $\epsilon = 2.8$ e p.e. = 126°C para DEC).

A conversão do óxido de cariofileno em soluções de DMC ocorreu de forma um pouco mais lenta que em acetona, mas muito mais rápida que em MeTHF e 1,2-dicloroetano. As frequências de rotação iniciais (TOFs) sob as mesmas condições foram cerca de 4 vezes maiores que em MeTHF (EXP 1, 3 e 4, Tabela 5-4 vs. EXP 3, 1 e 4, Tabela 5-3; respectivamente) e 1,2-dicloroetano (EXP 1, Tabela 5-4 vs. EXP 6, Tabela 5-1), em acetona foi cerca de 30-40% menores (EXP 2 e 3, Tabela 5-4 vs. EXP 2, 3, 4, Tabela 5-2). Em soluções de DMC foi possível obter uma seletividade de 60% para o clovenol (**2**). As melhores seletividades relatadas anteriormente na literatura para a formação deste composto foram apenas de 20-25% [79, 83]. A seletividade combinada para os cinco produtos identificados foi superior a 90% na maior parte dos experimentos realizados em DMC.

Como esperado, a diminuição da temperatura tornou a reação mais lenta, mas não afetou de forma significativa a seletividade da reação (EXP 4 a 7, Tabela 5-4). Entretanto, a 40°C , o balanço de massa da reação diminuiu devido à formação de compostos de elevado ponto de ebulição não detectáveis por CG (EXP 8 e 9, Tabela 5-4). O aumento da temperatura da reação e do tempo de reação não permitiu a conversão completa do substrato que permaneceu na mistura reacional final como o estereoisômero (**1b**).

Essa grande estabilidade de (**1b**) em relação à (**1a**) já foi relatada anteriormente, onde demonstraram uma excepcional estabilidade desse isômero do óxido de cariofileno mesmo na presença de soda cáustica a 150°C [93]. A explicação sugere que a conformação do anel de nove membros protege o anel epóxido de sofrer um ataque nucleofílico externo [75].

A taxa de conversão do óxido de cariofileno em DMC foi aproximadamente de primeira ordem em relação ao catalisador, uma vez que os TOFs iniciais calculados por mol de CsPW foram apenas ligeiramente diferentes nos experimentos com diferentes quantidade de catalisador (EXP 1 a 3, EXP 4 e 7 e EXP 5 e 6, Tabela 5-4).

Tabela 5-4: Isomerização do óxido de cariofileno (**1**) catalisada por CsPW em soluções de dimetilcarbonato (DMC) e dietilcarbonato (DEC).^a

EXP	Solvente	CsPW (μmol)	T ($^{\circ}\text{C}$)	tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)								TOF ^b (h^{-1})	TON ^b
						Clovanos				Cariofilanos					
						2	3	4	total	5	6	7	total		
1 ^c	DMC	7,5	30	0.5	80	55	13	-	68	3	9	13	25	160	80
2 ^d	DMC	3,0	30	2	80	61	6	-	67	2	8	12	22	225	202
				3	81	60	8	-	68	2	7	11	20		
3	DMC	1,5	30	12	78	56	8	-	65	4	8	15	27	220	390
4	DMC	7,5	15	1	80	55	14	-	69	3	9	14	26	100	80
5	DMC	7,5	5	2	82	62	14	-	76	4	7	7	18	72	82
6	DMC	4,5	5	6	78	63	10	-	73	2	10	10	22	80	130
7	DMC	4,5	15	3	81	57	10	-	67	3	8	10	21	120	135
8 ^c	DMC	3,0	40	2	80	46	10	-	56	4	9	13	26	315	200
9	DMC	1,5	40	9	81	47	12	-	59	2	11	12	25	310	405
10 ^e	DMC	7,5	15	2	88	35	12	25	72	2	12	12	26	120	88
11 ^e	DMC	7,5	5	3	90	33	12	23	68	10	11	4	25	88	90
12 ^f	DMC	7,5	15	2	83	37	25	-	62	2	8	8	18	94	83
13	DEC	3,0	40	2	80	43	11	-	55	6	9	9	24	230	200
14 ^c	DEC	3,0	50	2	83	33	12	-	49	5	10	5	20	335	207
15	DEC	3,0	30	4	81	55	16	-	71	2	10	12	24	180	202

^a Volume total da mistura reacional – 5,0 mL, óxido de cariofileno – 0,75 mmol. A conversão e a seletividade foram determinadas por CG.

^b TOF (frequência de rotação inicial) e mmol de substrato convertido por mol de CsPW por hora. TON (número de rotação) e mmol de óxido de cariofileno convertido por mol de CsPW).

^c A reação foi muito rápida para determinar o TOF inicial.

^d Ao final da reação, o catalisador foi centrifugado da mistura reacional, lavado com clorofórmio e reutilizado duas vezes sem perda significativa em sua atividade e seletividade.

^e DMC foi seco antes de ser utilizado como solvente na reação.

^f Adicionou-se 0,75 mmol de água.

Na tentativa de melhorar a seletividade para o clovenol (**2**) em relação ao diol (**3**), que formalmente é o produto de adição de água ao clovenol (**2**), realizou-se um experimento em DMC seco (DMC foi destilado sob atmosfera de argônio e posteriormente armazenado em peneira molecular ativada). Os experimentos realizados em DMC seco

ocorreram ligeiramente mais rápidos que em DMC não seco (EXP 10 e 4, EXP 11 e 5 Tabela 5-4). As quantidades do diol **(3)** diminuíram muito pouco e foi observada a formação de um novo produto **(4)** em quantidade significativas (cerca de 25%), enquanto o clovenol **(2)** teve sua seletividade diminuída para cerca de 35% (EXP 10 e 11, Tabela 5-4). O composto **(4)** foi isolado a partir das soluções reacionais e identificado como o éter metílico do diol **(3)** (Figura 5-1 e Figura 5-4) anteriormente relatado como um dos produtos formados a partir do óxido de cariofileno em soluções de metanol contendo quantidades catalíticas de tetracianoetileno [81]. A fonte de grupos metoxi em nossa reação é proveniente do próprio DMC atuando como um agente de metoxilação sob condições quase anidras. A formação do éter **(4)** só foi detectada em DMC seco. A adição de 1 equiv. de água diminui drasticamente a seletividade da reação (EXP 12 e 4, Tabela 5-4). Dessa forma, é possível inferir que a reação em DMC é altamente sensível à presença de água no meio reacional semelhante ao observado em acetona.

O catalisador CsPW pode ser facilmente separado por centrifugação e reutilizado. No EXP 2 (Tabela 5-4), o catalisador foi reutilizado duas vezes após lavagem com clorofórmio sem perda significativa de sua atividade e seletividade.

O DEC apresenta a mesma basicidade e polaridade ligeiramente menor que o DMC [92] e também pode ser usado como solvente nessa reação (EXP 13 a 15, Tabela 5-4). Foram observadas seletividades semelhantes e taxas de conversão ligeiramente mais baixas quando comparadas com as reações realizadas em DMC (EXP 13 e 8, EXP 15 e 2, Tabela 5-4). O CsPW é insolúvel em DEC e DMC, não sendo esperado que nesses sistemas e nessas condições de reação exista problemas de lixiviação.

5.5. Dados espectroscópicos

Os produtos **(2)**, **(3)**, **(4)**, **(5)**, **(6)** e **(7)** e o aduto **(12)** foram identificados por CG/EM (Shimadzu QP2010-PLUS instrument, 70 eV) e separados por coluna cromatográfica (sílica gel 60) usando misturas de hexano e CHCl_3 como eluentes e identificados por CG-EM, RMN de ^1H , e ^{13}C . Os sinais de RMN de ^1H e ^{13}C foram atribuídos usando-se técnicas bidimensionais. Apenas os produtos **(5)** e **(6)** não foram isolados e caracterizados por RMN. Os espectros se encontram no anexo.

Os espectros de ^1H trazem informações sobre a vizinhança de cada átomo de hidrogênio na molécula, informam o quão blindados ou desblindados estão, sendo assim, para cada função orgânica tem-se um sinal de hidrogênio característico. Além disso, por meio da técnica é possível tirar informações sobre a interação entre hidrogênios vizinhos que estão em ambientes químicos diferentes, resultando em desdobramentos dos sinais. Como o hidrogênio é abundante e altamente sensível à técnica de RMN, a área do sinal é proporcional ao número de hidrogênio que representa na molécula.

Os espectros de ^{13}C permitem determinar o número de carbonos não equivalentes e identificar os tipos de átomos de carbono com diferentes funções orgânicas presentes na molécula. Como a abundância do ^{13}C é menor, a técnica de RMN é menos sensível e, dessa forma, não se observa desdobramentos e a área de cada sinal de carbono não é diretamente proporcional ao número de carbonos que representa na molécula.

Os espectros de DEPT mostram a interação entre os átomos de carbono e os hidrogênios diretamente ligados a eles. Dessa forma, carbonos não ligados diretamente a hidrogênios não aparecem nesse espectro. Os carbonos ligados a 1 ou 3 hidrogênios apresentam sinais com fase positiva, enquanto carbonos ligados a 2 hidrogênios apresentam sinais com fase negativa.

Os espectros de COSY mostram o acoplamento entre hidrogênios vizinhos a uma distância de 3 ligações (^3J). Os sinais de correlação nesse espectro mostram quais hidrogênios interagem entre si. Os espectros de HMBC mostram o acoplamento entre carbonos e hidrogênios vizinhos distantes de até 3 ligações. Os espectros de HSQC mostram o acoplamento entre carbonos e hidrogênios diretamente ligados. Na Figura 5-6, tem-se um exemplo mostrando as correlações que se observa em cada experimento, o hidrogênio marcado de vermelho acopla com os hidrogênios e carbonos marcados de azul.

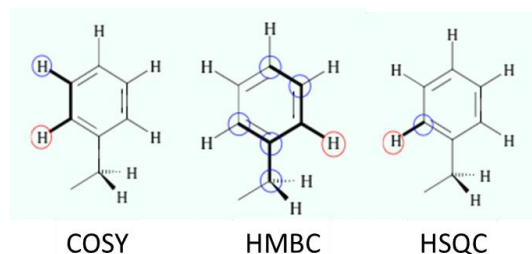


Figura 5-6: Um exemplo mostrando as correlações observadas nos espectros bidimensionais.

Nesse trabalho, todos os produtos obtidos a partir da isomerização do óxido de cariofileno foram previamente elucidados na literatura. Sendo assim, os valores obtidos dos deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento, bem como os espectros de massas, foram confirmados por meio da comparação com os dados descritos na literatura.

Produto (2): EM (70 eV, IE): m/z (%) 220 (1) [M^+], 205 (13) [M^+-CH_3], 187(26) [$M^+-CH_3-H_2O$], 162 (15), 161 (100), 159 (9), 145 (10), 131 (10), 119 (21), 107 (11), 105 (20), 93 (13), 91 (13). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, $25^\circ C$, TMS), $\delta=0.94$ (s, 3H; $C^{13}H_3$), 0.95 (s, 3H; $C^{15}H_3$), 1.06 (s, 3H; $C^{14}H_3$), 0.90-1.00 (m, 1H; C^7HH), 1.10-1.20 (m, 2H; $C^{11}HH$ e $C^{12}HH$), 1.20-1.80 (m, 7H; C^5H , C^6H_2 , C^7HH , $C^{10}HH$, $C^{11}HH$ e $C^{12}HH$), 1.95-2.05 (m, 1H; $C^{10}HH$), 3.36 (br.s, 1H; C^9H), 5.26 (d, $^3J=5.5$ Hz, 1H; C^2H), 5.34 ppm (d, $^3J=5.5$ Hz, 1H; C^3H). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$, $25^\circ C$, TMS), $\delta=21.17$ (C^6), 24.89 (C^{15}), 27.26 (C^{10}), 28.33 (C^{13}), 32.75 (C^{14}), 33.47 (C^{11}), 33.65 (C^{12}), 34.22 (C^8), 35.46 (C^7), 47.86 (C^4), 49.63 (C^5), 49.93 (C^1), 74.43 (C^9), 136.43 (C^2), 138.91 ppm (C^3). O composto (2) também foi descrito em [84].

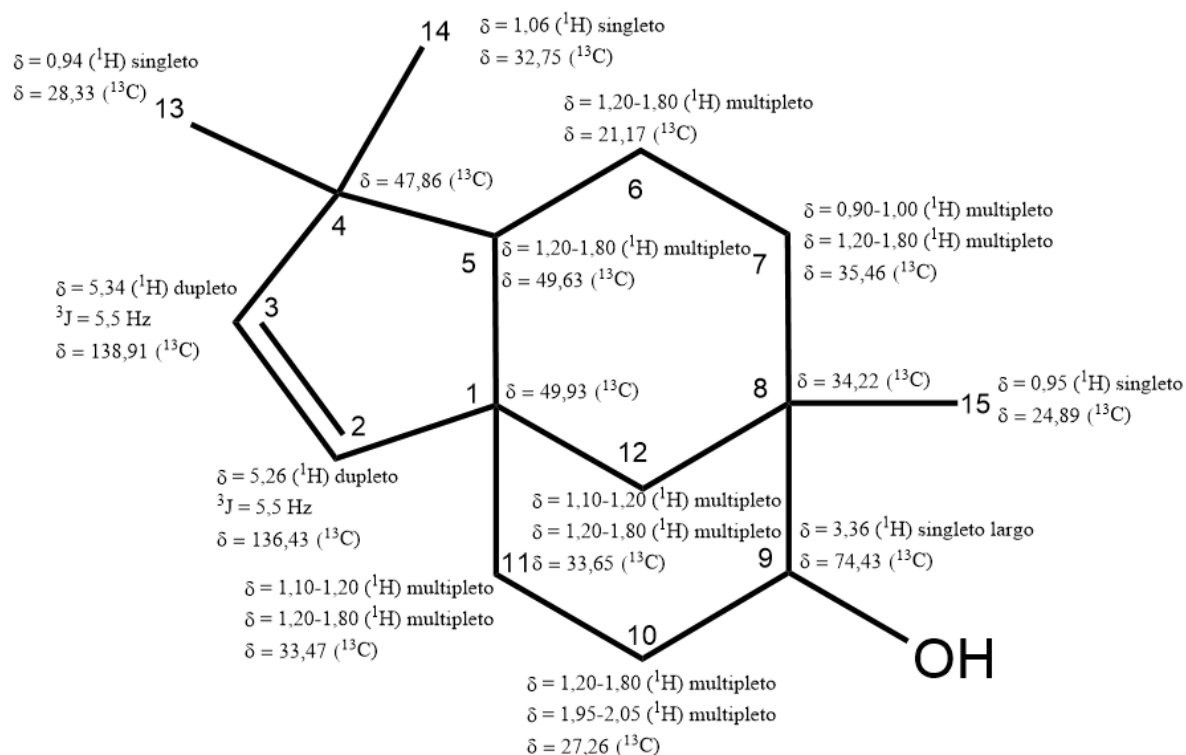


Figura 5-7: Atribuições de RMN para o produto (2).

A atribuição do produto (2) a partir dos espectros de RMN foi determinada seguindo o seguinte raciocínio: observou-se 15 sinais correspondentes a 15 tipos de carbono

diferentes no espectro de ^{13}C , sendo que dois desses carbonos tinham sinal na região de carbonos insaturados e um carbono na região de carbono ligado à hidroxila; no espectro de DEPT foi possível perceber que existem 3 carbonos quaternários que não são observados na análise de DEPT, também foi observada a presença de 5 carbonos secundários caracterizados pelos sinais com fase negativa, sendo os demais carbonos primários ou terciários. Com o espectro de HSQC determinou-se os hidrogênios diretamente ligados aos seus respectivos carbonos; finalmente com as manchas observadas no COSY e no HMBC é possível determinar como é a vizinhança de cada carbono e hidrogênio, visto que o COSY correlaciona hidrogênios próximos e no HMBC tem-se a correlação entre hidrogênios e os carbonos da vizinhança.

O mesmo raciocínio empregado na elucidação da estrutura do produto (**2**) foi aplicado na elucidação dos demais produtos.

Produto (**3**): m/z (%) 238 (1) [M^+], 220 (15) [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$], 205 (15) [$\text{M}^+-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}$], 202 (5) [$\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}$], 179 (30), 164 (100), 163 (43), 161 (35), 150 (29) 149 (29), 137 (34), 135 (49), 123 (27), 121 (36), 109 (27), 108 (36), 107 (52), 105 (46), 95 (39), 93 (42), 91 (26), 81 (33), 79 (26), 55 (25). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS), $\delta=0.80-0.90$ (m, 1H; C^{12}HH), 0.85 (s, 3H; C^{13}H_3), 0.95 (s, 3H; C^{15}H_3), 1.00-1.10 (m, 1H; C^7HH), 1.03 (s, 3H; C^{14}H_3), 1.25-1.75 (m, 9H; C^3H_2 , C^5H , C^6H_2 , C^7HH , C^{10}HH , C^{11}HH e C^{12}HH), 1.85-1.95 (m, 2H; C^{10}HH e C^{11}HH), 3.32 (br.s, 1H; C^9H), 3.70-3.90 ppm (m, 1H; C^2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS), $\delta=21.87$ (C^6), 26.63 (C^{13}), 27.03 (C^{11}), 27.68 (C^{10}), 29.73 (C^{15}), 32.62 (C^{14}), 34.37 (C^7), 35.98 (C^8), 36.77 (C^{12}), 38.26 (C^4), 45.33 (C^1), 48.49 (C^3), 51.89 (C^5), 76.49 (C^9), 81.96 ppm (C^2). O composto (**3**) também foi descrito em [81, 84].

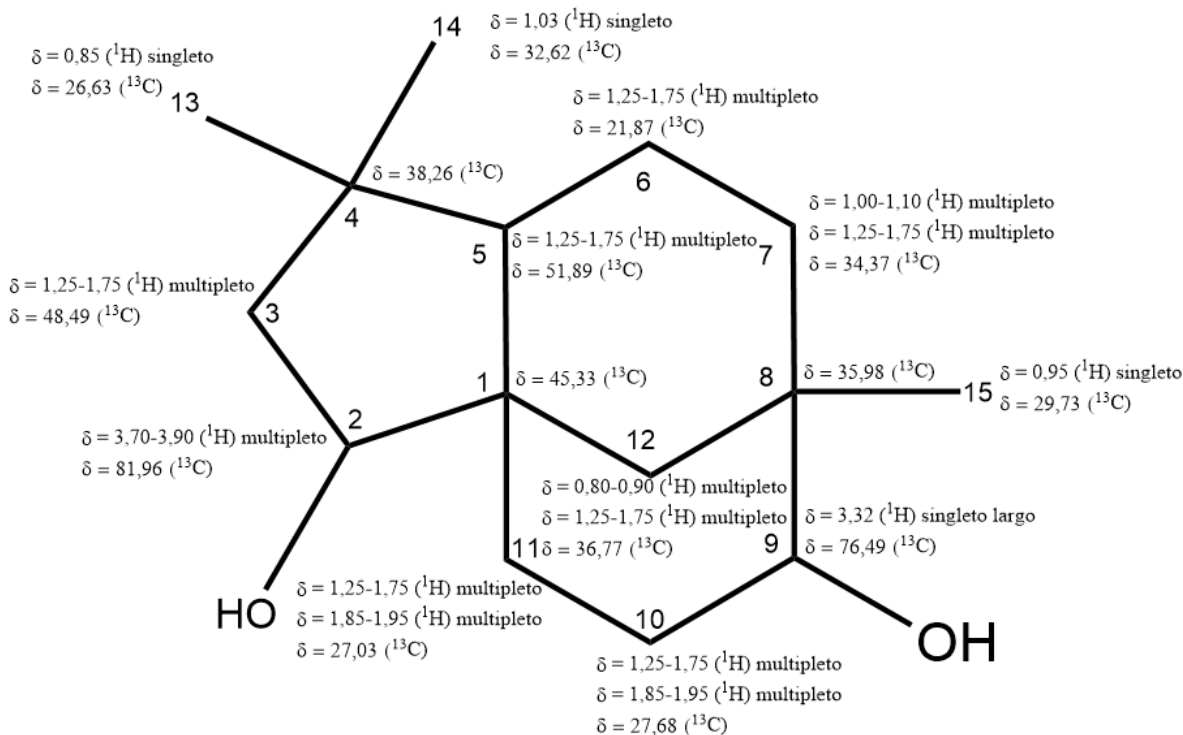


Figura 5-8: Atribuições de RMN para o produto (3).

Produto (4): m/z (%) 252 (3) [M^+], 237 (12) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] $^+$, 220 (7) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$], 205 (14) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_3$], 202 (12) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH} - \text{H}_2\text{O}$], 187 (24) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$], 178 (23), 161 (37), 159 (24), 137 (23), 135 (29), 121 (24), 119 (23), 107 (27), 105 (42), 99 (100), 93 (28), 91 (32), 79 (24), 55 (23). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS), $\delta=0.80-1.20$ (m, 3H; C^{12}HH e C^6H_2), 0.85 (s, 3H; C^{13}H_3), 0.95 (s, 3H; C^{15}H_3), 1.02 (s, 3H; C^{14}H_3), 1.25-1.75 (m, 8H; C^3H_2 , C^5H , C^7H_2 , C^{10}HH , C^{11}HH e C^{12}HH), 1.85-2.05 (m, 2H; C^{10}HH e C^{11}HH), 3.30 (3.32) (br.s, 1H; C^2H), 3.34 (br.s, 1H; C^9H), 3.73 (3.75) ppm (s, 3H; OCH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS), $\delta=20.50$ (C^6), 25.32 (C^{13}), 26.52 (C^{11}), 27.05 (C^{10}), 28.42 (C^{15}), 31.23 (C^{14}), 33.08 (C^7), 34.64 (C^8), 36.42 (C^{12}), 36.92 (37.94) (C^4), 43.52 (44.01) (C^3), 44.13 (C^1), 50.60 (C^5), 58.10 (54.52) (OCH_3), 75.05 (C^9), 90.15 (86.36) ppm (C^2). O composto (4) também foi descrito em [81].

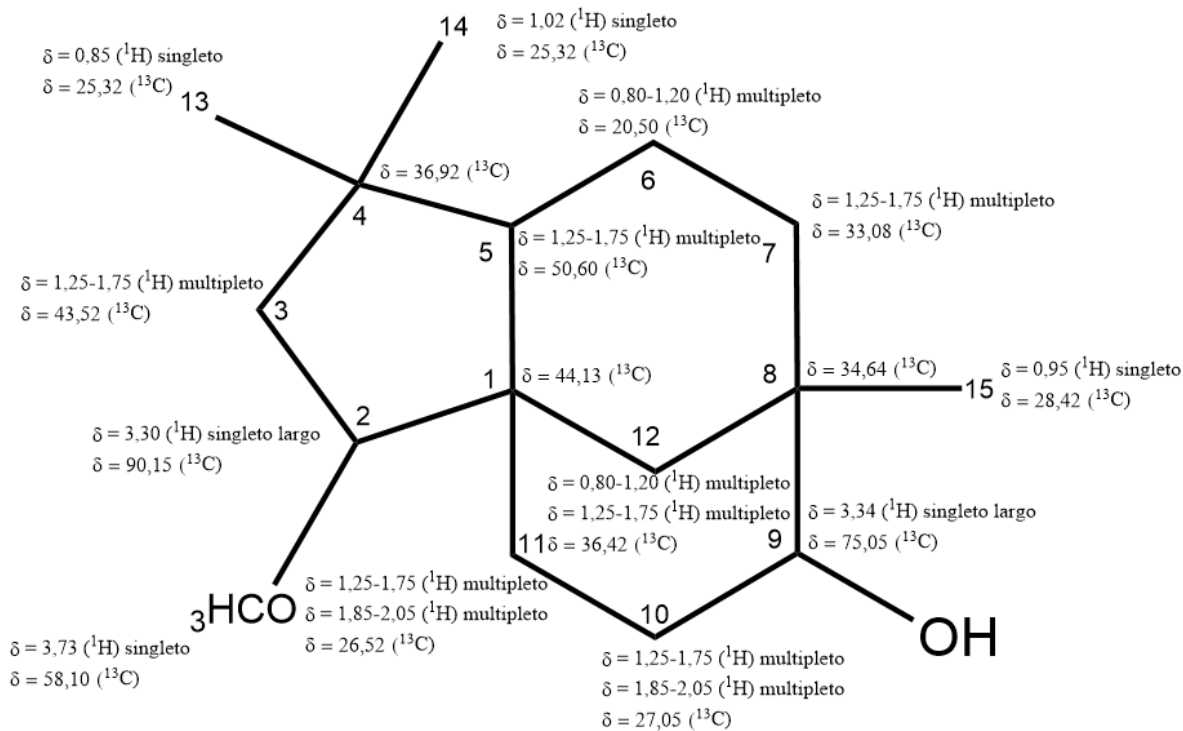


Figura 5-9: Atribuições de RMN para o produto (4).

Produto (5): m/z (%) 220 (4) [M^+], 205 (3) [M^+-CH_3], 202 (12) [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$], 187 (32) [$\text{M}^+-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}$], 161 (100), 159 (34), 149 (17), 145 (34), 135 (17), 133 (29), 131 (62), 123 (19), 121 (26), 119 (48), 109 (31), 107 (48), 105 (72), 95 (38), 93 (60), 91 (72), 81 (40), 79 (47), 77 (32), 69 (31), 67 (32), 55 (37). O produto (5) também foi descrito em [84].

Produto (6): m/z (%) 220 (1) [M^+], 205 (3) [M^+-CH_3], 202 (bb) [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$], 187 (10) [$\text{M}^+-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}$], 136 (100), 135 (28), 133 (20), 121 (32), 119 (30), 117 (25), 109 (44), 107 (49), 105 (50), 95 (45), 93 (55), 91 (69), 81 (48), 79 (63), 77 (31), 69 (69), 67 (47), 55 (49). O produto (6) também foi descrito em [81].

Produto (7): EM (70 eV, IE): m/z (%) 220 (3) [M^+], 205 (8) [M^+-CH_3], 149 (24), 138 (52), 135 (21), 131 (22), 123 (50), 122 (20), 121 (24), 120 (36), 110 (35), 109 (71), 108 (24), 107 (49), 105 (38), 97 (21), 96 (95), 95 (59), 94 (40), 93 (48), 91 (37), 83 (55), 82 (55), 81 (57), 80 (21), 79 (100), 77 (29), 69 (66), 67 (55), 55 (51), 53 (25). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS), $\delta=0,94$ (s, 3H; C^{15}H_3), $0,97$ (s, 3H; C^{14}H_3), $1,03$ (d, $^3\text{J}=7,2$ Hz, 3H; C^{12}H_3), $1,10-1,80$ (m, 7H; C^2H_2 , C^3H_2 , C^{10}H_2 e C^1H), $2,20$ (qt, $^3\text{J}=8,4$ Hz, 1H; C^{12}H_3), $2,30-2,60$ (m, 5H; C^4H , C^6H_2 e C^7H_2), $4,95$ (s, 1H; C^{13}HH), $4,97$ ppm (s, 1H; C^{13}HH). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS), $\delta=17,18$ (C^{12}), $21,84$ (C^{15}), $25,96$ (C^2),

29.79 (C¹⁴), 30.25 (C³), 33.57 (C¹¹), 34.52 (C⁷), 40.02 (C¹⁰), 41.83 (C⁶), 43.32 (C⁹), 47.52 (C⁴), 53.46 (C¹), 111.38 (C¹³), 153.90 (C⁸), 216.94 ppm (C⁵). O composto (7) também foi descrito em [87].

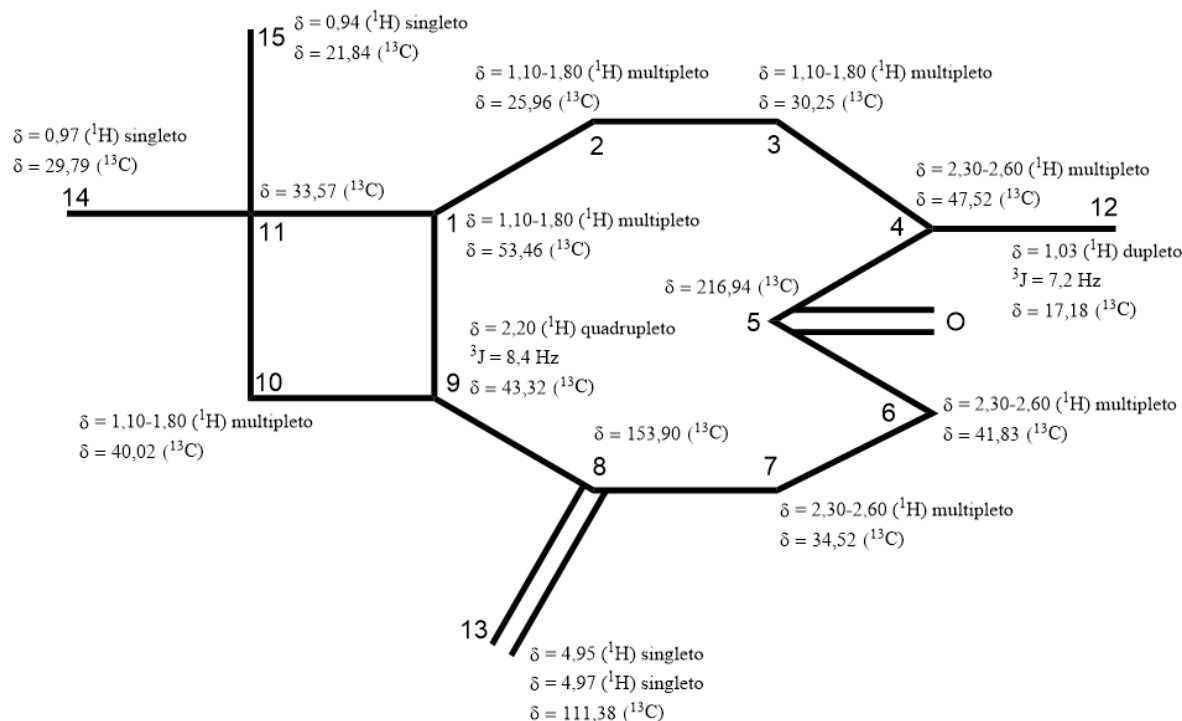


Figura 5-10: Atribuições de RMN para o produto (7).

Composto (12): EM (70 eV, IE): m/z (%) 278 (0.5) [M⁺], 263 (11) [M⁺-CH₃], 220 (4) [M⁺-CH₃COCH₃], 203 (24), 149 (38), 147 (59), 138 (30), 136 (26), 135 (35), 133 (31), 131 (27), 123 (57), 122 (28), 121 (78), 120 (20), 119 (36), 110 (28), 109 (81), 108 (44), 107 (89), 106 (47), 105 (62), 96 (34), 95 (94), 94 (40), 93 (100), 91 (65), 85 (24), 83 (35), 82 (34), 81 (75), 80 (22), 79 (96), 77 (34), 71 (31), 69 (89), 67 (58), 59 (27), 55 (60), 44 (23). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS), δ =0.98 (s, 3H; C¹⁴H₃), 1.00 (s, 3H; C¹⁵H₃), 1.12 (s, 3H; C¹²H₃), 1.25-1.35 (m, 1H; C²HH), 1.31 (s, 3H; C¹⁸H₃), 1.42 (s, 3H; C¹⁷H₃), 1.55-1.65 (m, 4H; C²HH, C³HH, C¹⁰HH e C¹H), 1.70-1.80 (m, 3H; C³HH, C⁶HH e C¹⁰HH), 1.85-1.95 (m, 1H; C⁶HH), 2.00-2.10 (m, 1H; C⁷HH), 2.35-2.45 (m, 2H; C⁷HH e C⁹H), 3.78 (t, ³J=5.2 Hz, 1H; C⁵H), 4.97 (s, 1H; C¹³HH), 5.02 ppm (s, 1H; C¹³HH). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS), δ =21.40 (C¹²), 22.36 (C¹⁴), 24.10 (C²), 27.16 (C¹⁸), 27.17 (C⁶), 28.72 (C¹⁷), 30.00 (C³), 30.15 (C¹⁵), 34.00 (C⁷), 34.48 (C¹¹), 36.72 (C¹⁰), 42.19 (C⁹), 63.19 (C¹), 77.98 (C⁵), 82.68 (C⁴), 106.04 (C¹⁶), 104.48 (C¹³), 152.17 ppm (C⁸). O composto (12) também foi descrito em [87].

A numeração dos átomos de carbono geralmente utilizada para os derivados do cariofilano e clovano está representada na Figura 5-4 e na Figura 5-5. O tempo de retenção nos CGs de coluna polar (Carbowax 20 M) e apolar (Rtx®-5MS) seguem a seguinte ordem: (7) < (1) < (2) < (6) < (5) < (12) (aparece apenas na coluna apolar Rtx®-5MS) < (4) < (3).

5.6. Conclusões

A reação de isomerização do óxido de cariofileno em fase líquida foi conduzida utilizando-se como catalisadores a base de heteropoliácidos CsPW e PW/SiO₂, os quais demonstraram ser catalisadores sólidos eficientes e ambientalmente corretos, em sistemas heterogêneos. Foi possível obter uma variedade de compostos sesquiterpênicos oxigenados policíclicos potencialmente aplicáveis nas indústrias de fragrâncias e farmacêuticas. A reação pode ser conduzida não apenas nos solventes convencionais como 1,2-dicloroetano e acetona, mas como também nos solventes orgânicos “verdes” não tóxicos e facilmente degradáveis, tais como o dimetilcarbonato, dietilcarbonato e 2-metiltetrahydrofurano que pode ser obtido por meio de compostos provenientes da biomassa.

Um controle da quimiosseletividade pode ser conseguido através da escolha do solvente, cuja natureza afeta fortemente a distribuição dos produtos obtidos nesta reação. Os compostos com estrutura derivada do cloveno, (2) e (3), ambos produtos naturais [84], foram obtidos com uma seletividade combinada de até 80% e uma seletividade individual de 60% para cada, dependendo das condições de reação. Esse é o melhor resultado já relatado na literatura.

A natureza do catalisador, 20% PW/SiO₂ ou CsPW, não afetou a distribuição de produtos. Em todos esses sistemas, os catalisadores atuaram em condições brandas, próximas das condições ambientes e com baixas quantidades de catalisador, sem ocorrer lixiviação do componente ativo para o meio reacional. O CsPW pode ser reciclado facilmente por centrifugação ou por destilação, devido aos baixos pontos de ebulição dos solventes, e reutilizado sem perda de sua atividade e seletividade.

6. CICLIZAÇÃO DE PRINS PARA A OBTENÇÃO DO FLOROL

6.1. Introdução

A ciclização de Prins é uma reação direta entre um álcool homoalílico e um aldeído, catalisada por um ácido, levando à formação de um tetraidropirano como produto principal [94]. O Florol (**3**) é um composto com propriedades fragrantas, apresentando um odor floral suave semelhante ao do lírio. A grande estabilidade do Florol permite que seja usado em perfumes para substituir aldeídos com fragrâncias florais que são menos estáveis [50].

O Florol pode ser obtido a partir da ciclização de Prins do 3-metil, 3-buten-1-ol (**1**) com o 3-metilbutanal (**2**), conforme representado na Figura 6-1.

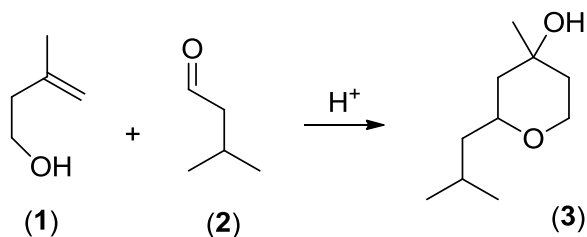


Figura 6-1: Reação de ciclização de Prins para a obtenção do Florol (**3**).

Dentre os processos descritos na literatura para a síntese do Florol partindo-se de (**1**) e (**2**) como substratos iniciais tem-se o uso de diferentes ácidos sulfônicos como catalisadores em soluções aquosas levando a rendimentos próximos de 65% para (**3**) [95, 96], o uso de resinas de troca iônica em um sistema sem solvente com rendimentos próximos a 50% [97] e a aplicação do ácido *p*-toluenossulfônico disperso em sílica gel em um sistema sem solvente, obtendo-se um rendimento de aproximadamente 85% para o Florol, entretanto, as quantidades de catalisadores utilizadas são muito altas, mais que a quantidade estequiométrica. Existem, também, processos que descrevem o uso de biocatalisadores, como as enzimas, para a obtenção do Florol [98, 99]. Outro método de síntese do Florol é descrito em [100], no qual se utiliza como substrato de partida uma mistura de geraniol e nerol e realiza-se várias etapas, incluindo o uso de ácidos minerais como o HCl, levando a um rendimento final de aproximadamente 45% para o produto de

interesse (3). Heteropoliácidos foram recentemente aplicados na reação de (1) e (2) para a obtenção do Florol utilizando o $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ e o $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ em sua forma original e na forma ancorada em MCM-41 em soluções aquosas [101]. Os rendimentos obtidos para (3) foram em torno de 65%, entretanto, no sistema que se utiliza o heteropoliácido na forma ancorada, foi observada a lixiviação quase que completa do HPA (cerca de 98%) para a solução, restando apenas uma pequena quantidade ainda ancorada. Dessa forma, neste trabalho o processo desenvolvido ocorreu apenas em sistemas homogêneos.

No mecanismo proposto para essa reação [102], ocorre a formação do intermediário acetal a partir da reação nucleofílica entre os pares de elétrons não ligantes da hidroxila do álcool homoalílico e o carbono eletrofílico do aldeído que foi ativado pelo catalisador ácido. Este acetal gera um íon oxônio, o qual, na etapa de ciclização, conduz à formação de um carbocátion terciário. O carbocátion formado sofre um ataque nucleofílico por uma molécula de água, resultando no composto (3). A partir deste mecanismo, pode-se entender a formação exclusiva do anel tetraidropirânico a partir de alcoóis homoalílicos terminais como reagentes.

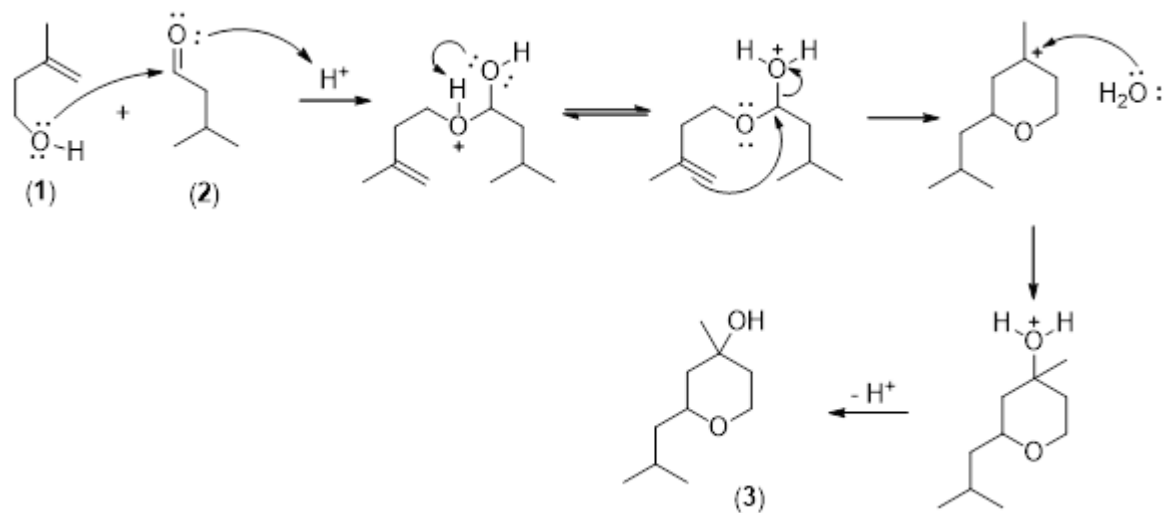


Figura 6-2: Representação esquemática do mecanismo da ciclização de Prins para a obtenção do Florol (3).

6.2. Objetivo

Aplicar $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (CsPW) e 20% $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ (PW/SiO₂) como catalisadores heterogêneos na ciclização de Prins do 3-metil,3-buten-1-ol (1) com o 3-

metilbutanal (**2**) visando a obtenção seletiva do Florol (**3**), estudando os efeitos das variáveis de reação, como: a temperatura, concentração de substrato e do catalisador, proporção entre os reagentes. E, ainda, utilizar solventes orgânicos não tóxicos para o ambiente, obtendo-se um processo otimizado tanto do ponto de vista tecnológico quanto ambiental.

6.3. Parte experimental

As reações foram realizadas em um reator de vidro de 10,0 mL equipado com um agitador magnético e um condensador. Em um experimento típico, a solução reacional (volume total de 5,0 mL) continha os reagentes 3-metil,3-buten-1-ol (0,15-0,45 mol.L⁻¹, 0,75-2,25 mmol) e 3-metilbutanal (**2**) (0,15-1,50 mol.L⁻¹, 0,75-7,50 mmol), o catalisador CsPW (2,00-5,00 mg, 0,65-1,60 μmol) ou PW/SiO₂ (2,00-5,00 mg, 0,14-0,35 μmol) e dodecano (0,50 mmol, 0,10 mol.L⁻¹, CG padrão interno) no solvente indicado. A solução reacional foi mantida sob constante agitação magnética, a pressão atmosférica e temperatura especificada (15-70 °C).

O balanço de massa, a conversão e a seletividade dos produtos foram calculados baseando-se no dodecano como padrão interno. A diferença no balanço de massa foi atribuída à formação de produtos não detectáveis pela técnica CG.

Os produtos foram identificados por espectrometria de massa usando um instrumento Shimadzu QP2010-PLUS no método de ionização por impacto eletrônico a 70 eV. Alguns produtos também foram separados por coluna cromatográfica (sílica gel 60) usando misturas de hexano e CHCl₃ como eluentes e identificados por RMN em um espectrômetro Bruker Avance DRX400. Usou-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno e solvente CDCl₃. As estruturas das substâncias analisadas foram confirmadas analisando-se os espectros de ¹H (400 MHz), ¹³C (400 MHz), e dados dos experimentos DEPT, COSY, HMQC, HMBC. Os espectros se encontram no anexo.

