



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

EMMANUEL DIAS DA SILVA

**PREPARAÇÃO E ESTUDO DA ATIVIDADE CATALÍTICA
DO SISTEMA CuCl_2 /TMEDA/TEMPO NA OXIDAÇÃO AERÓBICA
E QUIMIOSSELETIVA DE ÁLCOOIS ALÍLICOS, BENZÍLICOS E
PROPARGÍLICOS**

Recife

2022

EMMANUEL DIAS DA SILVA

**PREPARAÇÃO E ESTUDO DA ATIVIDADE CATALÍTICA
DO SISTEMA CuCl_2 /TMEDA/TEMPO NA OXIDAÇÃO AERÓBICA
E QUIMIOSSELETIVA DE ÁLCOOIS ALÍLICOS, BENZÍLICOS E
PROPARGÍLICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Química.

Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Luiz Princival

Recife

2022

Catálogo na fonte
Bibliotecária Nataly Soares Leite Moro, CRB4-1722

S586p Silva, Emmanuel Dias da
Preparação e estudo da atividade catalítica do sistema
CuCl₂/TMEDA/TEMPO na oxidação aeróbica e quimiosseletiva de álcoois
alílicos, benzílicos e propargílicos / Emmanuel Dias da Silva. – 2022.
230 f.: il., fig., tab.

Orientador: Jefferson Luiz Princival.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN,
Química, Recife, 2022.
Inclui referências e apêndice.

1. Química orgânica. 2. Oxidação aeróbica. 3. Compostos de coordenação.
4. Cobre. 5. LMS. I. Princival, Jefferson Luiz (orientador). II. Título.

547

CDD (23. ed.)

UFPE- CCEN 2022 - 201

EMMANUEL DIAS DA SILVA

**PREPARAÇÃO E ESTUDO DA ATIVIDADE CATALÍTICA DO SISTEMA
CUCL₂/TMEDA/TEMPO NA OXIDAÇÃO AERÓBICA E QUIMIOSSELETIVA
DE ÁLCOOIS ALÍLICOS, BENZÍLICOS E PROPARGÍLICOS.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química.

Aprovada em: 15/03/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Jefferson Luiz Princival (Orientador)
Universidade Federal de São João del-Rei

Prof. Ivani Malvestiti
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. José Augusto Vieira Villar
Universidade Federal de São João del-Rei

Prof. Alcindo Aparecido dos Santos
Universidade de São Paulo

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
Universidade Federal de Minas Gerais

Dedico este trabalho à minha mãe, Maria Madalena, meu exemplo de pessoa aguerrida e justa. Todo o meu amor a ti, mãe. Ao meu pai, José Dias, *in memoriam*. De ti, e para ti, só dizem afabilidades e lembranças saudosas de momentos de felicidade e ternura.

À minha companheira para todas as horas, boas ou más, Julyana Mayra, que tem se mostrado cada vez mais edificante, amiga e indispensável. Quem diria que do ensino médio para vida?! Te amo, Nux!

Aos meus avós maternos, Sebastiana (Dona Dandô) e Severino Bezerra (Sr. Bio de Damião, *in memoriam*) pelos momentos de felicidade e aprendizado na minha infância. Vosso sítio foi o meu mundo por bastante tempo e, devido a isso, inconscientemente, eu tenha escolhido a área de “química de produtos naturais” como meu primeiro contato oficial com a ciência. Observação, coleta e identificação de plantas, nada muito diferente do que eu brincava no sítio.

À minha avó paterna, Vovó Maroquinha (*in memoriam*), cujas histórias falam por si. Embora dispensável sua apresentação em Igarassu-PE, saibam que esta é mais umas daquelas histórias de vida, de luta e que se tornará livro pelas mãos de minha irmã primogênita, Rejane Dias.

Ao meu sogro, José Estevão de Oliveira (Estevão), que é uma representação paterna e amável para mim. À minha sogra, Jalécia Rodrigues, que entende as agruras e felicidades do mundo das ciências exatas e que partilha comigo as peculiaridades de uma infância interiorana e saudosa. Meu amor e meu muito obrigado aos dois.

Aos meus irmãos e irmãs: Rejane Dias, Valdênia Dias, Daniel Dias, Jonas Dias, José Dias (*in memoriam*) e, em especial, a Janeide Dias (*in memoriam*), que nos deixou muito precocemente – minha eterna caçulinha.

Aos meus sobrinhos e sobrinhas, em especial a José Dias (*in memoriam*), nosso Dé, que também está brilhando lá no céu, ao lado de seus avós e tias. Faça bastante bagunça aí, Dé. Anime a todos, meu sobrinho.

Aos amigos da graduação e da pós-graduação em Química e a todos que tive o prazer de encontrar nesta jornada. Muitos momentos de felicidade, apreensão e descontração passamos juntos.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Jefferson Luiz Princival, pelo incentivo e perspicácia em encontrar soluções nos momentos mais oportunos e desesperados.

Aos integrantes do Laboratório de Catálise Orgânica (LCO), em especial: Mariana Falcão (Marocas) e Stephanie Nemésio (Ster), amigas queridas que tornaram menos árdua esta jornada acadêmica; Dyego Maia (Jhow), Jeily Ferreira, Jeisyanne Souza (Jeisy), Alana Bittencourt (Chuchovsk), Jenny Padilla e Thiago Freire.

Aos professores e pesquisadores do dQF, especialmente:

Professor Ricardo Oliveira, sempre disponível e amigoso para esclarecer ideias e sugerir mudanças coerentes;

Professores Rafael C. R. Chagas e José A. F. P. Villar, da UFSJ, pela colaboração neste trabalho, nos experimentos de UV e IV;

Dr. Arthur Maia, pelas colaborações e oportunidades de pesquisa em uma nova área: síntese de semioquímicos;

Dr. Rogério T. Ribeiro e ao mestrando Otávio A. L. Alves, pela colaboração neste trabalho, nos experimentos de voltametria cíclica;

Ao grupo de pesquisa PEB, da UFS, em especial Prof. Dr. Alberto Wisniewski Jr, pela colaboração nas análises e interpretação de LCMS

Ao dQF e aos integrantes da Central Analítica (CA-dQF), sobretudo Eliete de Fátima V. Barros, por inúmeras análises de RMN bem efetuadas, sempre com muito bom humor. Aos trabalhadores do dQF, especialmente o amigo e companheiro de café e discussões futebolísticas, Sr Ademias (Rubronegro!).

Ao CNPq e a CAPES pelo auxílio financeiro e às bolsas concedidas.

Ao INCT/INAMI e FACEPE pelo apoio financeiro aos projetos de pesquisa. E às instituições UFPE e UFSJ, sem as quais este trabalho não seria possível.

“A ciência nos convida a aceitar os fatos, mesmo quando eles não estão de acordo com nossos preconceitos.”

Carl Sagan, em O Mundo Assombrado pelos Demônios (1996)¹

RESUMO

A oxidação químio- e regioseletiva de álcoois primário em aldeído é um processo largamente aplicado em síntese orgânica. Apesar dessa reação ser amplamente empregada, frequentemente, o uso de reagentes tóxicos à base de metais pesados, como o cromo (IV) (PDC, PCC) e o manganês (MnO_2) são usados em excesso. Como alternativa à toxicidade, surgiu o reagente de Dess-Martin (DMP), que demonstra rendimentos elevados, embora seja considerado um reagente de alto custo. Outro fator determinante é a químio e/ou regioseletividade, sobretudo em processos de baixo custo, como o $NaOCl-NaOCl_2$, a lixívia, pois não apresentam bons resultados. Avanços consideráveis neste tema foram alcançados na última década, como por exemplo, a oxidação aeróbica empregando complexos metálicos com sais de cobre (CuX), em conjunto com mediadores radicalares, como o TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-piperidi-1-nil)oxil). Com base nisso, a presente tese tratou do desenvolvimento de um sistema homogêneo, livre de bases e halogênios, para oxidar quimiosseletivamente álcoois primários alílicos, furílicos, acrílicos e heteroarílicos. O sistema aeróbio desenvolvido, operacionalmente simples e fácil de manusear emprega pequenas quantidades de $CuCl_2/TMEDA/TEMPO$ sob condições reacionais suaves para produzir aldeídos em altos rendimentos. Para isso, uma variedade de álcoois primários alílicos, furanílicos, acrílicos, heteroalílicos e alifáticos saturados foi explorada para análise de conversão, rendimento e seletividade do sistema catalítico desenvolvido. Os melhores resultados, com rendimentos isolados entre 74 e 99%, foram encontrados quando o sistema $CuCl_2/TMEDA$ foi empregado em quantidades sub-catalíticas (0,01 mol %) em MeCN, na presença de TEMPO (1-5 mol%). Além disso, uma comparação entre o sistema $Cu/TMEDA$ e um sistema à base de lacase de *Trametes versicolor* (LMS), ambos mediados por TEMPO, foi estabelecida e revelou que o sistema sintético ($Cu/TMEDA$) é capaz de mimetizar o sistema LMS.

Palavras-chave: oxidação aeróbica; compostos de coordenação; cobre; LMS; TEMPO.

ABSTRACT

Oxidation of primary alcohols to the aldehydes is one of the most applied process in organic synthesis. Despite this reaction be widely used, the most applied process to perform this transformation still being the use of toxic reagents based on heavy metals, such as Chromium (IV) (PDC, PCC), and Manganese (MnO_2), which is used in excesso. As an alternative to toxicity, the Dess-Martin reagent (DMP) has emerged, which demonstrates high yields, although it is considered a high-cost reagent. Another determining factor is chemo and/or regio selectivity, where even low-cost processes, such as NaOCl-NaOCl_2 , bleach, do not show good results. In the last past years considerable advances in this area have been achieved, e.g. the aerobic oxidation using copper metal complexes (CuX), together with radical mediators such as TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl-piperidi- 1-nyl) oxy). Based on this, the current thesis describes the developing of a base- and halogen- free homogeneous system aiming to chemoselectively oxidize allyl, furyl, aryl and heteroaryl primary alcohols. The developed easy-to-handle aerobic system uses few amounts of $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$ system under mild reaction conditions to produce aldehydes in high yields. For this, a variety of primary allylic, furanyl, acrylic, heteroallylic and saturated aliphatic alcohols was explored for analysis of conversion, yield and selectivity of the developed catalytic system. The best results, with isolated yields between 74 and 99%, were found when the $\text{CuCl}_2 / \text{TMEDA}$ system was employed in sub-catalytic amounts (0.01 mol%) in MeCN, in the presence of TEMPO (1-5 mol%). Furthermore, a comparison between the Cu/TMEDA system and a system based on laccase of *Trametes versicolor* (LMS), both mediated by TEMPO, showed that the synthetic system (Cu/TMEDA) is able to mimic the LMS system.

Keywords: aerobic oxidation; coordination compounds; copper; LMS; TEMPO.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Aldeídos de origem natural e sintética.....	26
Figura 2 - (A) Representação da estrutura tridimensional da lacase com os domínios coloridos de forma diferente (domínio 1: resíduos 1-173, verde; domínio 2: resíduos 182-340, azul; domínio 3: resíduos 369-501, violeta). Os quatro átomos de cobre são mostrados como esferas laranjas (B); O centro mononuclear T1 está à direita e o centro trinuclear (T2 e T3) está à esquerda (B). Imagens desenhadas por Robalo et al. com o uso de software PyMOL apoiadas pela estrutura depositada no banco de dados de proteínas.....	51
Figura 3 - Representação da lacase (A) e do seu sítio ativo em destaque (B), com identificação dos quatro átomos de cobre organizados em três diferentes grupos (T1, T2 e T3) e seus respectivos resíduos de aminoácidos.....	52
Figura 4 - Ligantes empregados para formação de complexos de cobre.....	59
Figura 5 - Triagem de solventes para solubilização do complexo Cu-TMEDA.....	60
Figura 6 - (A e B) Complexo formado entre CuCl ₂ /phen e (C) CuCl ₂ /TMEDA em acetonitrila.....	61
Figura 7 - (A) Sal CuCl ₂ ; (B) Mistura dos solventes com CuCl ₂ após agitação; Solução CuCl ₂ /TMEDA em acetonitrila (C) e em diclorometano (D).....	61
Figura 8 - Sistema utilizado para oxidação de álcoois em aldeídos com CuCl ₂ /Ligante/TEMPO na presença de O ₂ ou ar atmosférico.....	62
Figura 9 - CuCl ₂ /TMEDA/TEMPO- Oxidação de 1a sob diferentes atmosferas (Ar e O ₂) e solventes.....	67
Figura 10 - Sistema de refluxo empregado na oxidação de 1b com CuCl ₂ /TMEDA	70
Figura 11 - Experimento de Voltametria Cíclica do Complexo CuCl ₂ /TMEDA e do sal CuCl ₂	70
Figura 12 - Voltamograma Cíclico do CuCl ₂ (linha preta) e CuCl ₂ /TMEDA (linha vermelha) em MeCN.....	71
Figura 13 - Ligantes empregados na formação de complexos de cobre (CuLn).....	72
Figura 14 - Espectros de IV do CuCl ₂ /TMEDA em MeCN e DCM.....	73
Figura 15 - Análises de UV do TEMPO (i), do complexo em DCM e MeCN (ii) da reação do álcool benzílico na presença de TEMPO (iv) e na ausência TEMPO (iii).....	74

Figura 16 - Solução de CuCl ₂ /TMEDA em MeCN e em DCM (tubo da esquerda após 30 s de borbulhamento, tubo da direita sem borbulhamento).....	74
Figura 17 - Espectros de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz, ppm) do álcool (1b) e aldeído (2b).	77
Figura 18 - Espectros de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz, ppm) do álcool (1b) e aldeído (2b)	78
Figura 19 - álcoois (1a-1z) obtidos por meio de reação de redução de aldeídos (1a-1s) e cetonas (1t-1u).....	79
Figura 20 - Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 75Hz, ppm) do álcool (1B) e do ácido oléico (3B)	80
Figura 21 - Álcoois (1A-G) obtidos por meio de reação de redução de ácidos carboxílicos (3A-G) e ésteres (4H-4J).	81
Figura 22 - Acompanhamento da oxidação do geraniol via GC-FID. Cromatogramas: A) padrão citral (Tempo de retenção: 7,4 e 7,7min); B) padrão TEMPO (t.r =6,2min); C) 30 min de reação, geraniol (t.r = 3,8 min) D) 120 min de reação E) mais que 120 min de reação	83
Figura 23 - Acompanhamento da oxidação do geraniol via GC-FID. Cromatograma de 120 min de reação.	84
Figura 24 - Sistema para filtração da reação: (A) coluna com sílica (B) mistura reacional vertida na coluna (C e D) coluna após lavagem com solvente.	84
Figura 25 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) do geranial e neral (2x) em 2h de reação.	85
Figura 26 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) do geranial e neral (2x) após 2h de reação.....	85
Figura 27 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , ppm) da mistura geranial/neral (94:6 (E/Z)).....	86
Figura 28 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , ppm) da mistura geranial/neral (76:24 (E/Z)).....	87
Figura 29 - Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do geraniol (marrom) e do geranial (azul).....	87
Figura 30 - (A) Cromatograma da mistura geranial/neral (94:6 (E/Z)); Espectros de GCMS da (B) espécie derivada do TEMPO; (C) do neral (D) do geranial.	88
Figura 31 - Cálculo do Fator-E na oxidação do geraniol (1x) em geranial (2x)	89
Figura 32 - Cálculo do Fator-E da oxidação do geraniol (1x) usando DMP.....	90

Figura 33 - Comparação de métodos de oxidação de álcoois primários em aldeídos. ...	91
Figura 34 - Solução 0,1 M (DCM) de CuCl ₂ /TMEDA na proporção 1:2 (A) e 1:1 (B) e em diferentes concentrações (C).....	98
Figura 35 - Substratos transformados pelo sistema Cu/TMEDA/TEMPO	99
Figura 36 - Estruturas dos inibidores sintéticos da farnesiltransferase empregando-se o aldeído (1P).....	101
Figura 37 - Estrutura do sítio ativo da galactose oxidase	107
Figura 38 - Substratos que não foram transformados pelo sistema Cu/TMEDA/TEMPO	109
Figura 39 - Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do citronelal (superior) e citronelol (inferior).....	110
Figura 40 - CCD comparativa dos métodos: (i) Cu/TMEDA/TEMPO; (ii) Danieli <i>et al.</i> (2004); (iii) Straub (1991); (iv) Giacomeli <i>et al.</i> (2001); (v) Liang <i>et al.</i> (2005).....	111
Figura 41 - Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do éster do citronelol (23e)	113
Figura 42 - Oxidação do citronelol e do éster (23e) com o sistema com sistema NaNO ₂ /TEMPO (v)	113
Figura 43 - Substratos transformados pelo sistema Cu/TEMEDA/TEMPO.....	114
Figura 44 - Acompanhamento da reação de acoplamento do fenil acetileno promovida pelo sistema Cu/TMEDA/TEMPO.....	115
Figura 45 - Complexo CuCl ₂ /TMEDA em (A) acetonitrila, (B) etanol e (C) sólido observado no sistema em etanol.	119
Figura 46 - Acompanhamento da evolução temporal da oxidação do álcool (10) via RMN ¹ H (200 MHz)	125
Figura 47 - Espectros de Massas por inserção direta (LCMS) do complexo em MeCN, DCM e EtOH.	126
Figura 48 - Espectro de massas por inserção direta (LCMS) do complexo Cu/TMEDA em MeCN.....	127
Figura 49 - Imagem dos besouros <i>Cyclocephalini</i> no processo de polinização das plantas da família Araceae, em (A) <i>Philodendron acutatum</i> e (B) <i>Taccarum ulei</i> ; odor floral ((S)-24c-m)	135
Figura 50 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 24d	139
Figura 51 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 24d	139
Figura 52 - Reação de redução com LiAlH ₄ e monitoramento via CCD.	140

Figura 53 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) do diol (24a) e ácido (24d).....	141
Figura 54 - Sistema de oxidação do diol (24a) com lacase/TEMPO.....	145
Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do álcool cinâmico ...	184
Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz, ppm) do álcool cinâmico	184
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do cinamaldeído	185
Figura 58 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz, ppm) do cinamaldeído	185
Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 1b	186
Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 1b	186
Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 2b	187
Figura 62 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz, ppm) do composto 2b	187
Figura 63 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 14a	188
Figura 64 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz, ppm) do composto 14a	188
Figura 65 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 14b	189
Figura 66 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 14b	189
Figura 67 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 15a	190
Figura 68 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 15a	190
Figura 69 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 15b	191
Figura 70 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 15b	191
Figura 71 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 3a	192
Figura 72 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 3a	192
Figura 73 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 3b	193
Figura 74 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 3b	193
Figura 75 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 11b	194
Figura 76 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 11b	194
Figura 77 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 11a	195
Figura 78 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 11a	195
Figura 79 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 5a	196
Figura 80 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 5a	196
Figura 81 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 5b	197
Figura 82 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 5b	197
Figura 83 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 6a	198
Figura 84 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 6a	198
Figura 85 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 4b	199
Figura 86 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 4b	199

Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 4a	200
Figura 88 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 4a	200
Figura 89 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 10a	201
Figura 90 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 10a	201
Figura 91 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 10b	202
Figura 92 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 10b	202
Figura 93 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 5b	203
Figura 94 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 5b	203
Figura 95 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 30b	204
Figura 96 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 30b	204
Figura 97 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 12b	205
Figura 98 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 12b	205
Figura 99 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 13b	206
Figura 100 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 13b	206
Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 2b	207
Figura 102 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 2b	207
Figura 103 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 2a	208
Figura 104 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 2a	208
Figura 105 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 18b	209
Figura 106 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 18b	209
Figura 107 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 18a	210
Figura 108 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 18a	210
Figura 109 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 27b	211
Figura 110 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 27b	211
Figura 111 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 31a	212
Figura 112 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 31a	212
Figura 113 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 22b	213
Figura 114 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 22b	213
Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 22a	214
Figura 116 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 22a	214
Figura 117 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 25d	215
Figura 118 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 25d	215
Figura 119 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 25a	216
Figura 120 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 25a	216

Figura 121 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 23a	217
Figura 122 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 23a	217
Figura 123 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 37a	218
Figura 124 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 37a	218
Figura 125 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 37d	219
Figura 126 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 37d	219
Figura 127 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 33a	220
Figura 128 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 33a	220
Figura 129 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 33e	221
Figura 130 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 33e	221
Figura 131 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 23b	222
Figura 132 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 23b	222
Figura 133 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto p-Clorobenzaldeído	223
Figura 134 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto p-Bromobenzaldeído	223
Figura 135 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto p-Metoxibenzaldeído	224
Figura 136 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto m-Metoxibenzaldeído	224
Figura 137 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto 3-Fenoxibenzaldeído	225
Figura 138 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto 3-Benziloxibenzaldeído	225
Figura 139 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto piperonal	226
Figura 140 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto 3,4,5-trimetoxibenzaldeído	226
Figura 141 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto (E)-4-hidroxi-pent-2-enal	227
Figura 142 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto (E)-4-hidroxi-pent-2-enal	227
Figura 143 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto (E)-4-hidroxi-pent-2-enal	228

Figura 144 - LCMS do complexo mais solvente e/ou TEMPO e/ou álcool benzílico .	229
Figura 145 - Espectros de IV do complexo em DCM e MeCN	230

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese da Vanilina a partir do fenol empregando-se o processo da Rhodia®.....	27
Esquema 2 - Esquema de aplicações do p-Clorobenzaldeído na indústria química de agrotóxicos (direita) e na farmoquímica (esquerda).	28
Esquema 3 - Oxidação de álcool primário com PCC e/ou PDC.	29
Esquema 4 - Oxidação de álcool primário em aldeído com DMP.	30
Esquema 5 - Preparação de aldeído/cetona pelo método de Swern.	31
Esquema 6 – Regente TEMPO, sua forma reduzida (4) e oxidada (3).	32
Esquema 7 - Processo industrial para produção do TEMPOL e do TEMPO.....	32
Esquema 8 - Estrutura de radicais nitroxilas estáveis conjugados, não conjugados e poliméricos.....	33
Esquema 9 - Presença de hidrogênios α ao nitrogênio (5) gera a hidroxilamina (6) e espécie N-óxido instável (7)	34
Esquema 10 - Síntese e emprego de TEMPO a partir de amina N,N-disubstituída e MCPBA.....	35
Esquema 11 - Esquema geral para oxidação de álcoois usando TEMPO catalítico.....	36
Esquema 12 - Propostas mecanísticas descritas na literatura	37
Esquema 13 - Intermediários prováveis na oxidação com o TEMPO.....	37
Esquema 14 - Seletividade das reações de oxidação com TEMPO de álcoois primários e secundários em meio ácido e alcalino.....	38
Esquema 15 - Mecanismo de ação catalítica do TEMPO proposto Thomas S. Straub (1991).....	39
Esquema 16 - Oxidação de álcoois em presença do TEMPO, NaClO e NaClO ₂	40
Esquema 17 - Oxidação de álcoois na presença de TEMPO e TCCA	41
Esquema 18 - Complexo de ósmio [OsHCl(CO)(PiPr ₃) ₂] empregado como catalisador em reações de oxidação de álcoois benzílico à aldeídos.....	42
Esquema 19 - Primeiros trabalhos empregando-se Cu para oxidação de álcoois	43
Esquema 20 - Regeneração do HO-TEMPO no sistema catalítico de Semmelhack (1984).....	46
Esquema 21 - Mecanismo de ação do TEMPO, na presença de Cu(II) e O ₂	46
Esquema 22 - Resumo dos sistemas catalíticos modernos de Cu e Pd/Ru a base de R-TEMPO	49

Esquema 23 - Oxidação das subunidades fenólicas da lignina por uma lacase. A oxidação do substrato é uma reação, que produz um radical que é instável e pode formar compostos carbonílicos C α , quebra de ligação aril-álquil ou acoplamento de radicais.....	54
Esquema 24 - Ciclo catalítico envolvendo a lacase/substrato em que: (a) Oxidação direta do substrato; (b) Oxidação do substrato na presença de mediador; (c) Regeneração do cofator em biotransformações multienzimáticas.....	54
Esquema 25 - Emprego do LMS na síntese do alcalóide (+)-Aloperina.....	55
Esquema 26 - Formação do trímico do sesamol na presença de lacase e oxigênio.	56
Esquema 27 - Mecanismo plausível para a oxidação aeróbica catalítica de álcoois em MeCN.....	65
Esquema 28 - Reação de redução de aldeídos/cetonas com NaBH ₄	76
Esquema 29 - Reação de redução de ésteres/ácidos carboxílicos à álcoois com LiAlH ₄ 80	
Esquema 30 - Oxidação do geraniol (1x) empregando o sistema CuCl ₂ /TMEDA/TEMPO.....	82
Esquema 31 - Sistema para oxidação de álcoois (1a-p) em aldeídos (2a-p)	92
Esquema 32 - Adaptação de Zhao et al. (1999) do procedimento de Anelli et al. (1987) para oxidação de álcoois em ácidos carboxílicos	95
Esquema 33 - Oxidação aeróbia seletiva de álcoois primários (alil, furil, aril e heteroaril, ver Tabela 8) com o sistema catalítico CuCl ₂ /TMEDA/TEMPO.....	97
Esquema 34 - Oxidação de aldeídos com CuO em meio básico e aquecimento de Sha <i>et al.</i> (2008).....	98
Esquema 35 - Aplicações de benzaldeídos para-substituídos na preparação de blocos de construção/precursores na indústria farmoquímica, como exemplo da (-)-Paroxetina.	100
Esquema 36 - Modelo da reação de condensação de Claisen-Schmidt para produção de alcanonas α,α -bis-substituídas.	102
Esquema 37 - Síntese de Calconas (3a-k) a partir da reação de Claisen-Schmidt	102
Esquema 38 - Esquema da Síntese total da (-)-Colchicina e derivados realizado por Banwell em 1996.	103
Esquema 39 - Mecanismo proposto para o sistema catalítico Ru/TEMPO na oxidação aeróbica de álcoois	104
Esquema 40 - Síntese da Vanilina empregando-se o processo de Fang et al. (2020) ..	104
Esquema 41 - Reação de polimerização via lacase/TEMPO.....	106

Esquema 42 - Polimerização oxidativa do DMP em meio básico usando catalisador Cu/bis(tacnta).	107
Esquema 43 - Comparativo de metodologias na oxidação do citronelol em citronelal	111
Esquema 44 - esterificação do citronelol a partir da CAL-B e acetato de vinila	112
Esquema 45 - Reação de acoplamento de álcoois propargílicos promovida pelo sistema Cu/TMEDA	114
Esquema 46 - Adição de TEMPO à álcoois propargílicos	115
Esquema 47 - Reação de lactonização dos substratos dióis do tipo 1J	116
Esquema 48 - Reação de oxidação dos substratos dióis alílicos do tipo 1v.....	117
Esquema 49 - Determinação dos valores de pKa's dos hidrogênios ácidos de álcoois (8 e 9).....	117
Esquema 50 - Metodologia de Sheldon et al. (2003) na oxidação do geraniol a geranial	122
Esquema 51 - Modelo de oxidação alílica proposto por Koskinen et al. (2009).....	122
Esquema 52 - Metodologia de Rothenberg et al. (2016) na oxidação de álcoois	124
Esquema 53 - Síntese de hidroxialdeídos alílicos a partir da oxidação de dióis alílicos promovida por LMS.....	128
Esquema 54 - hidroxialdeídos (2a-d) obtidos a partir do sistema LMS	129
Esquema 55 - Impedimento estérico dos substratos submetidos ao sistema LMS.....	129
Esquema 56 - Síntese de inonas a partir de substratos carbinólicos propargílicos.....	130
Esquema 57 - Oxidação quimioenzimática de inóis à inonas com lacase/TEMPO	130
Esquema 58 - Mecanismo proposto para oxidação de álcoois pelo sistema LMS de Vries et al. (2010)	133
Esquema 59 - Esquema retrossintético para a síntese da aciloína (S)-24c.....	136
Esquema 60 - Reação de diazotação para conversão da L-leucina em α -hidroxi-ácido (24d).....	137
Esquema 61 - Formação do anidrido nitroso a partir do NaNO ₂ e HCl (1M).....	137
Esquema 62 - Formação do α -hidróxi-ácido 24d; Liberação de NO ₂ (B).....	138
Esquema 63 - Reação de redução do ácido (24d) com LiAlH ₄	140
Esquema 64 - Oxidação do 1,2-diol (24a) à isobutil-glioxal (24cc)	141
Esquema 65- Reação de oxidação do 1,2-diol (24a) com o sistema Cu/TMEDA/TEMPO	142
Esquema 66 - Oxidação do diol (24a) empregando-se lixívia	142

Esquema 67 - Oxidação por lixívia do diol (24a) leva à formação do hidroxi-ácido (24d)	143
Esquema 68 - Oxidação do diol (24a) com catalisador de CuSO ₄ /phen/NMI/TEMPO	143
Esquema 69 - Mecanismo proposto para oxidação de álcoois com o sistema Cu(OTf) ₂ /Bipy/NMI mediado por TEMPO.....	144
Esquema 70 - Oxidação do diol (24a) com lacase/TEMPO/O ₂	145
Esquema 71 - Sistema de oxidação do diol (24a) com NaNO ₂ /TEMPO	146
Esquema 72 - Mecanismo proposto para oxidação de álcoois com o sistema NaNO ₂ /TEMPO	146

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Metodologia desenvolvida por Riviere e Jallabert (1977) para oxidação de álcoois	44
Tabela 2 - Triagem de ligantes na metodologia de Riviere e Jallaber (1980); Oxidação do álcool cinâmico a aldeído cinâmico e influência dos ligantes (L).	45
Tabela 3 - Sistema catalítico homogêneo versus heterogêneo.	57
Tabela 4 - Efeito do solvente na solubilidade do complexo CuCl ₂ /TMEDA.....	63
Tabela 5 - Influência do ligante na oxidação do composto 1a	64
Tabela 6 - Efeito da concentração de CuCl ₂ /TMEDA na oxidação de 1a	68
Tabela 7 - Efeito da presença de base na oxidação de 1b	69
Tabela 8 - Oxidação dos álcoois (1a-p) com o sistema CuCl ₂ /TMEDA/TEMPO	93
Tabela 9 - Comparação da performance catalítica entre o sistema Fang versus CuCl ₂ /TMEDA/TEMPO	105
Tabela 10 - Substratos empregados para verificação da influência de insaturações na atividade catalítica.....	108
Tabela 11 - Influência do solvente no sistema CuCl ₂ /TMEDA na oxidação do álcool 2-metoxibenzilo (1c)	120
Tabela 12 - Oxidação dos álcoois (1a-x) com o sistema CuCl ₂ /TMEDA/TEMPO em etanol.....	121
Tabela 13 - Comparação do sistema (i) Cu/TMEDA/TEMPO e (ii) LMS (lacase/TEMPO/Tampão)	132
Tabela 14 - Dados analíticos dos compostos sintetizados: aldeídos, álcoois, ácidos carboxílicos, ésteres e cetonas.	156

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-MEI	- 4-metilimidazol
ABNO	- N-oxil-9-Azabicyclo[3.3.1]nonano
AcOet	- Acetato de Etila
Ale	- Alanina
Arg	- Argina
Asn	- Asparagina
Asp	- Ácido Aspártico
Asp	- Aspartato
AZADO	- N-oxil-2-Azaadamantano
Bpy	- Bipyridina
c	- Conversão
CAL-B	- <i>Candida antarctica</i> lipase-B
Cys	- Cisteína
d	- Duplete
DBU	- 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
DCM	- Diclorometano
dd	- Duplo duplete
ddt	- Duplo duplo triplete
DMAP	- Dimetil amino piridina
DMF	- Dimetilformamida
DMSO	- Dimetilsulfóxido
DtBN	- Di-terc-butil nitróxido
E	- Razão enantiomérica
e.e.	- Excesso enantiomérico
Fen	- Fenilalanina
GC	- Cromatógrafo gasoso
GCMS	- Cromatógrafo gasoso-Espectrômetro de Massas
Gli	- Glicina
Gln	- Glutamina
Gln	- Glutamina
Glu	- Ácido Glutâmico
Hex	- <i>n</i> -Hexano
His	- Histidina
Hz	- Hertz
Ile	- Isoleucina
IV	- Infravermelho
J	- Constante de acoplamento
LCMS	- Cromatógrafo Líquido-Espectrômetro de Massas
Leu	- Leucina
Lis	- Lisina
LMS	- Sistema mediado por lacase
m	- Multiplete
MCOs	- Multicobres oxidases
mCPBA	- Ácido metacloroperbenzóico

MeCN	- Acetonitrila
Met	- Metionina
NHPI	- N-Hidroxiftalimida
phen	- 1,10-fenantrolina
PINO	- N-oxil-ftalimida
ppm	- Parte por milhão
Pro	- Prolina
<i>qt</i>	- Quadrupletto
<i>quint.</i>	- Quintupletto
RCE	- Resolução cinética enzimática
RMN ¹³ C	- Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RNA	- Ácido ribonucléico
<i>s</i>	- Simpleto
Ser	- Serina
SINO	- N-oxil-ftalimida derivado
SPP	- Lipase A2 Ae 011
<i>t</i>	- Tripleto
tBuOK	- Terbutóxido de potássio
TEMPO	- N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TEMPOL	- 4-Hidroxi-N-oxil-2,2,6,6- tetrametilpiperidina
THF	- Tetraidrofurano
Thr	- Teorina
Tir	- Tirosina
TMEDA	- N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina
TNC	- Cluster trinuclear
Tre	- Treonina
Trip	- Triptofano
<i>tt</i>	- Tripleto de tripleto
Val	- Valina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	26
1.1	METODOLOGIAS CONVENCIONAIS DE OXIDAÇÃO DE ÁLCOOL	29
1.2	METODOLOGIAS ATUAIS E CONDIÇÕES MAIS BRANDAS NA OXIDAÇÃO DE ÁLCOOIS À ALDEÍDOS.....	31
1.2.1	Reagente TEMPO (<i>N</i>-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina)	31
1.2.2	Emprego do TEMPO como catalisador em reações de oxidação	35
1.2.3	Mecanismos de atuação do TEMPO	36
1.2.4	Principais re-oxidantes empregados nas reações catalisadas com TEMPO	38
1.3	REVISÃO METODOLÓGICA DE METAIS DE TRANSIÇÃO DE ALTA VALÊNCIA UTILIZADOS COMO REOXIDANTES NA OXIDAÇÃO SELETIVAS DE ÁLCOOIS	41
1.3.1	Sais de cobre como catalisadores na oxidação de álcoois a aldeídos	43
1.3.2	Sais de Cobre como catalisadores na oxidação seletivas de álcoois a aldeídos na presença de TEMPO e derivados	45
1.3.3	Lacases empregada em sistemas de oxidação	50
1.3.3.1	Características estruturais e bioquímicas.....	50
1.3.3.2	Mecanismo de catálise e emprego em síntese orgânica	52
2	OBJETIVOS	58
2.1	OBJETIVO GERAL.....	58
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	58
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	59
3.1	PREPARO, CARACTERIZAÇÃO E UTILIZAÇÃO DO COMPLEXO	59
3.1.1	Síntese	61
3.1.2	Emprego do complexo CuCl₂/TMEDA como catalisador em sistemas de oxidação de álcoois	62

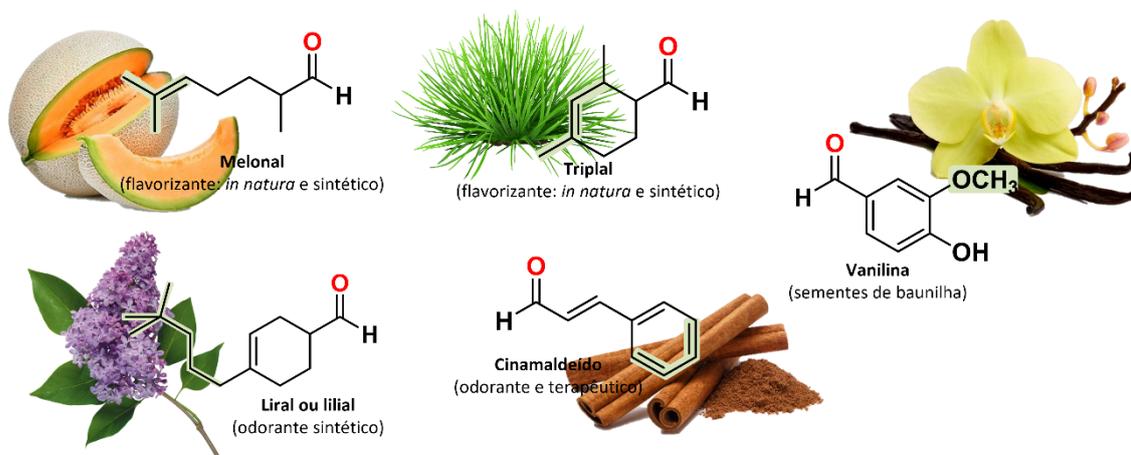
3.2	AQUISIÇÃO DE SUBSTRATOS PARA FORMAÇÃO DA BIBLIOTECA DE COMPOSTOS	75
3.2.1	Obtenção de álcoois a partir da redução cetonas e aldeídos com NaBH₄.....	76
3.2.2	Obtenção de álcoois a partir da redução de ésteres e ácidos carboxílicos com LiAlH₄.....	79
3.3	AVALIAÇÃO DO SISTEMA CATALÍTICO CUCL ₂ /TMEDA	81
3.3.1	Oxidação do geraniol (1x) : Andamento da reação, elucidação estrutural e determinação da conversão, rendimentos e cálculos do TON/TOF e Fator-E	82
3.3.1.1	Cálculos de TON/TOF e do Fator-e para oxidação do geraniol (1x) com o sistema CuCl ₂ /TMEDA/TEMPO	89
3.3.2	Avaliação do sistema catalítico CuCl₂/TMEDA frente à biblioteca de substratos	92
3.3.3	Observações acerca do sistema catalítico Cu/TMEDA/TEMPO	97
3.4	EMPREGO DO SISTEMA CU/TMEDA/TEMPO USANDO ÁLCOOIS COMO SOLVENTE.....	117
3.5	COMPARAÇÃO ENTRE AS METODOLOGIAS Cu/TMEDA E LACASE/TEMPO (LMS) NA OXIDAÇÃO DE ÁLCOOIS.....	128
3.5.1	Uma abordagem para disciplinas experimentais de graduação: Comparação entre as metodologias Cu/TMEDA e LMS, mediadas por TEMPO, na oxidação de álcoois	134
3.6	APLICAÇÃO DO SISTEMA CATALÍTICO NA SÍNTESE DE UM FEROMÔNIO.....	135
3.6.1	Síntese do α-hidroxi-ácido (24d).....	137
3.6.2	Síntese do (S)-4-metil-pentano-1,2-diol (24a).....	140
3.6.3	Síntese do 4-metil-2-oxopentanal (24cc)	141
3.6.3.1	Síntese do 24cc empregando NaClO/TEMPO/KBr	142
3.6.3.2	Síntese do 24cc empregando CuSO ₄ /phen/NMI/TEMPO.....	143
3.6.3.3	Síntese do 24cc empregando lacase/TEMPO	144

3.6.3.4	Síntese do 24cc empregando o sistema NaNO ₂ /TEMPO.....	145
4	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	147
4.1	EQUIPAMENTOS E ANÁLISES DE DADOS	147
4.2	MATERIAIS, SOLVENTES E REAGENTES UTILIZADOS	148
4.2.1	Reveladores utilizados em análise via CCD:	148
4.3	SÍNTESE DA BIBLIOTECA DE COMPOSTOS	150
4.3.1	Sistema geral para redução de aldeídos à álcoois com NaBH₄	150
4.3.2	Sistema geral para redução de ácidos carboxílicos e ésteres à álcoois com LiAlH₄	151
4.4	PROCEDIMENTO GERAL PARA OXIDAÇÃO COM O SISTEMA LACASE/TEMPO	151
4.5	PROCEDIMENTO GERAL PARA OXIDAÇÃO COM O CuCl ₂ /TMEDA/TEMPO.....	152
4.6	PROCEDIMENTO GERAL PARA OXIDAÇÃO COM O Cu/TMEDA/TEMPO EM EtOH.....	152
4.7	PROCEDIMENTO GERAL PARA OXIDAÇÃO COM CuSO ₄ /phen/NMI/TEMPO	153
4.8	OXIDAÇÃO COM ÁGUA SANITÁRIA (LIXÍVIA).....	154
4.9	OXIDAÇÃO COM TCCA/TEMPO	154
4.10	OXIDAÇÃO COM NaNO ₂ E ANIDRIDO ACÉTICO	154
4.11	ESTERIFICAÇÃO DO CITRONELOL (23A).....	155
5	CONCLUSÃO	163
	REFERÊNCIAS	164
	APÊNDICE	184

1 INTRODUÇÃO

Aldeídos são responsáveis por diversos odores e sabores no nosso dia a dia, não à toa, essas propriedades e características fazem com que essa classe seja empregada como: óleos essenciais (triplal);² sabonetes; água de toilette; loções pós-barba e desodorantes; flavorizantes (melonal³, cinamaldeído⁴ e vanilina⁵⁻⁷); perfumes⁸ e calmantes naturais (liral)^{9,10} (Figura 1).

Figura 1 - Aldeídos de origem natural e sintética.



Fonte: Autor (2022)

Além dos aldeídos, as cetonas também apresentam características organolépticas igualmente desejáveis.⁸ Muitos compostos biológicos importantes também exibem a porção carbonila,¹¹ incluindo a progesterona e a testosterona, os hormônios sexuais femininos e masculinos. Aldeídos e cetonas simples são industrialmente importantes, por exemplo: formaldeído usado como conservante em algumas formulações de vacinas, enquanto acetona é usada como solvente e é comumente aplicada na limpeza de superfícies e assepsia/autoclave de equipamentos cirúrgicos.

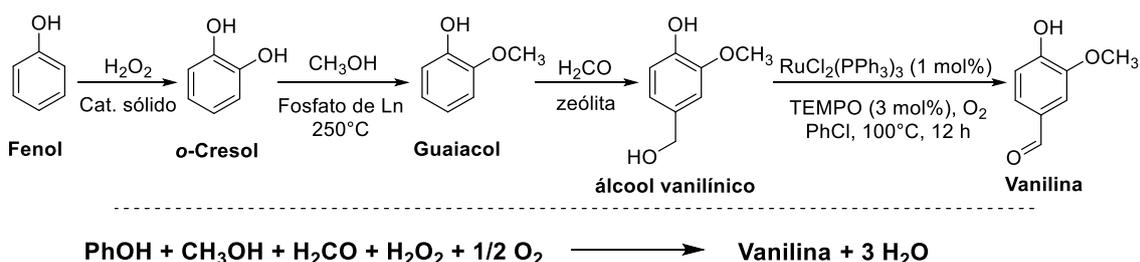
O Flavorizante baunilha (vanilina) (Figura 1), teve uma produção mundial superior a 10.000 toneladas no ano de 2018, com um preço flutuante de US\$ 4000,0 por quilo (ano de 2005) para US\$ 500,0 por quilo (ano de 2010).¹² O maior produtor de baunilha é o país Madagascar com 2,92 toneladas por ano, seguido por Indonésia (2,30 t/a), China (0,88 t/a), México (0,51 t/a) e Papua Nova Guiné (0,50 t/a).¹³ A baunilha é o segundo condimento mais caro depois do açafrão, sendo amplamente utilizada na panificação e culinária comercial/doméstica, na produção de perfumes e na aromaterapia.

No entanto, a produção de baunilha ainda ocorre, majoritariamente, de maneira artesanal, ou seja, a partir do extrato das vagens da planta (baunilha natural), principalmente das vagens da espécie mexicana *V. planifolia*.^{12,13} O processo de obtenção da baunilha é secular e, ainda hoje, dar-se por: coleta do material, secagem ao sol e, por fim, extração dos componentes. O extrato de vagem é uma mistura complexa de centenas de compostos diferentes, incluindo, além da vanilina, os seguintes compostos: acetaldeído, furfural, 4-hidroxibenzaldeído, eugenol, cinamato de metila, ácido acético, ácido hexanóico e ácido isobutírico.¹³

O composto químico vanilina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído), quando puro, é um sólido branco amarelado em forma de agulhas e é o principal contribuinte para o sabor e aroma característicos da baunilha.¹⁴ A essência sintética consiste em uma solução de vanilina em etanol. A vanilina foi isolada pela primeira vez das vagens de baunilha por Gobley em 1858.¹⁵ Em 1874, foi obtido a partir de glicosídeos da seiva do pinheiro, causando temporariamente uma depressão na indústria da baunilha natural.¹⁵

Um elegante exemplo do que pode ser alcançado pela aplicação de síntese orgânica (catálise heterogênea) à produção de produtos químicos finos, como a produção do flavorizante baunilha, é fornecido pela Rhodia®.¹⁶ O processo envolve quatro etapas catalíticas, todas empregando-se um catalisador sólido heterogêneo, a partir do fenol (Esquema 1).

Esquema 1 - Síntese da Vanilina a partir do fenol empregando-se o processo da Rhodia®



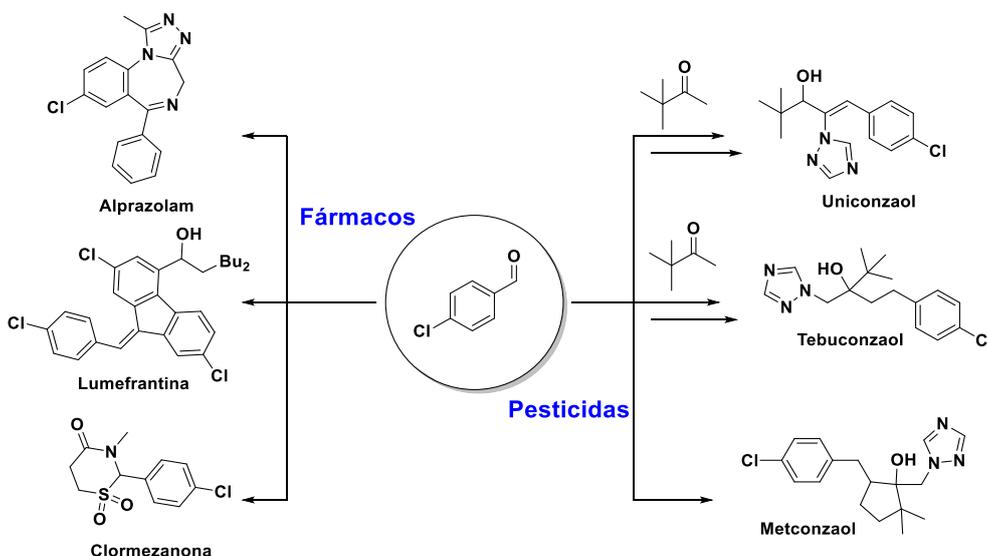
Fonte: Adaptado a partir de Roger Sheldon (2001)¹⁷

A primeira etapa consiste na hidroxilação do anel aromático com H_2O_2 sobre um catalisador sólido, seguida por ortometilação, em fase gasosa, com metanol e hidroximetilação catalisada por zeólita. E, finalmente, a oxidação do álcool benzílico a partir do catalisador de metal nobre suportado. Como visto no esquema 1 Esquema 39, o único coproduto é a água (3 mol de água por mol de vanilina). Este processo é evidentemente superior aos processos existentes para produção de vanilina, tanto do

ponto de vista econômico quanto ambiental. É realmente um exemplo de elegância e precisão em síntese orgânica. A vanilina pode ser facilmente sintetizada a partir de várias matérias-primas, mas a maioria da vanilina de qualidade alimentar (> 99% pura) é feita a partir de guaiacol em substituição ao fenol, que é tóxico.¹⁴ Entretanto, a utilização de metais nobres (Rutênio) eleva o custo da síntese, mesmo quando empregados em quantidades catalíticas e, sobretudo, quando a síntese é da ordem de toneladas/ano.

Outro bom exemplo da aplicabilidade de aldeídos, sobretudo aldeídos benzílicos, é o p-clorobenzaldeído (pCB) que pode ser empregado como material de partida dos fungicidas¹⁸ tebuconazol, uniconazol, metconazol (reguladores de crescimento das plantas) e Clorfenapir, além de ser empregado na rota de fármacos, tais como: Cloromezanona (ansiolítico),¹⁹ Lumefrantina (anti-malárico)^{20,21} e Alprazolam (agorafobia e ansiedade).²²

Esquema 2 - Esquema de aplicações do p-Clorobenzaldeído na indústria química de agrotóxicos (direita) e na farmoquímica (esquerda).



Fonte: Autor (2021)

Além dessas aplicações, o p-clorobenzaldeído também é empregado na indústria de corantes e de branqueadores ópticos.²³ Essa alta aplicabilidade, fez com que a produção do pCB ultrapassasse as 11 toneladas em 2015, num mercado de mais de 290 milhões de dólares.²⁴

Como visto até aqui, aldeídos e cetonas também são usados como blocos de construção na síntese de compostos comercialmente importantes, incluindo produtos

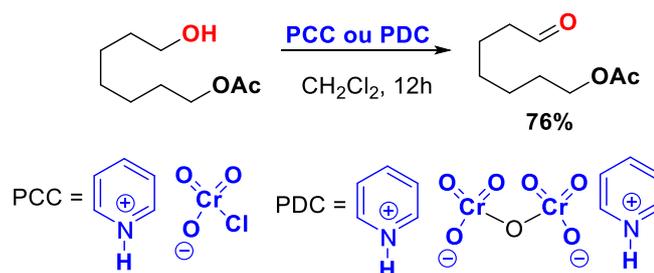
farmacêuticos (Esquema 2), além de setores da indústria da perfumaria, alimentícia, cosmética e agrícola.²⁵ Devido à reatividade versátil do grupo carbonila, aldeídos e cetonas ocupam um papel central na química orgânica, uma vez que esses compostos reagem com uma grande variedade de nucleófilos, oferecendo uma ampla gama de produtos possíveis.

Diante disso, a síntese de aldeídos e cetonas geram demandas ambientais e econômicas para o desenvolvimento de sistemas eficientes, de baixo custo e seletivos para a oxidação de álcoois em seus respectivos compostos carbonílicos. Diversos reagentes e metodologias são capazes de realizar estas transformações, tais como: óxidos à base cromo (VI)²⁶ e manganês,²⁷ permanganato de potássio (KMnO₄),²⁷ isopropóxido de alumínio (oxidação de Oppenauer)²⁸ dentre outros. A próxima seção tratará das metodologias convencionais de oxidação de álcoois em aldeídos.

1.1 METODOLOGIAS CONVENCIONAIS DE OXIDAÇÃO DE ÁLCOOL

Uma metodologia tradicional para oxidação de álcoois é à base de cromo (IV) que, embora apresente bons rendimentos e seja amplamente conhecida, tende a ser substituída, devido à toxicidade das espécies hexavalentes de cromo (VI). Apesar disto, trabalhos recentes, como o de Majidi M. Heravi *et al.* (2015)²⁹ ainda fazem uso deste reagente (Esquema 3).

Esquema 3 - Oxidação de álcool primário com PCC e/ou PDC.



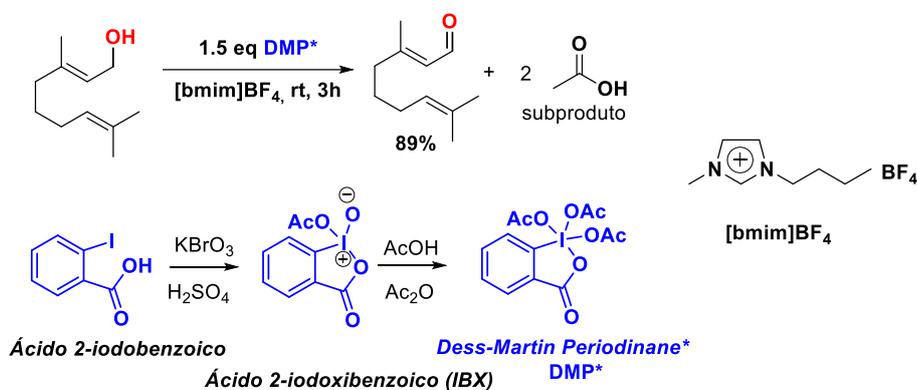
Fonte: Autor (2021)

Contudo, estes reagentes não apresentam, de forma conjunta, bons rendimentos, ou conversões, ou seletividade e/ou condições reacionais brandas. O PCC (clorocromato de piridínio) e o PDC (dicromato de piridínio ou reagente de Conforth³⁰), por exemplo, promoverão a oxidação de álcoois primários e secundários presentes na molécula.³¹ Alguns reagentes, nesse sentido, foram desenvolvidos para melhoria de uma ou mais

dessas características, como no caso dos pesquisadores D. B. Dess e J. C. Martin, que em 1983 desenvolveram o reagente de Dess-Martin³² (periodinana de Dess-Martin ou DMP), o qual proporciona um bom rendimento na conversão de álcool primário em aldeído³³ e secundários à cetonas³⁴ e surgiu como alternativa ao PCC, que é tóxico.³⁵

Embora o uso de iodo hipervalente possa ser perigoso e, por isso, requerer cautela, pois o composto é explosivo³⁶ quando atritado e/ou aquecido,³⁷ o surgimento do DMP foi um avanço considerável, devido à seletividade, toxicidade e rendimento para a transformação de álcoois em aldeídos e cetonas, como no trabalho de Yadav *et al.* (2004)³⁴ (Esquema 4).

Esquema 4 - Oxidação de álcool primário em aldeído com DMP.



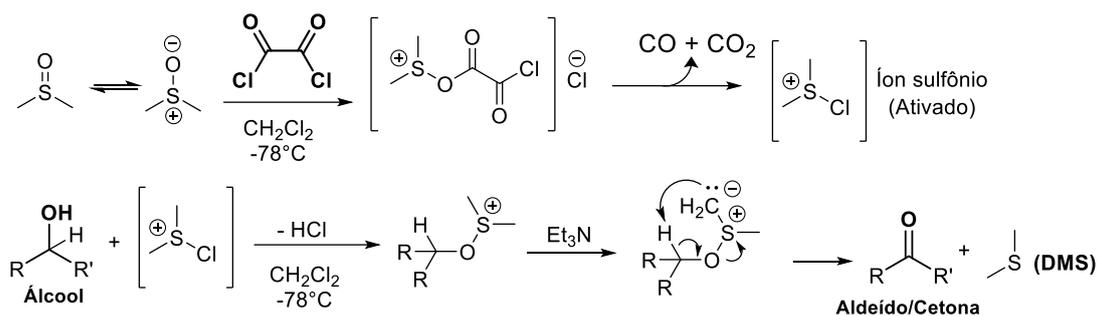
Fonte: Autor (2021)

Além do risco inerente ao seu uso, outro problema recorrente na aplicação do DMP é a geração de subprodutos em quantidades equimolares³⁸ aos reagentes e, por este motivo, sua aplicação em larga escala é prejudicada, além do seu elevado custo comercial, como verificado em Sigma Aldrich®, na qual 50g de DMP custam R\$ 5.993,00¹.³⁹

Outra metodologia oxidativa que tem alta seletividade e bons rendimentos é a conhecida “Oxidação de Swern”, à base de dimetilsulfóxido (DMSO),⁴⁰ como descrito no Esquema 5.

¹ 50 g de DMP (274623-50G, 97% de pureza) custam R\$ 5.993,00 (07 de fevereiro de 2022)

Esquema 5 - Preparação de aldeído/cetona pelo método de Swern.



Fonte: Adaptador a partir de Zorzanelli *et al.* (2015)⁴¹

Esta metodologia é largamente aplicada para a transformação de álcoois em aldeídos ou cetonas. Nela, o álcool é oxidado na presença de cloreto de oxalila, DMSO e uma base orgânica como a trietilamina (Esquema 5). Na formação do íon sulfônio, gerado *in situ*, esse irá reagir com álcool, levando a liberação de calor, reação exotérmica, e, por este motivo, a temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ é necessária para o controle da reação. Por fim, adiciona-se uma base (trietilamina), para promover a desprotonação que levará a formação do composto carbonilado e dimetilsulfeto (DMS).³⁵ Um dos problemas desta metodologia é que ela leva a formação de produtos voláteis tóxicos e de odor desagradável, como DMS⁴² e o monóxido de carbono.

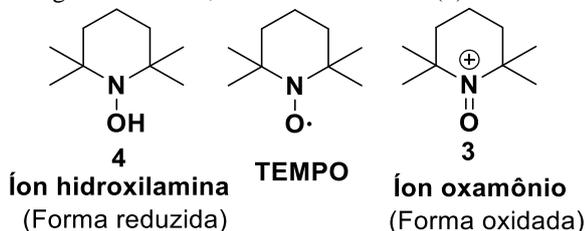
1.2 METODOLOGIAS ATUAIS E CONDIÇÕES MAIS BRANDAS NA OXIDAÇÃO DE ÁLCOOIS À ALDEÍDOS

A oxidação quimiosseletiva de álcoois primários em aldeídos é, sem dúvida, uma transformação relevante em química orgânica.^{30,43} Além disso, devido a esta transformação geralmente requerer oxidantes em quantidades estequiométricas ou mesmo grande excesso, resíduos químicos indesejados são comumente gerados. Neste sentido, o reagente nitroxil (TEMPO) foi desenvolvido para promover a oxidação de álcoois, seja na presença de ar atmosférico ou Lixívia ou em combinação com metais de transição. A oxidação aeróbia catalítica, na qual o ar atmosférico pode ser usado como oxidante final, provou ser uma alternativa mais sustentável para promover esta oxidação fundamental.^{44,45} Por esses motivos, a seguir, as características e aplicações do reagente TEMPO e alguns análogos baseados em reagentes nitroxil serão abordados.

