

Isomerização do óxido de α -pineno catalisada por cobalto: Síntese seletiva do *trans*-pinocarveol

Marcelly M. B. Silva^{1*}, Fábio G. Delolo¹, Davi G. Dutra¹, Eduardo N. dos Santos¹, Elena V. Gusevskaya¹

¹Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil

*marcellymauricio25@gmail.com

Resumo/Abstract

RESUMO - O desenvolvimento de processos catalíticos sustentáveis e economicamente viáveis, voltados para o beneficiamento de compostos biorrenováveis, configura-se uma importante tendência dentro da indústria química. Neste estudo, relatamos um processo catalítico eficiente e ambientalmente benigno envolvendo a reação de isomerização do óxido de α -pineno catalisada por cobalto, um metal não-nobre, abundante, disponível e de baixo custo. O processo conduzido com $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ como precursor catalítico, óxido de fosfina como promotor e *p*-cimeno como solvente sob condições reacionais suaves possibilitou a obtenção do terpenóide *trans*-pinocarveol com rendimento inédito de 84%. *trans*-Pinocarveol é um produto altamente valioso para indústria de fragrâncias e flavorizantes e indústria farmacêutica.

Palavras-chave: óxido de α -pineno, isomerização, cobalto, *trans*-pinocarveol.

ABSTRACT - The development of sustainable and economically viable catalytic processes aimed at the beneficiation of biorenewable compounds is an important trend within the chemical industry. In this study, we report an efficient and environmentally benign catalytic process involving the reaction of the isomerization of α -pinene oxide catalyzed by cobalt, a non-noble, abundant, easily available and low-cost metal. The process performed with $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ as the catalytic precursor, phosphine oxide as the promoter, and *p*-cymene as the solvent under mild reaction conditions allowed to obtain the terpenoid compound *trans*-pinocarveol in an unprecedented yield of 84%. *trans*-Pinocarveol is a high-value product for the flavor&fragrance and pharmaceutical industries.

Keywords: α -pinene oxide, isomerization, cobalt, *trans*-pinocarveol.

Introdução

O desenvolvimento de processos catalíticos sustentáveis e economicamente viáveis, voltados para o beneficiamento de compostos biorrenováveis, configura-se como uma importante tendência dentro da indústria química (1). Os compostos terpênicos e seus derivados compreendem uma classe de compostos amplamente disponíveis a partir de óleos essenciais. Esses compostos apresentam baixo custo, propriedades organolépticas e biológicas atrativas, o que possibilita sua aplicação em diversos setores da indústria de química fina. Além disso, os compostos terpênicos são matérias-primas renováveis utilizados como blocos de construção versáteis para síntese de outros produtos de alta complexidade e diversidade estrutural (2-3).

O α -pineno é um monoterpene encontrado como principal constituinte no óleo de terebentina, extraído de árvores coníferas e também obtido como subproduto da indústria de papel e celulose. A epoxidação do α -pineno resulta no óxido de α -pineno, que em meio ácido pode ser convertido em uma variedade de produtos de alto valor agregado para indústria farmacêutica e de fragrâncias, como aldeído canfolênico, *trans*-pinocarveol, *trans*-carveol, *trans*-sobrerol e pinol, dentre outros (4-5).

Devido à importância industrial, diversos estudos envolvendo isomerização do óxido de α -pineno foram documentados na literatura (6). De acordo com os estudos, a formação do aldeído canfolênico é favorecida na presença de catalisadores que possuam sítios ácidos de Lewis, enquanto a síntese do *trans*-carveol é favorecida em solventes básicos polares na presença de catalisadores com acidez de Brønsted. Notavelmente, a seletividade para um produto específico na isomerização do óxido de α -pineno pode ser influenciada pelo tipo de sítios ácidos (Brønsted, Lewis e sua proporção) e pela natureza do solvente (basicidade e polaridade) (6).

Recentemente, metais de transição não nobres, como o cobalto, ganharam destaque na catálise devido à crescente demanda por processos químicos mais eficientes, ecológicos e econômicos (7).