6.4. Resultados

A reação de ciclização de Prins para a obtenção do Florol (**3**) envolve a reação entre o 3-metil,3-buten-1-ol (**1**) e o 3-metilbutanal (**2**). Os resultados de conversão apresentados nas Tabelas 6-1 e 6-2 foram obtidos, utilizando o dodecano como padrão interno, em

função da conversão de (1), pois na presença do heteropoliácido foi observado que (2) reage formando dímeros, enquanto (1) reage apenas com (2), não formando dímeros.

O Florol (3) foi obtido na forma de dois isômeros que são formados na proporção de 1:(1,5/2) que foram caracterizados por espectrometria de massas acoplada a cromatografia gasosa e por ressonância magnética nuclear representados na Figura 6-3. Os dois isômeros, segundo os espectros de RMN, se diferem pela posição relativa do grupo hidroxila e o grupo isopropila em relação ao anel. Nas Tabelas 6-1 e 6-1 e Tabela 6-2, a seletividade apresentada para (3) é a soma de seletividades para seus dois isômeros.

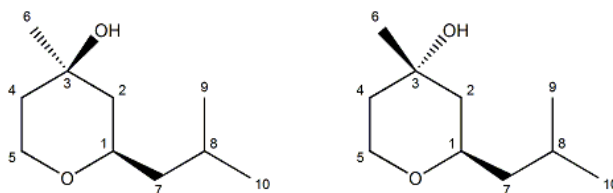


Figura 6-3: Isômeros do Florol (3).

Além disso, é observada em alguns experimentos a formação de produtos de desidratação do Florol (4) também detectado na forma de três isômeros cujas estruturas estão representadas na Figura 6-4. Nas Tabelas 6-1 e 6-2 é apresentada a seletividade conjunta desses isômeros do produto (4).

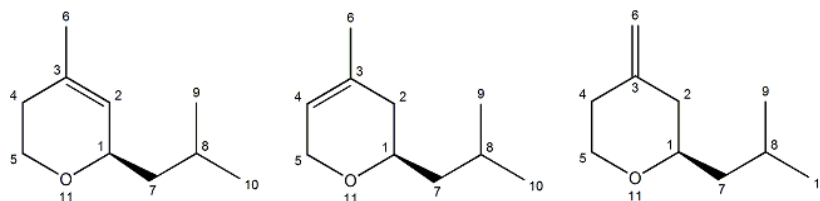


Figura 6-4: Possíveis produtos da desidratação do Florol (4).

Os resultados para a reação realizada em soluções de iso-octano utilizando o 20% $H_3PW_{12}O_{40}/SiO_2$ como catalisador em um sistema heterogêneo estão apresentados na Tabela 6-1. A 30 °C, utilizando uma proporção 1:1 entre os reagentes, a reação se estagnou após cerca de 66% de conversão de (1), sendo observada a formação de dímeros do composto (2), isso implica que (2) foi consumido em uma reação indesejada e a conversão de (1) estagnou devido a ausência de (2) no meio reacional. Além disso, a reação se mostrou pouco seletiva para o produto de interesse (3) (EXP 1, Tabela 6-1).

Tabela 6-1: Ciclização de Prins para a obtenção do Florol (**3**) catalisada por PW/SiO₂ em soluções de iso-octano^a.

EXP	PW/SiO ₂ (μmol)	T (°C)	tempo (min)	Conversão (%)	Seletividade (%)		TON ^b
					3	4	
1 ^c	0,35	30	30	56	28	4	1400
			500	66	48	20	
			15	84	62	17	
2 ^c	0,35	50	30	91	59	19	2100
			120	98	59	21	
			30	62	54	9	
3	0,14	30	120	84	74	12	5090
			360	95	77	15	
			30	88	76	13	
4	0,14	50	120	96	81	15	5140
			30	100	76	15	
5	0,14	70	30	100	76	15	5360
			15	67	75	14	
6	0,35	30	60	90	73	14	2015
			180	94	79	12	
7	0,35	50	60	100	80	11	2145
8 ^d	0,14	70	30	98	63	18	10500
			15	21	36	10	
9 ^e	-	30	60	47	32	11	750
			120	65	25	3	

^a Volume total da mistura reacional – 5,0 mL, (**1**) – 0,75 mmol, (**2**) – 3,75 mmol. A conversão e a seletividade foram determinadas por CG.

^b TON (número de rotação) foi calculado em mol de (**1**) convertido por mol de PW/SiO₂.

^c (**2**) – 0,75 mmol.

^d (**1**) – 1,5 mmol.

^e CsPW – 0,65 μmol.

Aumentando-se a temperatura para 50 °C (EXP 2, Tabela 6-1), a velocidade da reação aumentou com a quase completa conversão de (**1**), sendo observado apenas traços dos dímeros de (**2**) e um ganho em seletividade para (**3**), ou seja, a temperatura mais alta

favoreceu a reação entre (1) e (2) em detrimento da reação indesejada de formação de dímeros de (2).

Experiências anteriores do nosso grupo de pesquisa apontaram que em reações de acoplamento envolvendo aldeídos, um excesso desse composto levou a um aumento na seletividade para os produtos de interesse. Dessa forma, decidiu-se utilizar (2) em excesso em relação a (1) e avaliar seu efeito na conversão de (1) e na seletividade de (3). Um ganho considerado na seletividade para o Florol foi alcançado mediante a utilização de um excesso do aldeído (EXP 1 vs. 6 e 2 vs. 7, Tabela 6-1).

Utilizando-se um excesso de cinco vezes de (2), avaliou-se o efeito da temperatura nessa reação (EXP 3, 4 e 5, Tabela 6-1). Conforme esperado, o aumento da temperatura promoveu uma conversão mais rápida de (1), mas não influenciou de forma significativa as seletividades para o Florol e seus produtos de desidratação, que após a completa ou quase completa conversão de (1), atingiram valores próximos a 78% e 15%, respectivamente.

Avaliando-se os dados da Tabela 6-1, pode-se inferir que a seletividade para o produto (3) é mais influenciada pela quantidade inicial do aldeído que pela quantidade de catalisador. Comparando-se o EXP 6 com o EXP 1 da Tabela 6-1 é possível perceber que o fato de se utilizar um excesso de (2) aumentou a velocidade de conversão de (1), levando ao seu consumo quase que completo (94%). Além disso, obteve-se um ganho em seletividade de (3) que passou de 48% para 79%. Ao se aumentar a quantidade de catalisador (EXP 3 vs. 6, Tabela 6-1), observa-se um aumento na velocidade de conversão de (1), mas não houve mudança no rendimento do produto de interesse (3) que fica próximo a 73% nas duas condições. O mesmo efeito é observado ao compararmos EXP 7 e EXP 2 da Tabela 6-1.

Nas condições com excesso de (2), o aumento da temperatura (EXP 6 vs. 7, Tabela 6-1) mais uma vez implicou apenas no aumento da velocidade de conversão de (1), sem alterar na seletividade dos produtos. Com o intuito de verificar a estabilidade do catalisador e melhorar ainda mais o TON para essa reação, dobrou-se a quantidade inicial de (1) (EXP 8 vs. 5) e foi observado uma perda de aproximadamente 10% de seletividade para o Florol, mas o substrato também foi completamente convertido. A perda de seletividade provavelmente se deve ao fato que o excesso de (2) no EXP 8 é menor que no EXP 5.

Decidiu-se avaliar o emprego do sal de heteropoliácido na reação proposta, o CsPW, como catalisador heterogêneo para essa reação em soluções de iso-octano comparando sua atividade com o catalisador suportado PW/SiO₂ (EXP 9 vs. 6). O catalisador CsPW mostrou-se menos ativo e seletivo nesse sistema em iso-octano, apesar de ter sido utilizado quase que o dobro em quantidade molar. Isso pode ser devido a menor disponibilidade dos centros ativos no CsPW, uma vez que o HPW é muito melhor disperso na sílica que apresenta área específica maior que a área específica do CsPW.

Após os estudos dessa reação em soluções de iso-octano decidiu-se tentar realizar essa reação em solventes ambientalmente mais benignos de baixa toxicidade e/ou biodegradáveis, tais como o DMC, DEC e MeTHF. Os resultados da reação de ciclização de Prins para a obtenção do Florol catalisada por CsPW no solventes “verdes” estão descritos na Tabela 6-2.

A 30 °C, a reação entre o 3-metil,3-buten-1-ol (**1**) e o 3-metilbutanal (**2**) em soluções de DMC com uma proporção de 1:1 entre os reagentes (EXP 1, Tabela 6-2) levou a completa conversão de (**1**), entretanto, a seletividade para o Florol foi baixa nessas condições. Aumentando-se a proporção do aldeído (**2**) para cinco vezes em relação ao álcool (**1**) (EXP 2 vs. 1, Tabela 6-2) a reação além de ocorrer em uma velocidade maior, apresentou uma melhor seletividade para o produto de interesse (**3**), atingindo um valor de 60%. Ao se aumentar a quantidade de catalisador (EXP 3 vs. 2, Tabela 6-2), não é observada mudança nas seletividades dos produtos, mas ao se aumentar a temperatura para 70 °C (EXP 4 vs. 2, Tabela 6-2) observa-se uma pequena perda de seletividade para (**3**).

Como foi observado que o aumento da proporção de aldeído (**2**) em relação ao álcool (**1**) acarreta tanto um aumento de velocidade de consumo de (**1**) quanto de seletividade para o Florol e o catalisador CsPW atua eficientemente como um catalisador heterogêneo em meios polares sem problemas de lixiviação, decidiu-se aumentar a proporção de (**2**) em dez vezes em relação a (**1**), conforme EXP 5, Tabela 6-2. E, conforme esperado, se observou um leve aumento na seletividade de (**3**) (EXP 5 vs. 2, Tabela 6-2).

Tabela 6-2: Ciclização de Prins para a obtenção do Florol (**3**) catalisada por CsPW nos solventes “verdes”^a.

EXP	(1) (mmol)	(2) (mmol)	CsPW (μ mol)	T (°C)	tempo (min)	Conversão (%)	Seletividade (%)		TON ^b
							(3)	(4)	
					15	89	37	41	
1	0,75	0,75	0,65	30	30	93	37	42	1150
					180	100	38	45	
2	0,75	3,75	0,65	30	15	100	60	31	
3	0,75	3,75	1,60	30	15	100	60	32	470
4	0,75	3,75	0,65	70	15	100	51	41	
5	0,75	7,50	0,65	30	15	100	66	26	
					15	89	49	35	
6	1,50	3,75	0,65	30	60	99	50	36	2285
					15	96	76	24	
7	1,50	7,50	0,65	30	30	100	71	19	2310
					30	85	63	24	
8	2,25	7,50	0,65	30	120	97	64	24	3360
					15	89	50	32	
9 ^c	0,75	3,75	0,65	30	30	98	53	35	
					30	31	17	74	
					60	67	19	76	
10 ^d	0,75	3,75	1,60	70	180	89	18	79	
					240	100	17	79	
11 ^e	0,75	0,75	0,65	30	30	56	57	35	
					60	76	58	32	
					120	83	57	34	
					240	88	60	33	
12 ^f	0,75	0,75	0,65	30	240	0			

^a Solvente: dimetilcarbonato (DMC). Volume total da mistura reacional – 5,0 mL. A conversão e a seletividade foram determinadas por CG.

^b TON (número de rotação) foi calculado em mol de (**1**) convertido por mol de CsPW.

^c Solvente: dietilcarbonato (DEC).

^d Solvente: 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF).

^e Adição de 0,15 mol/L de água.

^f Adição de 0,75 mol/L de água.

Para verificar a eficiência e a estabilidade do catalisador e obter um maior número de TON, dobrou-se a quantidade de **(1)** (EXP 6 vs. 2, Tabela 6-2). Apesar de uma leve perda na seletividade para o produto de interesse **(3)**, o substrato foi convertido completamente após 1 hora de reação. Mantendo-se a quantidade do reagente **(1)** e dobrando-se a quantidade de **(2)** (EXP 7 vs. 6, Tabela 6-2) observou-se um aumento da seletividade do Florol. Ao triplicar a quantidade inicial de **(1)** (EXP 8 vs. 5, Tabela 6-2), constatou-se que o rendimento para **(3)** se manteve e que o catalisador apresentou um TON elevado superior a 3000.

Com os resultados obtidos em DMC, realizou-se a reação de ciclização de **(1)** e **(2)** em soluções de DEC, conforme EXP 9 na Tabela 6-2. A reação foi um pouco mais lenta que em DMC (EXP 9 vs. 2, Tabela 6-2) e com uma seletividade menor para o Florol, de 53%. Em soluções de MeTHF, a reação além de ser bem mais lenta que nos outros solventes estudados (EXP 10 vs. 4, Tabela 6-2 e EXP 10 Tabela 6-2 vs. EXP 5 Tabela 6-1), se mostrou seletiva para os produtos de desidratação do Florol (79%).

A fim de se melhorar a seletividade para **(3)**, decidiu-se colocar 1 equivalente de água com o intuito de prevenir a formação de produtos de desidratação do Florol ao longo da reação, e com isso, aumentar a seletividade para o produto de interesse **(3)**, conforme EXP 11, Tabela 6-2. Observou-se que ao adicionar 1 equivalente de água (EXP 11 vs. 1, Tabela 6-2), a reação se tornou mais lenta, mas houve um ótimo ganho em seletividade para o Florol que antes era obtido com uma seletividade de 38% e passou a ser obtido com 60% de seletividade. Resolveu-se, então, adicionar 5 equivalentes de água para ver se seria obtida uma melhor seletividade de **(3)** (EXP 12, Tabela 6-2), entretanto essa quantidade de água suprimiu a reação de ciclização de Prins entre **(1)** e **(2)**, não sendo observada nenhuma conversão de **(1)**.

6.5. Dados espectroscópicos

Os produtos **(3)** e **(4)** foram identificados por CG/EM (Shimadzu QP2010-PLUS instrument, 70 eV). Os isômeros do Florol **(3)** foram separados por coluna cromatográfica (sílica gel 60) usando misturas de hexano e CHCl₃ como eluentes e identificados por CG-

EM, RMN de ^1H , e ^{13}C . Os sinais de RMN de ^1H e ^{13}C foram atribuídos usando-se técnicas bidimensionais. Os espectros se encontram no anexo.

Florol (**3**) (isômero com menor tempo de retenção no CG) MS (70 eV, EI): m/z 172 (0,1) [M^+], 154 (2%), 139 (4%), 115 (46%), 97 (23%), 87 (22%), 71 (95%), 69 (100%), 58 (26%), 44 (16%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS), $\delta=0.89$ (s, 3H) and 0.90 (s, 3H) (C^9H_3 and C^{10}H_3), 1.10-1.20 (m, 1H; C^7HH), 1.24 (s, 3H; C^6H_3), 1.25-1.35 (m, 1H; C^2HH), 1.40-1.55 (m, 3H; C^4HH , C^2HH and C^7HH), 1.60-1.70 (m, 1H; C^4HH), 1.75-1.85 (m, 1H; C^8H), 3.60-3.85 ppm (m, 3H; C^1H and C^5H_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS), $\delta=22.26$ and 23.31 (C^9 and C^{10}), 24.28 (C^8), 31.75 (C^6), 38.72 (C^4), 45.14 (C^2), 45.41 (C^7), 63.55 (C^5), 67.91 (C^3), 71.09 ppm (C^1).

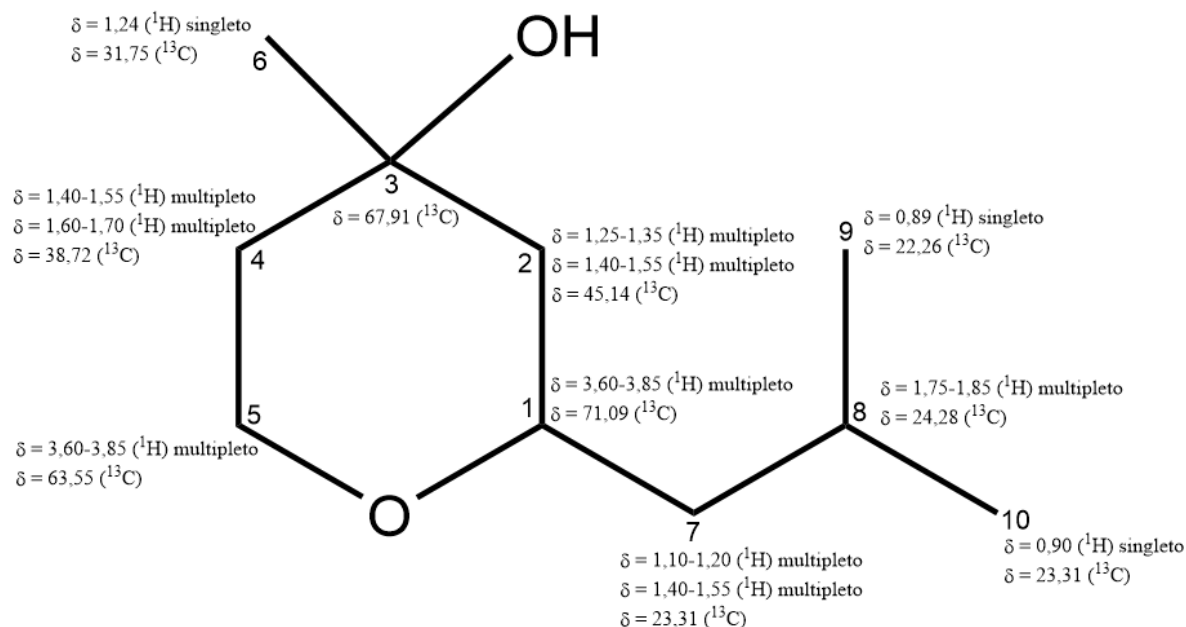


Figura 6-5: Atribuições de RMN para o isômero do produto (**3**) de menor tempo de retenção no CG.

Florol (**3**) (isômero com maior tempo de retenção no CG) MS (70 eV, EI): m/z 172 (0,1) [M^+], 154 (2%), 139 (4%), 115 (46%), 97 (23%), 87 (22%), 71 (95%), 69 (100%), 58 (26%), 44 (16%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS), $\delta=0.89$ (s, 3H) and 0.90 (s, 3H) (C^9H_3 and C^{10}H_3), 1.10-1.20 (m, 1H; C^7HH), 1.32 (s, 3H; C^6H_3), 1.30-1.45 (m, 1H; C^2HH), 1.45-1.65 (m, 3H; C^4HH , C^2HH and C^7HH), 1.65-1.75 (m, 1H; C^4HH), 1.75-1.85 (m, 1H; C^8H), 3.30-3.40 (m, 1H; C^1H), 3.40 (td, $^3\text{J}=\text{}^2\text{J}=12.0$ Hz, $^3\text{J}=2.0$ Hz, 1H; C^5HH), 3.93 ppm, (ddd, $^2\text{J}=12.0$ Hz, $^3\text{J}=3.8$ Hz, $^3\text{J}=1.2$ Hz, 1H; C^5HH). ^{13}C NMR (100 MHz,

CDCl₃, 25°C, TMS), δ =22.26 and 23.04 (C⁹ and C¹⁰), 24.21 (C⁸), 25.22 (C⁶), 40.42 (C⁴), 45.35 (C⁷), 46.80 (C²), 65.25 (C⁵), 68.67 (C³), 73.60 ppm (C¹).

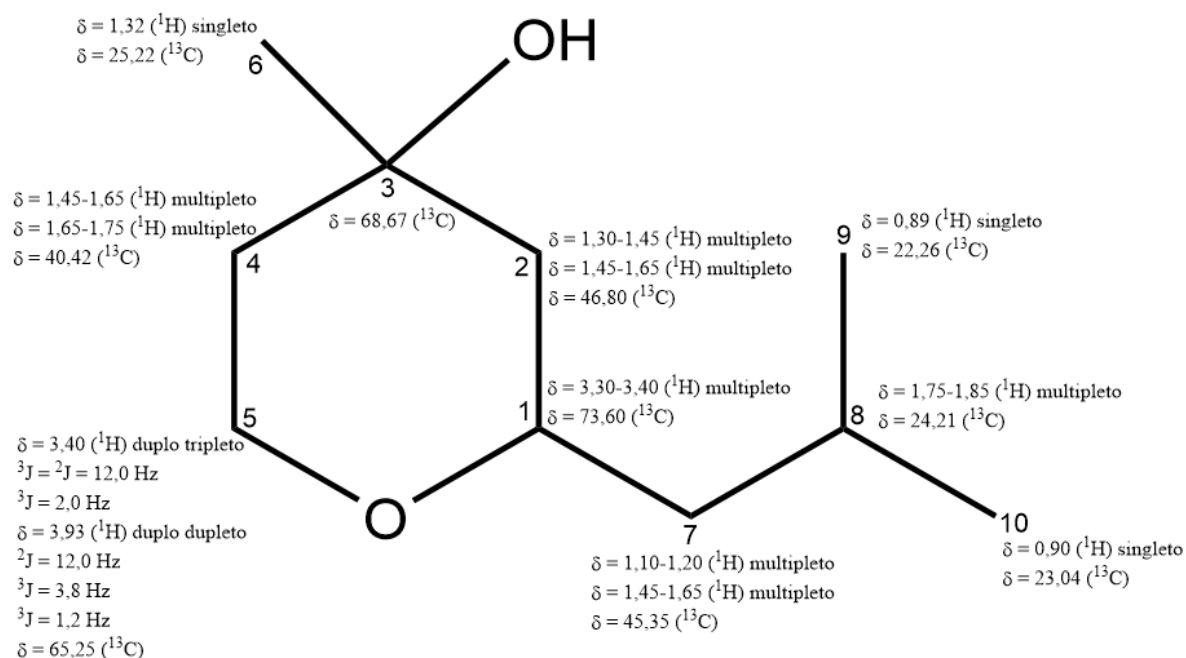


Figura 6-6: Atribuições de RMN para o isômero do produto (3) com maior tempo de retenção no CG.

Produto de desidratação do Florol (4) (isômero com menor tempo de retenção no CG) MS (70 eV, EI): *m/z* 154 (3) [M⁺], 139 (1%), 109 (4%), 97 (100%), 84 (16%), 79 (5%), 69 (41%), 68 (42%), 67 (96%), 53 (18%), 44 (4%).

Produto de desidratação do Florol (4) (isômero com tempo de retenção intermediário no CG) MS (70 eV, EI): *m/z* 154 (1) [M⁺], 139 (9%), 112 (14%), 97 (100%), 84 (4%), 79 (9%), 69 (16%), 55 (6%), 44 (1%).

Produto de desidratação do Florol (4) (isômero com maior tempo de retenção no CG) MS (70 eV, EI): *m/z* 154 (9) [M⁺], 139 (13%), 121 (11%), 110 (33%), 97 (49%), 85 (18%), 79 (7%), 69 (98%), 68 (100%), 67 (67%), 55 (27%), 44 (3%).

6.6. Conclusões

A reação de ciclização de Prins entre o 3-metil,3-buten-1-ol (1) e o 3-metilbutanal (2) levou a formação do Florol (3) em sistemas heterogêneos utilizando os catalisadores a

base de heteropoliácidos PW/SiO₂ e CsPW. Os catalisadores se mostraram eficientes e seletivos para a síntese do produto de interesse (3). A reação também pode ser conduzida em sistemas utilizando solventes “verdes” de biorrenováveis e/ou biodegradáveis, tais como o dimetilcarbonato (DMC), dietilcarbonato (DEC) e 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF).

Para o sistema heterogêneo utilizando o PW/SiO₂ como catalisador em soluções de iso-octano foi possível obter rendimentos de até 80% para o Florol e números de rotação (TON) de até 10000. Enquanto no sistema utilizando o CsPW como catalisador foi possível obter rendimentos de até 70% em DMC e de 50% em DEC e TONs de até 3000. O solvente MeTHF se mostrou um bom solvente para se obter os produtos de desidratação do Florol com altos rendimentos, em torno de 80%. A proporção entre os reagentes (1) e (2) é de extrema importância tanto para a velocidade da reação quanto para a seletividade do produto de interesse (3).

Os catalisadores não demonstraram problemas de lixiviação do componente ativo para a solução, apresentando-se como boas alternativas de sólidos ácidos eficientes e ambientalmente corretos em sistemas heterogêneos para a obtenção do Florol, podendo ser reciclados facilmente por centrifugação e reutilizados sem perda de sua atividade e seletividade.

7. CONCLUSÕES GERAIS

Os heteropoliácidos se apresentaram como catalisadores ácidos eficientes e seletivos na síntese de diversos compostos de alto valor agregado, como o α -bisabolol, os derivados da isomerização do óxido de cariofileno com estruturas do cariofilano e clovano e o Florol. Eles são uma boa alternativa frente aos catalisadores ácidos minerais convencionais, podendo ser aplicados em sistemas homogêneos (HPW) e heterogêneos (PW/SiO₂ e CsPW).

No processo para obtenção do α -bisabolol obteve-se rendimentos em torno de 50 a 70% utilizando condições brandas de reação como temperaturas próximas à temperatura ambiente e baixas quantidades de catalisadores, o heteropoliácido (HPW) mesmo atuando em um sistema homogêneo pode ser recuperado e reutilizado via precipitação com um hidrocarboneto. Nas condições otimizadas não se tem a presença de nenhuma quantidade de farnesol na solução final.

Os sistemas heterogêneos desenvolvidos para a reação de isomerização do óxido de cariofileno, aplicando os catalisadores PW/SiO₂ e CsPW, apresentaram ótimas seletividades para os produtos com estruturas derivadas dos clovanos, sendo possível obter seletividades individuais de 60% para o clovenol e o diol. A natureza do solvente influencia significativamente no controle da quimiosseletividade e os solventes verdes demonstraram bom desempenho para essa reação.

O Florol foi obtido com bons rendimentos, em torno de 50-70%, em um sistema heterogêneo eficiente utilizando como catalisadores os heteropoliácidos nas formas suportada (PW/SiO₂) e de sal (CsPW). Foi observado que a proporção entre os reagentes é de extrema importância tanto para a velocidade de reação quanto para a seletividade do produto de interesse. Foram aplicados também os solventes verdes que apresentaram bom desempenho para esse sistema.

Os bons rendimentos obtidos para os produtos de interesse devido à aplicação dos heteropoliácidos como catalisadores associada aos solventes verdes tornam atrativos os processos que foram desenvolvidos nesse trabalho do ponto de vista ambiental.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] P.W.N.M. van Leeuwen, *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*, Springer Netherlands 2006.
- [2] L.A. Oro, E. Sola, *Fundamentos y aplicaciones de la catálisis homogénea*, Universidad de Zaragoza 2000.
- [3] A. Behr, P. Neubert, *Applied Homogeneous Catalysis*, Wiley 2012.
- [4] R.M. Harrison, *Pollution: Causes, Effects and Control*, Royal Society of Chemistry 2001.
- [5] G.W. Parshall, S.D. Ittel, *Homogeneous catalysis: the applications and chemistry of catalysis by soluble transition metal complexes*, Wiley 1992.
- [6] W. Grnert, *Heterogeneous Catalysis: Fundamentals and Applications*, 2012.
- [7] J.H. Clark, *Catalysis for green chemistry*, *Pure and Applied Chemistry*, 73 (2001) 103-111.
- [8] E.F. Kozhevnikova, E.G. Derouane, I.V. Kozhevnikov, *Heteropoly acid as a novel efficient catalyst for Fries rearrangement*, *Chemical Communications*, (2002) 1178-1179.
- [9] S. Patai, *The chemistry of acid derivatives*, Wiley 1992.
- [10] H. Hattori, Y. Ono, *Solid Acid Catalysis: From Fundamentals to Applications*, Pan Stanford Publishing 2015.
- [11] G.X. Li, Y. Ding, J.M. Wang, X.L. Wang, J.S. Suo, *New progress of Keggin and Wells-Dawson type polyoxometalates catalyze acid and oxidative reactions*, *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical*, 262 (2007) 67-76.
- [12] M.N. Timofeeva, *Acid catalysis by heteropoly acids*, *Applied Catalysis a-General*, 256 (2003) 19-35.
- [13] I.V. Kozhevnikov, *Catalysis by heteropoly acids and multicomponent polyoxometalates in liquid-phase reactions*, *Chemical Reviews*, 98 (1998) 171-198.
- [14] I.V. Kozhevnikov, *HETEROPOLY ACIDS AND RELATED-COMPOUNDS AS CATALYSTS FOR FINE CHEMICAL SYNTHESIS*, *Catalysis Reviews-Science and Engineering*, 37 (1995) 311-352.
- [15] M. Pope, A. Müller, *Polyoxometalates: From Platonic Solids to Anti-Retroviral Activity: From Platonic Solids to Anti-Retroviral Activity*, Springer Netherlands 1994.
- [16] M. Misono, *Unique acid catalysis of heteropoly compounds (heteropolyoxometalates) in the solid state*, *Chemical Communications*, (2001) 1141-1152.
- [17] N. Nojiri, M. Misono, *RECENT PROGRESS IN CATALYTIC TECHNOLOGY IN JAPAN - A SUPPLEMENT*, *Applied Catalysis a-General*, 93 (1993) 103-122.
- [18] I.V. Kozhevnikov, *Friedel-Crafts acylation and related reactions catalysed by heteropoly acids*, *Applied Catalysis a-General*, 256 (2003) 3-18.
- [19] J.B. Moffat, *Metal-Oxygen Clusters: The Surface and Catalytic Properties of Heteropoly Oxometalates*, Springer US 2006.
- [20] H. Nhyama, Y. Saito, S. Yoshida, E. Echigoya, *CATALYTIC BEHAVIOR OF HETEROPOLY COMPOUNDS .3. PHYSICAL AND ACID-CATALYTIC PROPERTIES OF 12-MOLYBDOPHOSPHATES*, *Nippon Kagaku Kaishi*, (1982) 569-573.
- [21] R. Belanger, J.B. Moffat, *The interaction of nitrogen oxides with metal-oxygen cluster compounds (heteropoly oxometalates)*, *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical*, 114 (1996) 319-329.

- [22] T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono, Catalytic chemistry of heteropoly compounds, *Advances in Catalysis*, Vol 41, 41 (1996) 113-252.
- [23] M. Misono, T. Okuhara, SOLID SUPERACID CATALYSTS, *Chemtech*, 23 (1993) 23-29.
- [24] T. Okuhara, T. Nishimura, H. Watanabe, K. Na, M. Misono, NOVEL CATALYSIS OF CESIUM SALT OF HETEROPOLY ACID AND ITS CHARACTERIZATION BY SOLID-STATE NMR, *Acid-Base Catalysis II*, 90 (1994) 419-428.
- [25] I. Kozhevnikov, *Catalysts for Fine Chemical Synthesis*, Catalysis by Polyoxometalates, Wiley 2002.
- [26] N. Essayem, G. Coudurier, M. Fournier, J.C. Vedrine, ACIDIC AND CATALYTIC PROPERTIES OF CSXH₃-XPW12O₄₀ HETEROPOLYACID COMPOUNDS, *Catalysis Letters*, 34 (1995) 223-235.
- [27] P. Souchay, *Ions minéraux condensés*, Masson et Cie 1969.
- [28] M.T. Pope, *Heteropoly and isopoly oxometalates*, Springer-Verlag 1983.
- [29] K. Na, T. Okuhara, M. Misono, SKELETAL ISOMERIZATION OF N-BUTANE OVER CESIUM HYDROGEN SALTS OF 12-TUNGSTOPHOSPHORIC ACID, *Journal of the Chemical Society-Faraday Transactions*, 91 (1995) 367-373.
- [30] R.B. King, *Encyclopedia of inorganic chemistry*, Wiley 1994.
- [31] T. Yamase, Anti-tumor, -viral, and -bacterial activities of polyoxometalates for realizing an inorganic drug, *Journal of Materials Chemistry*, 15 (2005) 4773-4782.
- [32] T. Okuhara, New catalytic functions of heteropoly compounds as solid acids, *Catalysis Today*, 73 (2002) 167-176.
- [33] P.A. Robles-Dutenhefner, K.A. da Silva, M.R.H. Siddiqui, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, Hydration and acetoxylation of monoterpenes catalyzed by heteropoly acid, *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical*, 175 (2001) 33-42.
- [34] K.A. da Silva, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, Hydration and acetoxylation of camphene catalyzed by heteropoly acid, *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical*, 192 (2003) 129-134.
- [35] J. Kaur, K. Griffin, B. Harrison, I.V. Kozhevnikov, Friedel-Crafts acylation catalysed by heteropoly acids, *Journal of Catalysis*, 208 (2002) 448-455.
- [36] E.F. Kozhevnikova, J. Quartararo, I.V. Kozhevnikov, Fries rearrangement of aryl esters catalysed by heteropoly acid, *Applied Catalysis a-General*, 245 (2003) 69-78.
- [37] S. Shikata, T. Okuhara, M. Misono, Catalysis by heteropoly compounds .26. Gas phase synthesis of methyl tert-butyl ether over heteropolyacids, *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical*, 100 (1995) 49-59.
- [38] S.S. Lim, G.I. Park, I.K. Song, W.Y. Lee, Heteropolyacid (HPA)-polymer composite films as catalytic materials for heterogeneous reactions, *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical*, 182 (2002) 175-183.
- [39] R. Watanabe, T. Suzuki, T. Okuhara, Skeletal isomerization of alkanes and hydroisomerization of benzene over solid strong acids and their bifunctional catalysts, *Catalysis Today*, 66 (2001) 123-130.
- [40] B.B. Bardin, R.J. Davis, A comparison of cesium-containing heteropolyacid and sulfated zirconia catalysts for isomerization of light alkanes, *Topics in Catalysis*, 6 (1998) 77-86.
- [41] P. Wongtschowski, *Industria química: riscos e oportunidades*, Edgard Blucher 2002.
- [42] C. Chapuis, D. Jacoby, Catalysis in the preparation of fragrances and flavours, *Applied Catalysis a-General*, 221 (2001) 93-117.

- [43] W.F. Erman, Chemistry of the monoterpenes: an encyclopedic handbook, M. Dekker1985.
- [44] in: S.d. Comércio, E.d.M. Exterior, Brasília/DF (Eds.), Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, 2014, pp. <http://alicesweb.desenvolvimento.gov.br/>.
- [45] The European Chemical Industry Council (CEFIC) – Facts & Figures, 2013.
- [46] A.A. Newman, Chemistry of Terpenes and Terpenoids, Academic Press1972.
- [47] Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Composites Materials to Detergency, John Wiley & Sons1993.
- [48] N. HALL, NEOQUIMICA: A QUIMICA MODERNA E SUAS APLICAÇÕES, BOOKMAN COMPANHIA ED.
- [49] A.A. Craveiro, C.H.S. Andrade, F.J.A. Matos, J.W. Alencar, M.I.L. Machado, ESSENTIAL OILS FROM BRAZILIAN COMPOSITAE, Journal of Natural Products, 49 (1986) 361-363.
- [50] J.L.F. Monteiro, C.O. Veloso, Catalytic conversion of terpenes into fine chemicals, Topics in Catalysis, 27 (2004) 169-180.
- [51] C. Sell, R.S.o. Chemistry, The Chemistry of Fragrances: From Perfumer to Consumer, Royal Society of Chemistry2006.
- [52] I.V. Kozhevnikov, A. Sinnema, A.J.A. vanderWeerd, H. vanBekkum, Hydration and acetoxylation of dihydromyrcene catalyzed by heteropoly acid, Journal of Molecular Catalysis a-Chemical, 120 (1997) 63-70.
- [53] E.F. Kozhevnikova, I.V. Kozhevnikov, A calorimetric study of the acidity of bulk and silica-supported heteropoly acid H3PW12O40, Journal of Catalysis, 224 (2004) 164-169.
- [54] Y. Izumi, M. Ono, M. Kitagawa, M. Yoshida, K. Urabe, Silica-included heteropoly compounds as solid acid catalysts, Microporous Materials, 5 (1995) 255-262.
- [55] A.M. Alsalmé, P.V. Wiper, Y.Z. Khimiyak, E.F. Kozhevnikova, I.V. Kozhevnikov, Solid acid catalysts based on H3PW12O40 heteropoly acid Acid and catalytic properties at a gas-solid interface, Journal of Catalysis, 276 (2010) 181-189.
- [56] M.R. Gomes-Carneiro, D.M.M. Dias, A. De-Oliveira, F.J.R. Paumgarten, Evaluation of mutagenic and antimutagenic activities of alpha-bisabolol in the Salmonella/microsome assay, Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 585 (2005) 105-112.
- [57] S.P. Bhatia, D. McGinty, C.S. Letizia, A.M. Api, Fragrance material review on alpha-bisabolol, Food and Chemical Toxicology, 46 (2008) S72-S76.
- [58] A. Pauli, α -Bisabolol from Chamomile – A specific ergosterol biosynthesis inhibitor?, International Journal of Aromatherapy, 16 (2006) 21-25.
- [59] G.P.P. Kamatou, A.M. Viljoen, A Review of the Application and Pharmacological Properties of alpha-Bisabolol and alpha-Bisabolol-Rich Oils, Journal of the American Oil Chemists Society, 87 (2010) 1-7.
- [60] T. Seki, T. Kokuryo, Y. Yokoyama, H. Suzuki, K. Itatsu, A. Nakagawa, T. Mizutani, T. Miyake, M. Uno, K. Yamauchi, M. Nagino, Antitumor effects of alpha-bisabolol against pancreatic cancer, Cancer Science, 102 (2011) 2199-2205.
- [61] A.K. Maurya, M. Singh, V. Dubey, S. Srivastava, S. Luqman, D.U. Bawankule, alpha-(-)-bisabolol Reduces Pro-inflammatory Cytokine Production and Ameliorates Skin Inflammation, Current Pharmaceutical Biotechnology, 15 (2014) 173-181.
- [62] K. Russell, S.E. Jacob, Bisabolol, Dermatitis, 21 (2010) 57-58.

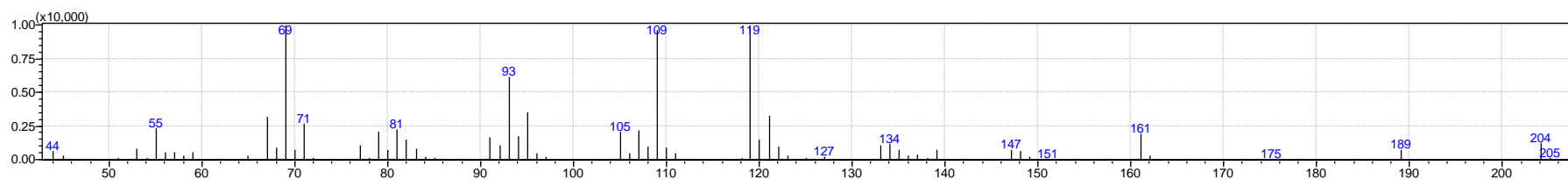
- [63] O. Taglialatela-Scafati, F. Pollastro, L. Cicione, G. Chianese, M.L. Bellido, E. Munoz, H.C. Ozen, Z. Toker, G. Appendino, STAT-3 Inhibitory Bisabolanes from *Carthamus glaucus*, *Journal of Natural Products*, 75 (2012) 453-458.
- [64] W.D. Pickenhagen, D. Schatkowski, Pure alpha-bisabolol preparation in high yield, for use as cosmetic agent having e.g. antiinflammatory and bacteriostatic activity, by reacting nerolidol, ketone, sulfonic acid and perchloric acid, Google Patents, 2004.
- [65] G. GOTTWALD, K.D. Massonne, K.P.D. Pfaff, J.D. Schubert, Verfahren zur Herstellung von α -Bisabolol aus Farnesol oder Nerolidol A process for preparing α -bisabolol from farnesol or nerolidol, Google Patents, 2007.
- [66] E. Breitmaier, *Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*, Wiley 2006.
- [67] C.D. Gutsche, J.R. Maycock, C.T. Chang, ACID-CATALYZED CYCLIZATION OF FARNESOL AND NEROLIDOL, *Tetrahedron*, 24 (1968) 859-&.
- [68] K. Uneyama, Y. Masatsugu, T. Ueda, S. Torii, AN ELECTROCHEMICAL METHOD SPECIFICALLY DIRECTED TO THE PREPARATION OF DL-BISABOLOL FROM DL-NEROLIDOL, *Chemistry Letters*, (1984) 529-530.
- [69] H. Nemoto, M. Shiraki, M. Nagamochi, K. Fukumoto, A CONCISE ENANTIOCONTROLLED TOTAL SYNTHESIS OF (-)-ALPHA-BISABOLOL AND (+)-4-EPI-ALPHA-BISABOLOL, *Tetrahedron Letters*, 34 (1993) 4939-4942.
- [70] N. Makita, Y. Hoshino, H. Yamamoto, Asymmetric epoxidation of homoallylic alcohols and application in a concise total synthesis of (-)-alpha-bisabolol and (-)-8-epi-alpha-bisabolol, *Angewandte Chemie-International Edition*, 42 (2003) 941-+.
- [71] M. Betzer, O.D. Koch, W.D. Kuhn, D. Schatkowski, B. Wilkening, Procedure for esterification of farnesol in an initial mixture comprising alpha-bisabolol and farnesol, comprises producing the initial mixture and adding a transesterification catalyst and a carboxyl compound, Google Patents, 2007.
- [72] H. Ernst, K.P. Pfaff, K. Beck, J. Schubert, G. Gottwald, W. Krause, Method for producing bisabolol which is farnesol free or is low in farnesol, Google Patents, 2010.
- [73] A.L.P. de Meireles, K.A.D. Rocha, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, Esterification of camphene over heterogeneous heteropoly acid catalysts: Synthesis of isobornyl carboxylates, *Applied Catalysis a-General*, 409 (2011) 82-86.
- [74] K.A.D. Rocha, N.V.S. Rodrigues, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, Heteropoly acid catalysts in the valorization of the essential oils: Acetoxylation of beta-caryophyllene, *Applied Catalysis a-General*, 374 (2010) 87-94.
- [75] I.G. Collado, J.R. Hanson, A.J. Macias-Sanchez, Recent advances in the chemistry of caryophyllene, *Natural Product Reports*, 15 (1998) 187-204.
- [76] A.V. Tkachev, The chemistry of caryophyllene and related compounds, *Chemistry of Natural Compounds*, 23 (1987) 393-412.
- [77] M.R.R. Tappin, J.F.G. Pereira, L.A. Lima, A.C. Siani, J.L. Mazzei, M.F.S. Ramos, Quantitative chemical analysis for the standardization of copaiba oil by high resolution gas chromatography, *Quimica Nova*, 27 (2004) 236-240.
- [78] A. Aebi, D.H.R. Barton, A.S. Lindsey, SESQUITERPENOIDS .3. THE STEREOCHEMISTRY OF CARYOPHYLLENE, *Journal of the Chemical Society*, (1953) 3124-3129.
- [79] K. Arata, K. Hayano, H. Shirahama, ISOMERIZATION OF CARYOPHYLLENE OXIDE CATALYZED BY SOLID ACIDS AND BASES, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 66 (1993) 218-223.

