Reação de acoplamento entre 1,8-cineol e fenilacetaldeído catalisada por Cs2,5H0,5PW12O40 em solvente verde

Izadora M. Costa1, Núbia L. Lataliza-Carvalho1\*, Kelly A. da Silva Rocha2, Elena F. Kozhevnikova3,

Ivan V. Kozhevnikov3 e Elena V. Gussevskaya1.

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

2Departamento de Química, Universidade Federal de Ouro Preto, 35400-000, Ouro Preto, MG, Brasil.

3Department of Chemistry, University of Liverpool, Liverpool L69 7ZD, UK.

\*Autor para correspondência: nubialataliza@hotmail.

Resumo | Abstract

RESUMO | Este trabalho descreve um processo de síntese de compostos heterocíclicos a partir do 1,8-cineol por meio de reações de acoplamento com o fenilacetaldeído, utilizando o sal de heteropoliácido Cs2.5H0.5PW12O40 (CsPW) como catalisador heterogêneo e anisol como solvente verde. Para isso, foi realizada a avaliação da influência de diferentes parâmetros de reação, como a proporção entre os reagentes, a quantidade de catalisador e a temperatura. As condições reacionais otimizadas possibilitaram a conversão completa do substrato em 5 horas de reação e uma seletividade de 91% para os produtos heterocíclicos. Os resultados indicam a possibilidade de utilização de condições de reação sustentáveis e ambientalmente amigáveis para a obtenção de compostos heterocíclicos de potencial interesse industrial, a partir de matérias-primas abundantes e de baixo custo, sugerindo a viabilidade tecnológica, econômica e ambiental do processo.

*Palavras-chave: cineol, heteropoliácidos, cicloadição, solvente verde.*

ABSTRACT | This work describes a synthesis of heterocyclic compounds from 1,8-cineole through the coupling reaction with phenylacetaldehyde. The heteropolyacid salt Cs2.5H0.5PW12O40 (CsPW) was employed as a heterogeneous catalyst and anisole as a green solvent. The influence of different reaction variables, such as the proportion between the reactants, catalyst quantity, and temperature on the catalyst performance was studied. Under the optimized reactions conditions, the complete substrate conversion was attained within 5 h with 91% selectivity for the desired heterocyclic products. The process developed allowed an access to heterocyclic compounds potentially interesting for the industrial application from abundant and low-cost raw materials under sustainable and environmentally friendly conditions.

*Keywords: cineole, heteropolyacids, cycloaddition, green solvent.*

## **Introdução**

Os terpenos e derivados são uma importante classe de compostos facilmente disponíveis a partir de fontes naturais. Esses compostos com grande diversidade estrutural são abundantes e relativamente baratos, podendo ser aplicados em diversas reações químicas para a obtenção de produtos de maior valor agregado e de alta aplicabilidade na indústria. Por exemplo, o 1,8-cineol, presente em várias espécies de plantas, principalmente do gênero *Eucalyptus*, se configura como uma matéria-prima barata e abundante, sendo, portanto, uma ótima opção de fonte biorrenovável para a obtenção de compostos de maior interesse para a indústria de química fina (1,2).

Uma alternativa sustentável para promover as transformações de compostos terpênicos é o uso de heteropoliácidos (HPAs) como catalisadores. HPAs tem sido bastante utilizado devido a sua elevada acidez, boa estabilidade térmica e não toxicidade, constituindo uma alternativa mais limpa e eficiente aos catalisadores ácidos comumente empregados. O Cs2.5H0.5PW12O40 (CsPW), um sal de heteropoliácido, que além da elevada acidez, também possui alta área superficial, sendo muito eficiente para uma variedade de reações químicas (3,4).

Dentre as diferentes possibilidades para a valorização de terpenos e derivados, tem se destacado as reações entre alcenos terpênicos e compostos carbonílicos. Neste tipo de reação, ocorre uma cicloadição entre o alceno e o composto carbonílico, geralmente um aldeído, permitindo a obtenção de produtos com diferentes estruturas heterocíclicas, que apresentam o potencial de aplicação para a indústria de fármacos. (1)

Assim, o objetivo deste trabalho foi a síntese de compostos heterocíclicos a partir da reação de acoplamento entre o 1,8-cineol e o fenilacetaldeído, utilizando o sal de heteropoliácido Cs2.5H0.5PW12O40 (CsPW) como catalisador e o anisol como solvente verde.