O dicobalto octacarbonil, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, é um composto organometálico de baixa valência (Co^0) que pode ser convertido via adição oxidativa na espécie ativa $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ amplamente empregada em processos catalíticos, como na reação de hidroformilação. Essa espécie é um ácido de Brønsted ($\text{pK}_a = 8,3$ em acetonitrila a 25 °C). A acidez de Brønsted de um hidreto de carbonila metálico é atribuída à força π -aceptora do ligante CO que estabiliza a base conjugada (8).

Neste trabalho, investigamos a atividade catalítica da espécie ácida $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ no processo de isomerização do óxido de α -pineno em solventes ambientalmente benignos sob condições relativamente brandas de temperatura e pressão.

Experimental

Produtos Químicos

Todos os reagentes químicos foram adquiridos de fontes comerciais e foram utilizados sem tratamento prévio, exceto quando especificado. O óxido de α -pineno (97%), dodecano ($\geq 99\%$), tolueno (anidro, 99,8%), ciclopentil metil éter (CPME, anidro, $\geq 99,9\%$), anisol (anidro, $\geq 99,7\%$), p -cimeno (99%) foram adquiridos da Sigma-Aldrich. Óxido de trifenilfosfina (98%) foi adquirido da Strem. Dicobalto octacarbonil $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, óxido de triciclohexilfosfina (98%) e o óxido de tri- n -butilfosfina (95%) foram adquiridos da TCI Chemicals.

Dodecano e p -cimeno foram destilados em um aparelho de destilação de Kugelrohr, coletados sob atmosfera de argônio e armazenados em uma GloveBox.

Síntese dos óxidos de fosfina

Em um balão de fundo redondo de 100 mL contendo uma barra magnética, uma solução da fosfina correspondente (tris(4-metoxifenil) fosfina, tris(4-(trifluorometil)fenil) fosfina ou tris(2,4,6-trimetoxifenil) fosfina - 2 mmol em 10 mL de tetraidrofurano seco) foi resfriada em banho de gelo. Em seguida H_2O_2 (solução aquosa 30%, 3 mmol) foi adicionado lentamente. Após o término da adição, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após o consumo completo da fosfina correspondente, que foi avaliado por TLC (revestidas ALUGRAM Xtra SIL G/UV254), o solvente foi removido usando um evaporador rotativo. Então, o sólido foi dissolvido em diclorometano, a solução foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi removido para obter o óxido de fosfina desejado sem purificação adicional (9).

Testes Catalíticos

Os testes catalíticos foram conduzidos sob atmosfera inerte em frascos de vidro de 4 mL contendo substrato (óxido de α -pineno, 1,0 mmol), padrão interno (dodecano, 0,2 mmol), pré-catalisador ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$, $3,0 \times 10^{-3}$ mmol), promotor (óxidos de fosfina, $0,6 - 2,4 \times 10^{-2}$ mmol) e solvente com volume de 2 mL. Os frascos foram fechados com tampa fenólica equipados com septo de politetrafluoretileno (PTFE), perfurados com uma agulha e transferidos para um reator de aço inoxidável. O reator foi pressurizado com gás de síntese (CO/H_2) e submetido ao aquecimento sob agitação magnética constante. Ao término do processo, o reator foi resfriado à temperatura ambiente e despressurizado. As alíquotas foram analisadas por

cromatografia a gás (CG) (Shimadzu CG-2010, coluna capilar RTX-WAX (30 m x 0,25 mm, 0,25 μm), detector de ionização de chama - FID).

Caracterização dos produtos

Os produtos foram isolados por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 mesh, 60 Å, Aldrich), utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila com polaridade crescente. Posteriormente foram identificados pela técnica de cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) em um instrumento Shimadzu, modelo QP2010-PLUS (70 eV).

Aldeído Canfolênico (**1b**): CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 152 ($[\text{M}^+]$, 1), 137 (2), 119 (4), 109 (20), 108 (100), 95 (33), 93 (91), 81 (16), 77 (15), 67 (33), 55 (12).

trans-pinocarveol (**1c**): CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 152 ($[\text{M}^+]$, 1), 134 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 20), 119 (47), 109 (33), 105 (17), 95 (22), 92 (100), 91 (79), 83 (68), 81 (39), 79 (34), 70 (80), 69 (43), 67(23), 55 (93), 53 (20).

trans-carveol (**1d**): CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%) 152 ($[\text{M}^+]$, 3), 137 (10), 123 (8), 119 (13), 109 (100), 108 (13), 95 (16), 91 (24), 84 (48), 81 (13), 79 (15), 69 (23), 67(16), 56 (16), 55 (28).