1.2.1 Reagente TEMPO (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina)

Um reagente capaz de oxidar álcoois primários e secundários em condições reacionais brandas, e que é empregado tanto em processos industriais⁴⁶ quanto no meio acadêmico,⁴⁷ é o **TEMPO** (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) (Esquema 6)

Esquema 6 – Regente TEMPO, sua forma reduzida (4) e oxidada (3).

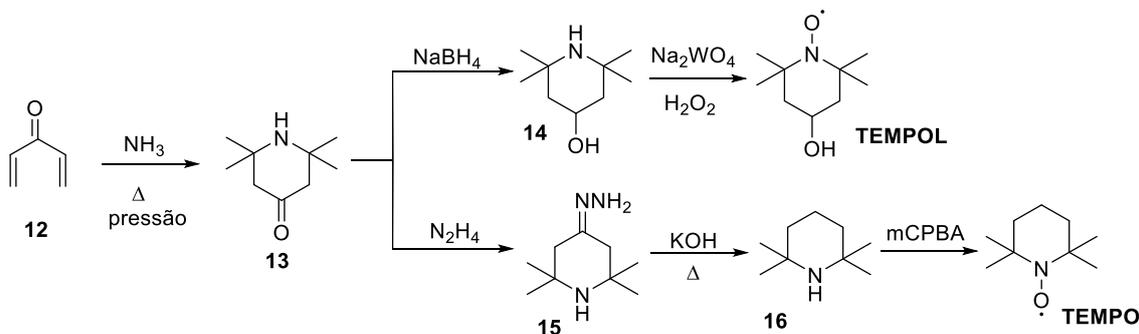


Fonte: Autor (2021)

Como exibido no Esquema 6, o TEMPO pode ser oxidado ao íon oxamônio, espécie **3**, ou reduzido à correspondente hidroxilamina, espécie **4**. O reagente TEMPO⁴⁸⁻⁵⁰ apresenta como característica alta estabilidade em presença de luz, calor e umidade⁵¹ o que o torna bem mais vantajoso em relação à inúmeros agentes oxidantes.

Embora largamente utilizados hoje em dia, os radicais nitroxila, presentes no reagente TEMPO, foram sintetizados por Kazarnovskii *et al.*^{52,53} ainda na década de 1960. Nesta época, em 1965, Golubev *et al.*⁵⁴ já utilizavam o TEMPO em quantidade catalítica para síntese de aldeídos a partir de álcoois. Hoje em dia, a produção de TEMPO e seus derivados (Esquema 7), sobretudo o hidróxi-TEMPO⁴⁸, conhecido como TEMPOL, ocorre a partir da condensação da cetona bis-conjugada (**12**) e amônia sob sistema pressurizado, formando a 4-piperidona (**13**). Após essa etapa, **13** é reduzida com NaBH₄, gerando a hidróxi-piperidina (**14**), a qual será oxidada na presença de Tungstato de sódio (Na₂WO₄) e peróxido (H₂O₂), gerando o TEMPOL. Este processo torna economicamente viável a síntese em escala industrial do TEMPO e seus derivados^{46,48,49}.

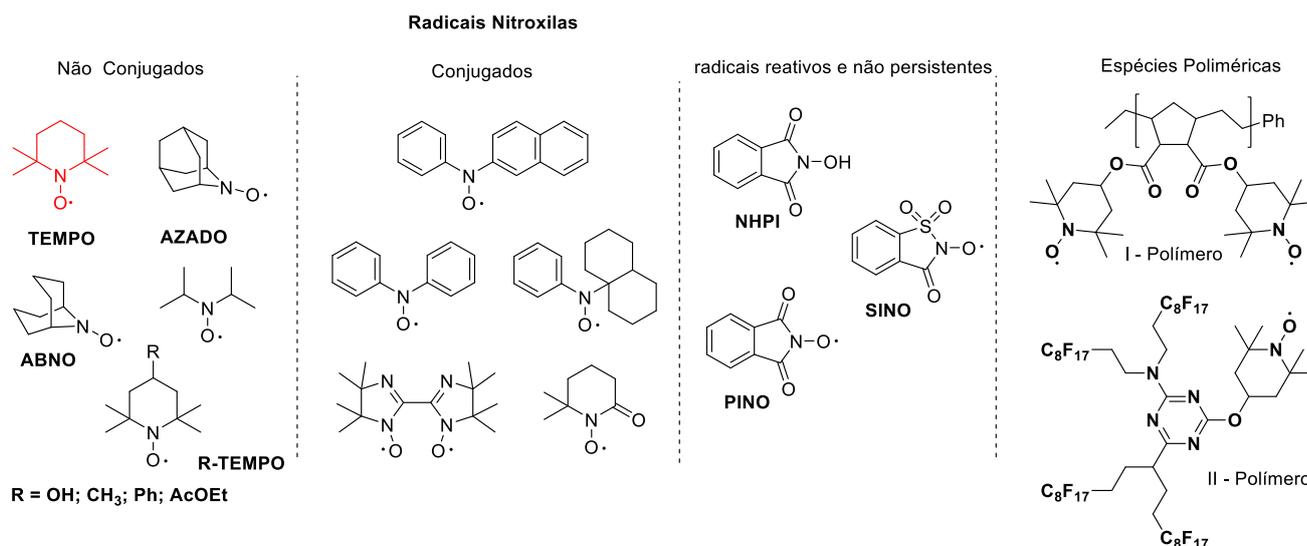
Esquema 7 - Processo industrial para produção do TEMPOL e do TEMPO



Fonte: Adaptado a partir de Ciriminna (2010).⁵⁰

Nos anos posteriores, um grande número de radicais nitroxila conjugados e não conjugados foram produzidos⁵⁵ (Esquema 8). Os radicais nitroxila tem grande aplicabilidade, podendo atuar na marcação e na captura de radicais (na área médica)⁵², como estabilizantes⁵⁶ (inibidor de polimerização) na indústria química de polímeros ou estocados na forma de polímeros estáveis⁵¹. Os radicais nitroxila podem ser estocados e empregados como sólidos estáveis e/ou podem ser gerados *in situ*.

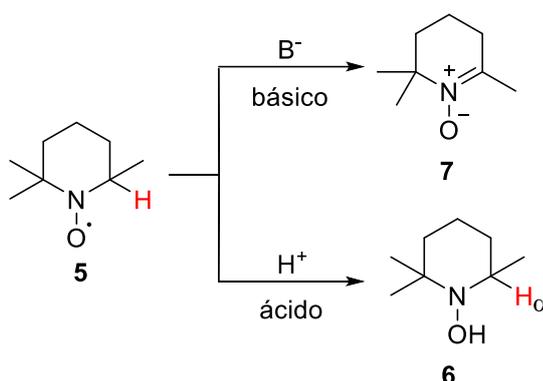
Esquema 8 - Estrutura de radicais nitroxilas estáveis conjugados, não conjugados e poliméricos.



Fonte: Autor (2021)

A persistência de um radical é determinada pelo tempo de meia vida, segundo Paton *et al.*(2021),^{57,58} em que um radical persistente é aquele que é estável termodinâmica e cineticamente e tem tempo de meia vida superior a 1 milissegundo, enquanto os não persistentes tem tempo de meia vida inferior a 1 milissegundo e são termodinamicamente instáveis e cineticamente transientes. É importante salientar que a estabilidade da espécie formada no processo de oxidação está relacionada com a ausência de hidrogênios α (alfa) ao nitrogênio da amina, pois, caso não siga esta condição, levará a formação da hidroxilamina **6** e do *N*-óxido (Nitrona) **7**, sendo esta uma espécie instável⁵⁹ e que não teria aplicabilidade como iniciador radicalar (Esquema 9).

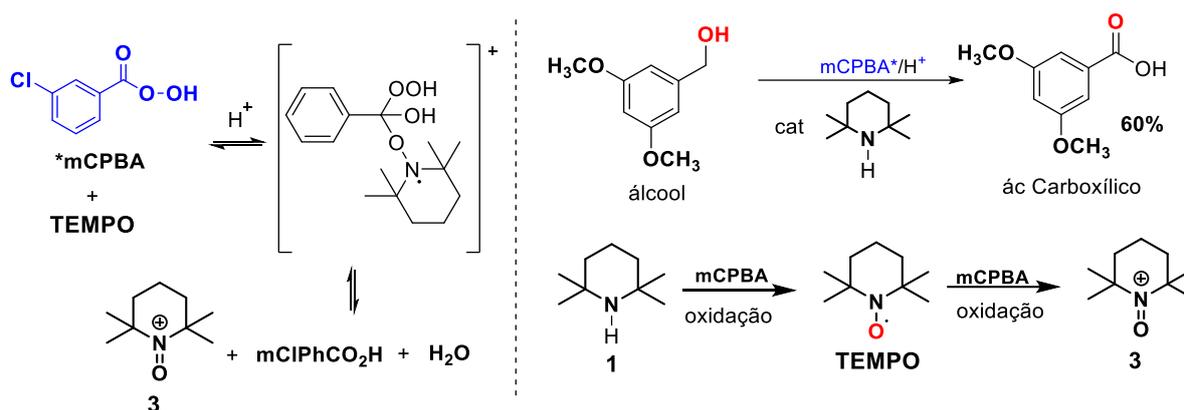
Esquema 9 - Presença de hidrogênios α ao nitrogênio (5) gera a hidroxilamina (6) e espécie N -óxido instável (7)



Fonte: Autor (2021)

No entanto, como mostrado por Szpilman *et al.* (2015),⁶⁰ mesmo quando há presença de hidrogênios alfa, pode haver aplicabilidade do nitróxido. Os nitróxidos com grupos alquil terciários são geralmente estáveis e carregados. Por outro lado, os nitróxidos α substituídos são em geral inerentemente instáveis e se decompõem rapidamente. Neste sentido, Szpilman *et al.*, mostram que é possível utilizar esses nitróxidos com hidrogênios na posição alfa, quando cíclicos. A estabilidade desses nitróxidos alfa substituídos é atribuída a uma combinação de efeitos estéricos e estéreo-eletrônicos pelos quais a desproporção é cineticamente excluída. Esta premissa é apoiada por um estudo computacional, que fornece uma visão sobre as vias de desproporção dos nitróxidos com α -hidrogênio.

Em 1975, a oxidação de álcoois com TEMPO assim como a síntese de radicais nitroxilas já estava bem fundamentada, como demonstrado por Cella *et al.*⁶¹ (Esquema 10).

Esquema 10 - Síntese e emprego de TEMPO a partir de amina *N,N*-disubstituída e MCPBA

Fonte: Adaptado a partir de Cella *et al.* (1975)⁶¹

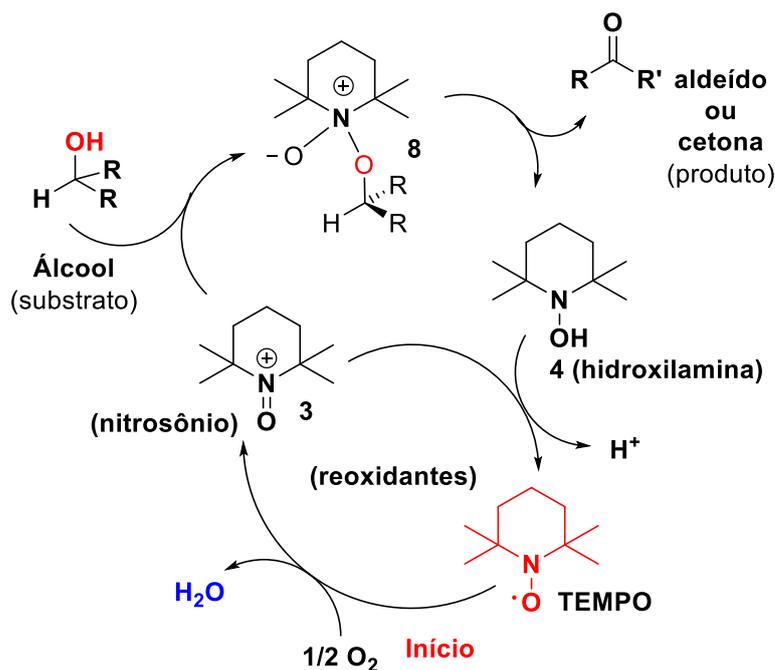
Cella *et al.* estabeleceram uma metodologia para gerar *in situ* o TEMPO e oxidar álcoois a ácidos carboxílicos utilizando o perácido *m*CPBA (ácido *m*-cloroperbenzóico) e aminas *N,N*-disubstituídas em quantidades catalíticas (Esquema 10).

Como demonstrado até aqui, o reagente TEMPO teve sua produção (síntese) e suas características reveladas. A seguir, será discutido o emprego do TEMPO como catalisador em reações de oxidação de álcoois.

1.2.2 Emprego do TEMPO como catalisador em reações de oxidação

A oxidação de álcoois empregando o TEMPO como catalisador, ocorre a partir da geração, *in situ*, do íon oxoamônio (3), como mostrado no Esquema 11. Esta espécie é oxidada e regenerada na presença de uma espécie reoxidante, permitindo, desta forma, que o TEMPO seja empregado em quantidades catalíticas⁵².

Esquema 11 - Esquema geral para oxidação de álcoois usando TEMPO catalítico



Fonte: Autor (2021)

As características da espécie reoxidante determinam a eficiência do processo oxidativo catalítico. Por este motivo, diversos estudos vêm tentando determinar qual o mais apropriado reoxidante para cada processo e o meio reacional, tal como: meio ácido/básico; aquoso/anidro; com ou sem solvente orgânico; com ou sem agente secante e atmosfera inerte.

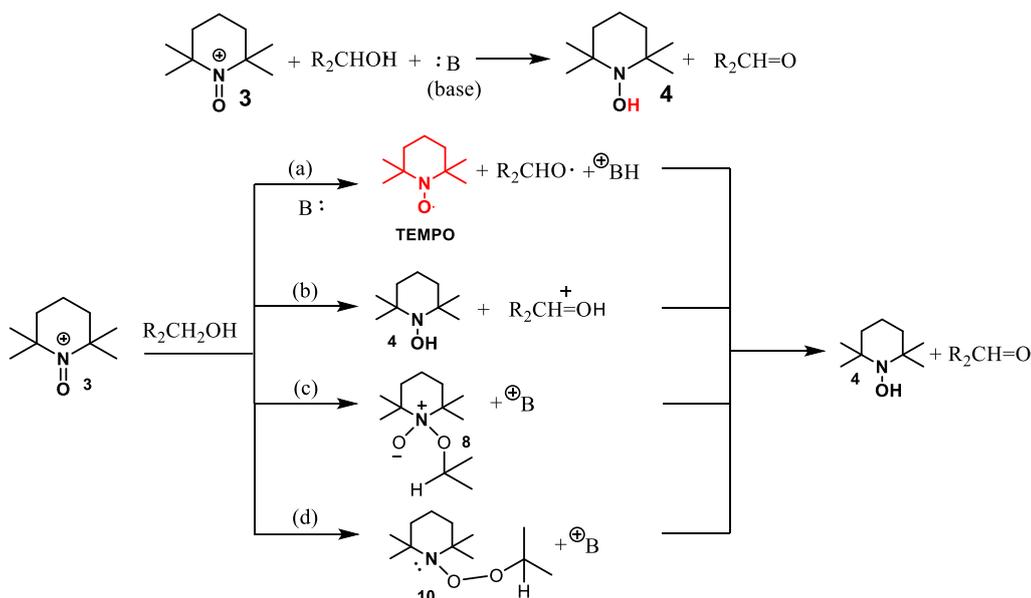
1.2.3 Mecanismos de atuação do TEMPO

Atualmente os mecanismos de atuação do TEMPO ainda são descritos e discutidos na literatura. Estes mecanismos descrevem como o substrato, álcool primário/secundário, e o íon oxoamônio atuam na transformação de um álcool à aldeído/cetona na presença de uma espécie reoxidante. Dentre os diversos estudos mecanísticos presentes na literatura, destacam-se àqueles que foram evidenciados por técnicas modernas de espectroscopia, como o efeito isotópico por RMN,⁶² ou por identificação, *in situ*, via HPLC,⁶² das espécies formadas. A detecção de formação de espécies também ocorre por absorvância no UV⁶³, para mecanismos *via* radicalar.

A seguir, serão descritas as principais propostas mecanísticas discutidas na literatura: (a) remoção radicalar do próton do álcool para formação do radical hidroxila e a espécie nitroxil (TEMPO); (b) abstração direta de hidreto por íon oxônio (3) gerando

a hidroxilamina (4); (c) formação do aduto reativo (8) pela adição nucleofílica ao átomo de nitrogênio de (3); (d) formação do aduto (10) pela adição ao átomo de oxigênio de (3). Os intermediários 8 e 10 podem sofrer reação de eliminação via abstração de próton por um mecanismo intramolecular ou intermolecular (Esquema 12).

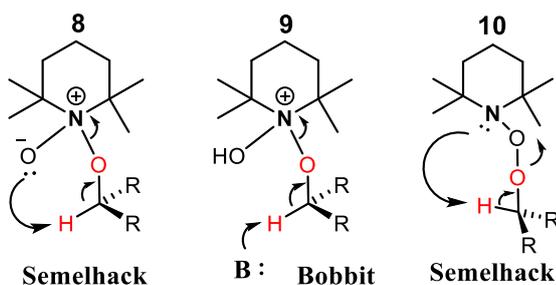
Esquema 12 - Propostas mecanísticas descritas na literatura



Fonte: Adaptado a partir Semellack *et al.* (1986)⁶²

Segundo Semmelhack *et al.*⁶², a formação do intermediário **8** ocorre *via* uma reação de eliminação intramolecular (c), assim como no aduto **10** (d), que embora a espécie não tenha sido detectada, é, segundo os autores, um mecanismo consistente. O mecanismo da reação por *via* radicalar (a) ou por abstração direta de hidreto (b) são inconsistentes, segundo Semmelhack *et al.*. Já para Bobbit *et al.*,⁶⁴ existe a formação do aduto **9** (Esquema 13), semelhante e consistente ao do Semmelhack, *via* uma reação de eliminação. Os 3 mecanismos mais aceitos e evidenciados para atuação do TEMPO estão descritos no Esquema 13 a seguir:

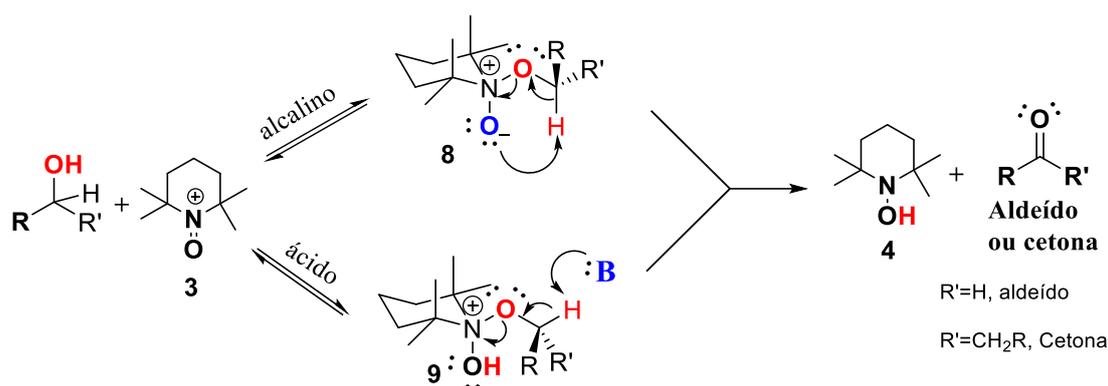
Esquema 13 - Intermediários prováveis na oxidação com o TEMPO.



Fonte: Autor (2021)

A oxidação preferencial de álcoois primários pode ser obtida através do meio reacional alcalino, uma vez que a reação se processará *via* um mecanismo intramolecular (**8**) cíclico influenciado pelo efeito estérico dos grupos “R”.⁶⁴ Enquanto que em condições ácidas não há seletividade, havendo, desta forma, oxidação de álcoois primários e secundários (Esquema 14).

Esquema 14 - Seletividade das reações de oxidação com TEMPO de álcoois primários e secundários em meio ácido e alcalino.



Fonte: Autor (2021)

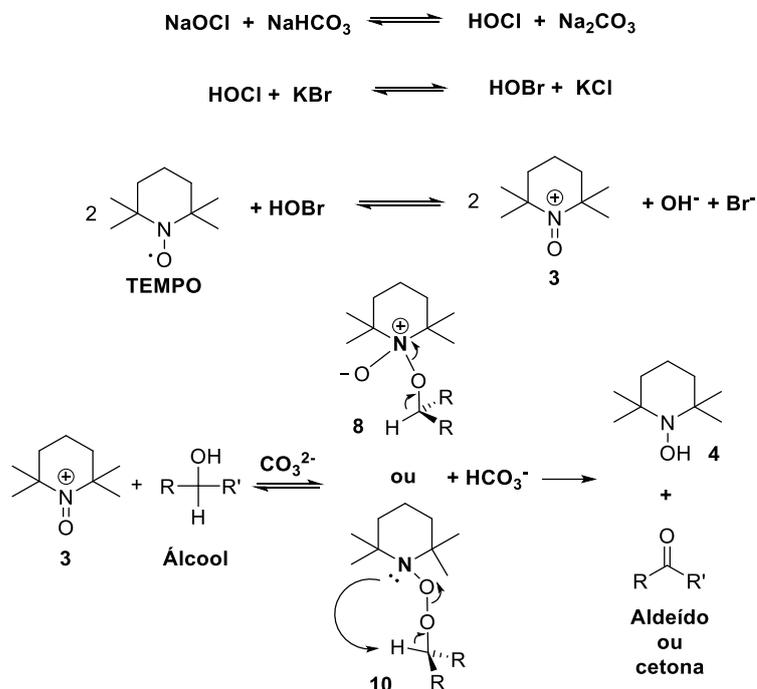
1.2.4 Principais re-oxidantes empregados nas reações catalisadas com TEMPO

Além do já mencionado reoxidante mCPBA, como descrito por Cella *et al.*⁶¹ em 1975, a oxidação de álcoois utilizando o TEMPO em quantidades catalíticas também é realizada por uma variedade de reoxidantes cujas características de seletividade, conversão e rendimentos já são bem descritas na literatura. Dentre os reoxidantes conhecidos, destacam-se: hipoclorito de sódio (NaClO)⁶⁵; clorito de sódio (NaClO₂)⁶⁶; Bromito de Sódio (NaBrO)⁶⁶; N-clorosuccinimida⁶⁷; peróxidos em presença de metais como a prata⁶⁸; oxigênio (O₂) em combinação com sais de metais de transição (M)⁴⁴ como Cu, V, Co, Ni, Mo e outros de elevada valência, que serão abordados mais à frente.

Para elucidar o mecanismo de ação do reoxidante na transformação de álcoois aos seus respectivos compostos carbonílicos, na oxidação utilizando radicais nitroxilas, o protocolo descrito por Thomas S. Straub (1991)⁶⁹ e Cella *et al.* (1975)⁶¹, servirá aqui como método geral, o qual consiste na utilização do TEMPO em quantidades catalíticas,

o reoxidante NaOCl, o sal brometo de potássio (KBr) e uma solução aquosa de NaHCO₃, como visto no Esquema 15.

Esquema 15 - Mecanismo de ação catalítica do TEMPO proposto Thomas S. Straub (1991)



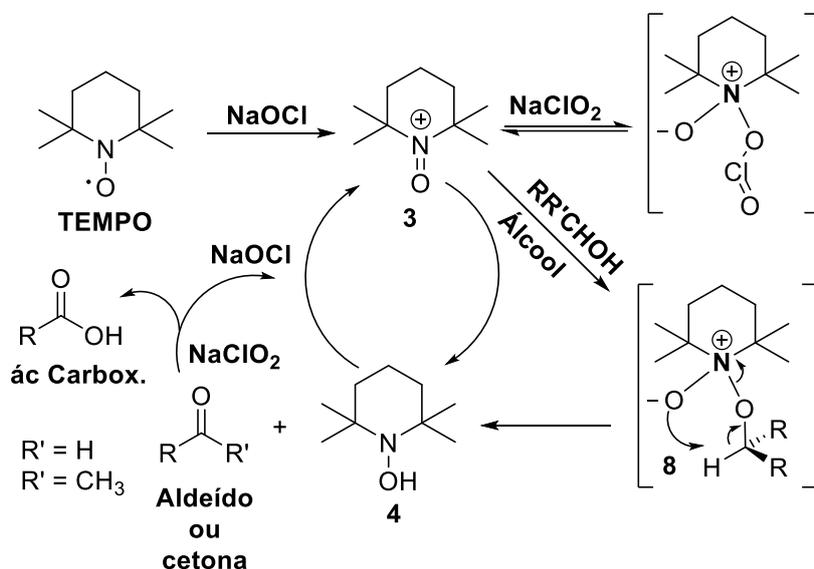
Fonte: Adaptado a partir de Thomas S. Straub (1991)⁶⁹

Como pode-se perceber no Esquema 15, o uso do sal KBr é requerido porque ele age como “catalisador secundário”, ou seja, o KBr gera a espécie HOBr, a qual é responsável por oxidar o TEMPO ao íon nitrosônio (3) que por sua vez é a espécie responsável por oxidar o álcool. Também se faz necessário uma solução tamponante como a de NaHCO₃, para facilitar a formação da espécie HOCl no meio e para manter a faixa de pH estável. A eficácia da reação está diretamente relacionada com o controle do pH, o qual deve permanecer entre 8 e 9,5.

Esta metodologia foi, e ainda é aplicada, em escala analítica, preparativa e industrial, como na patente da BASF (Kukenhohner e Goetz),⁵² que promove a oxidação de álcoois benzílicos 2,3-disubstituídos em seus respectivos compostos carbonílicos; e a patente da Degussa (Drauz e colaboradores),⁵² que promove a oxidação de derivados da hidroxiprolina. O sucesso desta metodologia vem do fato dela permitir o emprego de condições brandas e promover a oxidação de álcoois primários em aldeídos, bem como de álcoois secundários em cetonas e com rendimentos que vão de moderados a excelentes.⁶⁹

Contudo, a sobre oxidação a ácidos carboxílicos é um problema recorrente desta metodologia. Trabalhos posteriores, como o de Zhao *et al.*⁷⁰, mostraram que a formação de ácidos carboxílicos na oxidação de álcoois primários pode ser minimizada controlando-se a temperatura e o pH. A oxidação de álcoois na presença de TEMPO e dos reoxidantes NaClO e NaClO₂ teve seu mecanismo proposto baseado na formação do íon oxamônio **3** na presença de quantidades catalíticas de NaClO. Este promove a oxidação rápida do álcool em aldeído e leva a formação da hidroxilamina **4** via o intermediário **8**. Neste ponto, o aldeído formado será então oxidado a ácido carboxílico, na presença de NaClO₂, fazendo com que uma molécula de NaOCl seja regenerada e que a hidroxilamina **4** seja oxidada ao íon oxamônio **3**, finalizando o ciclo catalítico, como mostrado no Esquema 16.

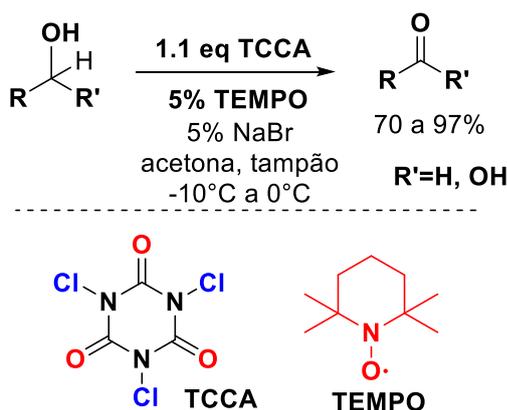
Esquema 16 - Oxidação de álcoois em presença do TEMPO, NaClO e NaClO₂



Fonte: Adaptado a partir de Zhao *et al.* (1999)

Giacomelli *et al.* (2003)⁷¹ desenvolveram um método de oxidação que permite obter aldeídos e ácidos carboxílicos, utilizando o TEMPO como catalisador e o ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como reoxidante. Nesta metodologia a oxidação de álcoois primários a aldeídos/ácidos carboxílicos ocorreu em rendimentos que foram de bons a excelentes (Esquema 17).

Esquema 17 - Oxidação de álcoois na presença de TEMPO e TCCA



Fonte: Adaptado a partir de Giacomelli *et al.* (2003)⁷¹

Outra vantagem da metodologia desenvolvida por Giacomelli *et al.* (2003)⁷¹ é que ela pode ser empregada para oxidação seletiva de álcoois primários a aldeídos mesmo na presença de álcoois secundários, já que, para esta metodologia, os álcoois primários são oxidados por volta de 1 h, enquanto que os álcoois secundários levam aproximadamente 24h. Em 2010, Giacomelli *et al.*⁷² desenvolveram uma nova metodologia, na qual empregaram o TCCA (1.3 equivalentes) em diclorometano e na presença de TEMPO (10%), obtendo aldeídos sem sobre oxidação a ácidos carboxílicos. Uma das desvantagens dessa metodologia é que na presença de insaturações na cadeia carbônica, ligações duplas e triplas, pode ocorrer a halogenação (cloração)⁷³ destas, não sendo recomendada a uma grande variedade de substratos. Outro inconveniente, é que embora o TEMPO seja empregado em quantidade catalítica, o TCCA é usado em excesso.

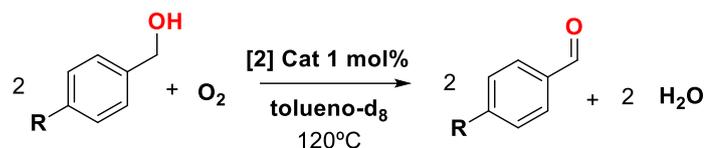
Como elucidado até aqui, as metodologias para oxidação de álcoois primários e secundários utilizando-se o TEMPO como mediador radicalar são altamente dependentes da espécie reoxidante. A classe de reoxidantes que será exibida na seção a seguir trata do mote principal deste trabalho e, portanto, essa seção será adotada como revisão metodológica.

1.3 REVISÃO METODOLÓGICA DE METAIS DE TRANSIÇÃO DE ALTA VALÊNCIA UTILIZADOS COMO REOXIDANTES NA OXIDAÇÃO SELETIVAS DE ÁLCOOIS

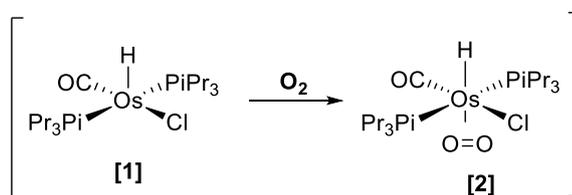
Oxidação catalítica de álcoois utilizando metais de transição é um processo de interesse atual,⁷⁴ pois demanda pequena quantidade de material e propicia processos

cíclicos nos quais os catalisadores podem ser reaproveitados.⁷⁴ Há uma variedade de trabalhos que relatam o uso, majoritariamente, dos seguintes metais: [Co, Mn, Fe, Cu, Mo],⁷⁴ [Ru, Pd],⁷⁵ Os,⁷⁶ Au,⁷⁷ V,⁷⁸ Rh.⁷⁹ A seguir, o sistema a base de um complexo de ósmio, produzido por Oliván *et al.* (2011)⁷⁶, elucidará como esse metal de transição, na forma de complexo, atua na oxidação de álcoois benzílicos a aldeídos (Esquema 18).

Esquema 18 - Complexo de ósmio [OsHCl(CO)(PiPr₃)₂] empregado como catalisador em reações de oxidação de álcoois benzílico à aldeídos



R = CH₃ (100%, 20h), H (95%, 48h), Cl (74%, 48h)



Fonte: Adaptado a partir de Oliván *et al.* (2011)

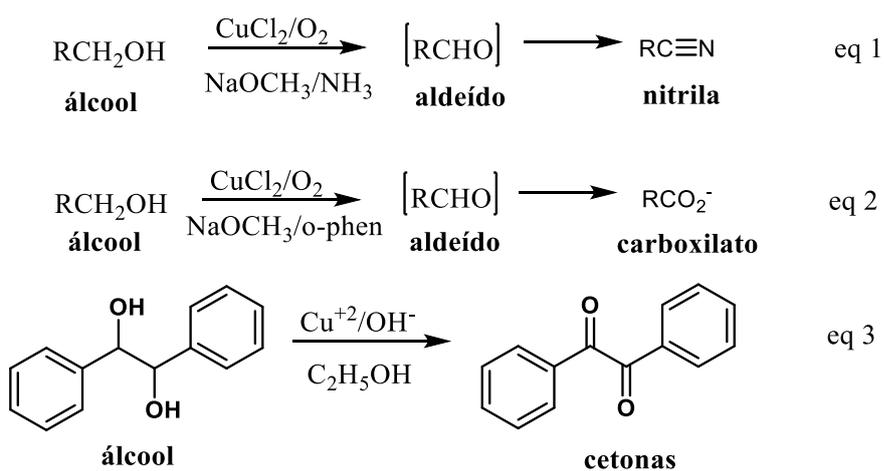
O complexo de cinco membros, OsHCl(CO)(PiPr₃)₂[1], é um catalisador ativo para a oxidação de álcoois benzílicos a aldeídos. Inicialmente, ocorre a ativação do oxigênio molecular, oriundo do ar ou puro, promovida pelo complexo de ósmio [1], gerando o complexo ativado do tipo η²-O₂, OsHCl(CO)(η²-O₂)(PiPr₃)₂[2]. Cada átomo de oxigênio da molécula de O₂ oxida 1 mol do álcool. Assim, uma vez que o complexo [1] é recuperado no final do processo de oxidação, o óxido de fosfina deve desempenhar dois papéis diferentes, um para cada átomo de oxigênio, envolvendo oxidação da fosfina e redução do óxido. Desta forma, reinicia-se o ciclo catalítico.

Uma vez abordada, a catálise metálica envolvendo o metal ósmio serve de exemplo para os demais metais, tanto pelas características do complexo, quanto em rendimentos (74 a 99%) e conversões e quantidades empregadas. Entretanto, de particular interesse, neste trabalho, e na literatura, a catálise envolvendo o metal cobre (Cu) tem se tornado a mais intensamente estudada, pois trata-se de um processo limpo, barato e mais amigável ao meio ambiente.

1.3.1 Sais de Cobre como catalisadores na oxidação de álcoois a aldeídos

O primeiro sistema a base de complexos de Cu para oxidação de álcoois em seus respectivos compostos carbonílicos foi desenvolvido em 1966, por Gaasbeek *et al.*⁸⁰ No qual, um álcool primário é oxidado na presença de oxigênio molecular, uma base como amônia (metóxido ou hidróxido de sódio) e um sal de cobre e um reagente nitróxido. Este processo não era seletivo, e era sob refluxo. O aldeído formado neste processo é instável e é convertido, *in situ*, em nitrila, com na equação 1, no Esquema 19. Posteriormente, Gaasbeek *et al.* adaptaram o processo usando um ligante bidentado (*o*-fenantrolina) para oxidar o álcool benzílico e obter o íon carboxilato (eq 2). Este método passou a ser empregado para oxidação de álcoois secundários, como na eq 3 do Esquema 19.

Esquema 19 - Primeiros trabalhos empregando-se Cu para oxidação de álcoois



Fonte: Adaptado a partir de Gaasbeek *et al.* (1966)

Em 1977, Riviere e Jallabert⁸¹ propuseram um sistema baseado na formação do complexo simples de cobre e 1,10-fenantrolina (*phen*) e piridina (*py*) para oxidação de álcoois a aldeídos na presença de oxigênio molecular (O₂), como descrito na Tabela 1.

Tabela 1 - Metodologia desenvolvida por Riviere e Jallabert (1977) para oxidação de álcoois

L = py (A) e phen (B)
R = alquil, aril; R' = H

	Substrato	Método	Tempo	Conversão (%)
1		A	2 h	35 %
		B	2 h	86 %
2		A	2 h	10 %
		B	2 h	22 %
3		A	2 h	12 %
		B	2 h	50 %

Condições: álcool (2,5 mmol), CuCl (5 mmol), K₂CO₃ (5 mmol), 1 atm de O₂.

Método A: *py* (20 mL), 112 °C. Método B: *phen* (5 mmol), benzeno (12 mL), 76°C.

Fonte: Adaptado a partir de Riviere e Jallabert (1977)

Como podemos inferir a partir da Tabela 1, quando se oxida álcoois na presença de CuCl e *py* (Tabela 1, método A) obtêm-se aldeídos com conversões otimizadas de 10 a 35%, enquanto que os mesmos álcoois oxidados pelo método B geram aldeídos em conversões de 22 a 86%. Os autores concluíram que o complexo de cobre formado pela Cu-*phen* é mais eficiente que o formado pelo Cu-*py*. Para a transformação de álcoois em aldeídos, pelo método mais eficiente (B), se fez necessário condições severas de temperatura (refluxo), de basicidade (K₂CO₃, 2 equivalentes) e são necessários 2 equivalentes do complexo para cada equivalente do álcool. Além disso, segundo os autores, o sistema se mostrou ineficiente para álcoois alifáticos e limitados à álcoois benzílicos.

Posteriormente, Riviere e Jallabert (1980)⁸² realizaram estudos para avaliar quais ligantes seriam mais efetivos na oxidação de álcoois, neste caso do álcool cinâmico, como disposto na Tabela 2.

Tabela 2 - Triagem de ligantes na metodologia de Riviere e Jallaber (1980); Oxidação do álcool cinâmico a aldeído cinâmico e influência dos ligantes (L).

Entrada	Ligantes (L)	Conversão (%)		
		A	B ₁	B ₂
1	1,10-Fenantrolina (phen)	83	81,5	
2	2,2'-bipiridina (bpy ou bipy)	83	26	38
3	Piridina (py)	56	11	
4	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilenodiamina (TMEDA)	38*	13	8
5	Dimetilsulfóxido (DMF)	34		
6	2-Amino-piridina	14,5	11	12,5
7	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]-ocatano (TEDA ou DABCO)	11,5	6	

Condições: benzeno; borbulhamento de O₂; refluxo; 2h. Condição A: álcool (ROH)/CuCl = 1:2 e CuCl/L/K₂CO₃ = 1:1:1. Condição B: álcool (ROH)/CuCl= 1:3; Em que B₁ é CuCl/L/K₂CO₃=1:1:1 e B₂ é 1:1:3. *Detecção de polimerização no meio reacional.

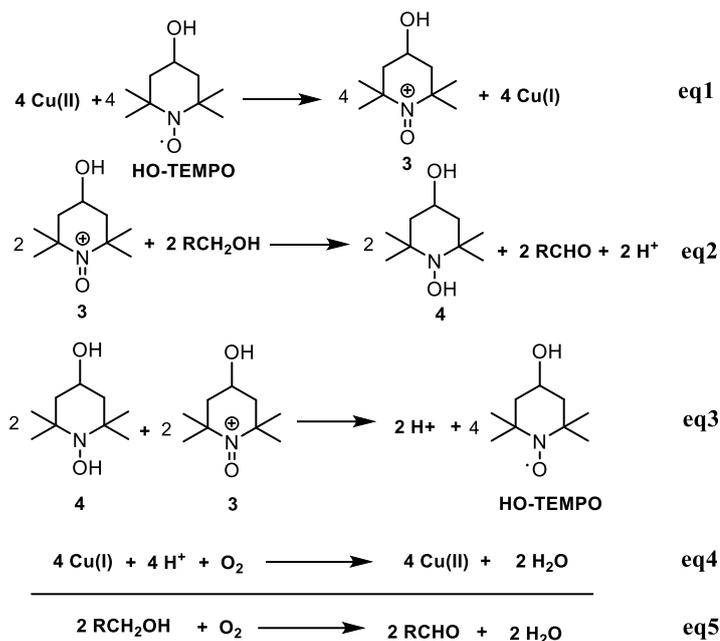
Fonte: Adaptado a partir de Riviere e Jallabert (1980)

Como exibido na Tabela 2, o estudo mostrou que a eficiência do complexo aumenta na seguinte ordem (*phen*) > (*bipy*) > TMEDA > etc. Também foi possível concluir que o sistema é mais eficiente para álcoois benzílicos que álcoois alílicos e que álcoois alifáticos são mais suscetíveis frente a álcoois cíclicos. O sistema mais eficiente não corresponde ao catalítico, e sim ao que utiliza 2 equivalentes de CuCl/L/K₂CO₃ para cada equivalente de álcool (ROH).

1.3.2 Sais de Cobre como catalisadores na oxidação seletivas de álcoois a aldeídos na presença de TEMPO e derivados

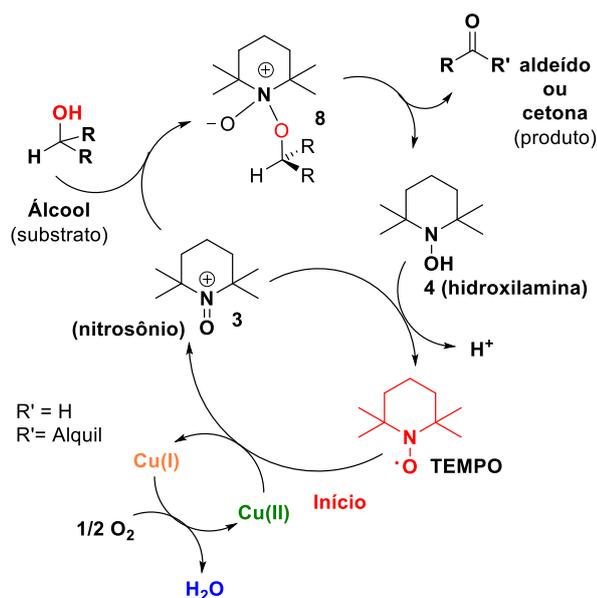
Em 1984 os pesquisadores M. F. Semmelhack e R. Schmid⁸³, propuseram um sistema (Esquema 20) que utiliza o sal de cobre (CuCl, 10 mmol), uma base forte, para consumir o ácido gerado no meio (eq. 2) (CaH₂, 150 mmol) e HO-TEMPO (10 mmol) em quantidade catalítica, em acetonitrila/DMF (100 mL), para oxidação de álcoois (50 mmol) a aldeídos. Neste sistema o HO-TEMPO é regenerado, podendo ser aplicado em quantidade catalítica (Esquema 20).

Esquema 20 - Regeneração do HO-TEMPO no sistema catalítico de Semmelhack (1984).



Fonte: Adaptado a partir de Semellhack (1984)

O sucesso de Semmelhack e sua equipe na utilização do sistema CuCl/CaH₂/HO-TEMPO, propiciou a adaptação de metodologias anteriores, como a CuCl/*phen*/K₂CO₃ (Riviere e Jallabert)⁸¹ a utilizarem HO-TEMPO como mediador radicalar. Neste sentido, o mecanismo de ação do TEMPO, na presença de Cu(II), foi proposto, como descrito Esquema 21.

Esquema 21 - Mecanismo de ação do TEMPO, na presença de Cu(II) e O₂.

Fonte: Adaptado a partir Sheldon (2003)

O ciclo inicia com a oxidação da espécie TEMPO à espécie nitrosônica **3**, pelo sal de cobre (II), gerando o cobre (I), o qual é oxidado pelo oxigênio molecular regenerando o cobre (II) e formando água. A espécie **3** oxida o álcool, gerando o aldeído, a partir de uma reação de migração de próton, levando a formação da hidroxilamina **4**, a qual sofre desproporcionamento e é oxidada a espécie TEMPO na presença de **3**.

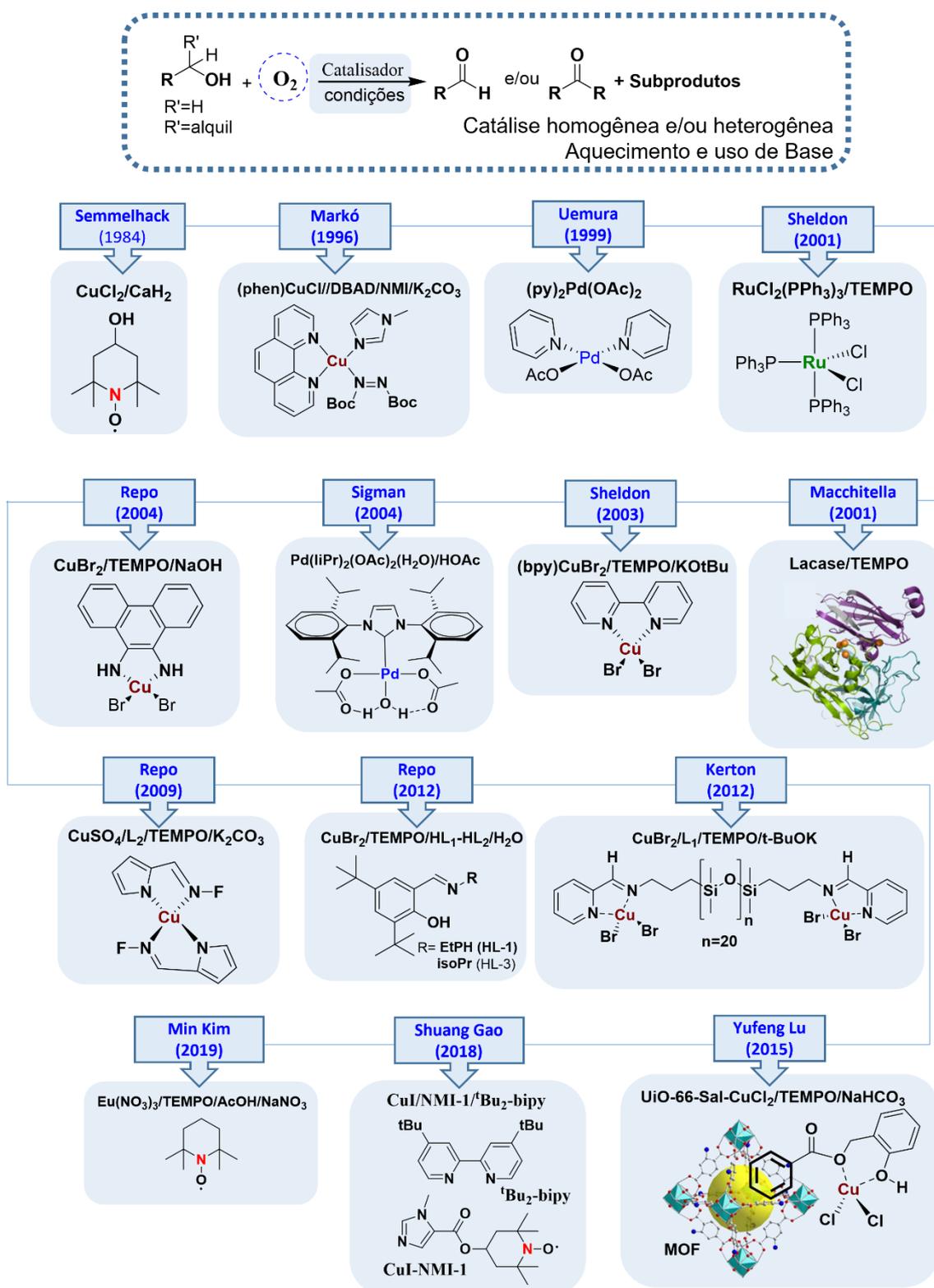
O maior avanço neste campo se deu em meados da década de 1990 e início dos anos 2000, nos quais, métodos derivados dos de Semmelhack⁸³, Sheldon (2004)⁸⁴ e Markó (1996)⁸⁵ se destacaram na química de cobre (Cu/L₁/L₂/base/R-TEMPO) e Uemura (1999)⁸⁶, Sigman (2003)⁸⁷ e Sheldon (2001)⁸⁸ se destacam na química de Pd e/ou Ru/L₁/L₂/base/R-TEMPO. Estas metodologias estão dispostas no Esquema 22. Além disso, ao surgir uma nova metodologia, em geral, essa é comparada com as vigentes, como no caso da metodologia de Sheldon, que promove a alteração de um sistema CuCl/TEMPO/DMF, em 2003,⁸⁹ para um sistema catalítico CuBr₂/bpy/TEMPO/KOtBu (2004). Por isso, no Esquema 22 constarão as principais metodologias que se destacaram na química de cobre (Cu/L₁/L₂/base/R-TEMPO), e as que se propõem, mais recentemente, em estabelecer uma comparação entre essas, como o caso de Min Kim *et al.* (2019),⁹⁰ na qual emprega-se Eu(NO₃)₃/TEMPO/NaNO₃.

A análise dos sistemas catalíticos, demonstra que: Semmelhack *et al.* (1984),⁶² com CuCl/Base/HO-TEMPO, tem um método que se mostrou eficaz para a oxidação de álcoois benzílicos e alílicos. Embora a oxidação de álcoois alifáticos exija o uso de excesso de CuCl (2.2 equivalentes) e não leve a bons rendimentos. Sheldon *et al.*⁹¹ desenvolveram um sistema capaz de usar o ar ambiente como fonte oxidante (O₂), fazendo o uso de Cu (II) com o ligante *bipy* (2,2'-bipiridina) e conseguindo obter rendimentos de bons a excelentes, mas com baixa seletividade (oxidação de álcoois primários e secundários).

Stahl *et al.* (2016)⁹² mostraram que o sistema de Sheldon (CuBr₂/bpy/TEMPO/KOtBu), é largamente utilizado e que vem sendo modificado e, por isso, é considerado um sistema modelo; mostraram também que o sistema mais utilizado, do qual o seu é derivado (Stahl *et al.* (2012)),⁹³ é do Markó *et al.* (2004),⁹⁴ no qual a oxidação aeróbica de álcoois a aldeídos foi promovida empregando-se CuCl/*phen*/NMI/DBAD em que o Di-ter-butylazocarboxilato (DBAD) age como cocatalisador redox. Este sistema obteve êxito na oxidação de uma vasta gama de

álcoois alílicos, benzílicos e alifáticos funcionalizados (primários e secundários). Contudo, a despeito das vantagens, este sistema requer o uso do oxigênio (O_2) puro como oxidante e a necessidade de fluorobenzeno como solvente, limitando aplicações tradicionais na química sintética, além de ser a metodologia mais economicamente desfavorável.

Esquema 22 - Resumo dos sistemas catalíticos modernos de Cu e Pd/Ru a base de R-TEMPO



Fonte: Autor (2021)

Como visto até aqui, a oxidação de álcoois primários em aldeídos está entre os processos mais desafiadores e importantes do cenário da química sintética atual. Trabalhos como os de Zhang *et al.* (2018),⁹⁵ que utiliza o sistema Cu(I)/NMI/TEMPO, e

Cravotto *et al.* (2017)⁹⁶ que faz uso do sistema Cu/(MeCN)₄(OTf)/HO-TEMPO, mostram que o desafio em encontrar um sistema oxidativo catalítico, seletivo, ambientalmente amigável, de baixo custo e eficiente ainda é um “gargalo” do setor acadêmico e, sobretudo, industrial.

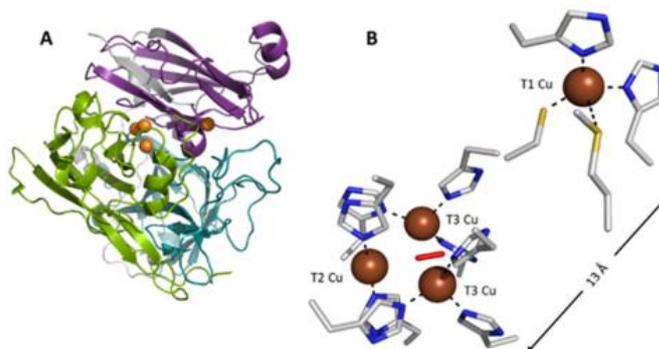
Uma outra maneira de enfrentar os problemas/dificuldades nos métodos oxidativos de álcoois, é entender como as reações de oxidação ocorrem na natureza. Um bom exemplo da disponibilidade e eficiência do cobre advêm da na natureza, da qual as enzimas⁹⁷ (metaloenzimas) à base de cobre estão presentes nos mais variados meios naturais, uma vez que elas estão envolvidas na oxidação aeróbica de produtos naturais atuando de maneira altamente seletiva e em processos brandos e eficientes. Alguns exemplos conhecidos e aplicados são as enzimas: Lacase (*Trametes versicolor*); Galactose oxidase (GO); Citocromo C-oxidase e Superóxido dismutase (SOD). Estas enzimas desempenham um papel importante em diferentes reações de bio-oxidação. Assim, devido às características que desempenham na natureza, que complexos sintéticos de cobre foram desenvolvidos e se tornaram catalisadores eficientes para transformações oxidativas, semelhante às enzimas.

1.3.3 Lacases empregada em sistemas de oxidação

1.3.3.1 Características estruturais e bioquímicas

As lacases [(EC 1.10.3.2); benzenodiol: oxigênio oxidorreductase] (Figura 2, **A**) são enzimas da família das multicobres oxidases, chamadas de MCOs,⁹⁷ pois possuem quatro átomos de cobre distribuídos entre três sítios de ligações (Figura 2, **B**). A nível estrutural é caracterizada como uma molécula dimérica ou tetrâmera.

Figura 2 - (A) Representação da estrutura tridimensional da lacase com os domínios coloridos de forma diferente (domínio 1: resíduos 1-173, verde; domínio 2: resíduos 182-340, azul; domínio 3: resíduos 369-501, violeta). Os quatro átomos de cobre são mostrados como esferas laranjas (B); O centro mononuclear T1 está à direita e o centro trinuclear (T2 e T3) está à esquerda (B). Imagens desenhadas por Robalo *et al.* com o uso de software PyMOL apoiadas pela estrutura depositada no banco de dados de proteínas.



Fonte: Adaptada a partir de Robalo *et al.* (2021)⁹⁸

Segundo Valdez-Cruz *et al.* (2019),⁹⁷ os resultados da pesquisa para “laccase” com tamanhos de sequência entre 220 e 800 aminoácidos revelaram aproximadamente 7300 fontes de organismos celulares, com 1026 bactérias, 6258 eucariotos e 16 halobactérias (arqueias). Segundo Baldrian *et al.* (2006),⁹⁹ os filos *Ascomycota* e *Basidiomycota* são os maiores produtores de lacases. As lacases são considerados enzimas versáteis capazes de oxidar um grande número de moléculas fenólicas e aromáticas devido à sua baixa especificidade de substrato; são consideradas de alta promiscuidade, usando oxigênio comoceptor de elétrons e gerando água como um subproduto (redução do oxigênio à água).⁹⁷ Entretanto, o potencial redox da lacase varia entre 0,4 e 0,8 V, podendo mudar de acordo com a fonte – microrganismo – e em consequência disso, o seu baixo potencial redox (0,4-0,8 V), a lacase é capaz de oxidar apenas estruturas fenólicas naturais, como da lignina, excluindo as estruturas aromáticas não-fenólicas, que compreendem mais de 80% da composição da lignina. Além disso, as lacases são enzimas predominantemente extracelulares, o que facilita a sua ação e atividade.¹⁰⁰ Estas enzimas apresentam uma massa molecular entre 50 e 140 kDa.¹⁰¹

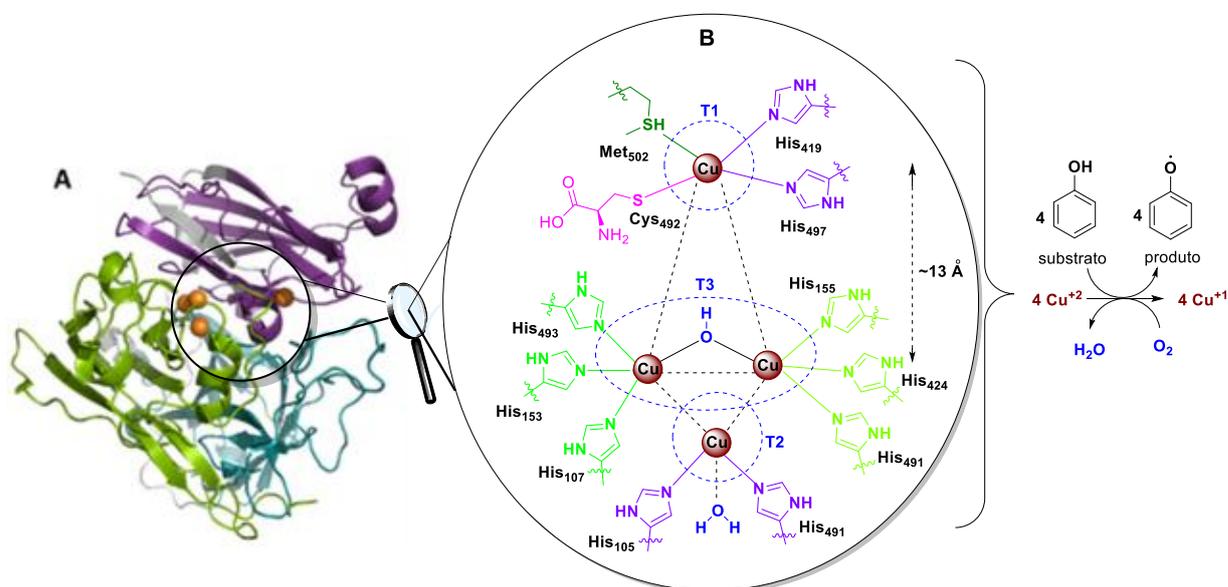
Como mostrado por Valdez-Cruz *et al.*, as lacases são amplamente expressas na natureza; elas podem ser obtidas de várias fontes naturais, tais como: fungos, plantas, bactérias, líquens e insetos, sendo que as lacases de cada espécie exibem características e sequências catalíticas particulares. As enzimas lacases produzidas por diferentes organismos tem uma ampla gama de aplicações, seja na biorremediação de corpos d’água; biodegradação de compostos orgânicos (descoloração de tecidos, degradação de herbicidas e transformação de poluentes emergentes); em processos como eletrocatalise;

deslignificação e produção de etanol e, o mote deste trabalho, oxidação de fenóis e derivados.