**Experimental**

Os testes catalíticos foram conduzidos utilizando reatores de vidro submersos em banho de silicone e posicionados sobre chapa de aquecimento com agitador magnético. Em um experimento típico, a mistura reacional contendo undecano (0,3 mmol, padrão interno), 1,8-cineol (0,45 mmol), fenilacetaldeído (0-4,5 mmol), CsPW (0-15 mg) e o solvente de reação (volume total = 3,0 mL), à 25-80 ºC, foi mantida sob agitação e temperatura constantes durante um tempo preestabelecido. O progresso das reações foi monitorado por Cromatografia a Gás (CG) a partir da retirada de alíquotas no decorrer das reações. A conversão do substrato e a seletividade dos produtos foram calculadas em relação ao substrato convertido utilizando undecano como padrão interno. Os produtos foram separados por meio de cromatografia em coluna e a identificação e caracterização foi realizada por meio de Cromatografia a Gás acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM) e de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

## **Resultados e Discussão**

Resultados representativos de acoplamento entre o 1,8-cineol (**1**) e o fenilacetaldeído (**2**) utilizando CsPW como catalisador e anisol como solvente estão apresentados na Tabela 1. No processo foram obtidos como produtos principais os compostos heterocíclicos **3** e **4**, apresentados na Figura 1.

**Tabela 1.** Acoplamento entre o 1,8-cineol e o fenilacetaldeído.a

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Exp.** | **2**  **(mmol)** | **CsPW**  **(mg)** | **T**  **(°C)** | **Tempo**  **(h)** | **Conversão**  **(%)** | **Seletividade (%)** | | |
| **3** | **4** | **3+4** |
| 1 | 0,00 | 10 | 70 | 5 | 0 | - | - | - |
| 2 | 0,45 | 10 | 70 | 1 | 100 | 0 | 45 | 45 |
| 2 | 100 | 0 | 37 | 37 |
| 5 | 100 | 0 | 30 | 30 |
| 3 | 1,35 | 10 | 70 | 1 | 64 | 38 | 57 | 95 |
| 2 | 98 | 18 | 70 | 88 |
| 5 | 100 | 3 | 78 | 81 |
| 4 | 2,25 | 10 | 70 | 1 | 28 | 42 | 58 | 100 |
| 2 | 72 | 31 | 62 | 93 |
| 5 | 100 | 17 | 74 | 91 |
| 5 | 4,50 | 10 | 70 | 1 | 38 | 39 | 56 | 95 |
| 2 | 66 | 33 | 62 | 95 |
| 5 | 100 | 12 | 73 | 85 |
| 6 | 2,25 | 10 | 25 | 5 | 0 | - | - | - |
| 7 | 2,25 | 10 | 40 | 5 | 0 | - | - | - |
| 8 | 2,25 | 10 | 60 | 1 | 39 | 42 | 53 | 95 |
| 2 | 62 | 40 | 57 | 97 |
| 5 | 90 | 28 | 67 | 95 |
| 9 | 2,25 | 10 | 80 | 1 | 100 | 5 | 67 | 72 |
| 2 | 100 | 3 | 64 | 67 |
| 5 | 100 | 12 | 44 | 56 |
| 10 | 2,25 | 0 | 70 | 5 | 0 | - | - | - |
| 11 | 2,25 | 5 | 70 | 1 | 50 | 40 | 60 | 100 |
| 2 | 86 | 28 | 61 | 89 |
| 5 | 100 | 12 | 70 | 82 |
| 12 | 2,25 | 15 | 70 | 1 | 93 | 26 | 66 | 92 |
| 2 | 100 | 10 | 78 | 88 |
| 5 | 100 | 2 | 80 | 82 |

aCondições reacionais: 1,8-cineol = 0,45 mmol; solvente – anisol; volume total = 3,0 mL. Conversões e seletividades foram determinadas por CG.