Resultados e Discussão

Inicialmente, o desempenho catalítico do complexo $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ formado *in situ* a partir do $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ foi investigado na isomerização do óxido de α -pineno (**1a**) em tolueno sob condições relativamente brandas de temperatura e pressão, 100 °C e 20 bar (H_2/CO - 1:1). O tempo de reação foi de 24 horas em todas as experiências. A reação resultou em três produtos principais: aldeído canfolênico (**1b**), *trans*-pinocarveol (**1c**) e *trans*-carveol (**1d**) (Tabela 1).

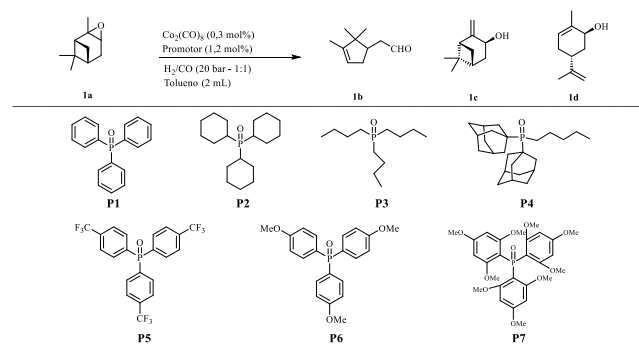
A reação sem a adição de promotor de fósforo resultou em apenas 34% de conversão do substrato **1a** (Tabela 1, Exp. 1). De acordo com estudos anteriores, o pré-catalisador clássico de cobalto, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, pode ser utilizado em combinação com óxidos de fosfina sob condições brandas de reação para formação da espécie catalítica $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ (9). Diante disso, foi introduzido ao sistema o óxido de trifenilfosfina (**P1**), promotor com estrutura simples, comercialmente acessível e de baixo custo, o que possibilitou uma conversão completa do substrato e seletividade para **1c** de 56%. Esses resultados indicam que a adição de óxido de fosfina aumenta significativamente a atividade do sistema catalítico (Tabela 1, Exp. 1 vs. 2).

Uma série de óxidos de fosfina (**P2-P7**) foram testados como promotores em solução de tolueno com intuito de aumentar a seletividade do produto **1c**. Ao utilizar o promotor **P2**, observou-se conversão completa de **1a** e seletividade para *trans*-pinocarveol (**1c**) de 61%, valor ligeiramente superior ao obtido com **P1**, que apresentou seletividade de 56% (Tabela 1, Exp. 2 vs. 3). Quando foram

usados o promotor acíclico **P3** e o promotor **P4** contendo grupo volumoso (adamantil), a seletividade para **1c** não ultrapassou 25% em razão da formação significativa de subprodutos (Tabela 1, Exp. 4-5). Com o promotor **P6**, contendo grupo metoxila (OMe), doador de elétrons, obteve-se 45% de seletividade para **1c** (Tabela 1, Exp. 7). Nas reações com **P5** e **P7**, a conversão do substrato não excedeu 10% após 24 horas (Tabela 1, Exp. 6-8). Esse comportamento pode ser atribuído à dificuldade na formação da espécie catalítica $\text{HCo}(\text{CO})_4$ devido à presença de grupos retiradores de elétrons e ao impedimento estérico.

Com base nos resultados obtidos com **P2**, investigou-se o impacto de diferentes proporções do promotor na transformação catalítica de **1a** em tolueno. Na presença de 0,006 mmol de **P2** (0,6 mol%) o substrato permaneceu intacto (Tabela 1, Exp. 9). Por outro lado, ao aumentar a quantidade de promotor para 0,024 mmol (2,4 mol%) houve a completa conversão de **1a** e seletividade para **1c** de 50% (Tabela 1, Exp. 10). Diante disso, a quantidade de 0,012 mmol (1,2 mol%) utilizada anteriormente foi escolhida como um valor mais apropriado.