1.3.3.2 Mecanismo de catálise e emprego em síntese orgânica

Nas multicobre oxidases (MCOs), como a lacase, o potencial redox dos três centros que contêm cobre (T1, T2 e T3), é uma das principais características das cobre-oxidases.¹⁰¹ Os centros se dividem como tipo 1 (T1) e um centro trinuclear (TNC) – *cluster* –, para outros três cobres, que é composto por dois cobres tipo 2 (T2) e um cobre tipo 3 (T3). O centro T1, que é coordenado por dois átomos de nitrogênio de histidina (His₄₉₇₋₄₁₉), um enxofre de cisteína (Cys₄₉₂) e um aminoácido variável¹⁰² (Figura 3), em geral metionina ou tirosina, é oceptor primário dos elétrons do substrato e também é o responsável pela coloração azul da enzima pura em solução, verificada por *EPR* (do inglês *Electron Paramagnetic Resonance*) associada a uma grande banda de absorção em torno de 600 nm.

Figura 3 - Representação da lacase (A) e do seu sítio ativo em destaque (B), com identificação dos quatro átomos de cobre organizados em três diferentes grupos (T1, T2 e T3) e seus respectivos resíduos de aminoácidos.



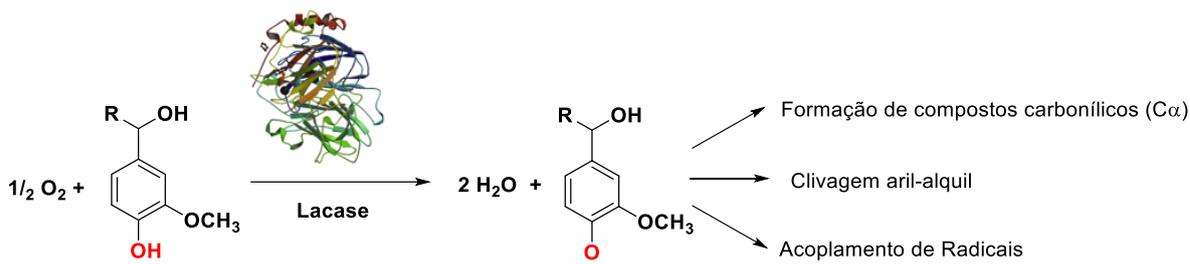
Fonte: Adaptado a partir de C. M. Rivera-Hoyos *et al.* (2013)¹⁰³

O sítio T2 encontra-se próximo ao centro do complexo binuclear T3, e, geralmente, é coordenado por dois resíduos de histidina e uma molécula de água (ou

hidroxila); já os centros T3 são coordenados por 3 resíduos de histidinas e um ligante em forma de ponte, com uma porção hidroxila e, pela *EPR* exibe uma absorção no UV próximo, com $\lambda_{\max} = 330$ nm. Os dois sítios T3 de cobre são responsáveis pela ativação e transporte de O_2 e oxigenação do substrato. Os substratos são oxidados por T1, que atua transferindo elétrons para os sítios T2 e T3 (receptores de elétrons), no qual o oxigênio molecular é reduzido à água. O alto potencial do cobre localizado no sítio T1 é de grande interesse para os biotecnólogos devido à sua geometria na qual a cisteína na ligação T1 transporta elétrons a uma distância de ~ 13 Å para cada uma das duas histidinas coordenadas aos íons de cobre T3.

Segundo Robalo *et al.* (2021)⁹⁸, o mecanismo de reação de lacases e outras MCOs foram extensivamente estudados por técnicas bioquímicas, cinéticas, espectroscópicas e estruturais. As principais etapas de transferência de elétrons no mecanismo de reação são a (i) redução do sítio Cu-T1 pelo substrato oxidado, (ii) transferência de elétrons do sítio Cu-T1 para o *cluster* trinuclear, e (iii) redução de O_2 à água pelo *cluster* trinuclear. O centro T1 está situado na parte inferior da região de ligação do substrato, relativamente exposto ao solvente, e interage com os substratos através do anel imidazol de um de seus ligantes His. A ampla gama de substratos orgânicos capazes de serem oxidados por MCOs é um resultado da ligação não covalente perto do T1 para transferência de elétrons da esfera externa. A reação que envolve a redução do oxigênio molecular à água permite que ocorra a regeneração do biocatalisador, uma vez que a lacase é apenas capaz de catalisar a oxidação de um substrato quando se encontra oxidada. Assim, o mecanismo reacional deve ocorrer nos dois sentidos (direto-inverso), mostrando que a lacase recebe e doa elétrons. De modo geral, as transformações realizadas pela lacase, que estão no Esquema 23, ocorrem em substratos lignínicos naturais

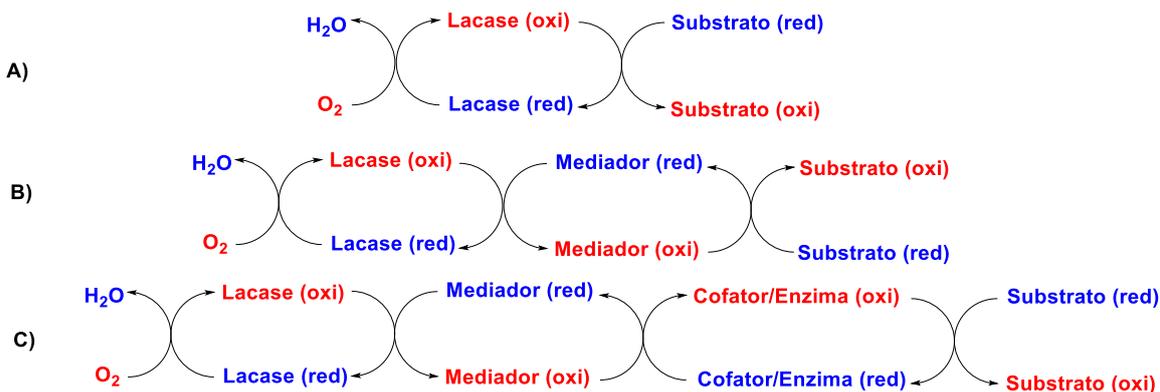
Esquema 23 - Oxidação das subunidades fenólicas da lignina por uma lacase. A oxidação do substrato é uma reação, que produz um radical que é instável e pode formar compostos carbonílicos C α , quebra de ligação aril-álquil ou acoplamento de radicais.



Fonte: Retirado a partir de C. M. Rivera-Hoyos *et al.* (2013)

Em 2001, Macchitella *et al.*¹⁰⁴ foram os primeiros a reportar o emprego de lacase para oxidar álcoois a aldeídos, em sistemas conhecidos como LMS (do inglês *laccase mediated system*) em condições catalíticas empregando-se TEMPO, e, desde então, lacase tem sido aplicada como agente oxidante, *in situ*, regenerando nitroxil radicais (TEMPO) que são as espécies que efetivamente promovem a oxidação dos substratos – álcoois/fenóis. A utilização de cofatores em sistemas LMS também é conhecida, e o resumo dos sistemas LMS está descrito no Esquema 24.

Esquema 24 - Ciclo catalítico envolvendo a lacase/substrato em que: (a) Oxidação direta do substrato; (b) Oxidação do substrato na presença de mediador; (c) Regeneração do cofator em biotransformações multienzimáticas.

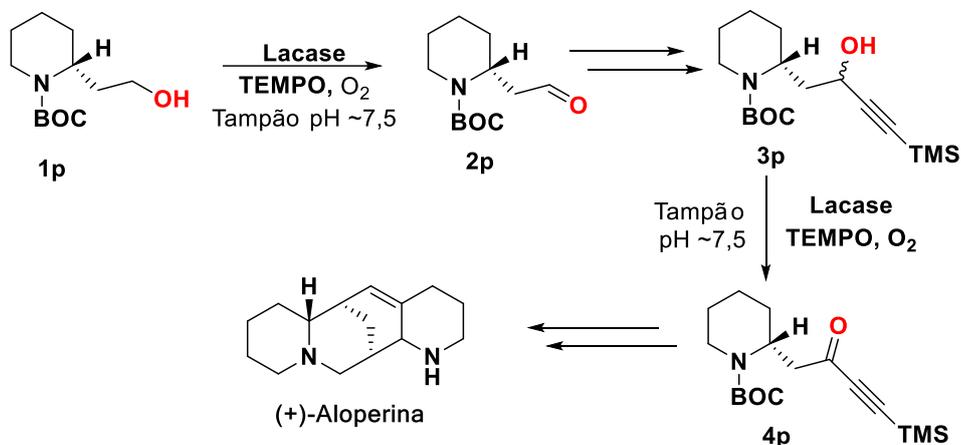


Fonte: Adaptado a partir de Monti *et al.* (2021)¹⁰⁵

Um exemplo da aplicação do sistema lacase/TEMPO é a produção do alcaloide (+)-Aloperina, por Danieli *et al.* (2004),¹⁰⁶ um potente antitumoral,¹⁰⁷ cujo mesmo

sistema pode ser usado para oxidar um álcool primário (1p) e um inol (3p) (Esquema 25).

Esquema 25 - Emprego do LMS na síntese do alcalóide (+)-Aloperina

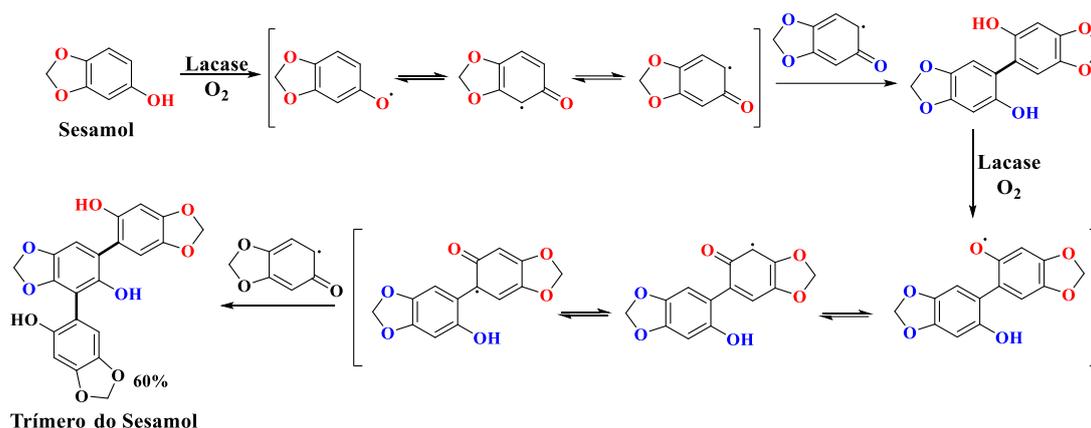


Fonte: Adaptado a partir de Danieli *et al.* (2004)

Além disso, os autores fizeram uma comparação entre a oxidação com lacase e o método oxidativo de Swern, e ambos foram satisfatoriamente equivalentes. As lacases utilizadas foram a *Myceliophthora thermophyla* da Novozymes e lacase de *Trametes pubescens* (fornecida pelo Prof. Haltrich - Universitat fur Boden-kultur, Wien, Áustria). Apesar do sucesso em obter os produtos de interesse **4p** e **2p**, as quantidades empregadas nas transformações ainda carecem de otimização. Por exemplo, para 0,2 mmol de **1p** (substrato) foram empregados 0,06 mmol (30%) de TEMPO e 0,08 mmol (40%) de lacase (1 μmol/1 LAMU/80 uni).

Entretanto, a função da lacase na natureza é, predominantemente, promover reações de polimerização de fenóis e derivados.¹⁰¹ E é como agente polimerizador que seus primeiros usos laboratoriais surgiram. Em 2012, Beifuss *et al.*¹⁰⁸ produziram o trímico do sesamol (Esquema 26), a partir da polimerização do sesamol, que é um composto natural presente nas sementes e no óleo de gergelim.

Esquema 26 - Formação do trímero do sesamol na presença de lacase e oxigênio.



Fonte: Adaptado a partir de Beifuss *et al.* (2012)

A utilização de enzimas se encaixa no âmbito da catálise heterogênea, isto é, reagentes que se encontram em fases diferentes. A forma mais comum de catálise heterogênea é o catalisador no estado sólido que catalisa um líquido ou gás que se adsorve à superfície. Um dos principais benefícios de usar um catalisador heterogêneo é que pode ser simples separá-lo de uma mistura de reação, por exemplo, via filtração. Portanto, catalisadores caros podem ser fácil e efetivamente recuperados, uma consideração importante especialmente para processos de fabricação em escala industrial. Uma limitação da catálise heterogênea é a disponibilidade da área de superfície no catalisador. Quando a superfície do catalisador está completamente saturada com moléculas de reagente (ou seja, nenhum reagente pode aproximar-se da superfície), o ciclo de reação não pode continuar até que algumas das moléculas de produto deixem a superfície, permitindo que algum espaço se abra novamente para novas moléculas de reagente. É por isso que a etapa de adsorção em uma reação catalisada heterogeneamente é muitas vezes a etapa de limitante.

Um catalisador homogêneo é aquele que está na mesma fase dos reagentes. A forma mais comum de catalisadores homogêneos envolve complexos de metal em solução que catalisam um reagente que também está em solução. Uma vantagem da catálise homogênea é que há um alto grau de interação entre o catalisador e as moléculas do reagente devido ao fato de ambos estarem na mesma fase (em oposição à catálise heterogênea). Uma desvantagem é que o catalisador homogêneo é muitas vezes irrecuperável após a conclusão da reação. Um resumo das vantagens e desvantagens da catálise homogênea e heterogênea está na Tabela 3.

Tabela 3 - Sistema catalítico homogêneo versus heterogêneo.

Catálise	Homogênea	Heterogênea
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> - Condições de reação moderada - Alta atividade e seletividade - Eficiente transferência de calor 	<ul style="list-style-type: none"> - Fácil separação catalisador/produto - Processo contínuo
Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"> - Separação e reciclagem complicadas de catalisador - Contaminação do produto - Não é prontamente adaptado para processamento contínuo 	<ul style="list-style-type: none"> - Ineficiente transferência de calor - Baixa atividade e seletividade

Fonte: Retirado de Roger A. Sheldon (2005)¹⁰⁹

Apesar dos indiscutíveis avanços alcançados nos processos de oxidação de álcoois a aldeídos, como exibido nesta seção introdutória, é indubitável a necessidade de aprimoramento dos sistemas oxidativos atuais. Promover a oxidação quimiosseletiva, sem gerar a superoxidação a ácidos carboxílicos, ou sem gerar a modificação de outras funções e grupos presentes em moléculas funcionalizadas (como na ligação carbono-carbono dupla e tripla; ou polimerização – formação de ligação C-C) é um processo complexo e de difícil execução. Neste sentido, o presente trabalho tem como objetivo elaborar um sistema catalítico, a partir de sais de Cu (II), na forma de um complexo com ligante nitrogenado bidentado, e mediador radicalar (TEMPO), para promover a transformação de álcoois a aldeídos, num sistema homogêneo. Além disso, é de nosso interesse estabelecer a comparação entre o sistema catalítico CuL/TMEDA/TEMPO e lacase/TEMPO.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar e explorar o potencial catalítico de compostos de coordenação a partir de sais de Cu (II), na forma de um complexo solúvel, empregando TMEDA como ligante. Aplicar o catalisador em reações de oxidação aeróbica mediada por TEMPO.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar o processo catalítico;
- Explorar o uso do catalisador, de modo que seja seletivo para reações de oxidação de álcoois primários frente a secundários;
- Estabelecer a comparação entre o sistema CuL/TEMEDA/TEMPO e lacase/TEMPO;
- Aplicar o catalisador na rota sintética do sinomônio ((R/S)-2-hidroxi-5-metilhexan-3-ona) de atração de besouros da tribo *Cyclocephalini*.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

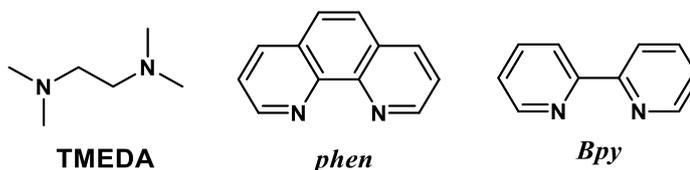
Como relatado na introdução (seção 1), sais de cobre (Cu(I) e Cu(II)) na presença de ligantes (L) bidentados, são complexos estáveis, do tipo Cu-L_n, e podem ser aplicados como catalisadores em reações de oxidação de álcoois nos seus respectivos compostos carbonílicos.

A literatura reporta que a transformação de álcoois em aldeídos ocorre a partir de: (1) substrato a ser oxidado (álcool primário ou secundário); (2) um mediador radicalar, como o TEMPO; (3) um complexo, entre o sal de cobre (CuX) e (4) um ligante dentado (mono-, bi-, poli-), (5) um solvente ou uma mistura (binária, ternária) de solventes; (6) um composto nitrogenado cíclico que faça parte do complexo, atuando como co-ligante ou base, em que o mais largamente utilizado e citado na literatura é o 4-metilimidazol (4-MEI)⁹⁵; e (7) a presença de uma base, como CaH₂, tBuOK ou K₂CO₃. O nosso interesse em sais de cobre (CuX, X= Br, Cl, I) e seus complexos com ligantes nitrogenados bidentados, como o TMEDA, vem do fato deste material ser de baixo custo e de alta performance⁹⁴.

3.1 PREPARO, CARACTERIZAÇÃO E UTILIZAÇÃO DO COMPLEXO

Inicialmente, o sistema catalítico foi baseado na proporção mais amplamente empregada na literatura para formação de complexo⁹⁵ de Cu(II) com ligantes nitrogenados, isto é, 1 ou 2 equivalente do ligante para 1 equivalente de Cu(II). Os sais de cobre utilizados foram: CuCl₂, CuBr₂ e CuSO₄. Os ligantes utilizados foram: *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina (TMEDA); 1,10-fenantrolina (*phen*); 2,2'-bipiridina (*Bpy*) (Figura 4).

Figura 4 - Ligantes empregados para formação de complexos de cobre.

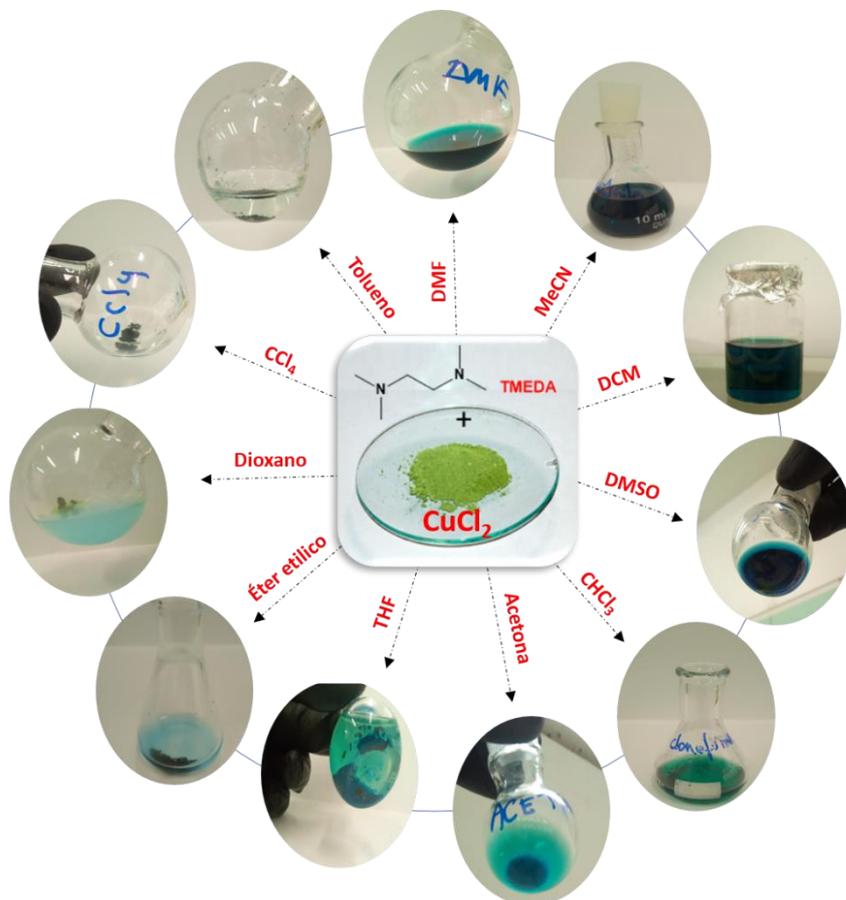


Fonte: Autor (2021)

Os estudos iniciais empregando sais de Cu(II) consistiram em reagir o ligante e o sal de cobre nas proporções 1:1 e 1:2. Ao reagir os sais de cobre (CuCl₂ e CuBr₂) com o ligante TMEDA, observou-se, instantaneamente, a formação de uma mistura de cor

verde intensa, enquanto que a reação de CuSO_4 não apresentou mudança na coloração. Com esses resultados, iniciou-se a tentativa de solubilização da mistura Cu-Ln em solventes orgânicos. Os experimentos estão ilustrados na Figura 5.

Figura 5 - Triagem de solventes para solubilização do complexo Cu-TMEDA

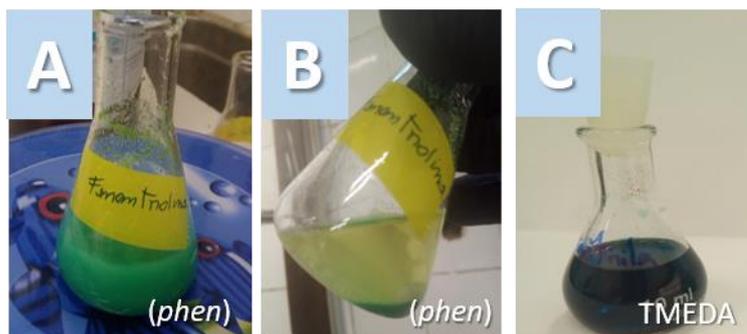


Condições: CuCl_2 (0,1 mmol), TMEDA (0,1 mmol) em 10 mL de solvente.

Fonte: Autor (2021)

Destes experimentos pôde-se identificar que, a mistura entre os sais de CuCl_2 e CuBr_2 e o ligante TMEDA apresentaram os melhores resultados de solubilização para uma maior variedade de solventes orgânicos. É importante salientar que, apesar de ser relatado na literatura como um dos ligantes mais empregados neste tipo de sistema, o ligante 1,10-fenatrolina (*phen*) não solubilizou (na presença de CuCl_2 , não levou a formação de um sistema homogêneo) nos solventes testados, exceto DMF e DMSO, que resultaram em uma baixa solubilização. A seguir, na Figura 6, estão dispostas as imagens do complexo formado entre o $\text{CuCl}_2/\text{phen}$ e $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$, ambos em acetonitrila.

Figura 6 - (A e B) Complexo formado entre $\text{CuCl}_2/\text{phen}$ e (C) $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$ em acetonitrila



Condições: (A) $\text{CuCl}_2/\text{phen}$ (1:1, 0,1 mmol e 10 mL de acetonitrila) em agitação e (B) solução em repouso. (C) CuCl_2 (0,1 mmol), TMEDA (0,1 mmol) em acetonitrila (10 mL);

Fonte: Autor (2021)

Como ilustrado na Figura 5, os únicos solventes empregados capazes de solubilizar adequadamente o complexo foram o DMF, acetonitrila e o DCM. O complexo formado utilizando-se o ligante 1,10-fenantrolina (*phen*) não foi solubilizado adequadamente em nenhum solvente empregado, mesmo após 12 h de agitação, resultado semelhante ao ligante *Bpy*. Entretanto, a catálise pode ocorrer em sistemas homogêneos e heterogêneos, como visto na seção 1.3

3.1.1 Síntese

A formação do complexo $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$, tanto na proporção 1:1 quanto na 1:2, ocorre de forma imediata à mistura dos componentes. A coloração verde clara do CuCl_2 leva a formação de uma solução verde intensa, composta por 1 equivalente (1mmol) de CuCl_2 , 1 eq de TMEDA em 10 ml de DCM (C) ou acetonitrila (D), como exibido na Figura 7.

Figura 7 - (A) Sal CuCl_2 ; (B) Mistura dos solventes com CuCl_2 após agitação; Solução $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$ em acetonitrila (C) e em diclorometano (D).



Fonte: Autor (2021)

Ao contrário de outros ligantes (*phen* e *Bpy*) e solventes, a mistura para o $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$ torna-se homogênea no momento em que se adiciona o solvente (MeCN ou DCM), uma prova disto é que o sal de cobre é insolúvel no solvente DCM (Figura 7, B), mas o complexo formado com TMEDA é altamente solúvel (Figura 7, D).

3.1.2 Emprego do complexo $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$ como catalisador em sistemas de oxidação de álcoois

Para os testes iniciais, o sistema foi montado de modo que um tubo de vidro, contendo o substrato a ser oxidado (álcool), o solvente, a solução catalítica (formada *in situ*, para um sistema e gerada com antecedência, para outro) e, por fim, o TEMPO. O sistema foi fechado com um septo e posto em agitação. Uma agulha foi inserida para o borbulhamento de oxigênio, e um tubo secante foi anexado para saída do gás excedente, como exibido na Figura 8.

Figura 8 - Sistema utilizado para oxidação de álcoois em aldeídos com $\text{CuCl}_2/\text{Ligante}/\text{TEMPO}$ na presença de O_2 ou ar atmosférico.



Condições: CuCl_2 (0,1 mmol), TMEDA (0,1 mmol) em 10 mL de solvente. Para solventes voláteis como o diclorometano, há necessidade de reposição do solvente devido ao borbulhamento.

Fonte: Autor (2021)

A reação foi monitorada via CCD e CG-FID, da qual alíquotas de 10 μL foram retiradas em intervalos de 5, 10 e 30 min. Após as primeiras extrações, nesses intervalos de tempo, o restante das alíquotas foi, posteriormente, em intervalos de 1h. O substrato escolhido para o teste inicial de oxidação foi o álcool benzílico (**1a**), que têm características convenientes, como: ser um álcool primário e benzílico (o que o torna mais reativo), estável, de baixo custo e que é revelado tanto por iodo ressublimado -

câmara de Iodo - quanto no revelador de *vanilina sulfúrica*. Essas características fizeram do **1a** um substrato ideal para os primeiros testes.

Inicialmente, a investigação centrou-se na formação de complexos solúveis. Assim, CuCl₂ foi testado frente a diferentes quantidades de TMEDA e sob diferentes solventes orgânicos. A partir desses ensaios de solubilidade, MeCN e DCM foram definidos como os solventes mais eficazes para gerar CuCl₂/TMEDA solúvel (Tabela 4).

Tabela 4 - Efeito do solvente na solubilidade do complexo CuCl₂/TMEDA

c1ccc(cc1)CO (1a) $\xrightarrow[\text{O}_2, 25^\circ\text{C}]{\text{catalisador}}$ c1ccc(cc1)C=O (2a) + H₂O

Entrada	Solvente	Solubilidade	Conversão*
1	THF	Parcialmente solúvel	Traço
2	DMSO	Solúvel	>60%
3	Diclorometano (DCM)	Solúvel	>90%
4	DMF	Solúvel	>60%
5	Acetonitrila	Solúvel	>90%
6	<i>n</i> -Hexano	Insolúvel	-
7	Tolueno	Insolúvel	-
8	Acetona	Parcialmente solúvel	Traço
9	Clorofórmio	Parcialmente solúvel	> 5%
10	Éter etílico	Insolúvel	-
11	1,4-Dioxano	Insolúvel	-
12	Tetracloroeto de carbono	Insolúvel	-

Condições: álcool benzílico **1a** (1 mmol), CuCl₂ (5 mol%), TMEDA (5 mol%) e TEMPO (5 mol%) em um tubo de ensaio de 20-mm com 5 mL de solvente. Os experimentos foram realizados em agitação do bruto reacional por 10 min a 24 horas.

Fonte: Autor (2021)

Curiosamente, enquanto diferentes proporções dos reagentes estavam sendo testadas, uma característica organoléptica perceptível pode ser avaliada, o odor. Embora nenhum odor tenha sido detectado reagindo TMEDA equimolar e CuCl₂, um odor compatível com TMEDA pôde ser detectado reagindo CuCl₂ com TMEDA em proporções diferentes de 1:1, o que sugere a geração de complexos não estáveis. Além disso, e para testar o potencial homogêneo de CuCl₂/TMEDA nas reações de oxidação, também preparamos complexos conhecidos de Fenantrolina (*phen*) e Bipyridina (*Bipy*) para avaliar sua eficácia e comparar sua reatividade em um sistema catalítico livre de

base. Assim, o composto **1a** foi usado como substrato modelo para mensurar a influência do ligante nas reações de oxidação (Tabela 5).

Tabela 5 - Influência do ligante na oxidação do composto **1a**

Cc1ccc(CO)cc1 **1a** $\xrightarrow[\text{O}_2, 25^\circ\text{C}]{\text{catalisador}}$ Cc1ccc(C=O)cc1 **2a** + H₂O

Entrada	Catalisador	equivalentes	Conversão
1	CuCl ₂	0.1	nenhuma
2	CuCl ₂	1.1	Nenhuma
3	CuCl ₂ + TMEDA (1:1)	0.1	99 %
4	CuCl ₂ + TMEDA (2:1)	0.1	89 %
5	CuCl ₂ + TMEDA (1:2)	0.1	55 %
6	CuCl ₂ + Phen (2:1)	0.1	nenhuma
7	CuCl ₂ + Phen (1:1)	0.1	nenhuma
8	CuCl ₂ + Phen (0,5:1)	0.1	nenhuma
9	CuCl ₂ + Bipy (2:1)	0.1	nenhuma
10	CuCl ₂ + Bipy (1:1)	0.1	Traço
11	CuCl ₂ + Bipy (0,5:1)	0.1	Nenhuma

Condições: álcool 4-Metilbenzílico **1a** (1 mmol), CuCl₂ (5 mol%), Ligante (equivalentes) e TEMPO (5 mol%) em um tubo de ensaio de 20-mm com 5 mL MeCN. Os experimentos foram realizados em agitação do bruto reacional por 10 min a 24 horas.

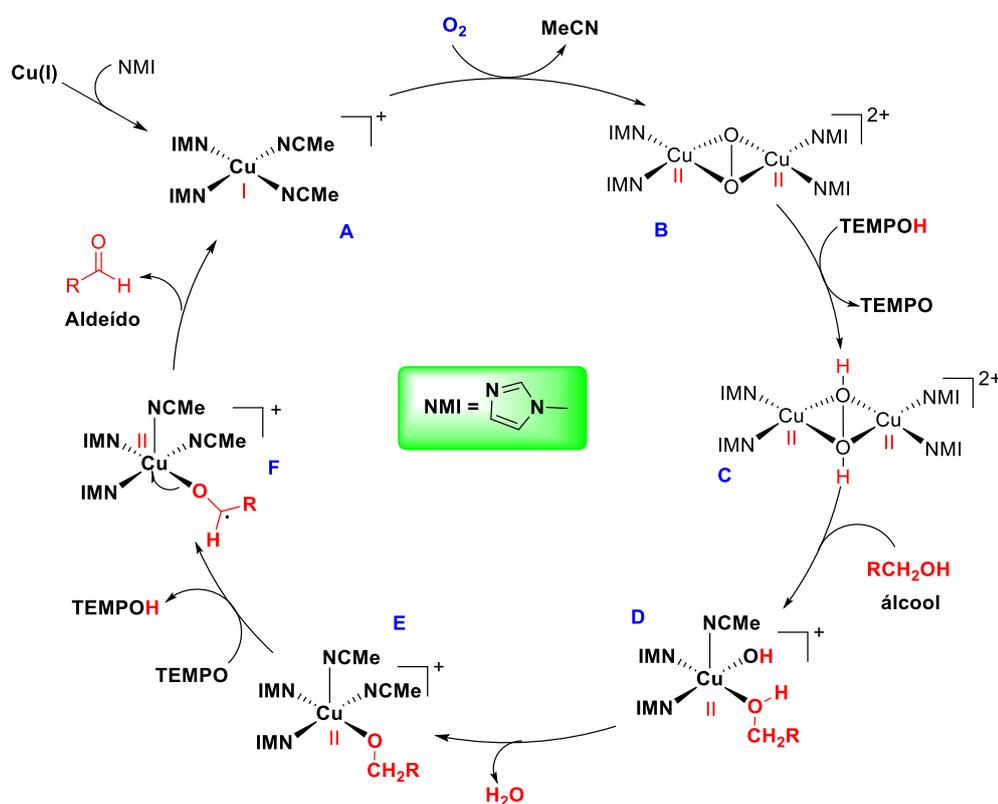
Fonte: Autor (2021)

De acordo com a Tabela 5, os experimentos foram realizados sob concentração fixa de TEMPO (5 mol%) e O₂/ar (1 atm) como oxidantes, a 25 ° C, uma diferença notável na reatividade foi observada em favor de CuCl₂/TMEDA (Tabela 5, entradas 3-5). Nela é possível observar a oxidação do composto **1a**, principalmente quando tanto CuCl₂ quanto TMEDA foram usados. Porém, nem *phen* nem *Bipy* foram capazes de produzir catalisadores ativos, não atingindo, portanto, a conversão de **1a**. Esta característica marcante indica que o TMEDA coordenado está agindo como um ligante cocatalisador básico mais eficiente, se comparado à Fenantrolina e Bipyridina, que geram intermediários não reativos sob o sistema livre de base atual, apresentando, portanto, resultados improdutivos (Tabela 5, entradas 6 -11). Entre os resultados mais notáveis, uma oxidação viável do composto **1a** é encontrada quando CuCl₂ e TMEDA foram usados em quantidades equimolares (Tabela 5, entrada 3), atingindo uma conversão de 99%. No entanto, uma ligeira diminuição na reatividade foi encontrada quando dois equivalentes de CuCl₂ em comparação com TMEDA foram usados (Tabela

5, entrada 4), enquanto uma conversão baixa ocorreu quando TMEDA dobrou a quantidade de CuCl_2 (Tabela 5, entrada 5). Este resultado mostra que, além da presença de base adicional ser dispensável, o catalisador solúvel gerado pela quantidade equimolar de TMEDA foi crucial para a eficácia da reação.

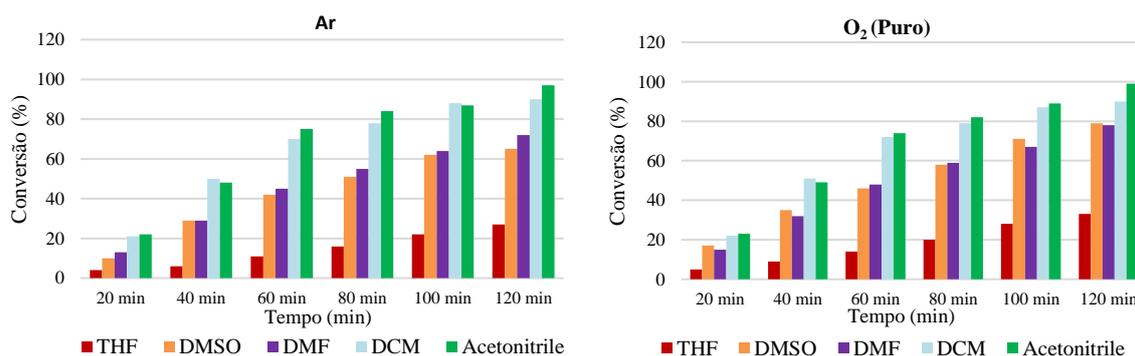
A fim de demonstrar o avanço em relação à literatura, desses resultados, podemos citar a necessidade de $\text{CuCl}/\text{phen}/\text{K}_2\text{CO}_3$, no trabalho de Riviere *et al.* (1980),⁸² em quantidade equimolar para produzir **2a** (benzaldeído) em apenas 50% de rendimento a 80°C . A grande diferença na reatividade torna-se mais evidente se os resultados obtidos forem comparados com outros métodos relatados, a partir dos quais foram utilizados catalisadores à base de biperidina. Como exemplo, podemos citar a necessidade de base livre quando aplicado o sistema $\text{CuCl}/\text{phen}/\text{K}_3\text{PO}_4$ para oxidar **1a** em **2a**, em 87% após 3h, no trabalho de Shyu *et al.* (2010).¹¹⁰ Da mesma forma, o processo usando $\text{Cu}/\text{NMI}/\text{TEMPO}$ precisa de dois equivalentes de NMI, além do requisito de 24 horas para fornecer **2a** (99%), no trabalho de Liu *et al.* (2018).⁹⁵ Deve-se ressaltar a importância do NMI neste sistema, como demonstrado no mecanismo do Esquema 27.

Esquema 27 - Mecanismo plausível para a oxidação aeróbica catalítica de álcoois em MeCN.



Portanto, segundo Liu *et al.*, não há dúvida de que, dependendo dos sais de Cu(I), a espécie catalítica pode ser $[\text{Cu}(\text{NMI})(\text{I})(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ ou $[\text{Cu}(\text{NMI})_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$. Em que (A) o sistema Cu(I) passou a formar uma espécie Cu(II) - dinuclear após a ligação de O_2 e formar provavelmente intermediário dinuclear com ponte peroxo (B). Uma vez que o ciclo catalítico inicia, a espécie com ponte peroxo é reduzida à forma com ponte diidroxila (C) por uma forma reduzida de TEMPO, isto é, TEMPOH. É nesta fase que o centro do metal é ácido o suficiente para ligar o substrato para formar um complexo mononuclear. Sequencialmente, o grupo hidroxila abstraiu o próton do substrato ligado para formar o aduto E. Isso também explica porque esse sistema não precisa de nenhuma base externa para a catálise além do NMI. Sendo desprotonado, um dos átomos de hidrogênio do grupo etileno do substrato pode ser abstraído pelo TEMPO para formar o complexo F como um radical. Por meio da transferência interna de elétrons, o Cu (II) foi reduzido a Cu (I) pela liberação do produto (aldeído) e trouxe o catalisador de volta à forma inicial A. Desta forma, o mecanismo proposto mostra que o NMI atua como ligante e como base.

A fim de ajustar e otimizar o sistema, também investigamos a eficiência do sistema reagindo **1a** (álcool benzílico) sobre duas fontes distintas de oxigênio (ar atmosférico e O_2 puro, Figura 9). Dos experimentos mais eficazes descritos na Figura 9, um comportamento muito semelhante foi encontrado usando ar ou O_2 na presença de DCM ou MeCN (cores ciano e verde, respectivamente), exatamente àqueles mencionados anteriormente como os solventes mais eficientes para solubilizar o catalisador. Nessas reações, enquanto **1a** atinge 97% (ar) e 99% (O_2) da conversão em MeCN, o uso de DCM leva a 90% de conversão independentemente da fonte oxidante. No entanto, quando as reações foram realizadas com solventes como DMF ou DMSO, uma eficácia mais sensível foi detectada em favor do O_2 puro em vez do ar. Por fim, em THF foi observada uma conversão de substrato muito baixa.

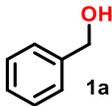
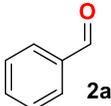
Figura 9 - CuCl₂/TMEDA/TEMPO- Oxidação de **1a** sob diferentes atmosferas (Ar e O₂) e solventes

Fonte: Autor (2021)

A análise dos gráficos da Figura 9, sugere que a capacidade do solvente em solubilizar/fixar oxigênio em MeCN¹¹¹ eleva a eficiência do processo e, assim, promove a reoxidação do catalisador com mais facilidade. Outro fator determinante é a estabilização dos intermediários radiculares no progresso da reação. Além disso, de forma a corroborar, a literatura relata que o solvente MeCN possui um grande efeito estabilizador de radical devido à sua polaridade relativa quadrática (θ^2),¹¹² e os seguintes valores da polaridade quadrática relativa (quadrado da polaridade) são relatados: MeCN ($\theta^2 = 0,460$) > DMSO ($\theta^2 = 0,444$) >> DCM ($\theta^2 = 0,309$).¹¹³ Além das características de estabilizar melhor os radicais no meio reacional, e estar assim em acordo com a literatura, o solvente MeCN possui grande capacidade em solubilizar oxigênio. Além disso, esses parâmetros podem ser reforçados por um estudo recente, relatado por Peterson *et al.* (2019),¹¹⁴ no qual a associação radical-dímero demonstra ser muito sensível a solventes polares.

Uma vez observada grande reatividade quando o complexo solúvel foi preparado em MeCN, pela reação de quantidades equimolares de CuCl₂ e TMEDA (1:1), um ajuste das quantidades de catalisador foi realizado até que uma conversão aceitável de **1a** foi obtida na presença de uma concentração fixa de mediador (Tabela 6).

Tabela 6 - Efeito da concentração de CuCl₂/TMEDA na oxidação de **1a**

Entrada	substrato	produto	Conversão	Tempo (min)	CuCl ₂ /TMEDA (mol %)
1			99%	90	10
2			99%	110	5
3			99%	110	2,5
4			99%	120	1
5			98%	120	0,5
6			98%	120	0,25
7			98%	120	0,1
8			89%	160	0,012

Condições: Ar; 25 °C; **1a** (3 mmol); MeCN (5 mL); TEMPO [1 mol%, pela adição de 300 µL de uma solução de 0,1 M em acetonitrila]

Fonte: Autor (2021)

Resumindo os resultados da Tabela 6, temos que a limitação da reação é evidenciada quando menos de 0,01% do catalisador é usado; por isso, estabeleceu-se o uso de 0,1% molar de Cu(II)/TMEDA na presença de 1% molar de TEMPO como as condições padrão. Sob esta circunstância, uma conversão de 98% de **1a** foi observada dentro de 2h (Tabela 6, entrada 7). Também é importante destacar que, embora a quantidade de TEMPO seja aumentada de 1 para 10% molar, a reação fornece rendimentos idênticos, embora se tornando cinco vezes mais rápida, correspondentemente. Estes parâmetros mostraram uma oxidação mais fácil do substrato estudado, mesmo quando a quantidade de TEMPO foi reduzida, na presença de quantidade diminuta de CuCl₂/TMEDA. No entanto, uma limitação é evidenciada quando a quantidade de TEMPO foi menor que 1 mol%, a taxa de reação foi muito lenta e resultados insatisfatórios foram observados e descartados. É importante salientar que o reagente TEMPO tem perda na sua atividade catalítica quando exposto a intervalos longos de tempo, devido as suas foto e termo sensibilidades.¹¹²

Além disso, a presença de uma base também foi avaliada a fim de descobrir se esta poderia promover a formação do composto **2b** em maior rendimento ou levar à formação do produto em menor tempo de reação (Tabela 7).

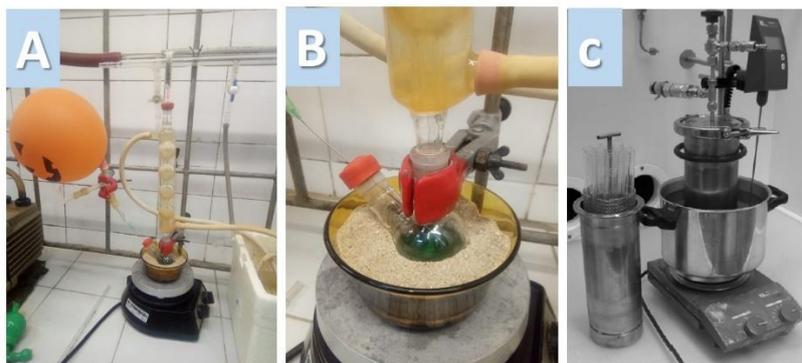
Tabela 7 - Efeito da presença de base na oxidação de **1b**.

Base	K ₂ CO ₃	Piridina	NMI
Equivalentes	0,1/0,5/1	0,1/0,5/1	0,1/0,5/1
Rendimento (%)	96/63/54	90/76/69	95/90/84

Condições: Ar; 25 °C; **1b** (3 mmol); MeCN (2 mL); TEMPO [1 mol%, pela adição de 300 µL de uma solução de 0,1 M em acetonitrila]; CuCl₂/TMEDA (1 mol %). Rendimentos após 2h de reação.

Fonte: Autor (2021)

Como pode ser visto na Tabela 7, resultados efetivos foram obtidos quando a base foi utilizada em até 0,1 equivalente, independente da fonte, estabelecendo assim que K₂CO₃ e NMI possuem comportamento semelhante. Comparando proporções de 50% e 100%, o uso de NMI revelou-se o sistema mais robusto, levando à formação de **2b** em 90 e 84% respectivamente. Porém, como adição de bases não representa vantagens notáveis, e não implica em economia de átomos, decidimos estender ainda mais os experimentos usando um sistema sem base livre. É imprescindível ressaltar que os sistemas Cu/L/TEMPO na literatura reiteram a necessidade de uma base livre, como mostrado anteriormente. Além disso, também foi verificado que o aumento da temperatura não promoveu maior consumo do álcool (**1b**), como exposto na Figura 10. Este fato já havia sido observado no trabalho de Repo *et al.* (2004),⁵⁵ num sistema Cu(II)/DAPHEN/NaOH (ver Esquema 22, seção1.3), no qual, o aumento da temperatura (20 a 80°C) gerou uma menor adsorção de gás O₂ na solução. Dessa forma, há a necessidade de aumentar a intensidade de borbulhamento do gás na solução para compensar a diminuição da adsorção gasosa pelo aumento da temperatura.

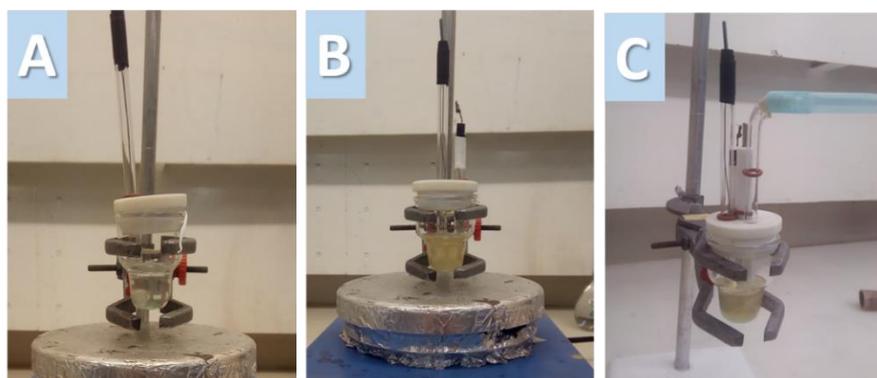
Figura 10 - Sistema de refluxo empregado na oxidação de **1b** com CuCl₂/TMEDA

Condições: Ar e/ou O₂; Refluxo; **1b** (3 mmol); MeCN (5 mL); TEMPO [1 mol%, pela adição de 300 μ L de uma solução de 0,1 M em acetonitrila]; CuCl₂/TMEDA (1 mol %). Rendimentos após 2h de reação.

Fonte: (A e B) Imagens do autor (2021); (C) retirado de Repo *et al.* (2004)

Em reatores (Figura 10, C), cuja pressão gasosa e a temperatura são controladas mecanicamente, o processo do aumento de temperatura pode gerar maiores conversões, como realizado por Repo *et al.* (2004). Enquanto que em nosso sistema, o aumento da temperatura ocorreu por refluxo, como exibido na Figura 10.

A fim de verificar se a capacidade oxidativa do sistema CuCl₂/TMEDA pode estar associada à liberdade de movimento e efeitos estéricos, conforme observado por Kerton *et al.* (2012)¹¹⁵ e devido à falta de informação acerca do sistema homogêneo CuCl₂/TMEDA em oxidações aeróbias catalíticas, uma medição eletroquímica potenciodinâmica foi realizada, em parceria com o Dr. Rogério Tavares e o mestrando Otávio Lima, para compreensão da formação de um complexo estável entre CuCl₂ e TMEDA, como mostrado no experimento de voltametria cíclica da Figura 10.

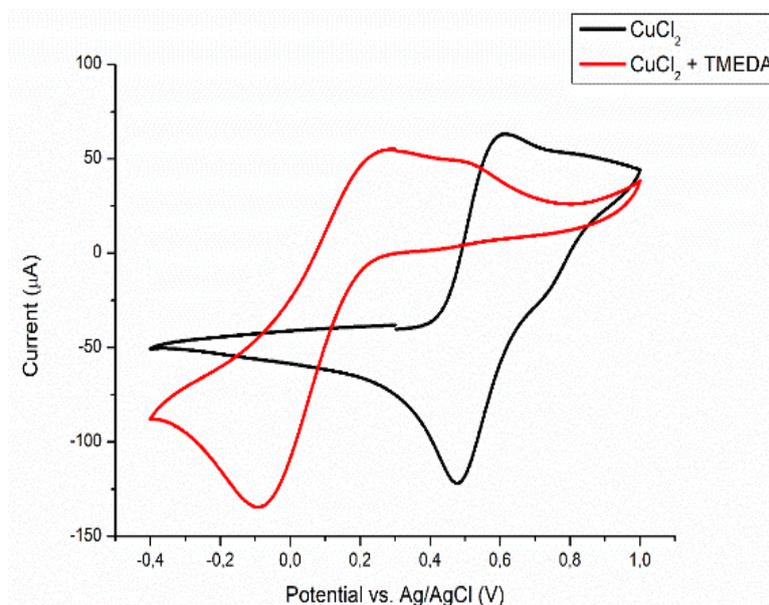
Figura 11 - Experimento de Voltametria Cíclica do Complexo CuCl₂/TMEDA e do sal CuCl₂

Condições: 2,5 mM CuCl₂, 2,5 mM TMEDA, LiCO₄ 0,3 M, sob N₂, e velocidade de scan 100 mV/s

Fonte: Autor (2021)

A voltametria cíclica (Figura 12) mostra claramente o efeito do ligante TMEDA, diminuindo o potencial redox ($E_{1/2}$) do par em 454 mV. Em que o $E_{1/2} [\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}] = 546$ mV e o $E_{1/2} [\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+} + \text{TMEDA}] = 92,5$ mV.

Figura 12 - Voltamograma Cíclico do CuCl_2 (linha preta) e $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$ (linha vermelha) em MeCN.



Condições: 2,5 mM CuCl_2 , 2,5 mM TMEDA, LiCO_4 0,3 M, sob N_2 , e velocidade de scan 100 mV/s

Fonte: Colaboradores Rogério Tavares e Otávio Lima (2021)

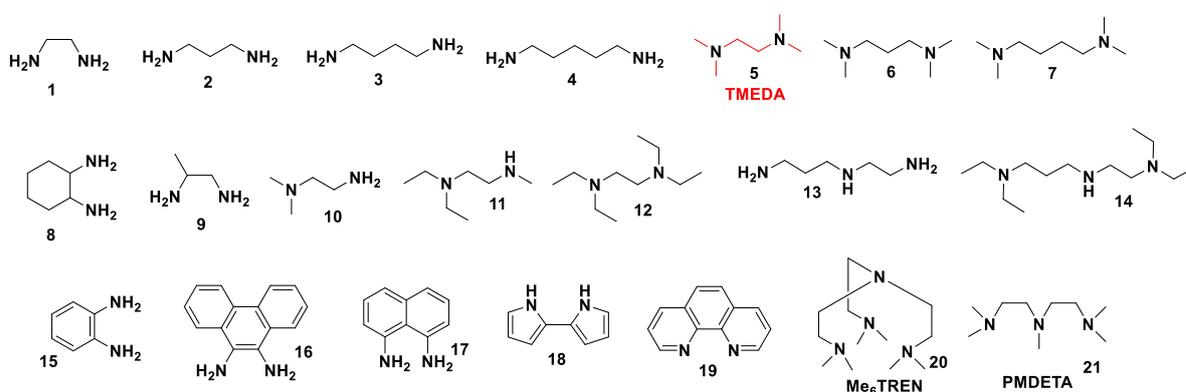
Amatore *et al.* (2000)¹¹⁶, mostraram que os complexos de cobre são fortemente afetados pela natureza dos ligantes. Podemos calcular o ΔG de complexação do $E_{1/2}$ de diferentes complexos de cobre e encontrar diferenças de até 36,9 KJ/mol mudando os ligantes de *bpy* para *Me₆TREN* (ver Figura 13 a seguir). Isso se deve ao número de átomos de N doadores ao redor do átomo metálico e à sua hibridização. Em nosso trabalho, a mudança no potencial representa $\Delta G = -44,3$ KJ/mol de energia de complexação entre o íon de cobre livre e o complexo TMEDA, indicando uma maior facilidade para oxidação/redução do metal no complexo, ou seja, o cobre pode ser mais facilmente oxidado pelo oxigênio. Comparando os dados de Amatore *et al.*, a mudança no potencial do complexo TMEDA corrigido pelo eletrodo de referência está em uma boa concordância e fica próximo do complexo *bpy* ($E_{1/2} = 50$ mV), que também é um ligante de dois átomos de nitrogênio.

Esses resultados podem ser representados em termos de energia de complexação dada por $\Delta G = -nFE$ e mostra o aumento na estabilidade do íon Cu^{2+} promovida pelos átomos de nitrogênio do ligante com um $\Delta G = -44,3$ KJ/mol, conforme valores de

complexação da literatura,¹¹⁶ que também indica a oxidação mais fácil do Cu^+ pelo O_2 , reciclando os reagentes e completando o ciclo da reação catalítica.

Repo *et al.* (2004),⁵⁵ mostraram a influência de ligantes (Figura 13) na formação de complexos de cobre. O estudo demonstrou que o aumento do número de aminas secundárias ou terciárias em ligantes, como o observado na Figura 13 em 5, 11, 12 e 14, desloca a área de atividade máxima do sistema estudado para uma faixa de pH mais baixa. Isso se deve à fraca coordenação entre o cátion metálico e aminas secundárias e terciárias.

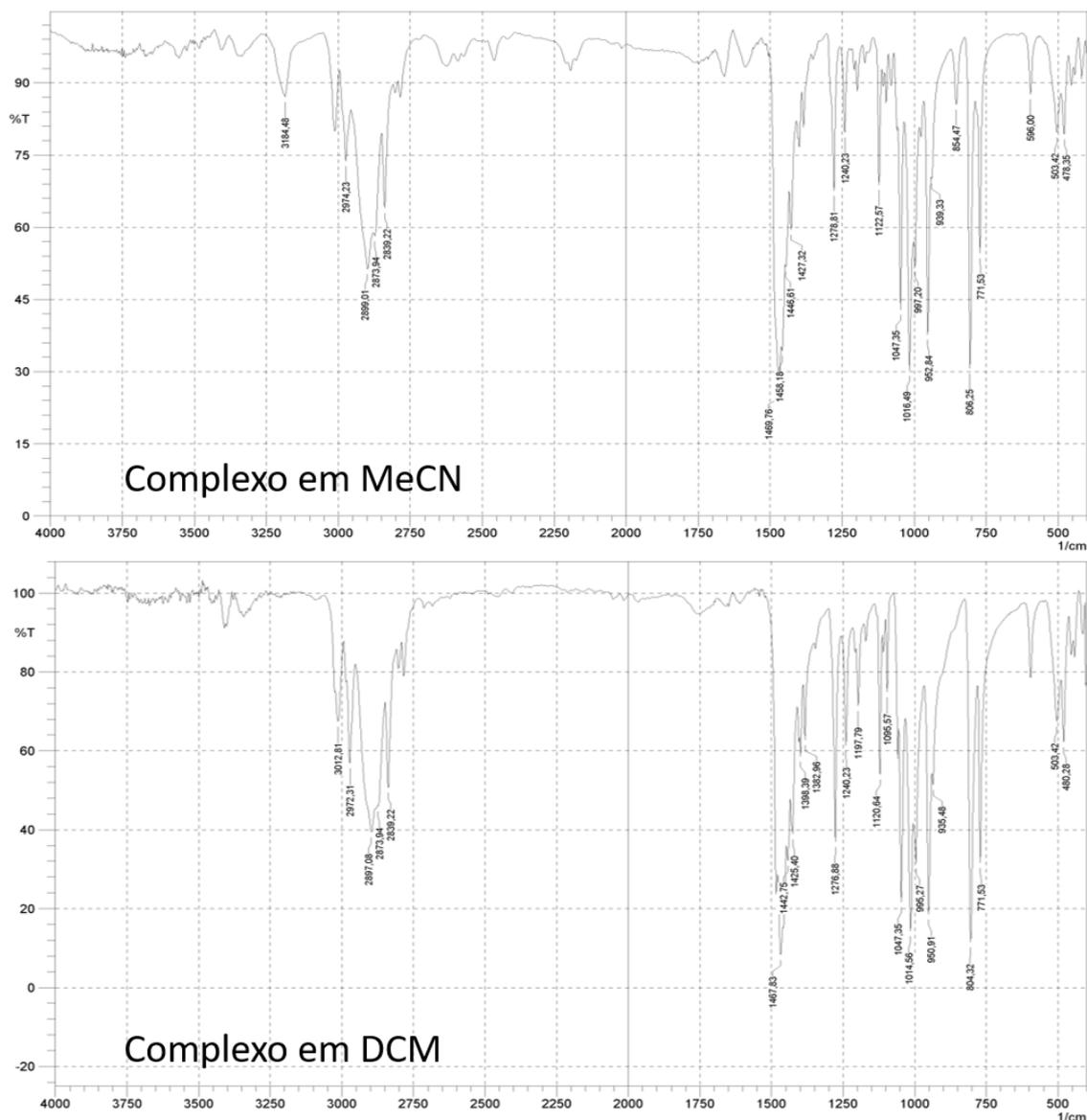
Figura 13 - Ligantes empregados na formação de complexos de cobre (CuLn)



Fonte: Adaptado a partir de Repo *et al.* (2004)

Portanto, os resultados alcançados estão em conformidade com a literatura, e mostram que o ligante TMEDA forma um complexo estável e de elevado poder catalítico.