- [80] X.G. Yang, M. Deinzer, HYDROLYSIS AND REARRANGEMENT REACTIONS OF CARYOPHYLLENE OXIDE, *Journal of Natural Products*, 57 (1994) 514-517.
- [81] I.G. Collado, J.R. Hanson, A.J. MaciasSanchez, The cleavage of caryophyllene oxide catalysed by tetracyanoethylene, *Tetrahedron*, 52 (1996) 7961-7972.
- [82] W.Y. Tsui, G. Brown, Acid-catalysed rearrangement of caryophyllene oxide, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1*, (1996) 2507-2509.
- [83] E.P. ROMANENKO, Acid-Catalysed Isomerization of Caryophyllene Oxide in the Presence of SiO₂ and Al₂O₃ Impregnated with Sulphuric Acid, *Chemistry for Sustainable Development*, 2007, pp. 571-585.
- [84] H. Heymann, Y. Tezuka, T. Kikuchi, S. Supriyatna, CONSTITUENTS OF SINDORA-SUMATRANA-MIQ .3. NEW TRANS-CLERODANE DITERPENOIDS FROM THE DRIED PODS, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 42 (1994) 1202-1207.
- [85] A.F. Barrero, J. Molina, J.E. Oltra, J. Altarejos, A. Barragan, A. Lara, M. Segura, STEREOCHEMISTRY OF 14-HYDROXY-BETA-CARYOPHYLLENE AND RELATED-COMPOUNDS, *Tetrahedron*, 51 (1995) 3813-3822.
- [86] V.V. Costa, K.A.D. Rocha, R.A. Mesquita, E.F. Kozhevnikova, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, Heteropoly Acid Catalysts for the Synthesis of Fragrance Compounds from Biorenewables: Cycloaddition of Crotonaldehyde to Limonene, alpha-Pinene, and beta-Pinene, *Chemcatchem*, 5 (2013) 3022-3026.
- [87] L.E. Tatarova, D.V. Korchagina, V.A. Barkhash, Reactions of caryophyllene 4 beta,5 alpha-epoxide with carbonyl compounds on clay, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 38 (2002) 519-524.
- [88] V. Pace, P. Hoyos, L. Castoldi, P.D. de Maria, A.R. Alcantara, 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF): A Biomass-Derived Solvent with Broad Application in Organic Chemistry, *Chemsuschem*, 5 (2012) 1369-1379.
- [89] Y.L. Gu, F. Jerome, Bio-based solvents: an emerging generation of fluids for the design of eco-efficient processes in catalysis and organic chemistry, *Chemical Society Reviews*, 42 (2013) 9550-9570.
- [90] P. Tundo, M. Selva, The chemistry of dimethyl carbonate, *Accounts of Chemical Research*, 35 (2002) 706-716.
- [91] F. Arico, P. Tundo, Dimethylcarbonate: a modern green reagent and solvent, *Russian Chemical Reviews*, 79 (2010) 479-489.
- [92] B. Schaffner, F. Schaffner, S.P. Verevkin, A. Borner, Organic Carbonates as Solvents in Synthesis and Catalysis, *Chemical Reviews*, 110 (2010) 4554-4581.
- [93] V. Srinivasan, E.W. Warnhoff, BASE-CATALYZED INTRAMOLECULAR DISPLACEMENTS ON CERTAIN 1,2-EPOXIDES, *Canadian Journal of Chemistry- Revue Canadienne De Chimie*, 54 (1976) 1372-1382.
- [94] M. Vasconcellos, L.S.M. Miranda, The Prins cyclization reaction: An efficient strategy for the stereoselective synthesis of substituted tetrahydropyran rings, *Quimica Nova*, 29 (2006) 834-839.
- [95] G. Gralla, K. Beck, M. Klos, U. Griesbach, Process for the Preparation and Isolation of 2-Substituted Tetrahydropyrans, *Google Patents*, 2011.
- [96] G. Gralla, R. Pelzer, K. Ebel, U. Griesbach, J. Botzem, Method for producing 2-substituted tetrahydropyrans, *Google Patents*, 2012.

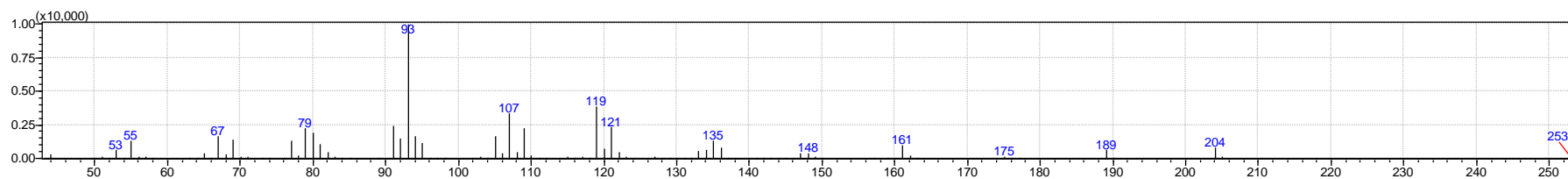
- [97] G.P. More, M. Rane, S.V. Bhat, Efficient Prins cyclization in environmentally benign method using ion exchange resin catalyst, *Green Chemistry Letters and Reviews*, 5 (2012) 13-17.
- [98] A. Abate, E. Brenna, G. Fronza, C. Fuganti, F.G. Gatti, S. Serra, E. Zardoni, Preparation of the enantiomerically enriched isomers of the odorous cyclic ethers Clarycet (R), Florol (R), and Rhubafuran (R) by enzymatic catalysis, *Helvetica Chimica Acta*, 87 (2004) 765-780.
- [99] A. Abate, E. Brenna, C. Fuganti, F.G. Gatti, S. Serra, Lipase-catalysed preparation of enantiomerically enriched odorants, *Journal of Molecular Catalysis B-Enzymatic*, 32 (2004) 33-51.
- [100] P. Gupta, V.K. Sethi, S.C. Taneja, B.A. Shah, S.S. Andotra, S. Koul, S.S. Chimni, G.N. Qazi, Odoriferous cyclic ethers via co-halogenation reaction: Facile preparation of nerol oxide, Florol (R), Florol (R) methyl ether, and Pityol (R) methyl ether, *Helvetica Chimica Acta*, 90 (2007) 196-204.
- [101] E. Vyskocilova, M. Kratka, M. Vesely, E. Vrbkova, L. Cerveny, Prins cyclization for the preparation of 2-isobutyl-4-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-ol using supported heteropoly acids, *Research on Chemical Intermediates*, 42 (2016) 6991-7003.
- [102] E. Vyskocilova, L. Rezkova, E. Vrbkova, I. Paterova, L. Cerveny, Contribution to elucidation of the mechanism of preparation of 2-isobutyl-4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-ol, *Research on Chemical Intermediates*, 42 (2016) 725-733.

9. ANEXOS

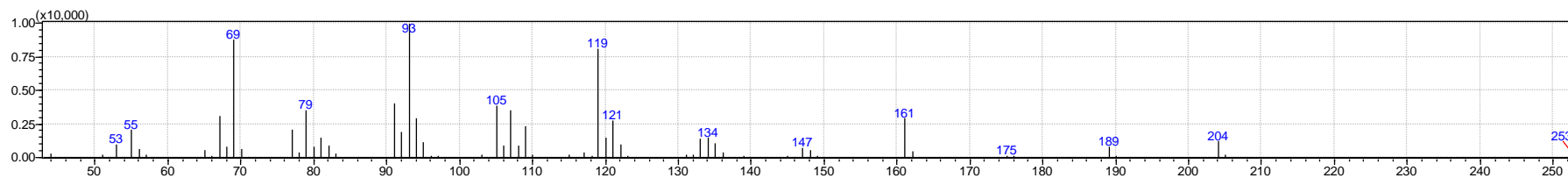
Espectros de massas para os produtos da isomerização do nerolidol e farnesol



Espectro de massas do bisabolol resultante da isomerização do nerolidol e farnesol, modo impacto eletrônico a 70 eV.

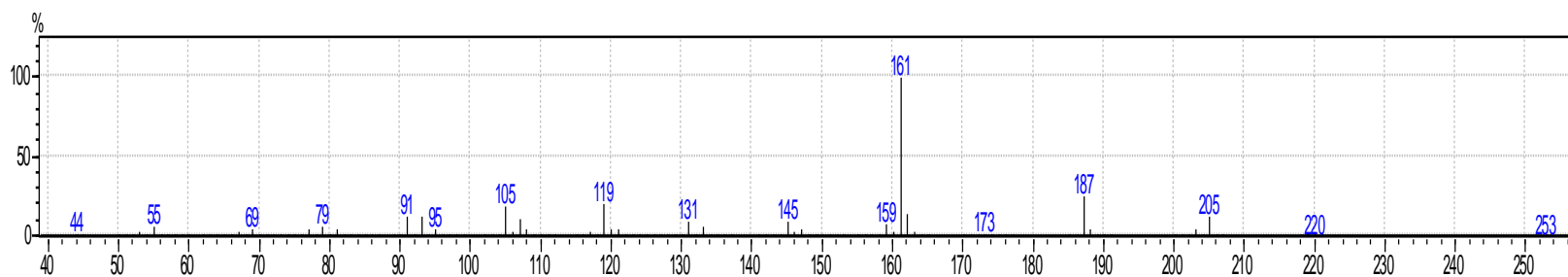


Espectro de massas do α -bisaboleno resultante da isomerização do nerolidol e farnesol, modo impacto eletrônico a 70 eV.

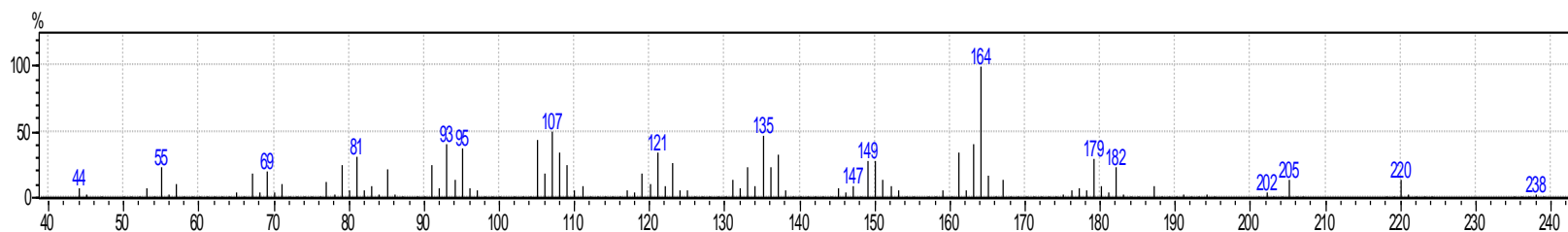


Espectro de massas do β -bisaboleno resultante da isomerização do nerolidol e farnesol, modo impacto eletrônico a 70 eV.

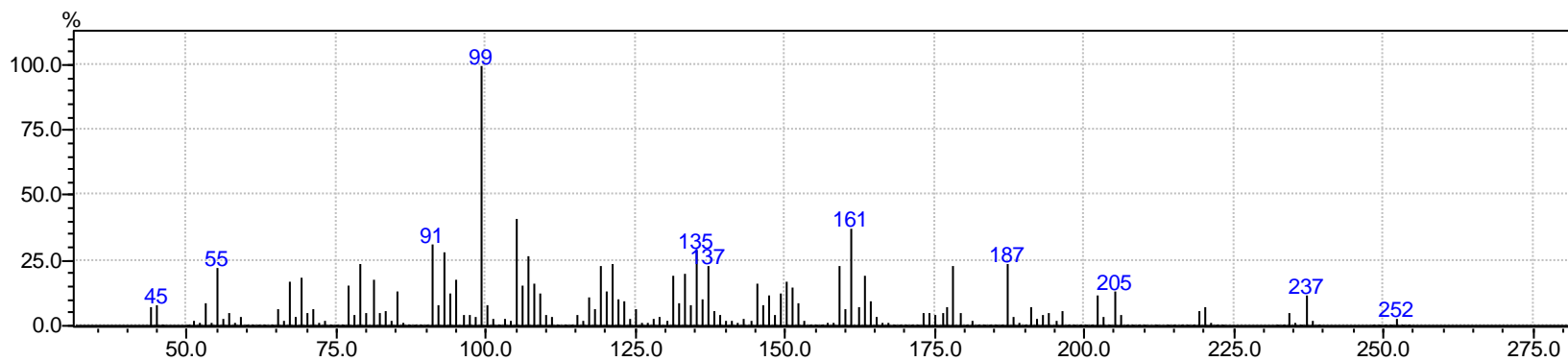
Espectros de massas para os produtos da isomerização do óxido de cariofileno



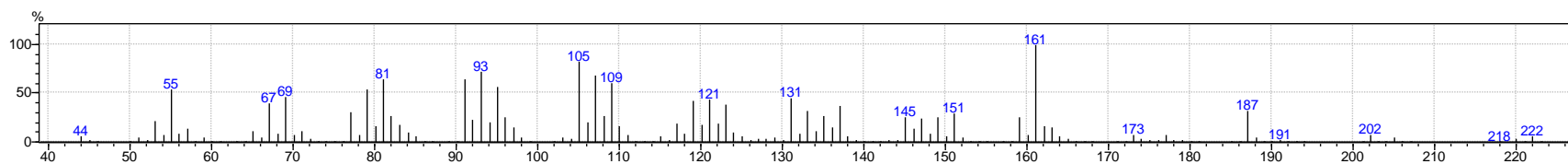
Espectro de massas do produto (2) resultante da isomerização do óxido de cariofileno, modo impacto eletrônico a 70 eV.



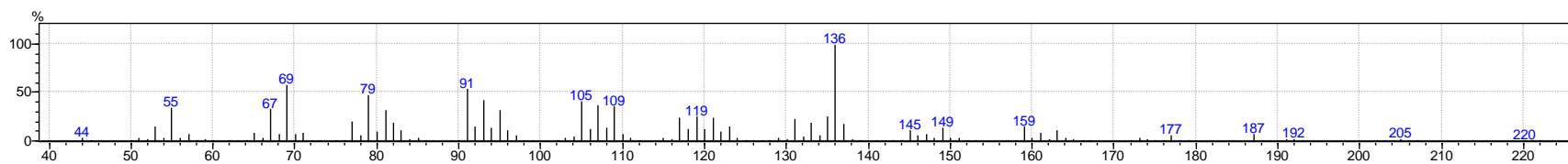
Espectro de massas do produto (3) resultante da isomerização do óxido de cariofileno, modo impacto eletrônico a 70 eV.



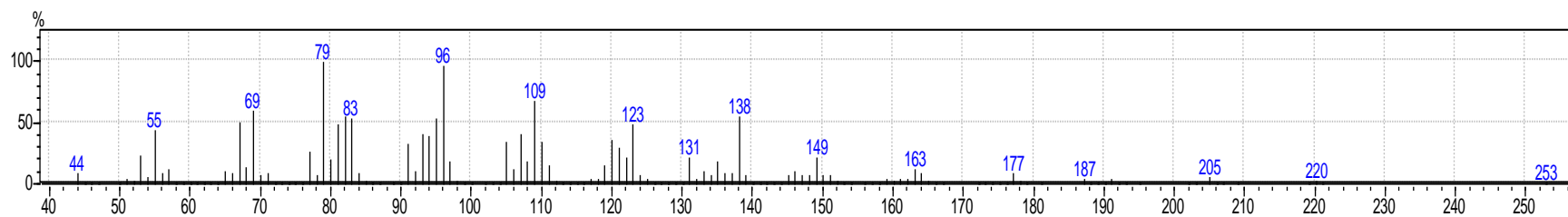
Espectro de massas do produto (4) resultante da isomerização do óxido de cariofileno, modo impacto eletrônico a 70 eV.



Espectro de massas do produto (5) resultante da isomerização do óxido de cariofileno, modo impacto eletrônico a 70 eV.

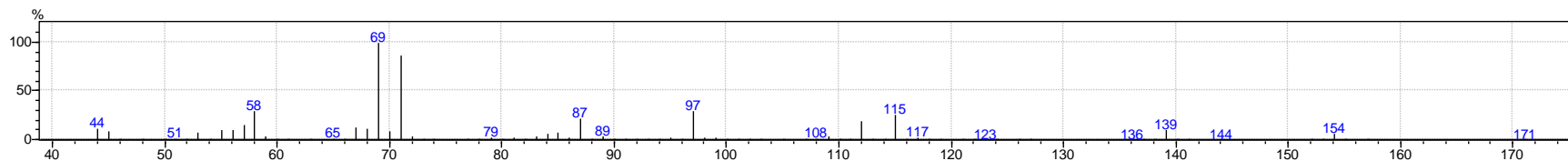


Espectro de massas do produto (6) resultante da isomerização do óxido de cariofileno, modo impacto eletrônico a 70 eV.

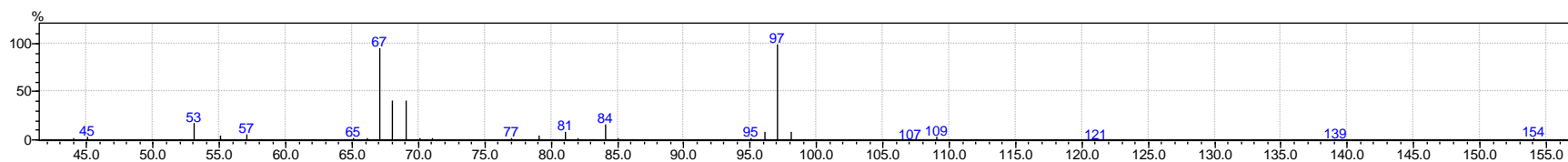


Espectro de massas do produto (7) resultante da isomerização do óxido de cariofileno, modo impacto eletrônico a 70 eV.

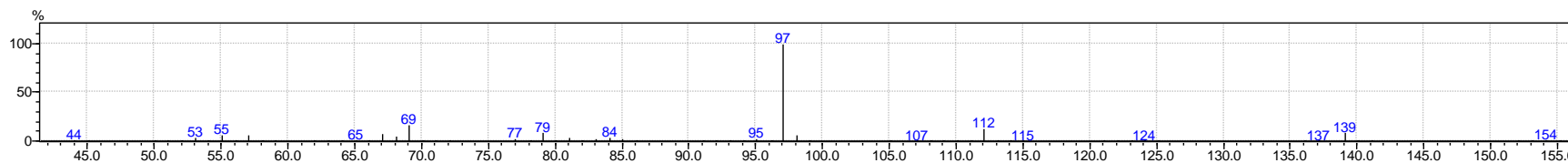
Espectros de massas da síntese do Florol.



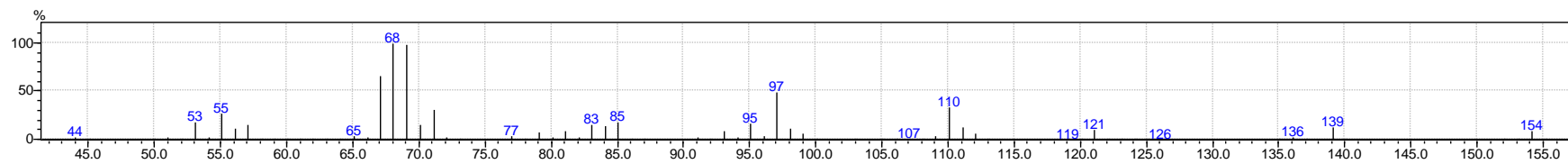
Espectro de massas dos dois isômeros do Florol (3), modo impacto eletrônico a 70 eV.



Espectro de massas do produto de desidratação do Florol (4) com menor tempo de retenção no CG, modo impacto eletrônico a 70 eV.

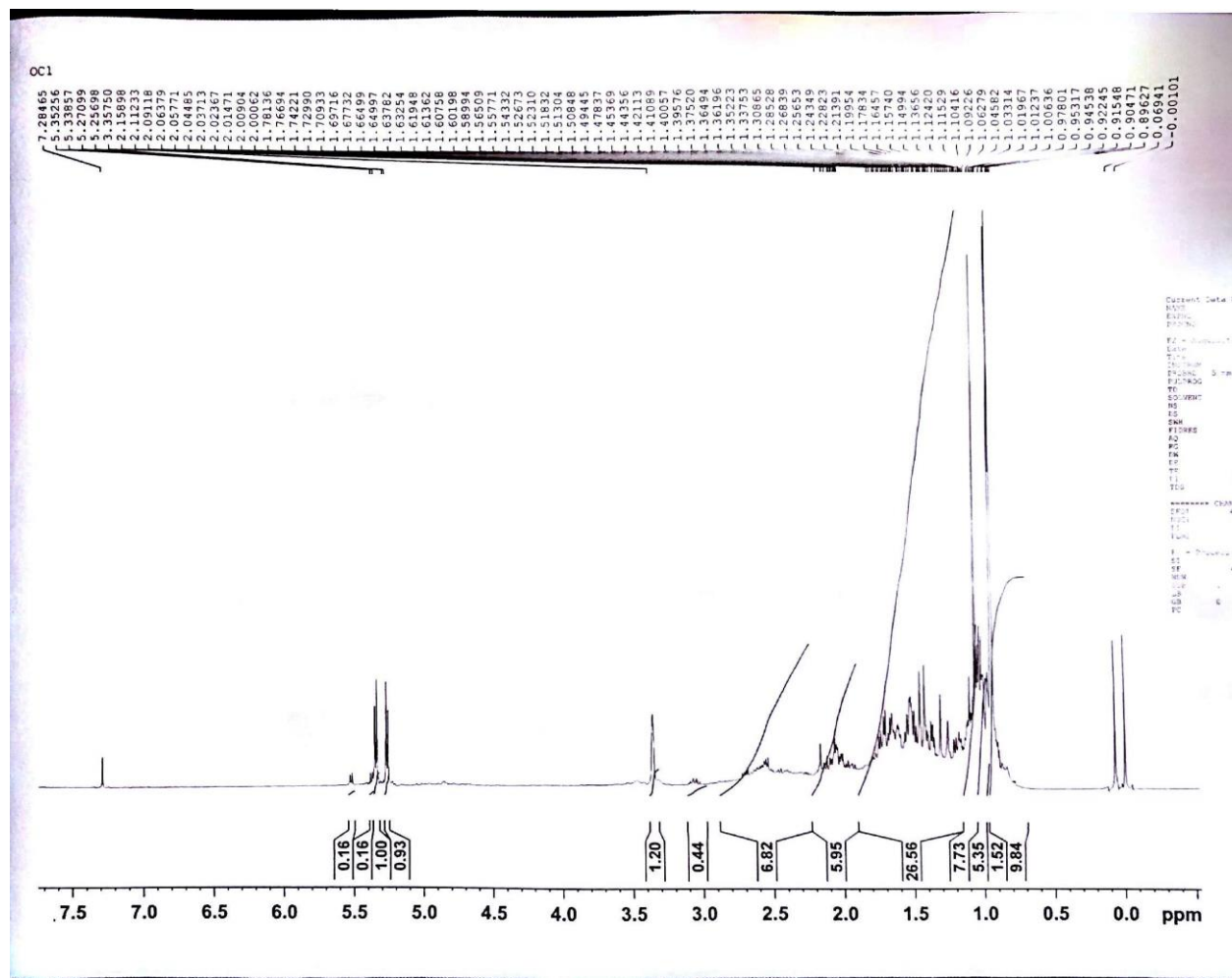


Espectro de massas do produto de desidratação do Florol (4) com tempo de retenção intermediário no CG, modo impacto eletrônico a 70 eV.

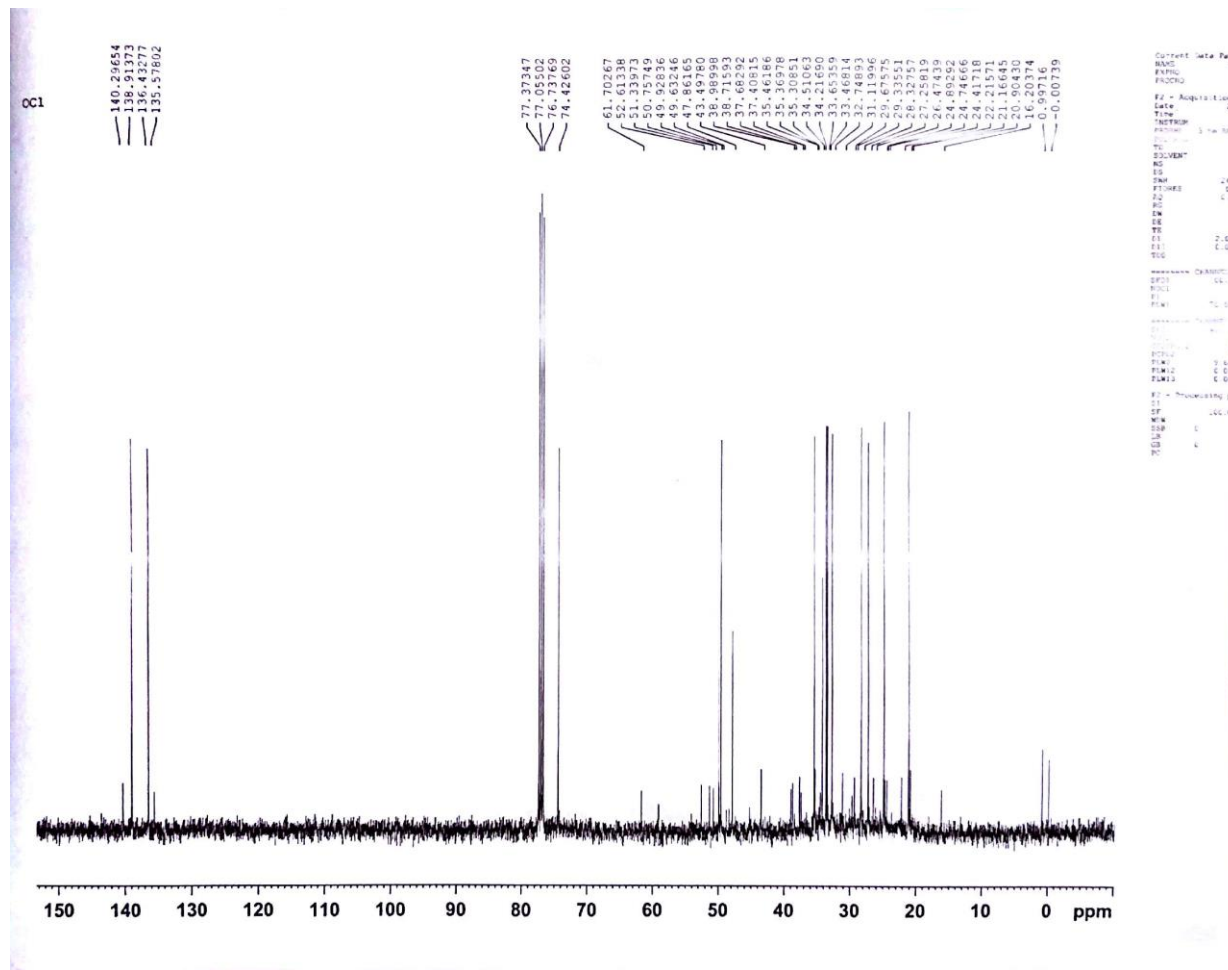


Espectro de massas do produto de desidratação do Florol (**4**) com maior tempo de retenção no CG, modo impacto eletrônico a 70 eV.

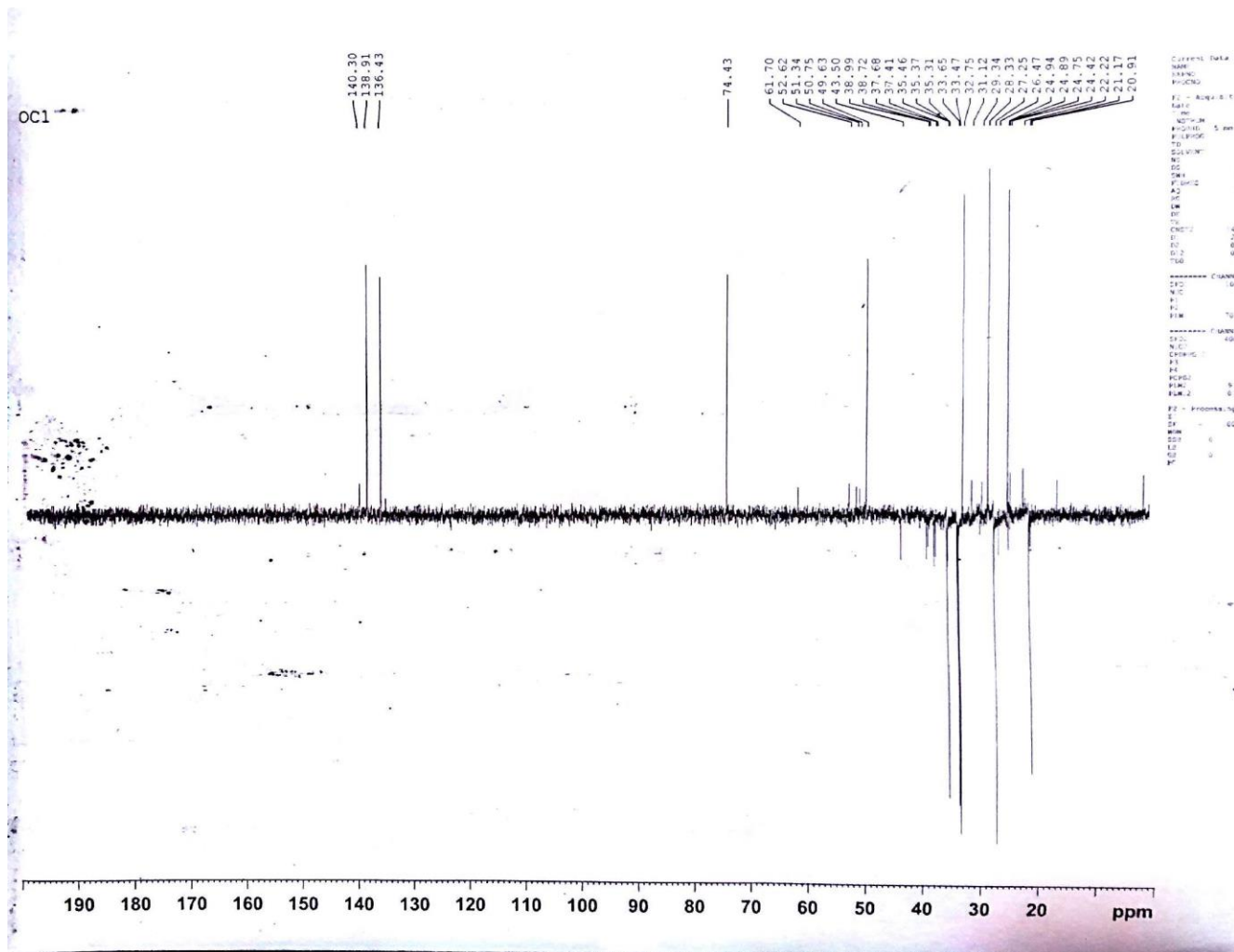
Espetros de RMN para o produto (2) da isomerização do óxido de cariofileno



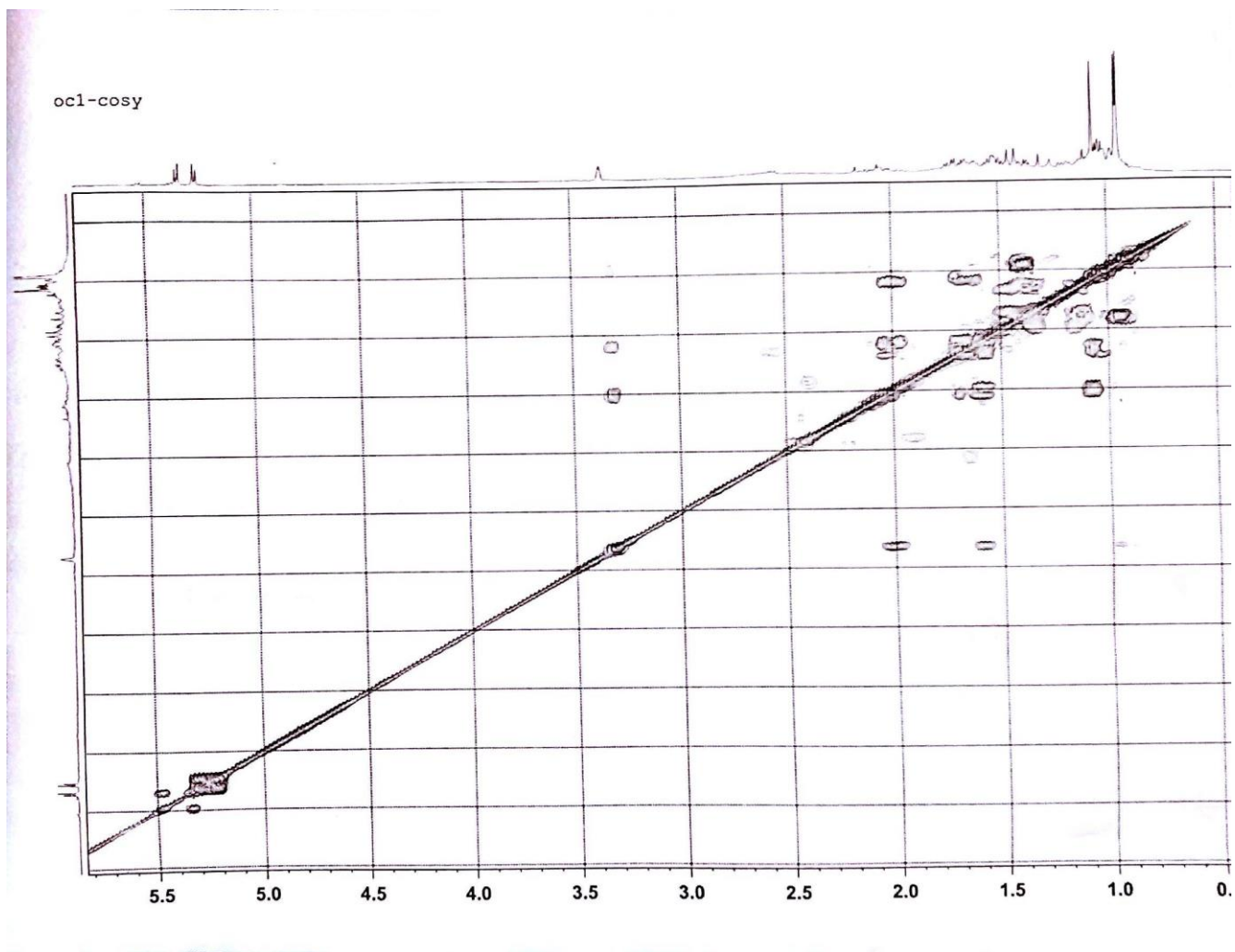
Espetro de RMN de ¹H para (2).



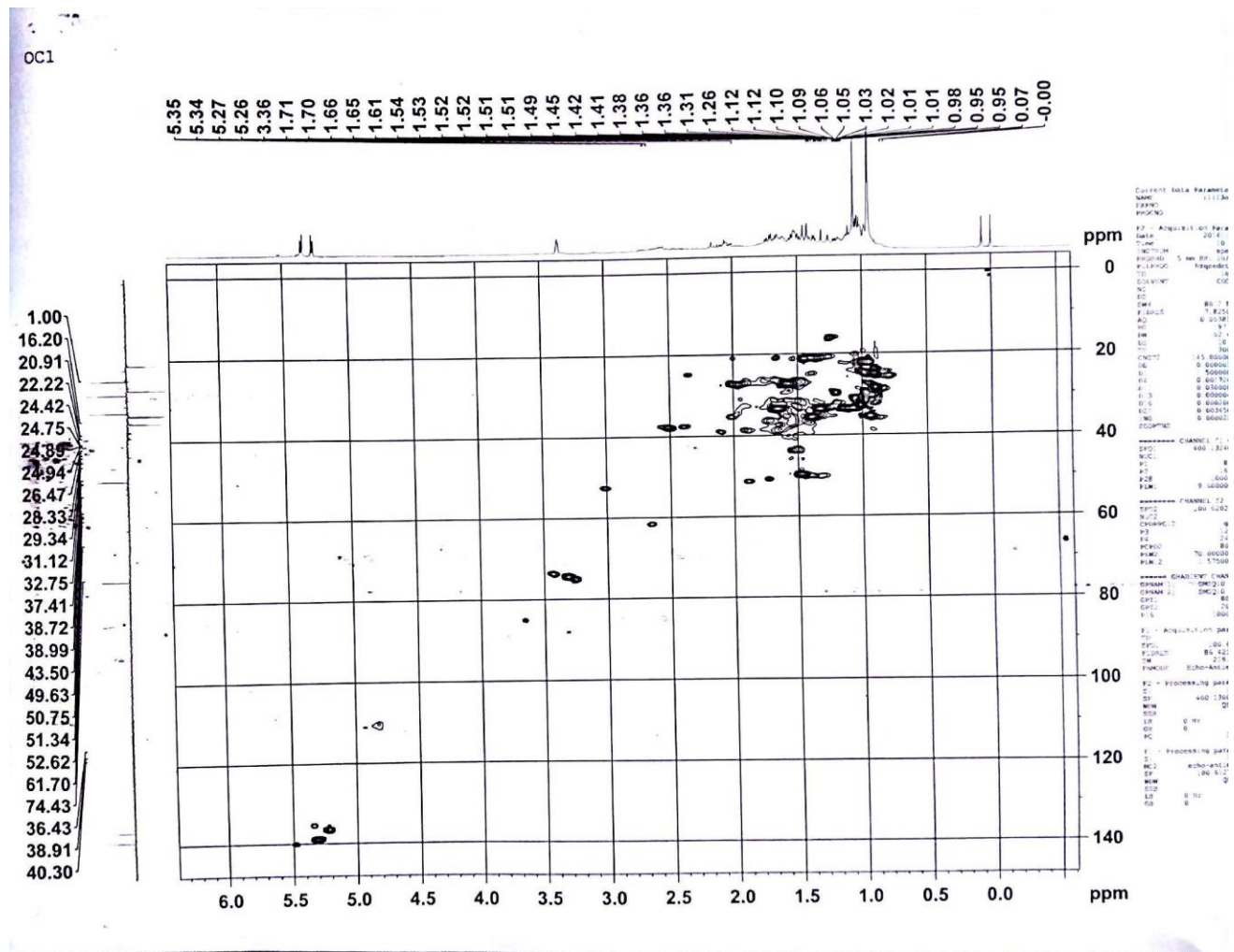
Espectro de RMN de ^{13}C para (2).



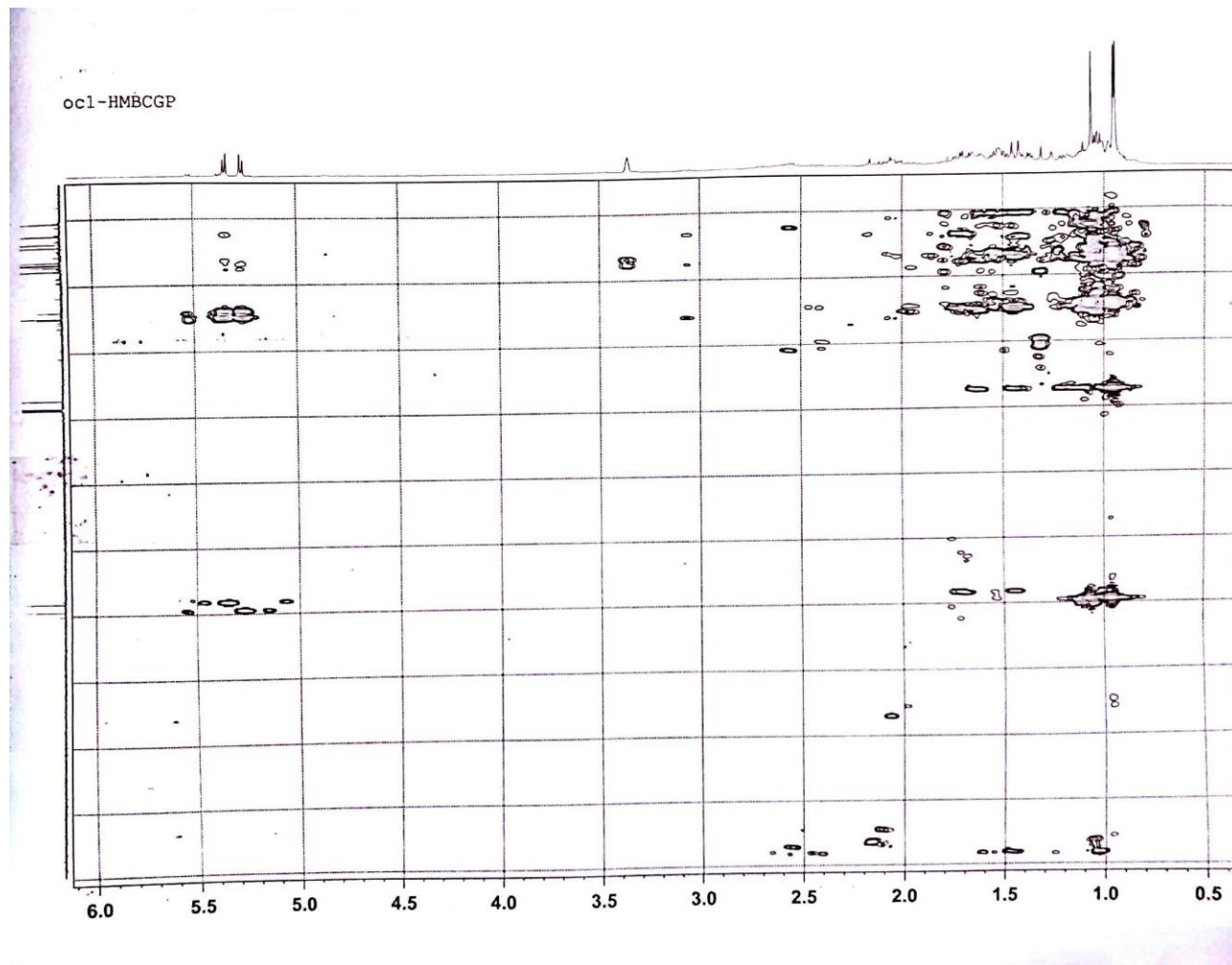
Espectro de RMN de DEPT para (2).