Tabela 1. Isomerização do óxido de α -pineno (**1a**) catalisada por cobalto: efeito do promotor^a



Exp.	Promotor	Conversão (%)	Seletividade (%)			Outros (%)
			1b	1c	1d	
1	-	34	9	49	14	28
2	P1	>99	12	56	26	6
3	P2	>99	10	61	17	12
4	P3	>99	10	24	13	53
5	P4	>99	8	18	6	68
6	P5	10	-	-	-	-
7	P6	>99	13	45	24	18
8	P7	8	-	-	-	-
9 ^b	P2	3	-	-	-	-
10 ^c	P2	>99	11	50	15	24

^a Condições reacionais: **1a** (1,0 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (3,0x10⁻³ mmol), tolueno (2 mL), dodecano (0,2 mmol), promotores **P1-P7** (1,2x10⁻² mmol), fase gasosa 20 bar (H_2/CO - 1:1), 100 °C, 24 h. Conversão e seletividade foram determinados por CG e calculados com base em **1a** convertido.

^b 0,6 mol% de **P2**.

^c 2,4 mol% de **P2**.

Em seguida, foi avaliada a influência da composição do gás de síntese na isomerização do óxido de α -pineno de (**1a**) em solução de tolueno com **P2** (Tabela 2). Na presença exclusiva de H_2 a reação tornou-se muito lenta, apresentando 11% de conversão de **1a** em comparação com 99% quando utilizado a mistura de gás de síntese (Tabela 2, Exp. 1 vs. 2). Quando apenas CO foi utilizado observou-se uma inibição completa da atividade do catalisador de cobalto (Tabela 2, Exp. 3). O mesmo comportamento foi observado na ausência do gás de síntese (Tabela 2, Exp. 4). Esses resultados destacam a importância de ambos os componentes do gás de síntese na formação e estabilização da espécie cataliticamente ativa $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$, com o CO contribuindo na estabilização e o H_2 para formação da espécie ativa.

Tabela 2. Isomerização do óxido de α -pineno (**1a**) catalisada por cobalto: efeito da composição do gás de síntese^a

Exp.	Pressão		Conversão (%)	Seletividade (%)			Outros (%)
	H_2	CO		1b	1c	1d	
1	10	10	>99	10	61	17	12
2	20	0	11	-	100	-	-
3	0	20	5	-	-	-	-
4	0	0	4	-	-	-	-

^a Condições reacionais: **1a** (1,0 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (3,0x10⁻³ mmol), tolueno (2 mL), dodecano (0,2 mmol), **P2** (1,2x10⁻² mmol), fase gasosa 20 bar (H_2/CO - 1:1), 100 °C, 24 h. Conversão e seletividade foram determinados por CG e calculados com base em **1a** convertido.

Sabe-se que a natureza do solvente pode influenciar significativamente a velocidade e a seletividade da reação. Portanto, com base nos guias modernos de sustentabilidade de solventes, foram selecionados o ciclopentil metil éter (CPME), anisol e *p*-cimeno para substituir o tolueno.

A reação em CPME apresentou resultado semelhante ao do tolueno, com seletividade de 61% para **1c** (Tabela 3, Exp. 1 vs. 2). O uso do anisol não favoreceu a formação do produto **1c** (Tabela 3, Exp. 3). Por outro lado, na reação em *p*-cimeno, o produto desejado **1c** foi formado com seletividade de 82% com conversão completa do substrato

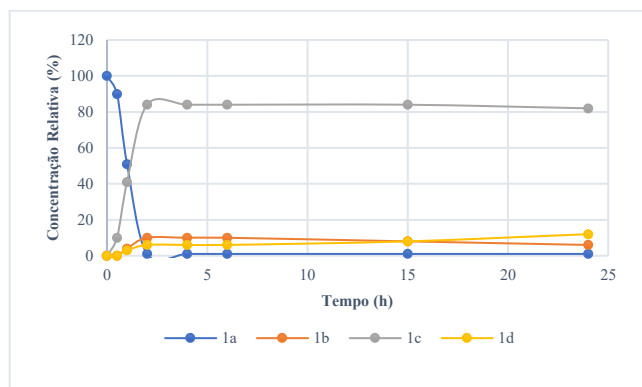
Tabela 3. Isomerização do óxido de α -pineno (**1a**) catalisada por cobalto: efeito do solvente^a