A fim de verificar o comportamento do sistema $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$ em MeCN e DCM, realizamos uma análise de IV do complexo em MeCN e DCM, Figura 14.

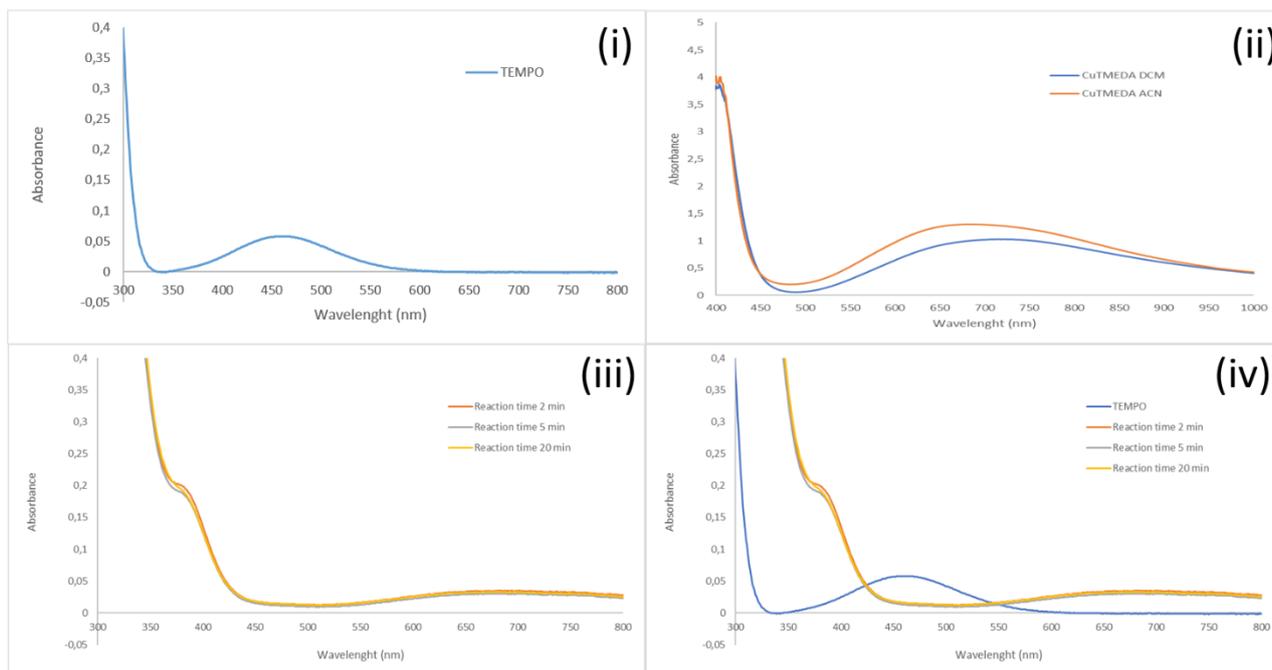
Figura 14 - Espectros de IV do $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$ em MeCN e DCM

Fonte: Colaboradores Dr. Rafael C. R. Chagase e Dr. José A. F. P. Villar, ambos da UFSJ (2021).

As análises de IV nos revelaram a presença de um estiramento em 3184 cm^{-1} presente apenas no complexo em MeCN. Isso indica a ausência de nitrila livre, mostrando que o solvente MeCN faz parte da estrutura do complexo.

Para compreender o comportamento do complexo na presença de TEMPO e do sistema com e sem borbulhamento de oxigênio, experimentos de UV também foram realizados, como na Figura 15.

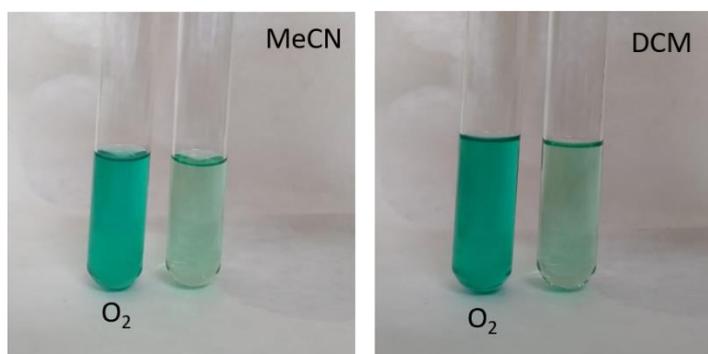
Figura 15 - Análises de UV do TEMPO (i), do complexo em DCM e MeCN (ii) da reação do álcool benzílico na presença de TEMPO (iv) e na ausência TEMPO (iii)



Fonte: Colaborador Dr. Rafael C. R. Chagase UFSJ (2021).

Os experimentos de UV nos revelam que embora os complexos em MeCN e DCM tenham comportamento de absorção diferentes, o padrão reacional e de conversão do substrato alcoólico (álcool benzílico) é o mesmo. A fixação do oxigênio no sistema pode ser observada ao borbulhar O_2 puro em cada solvente (Figura 16).

Figura 16 - Solução de $CuCl_2/TMEDA$ em MeCN e em DCM (tubo da esquerda após 30 s de borbulhamento, tubo da direita sem borbulhamento)



Condições: $CuCl_2$ (0,01 mmol, 13,4 mg), TMEDA (0,01 mmol, 15,0 mg), solvente (10 mL). Solução inicial 0,1 M em MeCN e 0,1 M em DCM.

Fonte: Colaborador Dr. Rafael C. R. Chagas - UFSJ (2021).

A partir da Figura 16 podemos observar que após 30s de borbulhamento de oxigênio puro, há mudança na coloração da reação. Mesmo sem borbulhar O₂ no sistema, a solução muda de coloração após agitação média/intensa, indicando que o sistema *open air* tem resultados semelhantes ao sistema com borbulhamento de oxigênio puro. A fixação de O₂ em solventes orgânicos já foi abordada nesta seção, e está associada com à sua polaridade relativa quadrática (θ^2), relatada por klimant *et al.* (2013).¹¹¹

Diante do exposto nesta seção, foi possível observar a formação dos aldeídos (**2a**, **2b**) a partir dos álcoois (**1a**, **1b**) com total consumo do álcool, em 2 h de reação à temperatura ambiente. Para tal, as condições adotadas foram: sistema aberto ao ar, 25°C, **1a** (3 mmol), MeCN (2 mL), 1 mol% de TEMPO [300µL de uma solução 0,1 M em acetonitrila; 0,03 mmol], 0,1 mol% de CuCl₂/TMEDA [30 µL de uma solução 0,1 M em acetonitrila, 0,003 mmol]. Rendimento isolado de 98% (**2a**) e conversão de 100% (**2a**). É importante salientar que o sistema “aberto ao ar” e “borbulhando ar” através de bexiga se mostraram equivalentes, mas por razão de praticidade, e por não apresentar decréscimo na conversão, o sistema aberto ao ar foi adotado.

Uma vez determinada a melhor condição para oxidação do substrato modelo (álcool benzílico, **1a**), deu-se início a construção de uma biblioteca de compostos (álcoois) para analisar conversão, rendimento e seletividade do sistema catalítico. Além disso, os resultados das oxidações também serão expressos como TON/TOF e Fator-E.

3.2 AQUISIÇÃO DE SUBSTRATOS PARA FORMAÇÃO DA BIBLIOTECA DE COMPOSTOS

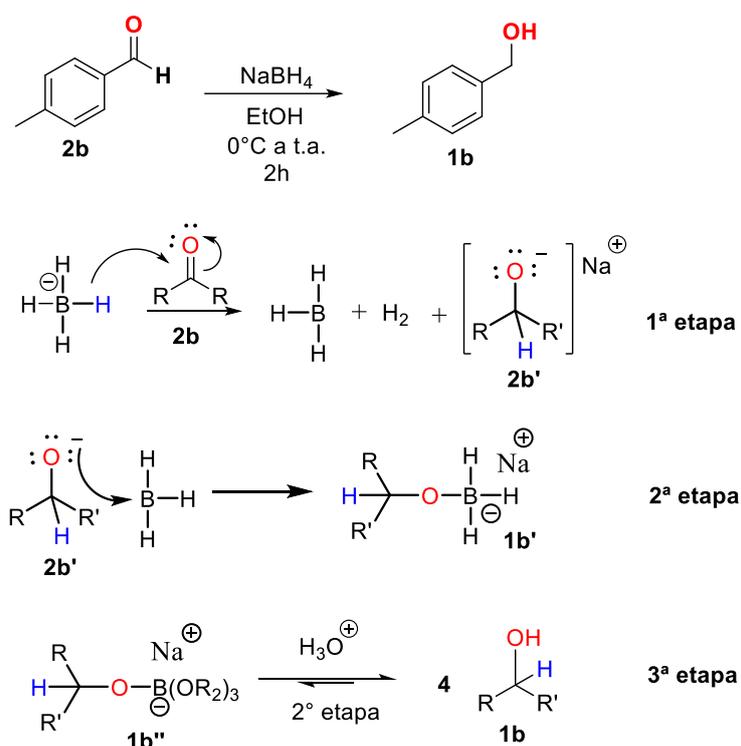
A fim de se gerar uma biblioteca diversificada de substratos (álcoois), alguns pré-requisitos foram adotados. Para isso, deveríamos escolher uma variedade de álcoois que pudessem mostrar que o método poderia ser robusto e geral. Sendo assim, buscou-se os seguintes tipos álcoois: alílicos; alifáticos; benzílicos; cíclicos; secundários; funcionalizados; de cadeia longa e dióis.

A disponibilidade dessa variedade de substratos não é trivial e, por isso, se fez necessário a obtenção de alguns álcoois pela reação de redução de aldeídos, cetonas, ésteres e ácidos carboxílicos, como descrito a seguir.

3.2.1 Obtenção de álcoois a partir da redução cetonas e aldeídos com NaBH₄

O método usado para a síntese do 4-metilbenzil álcool (**1b**) será descrito como modelo para reação de redução¹¹⁷ de aldeídos e cetonas, Esquema 28.

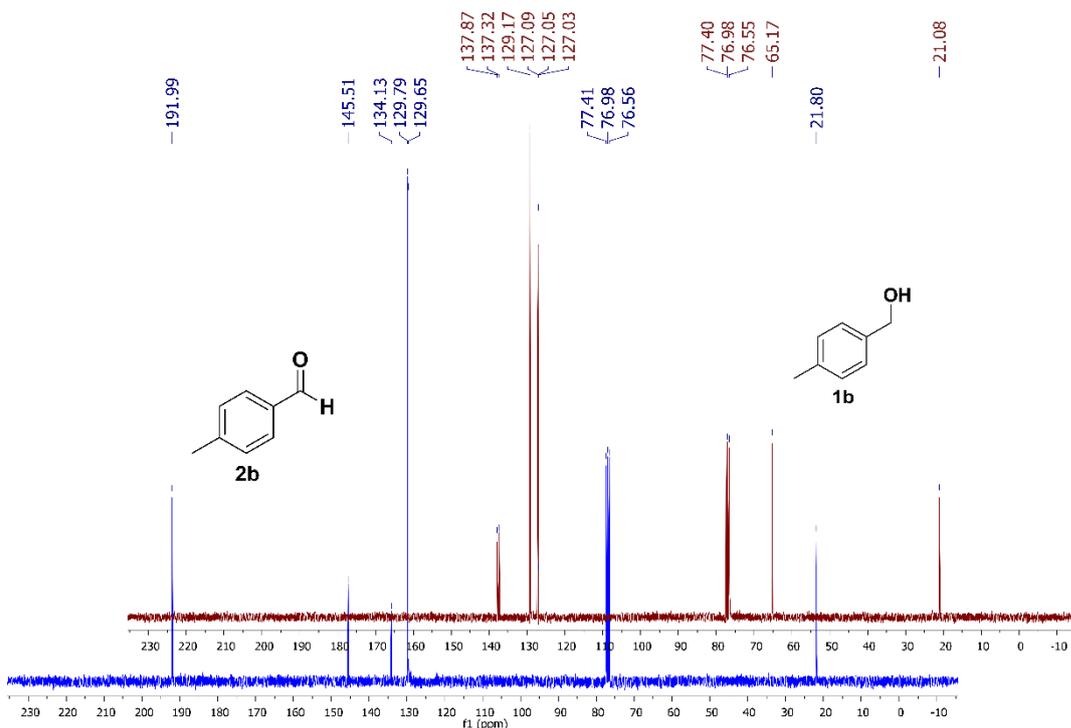
Esquema 28 - Reação de redução de aldeídos/cetonas com NaBH₄



Fonte: Autor (2021).

Na primeira etapa, ocorre a adição [1,2] do íon hidreto ao carbono da carbonila do aldeído (**2b**), formando a ligação C-H e levando a quebra da ligação π da carbonila (1ª etapa). O mecanismo mais difundido, passa pelo complexo (**2b'**), segundo o mecanismo da 2ª etapa. Após formação do complexo substituído B(R'O)₄ a reação é finalizada com a adição de H₃O⁺, para neutralização do meio reacional e hidrólise do B(R'O)₄ para gerar o **1b**, na 3ª etapa.

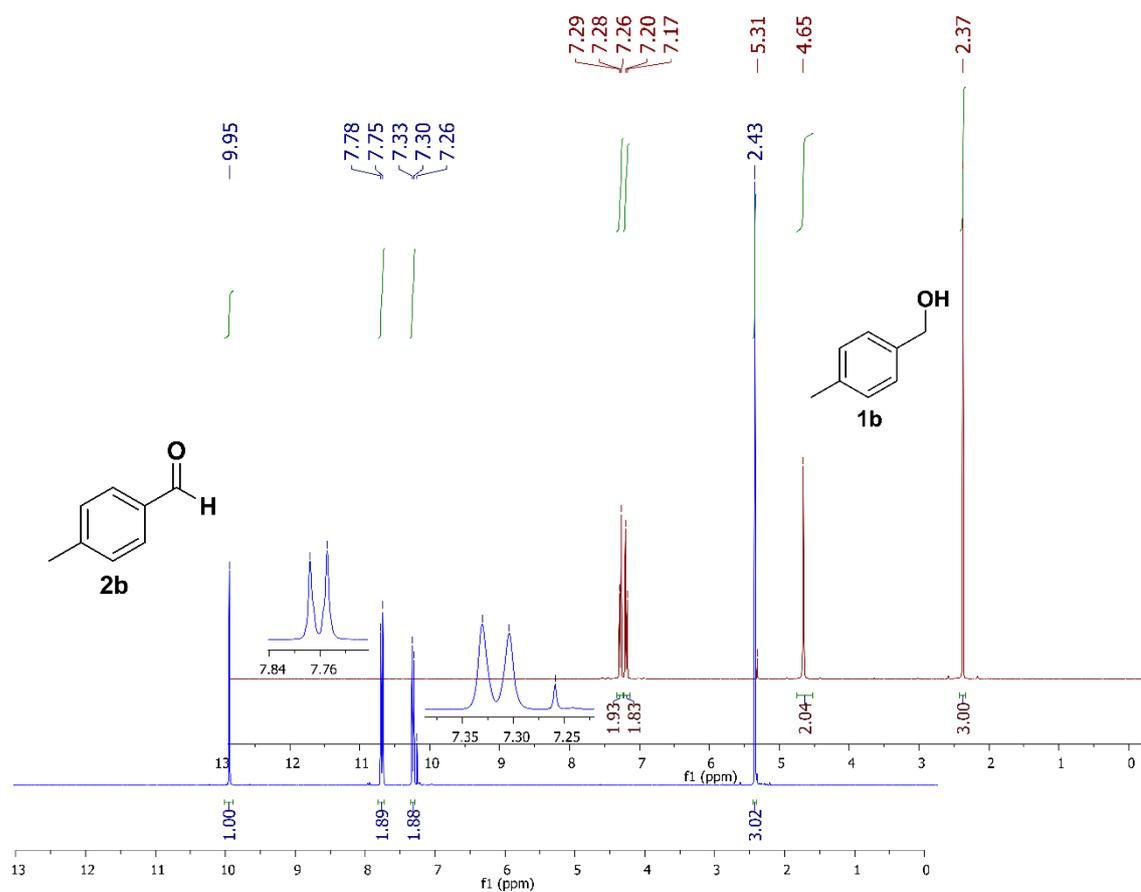
Após monitorar a reação via CCD, o solvente foi removido à pressão reduzida e a partir de uma alíquota de 10 mg do álcool (**1b**), sem purificação prévia, e do aldeído (**2b**) foram realizadas análises de RMN de ¹H e ¹³C. Os espectros de RMN de ¹³C estão dispostos na Figura 17.

Figura 17 - Espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do álcool (**1b**) e aldeído (**2b**).

Fonte: Autor (2021).

A partir dos espectros de RMN de ^{13}C da Figura 17, pôde-se perceber que houve o desaparecimento do sinal correspondente ao carbono da carbonila do aldeído (**2b**, em azul), em 192 ppm, e o surgimento do sinal correspondente ao carbono do álcool (**1a**, em marrom), em 59 ppm. Este deslocamento, do sinal do carbono da carbonila para a faixa de carbonos dos álcoois, será, a partir deste ponto, a referência da transformação de aldeídos em álcoois. Os demais deslocamentos químicos estão em conformidades com a literatura.¹¹⁸

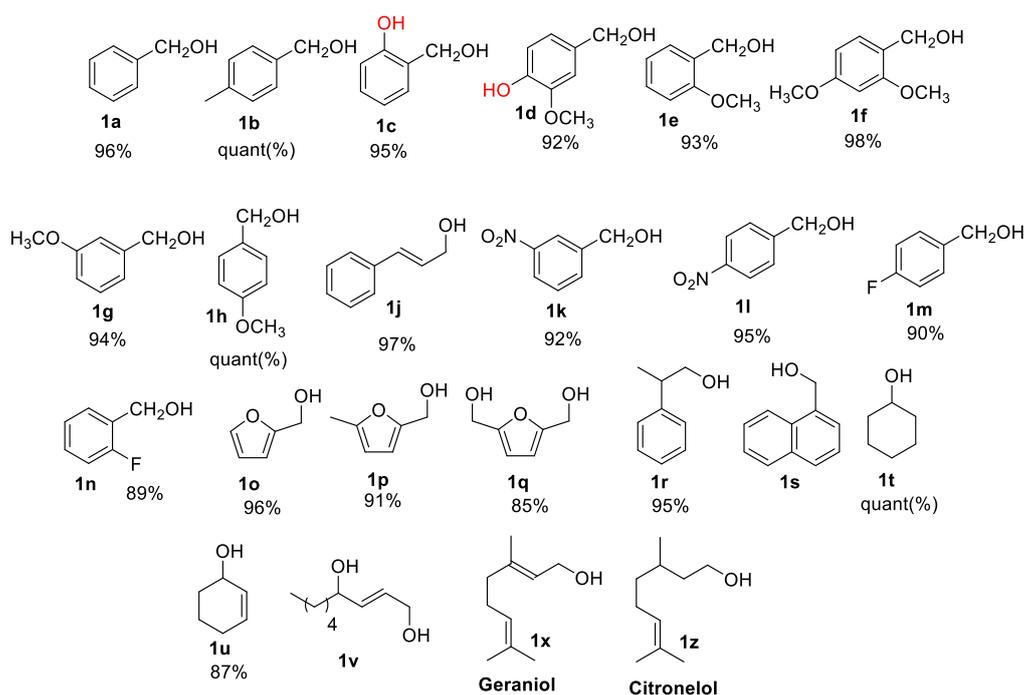
A análise dos espectros de RMN de ^1H , Figura 18, pôde-se verificar que a presença do hidrogênio do aldeído (**2b**), em δ 9,95 ppm (1H), deu origem ao hidrogênio do álcool (**1b**) em 4,65 ppm.

Figura 18 - Espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz, ppm) do álcool (**1b**) e aldeído (**2b**)

Fonte: Autor (2021).

Além do simpleto do carbono do álcool em δ 4,65 (s, 2H), pode-se observar um duplete em δ 7,28 (*d*, $J_{\text{aro}}=8,3$ Hz, 2H) e outro em δ 7,20 (*d*, $J_{\text{aro}}=8,3$ Hz, 2H) e o simpleto da metila em δ 2,42 (*s*, 3H). O álcool **1b** foi obtido em rendimento quantitativo, como sólido branco.

Desta forma, foi possível obter 20 exemplos de álcoois (**1a-1t**) pela redução de aldeídos e cetonas, como exibido na Figura 19.

Figura 19 - álcoois (**1a-1z**) obtidos por meio de reação de redução de aldeídos (**1a-1s**) e cetonas (**1t-1u**)

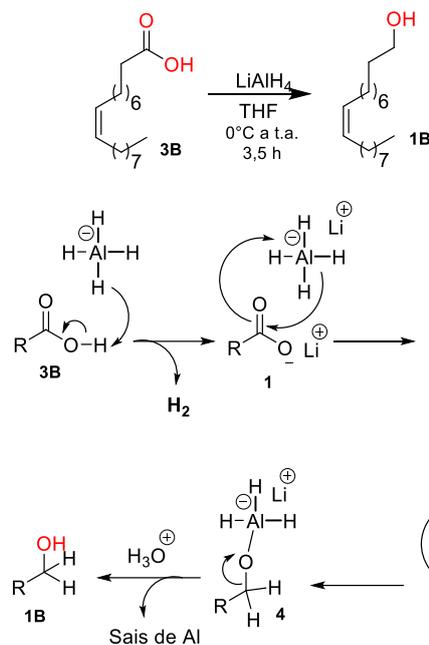
Fonte: Autor (2021).

Os álcoois (**1a-1u**) foram obtidos em rendimentos de 87% à quantitativos; os demais álcoois (**1v-1z**) já estavam disponíveis para uso, sem necessidade de síntese.

3.2.2 Obtenção de álcoois a partir da redução de ésteres e ácidos carboxílicos com LiAlH_4

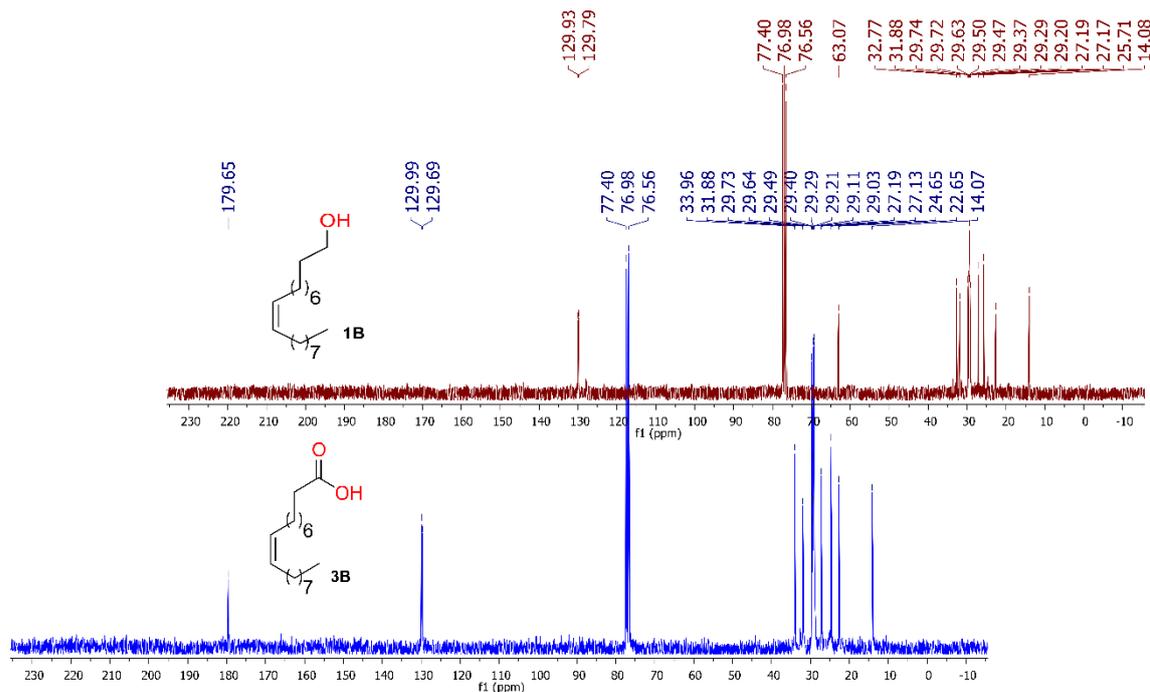
As reações de redução com LiAlH_4 foram realizadas segundo procedimento descrito por Michael Britten-Kelly e Brian J. Willis.¹¹⁹ O método usado para a síntese do álcool oléico (**1B**) será descrito como modelo para reação de redução de ácidos carboxílicos e ésteres, como exibido no Esquema 29 **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

A reação é iniciada com a abstração, via hidreto, do hidrogênio do ácido carboxílico, como em (**1B**), liberando gás H_2 . A segunda etapa, como exibido em **1**, ocorre a adição nucleofílica de hidreto ao carbono da carbonila, gerando o intermediário tetraédrico **2**. O qual, sofre perda do íon alcoxi-alumínio e gerando o aldeído **3**. Neste ponto, ocorre mais uma adição de hidreto à carbonila, neste caso do aldeído, formando o íon alcóxido **4**. A reação é finalizada com a adição de H_3O^+ , para neutralização do meio reacional e para gerar o álcool **1B**.

Esquema 29 - Reação de redução de ésteres/ácidos carboxílicos à álcoois com LiAlH_4 

Fonte: Autor (2021).

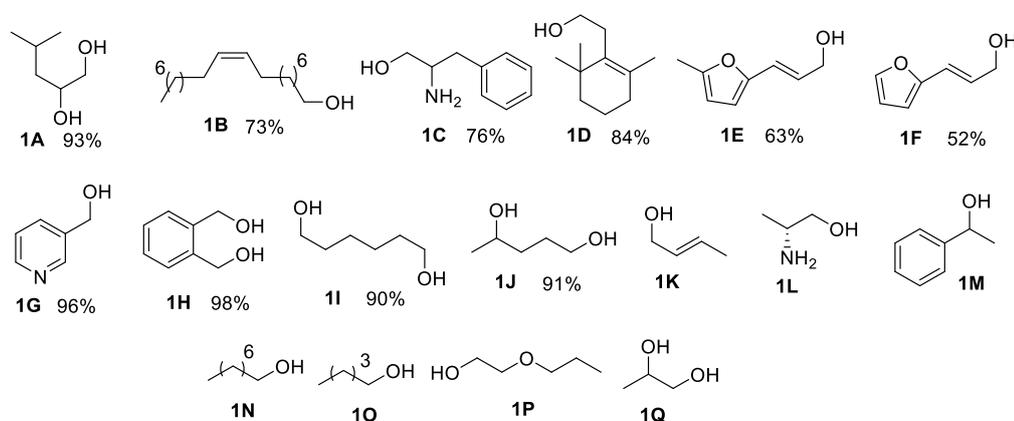
A reação foi monitorada via CCD. Após filtração à vácuo do sólido formado, a solução teve sua fase orgânica separada com AcOet, seca com Na_2SO_4 e o solvente foi removido à pressão reduzida. A partir de uma alíquota de 10 mg do álcool (1B), sem purificação prévia, e do ácido, foi realizada análises de RMN de ^1H e ^{13}C . Seus espectros de RMN de ^{13}C estão dispostos na Figura 20.

Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75Hz, ppm) do álcool (1B) e do ácido oléico (3B)

Fonte: Autor (2021).

A partir dos espectros de RMN de ^{13}C da Figura 20, pôde-se perceber que houve o desaparecimento do sinal do carbono correspondente à carbonila do ácido (3B), em 179 ppm, e o surgimento do sinal do carbono do álcool (3B), em 63,0 ppm. Este deslocamento do sinal do carbono correspondente à carbonila para a faixa de carbonos dos álcoois, será, a partir deste ponto, a referência da transformação de ácidos carboxílicos em álcoois. Os demais deslocamentos químicos estão em conformidades com a literatura.¹²⁰ Os álcoois obtidos por esta metodologia estão dispostos no Figura 21, com seus respectivos rendimentos.

Figura 21 - Álcoois (1A-G) obtidos por meio de reação de redução de ácidos carboxílicos (3A-G) e ésteres (4H-4J).



Fonte: Autor (2021).

Os álcoois (1A-J) foram obtidos em rendimentos de 52% a 98%; Os álcoois 1K-1Q já estavam disponíveis para uso. Na seção 4 (procedimento experimental) e em Apêndices, estão disponíveis todos os espectros e todos os dados analíticos de cada composto sintetizado, assim com o procedimento detalhado de cada metodologia aqui empregada.

3.3 AVALIAÇÃO DO SISTEMA CATALÍTICO $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$

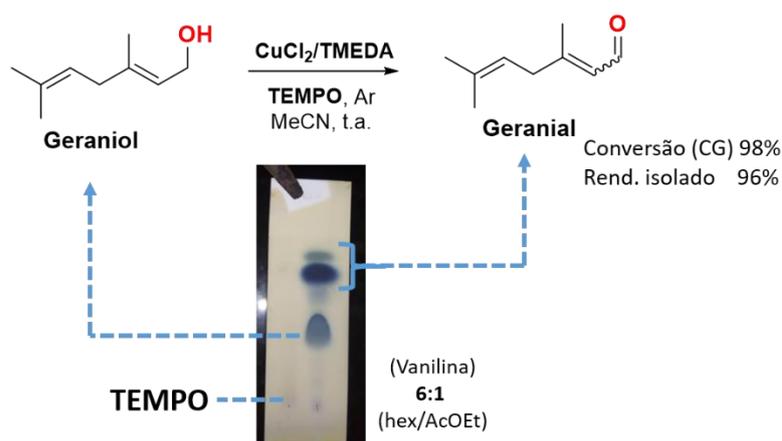
A seguir, o álcool geraniol (1x) servirá como exemplo de como as reações foram acompanhadas e os produtos foram isolados, analisados e tiveram suas estruturas determinadas e seus rendimentos e conversões estabelecidas.

3.3.1 Oxidação do geraniol (1x): Andamento da reação, elucidação estrutural e determinação da conversão, rendimentos e cálculos do TON/TOF e Fator-E

A reação foi monitorada via CCD e CG-FID, da qual alíquotas de 10 μL foram retiradas em intervalos de 5, 10 e 30 min. Após as primeiras extrações, com intervalos de tempo como descrito, o restante das alíquotas foi, posteriormente, em intervalos de 1h. O substrato, álcool gerânico ou geraniol, têm características convenientes, como: ser um álcool primário e vinílico (o que o torna mais reativo), estável, de baixo custo e que é revelado tanto por iodo ressublimado - câmara de iodo - quanto no revelador de vanilina sulfúrica. O “geraniol” é, geralmente, uma mistura de dois isômeros, sendo o geraniol (*trans*) e o nerol (*cis*). Já a mistura dos aldeídos *cis-trans*, é chamada de “citral”, sendo o geranial (*trans*) e o neral (*cis*). Além disso, por ser um odor floral,¹²¹ tanto o geraniol (odor semelhante a rosas) quanto o geranial (capim-limão) podem ser facilmente detectados organolepticamente.

No Esquema 30, pode-se notar que tanto o geraniol (**1x**) quanto o geranial (**2x**) revelam na vanilina. O reagente TEMPO não é revelado pela vanilina sulfúrica, mas pode ser observado na câmara de iodo.

Esquema 30 - Oxidação do geraniol (**1x**) empregando o sistema $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$.

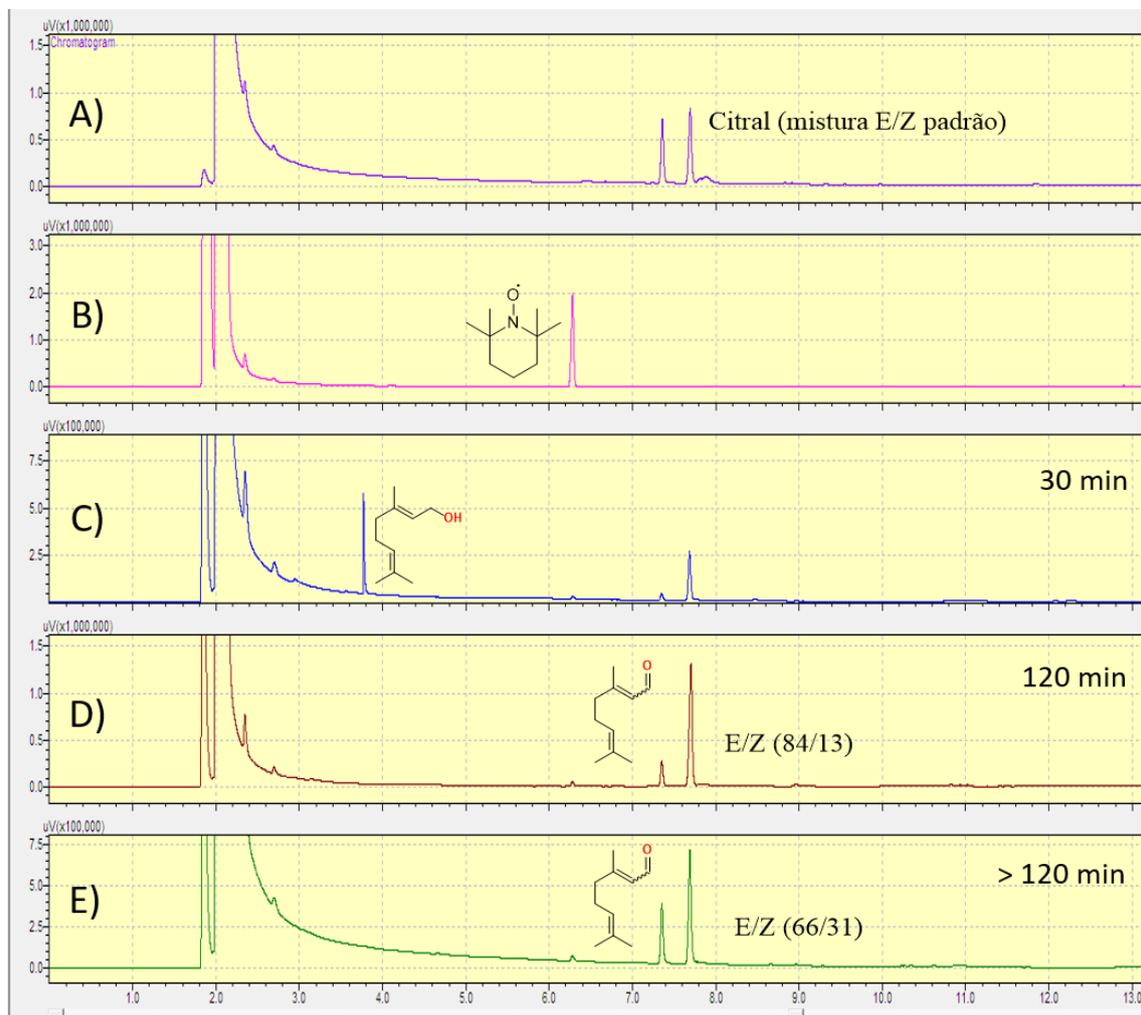


Condições: geraniol (5 mmol); MeCN (3 mL); TEMPO [2,5 mol%, pela adição de 750 μL de uma solução de 0,1 M em acetonitrila]; $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$ (1 mol %). Rendimentos após 2h de reação.

Fonte: Autor (2021)

A reação foi acompanhada via CCD e, também, via GC-FID, cujos cromatogramas estão dispostos na Figura 22.

Figura 22 - Acompanhamento da oxidação do geraniol via GC-FID. Cromatogramas: A) padrão citral (Tempo de retenção: 7,4 e 7,7min); B) padrão TEMPO (t.r =6,2min); C) 30 min de reação, geraniol (t.r = 3,8 min) D) 120 min de reação E) mais que 120 min de reação

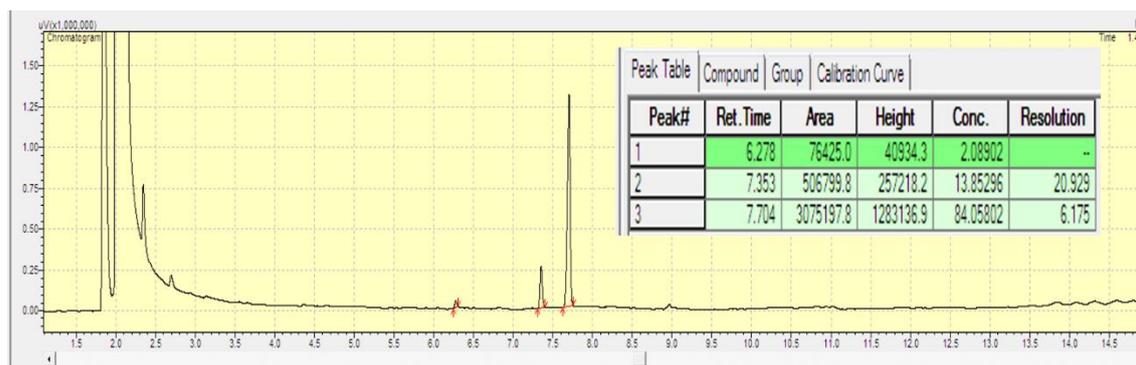


Condições de análise: Rampa: 80°C por 3 min, 30°C/min até 150 °C; 150°C por 3min; 30°C/min até 190°C; 190°C por 2 min; 50°C/min até 280 °C; 280 °C por 4 min (tempo de corrida 17,5 min). Coluna: DB-5 (Agilent Technologies, Waldbronn, Alemanha) 5% fenil 95% dimetilaril siloxano (temperatura máxima 330°C) 30m x 0,25mm x 0,25um. Temperatura do injetor (250°C), temperatura do detector (280°C) e pressão do gás de arraste (N₂,100 kPa). Razão de Split = 5, volume de injeção de 1 µL.

Fonte: Autor (2021)

A análise dos cromatogramas (Figura 22) nos revela que após 120 min de reação, há uma mudança na proporção E/Z, mas não há formação de outros produtos. Também é possível inferir que a reação se processa em 2h. Além disso, o reagente TEMPO (2,5%) é mantido até o final do processo, revelando que o sistema é eficientemente catalítico, como na expansão do cromatograma D (Figura 23).

Figura 23 - Acompanhamento da oxidação do geraniol via GC-FID. Cromatograma de 120 min de reação.

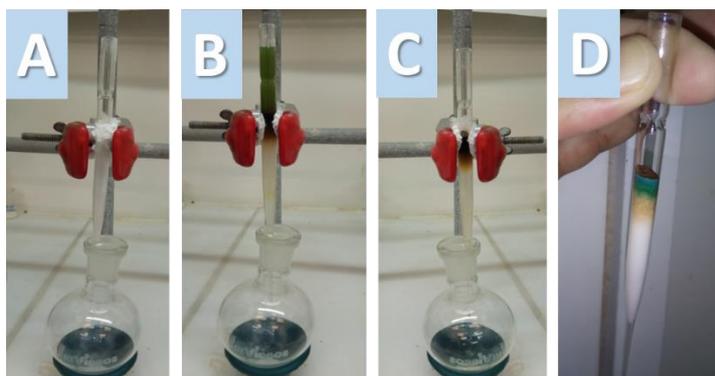


Condições de análise: ver Figura 22.

Fonte: Autor (2021)

Após o consumo total do geraniol, a reação foi interrompida. A mistura reacional foi então filtrada em leito de sílica, através de uma pipeta de Pasteur, como mostrado na Figura 24.

Figura 24 - Sistema para filtração da reação: (A) coluna com sílica (B) mistura reacional vertida na coluna (C e D) coluna após lavagem com solvente.



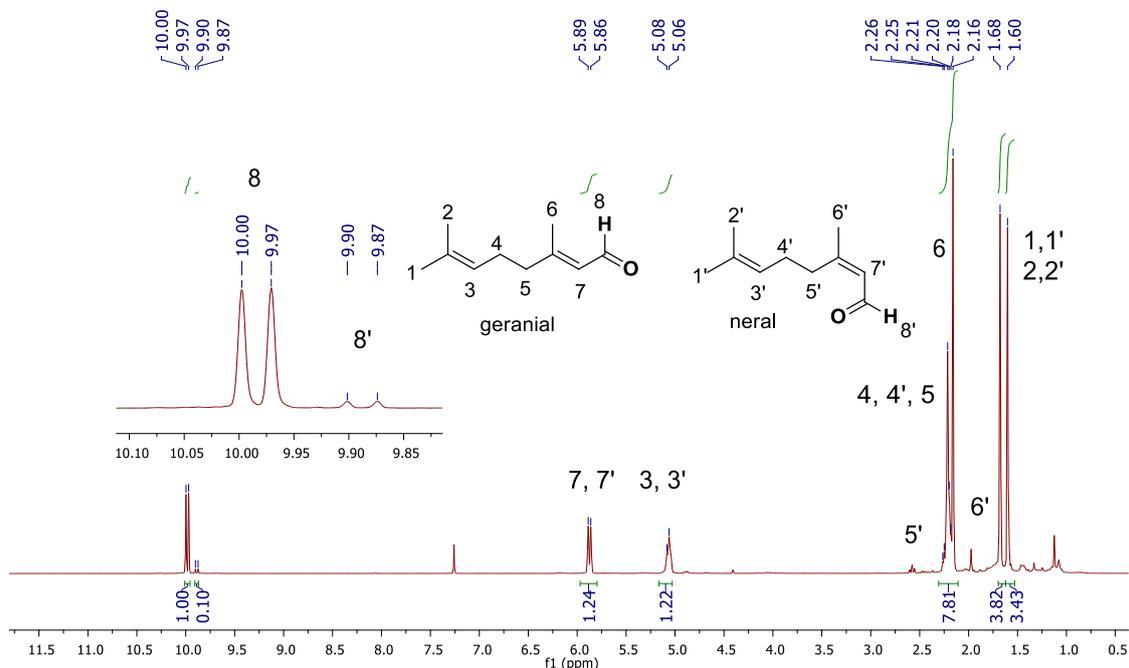
Fonte: Imagens do autor (2021)

Após remover o solvente à pressão reduzida, e a partir de uma alíquota de 10 mg, sem purificação prévia, foram realizadas análises de RMN de ^1H e ^{13}C do álcool (geraniol) e do aldeído (produto).

Segundo Xiong *et al.* (2015),¹²² a principal diferença no espectro de RMN de ^1H do geraniol em comparação com o espectro neral é a presença do hidrogênio do aldeído (pico **8**, δ 10,0 ppm) sendo mais desblindado (campo baixo) em comparação com o neral (pico **8'**, δ 9,97 ppm). Os picos **4**, **4'** e **5** também se sobrepõem, δ 2,26-2,16 ppm. O RMN de ^1H (Figura 25) revela uma proporção de 94:6 de geraniol para neral (ver

picos **8** e **8'** em cerca de 9,9 e 10,0 ppm) neste deslocamento específico. Os dados encontrados corroboram com a literatura.

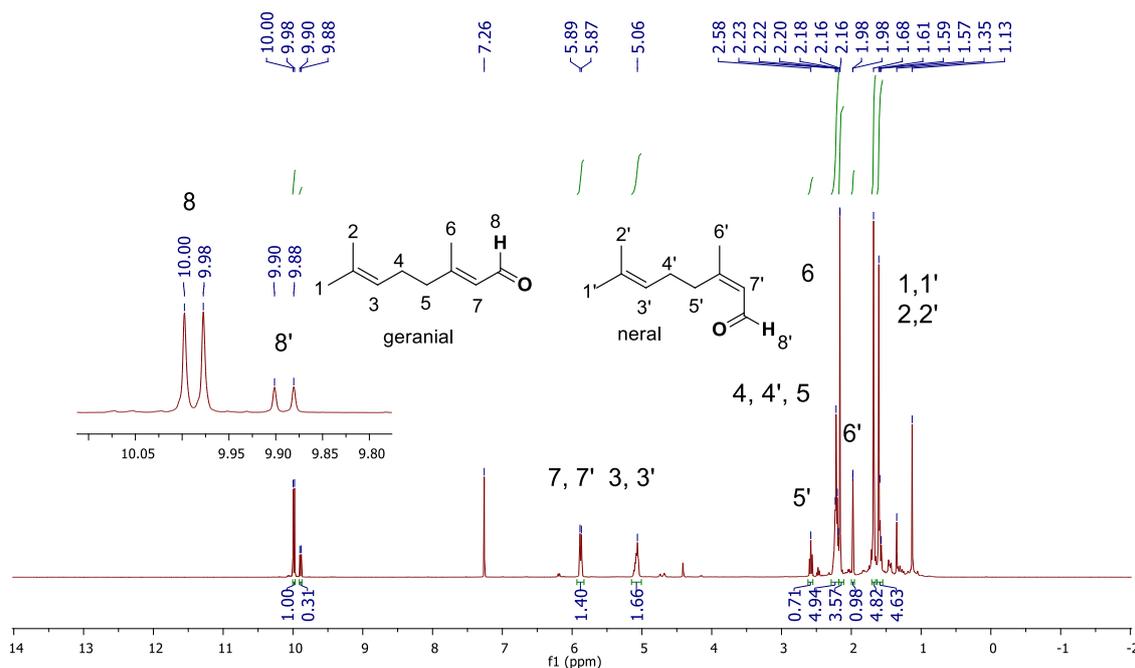
Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) do geranial e neral (2x) em 2h de reação.



Fonte: Autor (2021)

Após 2 horas de reação, uma proporção geranial/neral passa a ser de 76/24 (E/Z), como exibido na Figura 26.

Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) do geranial e neral (2x) após 2h de reação.

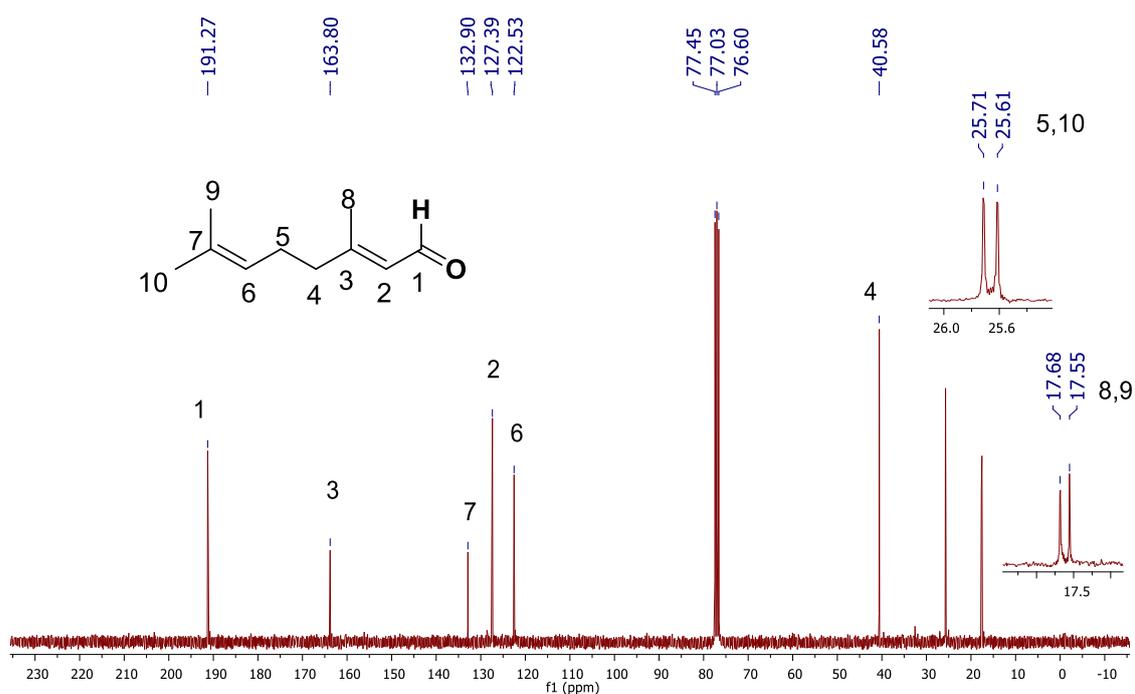


Fonte: Autor (2021)

De modo geral, a análise do espectro de RMN de ^1H do geranial, (exibido na Figura 25), mostra a presença do hidrogênio do aldeído (H_8) em δ 9,98 ppm, que desdobra em um duplete (d) com o hidrogênio vizinho (H_7) (d , $J_{87}^3 = 8,1\text{Hz}$, 1H). O hidrogênio (H_7) em 5,87 ppm também acopla com o hidrogênio H_6 (dq , $J_{87}^3=8,1$ Hz, $J_{76}^4= 1,1$ Hz, 1H). O hidrogênio H_3 aparece como um multiplete em 5,06 ppm (m , 1H). Em 2,22 ppm surge um multiplete dos hidrogênios H_4 e H_5 (m , 4H). O hidrogênio H_6 em 2,16 ppm (d , $J_{76}^4=1,1$ Hz, 3H) e os simples dos hidrogênios H_1 e H_2 em 1,68 ppm (s , 3H), 1,60 ppm (s , 3H).

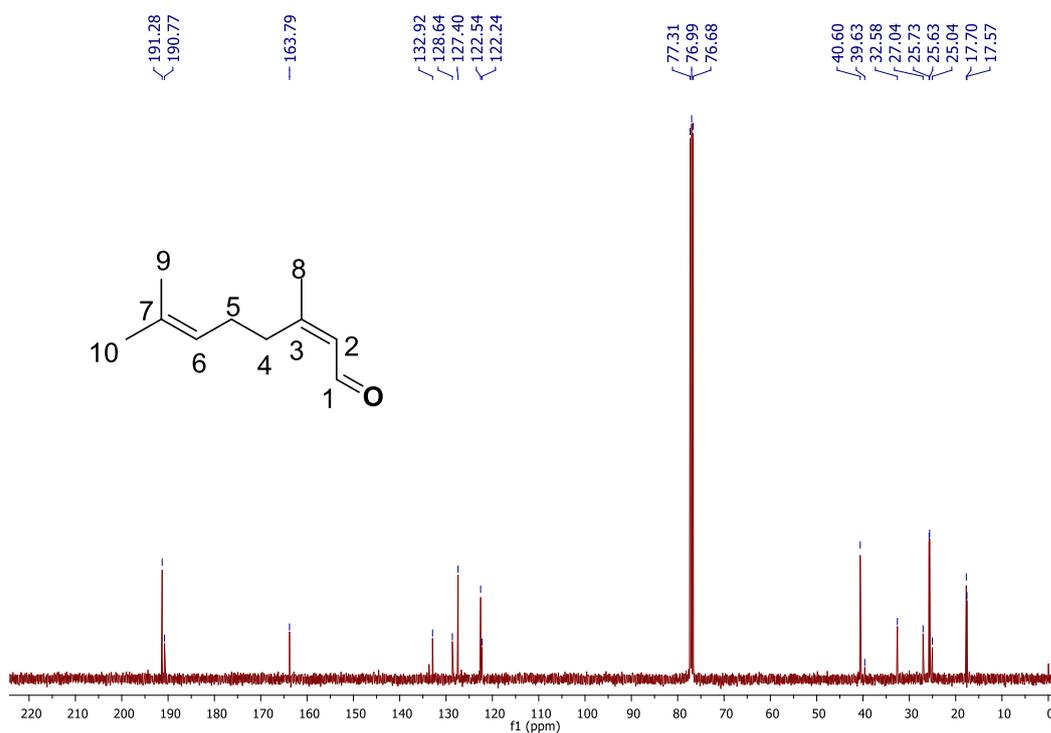
A seguir (Figura 27), o espectro de ^{13}C NMR correspondente à razão (E/Z) 94:6 (mistura alcançada em 2h de reação).

Figura 27 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) da mistura geranial/neral (94:6 (E/Z))



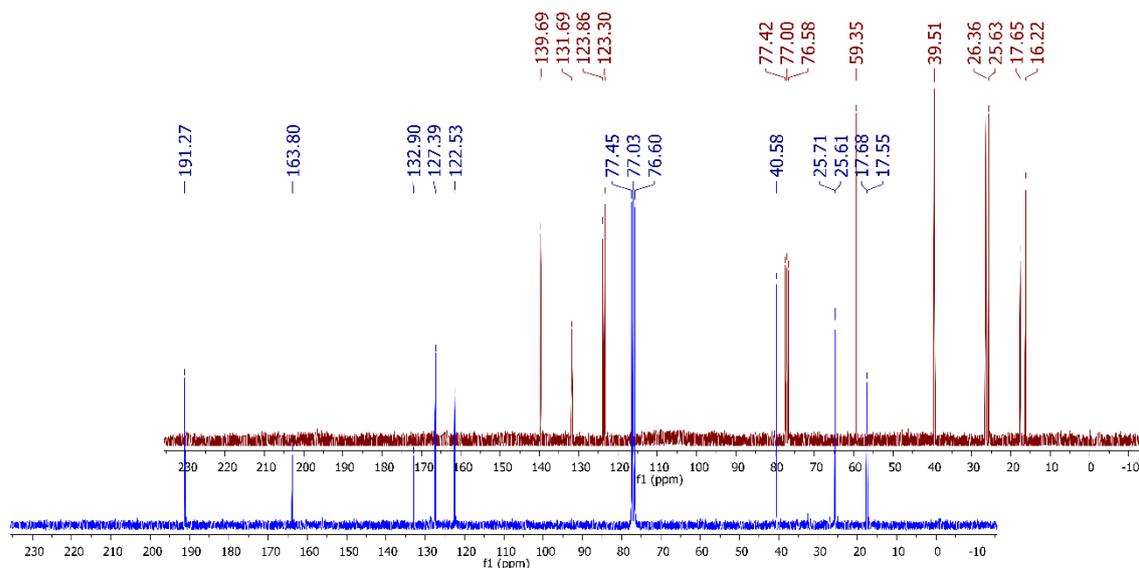
Fonte: Autor (2021)

Devido a sensibilidade da técnica e, possivelmente, concentração da amostra, os sinais de carbonos do nerol não foram observados (em intensidade superior à razão sinal/ruído) na proporção 94:6 (E/Z). Enquanto que na proporção 76:24 (E/Z), os sinais surgem com intensidade superior à razão sinal/ruído (Figura 28).

Figura 28 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) da mistura geranial/neral (76:24 (E/Z))

Fonte: Autor (2021)

A Figura 29 mostrar a diferença entre os espectros de RMN de ^{13}C do geraniol e geranial.

Figura 29 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do geraniol (marrom) e do geranial (azul)

Fonte: Autor (2021)

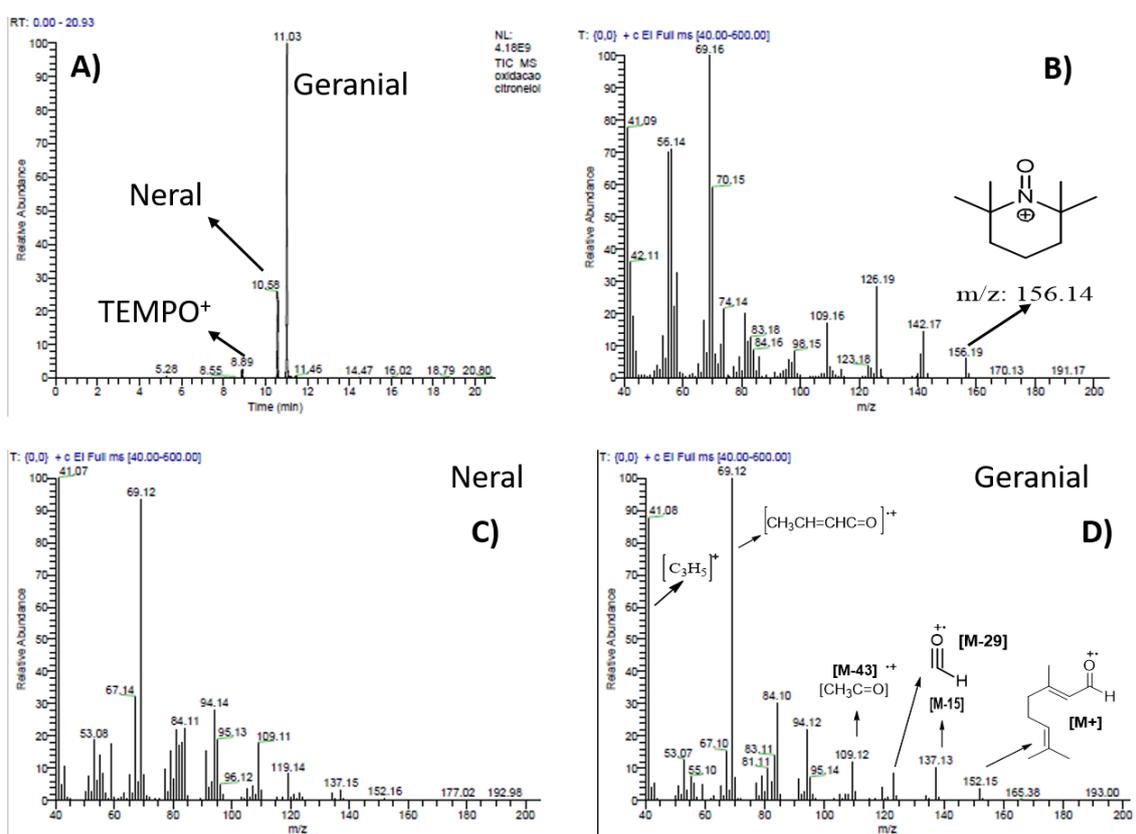
A partir dos espectros de RMN de ^{13}C da Figura 29, pôde-se perceber que houve um deslocamento do sinal referente ao carbono do álcool (geraniol), em 59,3 ppm, para

a faixa correspondente à carbonilas de aldeído, em 191 ppm. Este deslocamento, do carbono do álcool para a faixa de carbonilas de aldeídos, será, a partir deste ponto, a referência da transformação de álcoois em aldeídos.