Espectro de RMN de COSY para (2).

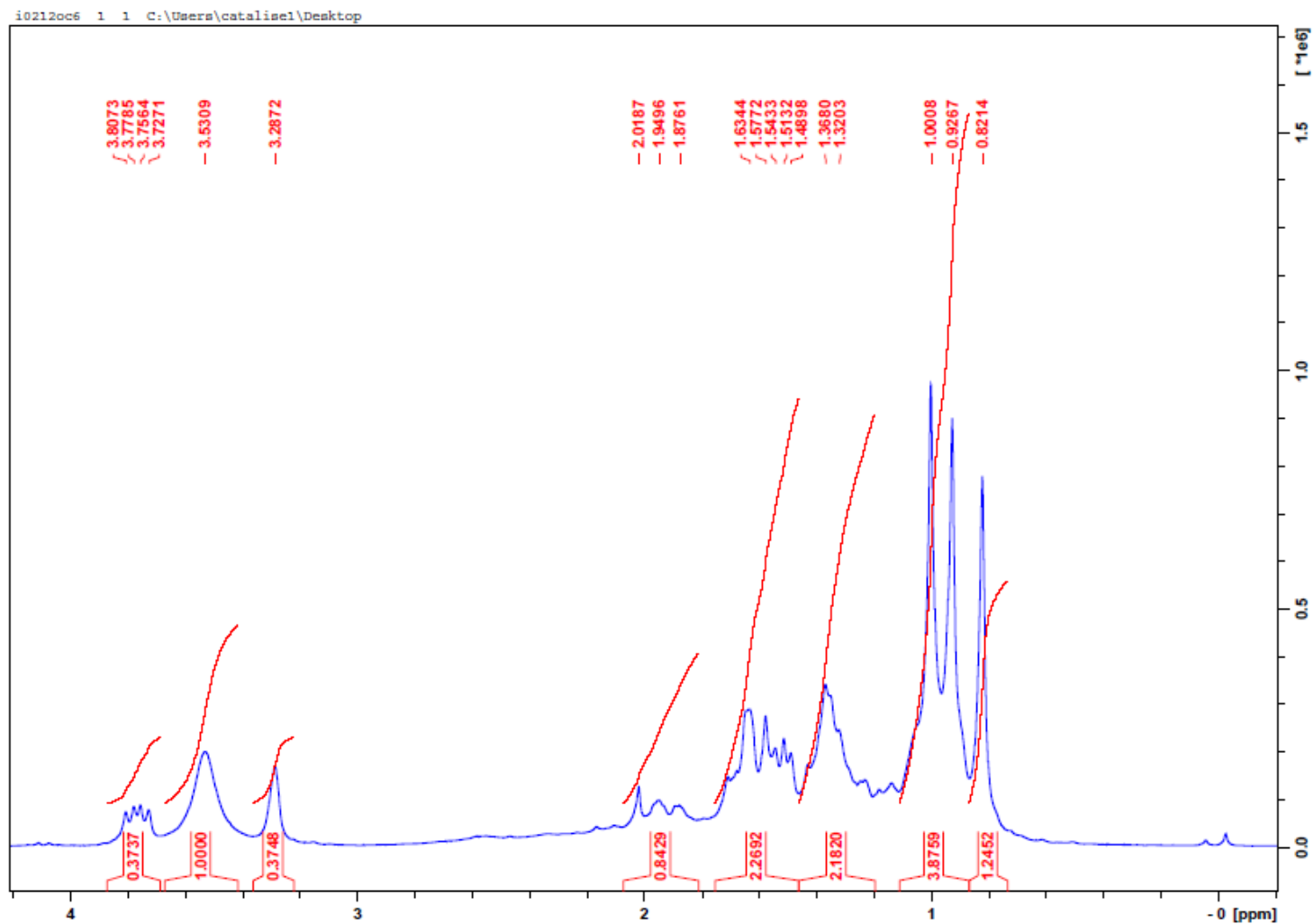


Espectro de RMN de HSQC para (2).

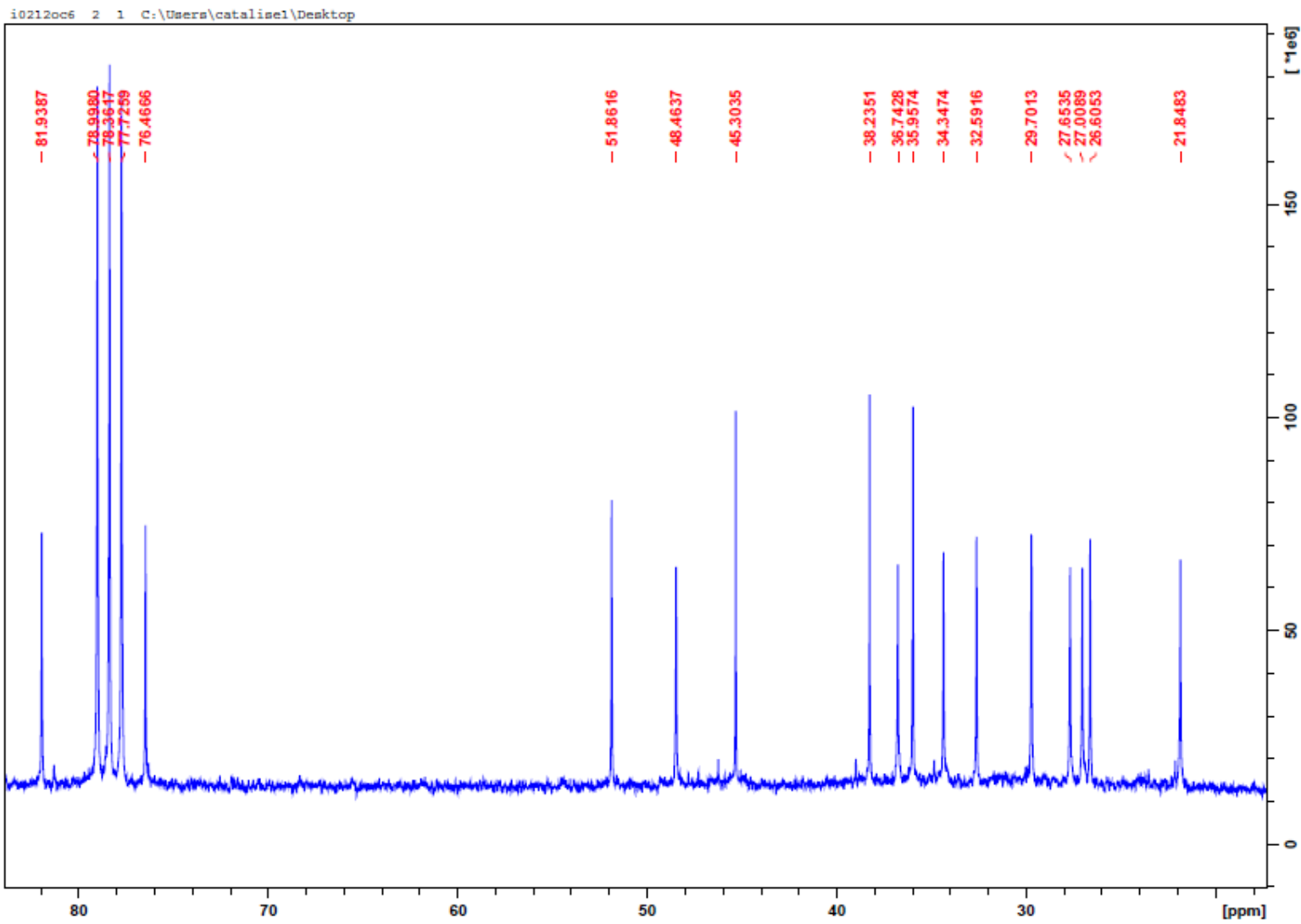


Espectro de RMN de HMBC para (2).

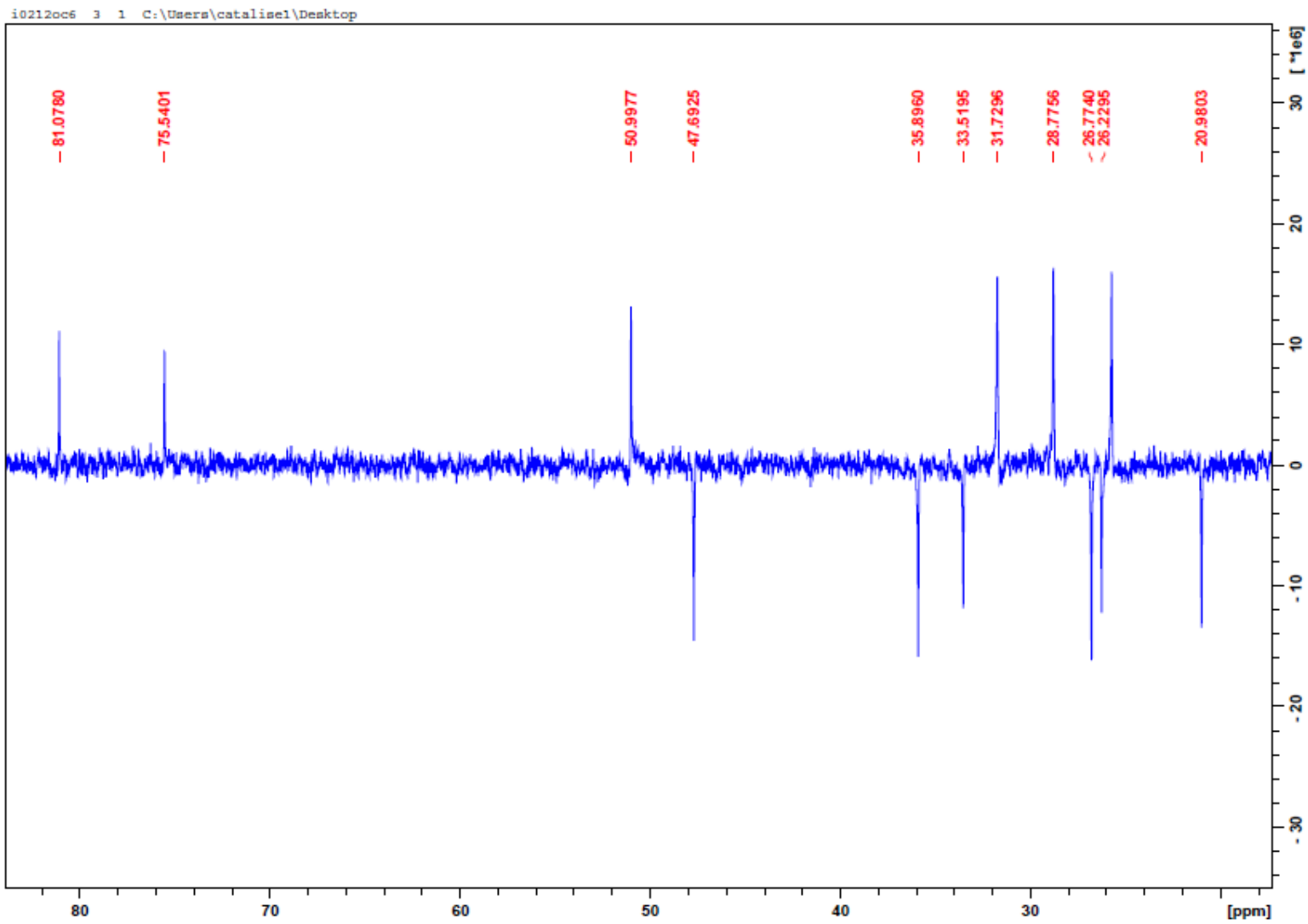
Espectros de RMN para o produto (3) da isomerização do óxido de cariofileno



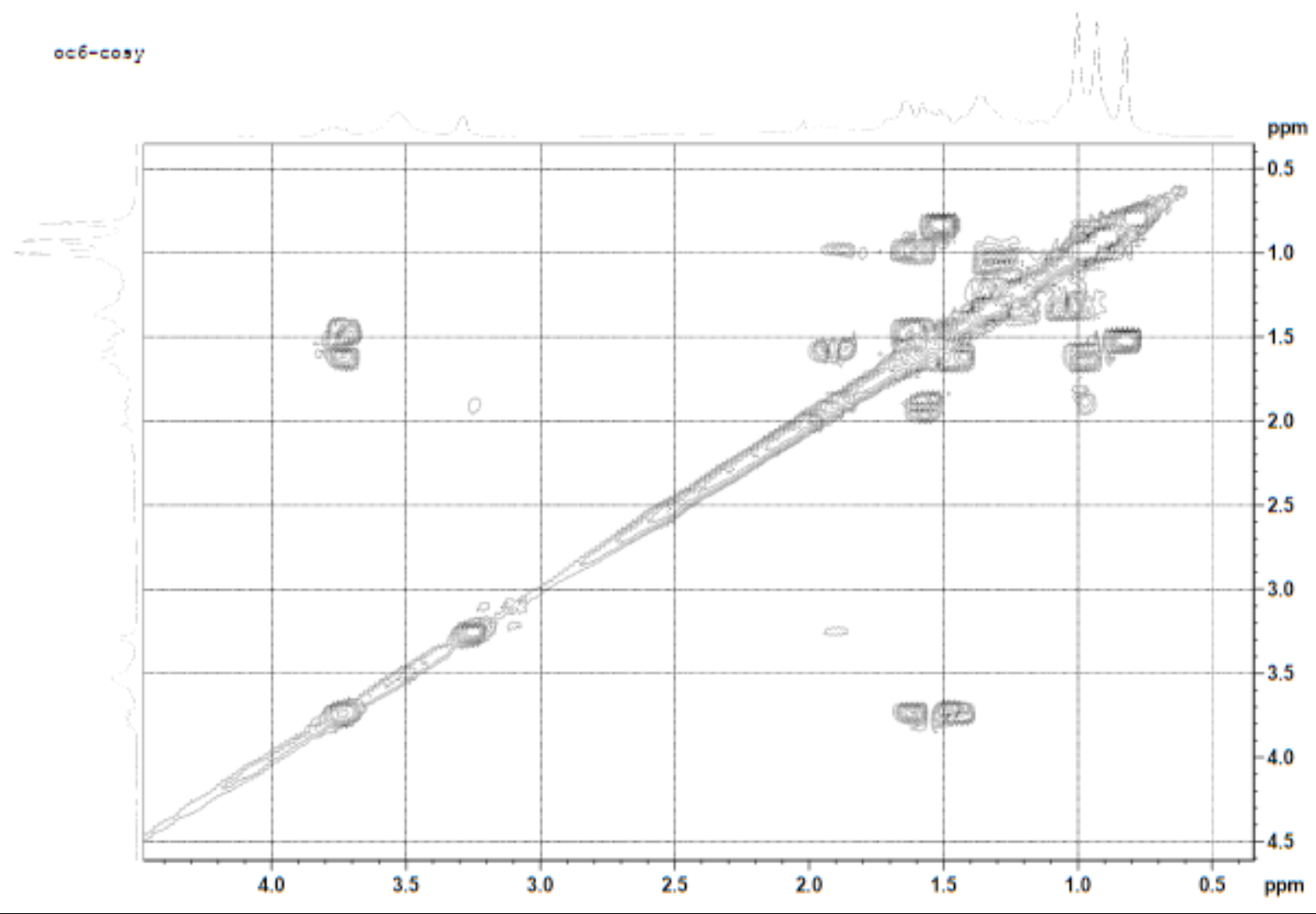
Espectro de RMN de ¹H para (3).



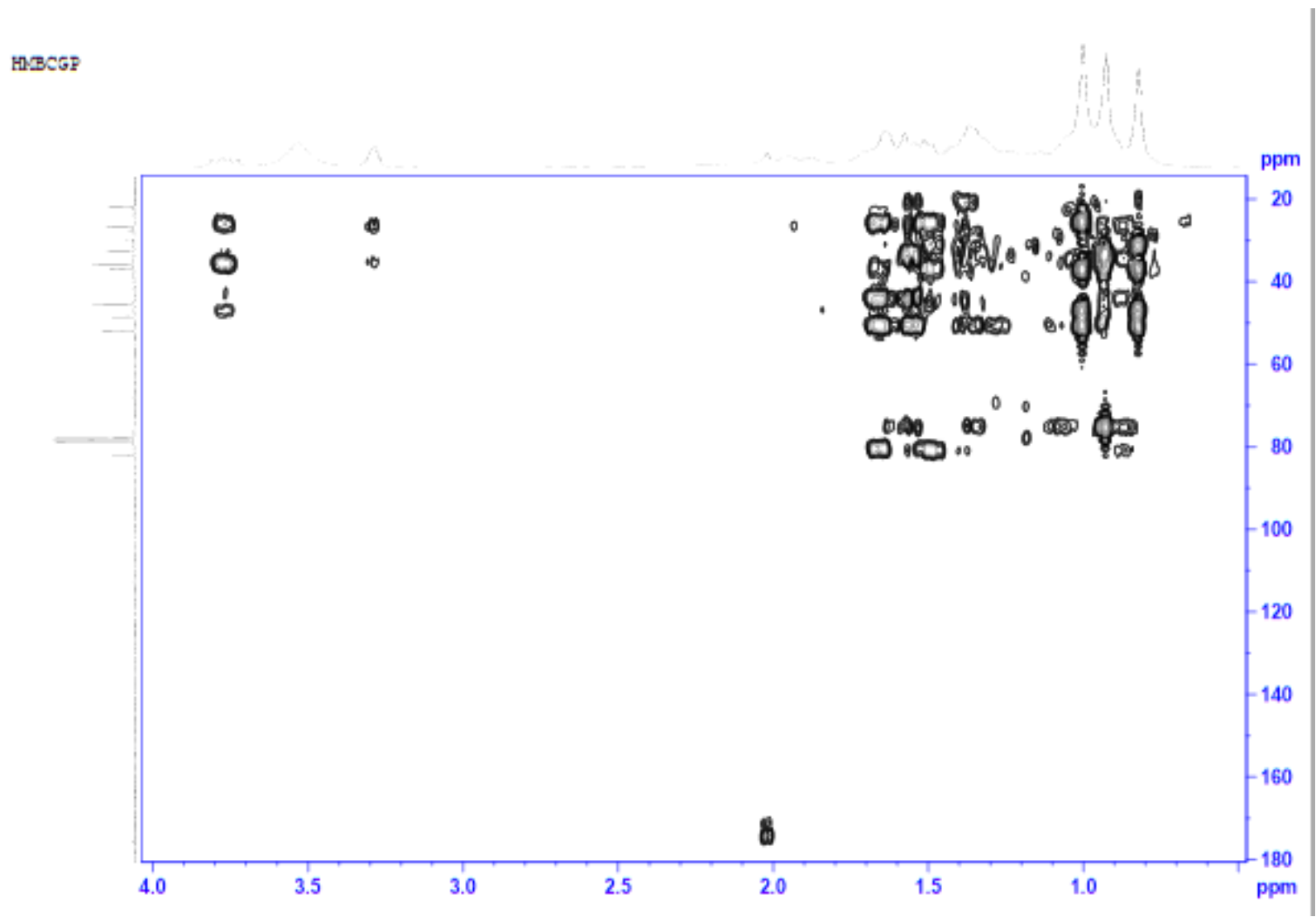
Espectro de RMN de ^{13}C para (3).



Espectro de RMN de DEPT para (3).

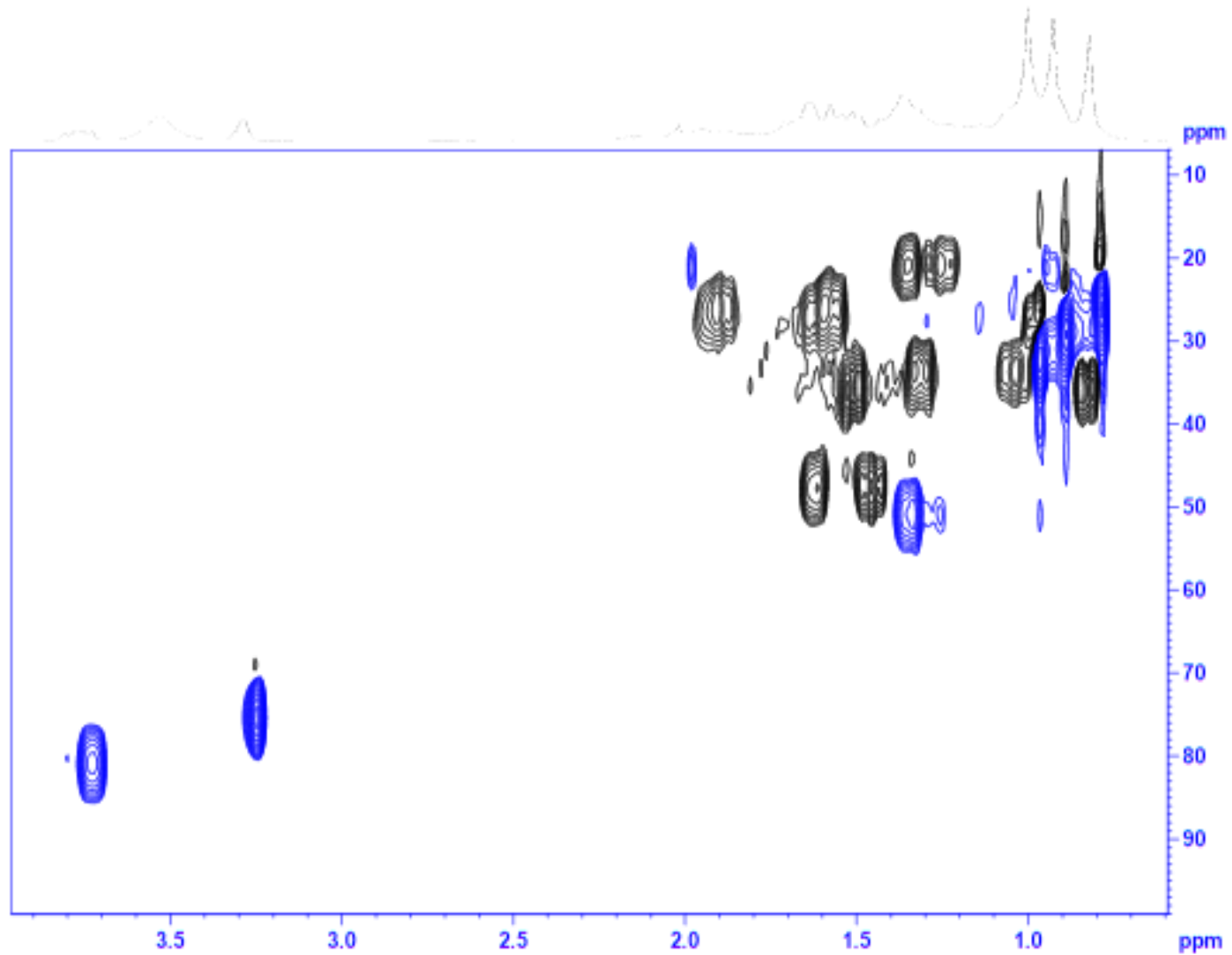


Espectro de RMN de Cosy para (3).



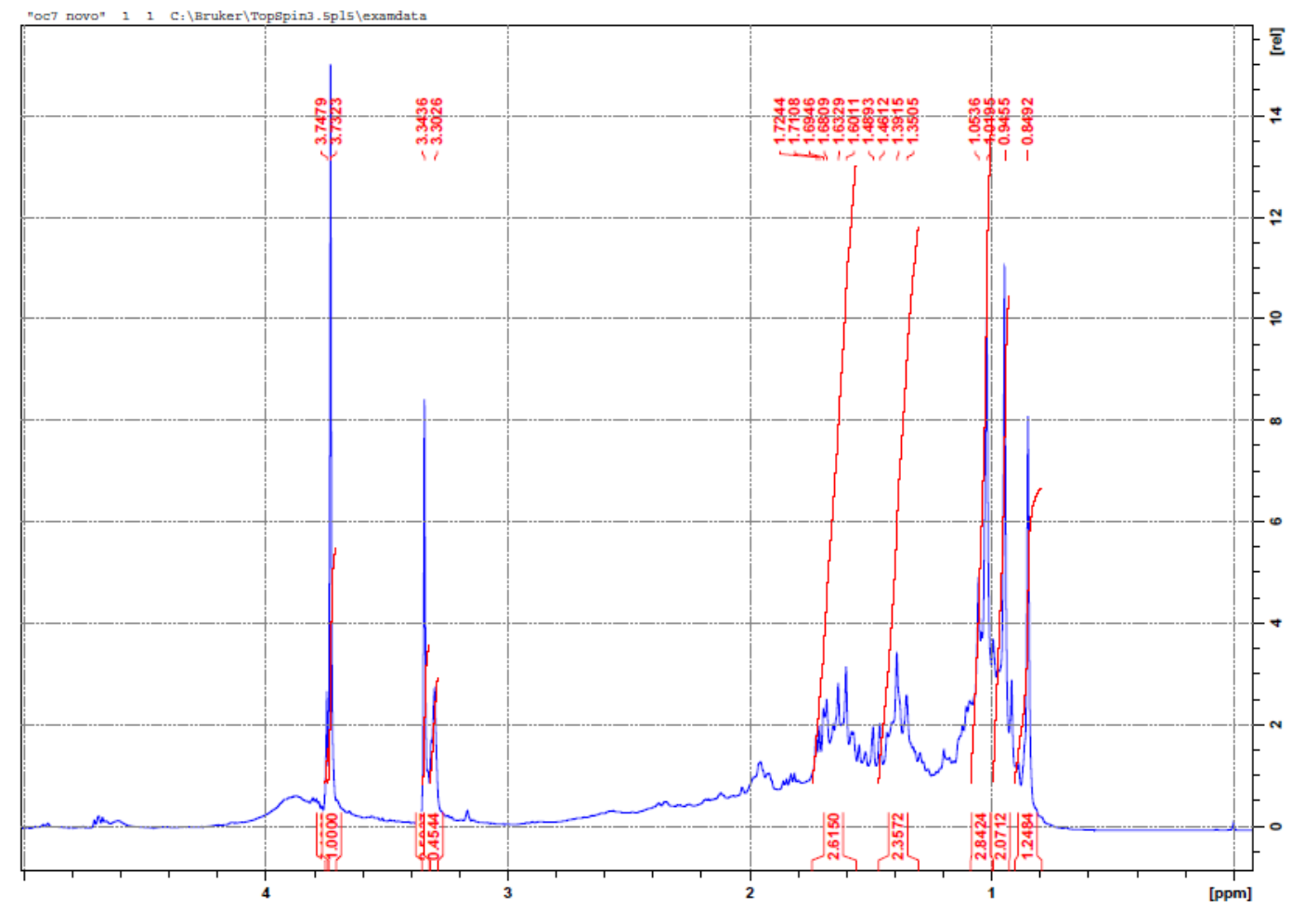
Espectro de RMN de HMBC para (3).

HSQCEDETGP

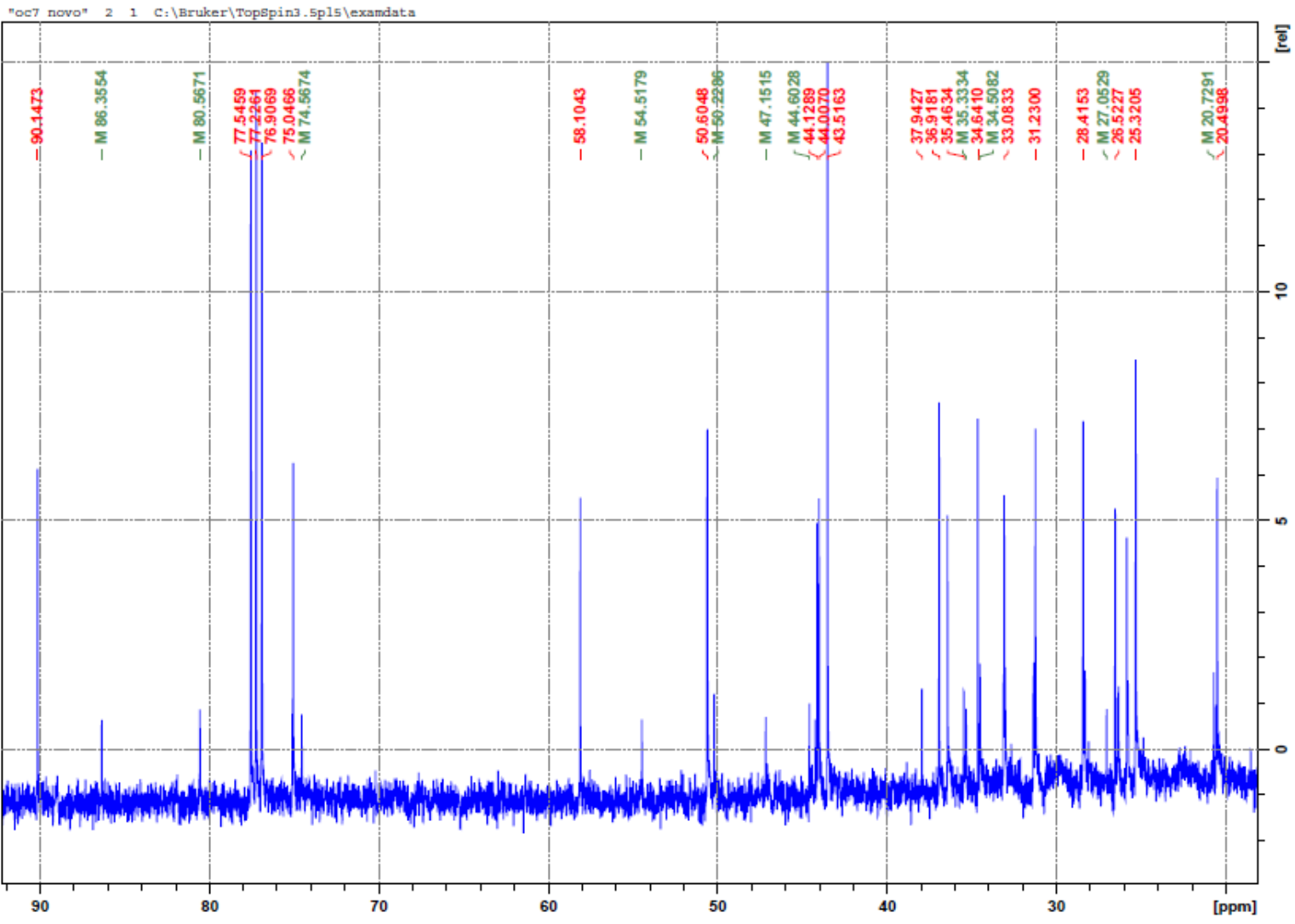


Espectro de RMN de HSQC para (3).

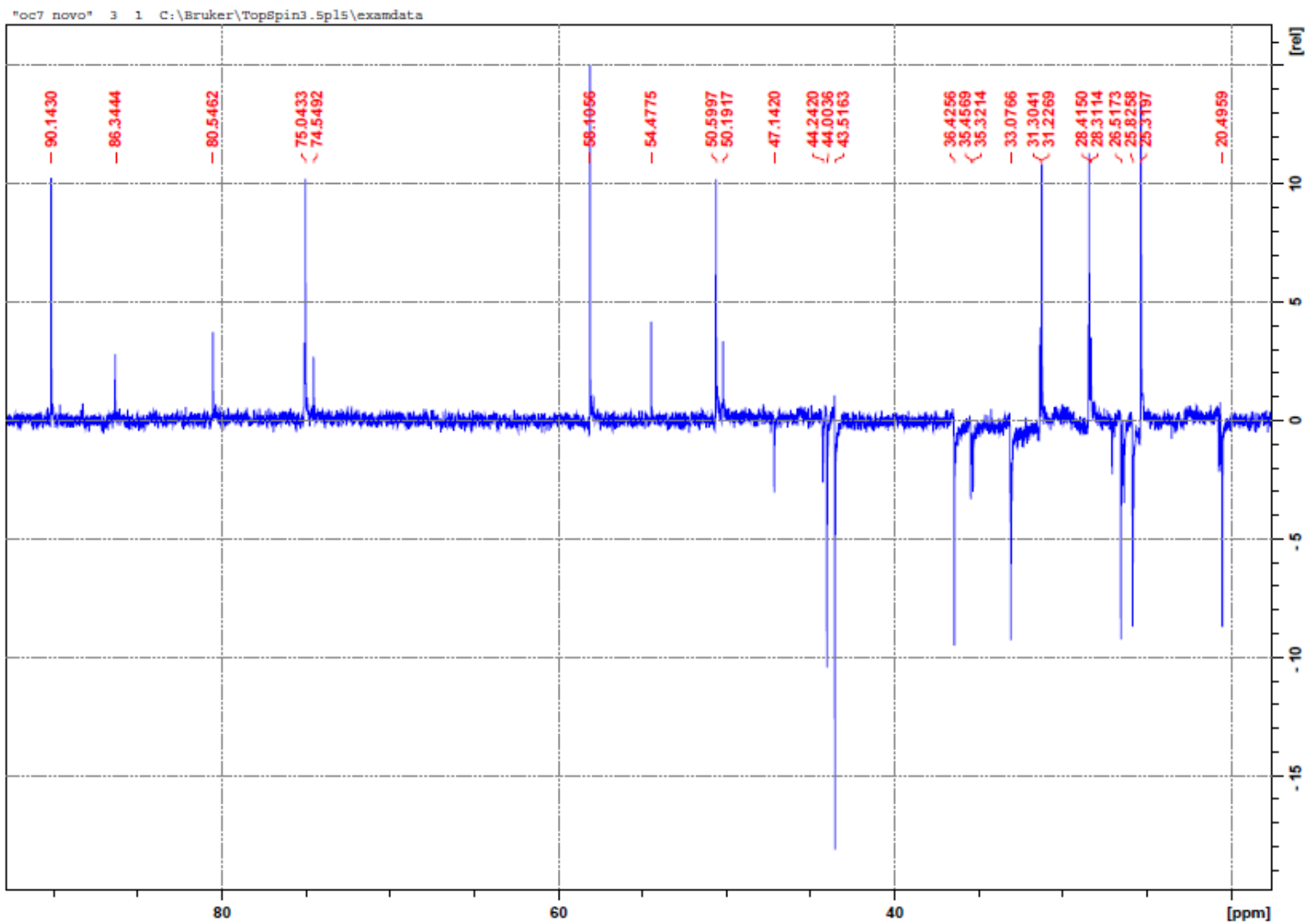
Espectros de RMN para o produto (4) da isomerização do óxido de cariofileno



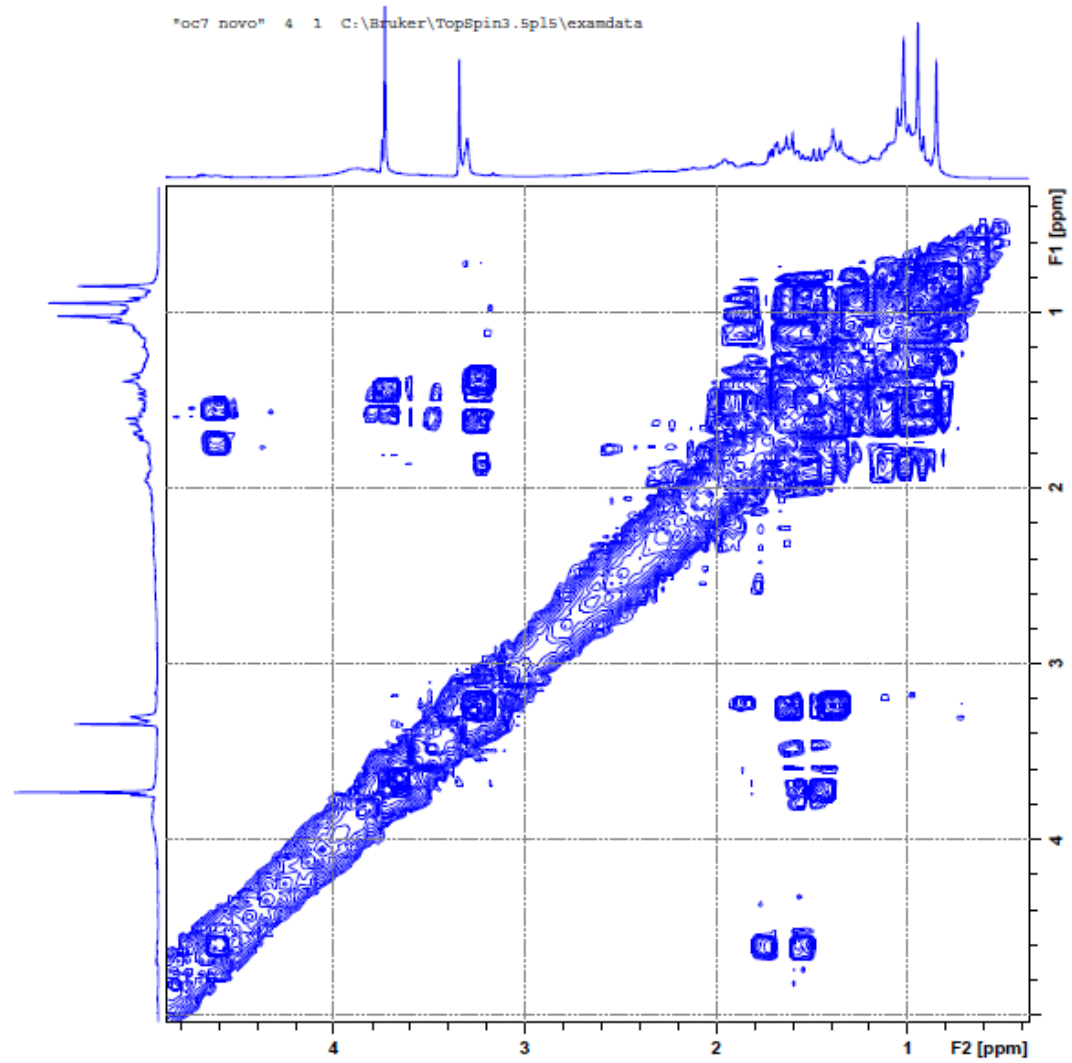
Espectro de RMN de ^1H para (4).



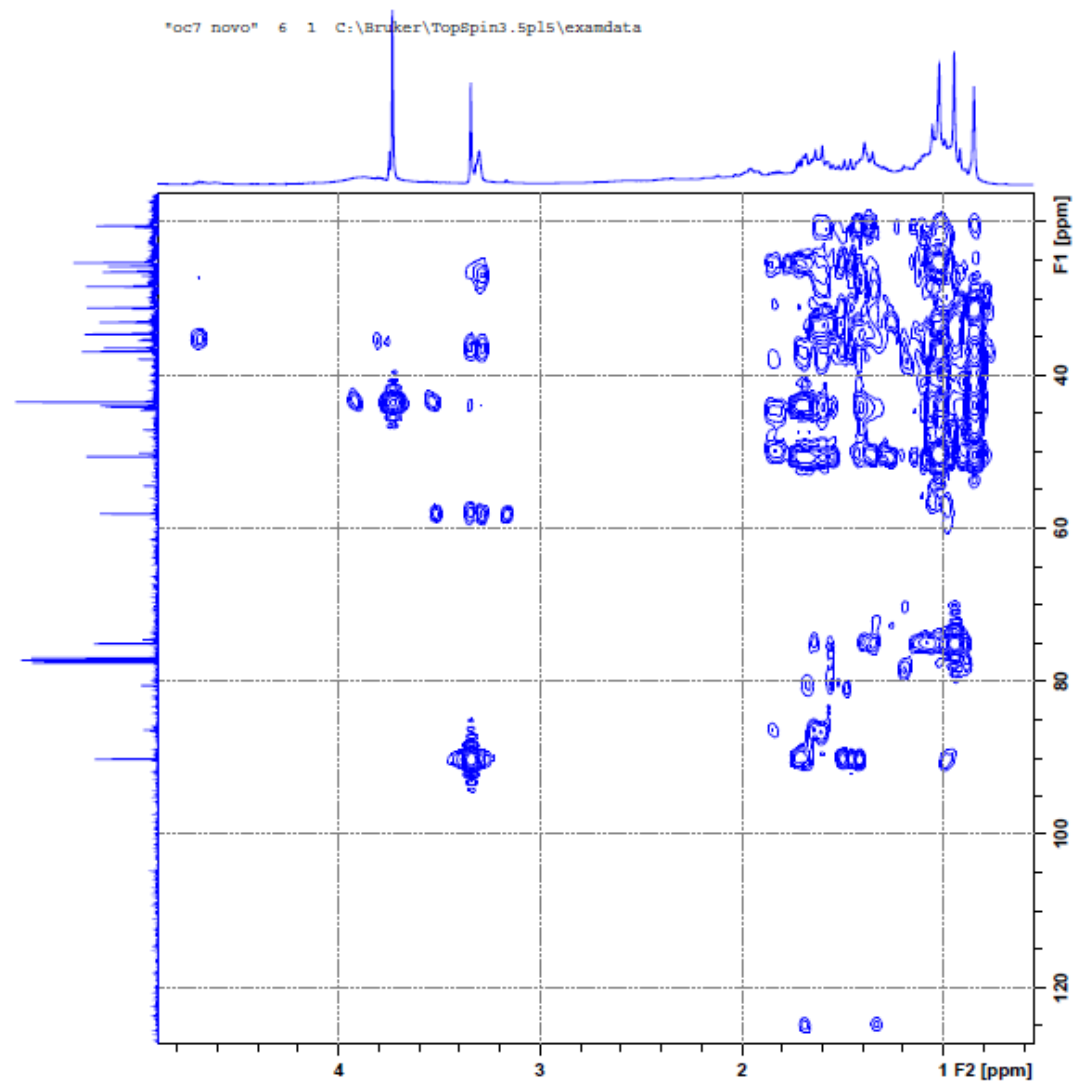
Espectro de RMN de ^{13}C para (4).