O composto **3** formado a partir da cicloadição do fenilacetaldeído ao 1,8-cineol apresenta estrutura química semelhante aos produtos obtidos nas reações de outros terpenos com diferentes aldeídos descritos em estudos anteriores do grupo (1,5). O composto **4** é formado a partir da alquilação de Friedel-Crafts subsequente à cicloadição dos reagentes iniciais, resultando em uma estrutura tetracíclica. Na ausência de fenilacetaldeído (exp. 1) ou CsPW (exp. 10), não foi observada a conversão do substrato e formação dos produtos.



**Figura 1.** Reação de acoplamento entre 1,8-cineol (**1**) e fenilacetaldeído (**2**).

No estudo do efeito da concentração de aldeído **2** (exp. 1-5), observou-se que utilizando uma proporção de 1:1 do aldeído em relação ao substrato, há uma rápida conversão do 1,8-cineol, associada a uma baixa seletividade para os produtos de interesse. O aumento da proporção de aldeído em relação ao substrato para 3:1 e 5:1 favorece a seletividade para os compostos heterocíclicos. No entanto, ao utilizar uma proporção muito elevada de fenilacetaldeído, ocorreu uma ligeira redução na seletividade total para os produtos (**3+4**). Assim, a proporção de 5:1 do aldeído em relação ao substrato leva aos melhores resultados, com conversão completa do 1,8-cineol em 5 horas de reação e seletividade total de 91% para os produtos **3** e **4**.

A variação da temperatura (exp. 4, 6-9) não influência significativamente a seletividade da reação. Na temperatura entre 25-40 ºC, não houve conversão do substrato em 5 horas. A 60 ºC, foi obtida 90% de conversão em 5 horas e uma seletividade conjunta de 95% para os produtos de interesse **3** e **4**. A 80 ºC, a reação foi mais rápida, mas menos seletiva para os compostos heterocíclicos. Dessa forma, concluiu-se que a utilização de uma temperatura de 70ºC permite uma melhor seletividade para os produtos **3** e **4**, associada a uma conversão completa do 1,8-cineol em 5 horas de reação.

Por fim, ao analisar a influência da quantidade de catalisador (exp. 4, 11 e 12), constatou-se que, mesmo com pequenas quantidades de CsPW (5 mg), há uma conversão completa do substrato em 5 horas de reação. Verificou-se ainda que no uso de maiores quantidades de CsPW (15 mg), há indícios de um maior favorecimento para a formação do composto **4**. Porém, verificou-se que o uso de 10 mg de CsPW possibilita uma maior seletividade total para os compostos heterocíclicos (**3**+**4**).

## **Conclusões**

Neste trabalho, foi possível obter dois compostos heterocíclicos (**3** e **4**) a partir de reações de acoplamento entre o 1,8-cineol (**1**) e o fenilacetaldeído (**2**), utilizando o sal de heteropoliácido Cs2,5H0,5PW12O40 (CsPW) como catalisador heterogêneo e anisol como solvente verde. As condições da reação foram otimizadas (proporção de 5:1 entre fenilacetaldeído e substrato, 10 mg de catalisador CsPW, temperatura de 70ºC), possibilitando realizar a conversão completa do substrato em 5 horas, com 91% de seletividade conjunta para os compostos heterocíclicos **3** e **4**. Os compostos obtidos a partir de um substrato abundante e de baixo custo nas condições de reação atrativas ambientalmente representam propriedades relevantes à indústria de fármacos.

## **Agradecimentos**

CNPq, CAPES, FAPEMIG, UFMG, PROPPI/UFOP.

## **Referências**

1. Cotta, R. F.; Martins, R. A.; da Silva Rocha, K. A.; Kozhevnikov, E. F; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E. Catalysis Today 381 (2021) 254–260.

2. Sebei, K.; Sakouhi, F.;Herchi, W.; Khouja, M. L.; Boukhchina, S. Biological Research 2015, 48:7.

3. Kozhevnikov, I. V. Chem. Rev. 1998, 98, 171−198.

4. Meireles, A. L. P.; dos Santos Costa, M.; da Silva Rocha, K. A.; Kozhevnikov, E. F; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E.ChemCatChem 2014,6, 2706 – 2711.

5. Cotta, R.F.; da Silva Rocha, K. A.; Kozhevnikov, E. F; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E.Applied Catalysis B: Environmental 217 (2017) 92–99.