A partir dos espectros de RMN de ^{13}C e ^1H , pôde-se perceber que não houve alterações nas insaturações, ligações duplas, do composto. Mesmo tratando-se de uma alíquota retirada do bruto reacional, não foi observado nem na CCD, nem no GC-FID, nem nos espectros de RMN a formação de outros produtos.

A partir de uma alíquota de 5 mg realizou-se a análise de GCMS. Na Figura 30, estão dispostos os cromatograma e o espectro de massas do geranial (aldeído).

Figura 30 - (A) Cromatograma da mistura geranial/neral (94:6 (E/Z)); Espectros de GCMS da (B) espécie derivada do TEMPO; (C) do neral (D) do geranial.



Fonte: Autor (2021)

A análise do cromatograma da Figura 30 (A), revela a presença de três picos, dos quais, o pico com tempo de retenção de 8,89 min, corresponde à forma oxidada do TEMPO (3), que é persistentemente estável para aparecer na técnica de GCMS, como demonstrado por Blanksby *et al.* (2011);¹²³ em 10,58 min, corresponde ao neral e em 11,03 min, corresponde ao geranial (majoritário), demonstrando a pureza da amostra

obtida. A análise do espectro de massas do geranial, mostra o pico do íon molecular de m/z 152 $[M^+]$, que corrobora com $M = 152,24$ g/mol. O pico do íon base, foi o de m/z 69. A presença do pico de m/z 123 $[M-29]$ é característica de aldeídos, assim como a de m/z 109 $[M-43]$ que corresponde à quebra de aldeídos alílicos. As demais quebras estão em conformidade com a literatura,¹²⁴ para a razão m/z : 41, 84, 53, 83, 94, 67 e 55.

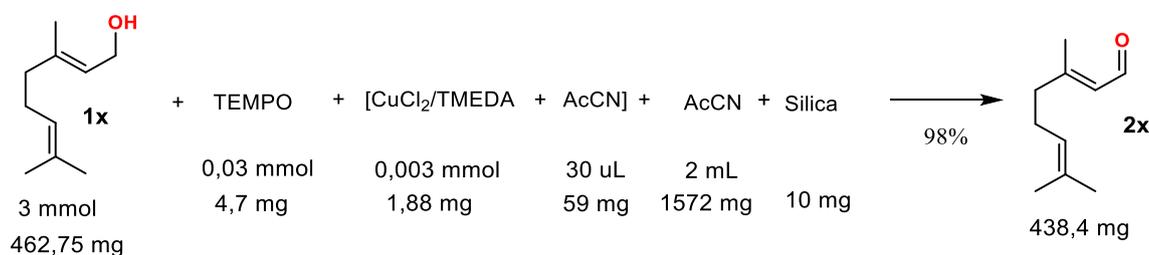
3.3.1.1 Cálculos de TON/TOF e do Fator-e para oxidação do geraniol (**1x**) com o sistema $CuCl_2/TMEDA/TEMPO$

O Fator-E consiste no quão ambientalmente amigável um método deve ser. Para Sheldon *et al.* (2012),¹²⁵ é a quantidade real de todos os resíduos formados no processo, incluindo perdas de solvente e resíduos da produção. Por esses motivos, o Fator-E é amplamente empregado como parâmetro na indústria química e farmoquímica.

- $E = [kgs \text{ de matéria-prima} - kgs \text{ de produto}] / [kgs \text{ de produto}]$

Cálculo do Fator-E:

Figura 31 - Cálculo do Fator-E na oxidação do geraniol (**1x**) em geranial (**2x**)



Fonte: Autor (2021)

Quantidade total de reagentes: T_R

$$T_R = 462,75 \text{ mg} + 4,7 \text{ mg} + 1,88 \text{ mg} + 59 \text{ mg} + 1572 \text{ mg} + 10 \text{ mg} = 1937,1 \text{ mg}$$

Quantidade final de produto: T_P

$$T_P = 438,4 \text{ mg}$$

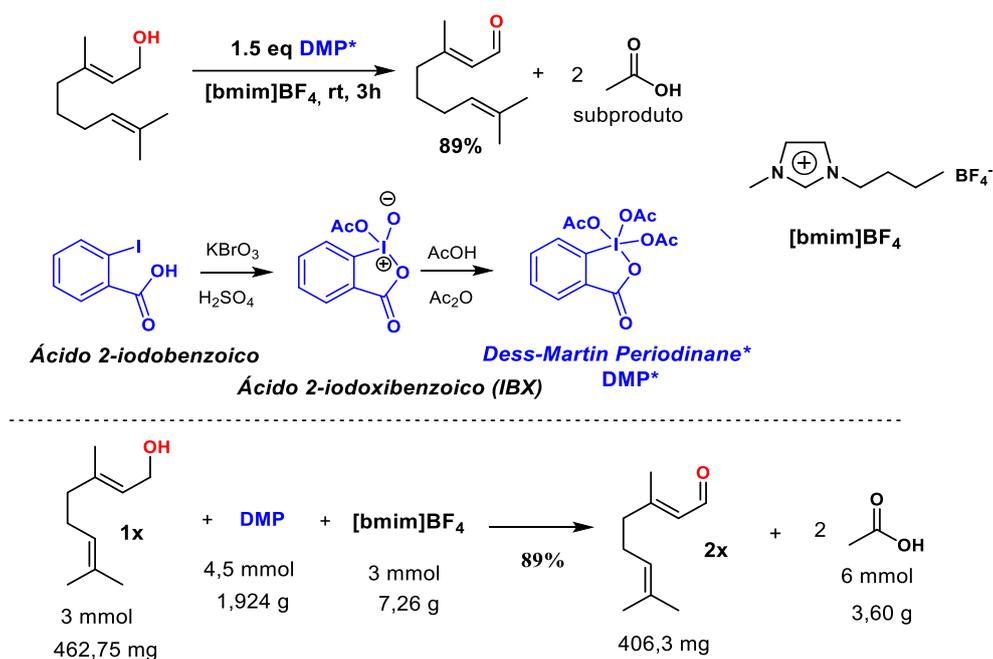
$$\text{Quantidade de resíduo: } T_R - T_P = (1937,1 - 438,4) \text{ mg} = 1498,7 \text{ mg}$$

$$\text{Fator-E} = \text{Quantidade de resíduo [kg]} / \text{quantidade de produto [kg]} = 1498,7 / 438,4$$

$$\text{Fator-E} = 3,42 \text{ kg.kg}^{-1}$$

Comparativamente, usando o método do Yadav *et al.*³⁴ da oxidação do geraniol, como mostrado na Figura 32.

Figura 32 - Cálculo do Fator-E da oxidação do geraniol (1x) usando DMP



Fonte: Autor (2021)

Quantidade total de reagentes: T_R

$$T_R = 462,75 \text{ mg} + 1924 \text{ mg} + 7260 \text{ mg} + 3600 \text{ mg} = 13,2468 \text{ g}$$

Quantidade final de produto: $T_P = 0,4063 \text{ g}$

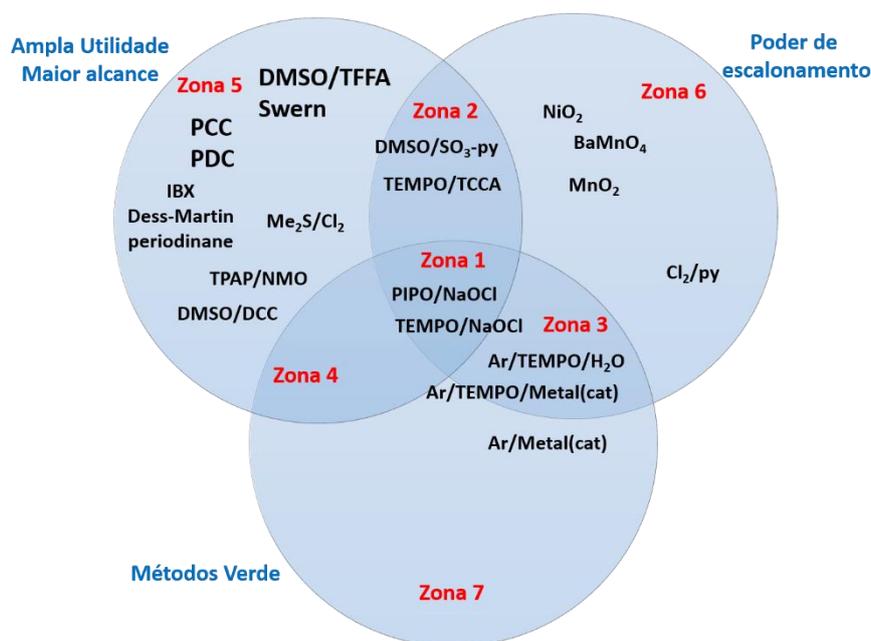
$$\text{Quantidade de resíduo: } T_R - T_P = (13,2468 - 0,4063) \text{ g} = 12,84 \text{ g}$$

$$\text{Fator-E} = \text{Quantidade de resíduo [kg]} / \text{quantidade de produto [kg]} = 12,84 / 0,406 = 31,62$$

Desta forma, podemos perceber a diferença entre um método catalítico (Fator-E = $3,42 \text{ kg.kg}^{-1}$) e um que usa reagentes em quantidades equimolares (Fator-E = $31,62 \text{ kg.kg}^{-1}$) para a oxidação do mesmo substrato (geraniol). Deve-se salientar que os processos para isolar e/ou purificar o produto também devem ser incluídos nos cálculos e, considerando esses processos, um Fator-E ainda maior será obtido, uma vez que, segundo o procedimento de Yadav *et al.*, empregam-se uma fase eluente de $\text{Et}_2\text{O}/\text{Ac}_2\text{O}$ (20:1, 3 x 20mL) em uma coluna de gel de sílica (considerar a massa de sílica utilizada). Uma forma de interpretar esse Fator-E é pensar que para cada quilo de produto obtido, serão formados 31,6 kg de resíduo.

Esses dados corroboram com a proposta de Stefaniak *et al.* (2008),¹²⁶ que separa os padrões de oxidação de álcoois primários num diagrama de Venn (Figura 33), em que cada zona no diagrama indica qual/quais das três características ideais (Ampla utilidade; Poder de escalonamento e Método verde) que cada reagente atende.

Figura 33 - Comparação de métodos de oxidação de álcoois primários em aldeídos.



Fonte: Adaptado a partir de Stefaniak *et al.* (2008).

De acordo com o diagrama, tem-se: Zona 1: os reagentes nesta zona têm todas as três desejáveis características. Portanto, seriam os reagentes ideais; Zona 2: os reagentes nesta zona atendem à ampla aplicabilidade e critérios de escalabilidade, mas não atendem ao critério verde. Os reagentes nesta zona ainda são totalmente aceitáveis para uso na descoberta/desenvolvimento inicial. Observe que os reagentes com problemas ambientais brutos, como um reagente de tálio ou estanho, não estariam nesta zona, pois falhariam no critério de escalabilidade; Zona 3: esta zona retém os atributos positivos de escalabilidade e verde e reagentes nesta zona são bons para grupos de pesquisa e desenvolvimento de novos produtos; Zona 4: esta zona tem atributos positivos para química verde e ampla aplicabilidade, mas falha no critério de escalabilidade, um exemplo pode ser uma reação de eletrólise onde a empresa não têm acesso a equipamentos de eletrólise em grande escala. Os reagentes nas zonas 5, 6 e 7 atendem apenas a um atributo positivo e são menos favorecidos. Na versão eletrônico do guia da Pfizer,¹²⁵ apenas os reagentes que estão nas zonas de 1 a 4 são procedimentos a serem considerados.

Outra forma de mensurar a aplicabilidade de um sistema é o número de *turnover* do catalisador (TON)¹²⁷ e a frequência de *turnover* (TOF), que são parâmetros importantes usados para comparar a eficiência do catalisador. Suas definições, no

entanto, variam ligeiramente entre os três campos de catálise.¹²⁸ Na catálise homogênea, o TON é o número de ciclos que um catalisador pode percorrer antes de ser desativado, isto é, o número de moléculas **A** que uma molécula de catalisador pode converter (ou "agir sobre") em moléculas **B**. O TOF é simplesmente TON/tempo, ou seja, o número de moléculas **A** que uma molécula de catalisador pode converter em moléculas **B** em um segundo, minuto ou hora.

A forma mais utilizada de calcular o TON é a que emprega a razão entre a quantidade em mol dos produtos e do catalisador, como realizado por Ragauskas *et al.* (2008).¹²⁹

Cálculo do TON:

TON = Quantidade de produto [mmol]/ Quantidade de catalisador [mmol].

TON = (0,98 x 3 mmol)/ (0,003 mmol) = 980,0

Cálculo do TOF:

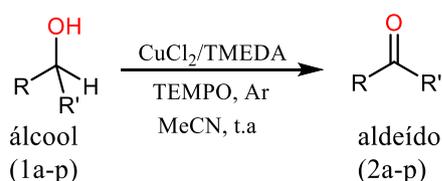
$TOF = \frac{TON}{Tempo}$; TOF = 980/ 2 h = 490 h⁻¹.

Quanto maior for o TON/TOF, mais eficiente é o sistema catalítico. Nesse sentido, se realizarmos a comparação de um sistema com o outro, teremos: TON = 980 (catalítico) e TON = 0,59 (sistema não catalítico). E o TOF seria de 490/h para o sistema catalítico e 0,19/h para o não catalítico.

3.3.2 Avaliação do sistema catalítico CuCl₂/TMEDA frente à biblioteca de substratos

Após a obtenção dos substratos, os álcoois (**1a-1p**) foram empregados em reações de oxidação (Esquema 31) com o sistema padrão definido anteriormente.

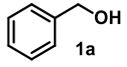
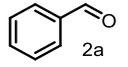
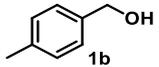
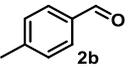
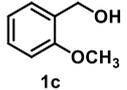
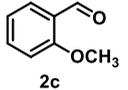
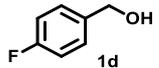
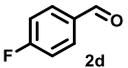
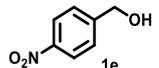
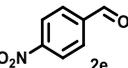
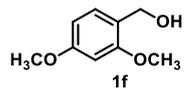
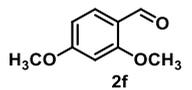
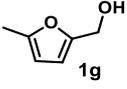
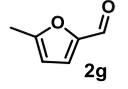
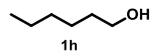
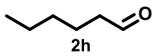
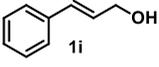
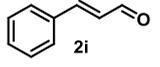
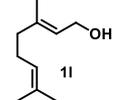
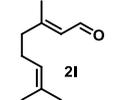
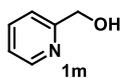
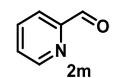
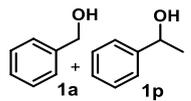
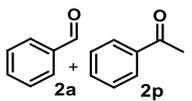
Esquema 31 - Sistema para oxidação de álcoois (1a-p) em aldeídos (2a-p)



Fonte: Autor (2021)

Os resultados obtidos das reações de oxidação dos exemplos de álcoois (**1a-p**), estão exibidos na Tabela 8.

Tabela 8 - Oxidação dos álcoois (**1a-p**) com o sistema CuCl₂/TMEDA/TEMPO

Entrada	Substrato	Produto	Rend ^a /Conv.(%)	Tempo (h)	TON/TOF(h ⁻¹) ^b	Fator-E (kg/kg) ^c
1			98/99	2h	980/490 (334/167) ¹²⁹	5,32
2			98/99	2h	980/490 (356/178) ¹¹⁰	4,30
3			94/98	2h	964/482 (8/0,87) ⁹⁰	3,95
4			93/99	3h	960/480 (20/0,83) ⁹⁵	4,50
5			94/99	2h	964/482 (20/0,83) ⁹⁵	3,54
6			93/96	2h	960/480 (95/47) ¹³⁰	3,24
7			92/96	3h	944/314 (20/0,83) ⁹⁵	5,30
8			0/traço	72h	-	-
9			97/98	2h	388/194 (80/40) ¹²⁹	5,09
10			96/98	2h	384/192 (16/4) ¹³¹	3,33
11			96/99	2h	384/192 (1,5/0,16) ⁹⁰	4,99
12			0/traço	72h	-	-
13			2a 98/99 2p 0/traço	2h	-	-

Condições: ar, 25°C, **1a-p** (3 mmol), MeCN (2 mL), 1 mol % de TEMPO [300 µL de uma solução 0,1 M em acetonitrila; 0,03 mmol], 0,1 mol% de CuCl₂/TMEDA [30 µL de uma solução 0,1 M em acetonitrila, 0,003 mmol]. ^aRendimento isolado e conversão via GC-FID. ^bTON/TOF e ^cFator-E.

Na Tabela 8 constam os resultados de conversão, rendimento e seletividade do sistema catalítico $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}/\text{Ar}$ em acetonitrila e à temperatura ambiente. Pode-se perceber, a partir da tabela, que representantes de substratos alcóolicos alil, furil, aril e heteroaril foram empregados.

A abordagem atual mostrou-se muito eficaz, sendo capaz de oxidar álcoois primários alílicos, furílicos, arílicos e heteroarílicos com altíssimo rendimento, mesmo que seja produzida água no decorrer da reação. O resultado de sucesso do sistema torna-se mais evidente quando comparados a outros procedimentos clássicos relatados, especialmente considerando a seletividade e tolerância do grupo funcional. Um exemplo de grande interesse foi a oxidação do álcool 2-picolínico **1m** (Tabela 8, Entrada 11). Nas condições aqui descritas, pôde-se obter **2m** em 96% de rendimento, enquanto que de acordo com Kim *et al.* (2019),⁹⁰ para o sistema $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3/\text{TEMPO}/\text{NaNO}_3$, não houve formação de **2m** (álcoois picolínicos), ou os resultados levaram a rendimentos traço. Nestes estudos, a principal falha catalítica se deve à desativação causada por substratos nitrogenados.

Levando em consideração que o sistema $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$ promove uma oxidação muito rápida de álcoois primários em condições neutras, implica que as oxidações atuais procedem com quimiosseletividade reversa. Devido a isso, e uma vez que em condições neutras a oxidação de álcoois secundários deve ser mais rápida do que álcoois primários,¹³² um experimento competitivo foi conduzido. Desse modo, quantidades equimolares de **1a** e 1-feniletanol (**1p**) foram expostas as mesmas condições no mesmo tubo reacional. O resultado obtido neste experimento intrigante revela uma alta seletividade de $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$ em distinguir **1a** sobre **1p**, favorecendo a oxidação de álcoois primários. Também foi possível observar a aquisição de benzaldeído (**2a**) com 96% de rendimento enquanto o 1-feniletanol permanece não reativo (Tabela 8, entrada 13). Por outro lado, como esperado, nem os derivados de álcool alquílico (**1h**, etanol, propanol, octanol, decanol) primários nem secundários sofrem qualquer conversão (Tabela 8, entradas 8 e 12).

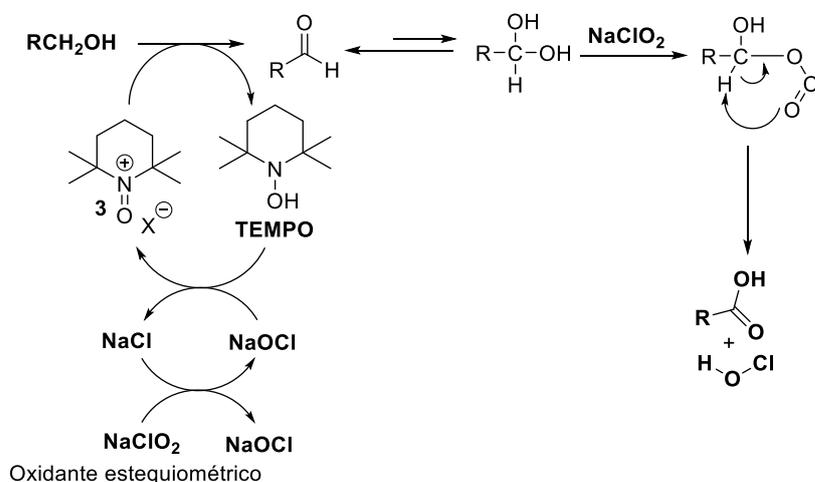
Também é importante salientar o caráter seletivo de nossa metodologia, tendo em vista que metodologias como as de Kim *et al.* (2019)⁹⁰, $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3/\text{TEMPO}/\text{NaNO}_3$, promovem a oxidação de álcoois secundários (1-feniletanol (**1p**) em 97%) e primários alquílicos (hexanol (**1h**) em 72%), além de demandarem mais tempo reacional, acima de 8h, e aquecimento (80°C) em solvente tóxico (tolueno). Com resultados semelhantes, a metodologia de Shuang Gao *et al.* (2018)¹³¹, $\text{CuI}/^2\text{Bu}_2\text{-bipy}/\text{NMI-TENPO-R}$, também

promove oxidação de álcoois secundários e alquílicos (**1p** (85%) em 8 h, **1h** (94%) e **1n** (75%) ambos em 6h). Timo Repo *et al.* (2010)¹³³, CuL₂/TEMPO/base, mostram que seu sistema é mais robusto e que a oxidação de álcoois secundários só ocorre após 20 h de reação (20% de rendimento, para **1h**, **1n** e **1p**), entretanto, para esse sistema, um pH = 11,6 é requerido.

É importante destacar, que alguns reagentes presentes na Zona 1 do diagrama de Venn da Figura 33, àqueles que atendem aos 3 critérios (escalonamento, amplitude de uso e dentro da química verde) também foram comparados com a nossa metodologia. Um sistema eficiente capaz de transformar álcoois em aldeídos foi proposto por Anelli *et al.* (1987),⁶⁵ TEMPO-OCH₃/NaClO₂/NaClO/NaHCO₃, em tempo reacional diminuto (<1h). Entretanto, esse sistema leva a sobreoxidação à ácidos carboxílicos – reação desejada para Anelli – e emprega quantidades equimolares de hipoclorito de sódio.

Em 2007, Fernández e Tojo,¹³⁴ explicaram que Zhao *et al.* (1999)⁷⁰ promoveram uma modificação do procedimento de Anelli *et al.* (1987) para a transformação de álcoois primários em ácidos carboxílicos, em que as reações colaterais induzidas pela presença de hipoclorito de sódio foram diminuídas pelo uso deste reagente em quantidade catalítica em vez de quantidade estequiométrica. Neste procedimento modificado, segundo Fernández e Tojo, o clorito de sódio NaClO₂ é empregado como oxidante estequiométrico, que serve tanto para regenerar o NaOCl quanto para operar como oxidante primário para a transformação do aldeído intermediário em ácido carboxílico (Esquema 32).

Esquema 32 - Adaptação de Zhao *et al.* (1999) do procedimento de Anelli *et al.* (1987) para oxidação de álcoois em ácidos carboxílicos



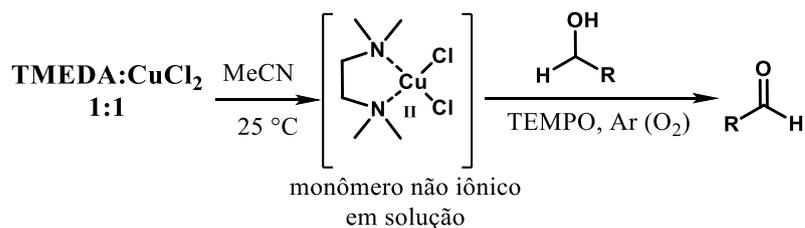
Fonte: Adaptado a partir de Tojo e Fernández (2021).¹³⁴

Ainda segundo Fernández e Tojo, o mecanismo representado no Esquema 32 indica que as reações colaterais induzidas pela presença de hipoclorito de sódio foram diminuídas pelo uso deste reagente em quantidade catalítica em vez de estequiométrica. Curiosamente, não há necessidade de o clorito de sódio regenerar diretamente o NaOCl por oxidação do NaCl, porque assim que algum aldeído é formado, o aldeído é rapidamente oxidado pelo clorito de sódio, resultando na formação de NaOCl. Assim, NaOCl é de fato regenerado através da oxidação do aldeído. Se a reação for realizada na ausência de NaOCl, há um longo período de indução, durante o qual o NaClO₂ gera o aldeído de uma forma muito ineficiente. Uma vez que algum aldeído é formado, ele é rapidamente oxidado por NaClO₂, resultando na formação de NaOCl que é muito eficiente na geração de um sal *N*-oxoamônio, resultando em uma aceleração rápida de toda a oxidação.

Zhao *et al.* otimizou as condições de reação buscando minimizar clorações¹³⁴ indesejadas ao invés de aumentar a velocidade de oxidação. Isso resultou em um protocolo de oxidação envolvendo a adição simultânea de NaClO₂ e NaOCl catalítico na forma de alvejante diluído a uma mistura contendo o álcool, acetonitrila, um tampão de fosfato aquoso a pH 6,7 e TEMPO catalítico. É importante frisar que o clorito de sódio e a água sanitária não devem ser misturados antes de serem adicionados à reação, pois a mistura resultante é instável e que o procedimento de Zhao envolve o uso de NaClO₂ estequiométrico, que é um oxidante muito poderoso que pode explodir na presença de matéria orgânica. Portanto, o procedimento de Zhao deve ser empregado, principalmente em grande escala, apenas em substratos para os quais provar ser claramente superior¹³⁴ em reações teste prévias.

Portanto, racionalizando-se os resultados obtidos, como resultado do sinergismo dos seguintes fatores possíveis; (a) presença de substituintes alifáticos criando um *N*-doador terciário fortemente básico, capaz de estabilizar o Cu(II) é relatado como essencial para o processo de oxidação,¹³⁵ e (b) o envolvimento do complexo de cobre tetracoordenado (II) para promover a oxidação do carbono do álcool não volumoso (C-H ativado). Embora o complexo CuCl₂/TMEDA sólido exista como cloros fracamente ligados¹³⁶, ele consiste essencialmente como um monômero não iônico em solução.¹³⁷ O complexo monomérico CuCl₂/TMEDA e o escopo do substrato representativo para a oxidação aeróbia são descritos no Esquema 33.

Esquema 33 - Oxidação aeróbia seletiva de álcoois primários (alil, furil, aril e heteroaril, ver Tabela 8) com o sistema catalítico CuCl₂/TMEDA/TEMPO



Fonte: Autor (2021)

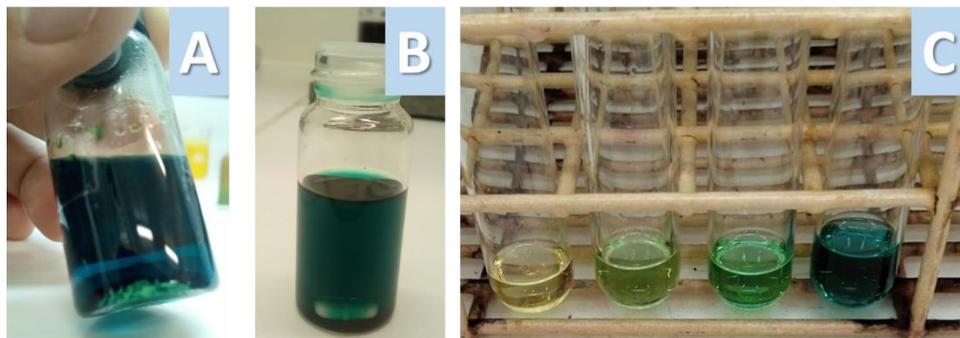
No entanto, como as espécies envolvidas nas reações catalisadas por CuCl₂/TMEDA/TEMPO permanecem desconhecidas, e a natureza exata dos intermediários ativos de monocobre-oxigênio [Cu(II)/O₂] não está clara até o momento, um estudo mecanístico detalhado está sendo realizado para determinar as estruturas (cobre-oxigênio) intermediárias. Finalmente, o catalisador aplicado não precisa de base nem aditivos para realizar as oxidações. Outra característica importante é que o complexo de coordenação, gerado *in situ*, e separadamente (pode ser armazenado por vários meses – a título de curiosidade, uma solução mãe de 10 ml (0,1M em diclorometano), desde março de 2017, ainda está ativa), foi empregado com sucesso em quantidade catalítica. Os resultados apresentados até aqui foram publicados na forma de artigo¹³⁸ “Silva, Emmanuel D. *et al.* Homogeneous CuCl₂/TMEDA/TEMPO-Catalyzed chemoselective base-and halogen-free aerobic oxidation of primary alcohols in mild conditions. *Applied Catalysis A: General*, v. 623, p. 118289, 2021 [[10.1016/j.apcata.2021.118289](https://doi.org/10.1016/j.apcata.2021.118289)]”.

A seguir, o resumo das observações acerca do sistema catalítico otimizado para a totalidade da biblioteca de substratos (álcoois).

3.3.3 Observações acerca do sistema catalítico Cu/TMEDA/TEMPO

(i) A proporção 1:2 (CuCl₂/TMEDA) tem tendência a formar precipitado, como mostrado na Figura 34 (A), não sendo apropriada para estocagem. Enquanto que na proporção 1:1 isso não ocorre, mesmo depois de estocada por 4 anos em freezer (-10°C) (B). Além disso, a estocagem em diclorometano é mais estável para longos períodos de tempo, frente a acetonitrila. A coloração da solução varia de acordo com a quantidade de catalisador, solvente e TEMPO (Figura 34, C).

Figura 34 - Solução 0,1 M (DCM) de $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$ na proporção 1:2 (A) e 1:1 (B) e em diferentes concentrações (C).

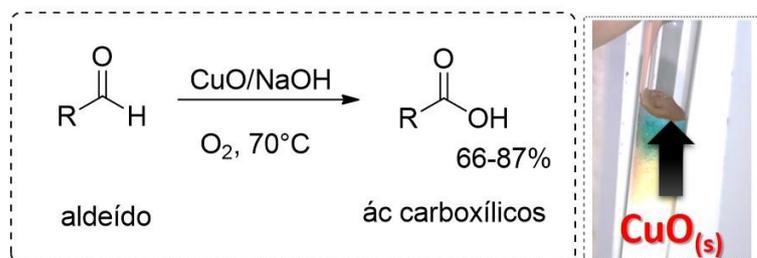


Condições: (C) da esquerda para direita: solução em diclorometano: [0,1; 0,5; 1,0 e 5]%

Fonte: (A e B) imagens Autor (2021) e (C) imagem de João Petrarca, colaborador (2021)

(ii) Quantidades superiores à 15% do reagente TEMPO, levam a formação de um precipitado sólido avermelhado (Esquema 34). Este precipitado pode ser $\text{Cu}_2\text{O}(\text{s})$. Segundo Repo *et al.* (2012)¹³⁹, o Cu_2O está relacionado com a inatividade do catalisador. Particulados muito finos e de coloração escura ($\text{CuO}(\text{s})$) também foram notados. É importante salientar que o óxido de cobre em meio básico favorece à formação de ácidos carboxílicos. Este sistema consegue converter aldeídos em ácidos carboxílicos em bons rendimentos, como no trabalho de Sha *et al.* (2008).¹³⁴

Esquema 34 - Oxidação de aldeídos com CuO em meio básico e aquecimento de Sha *et al.* (2008)



Fonte: Autor (2021)

Embora nosso sistema não tenha promovido a sobreoxidação a ácidos carboxílicos, é importante salientar que o emprego de maiores quantidades de TEMPO (> 20%) não se adequa à química verde e seus princípios.

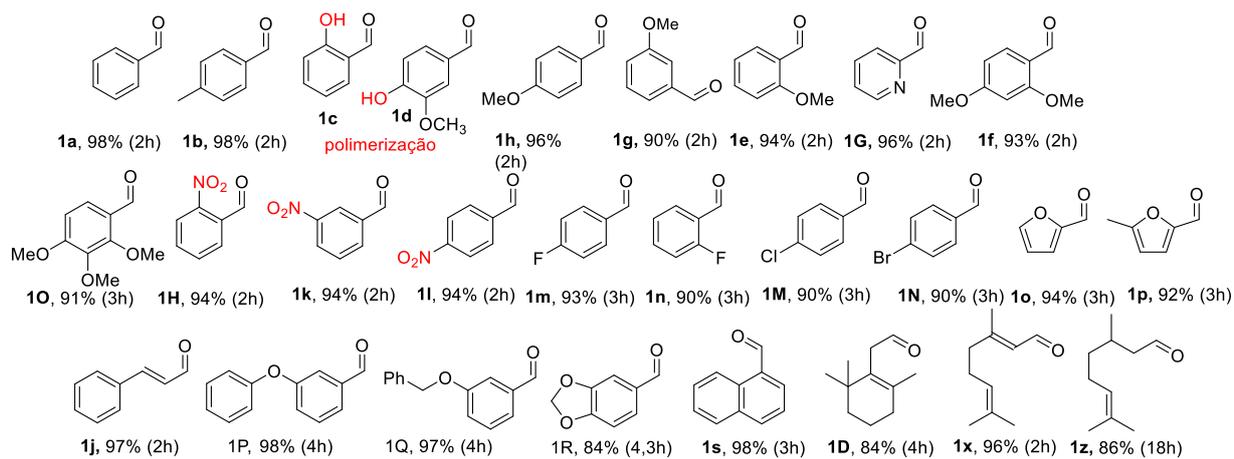
(iii) A cerca do aparato: o sistema foi testado com tubo secante na entrada de O_2/ar , e para a saída do gás do sistema, além de peneira molecular (4 a 10 Å) em solução. Além disso, a fonte de oxigênio para o sistema foi por borbulhamento (tanto O_2 puro quanto ar) e pelo sistema aberto ao ar. O sistema aberto ao ar resultou no melhor custo-benefício, tendo em vista os resultados de conversão, rendimento e seletividade (ver

gráficos da Figura 9, seção 3.1.2). O efeito de concentração de solvente também foi avaliado, e para sistemas com borbulhamento é notório o decréscimo do volume de solvente no caso do solvente diclorometano. A perda de solvente é mínima para acetonitrila. Os melhores resultados ocorreram quando se empregou 2 mL de solvente para 3 mmol de substrato. Soluções mais diluídas, até 10 mL, não resultaram em diminuição de atividade; Soluções mais concentradas, 0,5 mL para 3 mmol, resultaram em maior tempo para conversão para os mesmos 3 mmol. A fixação de oxigênio no sistema pode ser o responsável pelo decréscimo na conversão. O uso de peneira molecular não resultou em melhores conversões para a quantidade de substrato empregada.

(iv) A temperatura do sistema foi variada de 15°C a refluxo, para acetonitrila (PE = 82°); e de 15°C a refluxo para o DCM (PE = 40°). O estudo de Timo Repo *et al.* (2004)⁵⁵ mostrou que a adsorção de oxigênio diminui com o aumento da temperatura da solução. Portanto, para um sistema mais eficiente e mais econômico, optamos pela temperatura ambiente (28 a 30°C) para os experimentos. O refluxo para o sistema “aberto ao ar” não promoveu resultados satisfatórios.

(v) O sistema se mostrou eficiente para transformação de álcoois em aldeídos. Ao todo foram obtidos 27 aldeídos, com rendimentos entre 84 a 99% (Figura 35).

Figura 35 - Substratos transformados pelo sistema Cu/TMEDA/TEMPO



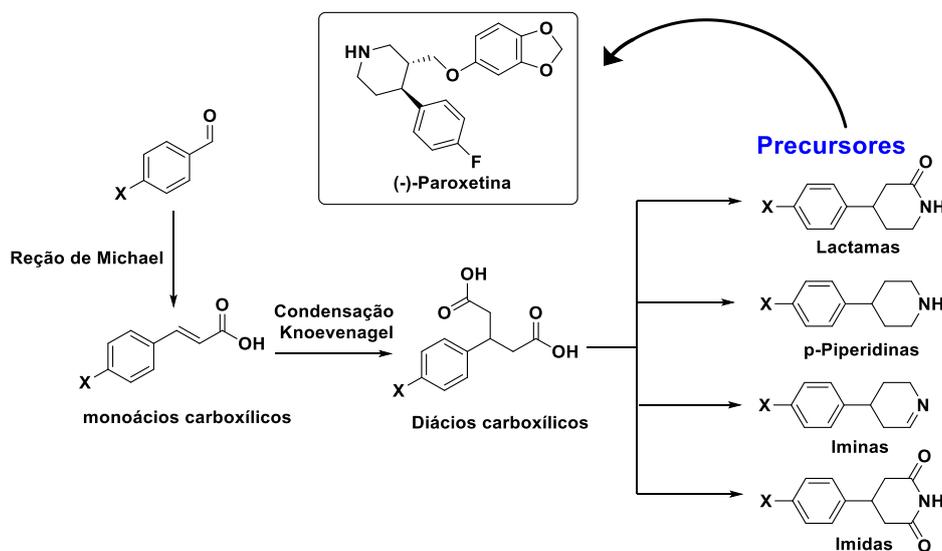
Como visto na Figura 35, o efeito de grupos ativadores e desativadores do anel foi analisado. Compostos com grupos ativadores (CH₃, R, OR) nas posições *orto* (1e), *meta* (1g) e *para* (1h) tiveram bons rendimentos e conversões na ordem *para* > *orto* >

meta. Resultados semelhantes foram observados para grupos desativadores (NO₂, F, Cl e Br).

Um bom exemplo da aplicabilidade desses substratos é o p-clorobenzaldeído (pCB) (1M) que pode ser empregado como material de partida dos fungicidas¹⁸ tebuconazol, uniconazol, metconazol (reguladores de crescimento das plantas) e Clorfenapir, além de ser empregado na rota de fármacos, tais como: Clormezanona (ansiolítico),¹⁹ Lumefrantina (anti-malárico)^{20,21} e Alprazolam (agorafobia e ansiedade),²² como visto no Esquema 2.

A síntese das p-Piperidinas também evidencia a alta aplicabilidade desses substratos. No Esquema 35 a seguir, pode-se perceber que a partir de aldeídos benzílicos, escolhidos como material de partida, pode-se alcançar diferentes blocos¹⁴⁰ de construção de interesse fármaco-industrial.

Esquema 35 - Aplicações de benzaldeídos *para*-substituídos na preparação de blocos de construção/precusores na indústria farmoquímica, como exemplo da (-)-Paroxetina.

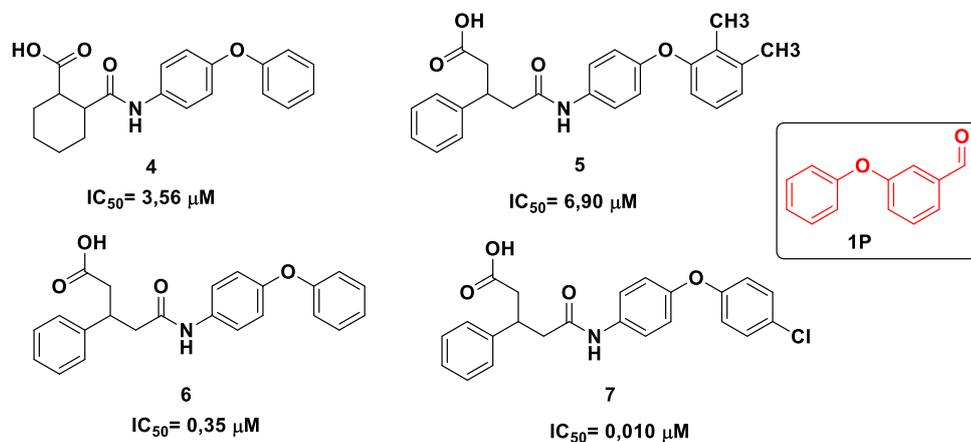


Fonte: Autor (2021)

Zhao *et al.* (2015)¹⁴⁰ empregaram o aldeído (1P) na preparação de inibidores da farnesiltransferase (Figura 36). A farnesiltransferase é uma metalo-enzima de zinco, que facilita a transferência de um farnesil de 15 carbonos para um resíduo de cisteína nas proteínas. O grupo farnesil da cisteína leva ao aumento da hidrofobicidade da proteína RAS (*Rat sarcoma vírus*), promovendo assim sua ligação à membrana plasmática para a transdução de sinal. Uma vez que a mutação da proteína RAS pode tornar essa proteína

superativada, o que geralmente resulta em alguns tipos de câncer, segundo Zhao *et al.*, a inibição da farnesiltransferase tem-se mostrado como um potencial alvo farmacológico para quimioterapias de câncer.

Figura 36 - Estruturas dos inibidores sintéticos da farnesiltransferase empregando-se o aldeído (1P)



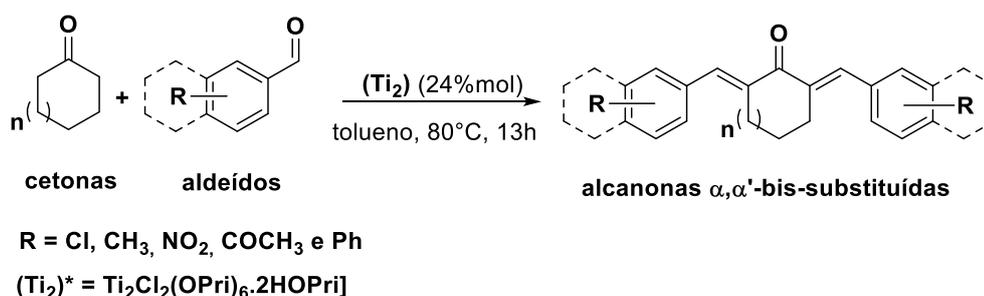
Fonte: Adaptado a partir de Zhao *et al.* (2015)

Quando comparado à literatura, percebe-se que nosso sistema é mais eficaz, como exemplo, para obtenção dos aldeídos 1j (97% em 2h), 1h (96% em 2h) e 1s (98% em 3h) frente ao sistema de Repo *et al.* (2012),¹³⁹ que consiste em $CuBr_2/HL_1-HL_2/TEMPO$ à $80^\circ C$, resultando em, respectivamente, 57% em 3h para o aldeído 1j, 56% em 3h para o aldeído 1h, e 43% em 3h para o aldeído 1s. Repo *et al.* também constataram que há formação de Cu_2O e inatividade do catalisador quando o sistema ocorre na proporção 1:1 $Cu(II)/L$. Segundo Repo, excesso de ligante influencia a constante de estabilidade do complexo e evita a formação de Cu_2O . Além disso, eles podem atuar como uma base (fraca) para aceitar o próton que é liberado durante a coordenação do ligante com o centro do metal. O excesso de ligante levou o sistema de Repo *et al.* a melhores conversões, embora em tempo reacional superior a 12h.

Yifeng *et al.* (2016)¹⁴¹ empregaram benzaldeídos substituídos na produção das alcanonas α,α -bis-substituídas, que são importantes e versáteis classe de farmacóforos que possuem um amplo espectro de atividades biológicas, como: inibidor da integrase de HIV-1; antimaláricos; atividade citotóxicas; quimiopreventivas do câncer e antioxidantes, além de agirem como precursores de pirimidinas bioativas, bem como novos materiais orgânicos para aplicação em óptica não linear. Elas também são uma classe importante de produtos naturais que são úteis para aplicações farmacêuticas. A

reação de Claisen-Schmidt (uma reação de condensação aldólica cruzada), é uma importante estratégia de formação de ligações C-C, que fornece uma maneira eficiente de formar a porção alcanona α,α -bis-substituída por bissubstituição de cetonas contendo grupos α,α -metileno e benzaldeídos substituídos, como no Esquema 36.

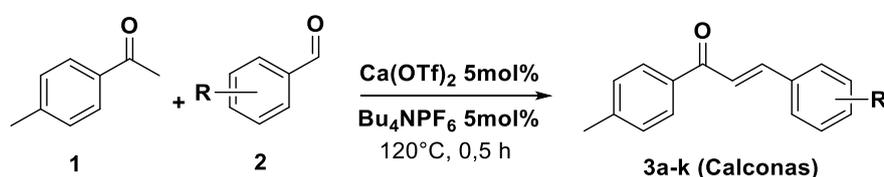
Esquema 36 - Modelo da reação de condensação de Claisen-Schmidt para produção de alcanonas α,α -bis-substituídas.



Fonte: Adaptado a partir de Yifeng *et al.* (2016)

Mishra *et al.* (2020)¹⁴² produziram Calconas, que são compostos bifenilas com duas porções aril conectadas através de cetonas α,β -insaturadas, com atividades biológicas diversas. Ainda segundo Mishra, as calconas tem atraído atenção dos pesquisadores devido às suas atividades terapêuticas como antimicrobiana, antifúngica, antioxidante, antitumoral, antimalárica, anticâncer, anti-inflamatório, antidepressivo e anti-tuberculose. Calconas também são precursores para a biossíntese de flavonóides e isoflavonóides e numerosos compostos heterocíclicos como benzodiazepina, pirazolina, flavonas e auronas. O grupo carbonila α,β -insaturado é um bom aceptor de Michael e sofre adição nucleofílica, podendo, dessa forma, gerar calconas diversas como demonstrado no Esquema 37 a seguir.

Esquema 37 - Síntese de Calconas (3a-k) a partir da reação de Claisen-Schmidt



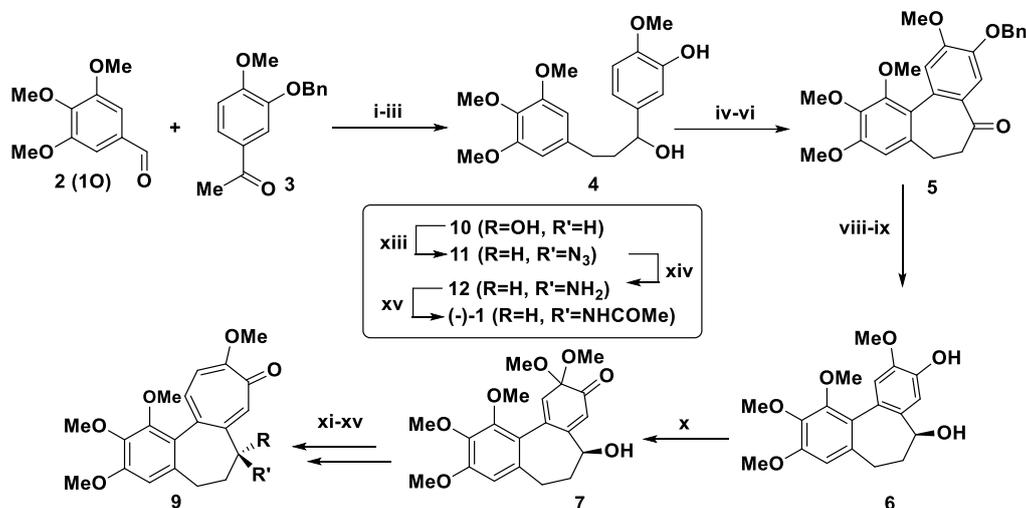
R = 4-H, 4-Cl, 4-CH₃, 4-NO₂, 4-OCH₃, 3,4,5-OCH₃, 3-Cl, 3-Me, 3-OCH₃, 3,4-OCH₃ e 4-OH

Fonte: Adaptado a partir de Mishra *et al.* (2020)

Banwell (1996)¹⁴³ promoveu a síntese total da (-)-Colchicina (ou colquicina), que é um alcaloide altamente venenoso, a partir da de uma reação de condensação de

Claisen-Schmidt empregando o benzaldeído (10) e a acetofenona (3), formando o 1,3-diarilpropanol (4). No Esquema 38, tem-se a síntese total da colquicina.

Esquema 38 - Esquema da Síntese total da (-)-Colchicina e derivados realizado por Banwell em 1996.

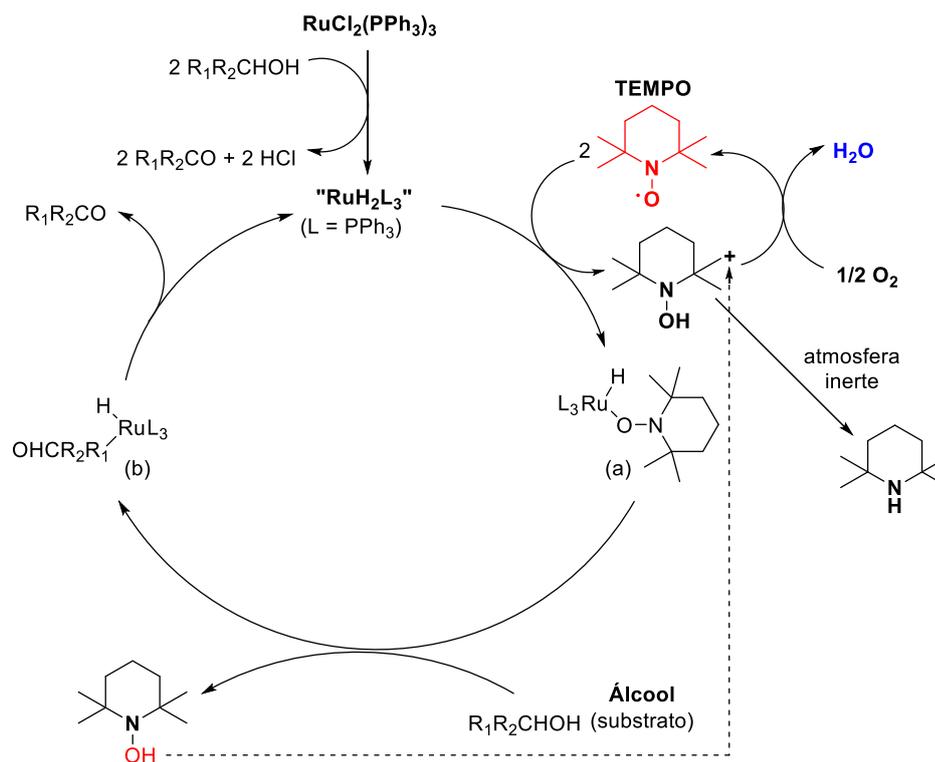


Condições: (i) NaOH, MeOH, t.a., 48h, 96%; (ii) H₂, Pd/C, MeCO₂Et, 15°C, 10h, 96%; (iii) NaBH₄, THF/MeOH, 15°C, 1.5h, 96%; (iv) Pb(OCOMe)₄, peneira de 3 Å, CH₂Cl₂, 15°C lh, 100%; (v) CF₃CO₂H, peneira de 3 Å, THF/C₆H₆, 0°C, lh, 42%; (vi) BnBr, K₂CO₃, MeCN, 82°C, 4h, 88%; (vii) NMO, TPAP, peneira de 4 Å, CH₂Cl₂, 15°C, 43h, 98%; (viii) CBS, THF, 15°C, 6h, 88%; (ix) H₂, Pd/C, MeCO₂Et, 15°C, 9h, 99%; (x) Tl(NO₃)₃, MeOH, -20°C, 0,5 h, 83%; (xi) Me₃S(O)I, NaH, DMSO, 15°C, 7h, 54% a 82% de conversão; (xii) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, 15°C, 3h, 48%; (xiii) *i*-PrO₂CN=NCO₂Pr-*i*, PPh₃, Zn(N₃)₂·2(C₅H₅N), THF, 15°C, 38h, 30%; (xiv) PPh₃, H₂O, THF, 15°C, 63h; (xv) (MeCO)₂O, C₅H₅N, 15°C, 0.25h, 60%.

Fonte: Adaptado a partir de Martin G. Banwell (1996)

É importante destacar que esses aldeídos, quando obtidos a partir de álcoois, são produzidos, geralmente, por catalisadores que empregam metais pesados. Como o caso da produção da Vanilina, o ingrediente flavorizante da baunilha e um produto importante da indústria fina, como visto no Esquema 1. O Mecanismo proposto para o sistema catalítico Ru/TEMPO na oxidação aeróbica de álcoois na produção de vanilina está no Esquema 39.

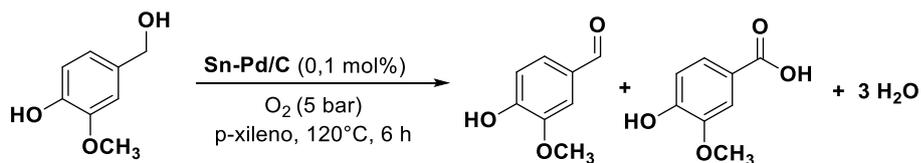
Esquema 39 - Mecanismo proposto para o sistema catalítico Ru/TEMPO na oxidação aeróbica de álcoois



Fonte: Adaptado a partir Sheldon (2002)¹⁴⁴

Como visto no Esquema 39, o único coproduto é a água (3 mol de água por mol de vanilina). Entretanto, a utilização de metais nobres (Rutênio) eleva o custo da síntese, mesmo quando empregados em quantidades catalíticas e, sobretudo, quando a síntese é da ordem de toneladas/ano.

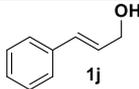
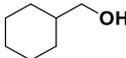
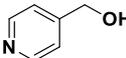
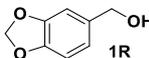
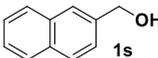
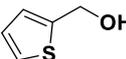
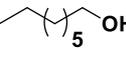
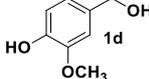
Por esse motivo, Fang *et al.* (2020)¹⁴⁵ adaptaram a metodologia de Sheldon *et al.* (2001) para oxidar álcoois benzílicos em misturas binárias e ternárias de metais. Na metodologia de Fang (2020), empregou-se um catalisador sólido de Sn-Pd/C para oxidar álcoois benzílicos à aldeídos (Esquema 40).

Esquema 40 - Síntese da Vanilina empregando-se o processo de Fang *et al.* (2020)

Fonte: Adaptado a partir de Fang *et al.* (2020)¹⁴⁵

Embora tenha diminuído consideravelmente a quantidade empregada de catalisador (de 1 mol % de Ru para 0,1 mol % de uma mistura Sn-Pd) e o tempo reacional (de 12h para 6h), a nova metodologia apresenta a elevação da temperatura e o aumento do fluxo de oxigênio (1 bar para 5 bar) e, o mais desvantajoso do sistema, formação de subproduto, gerado pela oxidação do aldeído, ácido carboxílico. Diferentemente do processo original, que foi proposto para o substrato vanilínico, o processo de Fang foi aplicado a uma maior gama de substratos e sem utilizar TEMPO. Na Tabela 9, estabelecemos uma comparação entre o sistema de Fang (Sn-Pd/C) e o nosso sistema.

Tabela 9 - Comparação da performance catalítica entre o sistema Fang versus CuCl₂/TMEDA/TEMPO

Entrada	álcool	t (h)	Conv. (%)	Selet. (%)	TON	TOF
1		9/2	100/97	100/98	649 ^b /388	72/194
2		12/72	98/0	100/-	636 ^b /-	53/-
3		12/2	96/96	100/98	623 ^b /384	52/192
4		18/4	78/84	99/99	501 ^b /	28/
5		18/3	67/98	99/99	431 ^b /	24/
6		24	33	99	212 ^b /	8,8/
7		24/72	46/0	85/-	254 ^b /-	10/-
8		6/1	96/polimerização	99/100	-/-	-/-

^bTotal turnover number (TON) = mol_{aldeído}/mol_(Pd+Sn). TOF = TON/t_(h) Condições: álcool (1 mmol); 0,1 % Sn-Pd/C, 15 mg; p-xileno, 10 mL; O₂ (1 bar); temperatura, 60 °C. *Compostos análogos 1m (entrada 3) e 1o (entrada 6).

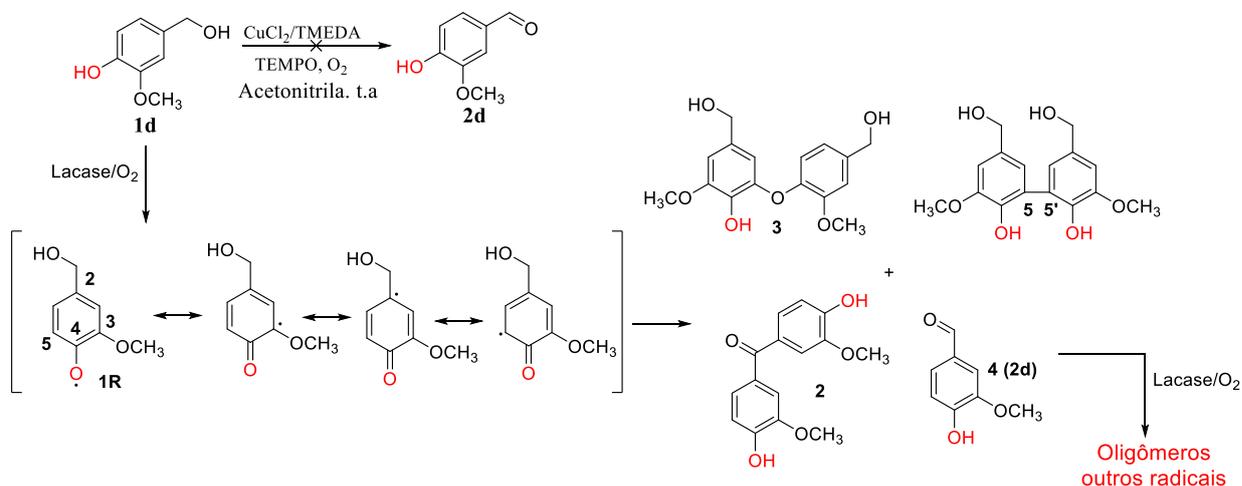
Fonte: Adaptado a partir de Fang *et al* (2020)

A análise da Tabela 9 nos revela que ambos os processos são seletivos e apresentam bons rendimentos e conversões. Entretanto, deve-se notar que a mera comparação de métodos utilizando o parâmetro TON pode levar a resultados otimistas - falsos positivos. Quando comparados, por exemplo, os resultados na entrada 1 da

Tabela 9, percebe-se um TON de 649 para o método Fang e 388 para nosso método ($\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$). Contudo, quando se considera o tempo reacional, em horas, percebe-se que nosso método ($\text{TOF} = \text{TON}/t_{\text{(h)}} = 194 \text{ h}^{-1}$) tem um desempenho superior ao de Fang ($\text{TOF} = 72 \text{ h}^{-1}$). Sheldon (2012)¹²⁵ já havia demonstrado a importância de se empregar o TOF frente ao TON na medida de eficiência e potencial de escalonamento de processos, visto que o TON leva em consideração a razão entre a quantidade em mols do produto obtido e a quantidade em mols do catalisador, desconsiderando o tempo reacional e, portanto, o custo de produção.