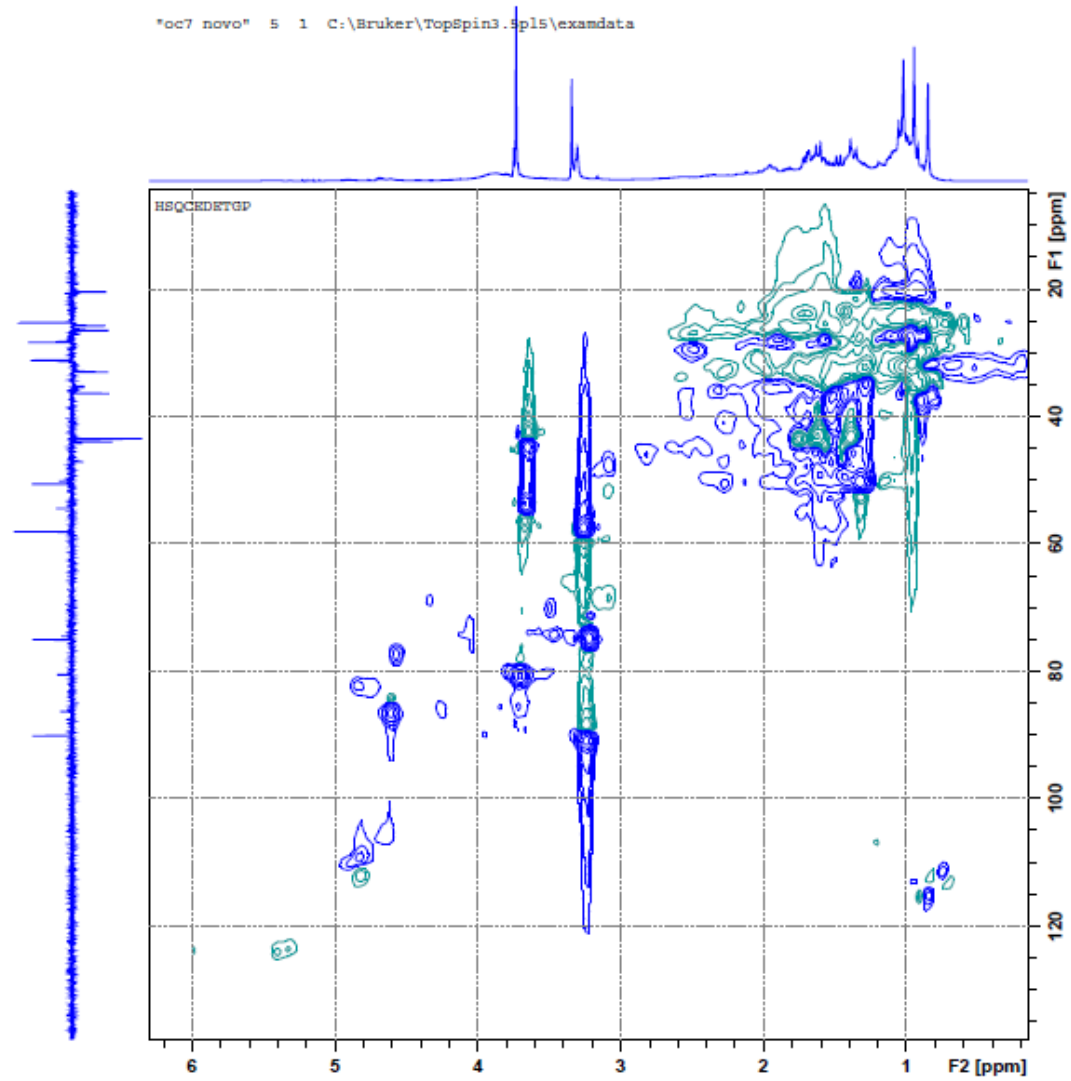
Espectro de RMN de ^{13}C para (4).



Espectro de RMN de COSY para (4).

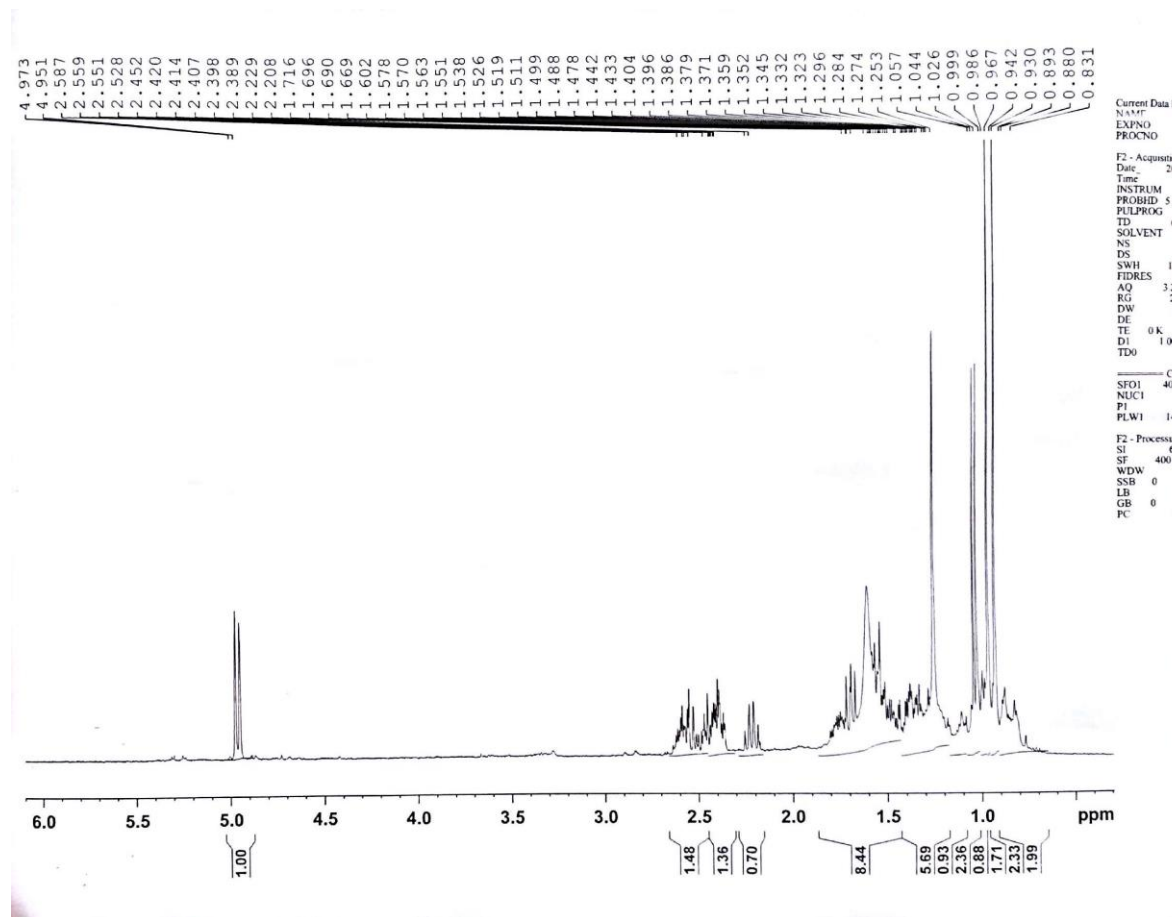


Espectro de RMN de HMBC para (4).

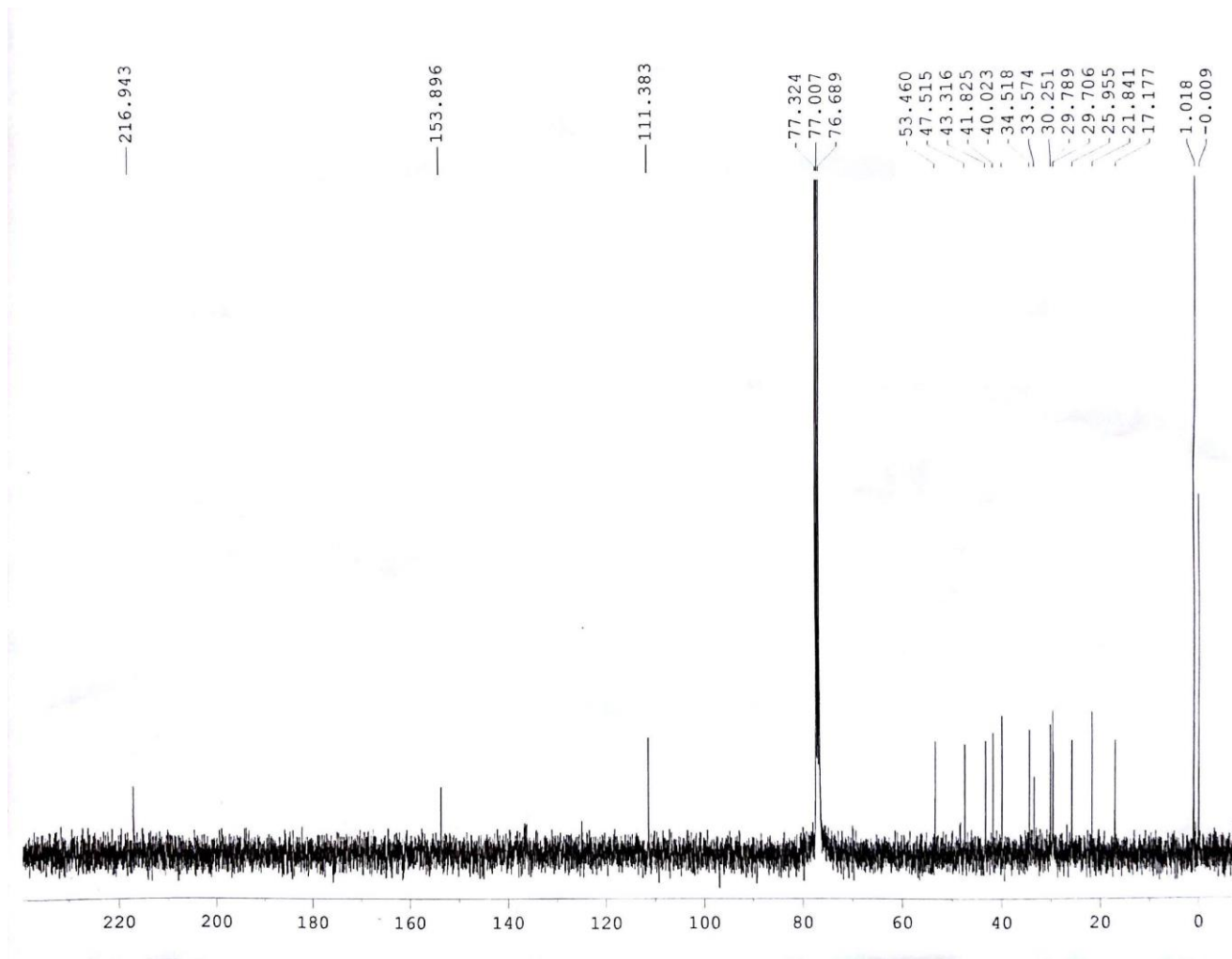


Espectro de RMN de HSQC para (4).

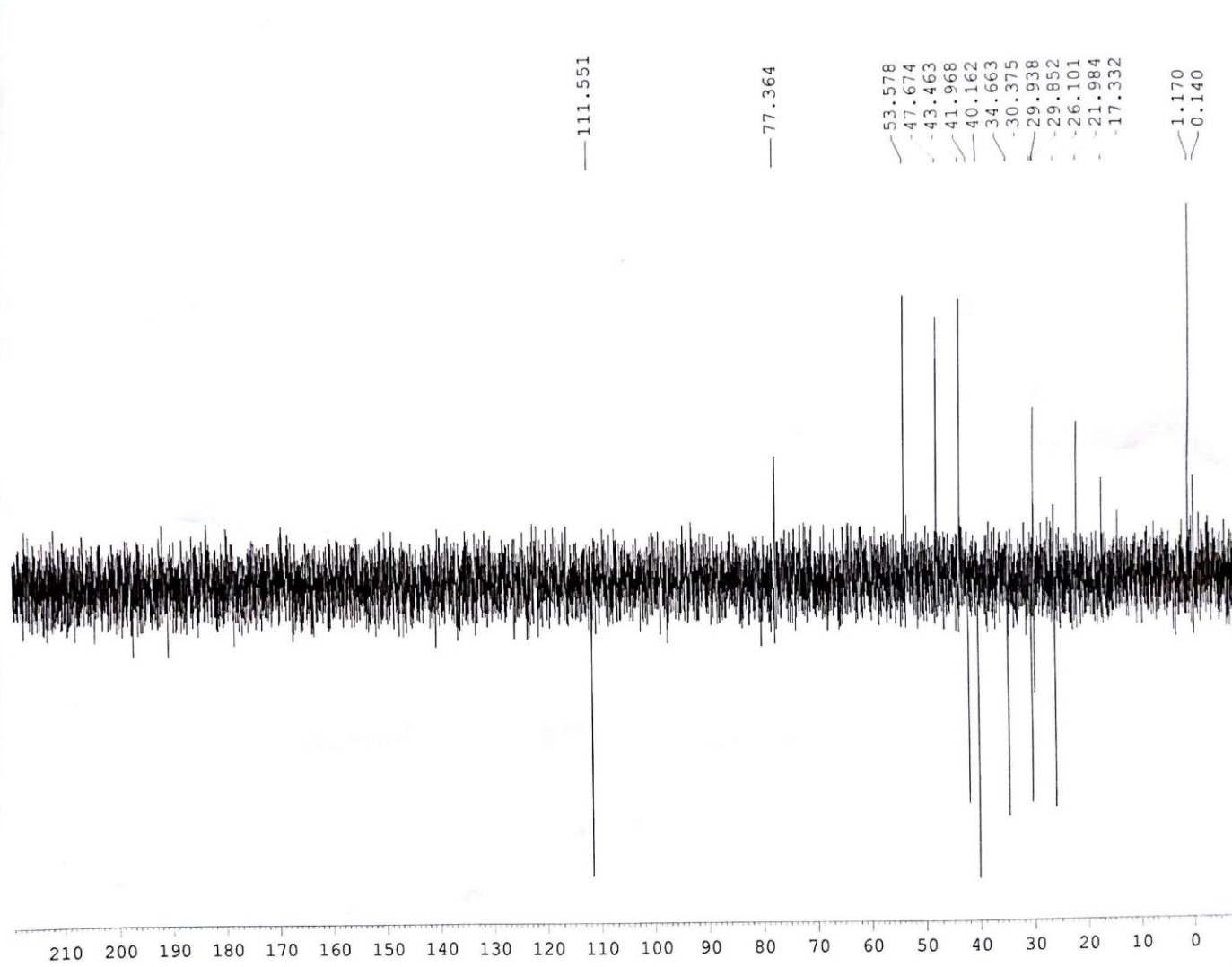
Espectros de RMN para o produto (7) da isomerização do óxido de cariofileno



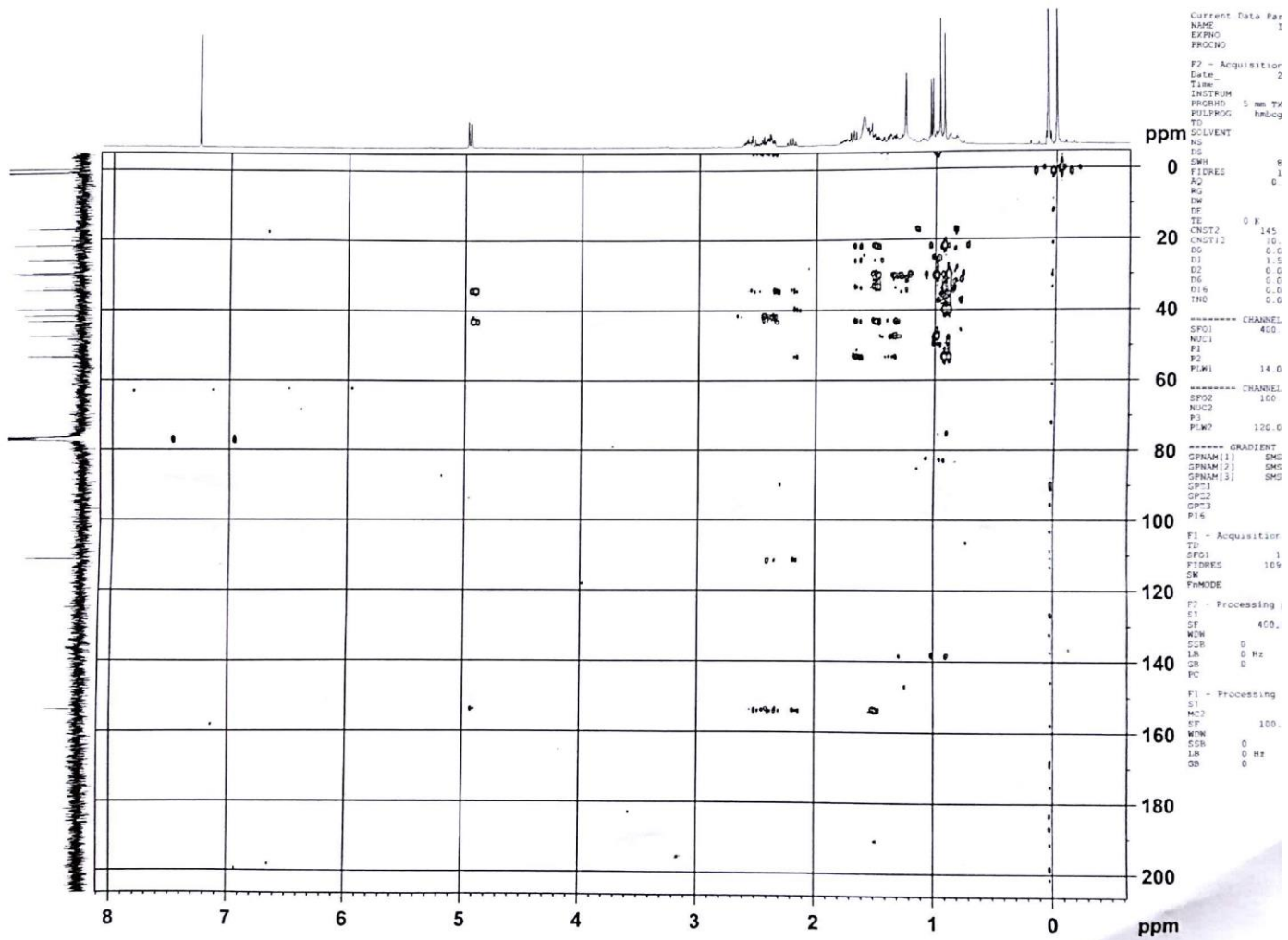
Espectro de RMN de ¹H para (7).



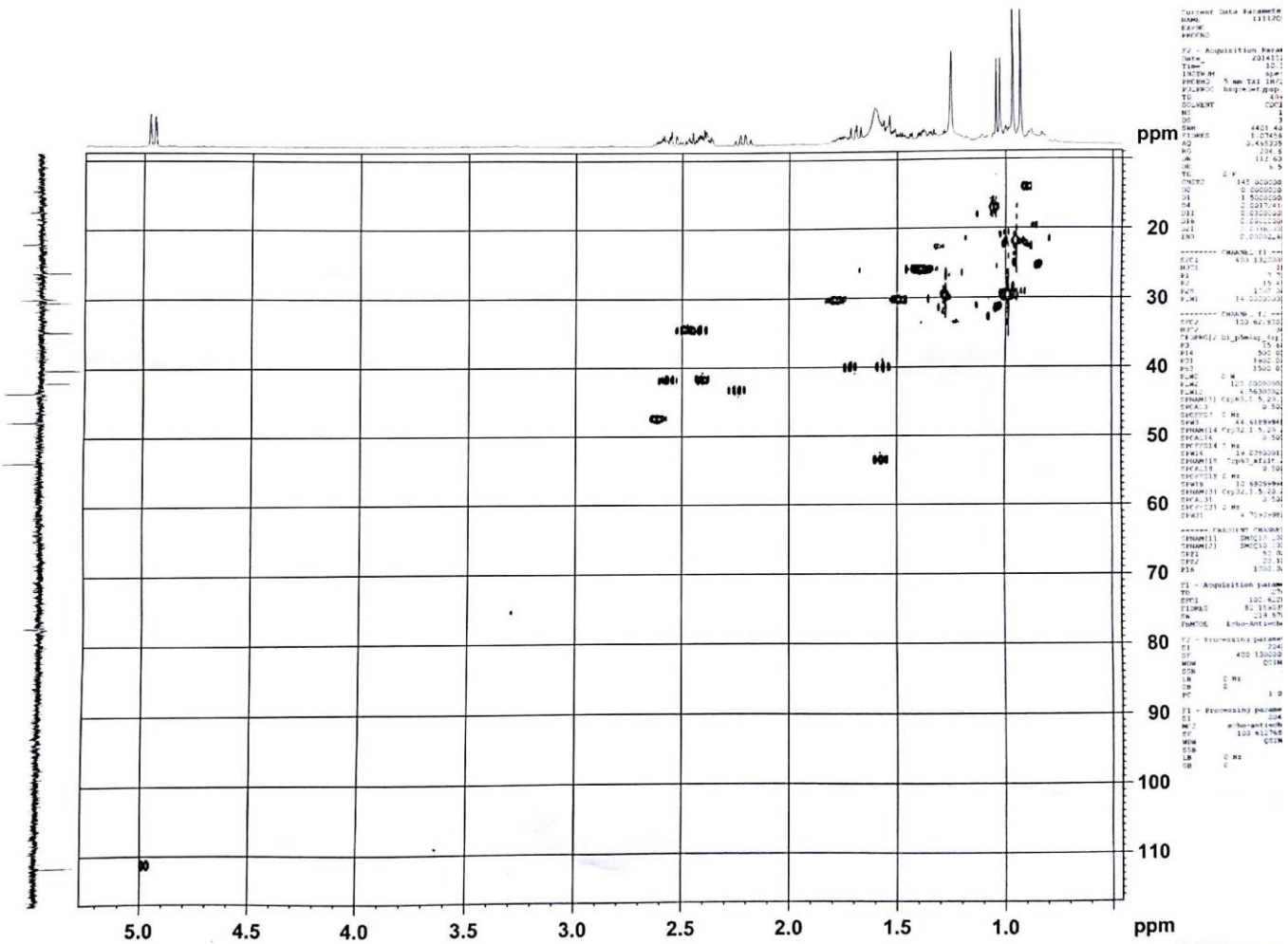
Espectro de RMN de ^{13}C para (7).



Espectro de RMN de DEPT para (7).



Espectro de RMN de HMBC para (7).



===== Acquisition Parameters =====
 Date_ 201111
 Time_ 12:13
 INSTRUM spect
 PROCNO 5
 SOLVENT hsqz

===== Processing Parameters =====
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 201111
 Time_ 12:13
 INSTRUM spect
 PROCNO 5
 SOLVENT hsqz
 NS 1
 DS 2
 SWH 4401.42
 FIDRES 1.27458
 AQ 2.435235
 RG 204.6
 GB 112.62
 WB 10.5
 TL 0.4
 OX1 145.000000
 OX2 0.000000
 OY 0.000000
 OZ 0.000000
 P1 0.000000
 P2 0.000000
 P3 0.000000
 P4 0.000000
 P5 0.000000
 P6 0.000000
 P7 0.000000

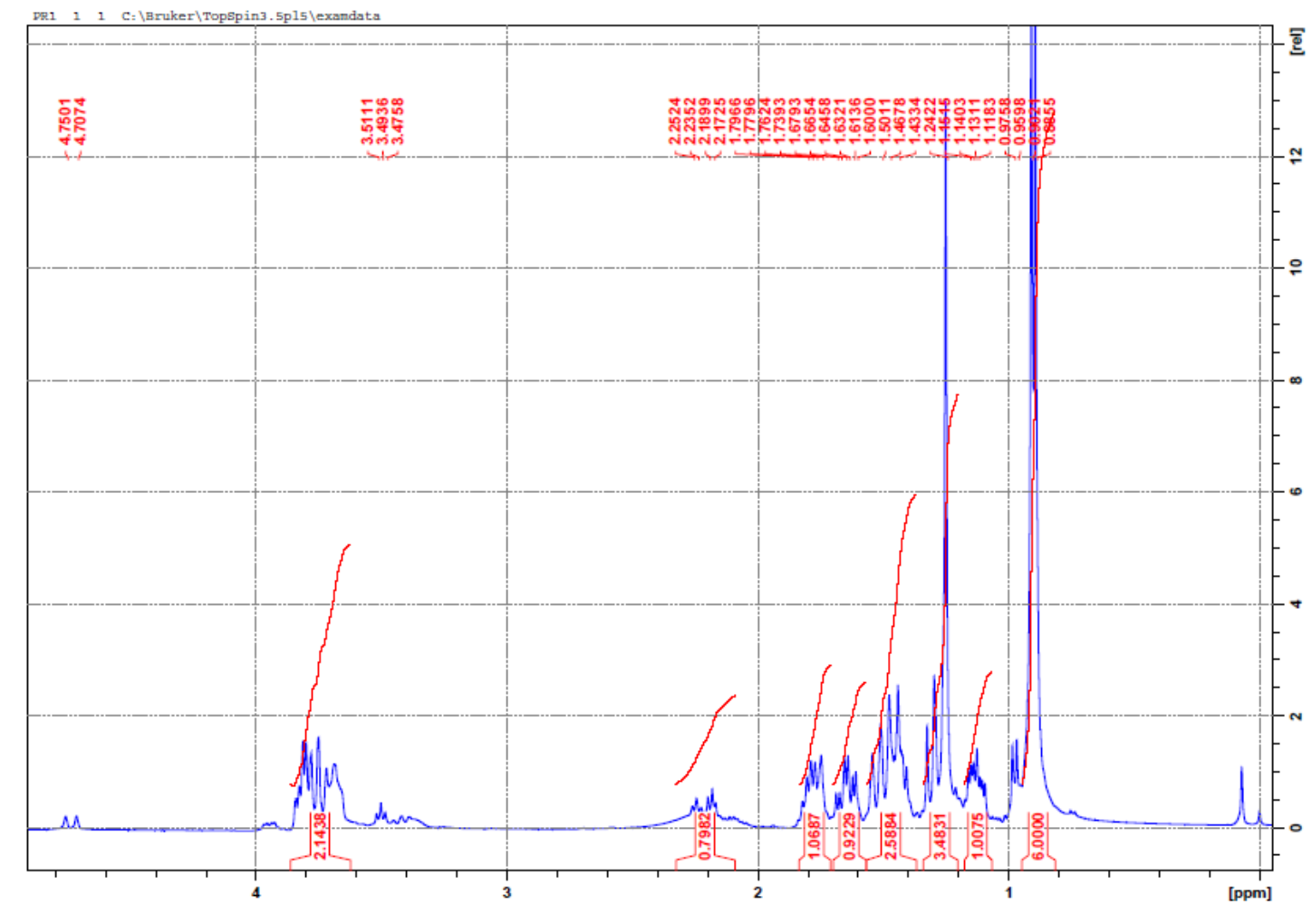
===== F2 - Acquisition Parameters =====
 Date_ 201111
 Time_ 12:13
 INSTRUM spect
 PROCNO 5
 SOLVENT hsqz
 NS 1
 DS 2
 SWH 4401.42
 FIDRES 1.27458
 AQ 2.435235
 RG 204.6
 GB 112.62
 WB 10.5
 TL 0.4
 OX1 145.000000
 OX2 0.000000
 OY 0.000000
 OZ 0.000000
 P1 0.000000
 P2 0.000000
 P3 0.000000
 P4 0.000000
 P5 0.000000
 P6 0.000000
 P7 0.000000

===== F2 - Processing Parameters =====
 Date_ 201111
 Time_ 12:13
 INSTRUM spect
 PROCNO 5
 SOLVENT hsqz
 NS 1
 DS 2
 SWH 4401.42
 FIDRES 1.27458
 AQ 2.435235
 RG 204.6
 GB 112.62
 WB 10.5
 TL 0.4
 OX1 145.000000
 OX2 0.000000
 OY 0.000000
 OZ 0.000000
 P1 0.000000
 P2 0.000000
 P3 0.000000
 P4 0.000000
 P5 0.000000
 P6 0.000000
 P7 0.000000

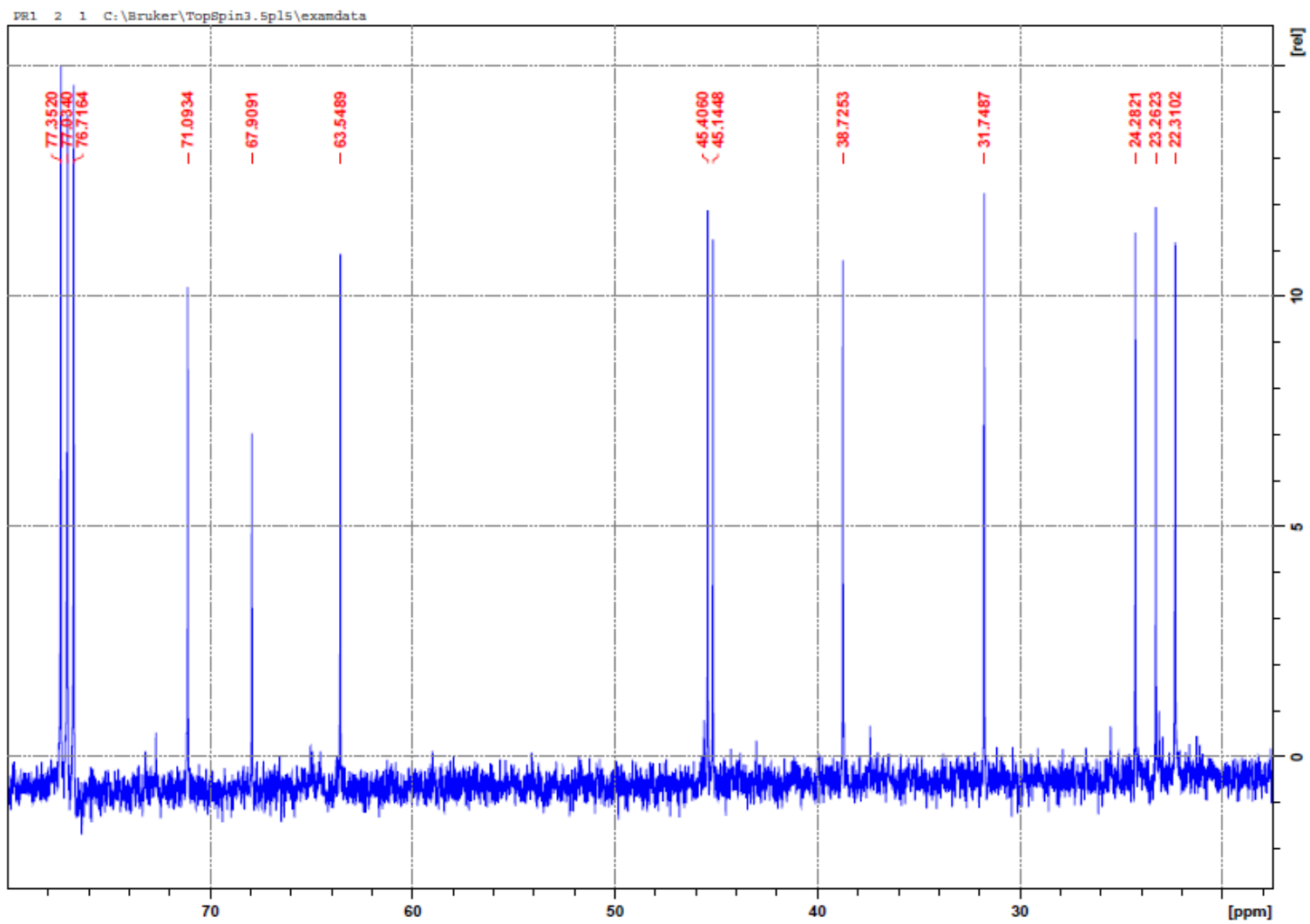
===== F2 - Processing Parameters =====
 Date_ 201111
 Time_ 12:13
 INSTRUM spect
 PROCNO 5
 SOLVENT hsqz
 NS 1
 DS 2
 SWH 4401.42
 FIDRES 1.27458
 AQ 2.435235
 RG 204.6
 GB 112.62
 WB 10.5
 TL 0.4
 OX1 145.000000
 OX2 0.000000
 OY 0.000000
 OZ 0.000000
 P1 0.000000
 P2 0.000000
 P3 0.000000
 P4 0.000000
 P5 0.000000
 P6 0.000000
 P7 0.000000

Espectro de RMN de HSC para (7).

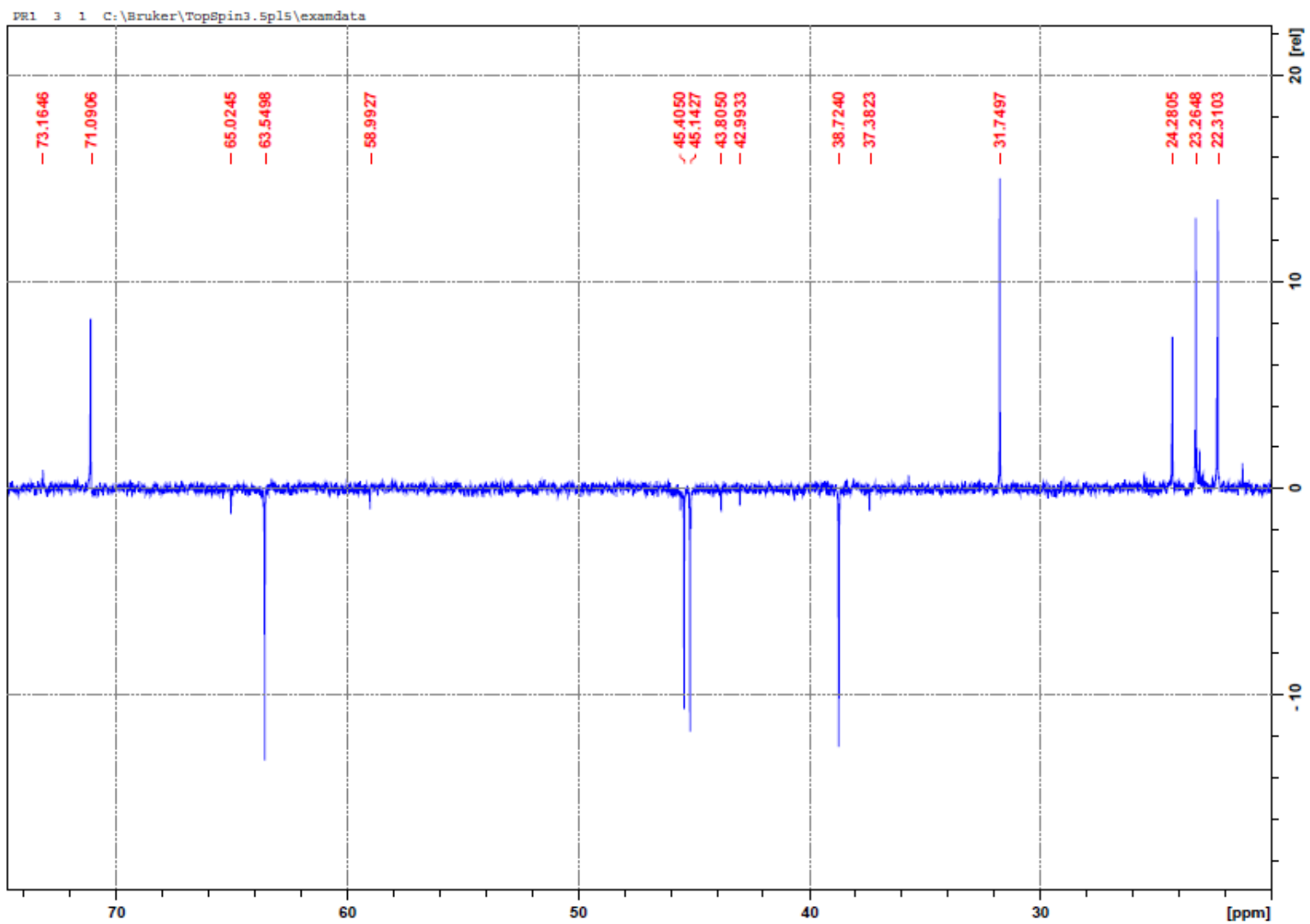
Espectros de RMN para os isômeros do Florol (3)



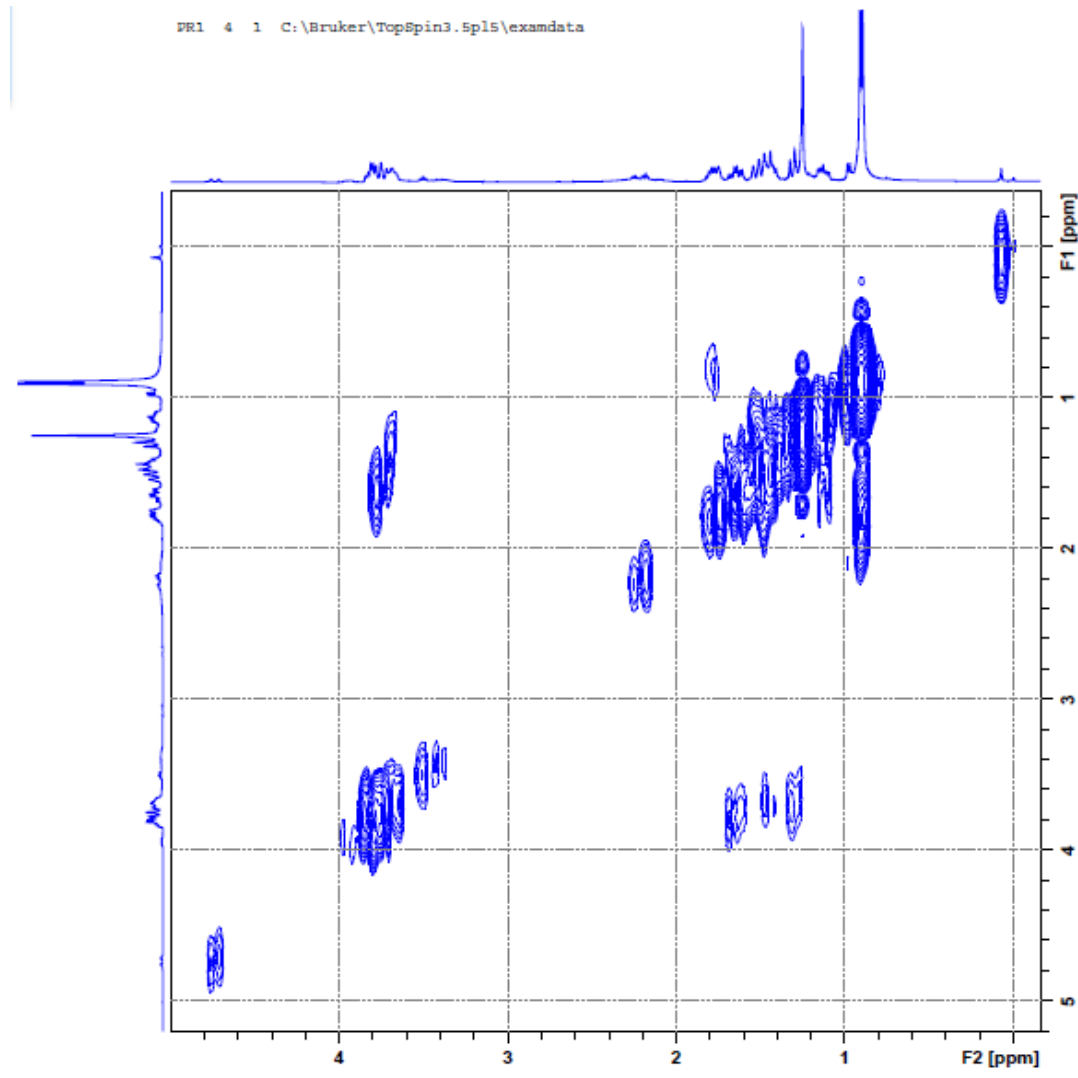
Espectro de RMN de ^1H para o isômero do Florol (3) com menor tempo de retenção no CG.



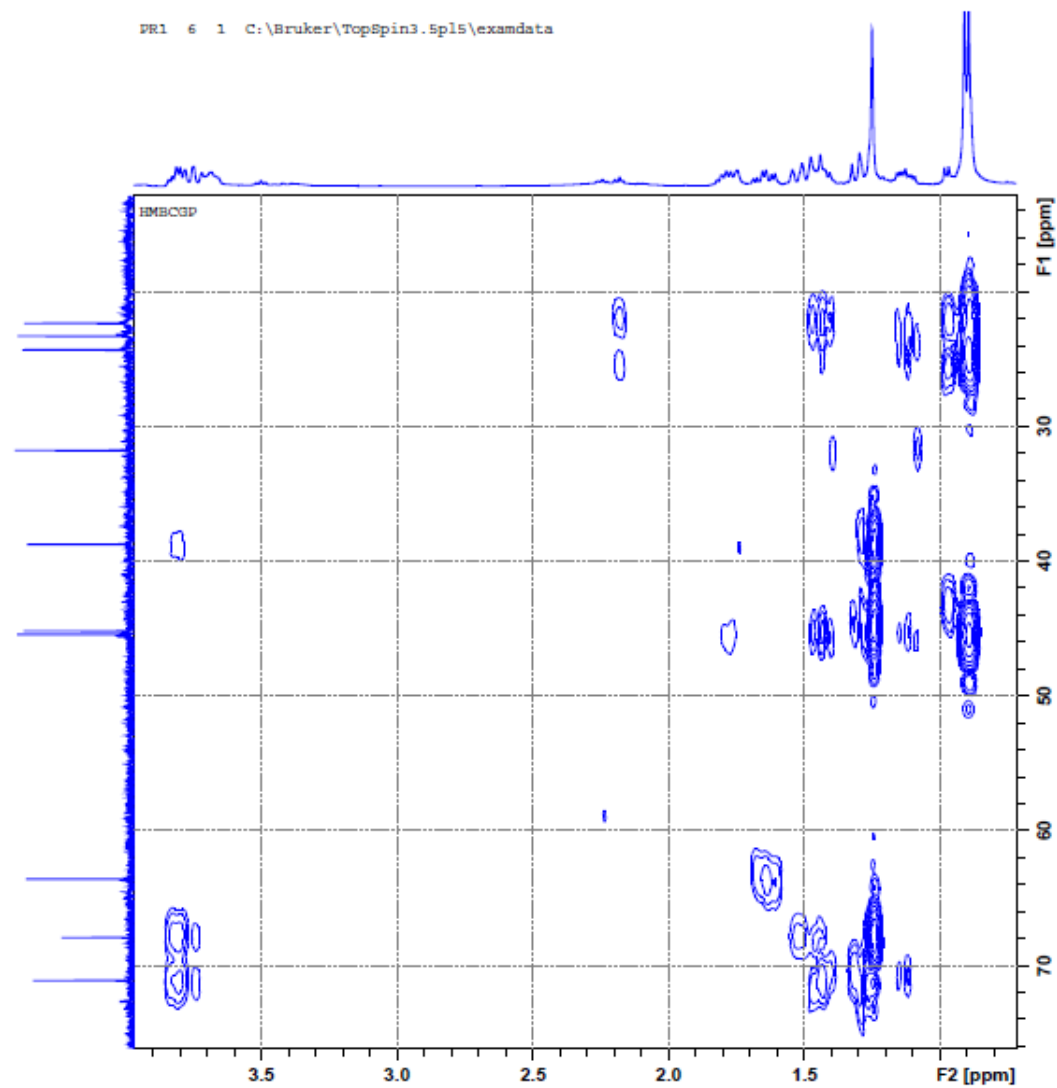
Espectro de RMN de ^{13}C para o isômero do Florol (**3**) com menor tempo de retenção no CG.