Exp.	Solvente	Conversão (%)	Seletividade (%)			Outros (%)
			1b	1c	1d	
1	Tolueno	>99	10	61	17	12
2	CPME	>99	10	60	17	13
3	Anisol	>99	23	14	28	35
4	<i>p</i> -cimeno	>99	6	82	12	-

^a Condições reacionais: **1a** (1,0 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (3,0x10⁻³ mmol), solvente (2 mL), dodecano (0,2 mmol), **P2** (1,2x10⁻² mmol), fase gasosa 20 bar (H_2/CO - 1:1), 100 °C, 24 h. Conversão e seletividade foram determinados por CG e calculados com base em **1a** convertido.

Visando obter mais informações sobre o comportamento do sistema catalítico, foi realizado o acompanhamento cinético da reação em *p*-cimeno. O gráfico 1 mostra que a conversão do substrato foi totalmente completa já em 2 horas, resultando em um rendimento de 84% de *trans*-pinocarveol (**1c**).

Gráfico 1. Isomerização do óxido de α -pineno (**1a**) catalisada por cobalto: perfil da reação^a.



^a Condições reacionais: **1a** (1,0 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ($3,0 \times 10^{-3}$ mmol), *p*-cimeno (2 mL), dodecano (0,2 mmol), **P2** ($1,2 \times 10^{-2}$ mmol), fase gasosa 20 bar (H_2/CO - 1:1), 100 °C. Conversão e seletividade foram determinadas por CG e calculados com base em **1a** convertido.

Vale ressaltar que não há registros na literatura sobre a obtenção do *trans*-pinocarveol como produto principal a partir do óxido de α -pineno. Em todos os trabalhos publicados sobre a isomerização do óxido de α -pineno, o *trans*-pinocarveol foi detectado somente como produto minoritário, apresentando seletividades inferiores a 22%. Importante destacar ainda, que o *trans*-pinocarveol é um composto altamente valioso para a indústria de aromas, fragrâncias e farmacêutica devido às suas propriedades organolépticas, antimicrobianas e antioxidantes (10-11).

Conclusões

Neste trabalho, foi desenvolvido um processo catalítico utilizando solvente *p*-cimeno como uma alternativa ambientalmente mais benigna aos solventes apolares tradicionais, óxido de triciclohexilfosfina como promotor e o composto $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ como catalisador ácido gerado *in situ* a partir de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ sob condições relativamente brandas de temperatura e pressão. Essa metodologia representa uma rota eficiente e sustentável para síntese seletiva do composto terpenóide *trans*-pinocarveol (**1c**), obtido com rendimento inédito de 84% nas condições otimizadas. *trans*-Pinocarveol é um produto altamente valioso para indústria de fragrâncias e farmacêutica.

Agradecimentos

CAPES, FAPEMIG e CNPq.

Referências

1. Y. Gu; Jérôme, F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 9550-9570.
2. M. Crocker; E. Santillan-Jimenez, *Chemical Catalysts for Biomass Upgrading*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA., 2020.
3. Z. G. Brill et al. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 11753-11795.
4. E. V. Gusevskaya, *ChemCatChem.* **2014**, 6, 1506-1515.
5. C. J. A. Ribeiro et al. *Catalysis Today* **2020**, 344, 166-170.
6. J. E. Sánchez-Velandia, et al. *Catalysis Reviews*, **2024**.
7. M. Hapke; G. Hilt, *Cobalt Catalysis in Organic Synthesis: Methods and Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2020.
8. M. Weller et al. *Química inorgânica*, Porto Alegre: Bookman, 2017.
9. F. G. Delolo et al. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**, 9, 5148-5154.
10. A. Labhar et al. *Natural Product Communications* **2024**, 19(2), 1-14.
11. Paraschos, S. et al. *Food Chemistry* **2011**, 129, 907-911.