O sistema $\text{Cu(II)}/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$ não se mostrou eficaz para promover a transformação de álcoois do tipo vanilínico (Tabela 9, entrada 8 (**1d** e **1e**)) aos seus respectivos aldeídos. Ao acompanhar a reação, observou-se a formação de um sólido amorfo amarronzado em solução. A reação se processa muito rapidamente para formação deste sólido, que não revela nem iodo, nem em vanilina. Na literatura, segundo o trabalho de Jussi Sipila *et al.* (2013)¹⁴⁶, a enzima lacase atua na natureza na polimerização de fenóis, como mostrado no Esquema 41.

Esquema 41 - Reação de polimerização via lacase/TEMPO

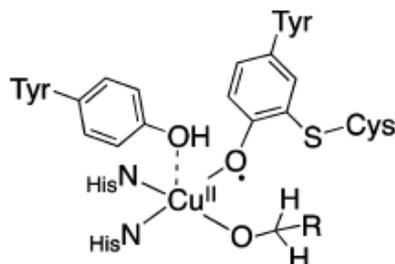


Fonte: Adaptado a partir Jussi Sipila *et al.* (2013)

Como observado no Esquema 41, a oxidação de álcoois do tipo vanilínicos tendem a sofrer reação de polimerização/oligomerização. Imaginamos que o sistema $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$ comporta-se da mesma forma que o LMS reportado por Spila *et al.*, visto que as condições para ambos os sistemas são semelhantes. A observação que sistemas a base de cobre mimetizam às enzimas a base de cobre foi relatado por

Stahl *et al.* (2016),⁹² entretanto, neste trabalho, a enzima é a galactose oxidase (Figura 37).

Figura 37 - Estrutura do sítio ativo da galactose oxidase

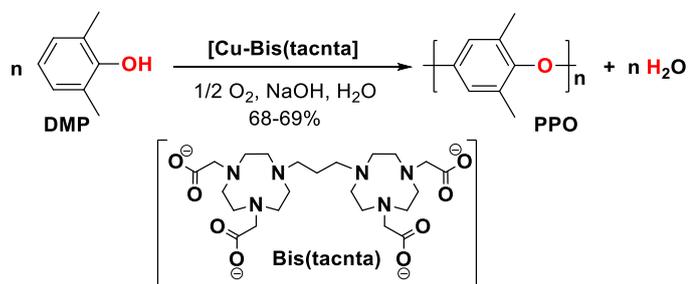


Fonte: Retirado de Stahl *et al.* (2016)

Stahl *et al.* ratificam a similaridade entre o sítio ativo da galactose oxidase e os complexos bidentados de cobre. Há presença de nitrogênios presentes nos resíduos de histidinas (“ligantes”) interagindo com o centro metálico. A comparação entre o sistema $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$ e LMS (Lacase/TEMPO) na oxidação de substratos alcóolicos será estabelecida na seção 3.5.

Embora não alcançado os produtos de interesse primário, aldeídos, a formação de produtos de polimerização pode abrir um gama de possibilidades interessantes. As reações de polimerização são importantes na indústria química, como exemplo, na produção de plástico verde realizada por Hearn *et al.* (2011).¹⁴⁷ A polimerização oxidativa “verde” do 2,6-dimetilfenol (DMP) pode ser realizada em água alcalina usando complexos de cobre(II)/Bis(tacnta) como catalisador, como demonstrado no Esquema 42.

Esquema 42 - Polimerização oxidativa do DMP em meio básico usando catalisador Cu/bis(tacnta).



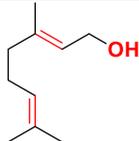
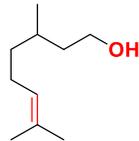
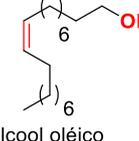
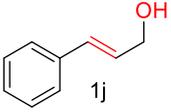
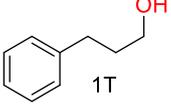
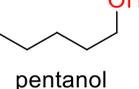
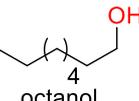
Fonte: Adaptado de Hearn *et al.* (2011)

Como resultado, um dos plásticos mais conhecidos, poli óxido de 2,6-dimetil-1,4-fenileno (PPO), foi obtido com sucesso por Hearn e colaboradores. Na indústria,¹⁴⁸

o PPO é produzido pela polimerização oxidativa de DMP sob alta pressão usando tolueno como solvente. Por esses motivos, a investigação e caracterização (elucidação estrutural, tipo e quantificação) dos possíveis produtos de polimerização das reações de oxidação dos substratos fenólicos e vanílicos estão sob estudo e desenvolvimento em nosso grupo.

(vi) O efeito da presença de insaturações foi investigado. Não houve oxidação indesejada, como oxidação alílica, nem houve mudanças estruturais indesejadas nas moléculas com insaturações. Os substratos escolhidos para a investigação da influência de insaturações estão dispostos na Tabela 10.

Tabela 10 - Substratos empregados para verificação da influência de insaturações na atividade catalítica

entrada	substrato	tempo (h)	rendimento (%)	conversão (%)
1	 geraniol	2h	96	98
2	 citronelol	18h	86	95
3	 álcool oléico	72h	*	*
4	 1j	2h	97	98
5	 1T	72h	0	0
6	 pentanol	96h	0	0
7	 octanol	96h	0	0

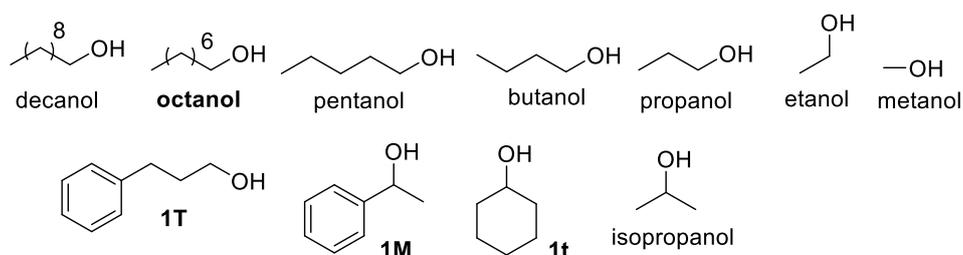
Condições: ar, 25°C, álcool (3 mmol), MeCN (2 mL), 1 mol % de TEMPO [300 µL de uma solução 0,1 M em acetonitrila; 0,03 mmol], 0,1 mol% de CuCl₂/TMEDA [30 µL de uma solução 0,1 M em acetonitrila, 0,003 mmol]. Rendimento isolado e conversão via GC-FID e RMN H¹. *Observado via CCD.

Fonte: Autor (2021)

A análise da Tabela 10 nos revela que o sistema $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$ não consegue atuar sobre substratos alcóolicos alquílicos saturados mesmo após 96h de reação, como nas entradas 6 e 7 da Tabela 10. Ainda que na presença de um anel aromático, e para uma cadeia alquílica saturada pequena de 3 carbonos, o sistema não foi capaz de transformar o substrato no seu correspondente aldeído (Tabela 10, entrada 5). Entretanto, na presença de insaturações de dupla ligação carbono-carbono, houve conversão rápida e eficaz, quando a instauração foi alílica (Tabela 10, entrada 1 e 4) e conversão razoável para insaturações zeta distantes ao carbono do álcool (Tabela 10, entrada 2). Curiosa e surpreendentemente, o sistema conseguiu atuar sobre o álcool oléico (Tabela 10, entrada 3) mesmo que de maneira a promover uma conversão mínima, nos revelando uma possível preferência do sistema catalítico frente a esse tipo de substrato, insaturado com dupla ligação C-C. É importante ressaltar que mesmo aumentando a carga de catalisador (0,1 mol até 10 mol%), de TEMPO (1 mol até 10 mol%) e o volume (2 mL até 10 mL) e tipo de solvente (DCM ou MeCN) os resultados obtidos foram equiparáveis.

Dessa forma, pode-se inferir que o sistema $\text{Cu}/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$ não foi capaz de transformar os substratos presentes na Figura 38 em seus respectivos correspondentes carbonilados (aldeídos).

Figura 38 - Substratos que não foram transformados pelo sistema $\text{Cu}/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$



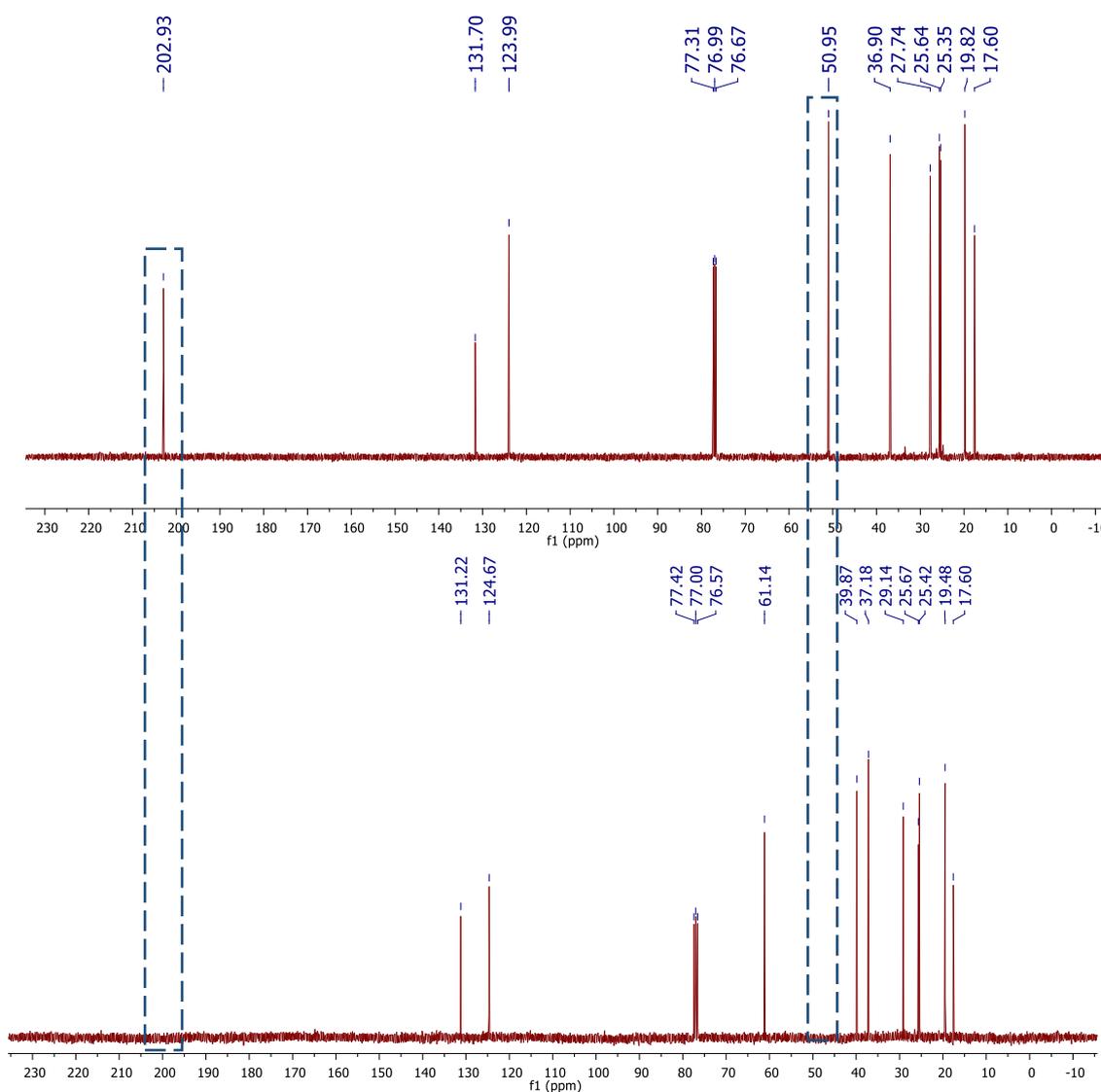
Fonte: Autor (2021)

Uma das vantagens do sistema desenvolvido ($\text{Cu}/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$), é que este não promove alterações em funções orgânicas e grupamentos presentes na molécula alvo. Quando comparamos o tempo reacional para formação do geranial (Tabela 10, entrada 1) frente ao citronelal (Tabela 10, entrada 2) notamos o quão mais rápido e eficiente o sistema catalítico se mostrou para substratos alílicos. Entretanto, embora demande um maior tempo reacional, o sistema foi eficiente para conversão do substrato insaturado não alílico. Além disso, não foi detectado nenhum subproduto, mostrando

que o sistema é altamente seletivo. Obtido em rendimentos de 86%, após 18h de reação, o substrato citronelol (Tabela 10, entrada 2) foi, até então, o de mais demorada conversão. Percebeu-se que após as 18h houve uma possível inatividade do catalisador, a qual ainda está sob investigação. Por este motivo, se faz necessário isolar o citronelal a partir de coluna de gel de sílica.

Como se pode verificar nos espectros da Figura 39, houve o surgimento de um carbono de carbonila de aldeído em 202,9 ppm e a ausência de um pico em 50,9 ppm correspondente ao carbono ligado à hidroxila do álcool. Os valores dos deslocamentos químicos de cada sinal estão em concordância com a literatura para RMN ^{13}C e ^1H .¹⁴⁹

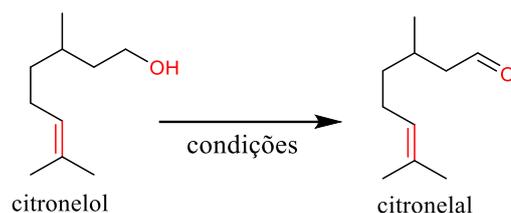
Figura 39 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do citronelal (superior) e citronelol (inferior).



Fonte: Autor (2021)

A fim de estabelecer uma comparação com metodologias atuais e verdes (Esquema 43), submetemos o substrato citronelol frente as metodologias de: (iv) Giacomli *et al.* (2001),¹⁵⁰ que emprega TCCA/TEMPO; (v) Liang *et al.* (2008),¹⁵¹ que utiliza NaNO_2 /TEMPO/HCl; (iii) Straub (1991),⁶⁹ que utiliza NaClO /TEMPO/KBr e (ii) Danieli *et al.* (2004),¹⁰⁶ que utiliza Lacase/TEMPO/Tampão citrato/ O_2 . Essas metodologias são consideradas robustas, abrangentes e tem elevado caráter de verdura, pois seguem e agregaram boa parte dos critérios da química verde (ver diagrama de Venn, Figura 33).

Esquema 43 - Comparativo de metodologias na oxidação do citronelol em citronelal

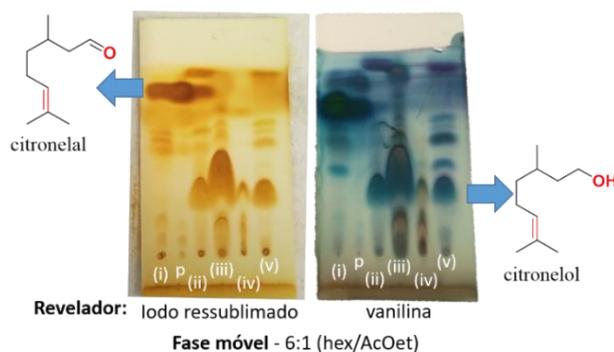


Condições: (i) CuCl_2 /TMEDA/TEMPO em acetonitrila (ii) lacase/TEMPO/ O_2 , Tampão/ CH_2Cl_2 (iii) NaClO - NaClO_2 /TEMPO/KBr/ NaHCO_3 , 10 a 15°C (iv) TCCA/TEMPO em CH_2Cl_2 , 0°C a t.a (v) NaNO_2 /TEMPO em CH_2Cl_2 /HCl, 0°C a t.a. 1 mmol de substrato.

Fonte: Autor (2021)

O citronelol foi escolhido para este teste por ser um álcool primário e que possui uma instauração (dupla ligação $\text{C}=\text{C}$) cuja conversão pelo sistema Cu /TMEDA/TEMPO foi a mais demorada. O fato de não se tratar de um álcool alílico, confere ao citronelol uma reatividade menor frente à agentes oxidantes do que o geraniol. Além disso, o citronelol, assim como seu aldeído, são facilmente observados via CCD. A Figura 40 exibe a CCD comparativa das metodologias escolhidas.

Figura 40 - CCD comparativa dos métodos: (i) Cu /TMEDA/TEMPO; (ii) Danieli *et al.* (2004); (iii) Straub (1991); (iv) Giacomeli *et al.* (2001); (v) Liang *et al.* (2005)

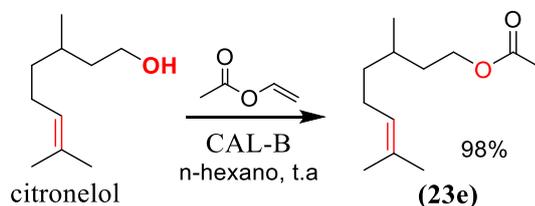


Condições: (p) Padrão citronelal (i) CuCl_2 /TMEDA/TEMPO em acetonitrila (18h) (ii) lacase/TEMPO/ O_2 , Tampão/ CH_2Cl_2 (4h) (iii) NaClO - NaClO_2 /TEMPO/KBr/ NaHCO_3 , 10 a 15°C (4h) (iv) TCCA/TEMPO em CH_2Cl_2 , 0°C a t.a (1h) (v) NaNO_2 /TEMPO em CH_2Cl_2 /HCl, 0°C a t.a (30 min).

Fonte: Autor (2021)

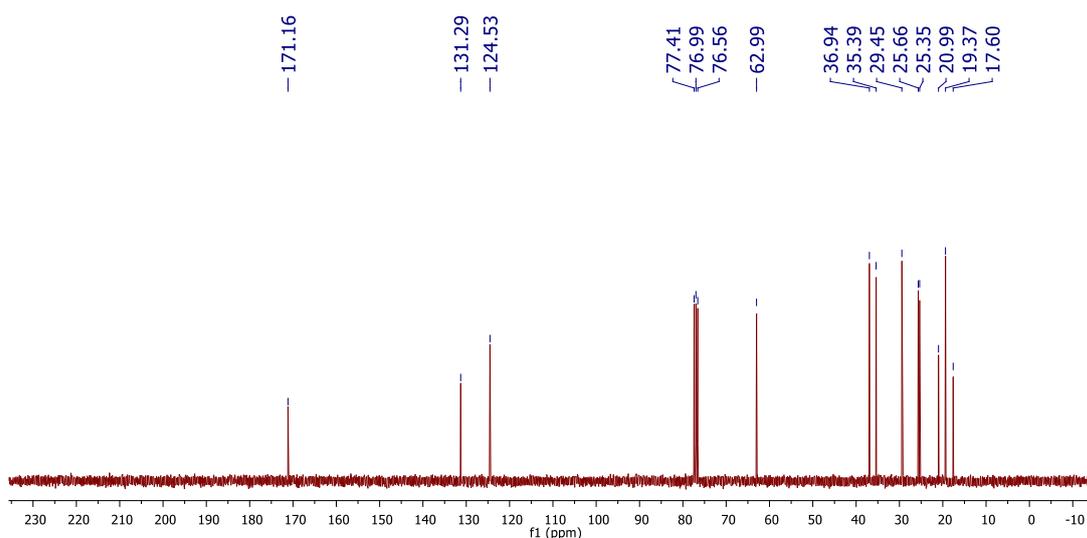
Como pode ser observado na Figura 40, a metodologia que emprega o sistema $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$ (i) promove a conversão do reagente (citronelol) e forma majoritariamente uma banda na CCD no iodo, e duas bandas na CCD na vanilina. A banda de polaridade menor (superior) não foi identificada. Há presença de manchas que são decorrentes da concentração da amostra na aplicação da CCD, mas que não são detectadas na análise via GC-FID. Além disso, foi necessário fazer uma purificação via coluna de gel de sílica para isolar o produto principal. O emprego de lacase (sistema ii) gerou consumo do reagente e formação do produto desejado, embora o sistema perca atividade após 4h de reação e o reagente de partida ainda esteja presente em grande quantidade, além da geração de um produto de baixa polaridade, que não foi identificado. O sistema de oxidação por lixívia/água sanitária (iii) praticamente não gerou consumo do reagente, embora tenha formado algumas bandas na CCD, nenhuma delas, entretanto, correspondem ao padrão do citronelal. O emprego de TCCA/TEMPO (iv) consumiu o material de partida, contudo não formou o aldeído, mas sim o ácido carboxílico correspondente (banda marrom abaixo do material de partida). O sistema $\text{NaNO}_2/\text{TEMPO}$ (v) consumiu parcialmente o reagente, contudo, levou a formação de produtos diferentes do aldeído. Provavelmente, estas duas metodologias, (iv) e (v), estão promovendo alterações em outra região da molécula. Para investigar essa possibilidade, promoveu-se a esterificação do citronelol, a partir da CAL-B, como no Esquema 44, pois caso esse novo substrato, agora sem hidroxila, venha sofrer alguma modificação estrutural, saberemos que esses sistemas (iv e v) estão modificando regiões da molécula além das desejáveis.

Esquema 44 - esterificação do citronelol a partir da CAL-B e acetato de vinila



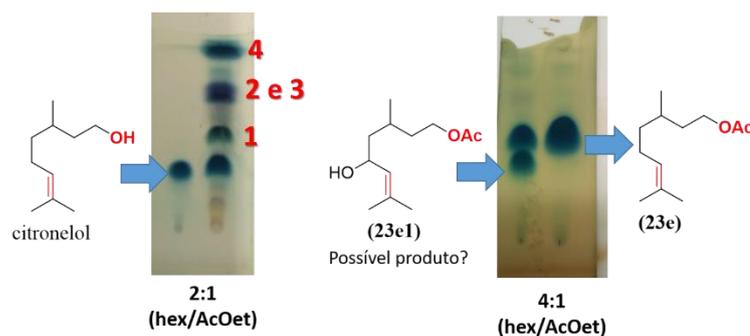
Fonte: Autor (2021)

Como se pode verificar nos espectros da Figura 41, houve o surgimento de um carbono de carbonila de éster em 171,2 ppm assim como o deslocamento do carbono alcóolico de 50,9 ppm para 62,9 ppm. Os valores dos deslocamentos químicos de cada sinal estão em concordância com a literatura.

Figura 41 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do éster do citronelol (23e)

Fonte: Autor (2021)

Uma vez obtido o substrato com instauração e sem hidroxila livre, o éster do citronelol, deu-se início aos testes de oxidação com as metodologias de i a v. Só a metodologia com $\text{NaNO}_2/\text{TEMPO}$ (v) e a metodologia com TCCA/TEMPO (iv) promoveram transformações no novo substrato. Entretanto, o sistema TCCA/TEMPO consumiu pouco do material de partida, quando comparado ao sistema NaNO_2 . Na Figura 42, estão exibidas as CCDs da reação do sistema (v) ($\text{NaNO}_2/\text{TEMPO}$) com citronelol e o éster do citronelol (23e).

Figura 42 - Oxidação do citronelol e do éster (23e) com o sistema com sistema $\text{NaNO}_2/\text{TEMPO}$ (v)

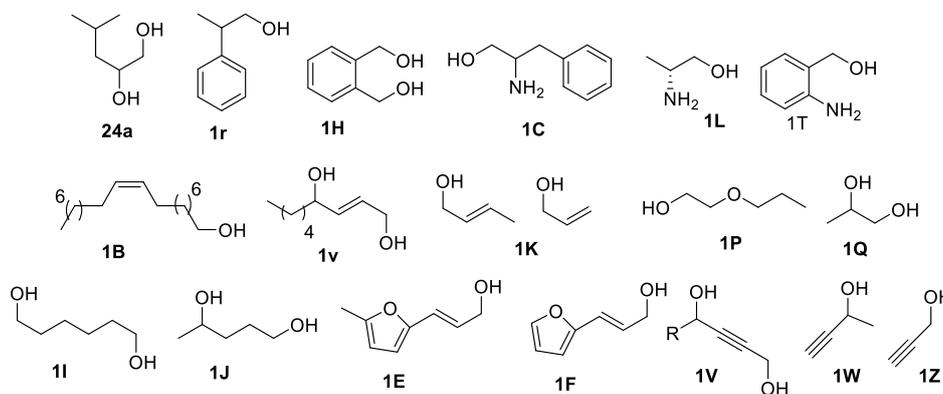
Fonte: Autor (2021)

Desta forma, fica evidente que sistemas baseados em $\text{NaNO}_2/\text{TEMPO}$ (v) geram alterações indesejadas nas insaturações dos substratos disponíveis para oxidação, como visto na Figura 42, lado esquerdo, na qual formou-se, pelo menos, 4 bandas na CCD e nenhuma delas correspondeu ao aldeído, como mostrado na Figura 40. Na ausência da função álcool (23e), o emprego do sistema v levou a formação de um produto mais

polar (23e1) que o reagente. Indicando, desta forma, que há transformação de outra parte da molécula. As análises de cada banda nas placas de CCD da Figura 42, estão sendo analisadas para elucidação estrutural. Diante disso, deve-se ressaltar que nosso método, baseado no sistema Cu/TMEDA/TEMPO (i), gerou aldeído de interesse sem promover alterações na instauração presente na molécula.

Alguns substratos, como os da Figura 43, estão sob investigação. Esses substratos apresentaram algum grau de suscetibilidade inicial para serem transformados pelo sistema Cu/TMEDA/TEMPO, mas suas conversões e rendimentos ainda estão sendo verificados.

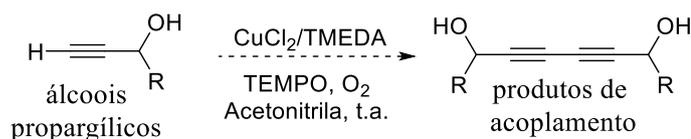
Figura 43 - Substratos transformados pelo sistema Cu/TMEDA/TEMPO



Fonte: Autor (2021)

Os substratos 1E e 1F degradam facilmente após convertidos. Realizar a reação em frasco âmbar pode diminuir a degradação de compostos furanólicos. O composto 1H foi convertido para um único produto, em 4h de reação. Os compostos alóolicos propargílicos terminais 1W e 1Z aparentemente não são convertidos em aldeídos, mas sim numa reação de acoplamento entre alcinos, como no Esquema 45.

Esquema 45 - Reação de acoplamento de álcoois propargílicos promovida pelo sistema Cu/TMEDA

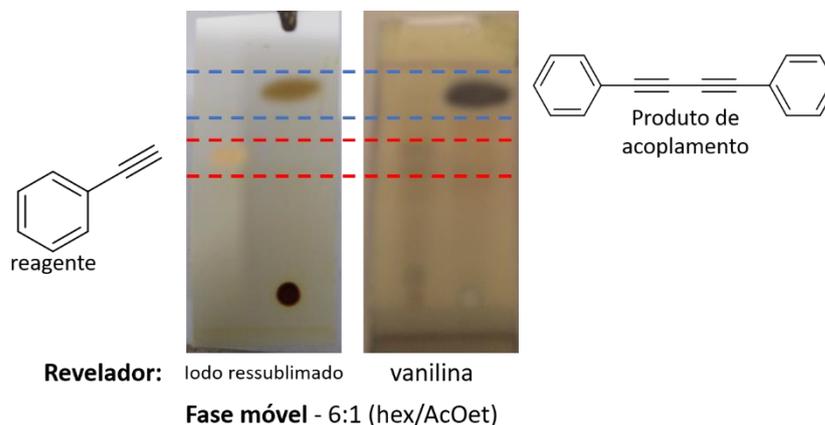


Fonte: Autor (2021)

O produto da reação do Esquema 45 não foi isolado. A reação é demorada (mais de 16h) e boa parte do reagente de partida não foi consumida. A fim de verificar a

possível reação de acoplamento, promoveu-se a reação entre o substrato não alcóolico fenil acetileno empregando-se o sistema Cu/TMEDA/TEMPO. A reação foi acompanhada via CCD, como na Figura 44.

Figura 44 - Acompanhamento da reação de acoplamento do fenil acetileno promovida pelo sistema Cu/TMEDA/TEMPO

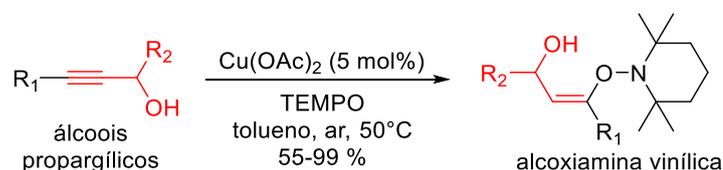


Condições: ar, 25°C, fenil acetileno (2 mmol), MeCN (2 mL), 1 mol % de TEMPO [300 µL de uma solução 0,1 M em acetonitrila; 0,03 mmol], 0,1 mol% de CuCl₂/TMEDA [30 µL de uma solução 0,1 M em acetonitrila, 0,003 mmol]. Conversão observada via CCD.

Fonte: Autor (2021)

Como visto, o sistema pode promover reações do tipo acoplamento que ainda estão sob investigação. Reações de acoplamento a partir de sais de cobre são comumente relatadas na literatura, como em Xiang-Ping Hu e De-Yang Zhang (2015).¹⁵² Na literatura, formação de alcoxiamina vinílica como produto do sistema oxidativo a base de TEMPO e cobre (II) é relatado por Kopylovich *et al.* (2017),¹⁵³ com no Esquema 46.

Esquema 46 - Adição de TEMPO à álcoois propargílicos



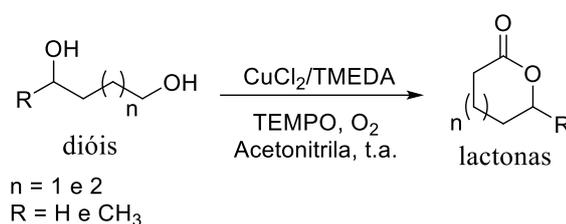
Fonte: Retirado de Kopylovich *et al.* (2017)

A formação de alcoxiaminas vinílicas a partir da regeneração do TEMPO catalisada por Cu(OAc)₂ na reação de adição a álcoois propargílicos sob condições aeróbias pode ser listado como exemplo de formação de ligação C-O "não

convencional" via reação *one-pot*. O mecanismo proposto por Jang *et al.* (2014)¹⁵⁴ envolve um radical intermediário Cu(II)-TEMPO ligado ao álcool propargílico, enquanto há transformação dos radicais propargil, formados inicialmente, em radicais alênicos para fornecer as alcóxiamina vinílica.

Os substratos do tipo propargílicos não foram transformados pelo sistema catalítico, assim como os substratos com heteroátomo (éter alcóolicos) 1P e o diol 1Q. Os substratos 1J e 1I sofreram reação de lactonização (ciclizaram através de uma esterificação intramolecular), como mostrado no Esquema 47.

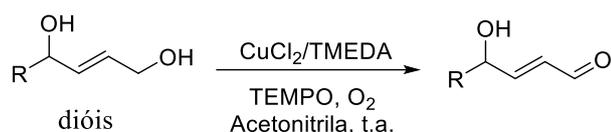
Esquema 47 - Reação de lactonização dos substratos dióis do tipo 1J



Fonte: Autor (2021)

Reações de lactonização de dióis, como exibidas no Esquema 47, a partir de agentes oxidantes são comumente relatadas na literatura, como em Gotor-Fernández *et al.*, (2012),¹⁵⁵ que produziram cerca de 7 lactonas a partir de um sistema LMS (lacase/TEMPO). Os substratos do tipo 1K ((E) but-2-em-1-ol) tiveram suas conversões analisadas, em que, inicialmente, observar-se a formação, com dificuldade, de um produto via CCD, em iodo ressublimado, mas de alta volatilidade. A detecção via GC-FID não foi possível por esse motivo. O Acompanhamento da reação via RMN de ¹H deve ser o mais adequado e eficaz. Esta condição ainda está sob investigação. Os substratos do tipo dióis alílicos (1v) conseguiram ser convertidos, parcialmente, pelo sistema. E, para estes substratos, apenas o álcool primário foi oxidado. Os dados quantitativos ainda estão sendo avaliados. Como este tipo de substrato depende de síntese usado baixa temperatura (45°C negativos) e reagentes que necessitam de titulação e cuidados especiais, como o organolítio BuLi (atmosfera inerte e solventes anidros), as investigações desses substratos ainda estão em andamento para o sistema Cu/TMEDA, como mostrado no Esquema 48.

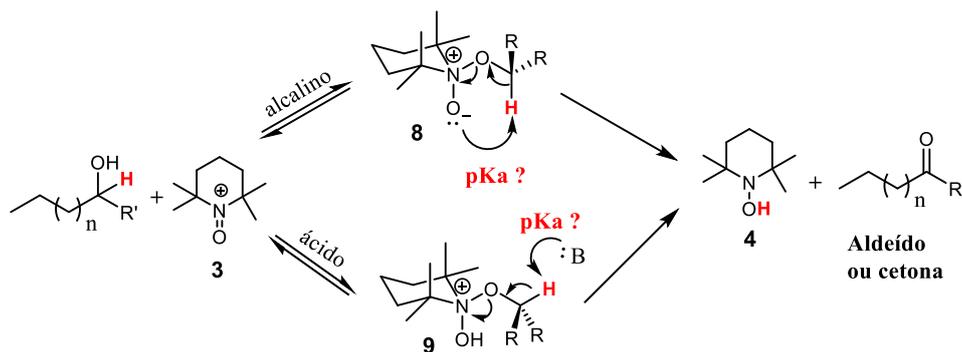
Esquema 48 - Reação de oxidação dos substratos dióis alílicos do tipo 1v.



Fonte: Autor (2021)

É importante salientar que esses substratos ainda serão abordados na seção 3.5 sobre o sistema lacase/TEMPO. Os substratos amino álcool (1C, 1L e 1T) promovem algum tipo de inatividade no catalisador. Há mudança na coloração da solução, mas não há detecção da formação do aldeído correspondente. Possivelmente o grupo amina (RNH_2) pode passar a fazer parte da esfera de coordenação do complexo.

Na tentativa de entender a reatividade de cada substrato estudado, e o porquê da inatividade do sistema frente à alguns substratos, estabelecemos uma colaboração com o grupo de química teórica, para calcular os valores de pK_a 's dos hidrogênios do carbono ligado à hidroxila, como no Esquema 49.

Esquema 49 - Determinação dos valores de pK_a 's dos hidrogênios ácidos de álcoois (8 e 9)

Fonte: Autor (2021)

Embora o estudo ainda esteja no início e sem resultados preliminares disponíveis, este poderá nos ajudar a compreender o porquê dos álcoois como o 1-octanol e 1,2-propano-diol não serem oxidados pelo sistema catalítico $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$.

3.4 EMPREGO DO SISTEMA CU/TMEDA/TEMPO USANDO ÁLCOOIS COMO SOLVENTE

O nosso interesse em solventes alcóolicos advém do fato destes serem considerados solventes verdes. Em 2017, Pena-Pereira *et al.*¹⁵⁶ classificaram os

solventes baseados no risco ambiental/humano, empregando a combinação de um modelo multimídia e análise de decisão multicritério, considerando que:

$$\text{Risco} = \text{perigo} \times \text{exposição} \quad (\text{Eq 1})$$

Nesse sentido, a avaliação de risco de aplicação ou emissão de produtos químicos deve levar em consideração ambos os fatores - perigo, bem como exposição. Os resultados mostram que álcoois e ésteres podem ser considerados solventes de baixo risco ambiental, enquanto solventes clorados ou hidrocarbonetos aromáticos são os mais problemáticos. O procedimento de avaliação é forma de seleção de solventes durante a elaboração de processo/projeto, bem como para encontrar alternativas aos solventes perigosos usados nos processos existentes. Existem várias abordagens diferentes usadas para avaliar o caráter “verde” dos solventes aplicados na prática química. Guias de seleção de solventes, desenvolvidos principalmente para indústria farmacêutica, permitem obter a primeira visão sobre as questões ambientais, de saúde e de segurança dos solventes. Existem procedimentos de triagem “ecológicos”, com base nos aspectos ambientais, de saúde e segurança (EHS, *Environmental Health Safety*) dos solventes. A avaliação do ciclo de vida permite realizar uma avaliação abrangente desde o estágio de produção e origem de solvente até o descarte.

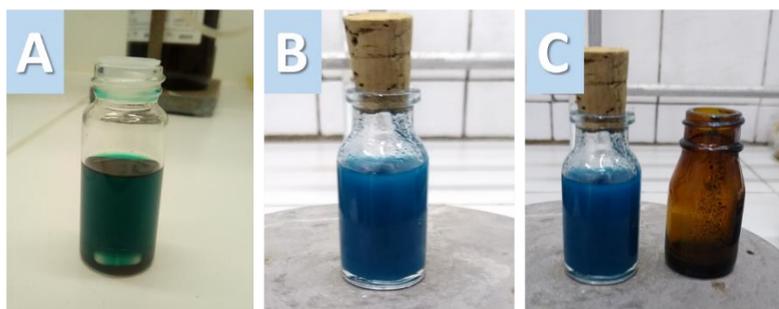
Levando em consideração todos esses fatores, o solvente melhor avaliado foi o 1-propanol, seguido pelo etanol. Notavelmente, 1-propanol foi classificado em primeiro mesmo não tendo sido considerado o solvente mais verde, provavelmente devido ao seu alto impacto durante a fase de produção petroquímica. Entretanto, o 1-propanol pode ser considerado como um solvente verde quanto aos seus riscos ambientais após a emissão. Assim, encontrar caminhos sintéticos mais sustentáveis para a produção de 1-propanol tornaria este solvente ideal como um substituto para solventes perigosos convencionais. E é por isso que o segundo lugar, o etanol, é o solvente orgânico mais preferível, sendo avaliado como um solvente verde pela seleção de solvente farmacêutico guias.

Além de sua imensa disponibilidade e baixo custo, quando comparados a solventes utilizados em síntese orgânica, o etanol tem propriedades que o tornam preferível frente a solventes halogenados e hidrocarbonetos. Quando comparamos a pressão de vapor, por exemplo, percebemos que a pressão de vapor do diclorometano é de 53,3kPa a 24°C, e a da acetonitrila é de 13,3 kPa a 27°C, entretanto, a do etanol é de 5,95 kPa a 25°C. É importante salientar que a pressão de vapor é a pressão exercida por um vapor quando este está em equilíbrio termodinâmico com o líquido que lhe deu

origem, ou seja, a quantidade de líquido (solução) que evapora é a mesma que se condensa, em um sistema fechado. A pressão de vapor é uma medida da tendência de evaporação de um líquido. Quanto maior for a sua pressão de vapor, mais volátil será o líquido, e menor será sua temperatura de ebulição relativamente a outros líquidos com menor pressão de vapor à mesma temperatura de referência. Isto é, quando comparamos uma reação em uma ampola de vidro fechada, reator ou sistemas que usam bombas peristálticos de fluxo, o etanol seria o mais recomendável, frente ao diclorometano e acetonitrila.

Diante disso, nos empolgamos com a possibilidade de um sistema oxidativo catalítico empregando etanol como solvente. Inicialmente tentamos preparar uma solução catalítica em álcoois alquílicos saturados (etanol, pentanol etc), como na Figura 45.

Figura 45 - Complexo $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$ em (A) acetonitrila, (B) etanol e (C) sólido observado no sistema em etanol.



Condições: CuCl_2 (0,1 mmol), ligante (0,1 mmol; TMEDA) em solvente (10 mL)

Fonte: Autor (2021)

Assim como para o etanol, os demais álcoois também não solubilizaram completamente o complexo $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$. Contudo, na tentativa de verificar se o sistema catalítico atuaria sob os substratos alcóolicos, realizamos uma reação teste de 1 mmol com o substrato geraniol na condição padrão para o sistema $\text{Cu}/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$ gerado *in situ* e em solução 0,1M em MeCN, para diversos álcoois e ésteres como a butirolactona, e os resultados estão dispostos na Tabela 11.

Tabela 11 - Influência do solvente no sistema CuCl₂/TMEDA na oxidação do álcool 2-metoxibenzilo (1c)

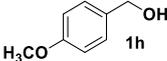
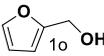
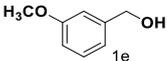
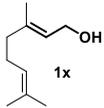
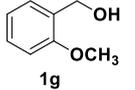
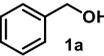
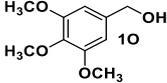
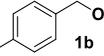
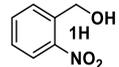
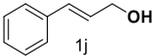
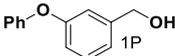
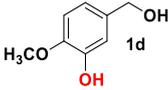
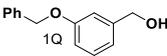
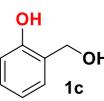
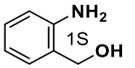
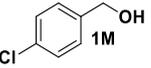
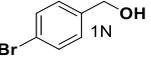
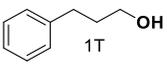
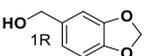
entrada	solvente	CuCl ₂ /TMEDA	aspecto da solução	conversão(%)	tempo (h)
1	Etanol	<i>in situ</i>	com partículas	60 ^a	24
2	Etanol	<i>sólido</i>	com partículas	40 ^a	24
3	Pentan-1-ol	<i>in situ</i>	com partículas	60 ^b	24
4	Octan-1-ol	<i>in situ</i>	com partículas	60 ^b	28
5	Decan-1-ol	<i>in situ</i>	com partículas	50 ^b	27
6	Butirolactona	<i>in situ</i>	uniforme	55 ^b	28
7	Peg-400	<i>in situ</i>	com partículas	>50 ^a	24
8	Etilenoglicol	<i>in situ</i>	com partículas	>50 ^a	24
9	Etanol 96°	<i>in situ</i>	uniforme	>60 ^a	24
10	Etanol	10 mol% em MeCN	límpida uniforme	95 ^a	4
11	Etanol	10 mol% em DCM	límpida uniforme	96 ^a	3,3
12	Etanol	20 mol% em MeCN	límpida uniforme	100 ^a	3
13	Etanol	5 mol% em MeCN	límpida uniforme	>90 ^a	6
14	Etanol	5 mol% em DCM	límpida uniforme	>90 ^a	5
15	Etanol	3 mol% em DCM	límpida uniforme	>90 ^a	7
16	Etanol	0,1 mol% em DCM	límpida uniforme	>30 ^a	24

Condições: ar, 25°C, 1a (1 mmol), EtOH (2 mL), 3 mol % de TEMPO [900 µL de uma solução 0,1 M em acetonitrila; 0,03 mmol], 10 mol% de CuCl₂/TMEDA [300 µL de uma solução 0,1 M em acetonitrila]. Conversão via ^aRMN ¹H e ^bGC. PEG-400 (polietileno glicol de peso molecular ± 400 g/mol)

Fonte: Dados do autor e colaboradores João Petrarca e Alcindo dos Santos (USP) (2021)

Após a triagem de solventes e misturas de solventes, a condição otimizada, a que gerou maior conversão, foi a de: 1 mmol do álcool, 3 mol% TEMPO, 10 mol% solução 0,1M de CuCl₂/TMEDA em DCM, e 2 mL de EtOH. Uma vez alcançada a condição ideal, partimos para aplicação desta em diversos substratos, como mostrado na Tabela 12.

Tabela 12 - Oxidação dos álcoois (**1a-x**) com o sistema CuCl₂/TMEDA/TEMPO em etanol.

Entrada	Substrato	Rend ^a /Conv.(%)	Tempo(h)	Entrada	Substrato	Rend ^b /Conv(%)	Tempo(h)
1		99/100	4	13		86/100	3h
2		99/100	4	14		98/100	3
3		96/99	3,5	15		90/97	3
4		99/100	4	16		97/100	3
5		0/0	24	17		99/100	3
6		99/100	4	18		Polimeriza	>1
7		98/100	4	19		Polimeriza	>1
8		0/traço	3	20		0/0	72 °
9		90/100	3	21		0/0	72 °
10		96/100	3				
11		0/0	24 ^c				
12		84/100	4,5				

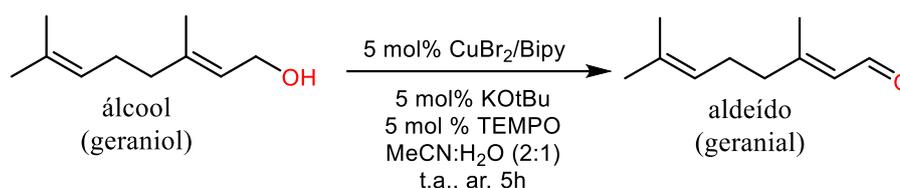
Condições: Entradas 1-13 ar, 25°C, **1a-p** (1 mmol), EtOH (2 mL), 3 mol % de TEMPO [0,03 mmol], 10 mol% de CuCl₂/TMEDA [300 µL de uma solução 0,1 M em DCM, 0,1 mmol]. Entradas 14-21 ^aRendimento isolado e conversão via RMN ¹H. ^bConversão via GC. ^cNão detectado.

Fonte: Dados do autor e colaboradores João Petrarca e Alcindo dos Santos (2021)

Os resultados obtidos e exibidos na Tabela 12 são promissores. Sobretudo, quando comparados com metodologias similares na literatura. Na entrada 14 da Tabela

12 podemos observar a conversão de 100% do geraniol em 98% de rendimento isolado, resultados similares encontrados por Sheldon *et al.* (2003).⁸⁴ Para demonstrar o quanto que pequenas modificações nos sistemas oxidativos são comuns e geram sistemas otimizados, pode-se citar a metodologia de Koskinen *et al.* (2009),¹⁵⁷ que adaptaram o método de Sheldon *et al.* (2003), o qual promove a transformação de substratos alcóolicos em aldeídos como mostrado no Esquema 50.

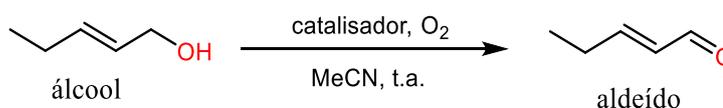
Esquema 50 - Metodologia de Sheldon *et al.* (2003) na oxidação do geraniol a geranial



Fonte: Retirado de Sheldon *et al.* (2009)

Koskinen *et al.* (2009) propuseram modificações na metodologia de Sheldon (2009), em que o sistema de Sheldon, $\text{CuBr}_2/\text{Bipy}/\text{TEMPO}/\text{KOtBu}$ em uma mistura de solventes (MeCN e H_2O) na proporção de 2:1, foi otimizado para $\text{CuBr}_2/\text{Bipy}/\text{TEMPO}/\text{DBU}$ em acetonitrila pura, por Koskinen *et al.* Essa pequena alteração no sistema, realizada a partir da mudança da base e do solvente, em relação ao sistema original, faz com que este seja mais promissor para uma variedade maior de substratos e no seu potencial de escalonamento, uma vez que a mistura de solventes modifica as características dos solventes integrantes da mistura e a solubilidade da base. Dessa forma, quando lidamos com solventes de alta pressão de vapor, como o DCM e MeCN, podemos minimizar essa característica e tornar o sistema/processo mais e/ou menos escalonável. Koskinen *et al.* (2009) se depararam com problemas de solubilidade de substratos altamente hidrofóbicos e, por isso, optaram por reduzir a quantidade de água em acetonitrila a 1–2% volume e realizaram a oxidação do álcool alílico (trans-2-hexen-1-ol) como modelo padrão (Esquema 51).

Esquema 51 - Modelo de oxidação alílica proposto por Koskinen *et al.* (2009)



Fonte: Retirado de Koskinen *et al.* (2009)

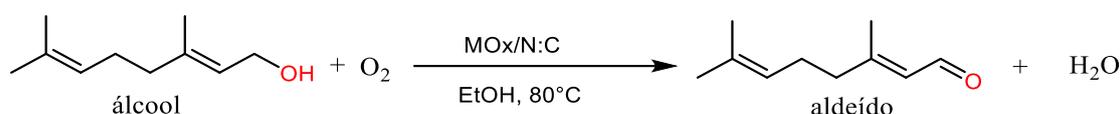
Koskinen *et al.* (2009) obtiveram um catalisador muito ativo e sistemas intermitentemente quase inativos. Esta reprodutibilidade pobre foi associada a erros de medição de materiais sólidos em experimentos de pequena escala (0,1 mmol de álcool). Por isso, recorreram a experimentos usando trans-2-hexen-1-ol como um substrato modelo simples, a fim de encontrar a verdadeira causa da inibição e ativação do catalisador. O efeito de diferentes bases na oxidação foi examinado. Os autores perceberam que a solubilidade da base altera o poder catalítico do sistema. As bases nitrogenadas eram totalmente solúveis em MeCN (solução de 1M) e, portanto, nenhuma água foi introduzida na reação. O terc-butóxido de potássio não era solúvel o suficiente, então foi adicionado como um sólido. O hidróxido de potássio foi dissolvido em água (solução de 1M) e, portanto, uma pequena quantidade de água (1–2% vol) também foi introduzida. As reações contendo hidróxido de potássio mostraram boa reatividade em comparação com aminas (*N*-metilimidazol (NMI), *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina, DBU e DABCO). Todas as reações com bases de aminas foram homogêneas até aproximadamente > 95% de conversão, quando sólidos verdes com composição desconhecida surgiram. Após este ponto, o catalisador mostrou apenas atividade moderada quando outro equivalente foi adicionado. Desativação semelhante também foi relatada na literatura.¹⁵⁸ A quantidade otimizada de base foi investigada usando 5–20 mol% de KOH. Uma ligeira melhora na taxa de reação foi observada quando 10 mol% de KOH foi usado em vez de 5 mol%. Adição de mais KOH foi prejudicial ao sistema. Também foi descoberto que alguns minutos depois a adição de KOH alguns sólidos marrons precipitaram presumivelmente hidróxidos ou óxidos de cobre, segundo Koskinen *et al.* Isso diminui a quantidade de cobre em solução e a razão cobre-ligante também é radicalmente influenciada. Para as demais reações empregou-se 10% molar de base. Terc-butóxido de potássio deu alta atividade, mas foi pouco solúvel na mistura de reação. Portanto, as melhores bases foram o DBU (6%) e NMI (6%) e a mistura (1:1) dessas bases. O uso de peneira molecular (3Å) e O₂ puro também resultaram num sistema mais eficiente, assim como a troca do sal de cobre de CuBr₂ para triflato de cobre (Cu(OTf)₂) quando empregada a mistura de bases.

Como visto até aqui, pequenas alterações nos sistemas oxidativos podem gerar sistemas mais eficientes. Um ponto que se pode destacar é que remover a água do sistema pode gerar menos dispêndios, uma vez que quando há uma mistura de solventes (solvente orgânico + água) e um dos componentes é a água, precisa-se, em geral, de solventes orgânicos para promover a extração do produto da água.¹⁵⁹ Além disso, para

produção de 1 litro de água destilada emprega-se 18 litros de água potável.¹⁶⁰ Somado a esses inconvenientes, ainda se tem a hidrofobicidade de inúmeros substratos.

Em nosso sistema, podemos empregar o etanol como parte de uma mistura de solventes porque este não atua sobre os álcoois alifáticos saturados, ao contrário dos sistemas de Sheldon *et al.* (2003) e Koskinen *et al.* (2009). Por esses motivos que sistemas oxidativos de álcoois, em geral, não empregam solventes de alta verdura como álcoois. Rothenberg *et al.* (2016)¹⁶¹ conseguiram empregar etanol como solvente em um sistema oxidativo de álcoois, como mostrado no Esquema 52.

Esquema 52 - Metodologia de Rothenberg *et al.* (2016) na oxidação de álcoois

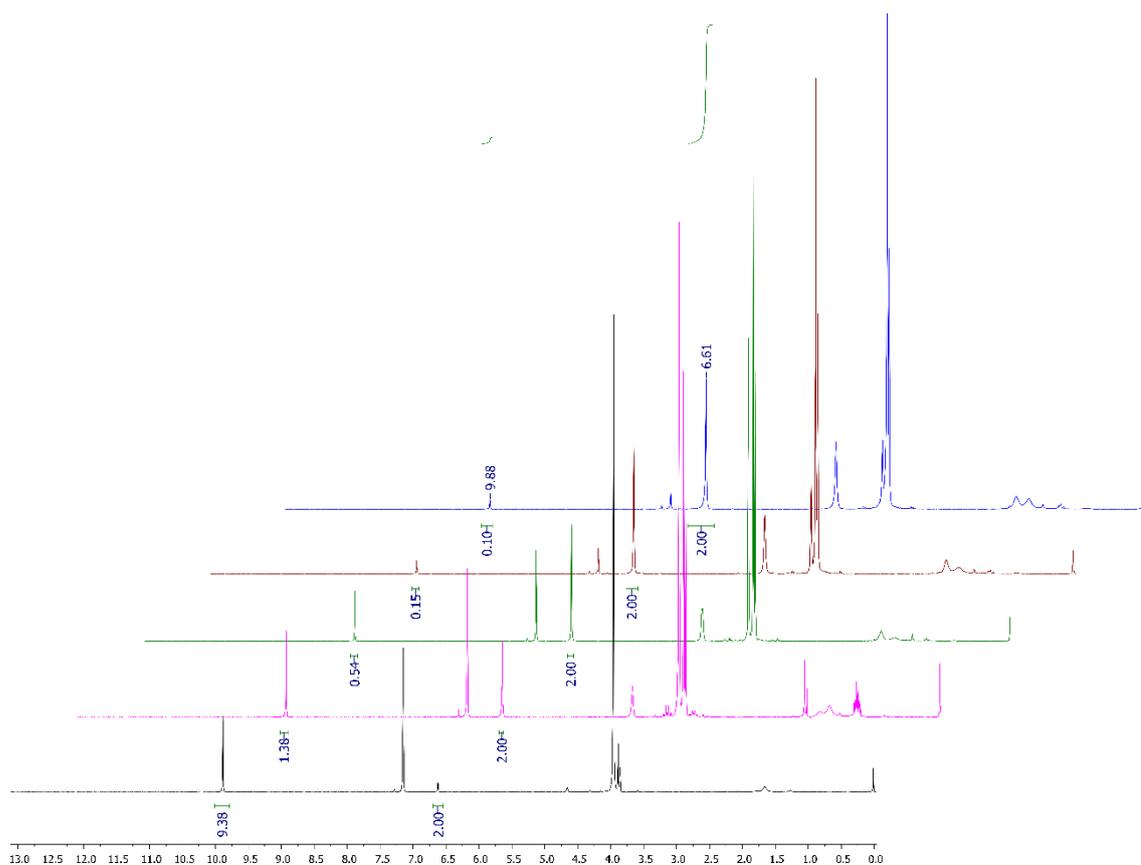


Condições de reação: 1 atm O₂, 1,0 mmol álcool, 20 mg de catalisador, 5 mL de etanol; agitado em uma autoclave, 80°C, 16h a 120h. Notação do catalisador: [íon metálico]/[dopante]:[suporte]. Exemplo: Co/N:C designa um óxido de Co em carbono dopado com nitrogênio; todas as cargas de metal são 1,3–0,1 mmol/g.

Fonte: Retirado de Rothenberg *et al.* (2016)

A metodologia de Rothenberg *et al.* (2016), embora empregue etanol como solvente, é seletiva para álcoois secundários, promovendo conversão inferior a 10% para álcoois primários. Além disso, como visto no Esquema 52, necessita-se de autoclave (80°C) e misturas de óxidos metálicos dopados.

Um bom exemplo da capacidade do nosso sistema foi a produção do composto 10 em 4h com 100% de conversão e 99% de rendimento (entrada 4). Como mostrado na seção 3.3.3 esse composto é empregado na Síntese total da (-)-Colchicina e derivados, realizada por Banwell *et al.* (1996). Para analisar a eficiência do sistema realizou-se o teste da produção do 3,4,5-metoxi-benzaldeído em média escala (10 mmol). O protocolo padrão em EtOH (Tabela 12) foi seguido e a reação foi acompanhada via RMN¹ (Figura 46).

Figura 46 - Acompanhamento da evolução temporal da oxidação do álcool (10) via RMN ^1H (200 MHz)

Condições: álcool 1c (10 mmol), ar, 25°C, EtOH (10 mL), 3 mol % de TEMPO, 10 mol% de $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$ [0,1 M em DCM]. Conversão via RMN ^1H .