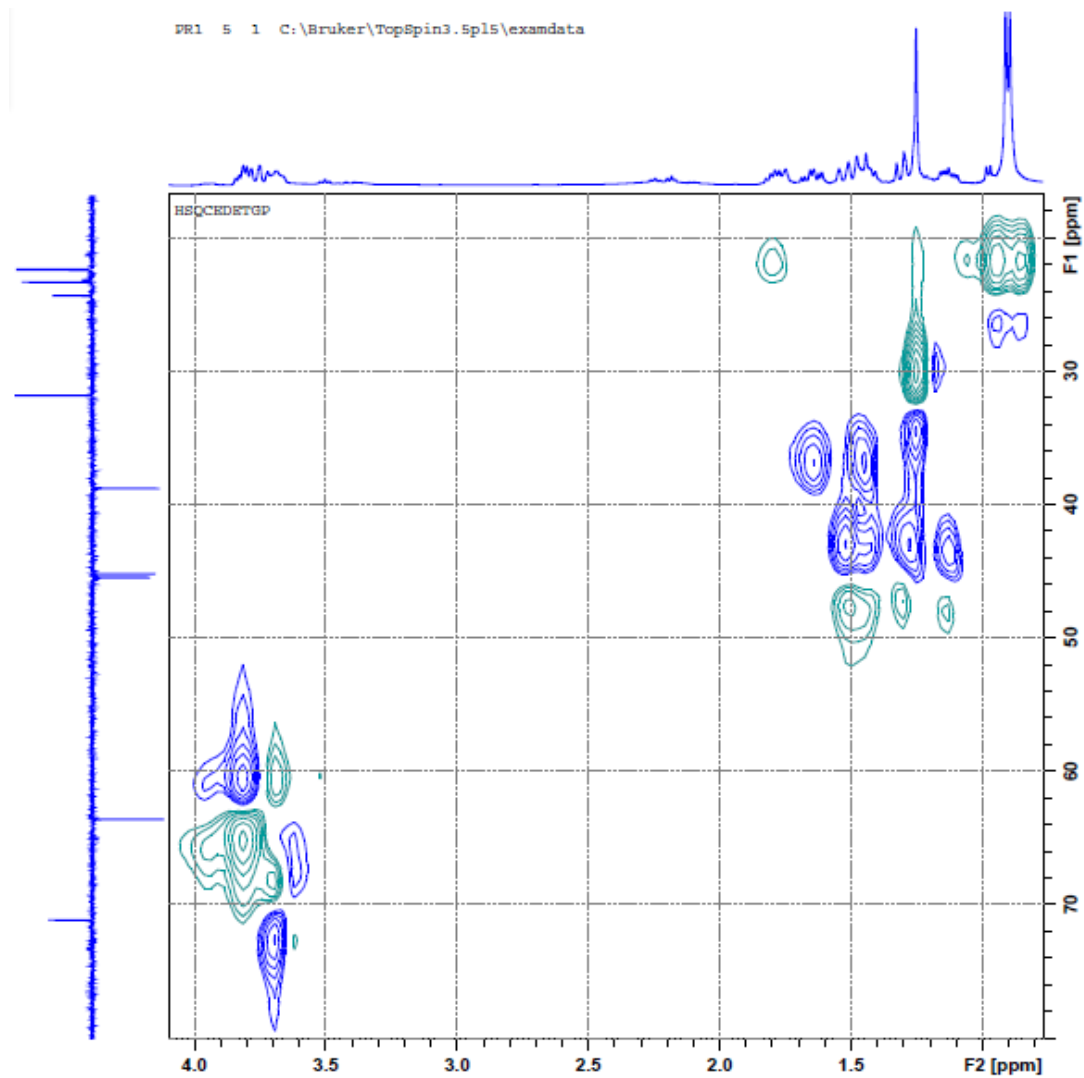
Espectro de RMN de DEPT para o isômero do Florol (**3**) com menor tempo de retenção no CG.



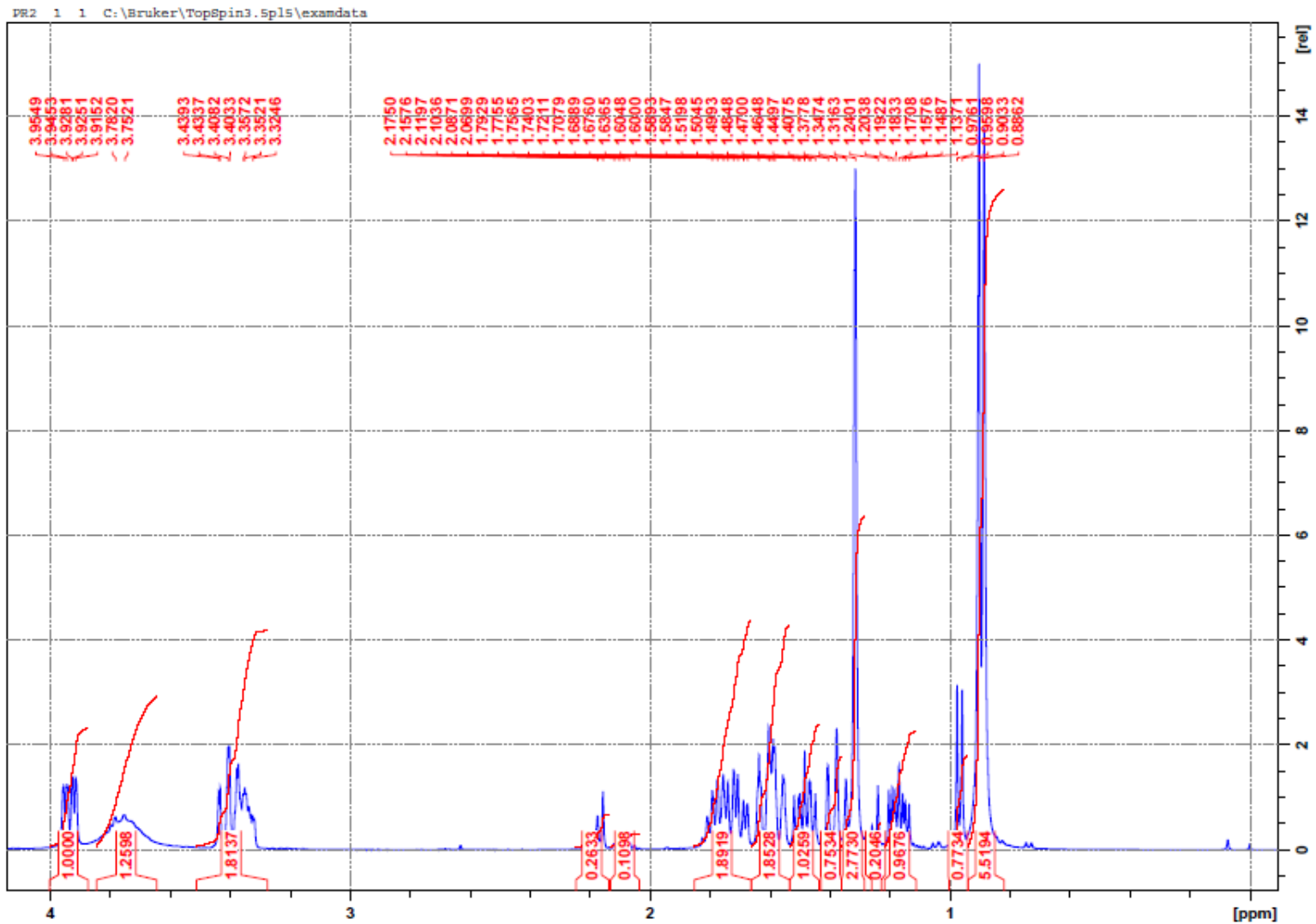
Espectro de RMN de Cosy para o isômero do Florol (**3**) com menor tempo de retenção no CG.



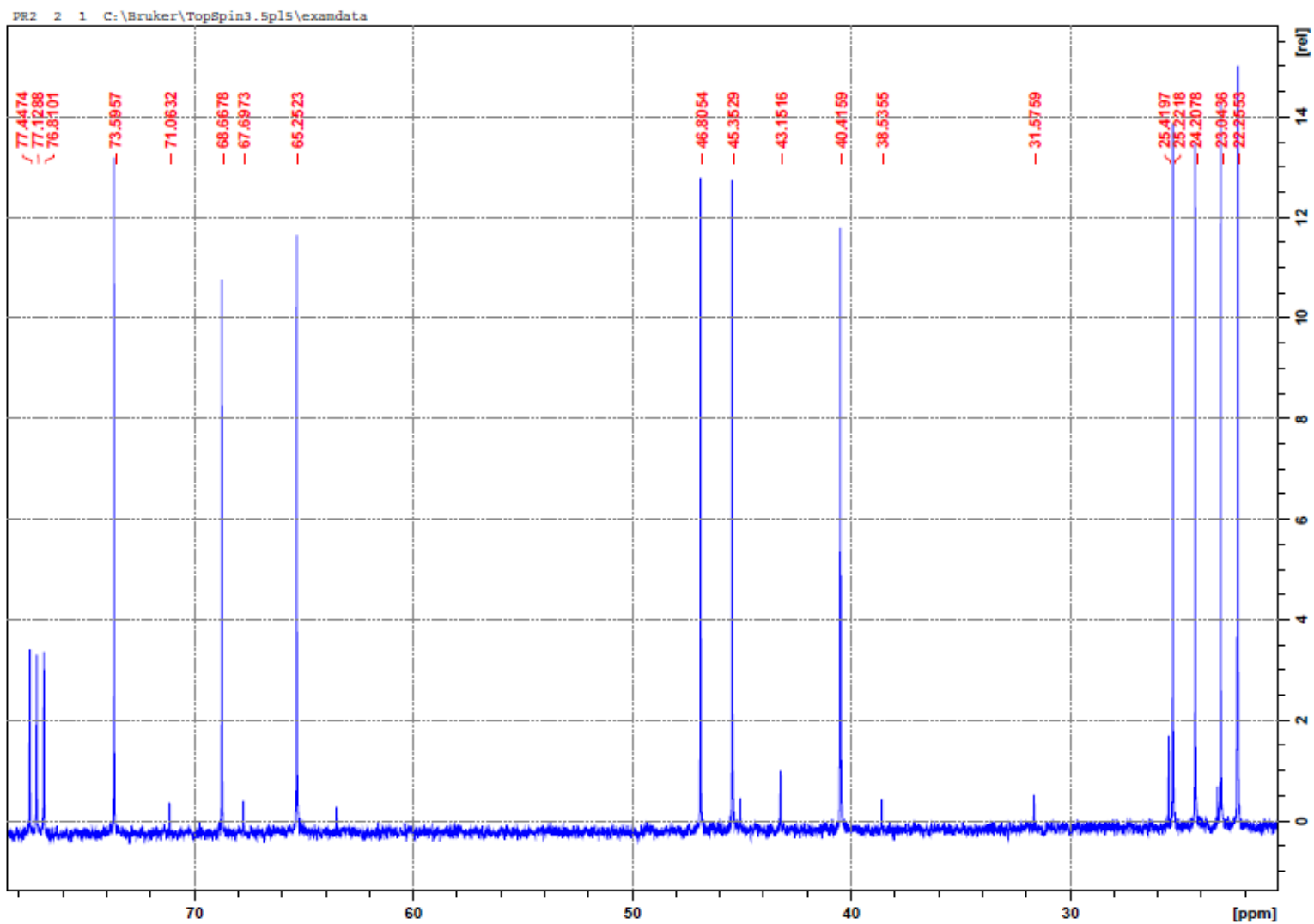
Espectro de RMN de HMBC para o isômero do Florol (**3**) com menor tempo de retenção no CG.



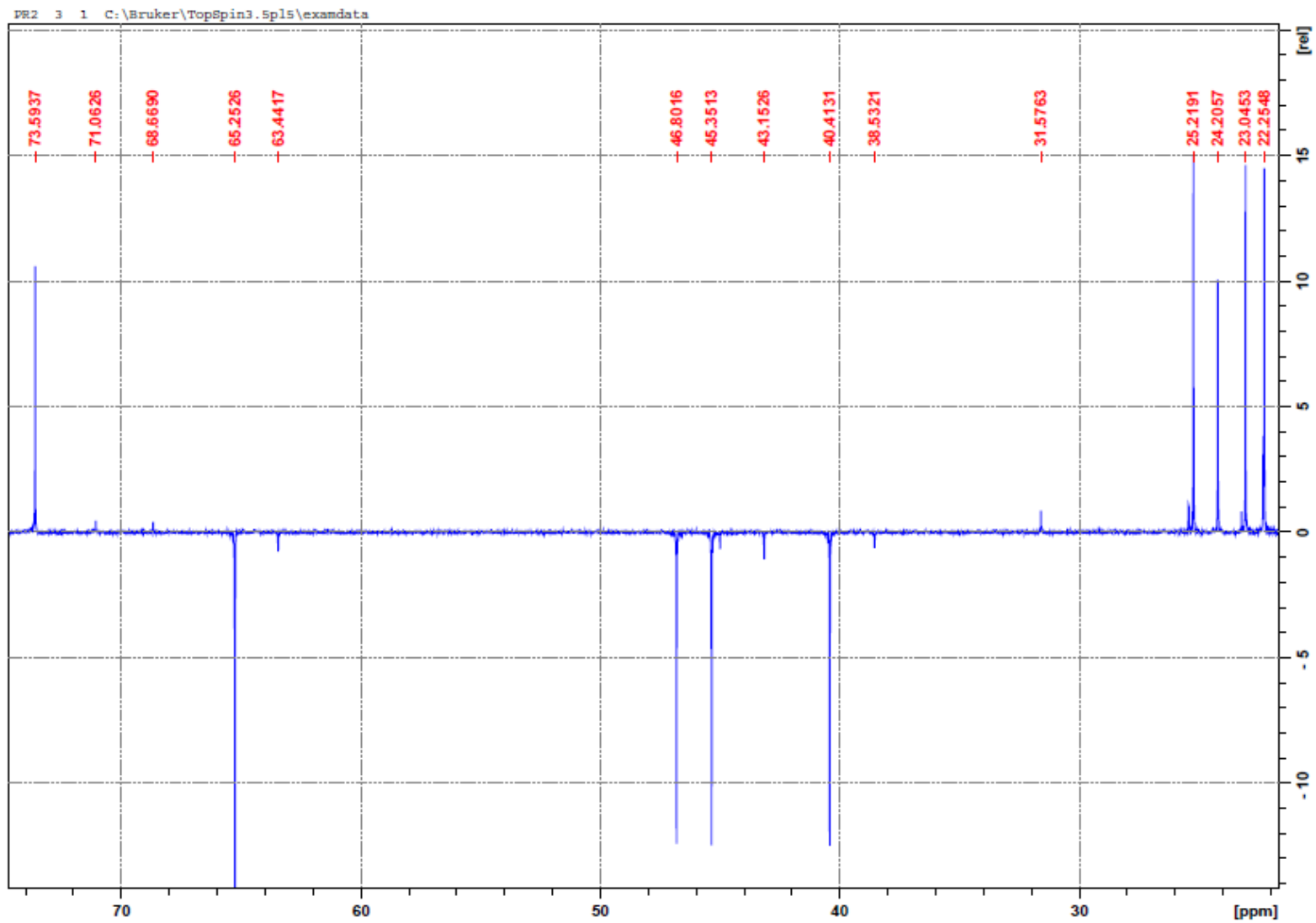
Espectro de RMN de HSQC para o isômero do Florol (**3**) com menor tempo de retenção no CG.



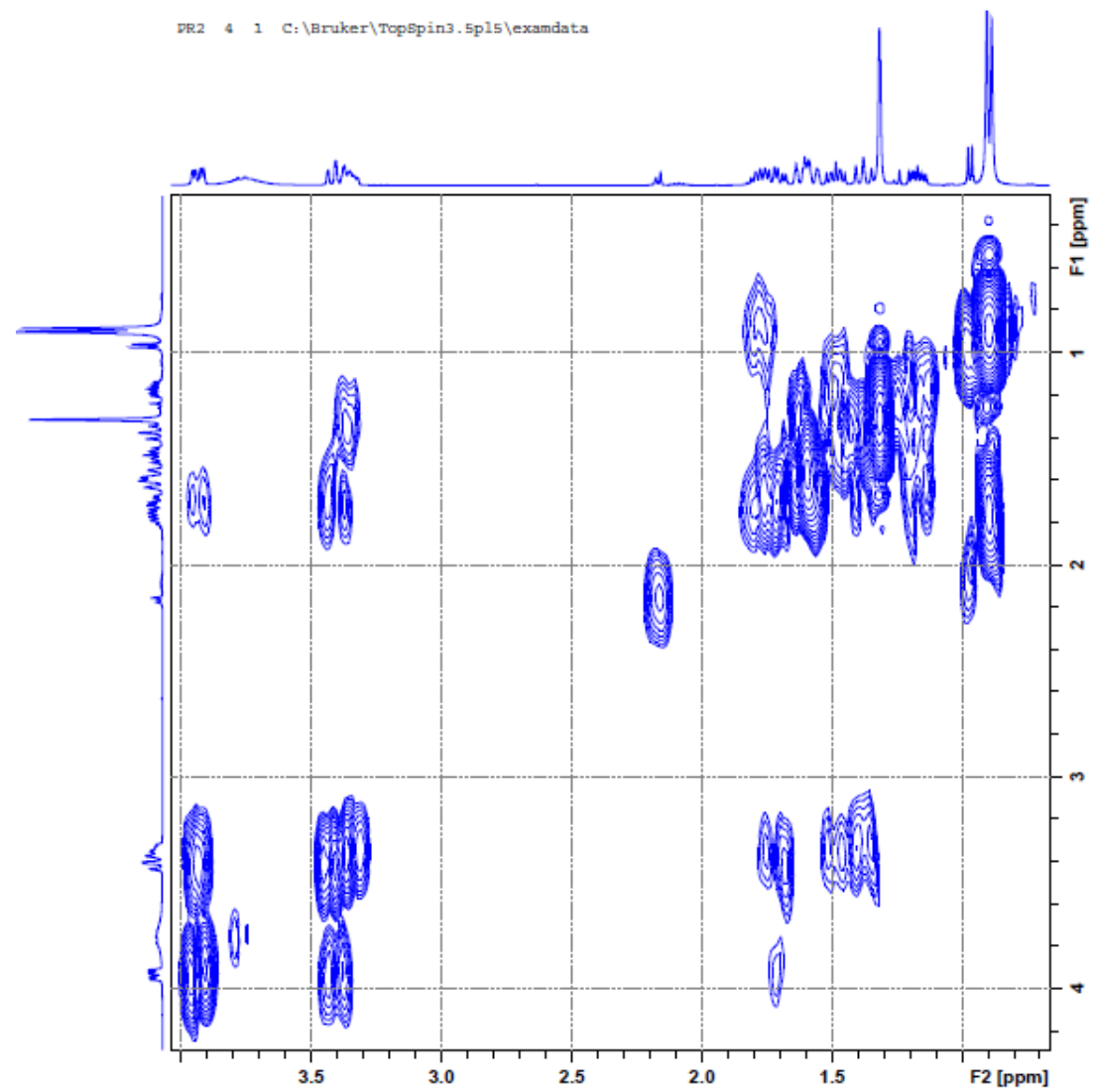
Spectro de RMN de ^1H para o isômero do Florol (**3**) com maior tempo de retenção no CG.



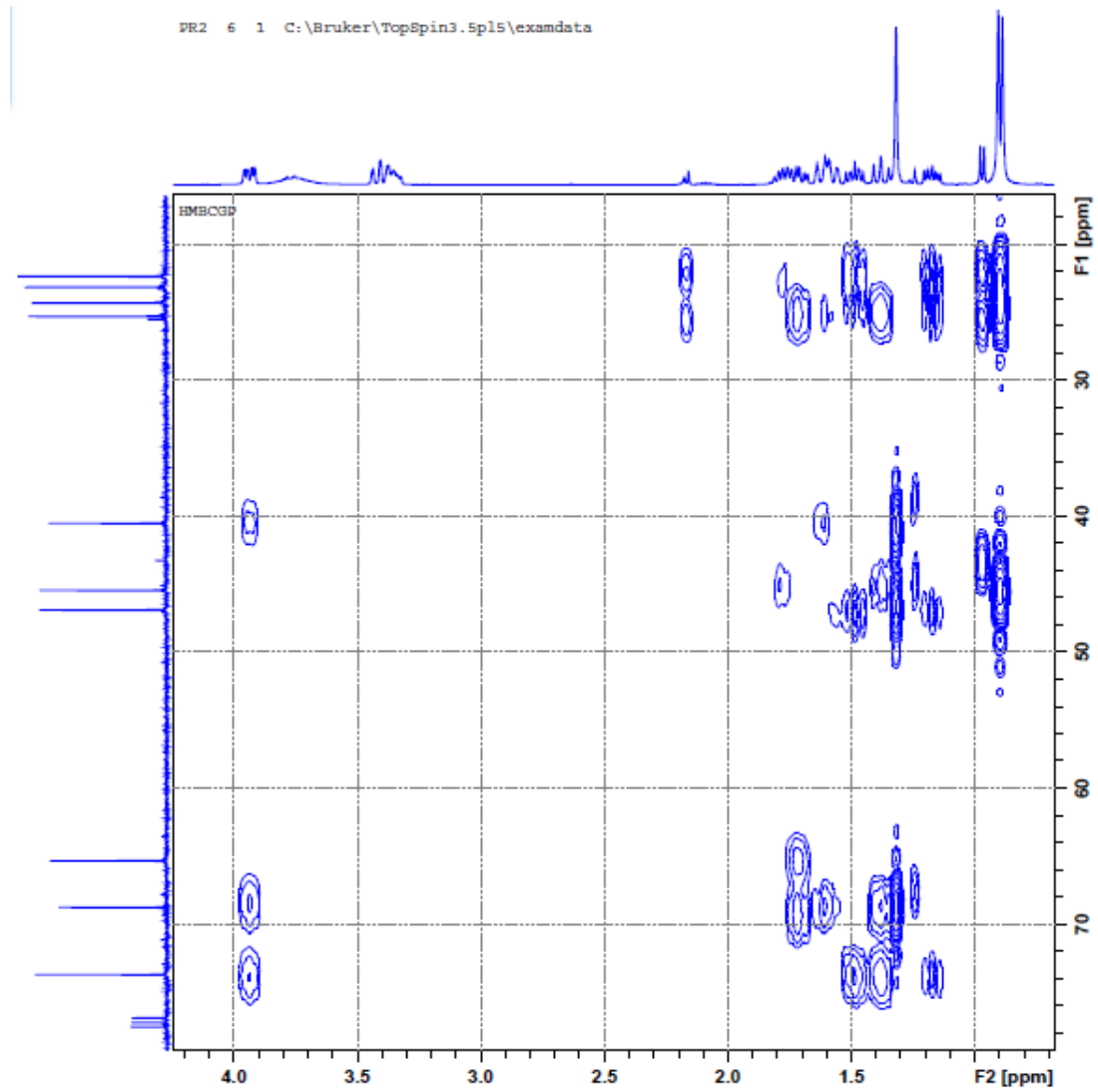
Espectro de RMN de ^{13}C para o isômero do Florol (3) com maior tempo de retenção no CG.



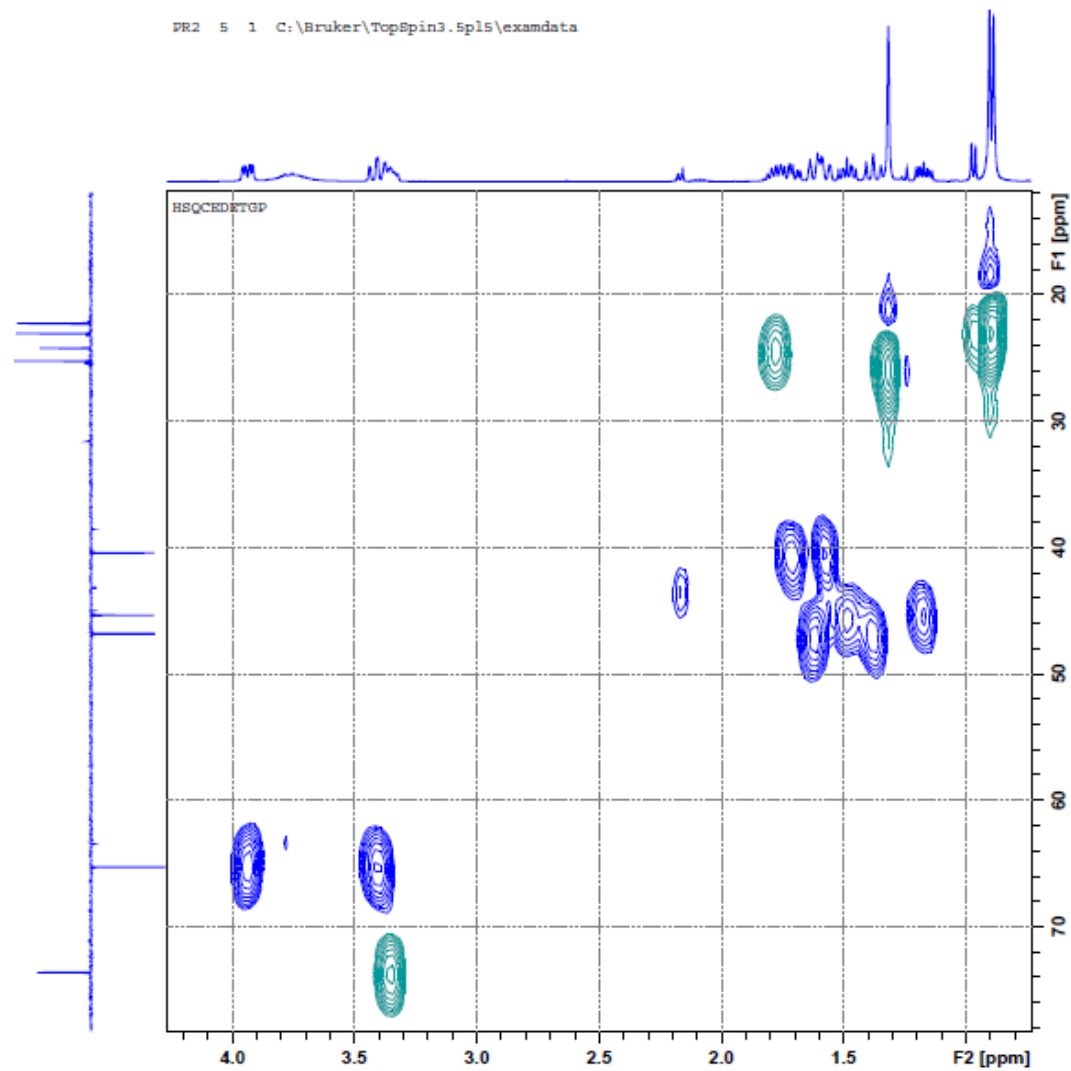
Espectro de RMN de DEPT para o isômero do Florol (**3**) com maior tempo de retenção no CG.



Espectro de RMN de Cosy para o isômero do Florol (**3**) com maior tempo de retenção no CG.



Espectro de RMN de HMBC para o isômero do Florol (3) com maior tempo de retenção no CG.



Espectro de RMN de HSQC para o isômero do Florol (**3**) com maior tempo de retenção no CG.

Publicações

Publicações em Periódicos

DE MEIRELES, AUGUSTO L.P.; COSTA, MAÍRA DOS SANTOS; DA SILVA ROCHA, KELLY A.; GUSEVSKAYA, ELENA V.. Heteropoly acid catalyzed cyclization of nerolidol and farnesol: Synthesis of α -bisabolol. Applied Catalysis. A, General (Print), v. 502, p. 271-275, 2015.

Trabalhos completos em anais de eventos

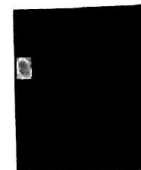
DE MEIRELES, AUGUSTO L.P.; COSTA, MAÍRA DOS SANTOS; DA SILVA ROCHA, KELLY A.; GUSEVSKAYA, ELENA V.. Isomerização do Farnesol e do Nerolidol catalisada por heteropoliácido para a síntese do alfa-bisabolol. In: 18º Congresso Brasileiro de Catálise, 2015, Porto Seguro.

DE MEIRELES, AUGUSTO L.P.; COSTA, MAÍRA DOS SANTOS; Elena V. Gusevskaya. Oxidação aeróbica da alfa-ionona e da beta-ionona catalisada por sistemas baseados em sais de paládio. In: 18º Congresso Brasileiro de Catálise, 2015, Porto Seguro.

DE MEIRELES, AUGUSTO L.P.; COSTA, MAÍRA DOS SANTOS; DA SILVA ROCHA, KELLY A.; KOZHEVNIKOVA, ELENA F.; KOZHEVNIKOV, IVAN, V.; GUSEVSKAYA, ELENA V. Heteropoly acid catalyzed isomerization of caryophyllene oxide. In: 8th International Symposium on Acid-Base Catalysis, 2017, Rio de Janeiro.

Registro de depósito de patente:

DE MEIRELES, AUGUSTO L.P.; COSTA, MAÍRA DOS SANTOS; DA SILVA ROCHA, KELLY A.; GUSEVSKAYA, ELENA V.. PROCESSO DE ISOMERIZAÇÃO DO NEROLIDOL E/OU FARNESOL À α -BISABOLOL CATALISADO POR HETEROPOLIÁCIDO. 2015, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020150152663, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Depositante (s): Augusto Luís Pereira de Meireles; Universidade Federal de Ouro Preto; Universidade Federal de Minas Gerais, Depósito: 24/06/2015 Instituição financiadora: FAPEMIG.



Heteropoly acid catalyzed cyclization of nerolidol and farnesol: Synthesis of α -bisabolol



Augusto L.P. de Meireles^a, Maíra dos Santos Costa^a, Kelly A. da Silva Rocha^b,
Elena V. Gusevskaya^{a,*}

^a Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Departamento de Química, Universidade Federal de Ouro Preto, 35400-000 Ouro Preto, MG, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 March 2015

Received in revised form 26 May 2015

Accepted 17 June 2015

Available online 22 June 2015

Keywords:

Biomass-based feedstock

Homogeneous catalysis

Isomerization

Polyoxometalates

Terpenes

ABSTRACT

Heteropoly acid $H_3PW_{12}O_{40}$ is an active and environmentally friendly homogeneous catalyst for the synthesis of α -bisabolol, a high-priced and highly demanded ingredient for the fragrance, cosmetic and pharmaceutical industries, starting from more abundant biomass-based sesquiterpenic alcohols. The solvent nature remarkably affects the reaction pathways and product selectivity. In acetone solutions, α -bisabolol can be obtained in 55–60% GC yields from nerolidol and 60–70% GC yields from farnesol at complete substrate conversions, which are probably the best results ever reported for these reactions. α -Bisabolol synthesized by this method contains no farnesol, which is a potentially allergenic compound and should be avoided in the commercially used α -bisabolol. This advantage is especially important because the distillative separation of α -bisabolol and farnesol is a troublesome task. The catalyst shows high turnover numbers and operates under mild nearly ambient conditions.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Terpenes represent an important renewable feedstock for flavor and fragrance and pharmaceutical industries [1,2]. These natural compounds are available from essential oils of many plants and fruits. Various useful terpenoid products are commercially obtained by acid-catalyzed transformations of more abundant terpenes. In many of these processes mineral acids are still used as catalysts, which results in the large amounts of waste. The development of more environmentally friendly acid catalysts for the reactions of terpenes is constantly required for the efficient valorization of bio-renewable essential oils.

α -Bisabolol, a monocyclic sesquiterpenic alcohol with a pleasant floral-sweet aroma, is a major component of the essential oils of chamomile (*Matricaria chamomilla*), candeia (*Eremanthus erythropappus*) and sage (*Salvia runcinata*) oils (up to 50, 85 and 90% contents, respectively) [3–6]. α -Bisabolol (also known as levomenol) has demonstrated a strong therapeutic potential due to its anti-inflammatory, skin-soothing, antibiotic, gastro-protective, analgesic and antioxidant properties [3–8]. The applications and pharmacological properties of α -bisabolol have been recently

reviewed by Kamatou and Viljoen [6]. This non-toxic and non-allergenic compound is used in over 1000 cosmetic, fragrance and therapeutic products such as dermatological formulations, decorative cosmetics, shampoos, moisturizers, cleansers, antiperspirants, sunscreens and fine fragrances [9]. The natural sources of α -bisabolol do not currently satisfy a high commercial demand and most α -bisabolol on the market is produced synthetically from other terpenic compounds such as farnesol and nerolidol [10–13].

Nerolidol and farnesol are acyclic sesquiterpenic allylic alcohols readily available on the industrial scale. Both compounds have a delicate sweet floral odor and are widely used as fragrance and food-flavor ingredients [1]. Nerolidol and farnesol are found in essential oils of various plants and flowers, such as neroli, lemon grass and jasmine oils, and also produced industrially from acetone and acetylene [1]. The data on the synthesis of α -bisabolol available in the literature are very scarce [11–23]. All the works (mostly patents) report the use of nerolidol or farnesol as starting materials [11–16] except for the articles describing total syntheses [17–23]. In most of the procedures, the synthesis of α -bisabolol from farnesol or nerolidol is performed in the presence of large amounts of strong acids, usually mineral acids, and gives the product in 30–50% yields.

Heteropoly acids of the Keggin series (HPAs) are well known as attractive acid catalysts for the green synthesis of many fine and specialty chemicals [24–27]. A stronger Brønsted acidity usually

* Corresponding author. Fax: +55 31 34095700.
E-mail address: elena@ufmg.br (E.V. Gusevskaya).

renders HPAs higher catalytic activities than conventional acid catalysts, such as mineral acids, zeolites and ion-exchange resins. HPAs as catalysts cause less corrosion and environmental problems than mineral acids and do not promote undesirable side reactions. Even from homogeneous systems HPAs can be recovered and recycled without neutralization because they are highly soluble in polar solvents, on the one hand, and insoluble in non-polar solvents (e.g., hydrocarbons), on the other hand. For this reason, HPAs can be recovered from polar organic solutions by precipitating with a non-polar solvent.

Previously, we have applied HPA catalysts in a variety of liquid-phase reactions of terpenic compounds, such as isomerization [28–32], hydration, etherification and esterification [33–35], and cycloaddition [36]. Within our program on the valorization of natural ingredients of essential oils by catalytic transformations, we report now the application of tungstophosphoric heteropoly acid $H_3PW_{12}O_{40}$ (HPW), the strongest HPA in the Keggin series, as a homogeneous catalyst for the isomerization of nerolidol (1) and farnesol (2) aiming to obtain α -bisabolol (3). To our knowledge, no attempt to use HPA catalysts for these reactions has been made so far. Moreover, none of the previous works, as far as we know, have achieved such a high yield of α -bisabolol.

2. Experimental

All chemicals were purchased from commercial sources and used as received, unless otherwise stated. Nerolidol (3,7,11-trimethyl-1,6,10-dodecatrien-3-ol, mixture of isomers) and farnesol (3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol, mixture of isomers) as well as $H_3PW_{12}O_{40}$ hydrate were acquired from Aldrich.

The reactions were carried out in a 10 mL glass reactor equipped with a magnetic stirrer and a condenser. In a typical run, the solution (5.0 mL) of the substrate (0.38–1.50 mmol, 0.075–0.3 M), HPW (5–20 mg, 1.65–6.67 μ mol) and dodecane (0.5 mmol, 0.1 M, GC internal standard) in the indicated solvent was intensively stirred under air at a specified temperature (15–50 °C). The reaction rate was not dependent on the intensity of stirring within the range used. The reactions were followed by gas chromatography (GC) using a Shimadzu 17 instrument fitted with a Carbowax 20 M capillary column and a flame ionization detector. After an appropriate reaction time, aliquots were taken and analyzed by GC. Conversion and selectivity were determined by GC based on substrate converted. The GC mass balance was based on the charged substrate using dodecane as an internal standard. Some experiments were run for several times to confirm reproducibility. Turnover frequencies (TOF) were measured by GC at low conversions (up to 20–40%) by taking aliquots at short reaction times. The products were identified by mass spectroscopy using a Shimadzu QP2010-PLUS instrument operating at 70 eV by comparison with authentic compounds.

3. Results and discussion

The results on the isomerization of nerolidol in acetone solutions containing HPW are presented in Table 1. The reaction gave α -bisabolol with up to 66% selectivity along with small amounts of farnesol, which usually disappeared by the end of the nerolidol conversion (Scheme 1). The rest of the substrate was converted mainly in bisabolenes, which formally are the products of the dehydration of α -bisabolol. The reactions were not significantly complicated by oligomerization, as often happens with terpenic compounds under acidic conditions.

The transformation of nerolidol in the presence of ca. 0.2 mol% of HPW occurred smoothly at 40 °C resulting in a nearly complete conversion for 4 h (Table 1, run 1). However, a mixture of bisabolenes

was predominantly formed under these conditions rather than the desired α -bisabolol. The selectivity for α -bisabolol did not exceed 40%. At 50 °C, the results were even less encouraging in terms of selectivity (Table 1, run 2). On the other hand, to run the reaction at 30 °C allowed to direct more efficiently the transformation of nerolidol to α -bisabolol. The formation of farnesol in significant amounts was detected at low conversions. Then, the concentration of farnesol decreased, whereas the selectivity of α -bisabolol increased and reached 60% at a 90% conversion (Table 1, run 3).

To accelerate the reaction, the catalyst amount was increased (Table 1, runs 4 and 5). In both runs, α -bisabolol was obtained in good selectivities at 90% conversions (60–66%). However, attempts to complete the conversion resulted in a drastic drop in α -bisabolol selectivity (36% at 97% conversion; run 5, Table 1). Although, farnesol was detected in the reaction solutions in significant amounts at early reaction stages (up to 30% of the converted nerolidol), final reaction mixtures contained no even traces of farnesol. Thus, a variety of reversible transformations occur with nerolidol in acetone solutions under acidic conditions. These transformations are connected in a complex manner so that a task to obtain α -bisabolol in high selectivity becomes really challenging.

Trying to inhibit the formation of dehydration products, i.e., bisabolenes, we performed the reaction in the presence of extra water (Table 1, runs 6 and 7). However, the addition of only 1 eq. of water significantly decelerated the reaction. Moreover, the 7-fold molar excess of extra water completely suppressed the reactivity of nerolidol. A further attempt to improve the selectivity for α -bisabolol was decreasing the reaction temperature. However, the reaction at 15 °C was not only much slower (expectedly) but also much less selective toward the desired α -bisabolol (Table 1, run 8). The HPW recovered after the reaction by precipitation with hexane and centrifugation was reused without loss of activity and selectivity (Table 1, run 11).

In summary, using the HPW catalyst, nerolidol can be converted to α -bisabolol in 55–60% GC yields under optimized conditions. This value is among the best results reported for this reaction so far [11,15]. Owing to low catalyst loading, which is an important advantage of the method along with mild reaction conditions, high turnover numbers (TONs) can be achieved in the substrate conversion (up to 450 per mol of HPW). It is very important that final reaction mixtures contain virtually no farnesol (by GC analysis). The problem is that farnesol, differently from α -bisabolol, has an allergenic potential; therefore, its presence in cosmetic products is highly undesirable from a dermatological standpoint [37]. The purification of α -bisabolol by distillation is difficult because α -bisabolol and one of the isomers of farnesol (cis, cis) have almost identical boiling points. Removing farnesol from natural and synthetic α -bisabolol for practical applications is usually performed by the selective esterification of farnesol in the mixtures and subsequent distillative separation of farnesol esters from α -bisabolol [37–39]. It should be mentioned that α -bisabolol synthesized in our work is most probably racemic.

Farnesol was also used as the starting material for the synthesis of α -bisabolol in our work (Table 2). α -Bisabolol was obtained in 60–70% GC yields, the highest values reported for the synthesis α -bisabolol from either nerolidol or farnesol as far as we know. It is noteworthy that in the very beginning of the reaction, most of farnesol rapidly isomerized to nerolidol, which was further slowly consumed to give α -bisabolol along with small amounts of bisabolenes. For example, in run 1 in Table 2, a 83% conversion of farnesol occurred for 1 h, from which 67% was converted to nerolidol, 25% to α -bisabolol and only 8% to bisabolenes. Then, the relative amounts of α -bisabolol gradually increased at the expense of nerolidol so that after 9 h a 72% selectivity for α -bisabolol was obtained. It is important that the combined GC yield of α -bisabolol and nerolidol was as high as 91%, with only small amounts of bis-

Table 1
Isomerization of nerolidol (1) to α -bisabolol (3) and farnesol (2) catalyzed by HPW.^a

Run	HPW (μmol)	T ($^{\circ}\text{C}$)	1 (mmol)	Time (h)	Conversion (%)	Selectivity (%)		TOF ^b (h^{-1})	TON ^b	GC yield (%)
						3	2			
1	1.65	40	0.75	0.5	61	40	–	n.d. ^a	436	36
				4	96	38	–			
2	1.65	50	0.75	3	100	35	–	n.d. ^a	454	35
				3	37	55	22			
3	1.65	30	0.75	3	91	60	4	68	205	60
				13	91	60	4			
4	3.30	30	0.75	1	29	40	31	68	205	60
				9	91	66	–			
5	6.60	30	0.75	3	90	60	–	n.d. ^a	–	35
				5	97	36	–			
6 ^c	3.30	30	0.75	7	0	–	–	0	0	–
7 ^d	3.30	30	0.75	6	40	24	5	23	90	10
8	3.30	15	0.75	5	50	17	3	45	114	9
9	3.30	30	1.50	9	75	65	4	99	340	46
10	3.30	30	0.38	5	100	55	–	70	115	55
11 ^e	1.65	30	0.75	13	94	67	–	n.d. ^a	426	63

^a Reactions were carried out in acetone solutions, with the total volume of the reaction mixture of 5.0 mL; conversion and selectivity were determined by GC based on substrate converted; n.d. – not determined.