Fonte: Imagens do autor e dados dos colaboradores João Petrarca e Alcindo dos Santos (2021)

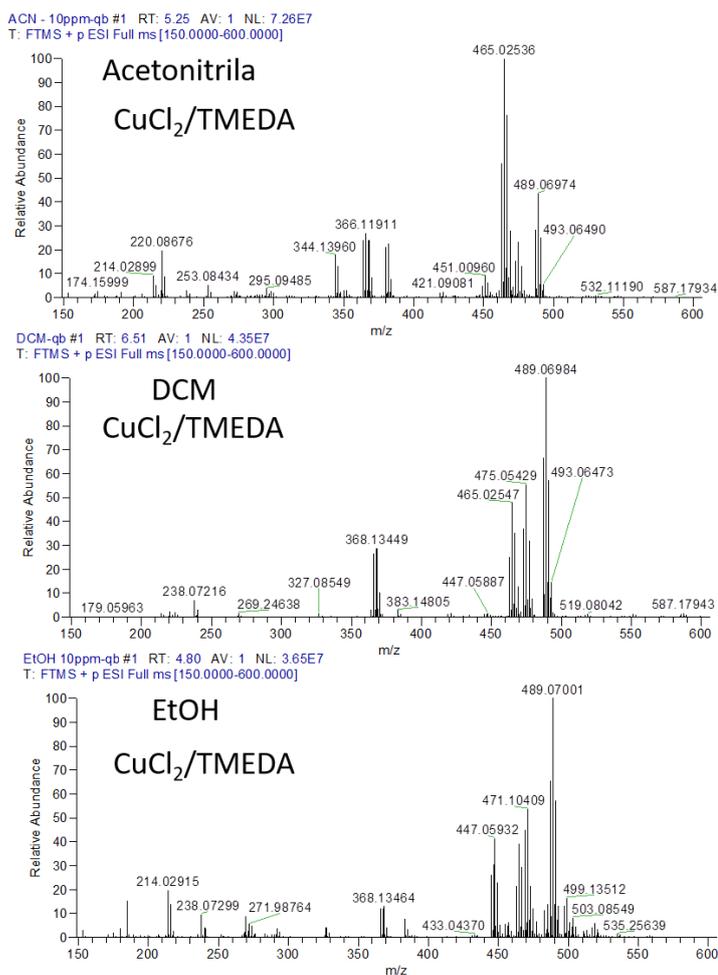
Como visto na Figura 46, a reação foi acompanhada até o consumo total do reagente de partida (álcool **10**), no intervalo de 18h. Entretanto, diferentemente da reação em menor escala (1 mmol), a reação em maior escala demandou mais tempo reacional. Contudo, não houve a necessidade de aumentar a carga de TEMPO, catalisador ou solvente, e esse resultado pode ser explorado positivamente. Considerando a quantidade de catalisador empregada, assim como a de solvente e TEMPO, o sistema pode ser considerado robusto e eficiente, uma vez que um único produto foi obtido, 100% de conversão, e em excelente rendimento de 99%. A investigação do porquê do aumento do tempo reacional ainda está em curso, mas, possivelmente, a fixação de oxigênio no sistema pode ser um dos fatores. A fixação de oxigênio em solventes orgânicos/água já foi relatada na literatura por Woodley *et al.* (2016).¹⁶² Outro fator, que já foi abordado na seção 3.1.2, é a estabilização dos radicais intermediários (TEMPO radicais) que também é crucial para o progresso da reação, e

por isso a literatura, Klimant *et al.* (2013), relata a MeCN como um grande solvente estabilizador de radical devido à sua polaridade relativa quadrática (θ^2).

O sistema Cu/TMEDA/TEMPO em etanol não promoveu oxidação de álcoois primários saturados (Tabela 12, entrada 11) e secundários (Tabela 12, entradas 20 e 21). Curiosamente, o sistema Cu/TMEDA/TEMPO consegue converter o álcool p-nitrobenzilo (1e, 99%) quando em DCM ou MeCN, entretanto, não foi observada conversão em EtOH (Tabela 12, entrada 5). Outro caso interessante são dos aminoálcoois (Tabela 12, entrada 8), cujos sistemas tanto em etanol quanto em DCM e/ou MeCN não conseguiram converter em seus respectivos aldeídos. Há mudança na coloração da solução e formação de mais de uma banda/produto quando a reação é acompanhada via CCD/GC.

Para investigar os efeitos do solvente na estrutura do complexo, realizamos a análise de LCMS do complexo em diferentes solventes: EtOH, MeCN e DCM, como na Figura 47.

Figura 47 - Espectros de Massas por inserção direta (LCMS) do complexo em MeCN, DCM e EtOH.

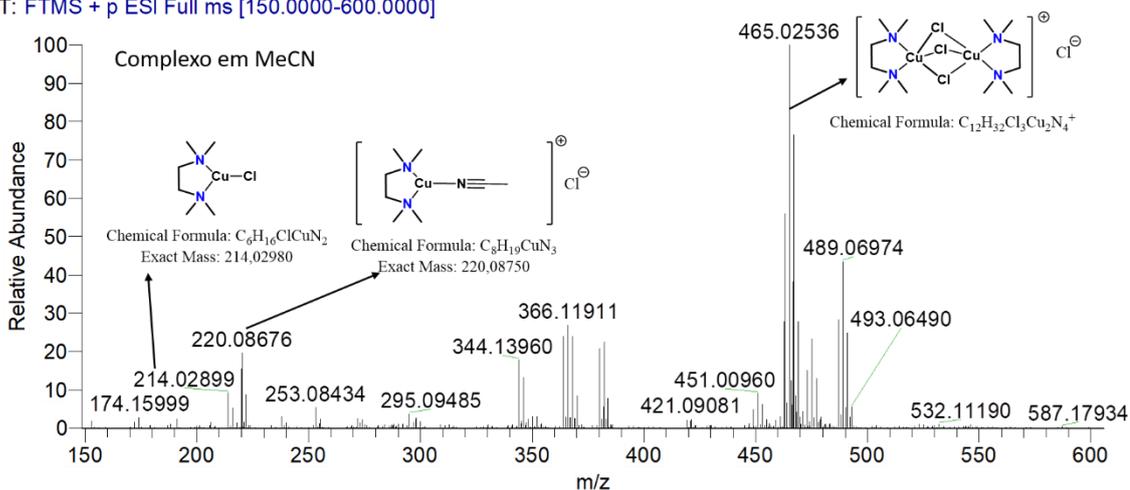


Fonte: Imagens do autor e dados do colaborador Dr. Alberto Wisniewski Jr (2021)

Como visto na Figura 47, quando o complexo é produzido em MeCN, um pico de m/z 220 é observado, entretanto esse pico não é observado para os complexos em EtOH e DCM. Além disso, o pico de m/z 214 surge nos espectros de EtOH e MeCN. As possíveis estruturas para esses picos estão na Figura 48.

Figura 48 - Espectro de massas por inserção direta (LCMS) do complexo Cu/TMEDA em MeCN

ACN - 10ppm-qb #1 RT: 5.25 AV: 1 NL: 7.26E7
T: FTMS + p ESI Full ms [150.0000-600.0000]



Fonte: Imagens do autor. Dados dos colaboradores Wisniewski, A. (UFS) e Villar, J. P. (UFSJ) (2021)

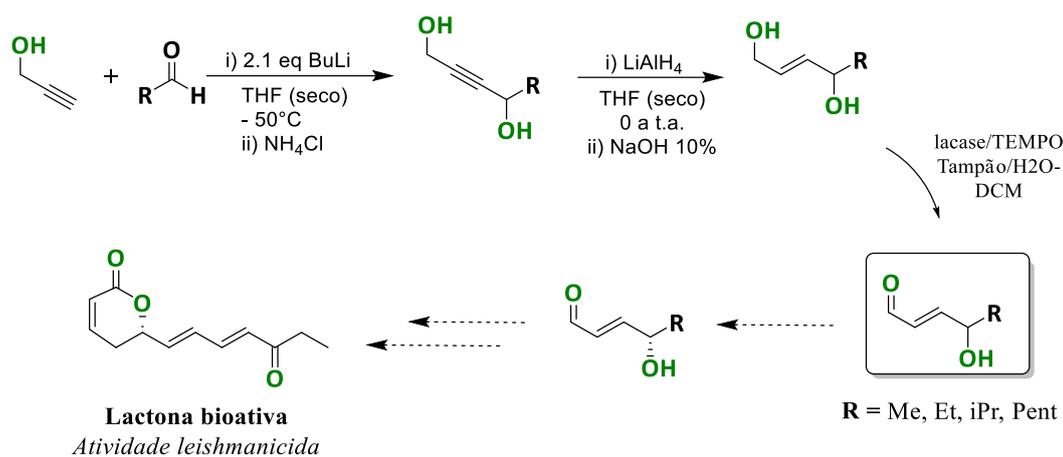
Como visto na Figura 48, o íon molecular, de m/z 456,02536, teve sua estrutura preliminar determinada (em colaboração com o pesquisador Dr. José Villar (UFSJ)). Estruturas semelhantes foram reportadas nos trabalhos de Tsednee *et al.* (2016)¹⁶³ e Lerner *et al.* (2005).¹⁶⁴ A determinação e confirmação de cada estrutura está em curso. Para ajudar a elucidar a estrutura do complexo, realizou-se as seguintes análises de LCMS: Complexo + Solvente + TEMPO + substrato, em que o substrato foi o álcool benzílico e os solventes foram EtOH, MeCN e DCM. Esses espectros estão dispostos no Apêndice.

A fim de estabelecer uma comparação com os métodos já descritos na literatura, a metodologia elaborada neste trabalho foi comparada com uma metodologia empregada e já bem estabelecida em nosso grupo de pesquisa, a oxidação com a enzima lacase.

3.5 COMPARAÇÃO ENTRE AS METODOLOGIAS CU/TMEDA E LACASE/TEMPO (LMS) NA OXIDAÇÃO DE ÁLCOOIS

Em 2017, nosso grupo desenvolveu uma metodologia oxidativa promovida por lacase (*Trametes versicolor*) e TEMPO (um sistema LMS), que promove a oxidação de seletiva de dióis alílicos, como no Esquema 53.

Esquema 53 - Síntese de hidroxialdeídos alílicos a partir da oxidação de dióis alílicos promovida por LMS.

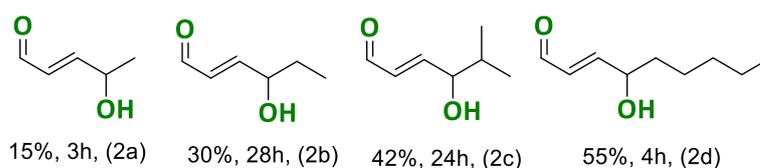


Fonte: Dados do autor e da colaboradora Stephanie Nemésio da Silva (2017)

Neste trabalho, desenvolvido por Silva-Nemésio, S., Silva, E. D. e Princival, J. L. (2017), foi realizada a preparação de hidroxialdeídos alílicos, compostos polifuncionalizados empregados como *building blocks* na síntese de moléculas bioativas como, por exemplo, lactona com atividade leishmanicida.¹⁶⁵ Em que, o método geral baseou-se na oxidação regioseletiva de (*E*)-dióis alílicos a fim de gerar os compostos de interesse (hidroxialdeídos). O trabalho teve início com a preparação dos substratos (*E*)-dióis alílicos (2a-d) utilizando álcoois propargílicos e aldeídos comerciais como materiais de partida e, a partir destes, os dióis obtidos foram submetidos à oxidação catalisada por lacase/TEMPO, em presença de oxigênio molecular e ar.

As condições de temperatura, quantidade de solução tamponante e tipo de tampão além da mistura de solvente/tampão foram verificadas e, após otimização das condições reacionais, os seguintes hidroxialdeídos (2a-d) foram obtidos Esquema 54.

Esquema 54 - hidroxialdeídos (2a-d) obtidos a partir do sistema LMS

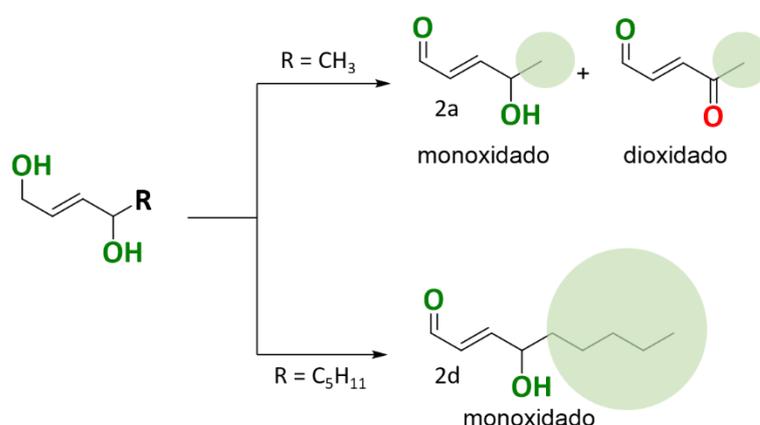


Condições: diol alílico (0,5 mmol), 0,5 mL de DCM. Sob agitação: 4,5 mL de solução tampão citrato (pH 4,75), 10 % de TEMPO e 10% mol de lacase (3,7 mg) e purga de O₂. Rendimento isolado.

Fonte: Dados do autor e da colaboradora Stephanie Nemésio da Silva (2017)

Uma justificativa para os baixos rendimentos pode estar associada à formação de um produto dioxidado, pois, embora o álcool primário seja, preferencialmente, oxidado pelo mediador (TEMPO), devido à sua maior reatividade, o álcool secundário também poderá ser oxidado, porém, neste caso, ligado a fatores estéricos.^{166,167} Isto é, para grupamentos maiores (**2d**) haverá formação preferencial do produto monoxidado, enquanto que para grupamentos menores (**2a**) poderá ocorrer a dioxidação gerando o subproduto mostrado no Esquema 55.

Esquema 55 - Impedimento estérico dos substratos submetidos ao sistema LMS



Fonte: Dados do autor e da colaboradora Stephanie Nemésio da Silva (2017)

Embora o método LMS proposto tenha conseguido transformar os substratos (E)-dióis alílicos, este ainda carece de otimizações e da expansão de variedade de substratos.

A partir do trabalho iniciado por Silva-Nemésio (2017), percebeu-se que o sistema LMS quando aplicado à substratos do tipo dióis propargílicos gerava a oxidação do álcool primário e secundário. Por esse motivo, Silva-Bittencourt, A. V., Silva, E.D.,

Princival, J. L. (2019) decidiram investigar a aplicação do sistema LMS na oxidação de álcoois propargílicos secundários para preparação de inonas, como no Esquema 56.

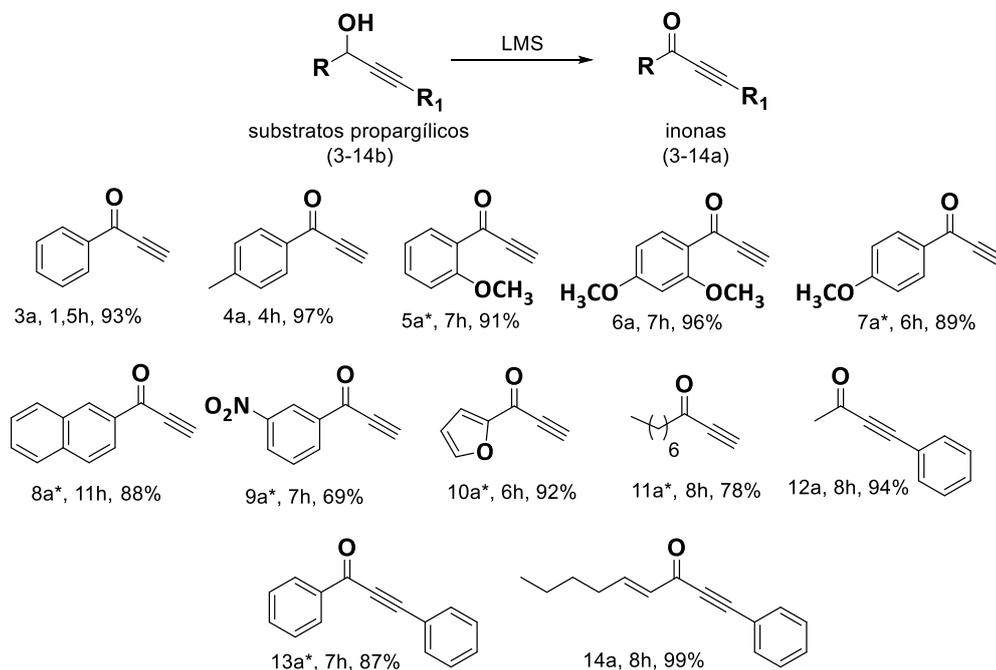
Esquema 56 - Síntese de inonas a partir de substratos carbinólicos propargílicos



Fonte: Autor (2021)

Silva-Bittencourt (2019) promoveu o ajuste do sistema catalítico lacase/TEMPO na oxidação aeróbia de álcoois propargílicos secundários (inóis) em meio aquoso para produção de inonas. Após ajustes na quantidade de catalisador, solvente/co-solvente e temperatura, o sistema proposto por Silva-Bittencourt *et al.* levou à formulação de um método eficaz, catalítico e sustentável para a preparação de inonas mono- e bis-substituídas, como no Esquema 57.

Esquema 57 - Oxidação quimoenzimática de inóis à inonas com lacase/TEMPO



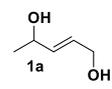
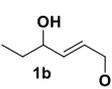
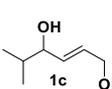
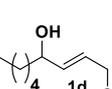
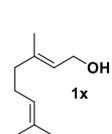
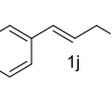
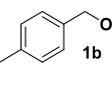
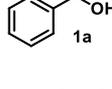
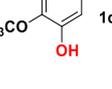
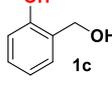
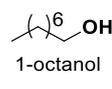
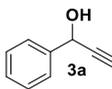
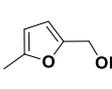
Condições: inol (2 mmol), 5 mol % de TEMPO, lacase (8 mg, 1,2 U/mg) em solução aquosa de HCl (0,1M, pH 6,0, 8 mL), 30°C e frasco aberto ao ar. Rendimento isolado. *Co-solvente EtOAc (0.2 mL, 5% v/v).

Fonte: Retirado de Silva-Bittencourt *et al.* (2020)¹⁶⁸

Inonas são intermediários úteis (blocos de construção) na preparação de compostos farmacologicamente relevantes, como diazepinas,¹⁶⁹ alcalóides estericínicos¹⁷⁰ e heterociclos contendo piridina.¹⁷¹⁻¹⁷³ Além disso, a subunidade inona é frequentemente encontrada em produtos naturais acetilênicos bioativos.¹⁷⁴ Por isso, esta classe de compostos recebe atenção significativa de químicos orgânicos sintéticos.

Como visto até aqui, nosso grupo desenvolveu e aprimorou sistemas LMS para oxidação de álcoois aos seus respectivos compostos carbonílicos. A eficiência do sistema fica mais evidente quando comparada à métodos reportados na literatura, como o de Danieli *et al.* (2004), já abordado na introdução (seção 1.3.3). Diante disso, empregamos o sistema LMS na oxidação dos substratos alcóolicos de nossa biblioteca e esses resultados estão expostos na Tabela 13.

Tabela 13 - Comparação do sistema (i) Cu/TMEDA/TEMPO e (ii) LMS (lacase/TEMPO/Tampão)

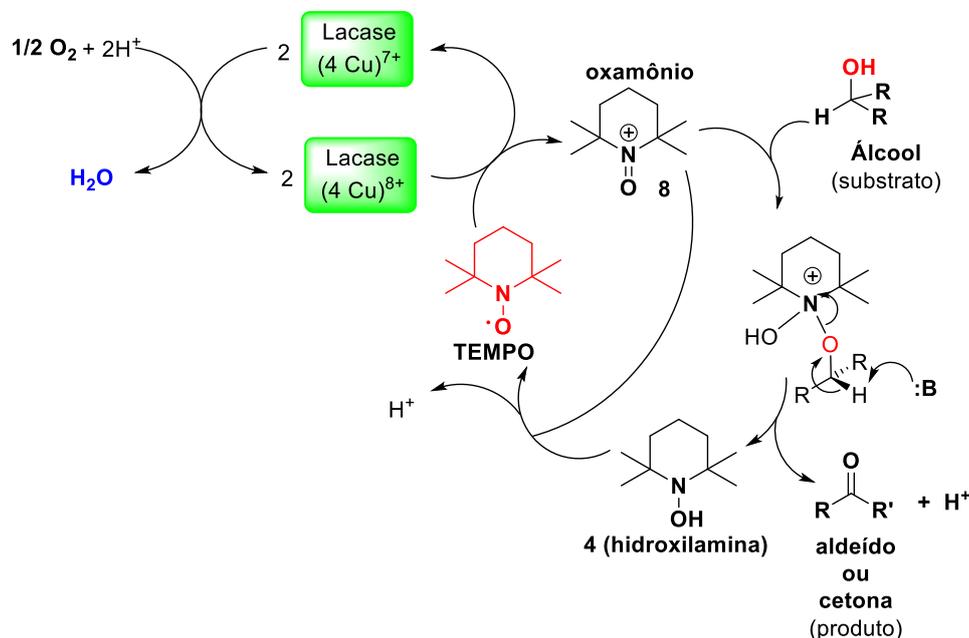
Entrada	Substrato	Conversão (%)		Tempo (h)	observações
		(i)/(ii)	(i)/(ii)		
1		10/20	16/3		O Sistema LMS pode levar ao produto dioxidado
2		10/33	16/28		O Sistema LMS pode levar ao produto dioxidado
3		15/50	16/24		
4		35/59	16/4		
5		98/100	2/4		A reação é facilmente acompanhada via CCD para ambos sistemas
6		99/100	2/2		A reação é facilmente acompanhada via CCD para ambos sistemas
7		99/99	2/3		
8		99/96	2/3		
9		polimerização	1/2		A polimerização pode ser verificada pela formação de sólidos marrons em suspensão
10		polimerização	1/2		A polimerização pode ser verificada pela formação de sólidos marrons em suspensão
11		0/traço	72/24		Não ocorre conversão para ambos sistemas
12		0/98	5/5		Não ocorre conversão pelo sistema Cu/TMEDA
13		96/-	3/5		O Sistema LMS não promove conversão do substrato

Condições: substrato 0,5 mmol (ii) 5 mol % de TEMPO, lacase (8 mg, 1,2 U/mg) em solução aquosa de HCl (0,1M, pH 6,0, 4 mL), t.a. e frasco aberto ao ar e Cosolvente EtOAc (0,4 mL, 5% v/v); (i) t.a., MeCN (2 mL), 5 mol % de TEMPO, 5 mol% de CuCl₂/TMEDA. Conversão via GC-FID

Fonte: Autor (2021)

Simon Vries *et al.* (2010)¹⁷⁵ propôs um mecanismo de ação para sistemas LMS, descrito como no Esquema 58.

Esquema 58 - Mecanismo proposto para oxidação de álcoois pelo sistema LMS de Vries *et al.* (2010)



Fonte: Retirado e adaptado a partir de Simon Vries *et al.* (2010)

O mecanismo inicia com a lacase sendo oxidada pelo oxigênio proveniente do ar gerando água como resíduo e a espécie oxidada da lacase. O TEMPO regenera a lacase e gera o íon oxamônio. A lacase, com um potencial redox na faixa de 0,7-0,9 V, pode facilmente oxidar a forma de radical oxil estável de TEMPO para o íon oxoamônio (E° 0,2 V). Esses resultados apoiam o mecanismo de oxidação que procede através do íon oxoamônio proposto comumente para a oxidação de álcoois como abordado na seção de introdução. O íon oxamônio é o oxidante real, isto é, ele atua diretamente sobre o substrato. O TEMPO é regenerado pela desproporção entre o íon oxamônio e a hidroxilameina. Dessa forma, o sistema torna-se catalítico, uma vez que a lacase e TEMPO são regenerados ao final do processo.

Analisando os resultados da Tabela 13, percebe-se que o sistema LMS gerou excelentes conversões para uma boa diversidade de substratos. Além disso, o LMS teve demasiada similaridade com o sistema Cu/TMEDA/TEMPO, nos mostrando que este pode ser considerado um sistema mimético da lacase de *Trametes versicolor*. Esta observação vem do fato que o Cu/TMEDA/TEMPO e LMS não conseguem converter substratos alcóolicos saturados como etanol, pentanol e octanol (Tabela 13, entrada 11).

Além disso, ambos sistemas promovem a polimerização de álcoois do tipo vanilínicos (entradas 9 e 10). Alguns substratos foram transformados por um sistema, mas não pelo outro, como o substrato inol (entrada 12) que é convertido à inona pelo sistema LMS, mas não ocorre conversão para o sistema Cu/TMEDA/TEMPO. Outro caso interessante é o do substrato furanílico que é convertido (96%) pelo sistema Cu/TMEDA/TEMPO, mas não é convertido ao seu respectivo composto carbonílico quando submetido ao sistema LMS. Possivelmente, o substrato furanílico pode sofrer a abertura oxidativa quando submetido ao sistema LMS.

3.5.1 Uma abordagem para disciplinas experimentais de graduação: Comparação entre as metodologias Cu/TMEDA e LMS, mediadas por TEMPO, na oxidação de álcoois

Nessa abordagem, o docente poderá mostrar para seus alunos uma maneira clara e objetiva das particularidades de sistemas biológicos e sintéticos mimetizantes. Dispondo de substratos simples, como os da Tabela 13, o docente fará com que os alunos entendam como um sistema LMS e CuCl₂/TMEDA, mediados por TEMPO, podem ser empregados para se obter aldeídos em excelentes conversões e seletividades.

O propósito do experimento é notorizar que um sistema sintético, desenvolvido em laboratório, pode ser tão eficaz quanto sistemas biológicos. Para isso, emprega-se, pelo menos, três tipos de álcoois: (i) substratos que são rapidamente convertidos e que possam ser facilmente detectados via CCD, e/ou via RMN ¹H, e/ou via IV e/ou por suas propriedades organolépticas (odor), como o caso dos aldeídos cinamaldeído (principal componente do óleo essencial da canela) ou geranial (cheiro de rosas) cujos seus respectivos álcoois (entradas 5 e 6 da Tabela 13) atendem a todas essas características; (ii) um substrato que seja convertido por um sistema, mas não seja convertido por outro (total ou parcialmente), por exemplo os substratos inólicos (Tabela 13, entrada 13) e, por último, um (iii) substrato que seja polimerizado por ambos sistemas, para dar ênfase para os discentes que o sistema artificial a base de cobre mimetiza à lacase.

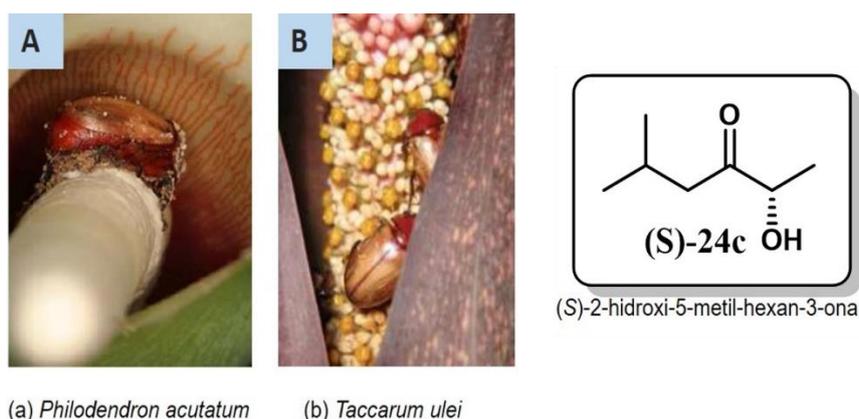
A prática aqui proposta pode ser realizada em até 2 h, uma vez que o docente terá a sua disposição os padrões reacionais e as soluções catalíticas previamente preparadas (outra opção é fazer com que os discentes preparem as soluções previamente) e que os discentes irão monitorar cada reação. Para economizar tempo e reagentes, pode-se montar os 3 sistemas (para cada tipo de substrato i, ii e iii) de modo

que cada aluno e/ou grupo de alunos, possa tirar alíquotas em 30, 60 e 120 min de cada sistema. Ao final do experimento, o docente poderá enviar alíquotas de cada sistema para análise de IV, GC, GCMS, RMN ^1H , HPLC e/ou outras técnicas disponíveis.

3.6 APLICAÇÃO DO SISTEMA CATALÍTICO NA SÍNTESE DE UM FEROMÔNIO

Optamos por empregar o sistema catalítico $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$ em uma etapa da síntese total do composto (*S*)-2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona ((*S*)-24c). Este composto contém as funções α -hidroxicetona e atua como odor floral^{176,177} e tem o comportamento de atração dos besouros da tribo *Cyclocephalini* (Figura 49).

Figura 49 - Imagem dos besouros *Cyclocephalini* no processo de polinização das plantas da família *Araceae*, em (A) *Philodendron acutatum* e (B) *Taccarum ulei*; odor floral ((*S*)-24c-m)



Fonte: Elaborado pelo autor; Imagens cedidas pelo pesquisador Dr. Artur Maia (A e B)

As duas espécies de plantas da família *Araceae*, Figura 49 (A) e (B), emitem essa substância natural ((*S*)-24c) de modo a atrair os besouros *Cyclocephalini*.¹⁷⁶ Desta forma, as plantas conseguem se reproduzir, uma vez que os besouros atuam como importantes polinizadores especializados em ecossistemas neotropicais. A relação mutualística (sinomônica) se estabelece, uma vez que os besouros encontram abrigo, alimento e local seguro para acasalamento.¹⁷⁷

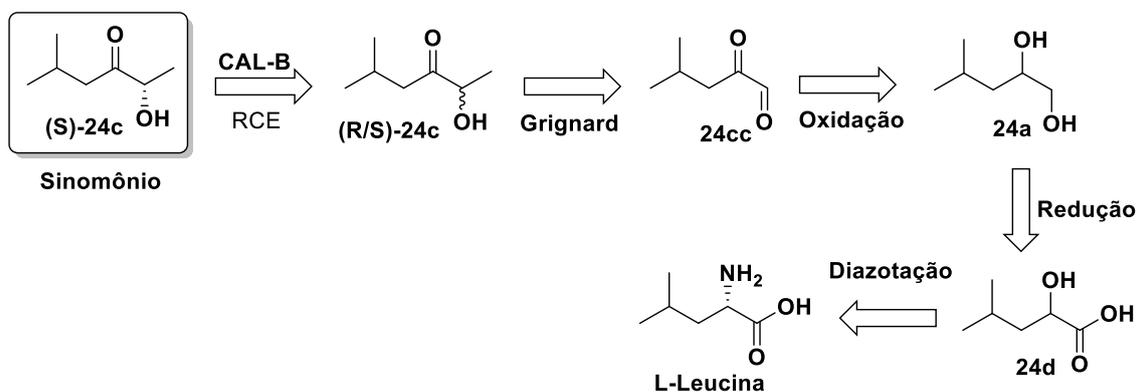
A classe das aciloínas (α -hidroxicetonas) é muito importante na indústria alimentícia, pois, estes compostos podem ser empregados como aromatizantes e flavorizantes^{178,179}. Essa classe também é amplamente empregada no setor farmacêutico,

como na rota sintética dos seguintes fármacos: (+)-Efaroxan,¹⁸⁰ Cloranfenicol e derivados,¹⁸¹ Captopril e *N*-Boc-Dolaproina.¹⁸²

Como mostrado, a classe das aciloínas é de interesse industrial e também pode ser empregado para auxiliar a manutenção de polinizadores, que devido às alterações climáticas e ambientais, vem desaparecendo em ritmo acelerado.

O composto 2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona ((S)-24c) faz parte da classe das aciloínas e tem emprego no processo de polinização de plantas da espécie *Philodendron acutatum* e *Taccarum ulei*. Por estes motivos, nosso objetivo é sintetizar o composto (S)-24c, a partir do aminoácido L-leucina, empregado como material de partida, como exibido no esquema retrosintético (Esquema 59).

Esquema 59 - Esquema retrosintético para a síntese da aciloína (S)-24c



Fonte: Autor (2021)

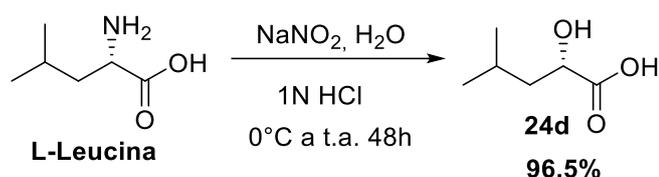
A escolha do aminoácido L-leucina como material de partida vem do fato dele ser um versátil reagente, pois é de fácil aquisição e de baixo custo. Como exibido no Esquema 59, o composto (S)-24c pode ser obtido pela resolução cinética enzimática (RCE) do composto (R/S)-24c empregando-se a enzima CAL-B e um doador de acila. O composto (R/S)-24c pode ser obtido pela adição 1,2- do reagente de Grignard ao isobutil-glioxal (24cc). Neste ponto pretende-se utilizar o sistema catalítico $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$ e o sistema LMS para oxidação do diol (24a).

O diol (24a), por sua vez, pode ser preparado pela reação de redução do α -hidroxi-ácido (24d) com LiAlH_4 . Enquanto que o α -hidroxi-ácido (24d) pode ser preparado através da reação de diazotação do aminoácido L-leucina em meio ácido. Desta forma, a metodologia proposta para a síntese total do composto de interesse, a aciloína (S)-24c, consistirá em 5 etapas para obtenção do composto enantiomericamente puro.

3.6.1 Síntese do α -hidroxi-ácido (24d)

A metodologia de diazotação empregada para converter o aminoácido L-leucina no α -hidroxi-ácido (24d) foi a de Chapuis *et al.* (2009).¹⁸³ A primeira etapa consiste na adição lenta e cuidadosa de uma solução aquosa de nitrito de sódio à solução da L-leucina em 1N de HCl, como no Esquema 60.

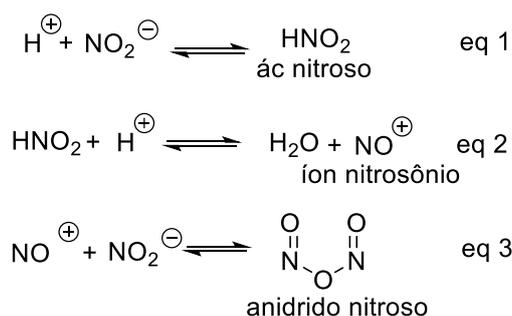
Esquema 60 - Reação de diazotação para conversão da L-leucina em α -hidroxi-ácido (24d)



Fonte: Autor (2021)

Quando a solução aquosa de NaNO_2 é adicionada à solução ácida (1M HCl) ocorre a formação do ácido nitroso (**eq 1**, Esquema 61), o qual gera o íon nitrosônio (NO^+), como na **eq 2**. O íon nitrosônio leva a formação do anidrido nitroso (eq 3) na presença de íons nitrito (NO_2^-), como mostrado no Esquema 61.

Esquema 61 - Formação do anidrido nitroso a partir do NaNO_2 e HCl (1M)

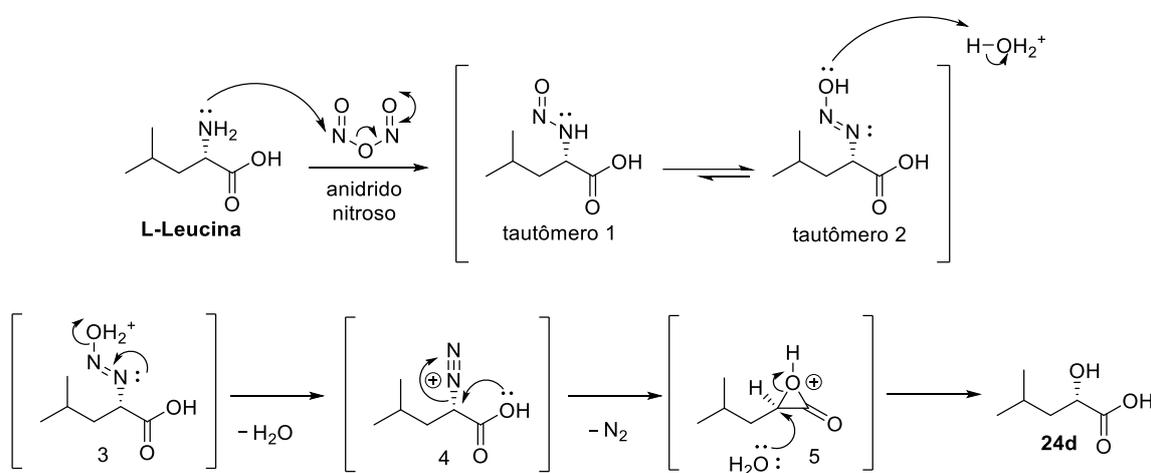


Fonte: Autor (2021)

O anidrido nitroso, gerado na eq 3, sofre um ataque eletrofílico do par de elétrons não ligantes do grupo amina da L-leucina formando as estruturas tautoméricas 1 e 2 (Esquema 62) e liberando o gás NO_2 (que confere a coloração alaranjada). O intermediário 2, diazenol, é formado preferencialmente.

Há a protonação do grupo hidroxila do intermediário 2 (diazenol), levando a formação da espécie 3, a qual perde uma molécula de água para gerar o íon diazônio (4). Neste ponto, há o ataque do par de elétrons do oxigênio da carboxila que leva a formação de um anel de três membros, tenso e bastante reativo, o intermediário 5. O ataque da carboxila ao carbono alfa substitui o íon diazônio (4) e promove uma inversão de centro. Por ser muito instável, o anel sofre um ataque nucleofílico de uma molécula de água (5), promovendo novamente uma inversão de centro, levando a formação do α -hidróxi-ácido 24d com a estereoquímica do composto de partida (Esquema 62).

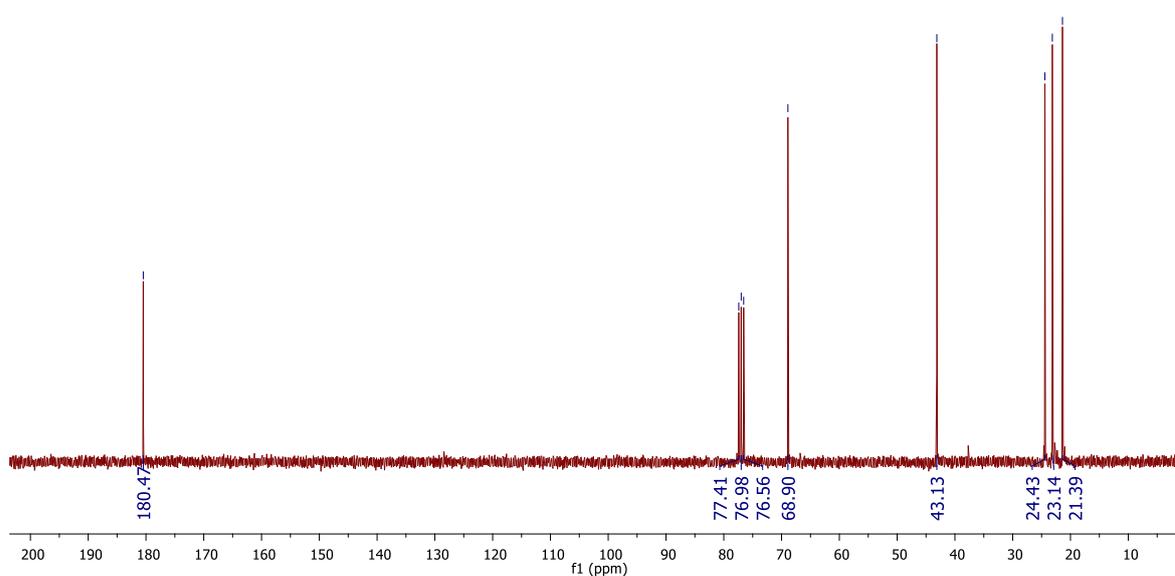
Esquema 62 - Formação do α -hidróxi-ácido 24d; Liberação de NO_2 (B)



Fonte: Autor (2021)

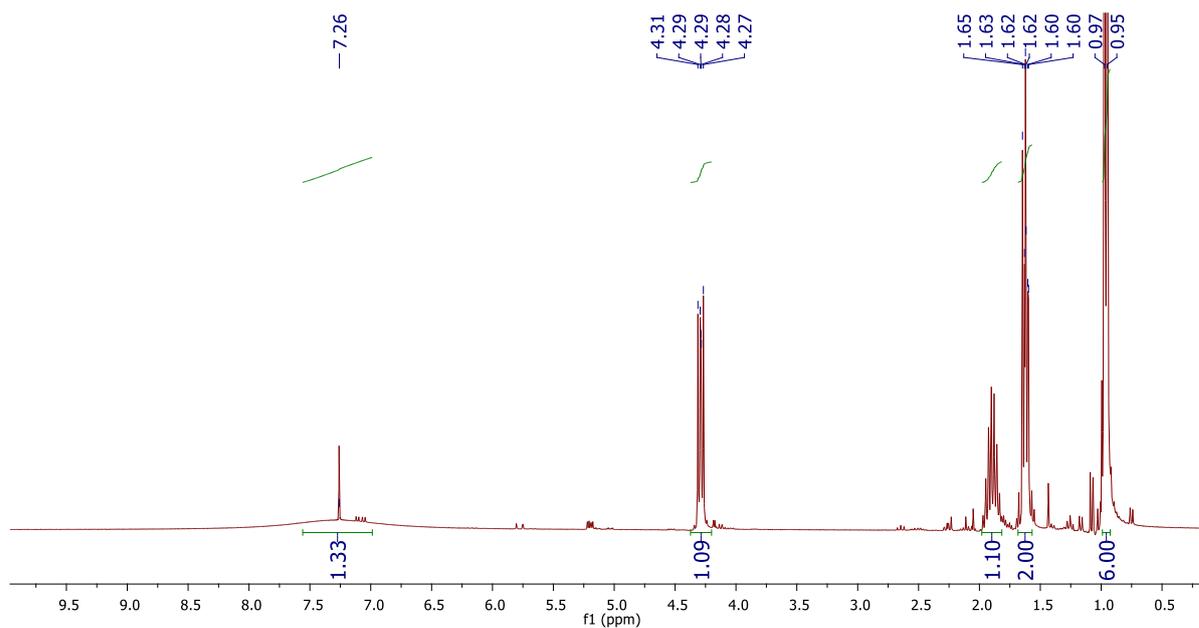
A formação do produto foi monitorada via CCD. O composto **24d** formado foi obtido por cristalização, após separação da fase orgânica por adição de *n*-hexano. Obtendo-se um sólido branco em rendimento de 96,5%.

A caracterização do α -hidróxi-ácido **24d** foi realizada por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de ^{13}C RMN, Figura 50, pode-se observar em 180,4 ppm, um sinal correspondente à carbonila de ácidos carboxílicos. Em 68,9 ppm pode-se observar o carbono diretamente ligado a hidroxila. O carbono metilênico é observado em 43,1 ppm. O metino situa-se na faixa de 24,4 ppm e os dois grupos metilas encontram-se em 23,1 e 21,4 ppm, como exibido na Figura 50.

Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 24d

Fonte: Autor (2021)

No espectro de RMN ^1H do composto 24d, Figura 51, pode-se observar, em 7,26 ppm um simpleto referente à hidroxila do álcool (s, 1H). E 0,96 ppm, surge um duplete referente aos grupos metilas (d, $J=6,7$ Hz, 6H). Em 4,29 ppm percebe-se um multipletto (m, 1H). Mais dois multipletos são observados, em 1,90 e 1,62 ppm, com integrais de 1H e 2H.

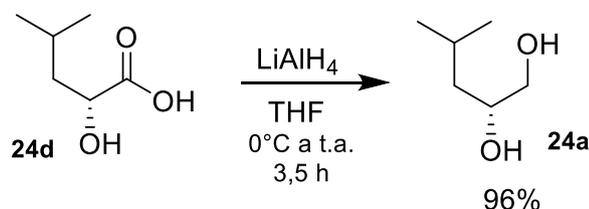
Figura 51 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 24d

Fonte: Autor (2021)

3.6.2 Síntese do (S)-4-metil-pentano-1,2-diol (24a)

O diol (24a) foi preparado pela redução do ácido carboxílico (24d) com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) em THF seco (Esquema 63).

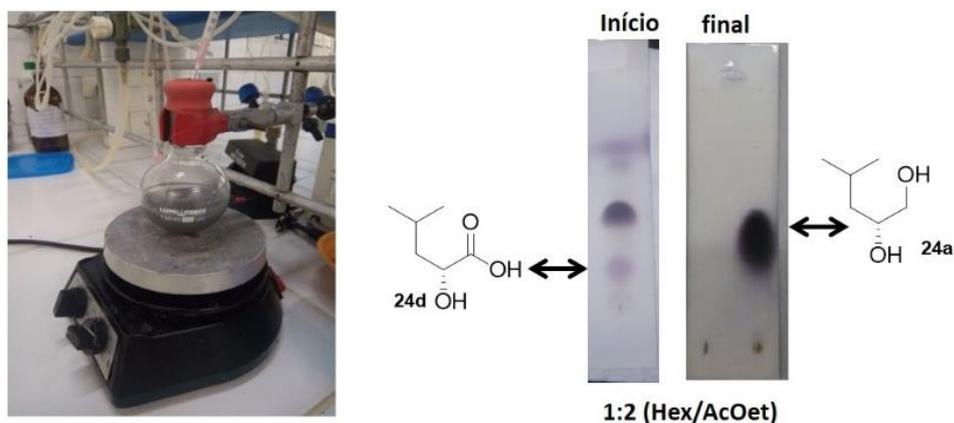
Esquema 63 - Reação de redução do ácido (24d) com LiAlH_4



Fonte: Autor (2021)

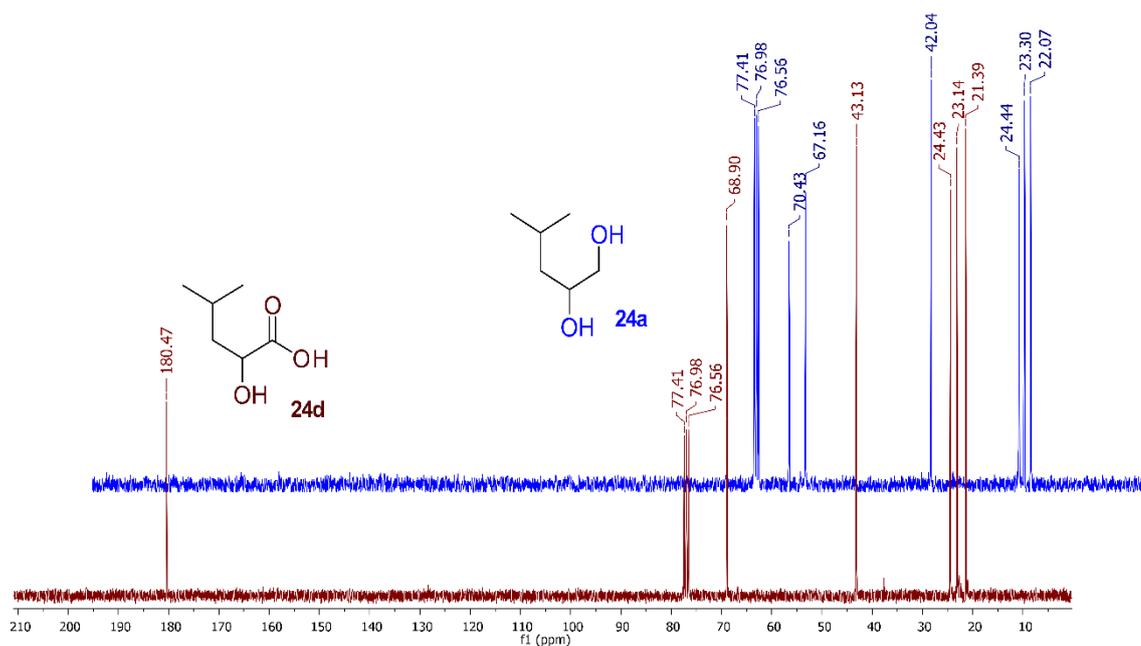
A reação foi monitorada via CCD, como na Figura 52, e após 2 horas, todo o material de partida foi consumido. A reação foi finalizada adicionando-se uma solução de 10% de NaOH e filtrada à vácuo. O filtrado teve sua fase aquosa e orgânica separadas com acetato de etila. O bruto reacional foi concentrado à pressão reduzida e purificado em coluna de gel de sílica, empregando-se o sistema hexano-acetato (2:1) como eluente. O diol 24a foi obtido em 96%, como um óleo incolor e denso.

Figura 52 - Reação de redução com LiAlH_4 e monitoramento via CCD.



Fonte: Autor (2021)

A partir de uma alíquota do ácido carboxílico (24d) e do diol (24a) foram realizadas análises de RMN de ^{13}C e ^1H . Os espectros de RMN de ^{13}C estão dispostos na Figura 53.

Figura 53 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100Hz) do diol (24a) e ácido (24d)

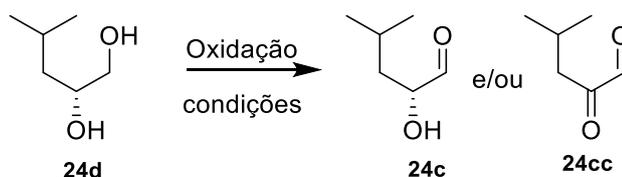
Fonte: Autor (2021)

A partir dos espectros de RMN de ^{13}C da Figura 53, pôde-se perceber que houve o desaparecimento do sinal correspondente ao carbono da carbonila do ácido (24d), em 180,4 ppm, e o surgimento do sinal correspondente ao carbono do álcool (24a), em 70,0 ppm. Os demais deslocamentos químicos estão em conformidades com a literatura.¹²⁰

3.6.3 Síntese do 4-metil-2-oxopentanal (24cc)

Para obtenção do 4-metil-2-oxopentanal (24cc), inicialmente empregou-se o sistema catalítico $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}/\text{TEMPO}$. No qual, a quantidade da solução catalítica foi de 150 a 800 μL e a quantidade de TEMPO foi de 10 a 25% em relação ao diol (Esquema 64).

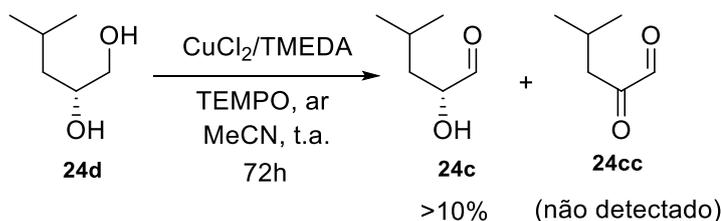
Esquema 64 - Oxidação do 1,2-diol (24a) à isobutil-glioxal (24cc)



Fonte: Autor (2021)

Contudo, o sistema catalítico não promoveu oxidação de álcoois secundários a cetonas, como abordado na seção 3.3. Desta forma, mesmo com maior carga de catalisador não foi observada formação do produto dioxidado e apenas foi detectado uma pequena conversão, inferior a 10% via GC-FID, do produto mono oxidado (24c) para uma carga de 20% de catalisador. Mesmo com cargas maiores de catalisador não foi observado maior consumo do reagente (24d), mesmo após 72h, não houve consumo apreciável do reagente de partida.

Esquema 65- Reação de oxidação do 1,2-diol (24a) com o sistema Cu/TMEDA/TEMPO



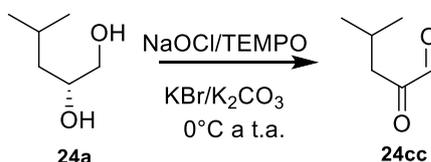
Fonte: Autor (2021)

Como a reação não levou a formação de mais de 1 produto, uma maior carga de TEMPO foi empregada (de 10 a 25%). Mesmo aumentando a carga catalítica para 25% de TEMPO e 25% de Cu/TMEDA não foi observado maior consumo de reagente.

3.6.3.1 Síntese do 24cc empregando NaClO/TEMPO/KBr

Na tentativa de obter o 24cc, empregou-se a metodologia de oxidação já descrita neste trabalho, publicada por Straub (1991). A oxidação empregando-se NaClO/TEMPO/KBr, está exibido no Esquema 66.

Esquema 66 - Oxidação do diol (24a) empregando-se lixívia

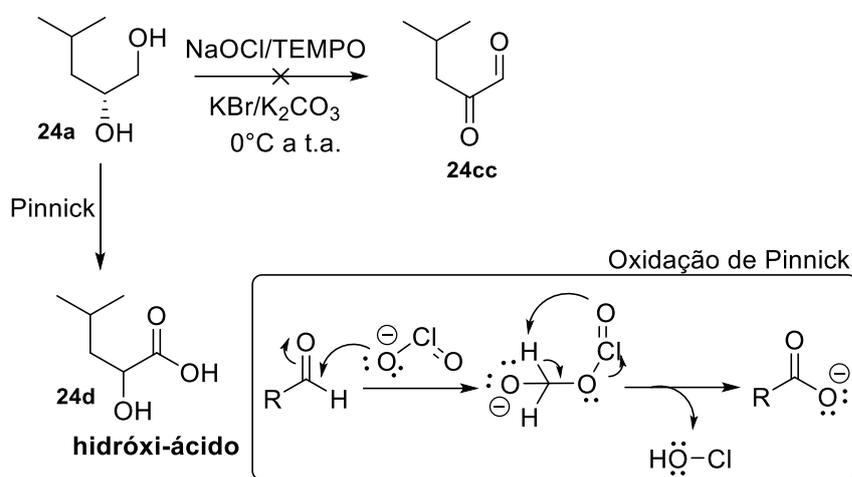


Fonte: Autor (2021)

A reação se processa muito rapidamente, mesmo quando o sistema é resfriado à -10°C , havendo o consumo total do diol (24a). Contudo, a análise via CCD e RMN de ^1H e ^{13}C , revelou a formação do ácido carboxílico (24d), ou seja, a metodologia, embora seletiva à álcoois primários, levou à oxidação do álcool a ácido carboxílico.

Isto pode ser explicado pelo fato desta metodologia, oxidação de Straub, ter surgido de uma adaptação da literatura conhecida como oxidação de Pinnick¹⁸⁴, cujo objetivo é preparar ácidos carboxílicos a partir de aldeídos e álcoois, Esquema 67.

Esquema 67 - Oxidação por lixívia do diol (24a) leva à formação do hidroxi-ácido (24d)



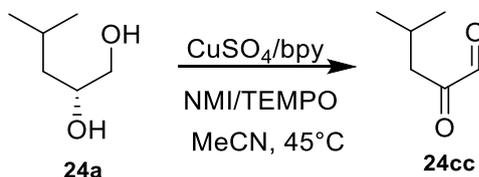
Fonte: Autor (2021)

As análises de RMN de ¹H e ¹³C estão disponíveis em APÊNDICE.

3.6.3.2 Síntese do 24cc empregando CuSO₄/phen/NMI/TEMPO

A oxidação usando o sistema CuSO₄/bpy/NMI/TEMPO é semelhante ao catalisador de Sheldon (2004), Stahl (2012) e Repo (2004), abordados na introdução, e está exibido no Esquema 68.

Esquema 68 - Oxidação do diol (24a) com catalisador de CuSO₄/phen/NMI/TEMPO



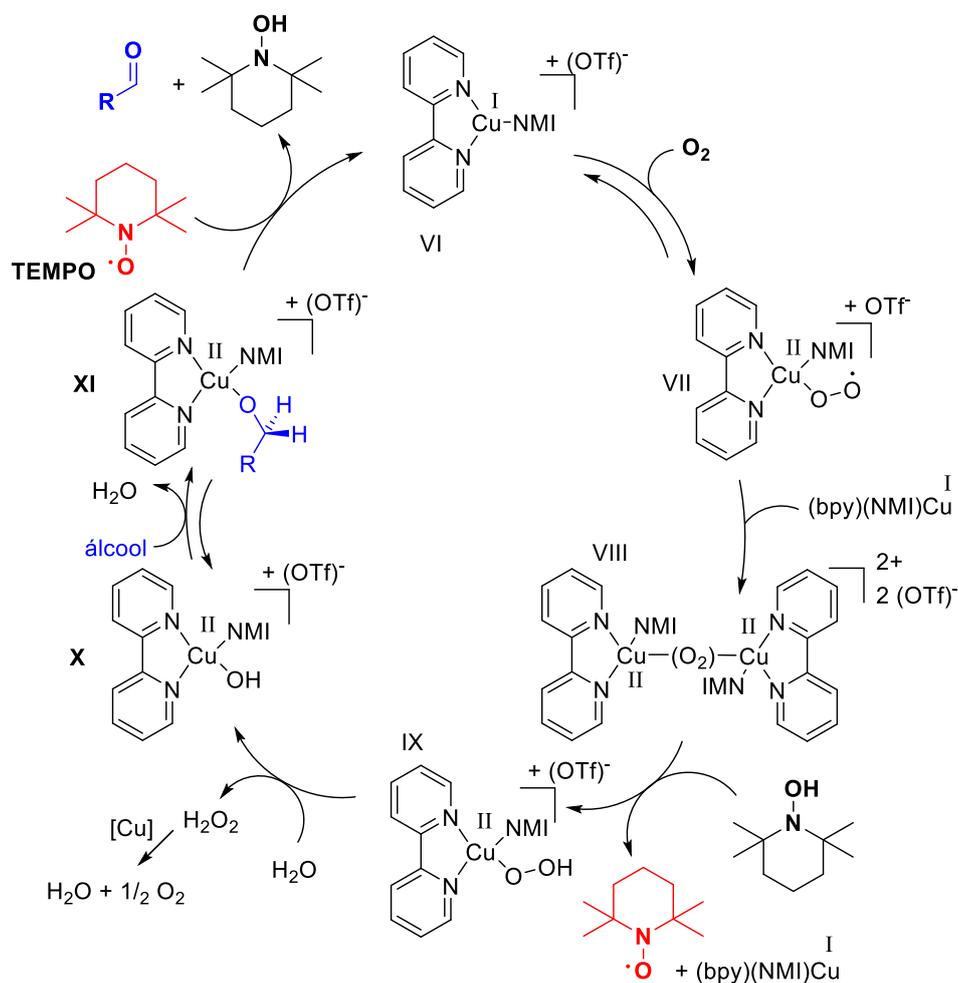
Fonte: Autor (2021)

Assim como na metodologia empregando o sistema CuCl₂/TMEDA/TEMPO, a reação com o catalisador de CuSO₄/phen/NMI/TEMPO não promoveu consumo do substrato. Inicialmente empregou-se 5% da mistura catalítica para cada 0,5 mmol do diol (24a). A reação se processa muito lentamente, mesmo quando o sistema é aquecido de 45°C para 65°C. Há consumo do diol, porém, quando se aumenta a quantidade de

TEMPO de 5 para 20%. Contudo, assim como no sistema empregando-se a l\xedxia (NaOCl), a an\xe1lise via CCD e RMN de ^1H e ^{13}C , revelou a forma\xe7\xe3o do \xe1cido carbox\xedlico (24d), isto \xe9, devido ao aquecimento e a presen\xe7a de uma base, houve a oxida\xe7\xe3o do \xe1lcool \xe1 \xe1cido carbox\xedlico e mais alguns subprodutos.