^b TON in moles of substrate converted per mole of HPW. TOF is the initial turnover frequency (mol of the substrate converted per mol of HPW per hour).

^c 100 μl (5.55 mmol) of water was added.

^d 13.5 μl (0.75 mmol) of water was added.

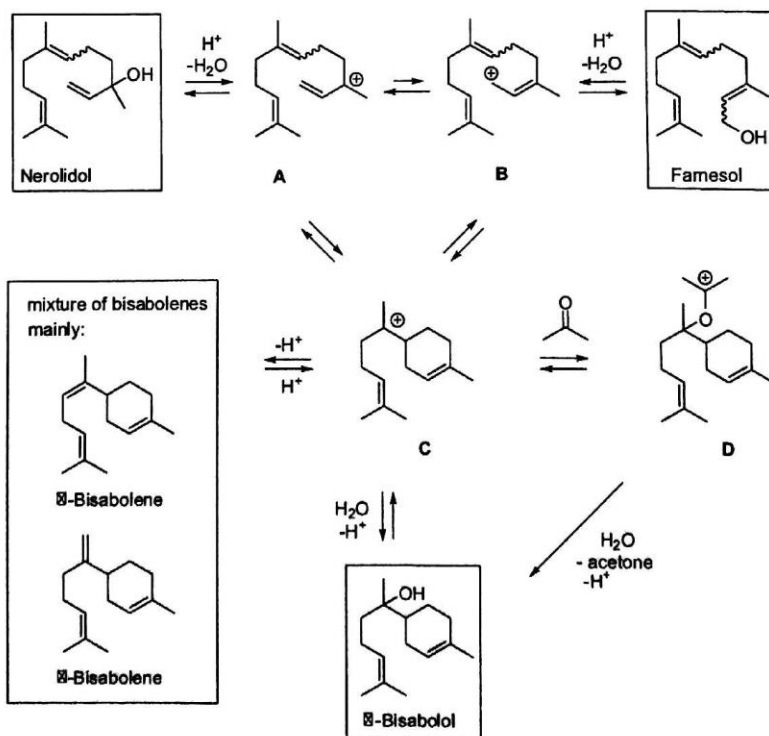
^e HPW recovered after run 3 by the precipitation with hexane was used as the catalyst.

abolenes being detected in the reaction solutions at this stage. Keeping the reaction mixture in the contact with the catalyst for one hour more did not result in a further increase in the α -bisabolol yield.

Increasing the catalyst concentration allowed to accelerate the transformation of nerolidol, which was rapidly formed from farnesol at early reaction stages, to α -bisabolol without a significant loss in selectivity for the target α -bisabolol (Table 2, runs 2 and 3).

Interestingly, the combined selectivity of α -bisabolol and nerolidol was only 49% after the complete farnesol conversion in run 3 for 1 h, with bisabolenes accounting for the rest of the mass balance. At longer reaction times, the selectivity of α -bisabolol increased to 70% at the expense of both nerolidol and bisabolenes showing that the formation of bisabolenes in our system is also reversible.

To improve the catalyst efficiency in terms of TONs, the amount of the starting farnesol was doubled in run 4. In this run, α -bisabolol



Scheme 1. Schematic representation of acid-catalyzed transformations nerolidol and farnesol.

Table 2
Isomerization of farnesol (2) to α -bisabolol (3) and nerolidol (1) catalyzed by HPW.^a

Run	HPW (μ mol)	2 (mmol)	Time (h)	Conversion (%)	Selectivity (%)		TON ^b	GC yield (%)
					3	1		
1	3.30	0.75	1910	83 100 100	257272	671911	227	72
2	4.95	0.75	1613	90 100 100	306058	60244	151	58
3	6.60	0.75	124	98 100 100	244770	252113	114	70
4	3.30	1.50	112	90 100	2260	476	454	60

^a Reactions were carried out in acetone solutions, with the total volume of the reaction mixture of 5.0 mL; 30 °C; conversion and selectivity were determined by GC based on substrate converted.

^b TON in moles of substrate converted per mole of HPW.

Table 3
Isomerization of nerolidol (1) to α -bisabolol (3) and farnesol (2) catalyzed by HPW in different solvents.^a

Run	Solvent	HPW (μ mol)	Conversion (%)	Selectivity (%)		TOF ^b (h ⁻¹)	TON ^b
				3	2		
1	Acetone	3.30	76	65	5	68	172
2	1,2-Dichloroethane	3.30	70	12	1	39	160
3	Dichloromethane	3.30	58	14	3	23	132
4	Ethyl acetate	1.65	97	12	–	250	440
5	Acetonitrile	4.95	0	–	–	–	–
6	Dimethylacetamide	4.95	0	–	–	–	–
7	Dimethylformamide	4.95	0	–	–	–	–
8 ^c	Methyl ethyl ketone	3.30	75	50	22	110	340
9 ^c	Acetone	3.30	70	52	15	99	320

^a Total volume of the reaction mixture: 5.0 mL; nerolidol: 0.75 mmol; 30 °C; reaction time: 6 h; conversion and selectivity were determined by GC based on substrate converted.

^b TON in moles of substrate converted per mole of HPW. TOF is the initial turnover frequency (mol of the substrate converted per mol of HPW per hour).

^c Nerolidol: 1.50 mmol.

was obtained in 60% GC yield at the complete substrate conversion, which corresponded to the TON of 454 per mol of HPW (Table 2, run 4). No farnesol was detected in the final solutions at the end of the reactions.

The transformations of nerolidol and farnesol presented in Tables 1 and 2 were performed in acetone solutions. The nature of the solvent was found to exert a remarkable effect on these reactions. In the runs collected in Table 3, a variety of solvents was used in the reaction with nerolidol. None of them except methyl ethyl ketone gave results comparable in terms of selectivity with those obtained in acetone. In dichloroethane and dichloromethane solutions, nerolidol reacted smoothly at 30 °C; however, to give predominantly the mixture of bisabolenes (Table 3, runs 2 and 3). In ethyl acetate, the consumption of nerolidol was so fast that we had to decrease the amount of the catalyst (Table 3, run 4). Nevertheless, the initial turnover frequency (TOF) was ca. 4 times higher than that for the reaction in acetone (cf. runs 1 and 4, Table 3). Unfortunately, very poor selectivity for α -bisabolol was also obtained in this solvent (ca. 10%). In the solutions of acetonitrile, dimethylacetamide and dimethylformamide, nerolidol was stable at 30 °C for at least 6 h (Table 3, runs 5–7). Then, the same runs were conducted with a stepwise increase in temperature (by 10 °C each hour) up to 80 °C (not shown in Table); however, the conversions did not exceed 10%. α -Bisabolol was detected in only trace amounts in all these solvents. On the other hand, the reaction in another ketonic solvent, methyl ethyl ketone, gave the results comparable with those obtained in acetone solutions in terms of both the reaction rate and selectivity for α -bisabolol (Table 3, cf. runs 8 and 9).

A possible mechanism for the acid-catalyzed transformations of nerolidol and farnesol is shown in Scheme 1. The protonation and dehydration of nerolidol and farnesol give carbenium ions A and B, respectively, which can rearrange to each other or to bisabolyl carbenium ion C. The latter can undergo several competing transformations: the nucleophilic attack of water to give α -bisabolol and deprotonation to give the mixture of bisabolenes. In our reactions, mainly α -bisabolene and β -bisabolene were detected. In principle, all carbenium ions can react with another olefin molecule present in

the reaction solutions to give C₃₀ carbenium ions initiating an irreversible oligomerization process. Fortunately, under the conditions used in our work the reactions were not significantly complicated by oligomerization. Under optimized conditions, α -bisabolol was obtained in 55–60% GC yields from nerolidol and 60–70% GC yields from farnesol in acetone solutions. Within this mechanistic scheme, the presence of water in the reaction mixtures should disfavor the formation of carbenium ions A and B from nerolidol and farnesol, what was really observed in the experiments described above (Table 1, runs 6 and 7).

We have not found any correlation between the effect of solvent on the selectivity of α -bisabolol formation in these reactions and either polarity or basicity of the solvent. The unique performance of ketonic solvents could be related to the ability of ketone to trap bisabolyl carbenium ion C to give carbenium ion D (Scheme 1). Such an interaction, suggested previously by Uneyama et al. [15] could prevent a competitive proton lost by carbenium ion C to give bisabolenes, the main by-products of the process. The consequent hydrolysis of the adduct D would give the desired α -bisabolol. This hypothesis for the explanation of the solvent effect in the case of acetone is pictured in Scheme 1.

4. Conclusions

Heteropoly acid H₃PW₁₂O₄₀ is an efficient and environmentally benign catalyst for the liquid-phase cyclization of nerolidol and farnesol into the highly valuable α -bisabolol. A good control of chemoselectivity can be achieved through the choice of the solvent, whose nature strongly affects the reaction pathways. In acetone solutions, α -bisabolol was obtained in 55–60% GC yields from nerolidol and 60–70% GC yields from farnesol at complete substrate conversions. Main by-products were α -bisabolene and β -bisabolene, also useful compounds. The results obtained are probably the best ever reported for these reactions. The catalyst shows high turnover numbers (up to 450), acts under mild nearly ambient conditions and, in principle, can be recycled. This simple and low cost method provides an effective route for the synthesis

of the high-priced and highly demanded ingredient for the cosmetic and pharmaceutical industries stating from more abundant biomass-based substrates. It is very important that final solutions contain no potentially allergenic farnesol, whose concentration in the commercially used α -bisabolol should be minimized. Further studies are targeted towards the development of solid acid catalysts resistant to leaching in polar ketone solvents in order to facilitate catalyst separation.

Acknowledgments

Financial support and scholarships from CNPq, CAPES, FAPEMIG, and INCT-Catálise (Brazil) are acknowledged.

References

- [1] E. Breitmaier, Terpenes. Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones, Wiley-VCH, Weinheim, 2006, pp. 1.
- [2] K.A.D. Swift, Top. Catal. 27 (2004) 143–155.
- [3] M.R. Gomes-Carneiro, D.M.M. Dias, A.C.A.X. De-Oliveira, F.J.R. Paumgarten, Mutat. Res. 585 (2005) 105–112.
- [4] A. Pauli, Int. J. Aromather. 16 (2006) 21–25.
- [5] S.P. Bhatia, D. McGinty, C.S. Letizia, A.M. Api, Food Chem. Toxicol. 46 (2008) S72–S76.
- [6] G.P.P. Kamatou, A.M. Viljoen, J Am Oil Chem Soc. 87 (2010) 1–7.
- [7] T. Seki, T. Kokuryo, Y. Yokoyama, H. Suzuki, K. Itatsu, A. Nakagawa, T. Mizutani, T. Miyake, M. Uno, K. Yamauchi, M. Nagino, Cancer Sci. 102 (2011) 2199–2205.
- [8] A.K. Maurya, M. Singh, V. Dubey, S. Srivastava, S. Luqman, D.U. Bawankule, Curr. Pharm. Biotechnol. 15 (2014) 173–181.
- [9] K. Russell, S.E. Jacob, Dermatit. 21 (2010) 57–58.
- [10] O. Taghialatela-Scafati, F. Pollastro, L. Cicione, G. Chianese, M.L. Bellido, E. Munoz, H.C. Özen, Z. Toker, G. Appendino, J. Nat. Prod. 75 (2012) 453–458.
- [11] D. Schatkowski, W. Pickenhagen (Symrise GmbH&Co.), DE 10246038 (2004).
- [12] K. Massonne, K.P. Pfaff, J. Schubert, G. Gottwald (BASF), DE 102005053338 (2007).
- [13] K. Massonne, K.P. Pfaff, J. Schubert, G. Gottwald (BASF), DE 102005053329 (2007).
- [14] C.D. Gutsche, J.R. Maycock, C.T. Chang, Tetrahedron 24 (1968) 859–876.
- [15] K. Uneyama, Y. Masatsugu, T. Ueda, S. Torii, Chem. Lett. (1984) 529–530.
- [16] J.D. Foureron, J. Marc, Bull. Soc. Chim. Fr. (1981) 387–392.
- [17] H. Nemoto, M. Shiraki, M. Nagamochi, K. Fukumoto, Tetrahedron Lett. 34 (1993) 4939–4942.
- [18] N. Makita, Y. Hoshino, H. Yamamoto, Angew. Chem. Int. Ed. 42 (2003) 941–943.
- [19] X.-J. Chen, A. Archelas, R. Furstoss, J. Org. Chem. 58 (1993) 5528–5532.
- [20] T. Shono, S. Kashimura, Y. Mori, T. Hayashi, T. Soejima, Y. Yamaguchi, J. Org. Chem. 54 (1989) 6001–6004.
- [21] H. Sakurai, A. Hosomi, M. Saito, K. Sasaki, H. Iguchi, J.-I. Sasaki, Y. Araki, Tetrahedron 39 (1983) 883–894.
- [22] H. Weyerstahl, K. Krohn, Tetrahedron 46 (1990) 3503–3514.
- [23] W. Knöll, C. Tamm, Helv. Chim. Acta 58 (1975) 1162–1171.
- [24] I.V. Kozhevnikov, Catalysts for Fine Chemicals, Catalysis by Polyoxometalates, vol. 2, Wiley, Chichester, 2002.
- [25] T. Ueda, H. Kotsuki, Heterocycles 76 (2008) 73–97.
- [26] Y. Kamiya, T. Okuhara, M. Misono, A. Miyaji, K. Tsuji, T. Nakajo, Catal. Surv. Asia 12 (2008) 101–113.
- [27] E.V. Gusevskaya, ChemCatChem 6 (2014) 1506–1515.
- [28] V.V. Costa, K.A. da Silva Rocha, I.V. Kozhevnikov, E.F. Kozhevnikova, E.V. Gusevskaya, Catal. Sci. Technol. 3 (2013) 244–250.
- [29] K.A. da Silva Rocha, P.A. Robles-Dutenhefner, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, Appl. Catal. A 352 (2009) 188–192.
- [30] K.A. da Silva Rocha, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, Appl. Catal. A 294 (2005) 106–110.
- [31] K.A. da Silva Rocha, J.L. Hoehne, E.V. Gusevskaya, Chem. Eur. J. 14 (2008) 6166–6172.
- [32] K.A. da Silva Rocha, P.A. Robles-Dutenhefner, E.M.B. Sousa, E.F. Kozhevnikova, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, Appl. Catal. A 317 (2007) 171–174.
- [33] A.L.P. de Meireles, K.A. da Silva Rocha, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, Appl. Catal. A 409–410 (2011) 82–86.
- [34] K.A. da Silva Rocha, N.V.S. Rodrigues, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, Appl. Catal. A 374 (2010) 87–94.
- [35] A.L.P. de Meireles, M. dos Santos Costa, K.A. da Silva Rocha, E.F. Kozhevnikova, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, ChemCatChem 6 (2014) 2706–2711.
- [36] V.V. Costa, K.A. da Silva Rocha, R.A. Mesquita, E.F. Kozhevnikova, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, ChemCatChem 5 (2013) 1884–1890.
- [37] M. Betzer, W. Kuhn, B. Wilkening, D. Schatkowski, O. Koch (Symrise GmbH&Co.), DE 102005051903 (2007).
- [38] D. Schatkowski (Symrise GmbH&Co.), DE 102005026768 (2006).
- [39] H. Ernst, K.-P. Pfaff, K. Beck, J. Schubert, G. Gottwald, W. Krause (BASF), US 20100222606 (2010).



Augusto Meireles <alpmeireles@gmail.com>

Fwd: Applied Catalysis A: General: Submission Confirmation

Elena Goussevskaia <elena.ufmg@gmail.com>
Para: Augusto Meireles <alpmeireles@gmail.com>

31 de maio de 2017 15:14

----- Forwarded message -----

From: Applied Catalysis A <eesserver@eesmail.elsevier.com>
Date: 2017-01-25 13:45 GMT-02:00
Subject: Applied Catalysis A: General: Submission Confirmation
To: elena@ufmg.br

Title: Heteropoly acid catalysts for the valorization of biorenewables: isomerization of caryophyllene oxide in green solvents
Corresponding Author: Professor Elena V. Gusevskaya
All Authors: Augusto L de Meireles ; Kelly A da Silva Rocha ; Elena F Kozhevnikova ; Ivan V Kozhevnikov; Elena V. Gusevskaya, PhD

Dear Professor Gusevskaya,

Your submission entitled "Heteropoly acid catalysts for the valorization of biorenewables: isomerization of caryophyllene oxide in green solvents" under article type: Research Paper has been received by Applied Catalysis A.

You will be able to check on the progress of your manuscript by logging on to the Elsevier Editorial System for Applied Catalysis A: General as an author:

<https://ees.elsevier.com/apcata/>

Your username is: elena@ufmg.br

If you need to retrieve password details, please go to: http://ees.elsevier.com/apcata/automail_query.asp

Your paper will be given a manuscript number shortly and you will soon receive an e-mail with this number for your reference.

Thank you for submitting your manuscript to Applied Catalysis A: General. Should you have any questions, please feel free to contact our office.

Kind regards,

Applied Catalysis A: General Office

E-mail: apcata@elsevier.com

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

Heteropoly acid catalysts for the valorization of biorenewables: isomerization of caryophyllene oxide in green solvents

Augusto L.P. de Meireles^a, Kelly A. da Silva Rocha^b, Elena F. Kozhevnikova^c, Ivan V. Kozhevnikov^c and
Elena V. Gusevskaya^{a*}

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG,
Brazil

^bDepartamento de Química, Universidade Federal de Ouro Preto, 35400-000, Ouro Preto, MG, Brazil

^cDepartment of Chemistry, University of Liverpool, Liverpool L69 7ZD, UK

Abstract

The isomerization of caryophyllene oxide, one of the most widespread sesquiterpenes found in various essential oils, catalyzed by the acidic Cs salt of tungstophosphoric heteropoly acid, $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, gives much rarer polycyclic oxygenated sesquiterpenes with a clovane structure. Cloven-9-ol and clovan-2,9-diol can be obtained with up to 80% combined selectivity and 60% individual selectivity each (under different reaction conditions), which is the best result reported for these compounds so far. The process is environmentally benign and can be performed not only in conventional solvents such as 1,2-dichloroethane and acetone but also in eco-friendly “green” organic solvents such as dimethylcarbonate, diethylcarbonate and 2-methyltetrahydrofuran. The reactions occur under ambient conditions at low catalyst loadings without catalyst leaching. The solid catalyst can be simply centrifuged from the reaction mixture, and low boiling solvents can be separated from reaction products by distillation.

Keywords: Biomass-based feedstock; isomerization; heterogeneous catalysis; heteropoly compounds; caryophyllene oxide.

1. Introduction

Terpenes are found in nature in essential oils of plant materials, often as main constituents. Natural terpenes and their synthetic derivatives are very important for perfumery, pharmaceutical and cosmetic industries [1–3]. In particular, many value-added terpenoids are industrially produced through the acid catalyzed transformations of more abundant terpenes [1–3]. In most of these syntheses, large amounts of hazardous mineral acids are still used as

homogeneous catalysts, which results in serious pollution and corrosion problems. The development of sustainable and environmentally benign processes based on the application of solid acid catalysts is very important for terpene chemistry as it allows extending the commercial use of easily affordable and bio-renewable essential oils.

Heteropoly acids (HPAs) of the Keggin series, such as $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (HPW), are widely recognized as attractive and green acid catalysts for many important processes in fine chemistry [4–6]. Due to the strong Brønsted acidity and high chemical stability, HPAs usually show better catalytic performance than traditional acid catalysts, e.g. mineral acids, zeolites and clays. Supported HPAs can be used as heterogeneous catalysts in non-polar and weakly polar media without leaching problems. On the other hand, for heterogeneous catalysis in polar solvents, where HPAs are highly soluble, their insoluble acidic salts represent excellent alternative [7–10]. In particular, several examples of successful use of $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (CsPW), a compound with strong Brønsted acidity and large surface area, as a heterogeneous acid catalyst have been reported [11–16].

Caryophyllene oxide (**1**), one of the most widespread sesquiterpenes, is found in various essential oils, such as clove or lavender oils [17,18]. Caryophyllene oxide can also be obtained synthetically by the epoxidation of β -caryophyllene, the main hydrocarbon component of clove and copaiba oils [17–19]. Due to the recognized biological activity of caryophyllane compounds, the copaiba oil is traditionally used in popular medicine and plays an important role in the Brazilian export of pharmaceutical products [19]. Caryophyllane derivatives are also widely used as aromatic ingredients (woody, floral, fruity) in perfumes, food and tobacco products [2,18].

Caryophyllene and its derivatives have an unusual structure with a cyclobutane ring fused in a *trans* manner with a nine-membered ring. The skeletal rearrangements of these compounds could provide an access to rarer sesquiterpenoids, for example, to the compounds with caryolane and clovane tricyclic structures [17]. However, the development of selective reactions involving caryophyllenic substrates is a highly challenging task as these strained molecules undergo a variety of transformations with a remarkable facility. Probably for this reason, the reports on selective catalytic reactions of caryophyllanes are scarce in the literature. In particular, it has been reported that the acid-promoted transformations of caryophyllene oxide usually result in a complex mixture of polycyclic products due to *trans*-annulation reactions involving carbon and epoxy cycles [20–25]. Some of these products are shown in Scheme 1. Only few reports

described reasonable individual selectivities (usually less than 30–40%), with most of those works using hazardous homogeneous catalysts or large over-stoichiometric amounts of solid acids. For example, diol **3** was detected as a preferential product in acetone solutions of sulfuric acid [20,25]. Allylic alcohols **5** and **6** were major products formed from caryophyllene oxide in acetone or DMSO solutions in the presence of highly toxic tetracyanoethylene as the catalyst [23]. The formation of ketone **7** as a major product was detected in the isomerization of caryophyllene oxide in toluene solutions over FeSO_4 or $\text{Zr}(\text{SO}_4)_2$ [21]. The reaction over sulfated silica gave mainly dienes **8** and **9**, whereas sulfated alumina promoted preferential formation of allylic alcohol **6** or aldehyde **10** depending on reaction conditions [25].

For several years we have concentrated our efforts on the catalytic transformation of terpenic compounds, in particular, acid catalyzed transformations. As a result, we have reported several successful applications of heteropoly acid catalysts in liquid-phase reactions, such as isomerization [14,26,27], esterification/etherification [16,28,29] and cycloaddition [15,30]. In the present work, we investigate the silica-supported HPW and its Cs salt, CsPW, as heterogeneous catalysts for the isomerization of caryophyllene oxide. These reactions are performed in various liquid media, including environmentally friendly non-toxic organic solvents (so-called “green” solvents) such as dimethylcarbonate (DMC), diethylcarbonate (DEC) and 2-methyltetrahydrofuran (MeTHF). To our knowledge, no attempt to use HPA catalysts for this reaction has been made before. Moreover, as far as we know, none of the previous works has achieved such high selectivities for the products with the clovane framework.

2. Experimental

2.1 Chemicals

All chemicals were purchased from commercial sources and used as received, unless otherwise stated. Caryophyllene oxide [(–)-caryophyllene oxide] (Scheme 1) from Aldrich was used as the substrate. As shown by NMR, the commercial sample contained only one isomer, $4\alpha,5\beta$ -epoxycaryophyll-8(13)-ene [31,32]. $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ hydrate, MeTHF, DEC and DMC were from Aldrich and Aerosil 300 silica from Degussa. Before some runs (specially indicated in the Tables), commercial DMC was treated to remove water, at least partially, by distillation under argon and storing over molecular sieve (4Å) activated for 3 h at 100 °C.

^{31}P MAS NMR spectra were recorded at room temperature and 4 kHz spinning rate on a Bruker AVANCE DSX 400 NMR spectrometer using 85% H_3PO_4 as a reference. Powder X-ray diffraction (XRD) of the catalysts was performed on a Rigaku Geigerflex-3034 diffractometer with CuK_α radiation. The textural characteristics were determined from nitrogen physisorption measured on a Micromeritics ASAP 2010 instrument at 77 K. Tungsten and phosphorus content was determined by inductively coupled plasma (ICP atomic emission spectroscopy) on a Spectro Ciros CCD spectrometer.

The 20 wt% $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ catalyst (HPW/ SiO_2) was prepared by the impregnation of Aerosil 300 (S_{BET} , $300 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) with an aqueous HPW solution. The material was calcinated at $130^\circ\text{C}/0.2\text{-}0.3$ Torr for 1.5 h, as described previously [33]. The HPW content determined by ICP was 20 wt%. The specific surface area determined by the BET method was $200 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$. The average pore diameter and the single point total pore volume were 144 \AA and $0.53 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$, respectively. The ^{31}P MAS NMR spectrum of the catalyst displayed only a single peak at ca. -15 ppm characteristic of HPW confirming the integrity of the Keggin structure [34]. XRD analysis showed that most of HPW was finely dispersed on the silica surface, with only small amounts of HPW crystalline phase detected.

The acidic heteropoly salt CsPW was prepared according to the literature procedure [35] by adding dropwise the required amount of the aqueous solution of cesium carbonate (0.47 M) to the aqueous solution of HPW (0.75 M) at room temperature with stirring. The precipitate obtained was aged in an aqueous mixture for 48 h at room temperature and dried in a rotary evaporator at $45^\circ\text{C}/3$ kPa and after that in an oven at $150^\circ\text{C}/0.1$ kPa for 1.5 h. The surface area of thus prepared CsPW was $111 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$, pore volume $0.07 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$, and pore diameter 24 \AA . The acid strength of CsPW was characterized calorimetrically using ammonia and pyridine adsorption and discussed previously [36].

The reactions were run under air in a 10 mL glass reactor equipped with a condenser. Typically, a mixture (5.0 mL) of caryophyllene oxide (0.38–2.25 mmol), dodecane (0.50 mmol, GC internal standard) and the catalyst (HPW/ SiO_2 (5–15 mg, 0.35–1.05 μmol of HPW) or CsPW (5–50 mg, 1.5–15.0 μmol)) in a specified solvent was intensely stirred with a magnetic stirrer at a specified temperature ($5\text{--}60^\circ\text{C}$). The reactions were followed by gas chromatography (GC) using a Shimadzu GC2010 instrument fitted with a Carbowax 20 M or Rtx®-5MS capillary column and a flame ionization detector. The mass balance, conversion and product selectivity

were calculated based on dodecane as the internal standard without using GC response factors. Any difference in the mass balance was attributed to the formation of high-boiling products not detected by GC. Turnover frequencies (TOF) were measured by GC at low conversions (up to 30–50%) by taking aliquots at short reaction times (usually within first 30 – 60 min), unless otherwise stated.

The products were separated by the column chromatography (silica gel 60) using mixtures of hexane and CHCl_3 as eluents and identified by GC-MS, ^1H , and ^{13}C -NMR. The ^1H and ^{13}C -NMR signals were assigned using bidimensional techniques. NMR spectra were recorded in CDCl_3 using a Bruker 400 MHz spectrometer, with TMS as an internal standard. Mass spectra were obtained on a Shimadzu QP2010-PLUS instrument operating at 70 eV.

Compound **2**: MS (70 eV, EI): m/z (%) 220 (1) [M^+], 205 (13) [M^+-CH_3], 187(26) [$\text{M}^+-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}$], 162 (15), 161 (100), 159 (9), 145 (10), 131 (10), 119 (21), 107 (11), 105 (20), 93 (13), 91 (13). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS), $\delta=0.94$ (s, 3H; C^{13}H_3), 0.95 (s, 3H; C^{15}H_3), 1.06 (s, 3H; C^{14}H_3), 0.90-1.00 (m, 1H; C^7HH), 1.10-1.20 (m, 2H; C^{11}HH and C^{12}HH), 1.20-1.80 (m, 7H; C^5H , C^6H_2 , C^7HH , C^{10}HH , C^{11}HH and C^{12}HH), 1.95-2.05 (m, 1H; C^{10}HH), 3.36 (br.s, 1H; C^9H), 5.26 (d, $^3\text{J}=5.5$ Hz, 1H; C^2H), 5.34 ppm (d, $^3\text{J}=5.5$ Hz, 1H; C^3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS), $\delta=21.17$ (C^6), 24.89 (C^{15}), 27.26 (C^{10}), 28.33 (C^{13}), 32.75 (C^{14}), 33.47 (C^{11}), 33.65 (C^{12}), 34.22 (C^8), 35.46 (C^7), 47.86 (C^4), 49.63 (C^5), 49.93 (C^1), 74.43 (C^9), 136.43 (C^2), 138.91 ppm (C^3). Compound **2** has been described elsewhere [31].

Compound **3**: m/z (%) 238 (1) [M^+], 220 (15) [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$], 205 (15) [$\text{M}^+-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}$], 202 (5) [$\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}$], 179 (30), 164 (100), 163 (43), 161 (35), 150 (29) 149 (29), 137 (34), 135 (49), 123 (27), 121 (36), 109 (27), 108 (36), 107 (52), 105 (46), 95 (39), 93 (42), 91 (26), 81 (33), 79 (26), 55 (25). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS), $\delta=0.80$ -0.90 (m, 1H; C^{12}HH), 0.85 (s, 3H; C^{13}H_3), 0.95 (s, 3H; C^{15}H_3), 1.00-1.10 (m, 1H; C^7HH), 1.03 (s, 3H; C^{14}H_3), 1.25-1.75 (m, 9H; C^3H_2 , C^5H , C^6H_2 , C^7HH , C^{10}HH , C^{11}HH and C^{12}HH), 1.85-1.95 (m, 2H; C^{10}HH and C^{11}HH), 3.32 (br.s, 1H; C^9H), 3.70-3.90 ppm (m, 1H; C^2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS), $\delta=21.87$ (C^6), 26.63 (C^{13}), 27.03 (C^{11}), 27.68 (C^{10}), 29.73 (C^{15}), 32.62 (C^{14}), 34.37 (C^7), 35.98 (C^8), 36.77 (C^{12}), 38.26 (C^4), 45.33 (C^1), 48.49 (C^3), 51.89 (C^5), 76.49 (C^9), 81.96 ppm (C^2). Compound **3** has been described elsewhere [23, 31].

Compound **4**: m/z (%) 252 (3) [M^+], 237 (12) [M^+-CH_3]⁺, 220 (7) [$\text{M}^+-\text{CH}_3\text{OH}$], 205 (14) [$\text{M}^+-\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_3$], 202 (12) [$\text{M}^+-\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$], 187 (24) [$\text{M}^+-\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}$], 178 (23), 161

(37), 159 (24), 137 (23), 135 (29), 121 (24), 119 (23), 107 (27), 105 (42), 99 (100), 93 (28), 91 (32), 79 (24), 55 (23). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS), $\delta=0.80\text{-}1.20$ (m, 3H; C^{12}HH and C^6H_2), 0.85 (s, 3H; C^{13}H_3), 0.95 (s, 3H; C^{15}H_3), 1.02 (s, 3H; C^{14}H_3), 1.25-1.75 (m, 8H; C^3H_2 , C^5H , C^7H_2 , C^{10}HH , C^{11}HH and C^{12}HH), 1.85-2.05 (m, 2H; C^{10}HH and C^{11}HH), 3.30 (3.32) (br.s, 1H; C^2H), 3.34 (br.s, 1H; C^9H), 3.73 (3.75) ppm (s, 3H; OCH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS), $\delta=20.50$ (C^6), 25.32 (C^{13}), 26.52 (C^{11}), 27.05 (C^{10}), 28.42 (C^{15}), 31.23 (C^{14}), 33.08 (C^7), 34.64 (C^8), 36.42 (C^{12}), 36.92 (37.94) (C^4), 43.52 (44.01) (C^3), 44.13 (C^1), 50.60 (C^5), 58.10 (54.52) (OCH_3), 75.05 (C^9), 90.15 (86.36) ppm (C^2). Compound **4** has been described elsewhere [23].

Compound **5**: m/z (%) 220 (4) [M^+], 205 (3) [$\text{M}^+\text{-CH}_3$], 202 (12) [$\text{M}^+\text{-H}_2\text{O}$], 187 (32) [$\text{M}^+\text{-CH}_3\text{-H}_2\text{O}$], 161 (100), 159 (34), 149 (17), 145 (34), 135 (17), 133 (29), 131 (62), 123 (19), 121 (26), 119 (48), 109 (31), 107 (48), 105 (72), 95 (38), 93 (60), 91 (72), 81 (40), 79 (47), 77 (32), 69 (31), 67 (32), 55 (37). Compound **5** has been described elsewhere [31].

Compound **6** (**P5**): m/z (%) 220 (1) [M^+], 205 (3) [$\text{M}^+\text{-CH}_3$], 202 (bb) [$\text{M}^+\text{-H}_2\text{O}$], 187 (10) [$\text{M}^+\text{-CH}_3\text{-H}_2\text{O}$], 136 (100), 135 (28), 133 (20), 121 (32), 119 (30), 117 (25), 109 (44), 107 (49), 105 (50), 95 (45), 93 (55), 91 (69), 81 (48), 79 (63), 77 (31), 69 (69), 67 (47), 55 (49). Compound **6** has been described elsewhere [23].

Compound **7**: MS (70 eV, EI): m/z (%) 220 (3) [M^+], 205 (8) [$\text{M}^+\text{-CH}_3$], 149 (24), 138 (52), 135 (21), 131 (22), 123 (50), 122 (20), 121 (24), 120 (36), 110 (35), 109 (71), 108 (24), 107 (49), 105 (38), 97 (21), 96 (95), 95 (59), 94 (40), 93 (48), 91 (37), 83 (55), 82 (55), 81 (57), 80 (21), 79 (100), 77 (29), 69 (66), 67 (55), 55 (51), 53 (25). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS), $\delta=0.94$ (s, 3H; C^{15}H_3), 0.97 (s, 3H; C^{14}H_3), 1.03 (d, $^3\text{J}=7.2$ Hz, 3H; C^{12}H_3), 1.10-1.80 (m, 7H; C^2H_2 , C^3H_2 , C^{10}H_2 and C^1H), 2.20 (qt, $^3\text{J}=8.4$ Hz, 1H; C^{12}H_3), 2.30-2.60 (m, 5H; C^4H , C^6H_2 and C^7H_2), 4.95 (s, 1H; C^{13}HH), 4.97 ppm (s, 1H; C^{13}HH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS), $\delta=17.18$ (C^{12}), 21.84 (C^{15}), 25.96 (C^2), 29.79 (C^{14}), 30.25 (C^3), 33.57 (C^{11}), 34.52 (C^7), 40.02 (C^{10}), 41.83 (C^6), 43.32 (C^9), 47.52 (C^4), 53.46 (C^1), 111.38 (C^{13}), 153.90 (C^8), 216.94 ppm (C^5). Compound **7** has been described elsewhere [37].

Compound **12**: MS (70 eV, EI): m/z (%) 278 (0.5) [M^+], 263 (11) [$\text{M}^+\text{-CH}_3$], 220 (4) [$\text{M}^+\text{-CH}_3\text{COCH}_3$], 203 (24), 149 (38), 147 (59), 138 (30), 136 (26), 135 (35), 133 (31), 131 (27), 123 (57), 122 (28), 121 (78), 120 (20), 119 (36), 110 (28), 109 (81), 108 (44), 107 (89), 106 (47), 105 (62), 96 (34), 95 (94), 94 (40), 93 (100), 91 (65), 85 (24), 83 (35), 82 (34), 81 (75), 80 (22), 79

(96), 77 (34), 71 (31), 69 (89), 67 (58), 59 (27), 55 (60), 44 (23). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS), δ =0.98 (s, 3H; C^{14}H_3), 1.00 (s, 3H; C^{15}H_3), 1.12 (s, 3H; C^{12}H_3), 1.25-1.35 (m, 1H; C^2HH), 1.31 (s, 3H; C^{18}H_3), 1.42 (s, 3H; C^{17}H_3), 1.55-1.65 (m, 4H; C^2HH , C^3HH , C^{10}HH and C^1H), 1.70-1.80 (m, 3H; C^3HH , C^6HH and C^{10}HH), 1.85-1.95 (m, 1H; C^6HH), 2.00-2.10 (m, 1H; C^7HH), 2.35-2.45 (m, 2H; C^7HH and C^9H), 3.78 (t, ^3J =5.2 Hz, 1H; C^5H), 4.97 (s, 1H; C^{13}HH), 5.02 ppm (s, 1H; C^{13}HH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS), δ =21.40 (C^{12}), 22.36 (C^{14}), 24.10 (C^2), 27.16 (C^{18}), 27.17 (C^6), 28.72 (C^{17}), 30.00 (C^3), 30.15 (C^{15}), 34.00 (C^7), 34.48 (C^{11}), 36.72 (C^{10}), 42.19 (C^9), 63.19 (C^1), 77.98 (C^5), 82.68 (C^4), 106.04 (C^{16}), 104.48 (C^{13}), 152.17 ppm (C^8). Compound **12** has been described elsewhere [37].

Atom numbering generally accepted for caryophyllane and clovane derivatives [17] are shown in Schemes 2 and 3. GC retention times on both highly polar (Carbowax 20 M) and low polar (Rtx®-5MS) columns follow the order: **7** < **1** < **2** < **6** < **5** < **12** (appears only on the Rtx®-5MS column) < **4** < **3**.

3. Results and discussion

3.1 Isomerization of caryophyllene oxide in nonpolar solvents

Representative results for the transformations of caryophyllene oxide (**1**) over HPW/SiO₂ in different solvents are shown in Table 1. In cyclohexane and iso-octane solutions, the reactions were performed at 60 °C due to the limited solubility of caryophyllene oxide in these media at lower temperatures. The conversion of caryophyllene oxide was relatively fast even in the presence of small catalyst amounts (0.1–0.2 mol% of HPW); however, the reaction became stagnated after 80–85% conversion (Table 1, runs 1–3). Increasing the reaction time did not allow converting the rest of the substrate (Table 1, run 1). GC analysis revealed the formation of a complex mixture of products. Compounds **2**, **3** and **7** were isolated from the reaction solutions by column chromatography and identified by NMR spectroscopy. The structures of minor products **5** and **6** were suggested based on their mass spectra, which closely matched with those described previously ([31] and [23], respectively).

Five identified products accounted for ca. 80% of the mass balance and could be grouped in two series: compounds **2** and **3** with a tricyclic clovane skeleton and compounds **5**, **6** and **7** in which the original caryophyllane structure remains intact. Cyclization products, clovenol **2** and

clovanediol **3**, were formed due to the *trans*-annulation of the nonane carbon cycle with two minor cycles; whereas elimination products, allylic alcohols **5** and **6** and ketone **7**, resulted from the protonation/deprotonation of caryophyllene oxide without any skeletal rearrangement. The combined selectivity for the identified clovane derivatives was ca. 50% and for the caryophyllane derivatives ca. 30%. The best individual selectivity of ca. 40% was obtained for clovenol **2**, formed as a major product in all the runs presented in Table 1.

As confirmed by NMR spectroscopy, caryophyllene oxide used as the substrate in our work was free from other isomers. The spectra closely matched those reported for the 4 α ,5 β -isomer (**1a**) shown in Scheme 3 [31,32], in agreement with the manufacturer. It was observed that under the reaction conditions used, the starting isomer of caryophyllene oxide was partially converted into another stereoisomer, **1b** (4 β ,5 α -, 4 α ,5 α - or 4 β ,5 β -isomer), characterized by a slightly longer retention time on the polar Carbowax column. On the low polar Rtx®-5MS column, two stereoisomers of caryophyllene oxide were not separable. In all the runs reported in the present work, only stereoisomer **1b** remained in reaction solutions after 80–90% conversion, whereas the original isomer (**1a**) was completely consumed. The nature of **1b** was confirmed by mass spectroscopy; however, its stereochemistry was not clarified. We failed to isolate the remaining caryophyllene oxide after the reaction because it underwent chemical transformations under the conditions of column and thin-layer chromatography.

3.2 Isomerization of caryophyllene oxide in 1,2-dichloroethane

In nonpolar solvents, cyclohexane and iso-octane, the reaction occurred at similar rates (Table 1, cf. runs 1 and 3) and with similar product distributions. Then the reaction was performed in more polar solvent, 1,2-dichloroethane, where caryophyllene oxide is better soluble. As HPW is insoluble in 1,2-dichloroethane, the HPW/SiO₂ catalyst can be used as a heterogeneous catalyst without any leaching problems [15]. The caryophyllene oxide conversion in 1,2-dichloroethane was much faster than in nonpolar media (Table 1, runs 4 and 5 vs. runs 1–3). At 30 °C, the reaction was finished in 0.5 h showing turnover numbers (TONs) of ca. 1000 (Table 1, run 4). The combined selectivity for five identified products was ca. 80% with nearly the same product distribution as in cyclohexane and iso-octane. The highest individual selectivity of 45% was observed for clovenol **2**.

The CsPW catalyst was also tested for the reaction in 1,2-dichloroethane (Table 1, run 6). Similarly to what was observed with HPW/SiO₂, the reaction became stagnated at nearly 80% conversion, with all the remaining caryophyllene oxide being detected as less reactive stereoisomer **1b**. The advantage of using CsPW was a significant increase in the amounts of the clovane products as compared to caryophyllane products (from ca. 2/1 to 3.7/1).

3.3 Isomerization of caryophyllene oxide in acetone solutions

Further we tested the reaction in highly polar acetone solutions with CsPW, which is virtually insoluble in acetone, in contrast to HPW. The reaction times presented in Table 2 for most of the runs corresponded to complete conversion of the original stereoisomer of caryophyllene oxide. The reaction with 2 mol% of CsPW occurred rapidly at 30 °C and **1a** was completely consumed in 30 min (Table 2, run 1). GC analysis on the Carbowax column showed that all unconverted substrate was present as **1b**, which remained intact during the next 30 min under reaction conditions. On the other hand, GC analysis on the Rtx®-5MS column revealed that approximately half of **1b** existed as an adduct with acetone (compound **12** in Scheme 3) during the reaction in acetone solutions. Compound **12** was isolated by column chromatography and characterized by NMR spectroscopy, with its NMR spectra perfectly matching those described previously [37]. It should be mentioned that the caryophyllene oxide/acetone adduct, acetal **12**, undergoes complete decomposition under GC analysis on the Carbowax column to give caryophyllene oxide isomer **1b**.

The decrease in catalyst loading proportionally decelerated the reaction and improved the total selectivity for five identified products from 82 to 95% (Table 2, run 3 vs. runs 1 and 2). We observed a strong preference for the formation of the clovane derivatives in acetone solutions with a clovanes/caryophyllanes ratio of 4.5/1. At 40 °C, the reaction was still highly selective; however, at 50 °C the selectivity began to decrease (Table 2, runs 4 and 5). Clovanediol **3** was formed in acetone solutions with up to 60% selectivity, which is the best result reported so far. The combined selectivity for clovane products **2** and **3** was ca. 75%. The CsPW catalyst was perfectly stable under reaction conditions showing TONs up to 1000 (Table 2, runs 3–7). The TON values and turnover frequencies (TOF) were calculated considering the total amounts of CsPW in the catalyst, whereas the real catalytic activity of the surface active sites available for the substrate was probably higher.

Formally, clovanediol **3** is the product of the addition of water to the caryophyllene oxide molecule accompanied by its skeletal rearrangement. Thus we expected that the presence of water might affect the product distribution and ran the reaction at different water concentrations (Table 2, runs 8–10). However, the addition of 1 equiv. of water (with respect to the substrate) decelerated the reaction (Table 2, run 8 vs. run 3; run 9 vs. run 2). The addition of 10 equivalents of water completely deactivated the catalyst and suppressed the caryophyllene oxide conversion (Table 2, run 10 vs. runs 2 and 8).

The product distribution and the relative amounts of clovane derivatives **2** and **3** were very similar in the runs with different water concentrations, clovanediol **3** being a major product formed in ca. 55% selectivity. This result is quite unexpected and seems to be related with the high nucleophilic activity of water, even residual water, in acetone solutions. It should be mentioned that in most of the runs water was not specially added to the reaction solutions. The amounts of hydration water present in the catalyst and commercial caryophyllene oxide and solvents were sufficient for the formation of clovanediol **3**.

3.4 Isomerization of caryophyllene oxide in 2-methyltetrahydrofuran (MeTHF) solutions

Encouraged by promising results with the CsPW catalyst, we directed further efforts to find green alternatives for the solvents used in these reactions, acetone and 1,2-dichloroethane. 2-Methyltetrahydrofuran (MeTHF) has recently attracted much attention as an environmentally benign biomass derived solvent in catalysis, organic synthesis and pharmaceutical chemistry [38,39]. MeTHF is produced from renewable sources such as furfural or levulinic acid available from lignocellulosic biomass. Abiotal degradability, low toxicity and better stability compared to other ether solvents are among the important advantages of MeTHF [38,39].

The conversion of caryophyllene oxide occurred slower in MeTHF than in acetone, with the initial TOFs being approximately 6 times lower under the same conditions (run 1 in Table 3 vs. run 3 in Table 2). The reaction was roughly first order with respect to the catalyst as similar TOF values were observed in the runs with 5, 15 and 25 mg of CsPW (Table 3, runs 1, 2 and 3). Under nearly ambient conditions with 1 mol% of CsPW, the substrate conversion reached 90% within 3 h (Table 3, run 3). All unconverted caryophyllene oxide appeared on the chromatogram as stereoisomer **1b**.

The combined selectivity for five identified products **2**, **3**, **5**, **6** and **7** in MeTHF was nearly 90%, with their selectivities being only slightly affected by reaction temperature (Table 3 runs 4, 5 and 6). The solvent nature influenced remarkably the product distribution: in MeTHF, clovane and caryophyllane derivatives were formed in comparable amounts, whereas in acetone the clovane products accounted for up to 80% of the mass balance. On the other hand, the individual selectivity for clovenol **2** in MeTHF reached 40%, which is, to our knowledge, the best result reported for this compound so far.

MeTHF is presently considered as an eco-friendly alternative for rigorously regulated chlorinated solvents as it displays better performance in several important organic reactions [39]. Our work represents another prove that MeTHF can be a superior solvent compared to 1,2-dichloroethane. MeTHF and 1,2-dichloroethane have similar polarity with a dielectric constant (ϵ) of 10.4 and 7.0, respectively. However, in contrast to 1,2-dichloroethane, MeTHF possesses a strong Lewis basicity, which could decrease the catalyst acid strength. Nevertheless, the isomerization of caryophyllene oxide occurred in MeTHF solutions at nearly the same rate as in 1,2-dichloroethane (run 3 in Table 3 vs. run 6 in Table 1). Although in both solvents clovenol **2** was formed as a major product in 40–45% selectivity, the reaction in general was more selective in MeTHF. Combined selectivity for the five identified products was 95% in MeTHF, whereas only 80% in 1,2-dichloroethane at the expense of minor unidentified products (run 3 in Table 3 vs run 6 in Table 1).

3.5 Reactions in dimethylcarbonate (DMC) and diethylcarbonate (DEC) solutions

Dimethylcarbonate (DMC) and diethylcarbonate (DEC) represent another option to replace acetone and 1,2-dichloroethane in the isomerization of caryophyllene oxide. Due to the biodegradability and low toxicity, organic carbonates have recently gained much attention as green reagents and solvents in catalysis and organic synthesis [40–42]. Both DMC and DEC belong to the group of aprotic, low polar and weakly basic solvents with relatively low boiling points (ϵ = 3.1 and b.p. = 90°C for DMC; ϵ = 2.8 and b.p. = 126°C for DEC).

The conversion of caryophyllene oxide in DMC solutions occurred slightly slower than in acetone, however, much faster than in MeTHF and 1,2-dichloroethane. The initial TOFs under the same conditions were ca. 4 times higher than in MeTHF (runs 1, 3 and 4 in Table 4 vs. runs 3, 1 and 4 in Table 3, respectively) and 1,2-dichloroethane (run 1 in Table 4 vs. run 6 in Table 1)

and only 30-40% lower than in acetone (runs 2 and 3 in Table 4 vs. runs 2 and 3 in Table 2, respectively). The remarkable feature of the reaction in DMC solutions was a high individual selectivity of 60% for clovenol **2**. The best selectivities reported previously for the formation of this compound from caryophyllene oxide were only 20-25% [21,25]. The combined selectivity for five identified products **2**, **3**, **5**, **6** and **7** was higher than 90% in most of the runs performed in DMC.

As expected, temperature decrease decelerated the reaction, but did not affect significantly reaction selectivity (Table 4, runs 4–7). However, at 40 °C, the reaction mass balance declined due to the formation of high boiling compounds which were not detectable by GC (Table 4, runs 8 and 9). Increasing reaction temperature and reaction time did not allow for complete conversion of substrate, which remained in the final reaction mixture as stereoisomer **1b**. Such remarkable inertness of **1b** compared to **1a** has a precedent: an exceptional stability of caryophyllene oxide to base (even to caustic soda at 150 °C [43]) has been previously observed and explained by the conformation of the nine-membered ring which prevented the epoxide ring from attack by an external nucleophile [17]. The rate of the caryophyllene oxide conversion in DMC was roughly first order in catalyst as the initial TOFs calculated per mol of CsPW were only slightly different in the runs with different catalyst amounts (Table 4, cf. runs 1, 2 and 3; runs 4 and 7; runs 5 and 6).

In attempts to improve the selectivity for clovenol **2** vs. clovanediol **3**, which is formally the product of water addition to clovenol **2**, we ran the reaction in a dry DMC (DMC was distilled under argon and stored over activated molecular sieves). The runs in the dried DMC occurred at slightly higher rates than with the undried DMC (Table 4, cf. runs 10 and 4; runs 11 and 5). The amounts of clovanediol **3** decreased only slightly but instead a new product, compound **4**, appeared in significant amounts (ca. 25%) at the expense of clovenol **2**, whose selectivity decreased to ca. 35%. (Table 4, runs 10 and 11). Compound **4** was isolated from the reaction solutions and identified as methyl ether of clovanediol (Schemes 1 and 2) previously reported as one of the products formed from caryophyllene oxide in methanol solutions containing catalytic amounts of tetracyanoethylene [23]. The source of methoxy groups in our reaction could be only DMC itself acting as a methoxylation agent under nearly anhydrous conditions. It should be mentioned that the formation of ether **4** was only detected in the dried DMC. Addition of 1 equiv. of water deteriorated reaction selectivity (Table 4, cf. runs 12 and 4).

Thus, the reaction in DMC solutions was highly sensitive to the presence of water similarly to what was observed in acetone.

The CsPW catalyst could be easily separated by centrifugation and reused. In run 2 (Table 4), the catalyst was reused two times after washing with chloroform without significant decrease in activity and selectivity.

Diethylcarbonate (DEC), which displays the same basicity and slightly lower polarity than DMC [42], can also be used as the solvent for the reaction of caryophyllene isomerization (Table 4, runs 12–14). Similar selectivities and slightly lower reaction rates were observed as compared to the reactions performed in DMC (Table 4, cf. runs 13 and 8; runs 15 and 2). As CsPW is insoluble in low polar DEC and DMC, leaching problems under reaction conditions are not expected in these systems.

3.6 Reaction mechanism

A suggested reaction mechanism for the acid-catalyzed transformations of caryophyllene oxide **1** is presented in Schemes 4 and 5. Protonation of the oxygen atom in the substrate results in opening the epoxy ring to give carbocation **A**. Cyclization products **2**, **3** and **4** with a clovane structure form via the rearrangement of carbenium ion **A** into **B** as shown in Scheme 4. This involves trans-annular ring closure through the nucleophilic attack of the exo-cyclic double bond at carbon C4 (with the formation of a new C4–C13 bond) followed by four-membered ring expansion into the more stable five-membered ring (with the C1–C9 bond cleavage and new C1–C8 bond formation). Nucleophilic attack of water or DMC on carbenium ion **B** gives the corresponding addition products **3** and **4**, whereas the loss of proton from C10 gives clovenol **2**. The products with a caryophyllene structure **5**, **6** and **7** are formed directly from carbenium ion **A** by the elimination of proton from C3, C12 and C5, respectively (Scheme 5). The ratio between the cyclization (**2+3+4**) and elimination (**5+6+7**) products reflects the possibility for primarily formed carbenium ion **A** to be stabilized in the reaction medium, in particular, by a nucleophilic solvent. Thus, varying the solvent nature allows for the proportion between the clovane and caryophyllane products to be changed significantly from nearly 1 (Table 3) to nearly 5 (Table 2).

4. Conclusions

The acidic Cs salt of tungstophosphoric heteropoly acid, Cs_{2.5}H_{0.5}PW₁₂O₄₀, is an active and environmentally benign solid acid catalyst for the isomerization of caryophyllene oxide in

liquid phase to give a range of rare polycyclic oxygenated sesquiterpenes potentially useful for fragrance and pharmaceutical industries. The reaction can be performed not only in conventional solvents such as 1,2-dichloroethane and acetone but also in non-toxic easily degradable “green” organic solvents such as dimethylcarbonate, diethylcarbonate and biomass derived 2-methyltetrahydrofuran. Compounds with a tricyclic clovane structure, clovenol **2** and clovanediol **3** (both natural products [31]), were obtained with up to 80% combined selectivity and 60% individual selectivity each (under different reaction conditions), which is, to our knowledge, the best result reported so far. The reactions occur under nearly ambient conditions at low catalyst loadings without catalyst leaching. The solid acid catalyst can be simply centrifuged from the reaction mixture, and relatively low boiling points of the solvents allow for their easy removal from the reaction products by distillation.

Acknowledgments

The authors acknowledge the financial support and scholarships from CNPq, CAPES, FAPEMIG, PROPP/UFOP and INCT-Catálise (Brazil). The authors are also grateful to Gabriel Monteze Ferreira for the experimental assistance.

5. References

- [1] W.E. Erman, *Chemistry of Monoterpenes. An Encyclopedic Handbook*, Marcel Dekker, New York, 1985.
- [2] C. Sell, in: C. Sell (Eds), *The Chemistry of Fragrances: from Perfumer to Consumer*, second ed., RSC Publishing, Dorset, UK, vol. 2, 2006, pp. 52–88.
- [3] K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, *Common Fragrance and Flavour Materials. Preparation, Properties and Uses*, VCH Verlagsgesellschaft, 1990.
- [4] I.V. Kozhevnikov, *Catalysts for Fine Chemicals, Catalysis by Polyoxometalates*, vol. 2, Wiley, Chichester, 2002.
- [5] T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono, *Appl. Catal. A* 222 (2001) 63–77.
- [6] E.V. Gusevskaya, *ChemCatChem* 6 (2014) 1506–1515.
- [7] H. Niiyama, Y. Saito, S. Yoshida, E. Echigoya, *Nippon Kagaku Kaishi* 4 (1982) 569–573.
- [8] J.B. Moffat, *Metal-Oxygen Clusters. The Surface and Catalytic Properties of Heteropoly Oxometalates*, Kluwer Academic Publishers, New York, 2001.

- [9] I.V. Kozhevnikov, *Appl. Catal. A* 256 (2003) 3–18.
- [10] K.Tirumala V. Rao, B. Haribabu, P.S.S. Prasad, N, Lingaiah, *ChemCatChem* 4 (2012) 1173–1178.
- [11] T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono, *Adv. Catal.* 41 (1996) 113–252.
- [12] J.B. Moffat, *J. Mol. Catal.* 52 (1989) 169–191.
- [13] J. Zhang, X. Liu, M.N. Hedhili, Y. Zhu, Yu Han, *ChemCatChem* 3 (2011) 1294–1298.
- [14] V.V. Costa, K.A. da Silva Rocha, I.V. Kozhevnikov, E.F. Kozhevnikova, E.V. Gusevskaya, *Catal. Sci. Technol.* 3 (2013) 244–250.
- [15] V.V. Costa, K.A. da Silva Rocha, R.A. Mesquita, E.F. Kozhevnikova, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, *ChemCatChem* 5 (2013) 3022–3026.
- [16] A.L. P. de Meireles, M. dos Santos Costa, K.A. da Silva Rocha, E.F. Kozhevnikova, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, *ChemCatChem* 6 (2014) 2706–2711.
- [17] I.G. Collado, J. R. Hanson, A.J. Macías-Sánchez, *Nat. Prod. Reports* (1998) 187–204.
- [18] A.V. Tkachev, *Chem. Nat. Comp. (Engl. Transl.)* (1987) 393–412.
- [19] M.R.R. Tappin, J.F.G. Pereira, L.A. Lima, A.C. Siani, J.L. Mazzei, M.F.S. Ramos, *Quim. Nova* 27 (2004) 236–240.
- [20] A. Aebi, D.H.R. Barton, A.S. Lindsey, *J. Chem. Soc.* (1953) 3124–3129.
- [21] K. Arata, K. Hayano, H. Shirahama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 66 (1993) 218–223.
- [22] X. Yang, M. Deinzer, *J. Nat. Prod.* 57 (1994) 514–517.
- [23] I. G. Collado, J. R. Hanson, A. J. Macías-Sánchez, *Tetrahedron*, 52, 1996, 7961–7972.
- [24] W.-Y. Tsui, G. Brown, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1996) 2507–2509.
- [25] E.P. Romanenko, A.V. Tkachev, *Chem. Sustain. Dev.* 1 (2007) 571–585.
- [26] K.A. da Silva Rocha, P.A. Robles-Dutenhefner, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, *Appl. Catal. A* 352 (2009) 188–192.
- [27] K.A. da Silva Rocha, J.L. Hoehne, E.V. Gusevskaya, *Chem. Eur. J.* 14 (2008) 6166–6172.
- [28] A.L.P. de Meireles, K.A. da Silva Rocha, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, *Appl. Catal. A* 409–410 (2011) 82–86.
- [29] K.A. da Silva Rocha, N.V.S. Rodrigues, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, *Appl. Catal. A* 374 (2010) 87–94.
- [30] R.F. Cotta, K.A. da Silva Rocha, E.F. Kozhevnikova, I.V. Kozhevnikov, E.V. Gusevskaya, *Catal.Today*, 10.1016/j.cattod.2016.07.021

- [31] H. Heymann, Y. Tezuka, T. Kikuchi, S. Supriyatna, *Chem. Pharm. Bull.* 42 (1994)138–146.
- [32] A.F. Barrero, J. Molina, J.E. Oltra, J. Altarejos, A. Barragán, A. Lara, M. Segura, *Tetrahedron* 51 (1995) 3813–3832.
- [33] I.V. Kozhevnikov, A. Sinnema, A.J.A. van der Weerd, H. van Bekkum, *J. Mol. Catal. A* 120 (1997) 63–70.
- [34] I.V. Kozhevnikov, *Chem. Rev.* 98 (1998) 171–198.
- [35] Y. Izumi, M. Ono, M. Kitagawa, M. Yoshida, K. Urabe, *Microporous Mater.* 5 (1995) 255–262.
- [36] A. M. Alsalme, P. V. Wiper, Y. Z. Khimyak, E.F. Kozhevnikova, I.V. Kozhevnikov, *J. Catal.* 276 (2010) 181–189.
- [37] L.E. Tatarova, D.V. Korchagina, V.A. Barkhash, *Russ. J. Org. Chem.* 38 (2002) 519–524.
- [38] V. Pace, P. Hoyos, L. Castoldi, P. Domínguez de María, A.R. Alcántara, *ChemSusChem* 5 (2012) 1369–1379.
- [39] Y. Gu, F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.* 42 (2013) 9550–9570.
- [40] P. Tundo, M. Selva, *Acc. Chem. Res.* 35 (2002) 706–716.
- [41] F. Aricò, P. Tundo, *Russ. Chem. Rev.* 79 (2010) 479–489.
- [42] B. Schäffner, F. Schäffner, S. P. Verevkin, A. Börner, *Chem. Rev.* 110 (2010) 4554–4581.
- [43] V. Srinivasan, E. W. Warnhoff, *Can. J. Chem.* 54 (1976) 1372–1382.

Scheme and Table captions

Scheme 1. Possible products of the acid-catalyzed transformation of caryophyllene oxide (**1**).

Scheme 2. HPW and CsPW catalyzed transformations of caryophyllene oxide (**1**).

Scheme 3. Structures of 4 α ,5 β -epoxycaryophyll-8(13)-ene (**1a**) and the adduct of caryophyllene oxide with acetone (**12**).

Scheme 4. Proposed mechanism of the formation of products **2**, **3** and **4** from caryophyllene oxide **1**.

Scheme 5. Proposed mechanism of the formation of products **5**, **6** and **7** from caryophyllene oxide **1**.

Table 1. Isomerization of caryophyllene oxide (**1**) catalyzed by 20% HPW/SiO₂.^a

Table 2. Isomerization of caryophyllene oxide (**1**) catalyzed by CsPW in acetone solutions.^a

Table 3. Isomerization of caryophyllene oxide (**1**) catalyzed by CsPW in 2-methyltetrahydrofuran (MeTHF) solutions.^a

Table 4. Isomerization of caryophyllene oxide (**1**) catalyzed by CsPW in solutions of dimethylcarbonate (DMC) and diethylcarbonate (DEC).^a

Table 1Isomerization of caryophyllene oxide (**1**) catalyzed by 20%HPW/SiO₂.^a

Run	Solvent	1 (mmol)	HPW/SiO ₂ (mg)	HPW (μ mol)	T ($^{\circ}$ C)	Time (h)	Conversion (%)	Selectivity for (%)						TOF ^b (h ⁻¹)	TON ^b	
								Clovanes			Caryophyllanes					
								2	3	total	5	6	7			total
1	Cyclohexane	0.38	5	0.35	60	1	51	37	16	53	4	13	14	31	550	
						4	84	36	15	51	3	12	11	26		
						9	90	21	9	30	4	9	9	22		
2	iso-octane	0.38	10	0.70	60	3	70	26	18	44	9	7	9	25	440	375
3	iso-octane	0.38	5	0.35	60	3	80	40	13	53	3	10	15	28	560	857
4 ^c	1,2-dichloroethane	0.75	10	0.70	30	0.5	87	44	10	54	12	8	9	29	1860	
						1	87	41	12	53	11	7	9	30		
5	1,2-dichloroethane	0.75	15	1.05	15	0.5	35	44	15	59	3	12	10	25	500	
						3	90	45	13	58	4	11	9	24		
6 ^d	1,2-dichloroethane	0.75	none	none	30	0.5	36	47	16	63	3	7	6	16	70	
						3	82	46	17	63	2	8	7	17		

^a Reactions were carried out in the specified solvents, with the total volume of the reaction mixture of 5.0 mL. Conversion and selectivity were determined by GC.

^b TOF (initial turnover frequency) in mol of the substrate converted per mol of HPW (or CsPW) per hour. TON (turnover number) in moles of caryophyllene oxide converted per mole of HPW (or CsPW) in the catalyst.

^c Average TOF is presented as the reaction was too fast to measure the initial TOF.

^d CsPW (25 mg; 7.5 μ mol) was used as the catalyst.

Table 2Isomerization of caryophyllene oxide (**1**) catalyzed by CsPW in acetone solutions.^a

Run	CsPW (mg)	CsPW (μmol)	T ($^{\circ}\text{C}$)	Time (h)	Conversion (%)	Selectivity for (%)							TOF ^b (h^{-1})	TON ^b
						Clovanes			Caryophyllanes					
						2	3	total	5	6	7	total		
1 ^c	50	15.0	30	0.5	81	27	43	70	1	5	6	12	80	
				1	83	19	42	61	1	6	6	13		42
2 ^c	10	3.0	30	1	78	23	50	73	4	5	5	14	310	195
3	5	1.5	30	3	76	22	55	77	5	6	7	18	360	380
4 ^c	5	1.5	40	1	78	17	60	77	8	5	5	18	700	390
5 ^c	5	1.5	50	0.5	77	21	44	65	6	6	6	18	770	385
6 ^d	10	3.0	40	1	76	21	55	76	4	8	7	19	570	570
7 ^d	5	1.5	40	6	60	23	47	70	5	11	8	24	480	900
10 ^f	5	1.5	30	10	78	21	54	75	4	5	9	18	190	390
11 ^f	10	3.0	30	3	82	21	52	73	6	10	6	22	202	205
12 ^g	5	1.5	30	3	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a Total volume of the reaction mixture - 5.0 mL, caryophyllene oxide – 0.75 mmol. Conversion and selectivity were determined by GC.^b TOF (initial turnover frequency) in mol of the substrate converted per mol of CsPW per hour. TON (turnover number) in moles of caryophyllene oxide converted per mole of CsPW.^c Average TOF is presented as the reaction was too fast to measure the initial TOF.^d Caryophyllene oxide – 2.25 mmol.^e Water (0.75 mmol) was added.^f Water (7.5 mmol) was added.

Table 3Isomerization of caryophyllene oxide (**1**) catalyzed by CsPW in 2-methyltetrahydrofuran (MeTHF) solutions.^a

Run	CsPW (mg)	CsPW (μmol)	T ($^{\circ}\text{C}$)	Time (h)	Conversion (%)	Selectivity for (%)						TOF ^b (h^{-1})	TON ^b	
						Clovanes			Caryophyllanes					
						2	3	total	5	6	7			total
1	5	1.5	30	4	30	32	26	58	5	15	14	34	60	150
2	15	4.5	30	8	78	39	12	51	15	15	11	41	63	130
3	25	7.5	30	3	90	40	7	47	17	20	11	48	66	90
4	25	7.5	15	4	32	38	13	51	7	24	11	42	24	32
5	10	3.0	40	6	87	44	9	51	7	12	17	36	90	217
6	15	4.5	50	3	88	40	12	52	10	16	10	36	160	147

^aTotal volume of the reaction mixture - 5.0 mL, caryophyllene oxide – 0.75 mmol. Conversion and selectivity were determined by GC.^b TOF (initial turnover frequency) in mol of the substrate converted per mol of CsPW per hour. TON (turnover number) in moles of caryophyllene oxide converted per mole of CsPW.

Table 4.Isomerization of caryophyllene oxide (**1**) catalyzed by CsPW in solutions of dimethylcarbonate (DMC) and diethylcarbonate (DEC).^a

Run	Solvent	CsPW (mg)	CsPW (μ mol)	T ($^{\circ}$ C)	Time (h)	Conversion (%)	Selectivity for (%)								TOF ^b (h ⁻¹)	TON ^b
							Clovanes				Caryophyllanes					
							2	3	4	total	5	6	7	total		
1 ^c	DMC	25	7.5	30	0.5	80	55	13	-	68	3	9	13	25	160	80
2 ^d	DMC	10	3.0	30	2	80	61	6	-	67	2	8	12	22	225	202
					3	81	60	8	-	68	2	7	11	20		
3	DMC	5	1.5	30	12	78	56	8	-	65	4	8	15	27	220	390
4	DMC	25	7.5	15	1	80	55	14	-	69	3	9	14	26	100	80
5	DMC	25	7.5	5	2	82	62	14	-	76	4	7	7	18	72	82
6	DMC	15	4.5	5	6	78	63	10	-	73	2	10	10	22	80	130
7	DMC	15	4.5	15	3	81	57	10	-	67	3	8	10	21	120	135
8 ^c	DMC	10	3.0	40	2	80	46	10	-	56	4	9	13	26	315	200
9	DMC	5	1.5	40	9	81	47	12	-	59	2	11	12	25	310	405
10 ^e	DMC	25	7.5	15	2	88	35	12	25	72	2	12	12	26	120	88
11 ^e	DMC	25	7.5	5	3	90	33	12	23	68	10	11	4	25	88	90
12 ^f	DMC	25	7.5	15	2	83	37	25	-	62	2	8	8	18	94	83
13	DEC	10	3.0	40	2	80	43	11	-	55	6	9	9	24	230	200
14 ^c	DEC	10	3.0	50	2	83	33	12	-	49	5	10	5	20	335	207
15	DEC	10	3.0	30	4	81	55	16	-	71	2	10	12	24	180	202

^aTotal volume of the reaction mixture - 5.0 mL, caryophyllene oxide – 0.75 mmol. Conversion and selectivity were determined by GC.

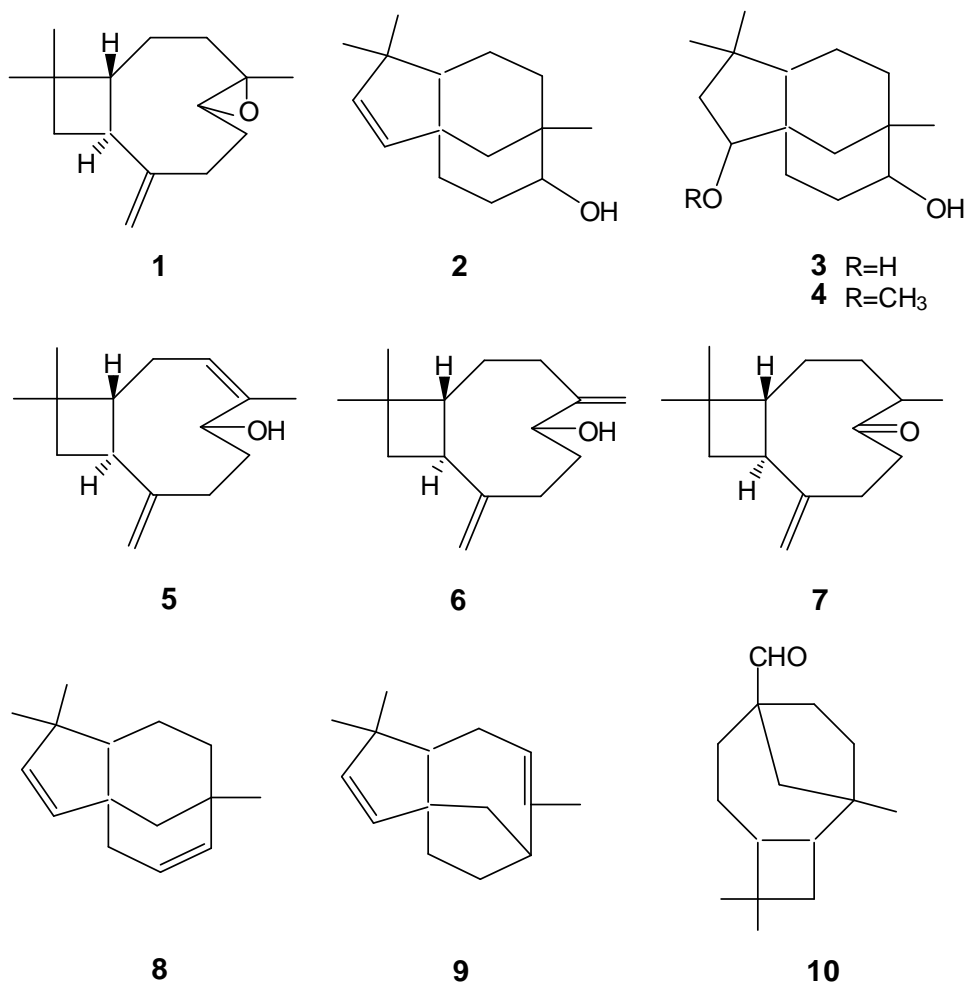
^b TOF (initial turnover frequency) in mol of the substrate converted per mol of CsPW per hour. TON (turnover number) in moles of caryophyllene oxide converted per mole of CsPW).

^c Average TOF is presented as the reaction was too fast to measure the initial TOF.

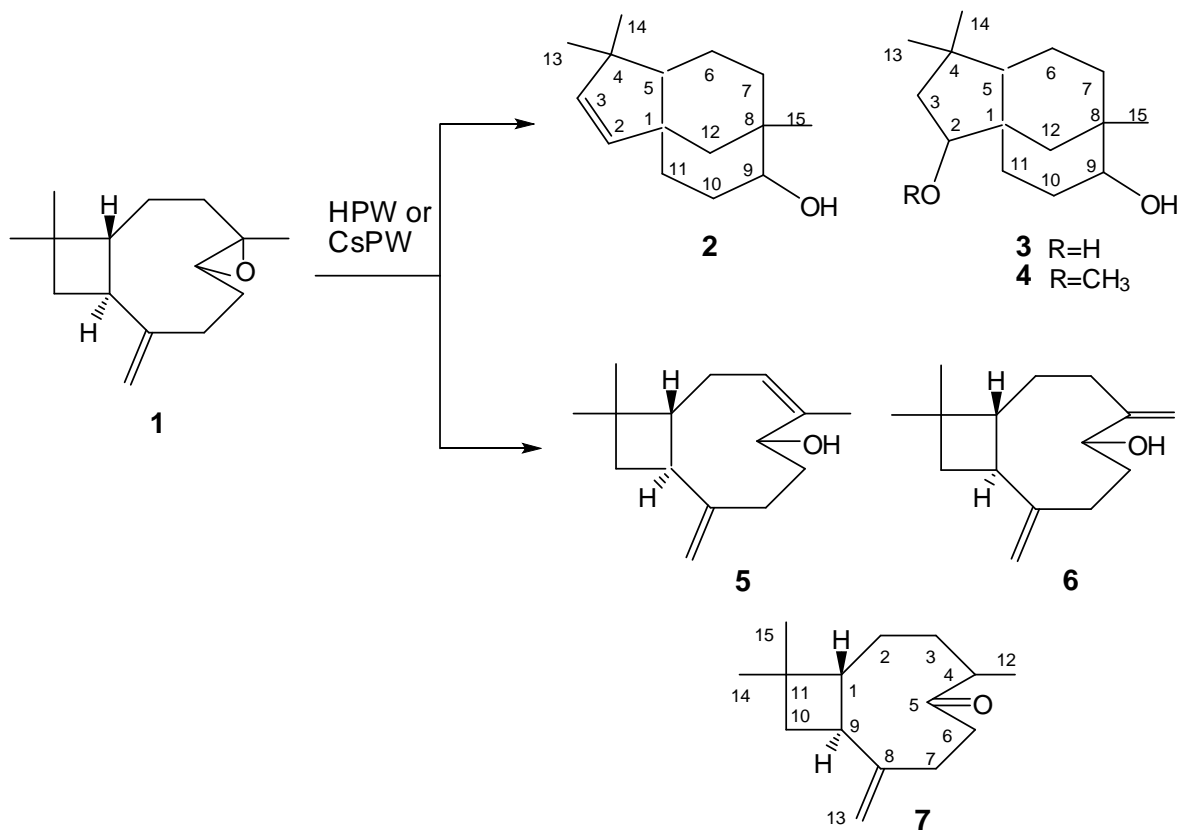
^d After the reaction, the catalyst was centrifuged from the reaction mixture, washed with chloroform and reused two times without a significant decrease in activity and selectivity.

^e DMC was dried before the reaction.

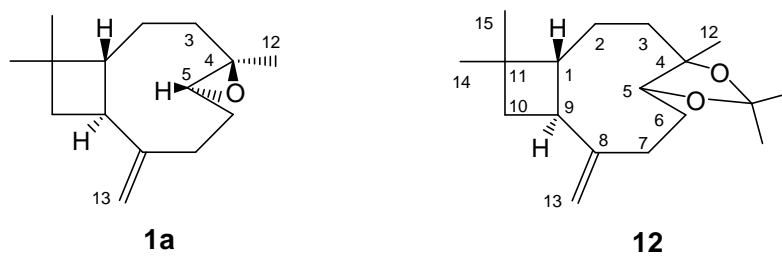
^f Water (0.75 mmol) was added.



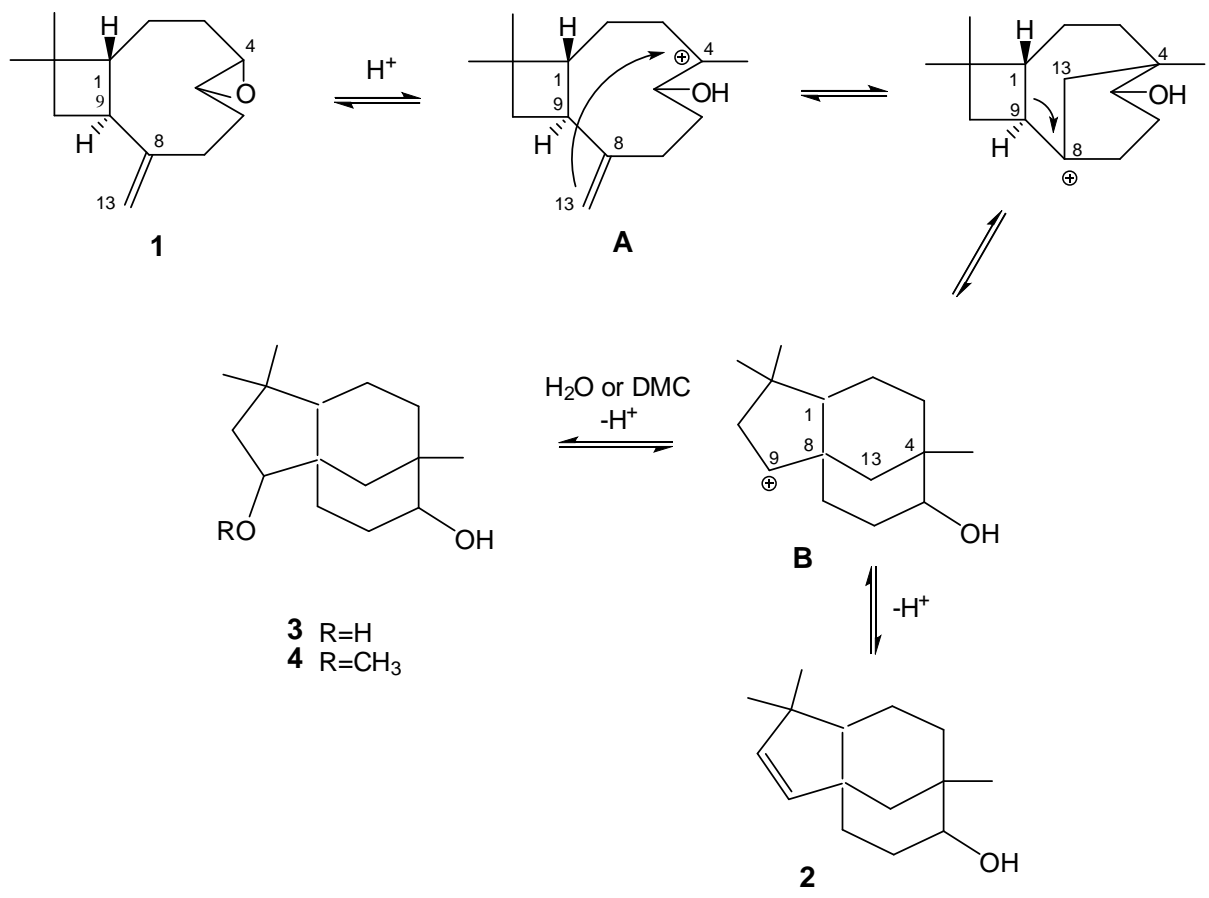
Scheme 1. Possible products of the acid-catalyzed transformation of caryophyllene oxide (1).



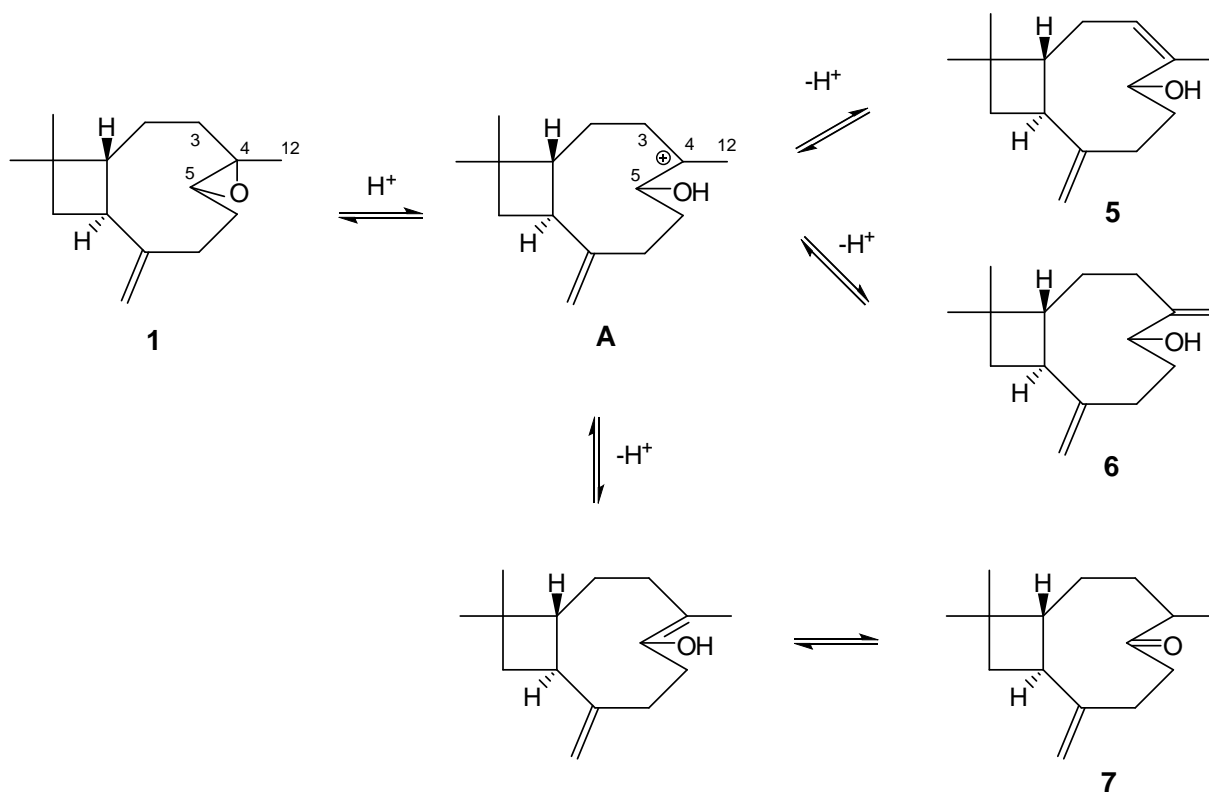
Scheme 2. HPW and CsPW catalyzed transformations of caryophyllene oxide (**1**).



Scheme 3. Structures of 4 α ,5 β -epoxycaryophyll-8(13)-ene (**1a**) and the adduct of caryophyllene oxide with acetone (**12**).



Scheme 4. Proposed mechanism of the formation of products **2**, **3** and **4** from caryophyllene oxide **1**.



Scheme 5. Proposed mechanism of the formation of products **5**, **6** and **7** from caryophyllene oxide **1**.

Artigo aceito em periódico como co-autor

From: AsianJOC <em@editorialmanager.com>
Date: 2017-06-21 4:28 GMT-03:00
Subject: Decision on your paper ajoc.201700337 for Asian Journal of Organic Chemistry
To: "Elena V. Gusevskaya" <elena@ufmg.br>

Manuscript number: ajoc.201700337
Type: Full Paper
Title: Aerobic palladium catalyzed oxidations in upgrading of bio-renewables: oxidation of β -ionone and α -ionone
Correspondence Author: Prof. Dr. Elena V. Gusevskaya

PLEASE ANSWER BY: 05 Jul 2017

Dear Professor Gusevskaya,

Thank you for your submission of 07 Jun 2017. We are pleased to inform you that the above-mentioned paper has been provisionally accepted for publication in Asian Journal of Organic Chemistry on the condition that you revise your paper taking into consideration the enclosed reviewer comments. Please note that "provisional acceptance" means that further advice from the reviewers may be sought before final acceptance in some cases.

For the next steps, please:

- 1) revise your paper according to the reviewer/editor comments; see the end of this email. IMPORTANT: For faster processing, please ensure chemical structures are embedded in the manuscript file in ChemDraw format and all other images are embedded as high-res. .jpeg, .tif, or similar formats as per the [revision checklist](#).
- 2) go to <http://asianjoc.edmgr.com/> and upload your revision by clicking on "Submissions Needing Revision" in the "Revisions" section, then choosing "Revise submission" from the "Action Links" menu. Your username is Your username is: elena@ufmg.br. If you have forgotten your password, please use the "Send Access Credentials" option given on the login screen.
- 3) insert a point-by-point response to the reviewer comments in the "Response to Reviewers" box, including a list of changes made and a rebuttal to any comments with which you disagree.
- 4) upload the manuscript file as one Microsoft Word document ("Manuscript") and the supporting information, if applicable, as a separate PDF or Microsoft Word document ("Supporting Information") without any highlighting or colored text.
- 5) decide if you would like to publish open access through [OnlineOpen](#), the benefits of which include retained copyright, rapid dissemination, high visibility, and compliance with funder requirements. [Click here to download the OnlineOpen order form.](#)

Please submit your revised version by 05 Jul 2017.

Yours sincerely,

Dr. Dinesh Talwar
Associate Editor
Asian Journal of Organic Chemistry