O mecanismo proposto por Stahl *et al* (2014), para o sistema $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{Bipy}/\text{NMI}$, para regenera\xe7\xe3o do \u00edon oxam\u00f4nio, est\xe1 no Esquema 69.

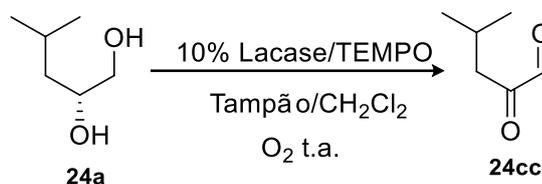
Esquema 69 - Mecanismo proposto para oxida\xe7\xe3o de \xe1lcoois com o sistema $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{Bipy}/\text{NMI}$ mediado por TEMPO



Fonte: Retirado a partir de Swarts *et al.* (2019)¹⁸⁵

3.6.3.3 S\u00edntese do 24cc empregando lacase/TEMPO

A oxida\xe7\xe3o de \xe1lcoois a partir do emprego do sistema lacase/TEMPO j\u00e1 vem sendo empregado em nosso grupo de pesquisa, como mostrado na se\u00e7\u00e3o 3.5. A oxida\xe7\xe3o do diol (24a) com o LMS est\u00e1 descrita no Esquema 70.

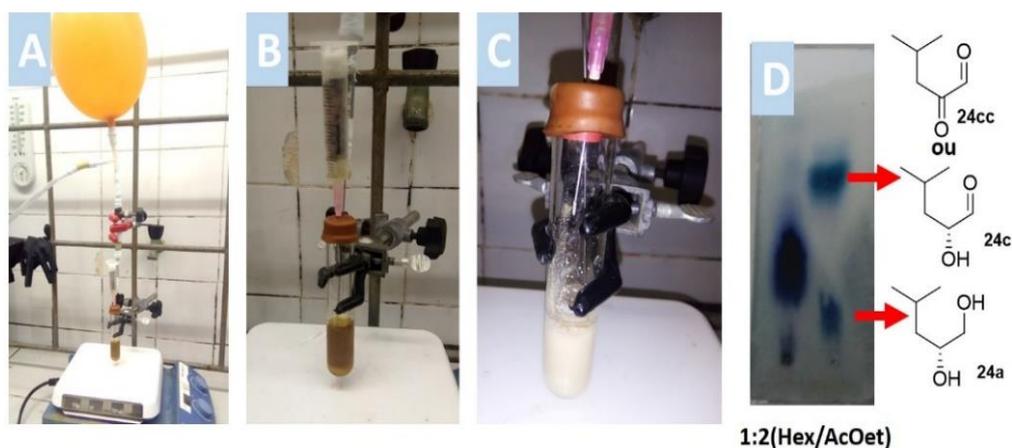
Esquema 70 - Oxidação do diol (24a) com lacase/TEMPO/O₂

Fonte: Autor (2021)

Baseado em estudos do grupo, empregou-se o sistema catalítico lacase/TEMPO/O₂, no qual a quantidade de lacase correspondeu a 10% do substrato (diol) e a quantidade de TEMPO foi de 5 a 10% em relação ao diol. Foi utilizado uma mistura de 4,5 mL de uma solução tampão (citrato, pH = 4,5) e 0,5 mL de DCM.

Em torno de 2 h de reação, acompanhada via CCD, percebe-se a formação de 1 produto, além do 1,2-diol, e que o reagente deixa de ser consumido (Figura 54).

Figura 54 - Sistema de oxidação do diol (24a) com lacase/TEMPO



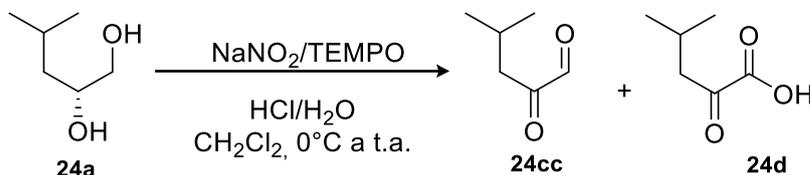
Fonte: Autor (2021)

Como se pode observar na Figura 54, o meio reacional muda de uma solução límpida (B) para uma solução turva esbranquiçada (C). Para extrair o produto do meio aquoso, adicionou-se acetato de etila. A reação com o sistema lacase/TEMPO leva a formação de uma mistura complexa de compostos ainda não identificados. Esta metodologia está em processo de otimização.

3.6.3.4 Síntese do 24cc empregando o sistema NaNO₂/TEMPO

O sistema que utiliza $\text{NaNO}_2/\text{TEMPO}$, proposto Liang *et al.* (2008),¹⁵¹ e já utilizado na oxidação do álcool citronelol neste trabalho, foi testado na oxidação do diol 24a (Esquema 71).

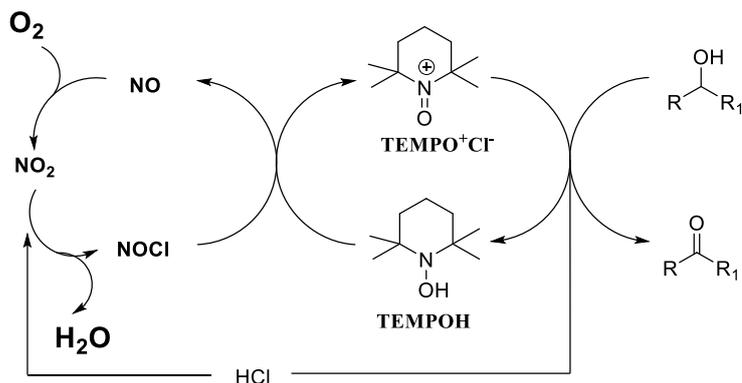
Esquema 71 - Sistema de oxidação do diol (24a) com $\text{NaNO}_2/\text{TEMPO}$



Fonte: Autor (2021)

Esta metodologia transforma o substrato de maneira muito rápida, menos de 30 min. Entretanto, a conversão rápida do aldeído formado a ácido carboxílico. Mesmo diminuindo a temperatura para -10°C , há majoritariamente formação de ácido carboxílico. O mecanismo proposto para esse processo está descrito no Esquema 72.

Esquema 72 - Mecanismo proposto para oxidação de álcoois com o sistema $\text{NaNO}_2/\text{TEMPO}$



Fonte: Retirado de Liang *et al.* (2008)

Portanto, a busca por uma metodologia oxidativa para formação do composto 24cc está em processo de otimização.

4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 EQUIPAMENTOS E ANÁLISES DE DADOS

Para as análises de RMN, foram utilizados um espectrômetro da VARIAN® modelo Unity Plus-300 (300 MHz) e um Unity Plus-400 (400 MHz), ambos pertencentes à Central analítica do DQF/UFPE. Para análises de RMN de ^1H a 300 e 400 MHz e de RMN de ^{13}C a 75 e 100 MHz, todas realizadas em clorofórmio-*d* (CDCl_3). Os deslocamentos químicos estão expressos em ppm, em relação ao pico residual do CHCl_3 (7,2 ppm) para as análises de RMN de ^1H (0 ppm para o TMS - Tetrametilsilano), e em relação ao pico central do CDCl_3 (77 ppm) para as de ^{13}C .

Os FIDS, depois de aplicada a transformada de Fourier, dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram editados e manipulados pelo software Mestre Nova® versão 12.02.

Para o acompanhamento das reações, e para as medidas de conversão de reagentes a produtos, foi utilizado um cromatógrafo a gás do modelo GC-2010 Plus da SHIMADZU® (pertencente ao LCO – DQF/UFPE) munido de coluna capilar cuja fase estacionária aquiral foi a Rtx®-1 (100% dimethylpolysiloxane) de dimensões 30m x 0,25mm x 0,25 μm da RESTEK®, com temperatura máxima de trabalho de 330 °C. O sistema de detecção das amostras foi o de ionização em chamas (FID). Condições de análise - Modo de injeção, Split - a razão de Split variou de acordo com a concentração da amostra, ficando entre 5 e 35; Volume de injeção; 1.0 μL . Temperatura de injeção: 250 °C; Temperatura da coluna: variou entre 90 e 280 °C (utilizando-se o modo de rampas de temperaturas); Temperatura do detector: 250 °C. O software GC SOLUTION versão 2.41® foi utilizado para o tratamento das análises obtidas.

Para desenhar as estruturas e para gerar os nomes dos compostos (de acordo com a IUPAC) descritos neste trabalho, utilizou-se o software ChemBioDraw® versão 12.0.2.

Algumas reações também foram realizadas em uma incubadora orbital da TECNAL® modelo TE-424. Na qual, a temperatura de operação ficou entre 20°C e 50°C e a agitação entre 100 e 150 rpm (equipamento pertencente ao LCO/DQF/UFPE).

Para a medição dos ângulos de desvio ótico utilizou-se um polarímetro digital de marca JASCO® e modelo P-2000 (pertencente à central analítica do DQF-UFPE) com fonte de luz de sódio (comprimento de onda 589 nm). Cinco ciclos foram utilizados em

intervalos de 1 segundo para cada medida. As amostras foram analisadas como soluções em concentração de 1 v/v % (em CH_2Cl_2) em uma cubeta de 1 mL.

Para reações à baixas temperaturas (inferiores à 25°C negativos), utilizou-se um banho criogênico da marca HUBER® e modelo TC45-F (pertencente ao LCO/DQF/UFPE), cuja temperatura mínima atingida foi de 45°C negativos em banho de Etanol 99,8%. Imersão em banho de gelo-seco/acetona também foi utilizada para atingir temperaturas inferiores aos 70°C negativos.

As chapas de agitação e aquecimento utilizadas são da marca IKA® modelo C-MAG HS 7, pertencentes ao LCO-DQF/UFPE.

O rotaevaporador utilizado para remoção dos solventes foi da marca IKA® modelo RV-8, acoplado à bomba de vácuo da marca FISHER SCIENTIFIC® modelo M4C, pertencentes ao LCO-DQF/UFPE.

4.2 MATERIAIS, SOLVENTES E REAGENTES UTILIZADOS

No emprego da cromatografia em camada delgada (CCD) foram utilizadas placas de alumínio (20 cm x 20 cm) com uma camada de sílica gel de espessura 0,20 mm e granulometria 60 mesh da MACHEREY-NAGE® e MERK®.

4.2.1 Reveladores utilizados em análise via CCD:

Sistema de revelação por câmara de iodo: cristais de Iodo, adsorvidos em sílica gel 60 mesh, em um recipiente de vidro fechado. A placa de CCD é imersa na câmara de iodo por volta de 1 min;

Sistema de revelação por Vanilina sulfúrica: Para o preparo da solução, mistura-se, nesta ordem: 10g de vanilina, 100 mL de etanol, 100 mL de H_2O destilada e, cuidadosa e lentamente, 35 mL de H_2SO_4 (concentrado). O sistema é posto em agitação, sob banho de gelo, para homogeneização e guardado em um frasco âmbar com tampa. A placa de CCD é imersa na solução e, depois de removido o excesso da solução, é aquecida com um soprador térmico (BOSH® GHG 630 professional) até o surgimento de cores.

Sistema de revelação de aldeídos e cetonas com DNP: consiste em dissolver cerca de 6,0g de 2,4-dinitrofenilhidrazina em 80 mL de água destilada, 200 mL de etanol P.A. e, cuidadosa e lentamente, 60 mL de H_2SO_4 (concentrado).

CAL-B (NOVOZYM 435®, *lipase-B a partir de C. antarctica imobilizada*; 10,000 PLU/g) foi adquirida da NOVOZYM Inc e utilizada sem tratamento prévio. Toda CAL-B utilizada neste trabalho foi guardada, após lavagem com acetato de etila, para reutilização futuras.

Os solventes empregados foram de caráter comercial e foram tratados de acordo com métodos amplamente descritos na literatura.¹⁸⁶

Remoção de água do THF: O tetrahidrofurano (THF) foi posto em refluxo com pastilhas de NaOH_(s) por 12h. Em seguida, foi destilado para outro balão de duas bocas. Neste, acoplado um condensador de refluxo e com o sistema de refluxo na presença de sódio metálico - utilizando-se benzofenona como indicador - e sob atmosfera de N_{2(g)}, o THF foi refluxado até atingir a coloração azul marinho, a qual indica sua secagem.¹⁸⁷

Tratamento para o *n*-Hexano: Em 1,0 L de *n*-Hexano foi adicionado 50 mL de ácido sulfúrico concentrado e a mistura foi posta em refluxo por 24 h. Após este tempo, realizou-se a neutralização com hidróxido de sódio. A mistura resultante foi destilada e estocada em frasco âmbar com peneira molecular de 5-10 Å. Este tratamento foi dado ao *n*-Hexano utilizado nas RCE. Para fase móvel em colunas cromatográficas e outros fins, o solvente foi destilado em coluna de *vigret*.

Tratamento para o DCM: o diclorometano foi purificado por destilação simples utilizando-se hidreto de cálcio (CaH₂) como agente secante e estocado em frasco âmbar com peneira molecular de 5-10 Å.

Tratamento para o álcool isopropílico e etanol: os álcoois foram purificados por destilação simples utilizando-se Cal (CaO) como agente secante e estocados em frascos âmbar com peneira molecular de 3-5 Å.

Para o tolueno, acetonitrila e acetato de etila: purificados por destilação simples e estocados em frascos do tipo âmbar.

Os reagentes e compostos sintetizados neste trabalho que foram purificados por destilação e/ou filtração à vácuo foram obtidos a partir de uma bomba de alto-vácuo (Fisher Scientific ®) munida de um manômetro com faixa de vácuo utilizada entre 1.5-0.5 mmHg. Os compostos sintetizados neste trabalho foram purificados e isolados pelos métodos amplamente empregados de cromatografia em coluna de gel de sílica (cromatografia por adsorção), utilizando sílica-gel da marca MACHEREY-NAGEL® MN (70-230 mesh) como fase estacionária e sistemas eluentes binários da mistura de AcOEt/hexano em diferentes proporções, como fase móvel.¹⁸⁸

Método utilizado para titulação do *n*-BuLi: O organometálico Butil lítio (*n*-BuLi), obtido comercialmente a partir da Sigma Aldrich®, vem como uma solução em *n*-Hexano (2,5 M). Como o título da solução decresce após abertura do frasco, se faz necessário realizar sua titulação periodicamente ou a cada utilização. O sistema de titulação consiste em: um balão com capacidade para 15 mL previamente seco, munido de barra magnética e sob atmosfera intensa de nitrogênio - com 1-10-fenantrolina em quantidade catalítica como indicador. Em que, por intermédio de uma seringa de 5 mL, são adicionados 5 mL de THF seco e a solução é homogeneizada por 5 min. A solução de *n*-BuLi (1 mL) é adicionada, gota a gota, com uma seringa de 1 mL, dando uma coloração roxa intensa à solução. O isopropanol (seco) foi empregado na determinação da concentração molar do reagente organometálico (*n*-BuLi). Com uma seringa de 1 mL, o isopropanol foi adicionado lentamente, gota-a-gota, até o ponto de viragem da solução, saindo da coloração roxa para a amarela. O procedimento é repetido em triplica para determinar o título da solução.

4.3 SÍNTESE DA BIBLIOTECA DE COMPOSTOS

Nesta seção será abordada a síntese de substratos (álcoois) e padrões (aldeídos) empregados neste trabalho. Alguns álcoois foram obtidos pela reação de redução de aldeídos, ésteres e/ou ácidos carboxílicos correspondentes, como descrito a seguir:

4.3.1 Sistema geral para redução de aldeídos à álcoois com NaBH₄

O método usado para a síntese do 4-metilbenzil álcool (1a) será descrito como um procedimento geral: à solução do *p*-metilbenzaldeído (0,122 g, 1,0 mmol) em 10 mL de etanol P.A foi adicionado, aos poucos e sob banho de gelo, 3 equivalentes de NaBH₄ (0,1134 g, 3,0 mmol). Cuidado! A reação é exotérmica e efervescente. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Após este tempo, água destilada (10,0 mL) foi adicionada à mistura e o produto foi extraído com diclorometano (3x 10,0 mL). A fase orgânica foi seca com NaSO₄ e concentrada à vácuo. O produto, aldeído 1b, foi obtido sem a necessidade prévia de purificação, em rendimento quantitativo.

4.3.2 Sistema geral para redução de ácidos carboxílicos e ésteres à álcoois com LiAlH_4

Como exemplo geral, aqui será descrita a reação de redução do ácido oleico (25d): em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio e banho de gelo, foi adicionado LiAlH_4 (30 mmol; 1,14 g) em 30 mL de THF seco. O sistema foi posto em agitação e, em seguida, a adição lenta – gota a gota – da solução de ácido oléico (10,0 mmol; 3,15 mL) em 10 mL de THF seco. O banho de gelo foi removido. Após 10 h de reação à temperatura ambiente, o excesso de LiAlH_4 foi neutralizado, sob banho de gelo, com adição lenta de H_2O destilada (5 mL) e 10 mL de uma solução 10% NaOH . O sólido formado foi removido por filtração à vácuo, e o filtrado teve suas fases orgânica e aquosa separadas com acetato de etila (3 x 5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 e, posteriormente, rotaevaporada. O álcool formado (25a) foi filtrado em leito de sílica utilizando a mistura 2:1 (AcOEt/Hexano) como eluente, para dar, após concentração em rotaevaporador, um óleo amarelado em rendimento de 2,23 g (82%).

4.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA OXIDAÇÃO COM O SISTEMA LACASE/TEMPO

Procedimento lacase/TEMPO baseado no trabalho de Silva-Nemésio: Em um tubo de vidro, com capacidade para 25 mL, munido de barra magnética, foi adicionado o álcool (2,0 mmol), o solvente (0,5 mL) DCM, o TEMPO (0,2 mmol), a solução Tampão citrato comercial (4,5 ml – pH 4,75) e, por fim, a lacase de *Trametes versicolor* (0,2 mmol). O sistema foi posto em agitação. Uma agulha foi inserida para o borbulhando de oxigênio. A reação foi monitorada via CCD. Para extração do produto, adicionou-se 5 mL de acetato de etila e manteve-se o sistema resfriado à 0 °C por 10 min. Após este tempo, as fases orgânicas e aquosa foram separadas. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e filtrada em leito de sílica.

Procedimento lacase/TEMPO baseado no Trabalho de Silva-Bittencourt: Em um tubo de vidro, com capacidade para 25 mL, munido de barra magnética, foi adicionado o inol 1-fenilprop-2-in-1-ol (2 mmol, 264 mg), o TEMPO (0,1 mmol, 15,6 mg. 5 mol%), a solução de HCl aquoso (0,1M, pH 6,0, 8 mL) e, por fim, a lacase de *Trametes*

versicolor (8 mg, [1,2 U mg⁻¹]). A solução foi então agitada a 25 a 30°C (temperatura ambiente) em frasco aberto sob oxigênio atmosférico por 1-5 horas. A conversão total foi monitorada por GC-FID. Após término da reação, o produto bruto foi transferido para um funil e extraído com EtOAc (3 × 4 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ (20 mg) e os solventes removidos usando um evaporador rotativo sob vácuo. O produto bruto foi purificado por filtração em gel de sílica usando uma mistura de n-hexano/EtOAc (4:1 em volume) como solvente, fornecendo 241,8 mg de 1-fenilprop-2-in-1-ona puro em 93% de rendimento.

4.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA OXIDAÇÃO COM O CuCl₂/TMEDA/TEMPO

Método A: Um tubo de vidro de 20 mm com capacidade para 15 mL e equipado com um agitador magnético foi carregado com MeCN (5 mL), CuCl₂ (7,5 × 10⁻³ mmol, 1,0 mg) e TMEDA (7,5 × 10⁻³ mmol, 1,25 µL). A esta solução esverdeada formada à temperatura ambiente (25°C) foi então adicionado álcool 1b (7,5 mmol, 800 µL) e TEMPO (0,075 mmol, 11,8 mg, 1,0 mol%). O frasco aberto foi agitado a 25°C sob borbulhamento de ar, em 2 horas a conversão de 1b foi confirmada por GC-FID. O produto bruto foi filtrado em uma quantidade mínima de sílica gel (25 mg) fornecendo 883 mg de p-tolualdeído puro (2b) em 98% de rendimento.

Método B: A um tubo de cultura de 20 mm com capacidade para 15 mL contendo uma solução do álcool 1b (7,5 mmol, 800 µL) em MeCN (5 mL), foram adicionados sequencialmente TEMPO (750 µL de uma solução de 0,1 M em acetonitrila, 1,0 mol%) e catalisador Cu/TMEDA (75 µL de uma solução 0,1 M em acetonitrila, 0,1 mol%) em uma porção por meio de seringa. A reação foi agitada a 25 ° C sob borbulhamento de ar atmosférico, onde dentro de 2 horas a conversão total de 1b foi confirmada por GC-FID. Finalmente, o material bruto foi filtrado em uma quantidade mínima de sílica gel (25 mg) fornecendo 2b (890 mg) em 98% de rendimento.

4.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA OXIDAÇÃO COM O Cu/TMEDA/TEMPO EM EtOH

Método A: A um balão com capacidade para 25 mL contendo uma solução do álcool 1b (1,0 mmol, 107 μ L) em EtOH (2 mL), foram adicionados sequencialmente TEMPO (1,0 mol%) e 3 mol% da solução catalítica (300 μ L de uma solução 0,1 M em acetonitrila) em uma porção por meio de seringa. A reação foi agitada a 25 °C sob ar atmosférico, o monitoramento da reação foi realizado por RMN 1 H. Finalmente, o material bruto foi filtrado em uma quantidade mínima de sílica gel (25 mg) fornecendo 2b.

Método B: A um balão com capacidade para 25 mL contendo uma solução do álcool 1b (1,0 mmol, 107 μ L) em EtOH (2 mL), foram adicionados sequencialmente TEMPO (3 mol%) e catalisador Cu/TMEDA sólido (3 mol%). A reação foi agitada a 25 °C sob ar atmosférico, o monitoramento da reação foi realizado por RMN 1 H. Finalmente, o material bruto foi filtrado em uma quantidade mínima de sílica gel (25 mg).

Empregando o catalisador sólido: Para obter o sólido, primeiro promove-se a mistura de CuCl_2 ($7,5 \times 10^{-3}$ mmol, 1,0 mg) e TMEDA ($7,5 \times 10^{-3}$ mmol, 1,25 μ L) em 10 mL de DCM. O solvente é removido e o sólido é obtido.

4.7 PROCEDIMENTO GERAL PARA OXIDAÇÃO COM CuSO_4 /phen/NMI/TEMPO

Em um tubo de vidro, com capacidade para 25 mL, munido de barra magnética, foi adicionado o álcool (2,0 mmol), o solvente (0,5 mL) DCM ou MeCN. Em seguida foi adicionado 0,4 equivalentes da solução catalítica* e 0,2 mmol de TEMPO. O sistema foi fechado com um septo e posto em agitação. Uma agulha foi inserida para o borbulhando de oxigênio. Um tubo secante foi acoplado para saída do gás e para não permitir entrada de umidade no sistema. A reação foi monitorada via CCD e GC-FID.

A extração do produto orgânico é realizada com adição de 5 mL de solução saturada de NaCl. As fases orgânicas e aquosa foram separadas. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada para dar o produto.

*Preparo da solução catalítica: 1,0 mmol de CuSO_4 , 1,0 mmol de *phen*, 1,0 mmol de NMI em 10 mL de acetonitrila em agitação por 24h. A mistura é armazenada em frasco âmbar e no freezer à -10 °C.

4.8 OXIDAÇÃO COM ÁGUA SANITÁRIA (LIXÍVIA)

Uma solução de 1 mmol do álcool em 2 ml de DCM é tratada com 134 μL de uma solução de 0,75 M de KBr e 100 μL de 0,1 M de TEMPO em DCM. A solução é resfriada à 0°C (banho de gelo). Após 5 min, adicionou-se à solução, gota a gota, em agitação vigorosa, uma solução de NaHCO_3 (1g em 123,3 mL de água destilada, 0,3 M) e 4,11 mL de água sanitária (2,12%). Após adição, a mistura permanece em agitação por mais 10 min. As fases orgânica e aquosa são separadas. A fase orgânica é lavada com 600 μL de uma solução de HCl (10%) contendo KI (0,250 g de KI em 20 mL de solução 10% de HCl) e com 666 μL de uma solução 10% de Na_2SO_3 e 666 μL de água destilada.

As fases orgânicas e aquosas foram separadas novamente, mas desta vez a fase orgânica foi tratada com Na_2SO_4 e o solvente foi removido à pressão reduzida para gerar um óleo amarelo.

Neste procedimento seguiu-se a metodologia de Thomas F. Straub⁶⁹, que mostrou que o título de cloro ativo na água sanitária não varia consideravelmente, mesmo quando o recipiente permanece aberto.

4.9 OXIDAÇÃO COM TCCA/TEMPO

O TCCA (10 mmol, 2,32 g) foi adicionado à uma solução do álcool (9,5 mmol) em acetonitrila ou DCM (20 mL) e a solução foi agitada e mantida à 0 °C. Após 10 min, adicionou-se TEMPO (0,1 mmol, 0,015g).

A mistura foi mantida em agitação por 20 min à temperatura ambiente. Após este tempo, celite foi adicionada à solução e a mistura resultante foi filtrada e a fase orgânica foi tratada com 15 mL de solução saturada de Na_2CO_3 . O pH do meio foi neutralizado com 1M de HCl. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada para gerar um óleo amarelo.

4.10 OXIDAÇÃO COM NaNO_2 E ANIDRIDO ACÉTICO

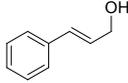
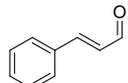
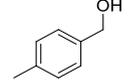
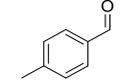
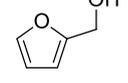
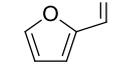
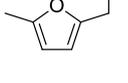
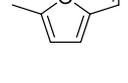
Método A: Uma mistura do álcool (1 mmol) em NaNO_2 (3 mmol) e anidrido acético (0,4 mmol) foi posta em agitação em um tubo de vidro com capacidade para 25 mL. A reação é exotérmica e espontânea, por isso se faz necessário banho de gelo. A reação é monitorada via CCD, e o produto é extraído com acetato de etila (3x5 mL) e concentrado e purificado por coluna de gel de sílica para dar um óleo amarelado.

Método B: Semelhante ao método A, mas empregando-se acetonitrila como solvente (10 mL) e mantendo-se o sistema resfriado à -10°C durante a reação. A reação foi monitorada via CCD, e o produto é extraído com acetato de etila (3x5 mL) e concentrado e purificado por coluna de gel de sílica para dar um óleo amarelado.

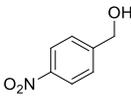
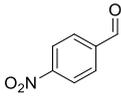
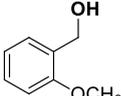
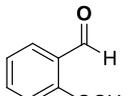
4.11 ESTERIFICAÇÃO DO CITRONELOL (23A)

Em um erlenmeyer com capacidade para 125 mL, foi adicionado o citroneolol (1,8 mL, 10 mmol), acetato de vinila (1,8 mL, 20 mmol), n-hexano (25 mL) e a enzima CAL-B (50 mg). A mistura reacional foi mantida à 35°C por 6 h. Ao término da reação, monitorada via CCD, a lipase foi filtrada em funil e algodão, lavada com acetato de etila (3x5 mL) e o solvente evaporada à pressão reduzida para gerar o éster (23e), um óleo incolor, em rendimento de 98%.

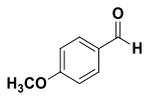
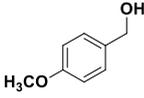
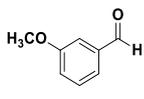
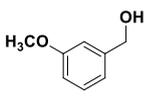
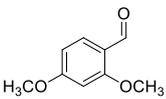
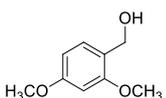
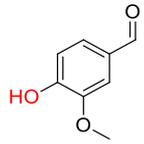
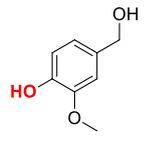
Tabela 14 - Dados analíticos dos compostos sintetizados: aldeídos, álcoois, ácidos carboxílicos, ésteres e cetonas.

Entrada	Composto	Dados analíticos
1		Álcool cinâmico ou (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol: Óleo amarelado; Odor adocicado; P.E.: 250°C; C ₉ H ₁₀ O (134,18 g/mol). RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 7,41-7,20 (m, 5H); 6,61 (dt, J=15,9; 1,4 Hz, 1H); 6,36 (dt, J=15,9; 5,7 Hz, 1H); 4,32 (dd, J= 5,7; 1,5 Hz, 2H); 1,62 (s, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 63,7, 126,4, 127, 127,6, 128,5, 128,6, 131,1, 136,7. R.f: 0,33 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 104-54-1
2		Cinamaldeído ou (E)-3-fenilprop-2-enal: Óleo levemente amarelado; Odor adocicado e agradável; P.E.: 248°C; C ₉ H ₈ O (M=132,16 g/mol). RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 9,65 (d, J=7,7 Hz, 1H); 7,54-7,48 (m, 2H); 7,42 (d, J=16 Hz, 1H); 7,40-7,33 (m, 3H); 6,66 (dd, J=16; 7,7 Hz, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 128,4; 128,6; 129,1; 131,2; 113,4; 152,7; 193,6. R.f: 0,62 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 104-55-2
3		p-Toluil metanol ou 4-metil-benzil álcool: Óleo levemente amarelado; P.E.: 217°C; C ₈ H ₁₀ O (M=122,17 g/mol). RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 7,27 (d, J=7,7 Hz, 2H); 7,19 (d, J=7,7 Hz, 2H); 4,65 (s, 2H); 2,37 (s, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 137,9; 137,3; 129,2; 127,0; 65,2; 152,7; 21,1. R.f: 0,40 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 589-18-14
4		p-Tolualdeído ou 4-metilbenzaldeído: Óleo levemente amarelado; Odor adocicado; P.E.: 204°C; C ₈ H ₈ O (M=120,15 g/mol); d = 1,02 g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 9,95 (s, 1H); 7,76 (d, J=8,1 Hz, 2H); 7,32 (d, J=8,1 Hz, 2H); 2,42 (s, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 192,0; 145,5; 134,1; 129,8; 129,6; 21,8. R.f: 0,75 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 104-87-0
5		Álcool furfurílico ou 2-furilmetanol: Óleo amarelado; P.E.: 170°C; C ₅ H ₆ O ₂ (M=98,10 g/mol); d = 1,13 g/mL. RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 7,40 (dd, J=1,9; 0,8 Hz, 1H); 6,34 (dd, J=3,2; 1,9 Hz, 1H); 6,29 (dd, J=3,2; 0,8 Hz, 1H); 4,61 (s, 2H); 1,80 (s, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 154,0; 142,6; 110,3; 107,7; 57,5. R.f: 0,25 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 98-00-0
6		Furfural ou furan-2-carbaldeído: Óleo amarelo-amarronzado; P.E.: 162°C; C ₅ H ₄ O ₂ (M=96,08 g/mol); d = 1,16 g/mL. RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 9,58 (d, J=0,8 Hz, 1H); 7,63 (ddd, J=3,6; 1,6; 0,8 Hz, 1H); 7,19 (dd, J=3,6; 0,8 Hz, 1H); 6,54 (dd, J=3,6; 1,6 Hz, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 177,8; 152,8; 148,1; 121,2; 112,6. R.f: 0,50 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 98-01-1
7		Álcool 5-metilfurfurílico ou (5-metil-2-furil)-metanol: Óleo amarelo-alaranjado; P.E.: 177-8°C; C ₆ H ₈ O ₂ (M=112,13 g/mol). RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 6,16 (ddt, J=3,2; 1,6; 0,4 Hz, 1H); 5,90 (dq, J=3,2; 1,2 Hz, 1H); 4,51 (d, J=1,2 Hz, 2H); 2,28 (dd, J=1,2; 0,4 Hz, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 152,4; 152,2; 108,7; 106,2; 57,5; 13,5. R.f: 0,42 (Hex/AcOEt 2:1) CAS: 3857-25-8
8		5-metilfurfural ou 5-metil-2-furaldeído: Óleo amarelo-alaranjado; P.E.: 187°C; C ₆ H ₆ O ₂ (M=110,11 g/mol); d = 1,107 g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 9,44 (s, 1H); 7,11 (d, J=3,5 Hz, 1H); 6,18 (dd, J=3,5; 0,8 Hz, 1H); 2,35 (d, J= 0,8 Hz, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 176,7; 159,6; 151,7; 123,7; 109,4; 13,8. R.f: 0,65 (Hex/AcOEt 2:1) CAS: 620-02-0

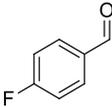
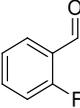
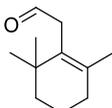
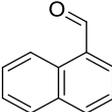
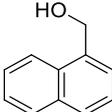
Continuação da Tabela 14

Entrada	Composto	Dados analíticos
9		(2-hidroxi-benzo)metanol ou 2-hidroxi-benzil álcool: Líquido levemente amarelado; P.E.: 267°C; C ₇ H ₈ O ₂ (M=124,14 g/mol); d = 1,16 g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 7,20 (t, J=7,5 Hz, 1H); 7,03 (d, J= 6,9 Hz, 1H); 6,84 (m, 2H); 4,83 (s, 2H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 156,0; 129,5; 127,9; 124,7; 120,0; 116,5; 64,5. R.f: 0,20 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 90-01-7
10		2-hidroxi-benzaldeído ou aldeído salicílico: Líquido brilhoso e incolor; P.E.: 196-7°C; C ₇ H ₆ O ₂ (M=122,12 g/mol); d = 1,15 g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 11,0 (s, 1H); 9,90 (s, 1H); 7,53 (td, J=7,5; 1,5 Hz, 1H); 7,57 (dd, J= 7,5; 1,5 Hz, 1H); 7,02 (td, J=7,5; 1,5 Hz, 1H); 6,99 (dd, J= 7,8; 1,5 Hz, 1H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 196,6; 161,6; 137,0; 133,7; 120,6; 119,8; 117,6. R.f: 0,76 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 90-02-8
11		(p-Nitrobenzil)metanol ou 4-metilbenzil álcool: Pó cristalino amarelo claro; P.E.: 185°C; C ₇ H ₇ NO ₃ (M=153,14 g/mol); d = 1,30±0,1 g/mL. RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 7,36-7,24 (m, 4H); 4,66 (s, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 139,2; 133,3; 128,6; 128,4. R.f: 0,45 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 619-73-8
12		p-Nitrobenzaldeído ou 4-Nitrobenzaldeído. Pó cristalino amarelado; P.F.: 103-6°C; C ₇ H ₅ NO ₃ (M=151,12 g/mol); d= 0,4 g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 9,99 (s, 1H); 7,83 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,52 (d, J=8,4 Hz, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 190,8; 140,9; 134,7; 130,9; 129,45. R.f: 0,82 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 555-16-8
13		o-Nitrobenzaldeído ou 2-Nitrobenzaldeído: Sólido cristalino amarelado; P.F.: 42-4°C; C ₇ H ₅ NO ₃ (M=151,12 g/mol). RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 10,43 (s, 1H); 8,12 (dd, J=7,6; 1,5 Hz, 1H); 7,96 (dd, J=7,3; 1,8 Hz, 1H); 7,85-7,72 (m, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 190,8; 140,9; 134,7; 130,9; 129,4. R.f: 0,75 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 552-89-6
14		o-Nitrobenzil álcool ou 2-Nitrofenil metanol: Sólido cristalino amarelado; P.F.: 69-72°C; P.E.: 270°C; C ₇ H ₇ NO ₃ (M=153,14 g/mol). RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 8,09 (dd, J=8,2; 1,2 Hz, 1H); 7,74 (dd, J=7,6; 1,2 Hz, 1H); 7,67 (td, J=7,6; 1,2 Hz, 1H); 7,47 (td, J=8,0; 1,6 Hz, 1H); 4,97 (s, 2H); 2,64 (s, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 136,7; 134,1; 129,9; 128,4; 124,9; 62,5. R.f: 0,40 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 612-25-9
15		2-metoxibenzil álcool: líquido incolor; P.E.: 248-50°C; C ₈ H ₁₀ O ₂ (M=138,16 g/mol); d = 1,04 g/mL. RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 7,28 (m, 2H); 6,94 (td, J=7,5; 1,2 Hz, 1H); 6,89 (d, J=8,5Hz, 1H); 4,71 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 2,34 (s, 1H); 1,66 (s, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 157,4; 129,0; 128,9; 128,7; 120,6; 110,2; 62,1; 55,2. R.f: 0,38 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 612-16-8
16		o-Anisaldeído ou 2-metoxibenzaldeído: Sólido amarelado; P.E.: 238°C; C ₈ H ₈ O ₂ (M=136,15 g/mol); RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 10,48 (s, 1H); 7,83 (dd, J=7,5; 2,0 Hz, 1H); 7,56 (td, J=7,5; 2,0 Hz, 1H); 7,0 (m, 2H); 3,93 (s, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 189,7; 161,8; 135,9; 128,5; 124,8; 120,6; 111,6; 55,6. R.f: 0,70 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 135-02-4

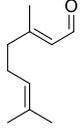
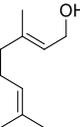
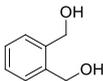
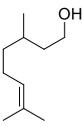
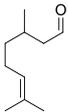
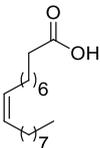
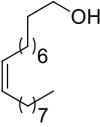
Continuação da Tabela 14

Entrada	Composto	Dados analíticos
17		p-Anisaldeído ou 4-metoxibenzaldeído: líquido amarelado; P.E.: 248°C; C ₈ H ₈ O ₂ (M=136,15 g/mol) d=1,12g/mL; RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 9,86 (s, 1H); 7,80-7,78 (m, 2H); 6,98-6,95 (m, 2H); 3,85 (s, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 190,7; 164,5; 131,9; 129,8; 114,1; 55,5. R.f: 0,72 (Hex/AcOEt 2:1) CAS: 123-11-5
18		4-metoxifenil metanol: líquido incolor; P.E.: 259°C; C ₈ H ₁₀ O ₂ (M=138,17 g/mol) d=1,113g/mL; RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 7,24 (d, J= 8,8 Hz, 2H); 6,84 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 4,55 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,23 (s, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 159,1; 133,1; 128,6; 113,9; 64,9; 55,3. R.f: 0,33 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 105-13-5
19		3-Metoxibenzaldeído ou m-anisaldeído: óleo levemente amarelado; P.E.: 143°C; C ₈ H ₈ O ₂ (M=136,15g/mol) d=1,117g/mol. RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm) δ 9,94 (s, 1H), 7,45- 7,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 3,84 (s, 3H); RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 192,3; 160,0; 137,7; 130,2; 123,7; 121,6; 112,0; 55,4. R.f: 0,62 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 591-31-1
20		3-metoxifenil álcool: líquido incolor; P.E.: 250°C; C ₈ H ₁₀ O ₂ (M=138,16g/mol) d=1,112g/mol. RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ: 2,00 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 4,60 (s, 2H); 6,79 (dd, J = 6,0; 1.2 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,22 (dd, J= 8.4; 3,2 Hz, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 55,2; 65,7; 112,3; 113,2; 119,1; 129,5; 142,6; 159,8. R.f: 0,34 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 6971-51-3
21		2,4-Dimetoxibenzaldeído: pó amarelo claro; P.E.: 165°C; C ₉ H ₁₀ O ₃ (M=166,17 g/mol); RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 10,3 (s, 1H); 7,80 (d, J= 8,7 Hz, 1H) 6,54 (dd, J=8,7; 2,1 Hz, 1H); 6,44 (d, J=2,2 Hz, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,86 (s, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 188,3; 166,1; 163,6; 130,7; 119,1; 119,0; 105,7; 97,9; 55,6. R.f: 0,75 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 613-45-6
22		2,4-Dimetoxifenil álcool: sólido levemente amarelado; P.E.: 177-79°C; C ₉ H ₁₂ O ₃ (M=168,19 g/mol); RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 7,17 (d, J=8,0Hz, 1H); 4,61 (d, J= 6,1 Hz, 2H) 3,84 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 2,18 (t, J=6,3Hz, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 160,7; 158,6; 129,7; 121,8; 103,8; 98,6; 61,7; 55,4; 55,3. R.f: 0,43 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 7314-44-5
23		4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído ou Vanilina: sólido levemente amarelado; P.E.: 170°C; C ₈ H ₈ O ₃ (M=152,15 g/mol) d=1,05g/mL; RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 9,83 (s, 1H); 7,42 (dt, J= 5,2; 1,8 Hz, 2H) 7,05-7,02 (m, 1H); 6,24 (s, 1H); 3,96 (s, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 190,8; 151,6; 147,2; 129,9; 127,5; 114,5; 108,8; 56,1. R.f: 0,70 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 131-33-15
24		4-hidroximetil-2-hidroxifenol ou álcool vanilínico: cristais brancos com odor de baunilha; P.E.: 293°C e P.F.: 114-15°C; C ₈ H ₁₀ O ₃ (M=154,17 g/mol); RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 6,92 (d, J=1,6 Hz, 1H); 6,89 (d, J= 8,0 Hz, 1H) 6,84 (dd, J=8,1; 1,8 Hz, 1H); 5,62 (s, 1H); 4,61 (d, J=2,1 Hz, 2H); 3,90 (s, 3H); 1,60 (d, J=8,4 Hz, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 146,6; 145,6; 132,9; 120,2; 114,2; 109,9; 65,4; 55,9. R.f: 0,38 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 498-00-0

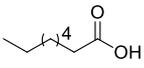
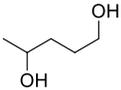
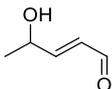
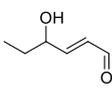
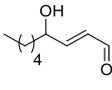
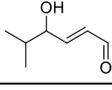
Continuação da Tabela 14

Entrada	Composto	Dados analíticos
25		Benzaldeído: líquido incolor; P.E.: 178-179°C; C ₇ H ₆ O (106,12 g/mol) d=1,045g/mL; RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 10,0 (s, 1H); 7,93-7,78 (m, 2H); 7,59-7,35 (m, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 192,4; 136,3; 134,4; 129,7; 128,9. R.f: 0,85 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 100-52-7
26		Álcool Benzílico: líquido incolor; P.E.: 203-5°C; C ₇ H ₈ O (108,14 g/mol); RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 7,43-7,16 (m, 5H); 4,70 (s, 2H); 1,77 (s, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 140,8; 128,5; 127,6; 127,0; 63,4. R.f: 0,25 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 100-51-6
27		2-Piridinocarboxiladeído ou aldeído nicotínico ou piridina-2-aldeído: óleo amarronzado; P.E.: 180-2°C; C ₆ H ₅ NO (107,11 g/mol) d=1,126g/mL; RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 10,1 (d, J=0,6 Hz, 1H); 8,82-8,74 (m, 1H) 7,91-7,82 (m, 1H); 7,54-7,48 (m, 1H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 193,3; 152,7; 150,1; 137,0; 127,8; 121,7. R.f: 0,90 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 1121-60-4
28		p-Fluorbenzaldeído: líquido amarelo claro; P.E.: 181°C; C ₇ H ₅ FO (124,11 g/mol) d=1,157g/mL; RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 9,96 (s, 1H); 7,99-7,75 (m, 2H); 7,33-7,01 (m, 2H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 190,4; 168,2; 164,8; 133,0; 132,9; 132,2; 132,1; 116,4; 116,2. R.f: 0,82 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 459-57-4
29		o-Fluorbenzaldeído: líquido amarelo claro; P.E.: 90-1°C; C ₇ H ₅ FO (124,11 g/mol) d=1,178g/mL; RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 10,4 (s, 1H); 7,93-7,81 (m, 1H); 7,67-7,53 (m, 1H); 7,32-7,11 (m, 2H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 187,2; 187,1; 166,4; 163,0; 136,3; 136,2; 128,7; 128,6; 124,6; 124,5; 116,6; 116,3. R.f: 0,80 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 446-52-6
30		2,6,6-Trimetil-1-cicloexeno-1-acetaldeído ou β-Homociclocitral: líquido amarelo; P.E.: 58-9°C; C ₁₁ H ₁₈ O (166,26 g/mol) d= 0,941g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 9,51 (t, J=2,4 Hz, 1H); 3,09 (d, J=2,4 2H); 2,00 (t, J=6,1 Hz, 2H) 1,65-1,59 (m, 2H) 1,57 (s, 3H) 1,52-1,46 (m, 2H) 0,96 (s, 6H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 201,1; 132,5; 128,6; 43,7; 39,2; 34,6; 32,8; 28,0; 20,1; 19,3. R.f: 0,69 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 472-66-2
31		1-Naftaldeído ou α-naftaldeído: líquido amarelado; P.E.: 160-1°C; C ₁₁ H ₈ O (156,18 g/mol) d=1,15g/mL; RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 10,40 (s, 1H); 9,26 (dd, J=8,5; 0,5 Hz, 1H); 8,10 (d, J=8,2 Hz, 1H) 7,98 (dd, J= 7,1; 1,3 Hz, 1H) 7,92 (td, J= 8,3; 1,9 Hz, 1H) 7,74-7,55 (m, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 193,5; 136,6; 135,6; 133,7; 131,4; 130,5; 129,0; 128,4; 127,0; 124,9. R.f: 0,53 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 200-633-4
32		1-Naftaleno metanol ou α-naftil álcool: sólido branco amarelado; P.F.: 61-3°C; P.E.: 301°C; C ₁₁ H ₁₀ O (158,20 g/mol). RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 8,12 (ddd, J=5,8; 3,5; 2,8 Hz, 1H); 7,95-7,86 (m, 1H); 7,82 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,60-7,41 (m, 4H) 5,14 (s, 2H) 1,85 (s, 1H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 136,2; 133,8; 131,2; 128,6; 128,5; 126,3; 125,8; 125,4; 125,3; 123,6; 63,6. R.f: 0,22 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 4780-79-4

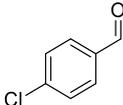
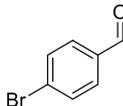
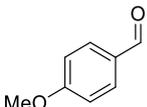
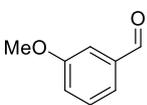
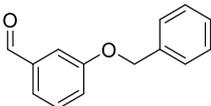
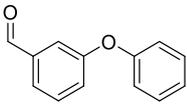
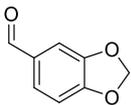
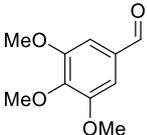
Continuação da Tabela 14

Entrada	Composto	Dados analíticos
33		Geranial, Citral, neral ou 3,7-dimetil-oct-2,6-dienal: Óleo levemente amarelado; Odor adocicado e agradável; P.E.: 225°C; C ₁₀ H ₁₆ O (M=152,24 g/mol); d=0,89 g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 9,98 (<i>d</i> , <i>J</i> ^β = 8,1Hz, 1H), 5,87 (<i>dq</i> , <i>J</i> ^β =8,1 Hz, <i>J</i> ^α = 1,1 Hz, 1H) 5,06 (<i>m</i> , 1H), 2,22 (<i>m</i> , 4H), 2,16 (<i>d</i> , <i>J</i> ^α =1,1 Hz, 3H), 1,68 (<i>s</i> , 3H), 1,60 (<i>s</i> , 3H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 191,3, 163,8, 132,9, 122,53, 40,6, 25,7, 17,7, 17,5. R.f: 0,90 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 5392-40-5
34		Geraniol ou 3,7-dimetil-oct-2,6-dien-1-ol: Óleo levemente amarelado; Odor adocicado e agradável; P.E.: 229-230°C; C ₁₀ H ₁₈ O (M=154,24 g.mol-1); d= 0.89 g.cm-3. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): 5,41 (<i>t</i> , <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 5,09 (<i>t</i> , <i>J</i> =6,6 Hz, 1H) 4,14 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H) 2,15-2,06 (<i>m</i> , 2H), 2,05-1,98 (<i>m</i> , 2H), 1,67 (<i>s</i> , 6H), 1,60 (<i>s</i> , 3H), 1,48 (<i>s</i> , 1H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 139.7, 131.7, 123.9, 123.3, 59.3, 39.6, 26.4, 25.7, 17.8, 16.2. R.f: 0,80 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 106-24-1
36		o-xileno-α-α-diol ou (2-hidroximetilfenil)metanol: sólido branco; P.E.: 166°C; C ₈ H ₁₀ O ₂ (138,16 g/mol) d=1,18g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 7,48-7,14 (<i>m</i> , 4H); 4,67 (<i>s</i> , 4H); 3,17 (<i>s</i> , 2H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 139,3; 129,7; 128,5; 64,1. R.f: 0,12 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 612-14-6
37		Citronelol ou 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ol: Óleo levemente amarelado; Odor adocicado agradável; P.E.: 225°C; C ₁₀ H ₂₀ O (M=156,27 g/mol); d= 0.855 g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 5,09 (<i>t</i> , <i>J</i> =7,1Hz, 1H), 3,81-3,59 (<i>m</i> , 2H) 2,08-1,84 (<i>m</i> , 2H) 1,68 (<i>t</i> , <i>J</i> =4,2 Hz, 3H), 1,65-1,47 (<i>m</i> , 6H), 1,45-1,27 (<i>m</i> , 2H), 1,24-1,10 (<i>m</i> , 1H), 0,90 (<i>d</i> , <i>J</i> =6,5 Hz, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 131.22, 124.67, 61.14, 39.87, 37.18, 29.14, 25.67, 25.42, 19.48, 17.60. R.f: 0,76 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 106-22-9
38		Álcool oleico ou cis-9-Octadecen-1-ol: Óleo incolor; P.E.: 207°C; C ₁₈ H ₃₆ O (M=268,44 g/mol); d= 0.849 g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 5,46-5,22 (<i>m</i> , 2H), 3,64 (<i>t</i> , <i>J</i> =6,6 Hz, 2H) 2,09-1,95 (<i>m</i> , 4H) 1,65-1,05 (<i>m</i> , 2H), 1,42-1,20 (<i>m</i> , 22H), 0,93-0,80 (<i>m</i> , 4H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 129.93, 129.79, 63.07, 32.77, 31.88, 29.74, 29.72, 29.63, 29.50, 29.47, 29.37, 29.29, 29.20, 27.19, 27.17, 25.71, 22.66, 14.08. R.f: 0,55 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 143-28-2
39		Ácido oléico ou Ácido cis-9-octadecenoico: Óleo amarelado; P.F.: 14°C; P.E.: 360°C; C ₁₈ H ₃₄ O ₂ (M=282,46 g/mol); d= 0.895 g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): 5,44-5,24 (<i>m</i> , 2H), 2,34 (<i>t</i> , <i>J</i> =7,5 Hz, 2H) 2,08-1,95 (<i>m</i> , 3H) 1,72-1,54 (<i>m</i> , 3H), 1,46-1,15 (<i>m</i> , 21H), 0,88 (<i>t</i> , <i>J</i> =6,7 Hz, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 179.65, 129.99, 129.69, 33.96, 31.88, 29.73, 29.64, 29.49, 29.40, 29.29, 29.21, 29.11, 29.03, 27.19, 27.13, 24.65, 22.65, 14.07. R.f: 0,10 (Hex/AcOEt 1:2). CAS: 112-80-1
40		Álcool oleico ou cis-9-Octadecen-1-ol: Óleo incolor; P.E.: 207°C; C ₁₈ H ₃₆ O (M=268,44 g/mol); d= 0.849 g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 5,46-5,22 (<i>m</i> , 2H), 3,64 (<i>t</i> , <i>J</i> =6,6 Hz, 2H) 2,09-1,95 (<i>m</i> , 4H) 1,65-1,05 (<i>m</i> , 2H), 1,42-1,20 (<i>m</i> , 22H), 0,93-0,80 (<i>m</i> , 4H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 129.93, 129.79, 63.07, 32.77, 31.88, 29.74, 29.72, 29.63, 29.50, 29.47, 29.37, 29.29, 29.20, 27.19, 27.17, 25.71, 22.66, 14.08. R.f: 0,55 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 143-28-2

Continuação da Tabela 14

Entrada	Composto	Dados analíticos
41		Ácido Caprílico ou Ácido octanóico: Óleo incolor; P.F.: 16-7 °C; P.E.: 237°C; C ₈ H ₁₆ O ₂ (M=144,21 g/mol); d= 0.910 g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 10.08 (s, 1H), 2.38 – 2.19 (m, 1H), 1.80 – 1.41 (m, 5H), 1.39 – 1.20 (m, 4H), 1.00 – 0.81 (m, 5H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 182.81, 47.06, 31.42, 29.48, 25.13, 22.59, 13.86, 11.70. R.f: 0,15 (Hex/AcOEt 2:1). CAS: 124-07-2
42		1,4-Pentanodiol: Óleo incolor; C ₅ H ₁₂ O ₂ (104,15 g/mol); d= 0.986 g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 3.91 – 3.79 (m, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 1.55 – 1.39 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm) δ 67.97, 62.93, 36.20, 29.11, 23.60. R.f: 0,20 (Hex/AcOEt 1:1). CAS: 626-95-9
43		4-metil-valerolactona ou γ-valerolactona: líquido incolor; P.E.: 82-5 °C; C ₅ H ₈ O ₂ (M=100,12 g/mol); d= 1,05 g/mL. RMN de ¹H (300 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 4.62 (dp, J = 7.8, 6.3 Hz, 1H), 2.58 – 2.49 (m, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 1.91 – 1.72 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.2 Hz, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm) δ 177.20, 76.61, 29.67, 29.05, 21.03. CAS: 108-29-2
44		(E)-4-hidroxi-pent-2-enal: Óleo levemente amarelado. RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 9,59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 16, 4,5 Hz, 1H), 6,30 (ddd, J = 16; J = 6,7; J = 1,6 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 193, 159, 130, 77.3, 76.98, 76.7, 67.2, 22.6.
45		(E)-4-hidroxi-hex-2-enal Óleo levemente amarelado. RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 9,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 16, 4,7 Hz, 1H), 6,32 (ddd, J = 16; 7,8; 1,6 Hz, 1H), 4,42 – 4,36 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 193, 158, 131, 77,3, 76,9, 76,7, 72,3, 29,5, 9,41.
46		(E)-4-hidroxi-hept-2-enal Óleo levemente amarelado. RMN de ¹H (400 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 0.84 (3H,t), δ 1.05-1.47 (6H, m), δ 1.55 (2H, q, J ³ = 10.8 Hz), δ 4.35 (1H, m), δ 6.24 (1H, ddd, J ³ _{trans} = 15.7 Hz, J ³ = 7.9 Hz), δ 6.77 (1H, dd, J ³ = 4.7 Hz), δ 9.51 (1H, d, J ³ = 6.5 Hz). RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 13.9, 22.5, 24.8, 31.6, 36.4, 71.1, 130.6, 159.2, 193.7.
47		(E)-4-hidroxi-5-metilhex-2-enal: Óleo levemente amarelado. RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl ₃ , ppm): δ 16.4, 17.2, 34.7, 75.5, 131.8, 163.7, 195.9.

Continuação da Tabela 14

Entrada	Composto	Dados analíticos
48		p-Clorobenzaldeído: pó levemente amarelado ou um sólido cristalino branco; P.E.: 214°C; C ₇ H ₅ ClO (140,57 g/mol) d=1,196g/mL; ¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃) δ 10.01 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H). CAS: 104-88-1
49		p-Bromobenzaldeído: sólido cristalino branco; P.E.: 244°C; C ₇ H ₅ BrO (185,02 g/mol) d = 1,84g/mL; ¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃) δ 10,0 (s, 1H), 7,85 – 7,64 (m, 4H). CAS: 1122-91-4
50		p-Metoxibenzaldeído: líquido levemente amarelado; P.E.: 248°C; C ₈ H ₈ O ₂ (136,15 g/mol) d = 1,119 g/mL; ¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃) δ 9,94 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H). CAS: 123-11-5
51		m-Metoxibenzaldeído: líquido amarelado; C ₈ H ₈ O ₂ (136,15 g/mol) d = 1,117 g/mL; ¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃) δ 10.03 (s, 1H), 7.70 – 7.08 (m, 4H), 3.92 (s, 3H). CAS: 591-31-1
52		3-Benziloxibenzaldeído: sólido levemente bege; C ₁₄ H ₁₂ O ₂ (212,24 g/mol); ¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃) δ 10.00 (s, 1H), 7.75 – 7.16 (m, 9H), 5.16 (s, 2H). CAS: 1700-37-4
53		3-Fenoxibenzaldeído: líquido levemente amarelado; P.E.: 169°C; C ₁₂ H ₈ O ₂ (198,22 g/mol) d = 1,147 g/mL; ¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃) δ 9.99 (s, 1H), 7.80 – 6.90 (m, 9H). CAS: 39515-51-0
54		Piperonal ou 2H-1,3-Benzodioxol-5-carbaldeído: sólido cristalino branco levemente esbranquiçado; P.E.: 263°C; C ₈ H ₆ O ₃ (150,13 g/mol) d = 1,337 g/mL; ¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃) δ 9,86 (s, 1H), 7,55 – 7,28 (m, 2H), 6,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H). CAS: 120-57-0
55		3,4,5-trimetoxibenzaldeído: Sólido cristalino branco; P.E.: 163-65°C; C ₁₀ H ₁₂ O ₄ (196,20 g/mol); ¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃) δ 9,88 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 4,07 – 3,71 (m, 9H). CAS: 86-81-7

5 CONCLUSÃO

Com base nos resultados, foi possível desenvolver um sistema oxidativo aeróbio homogêneo escalonável e eficiente. Além disso, o complexo Cu/TMEDA preparado, muito acessível e aplicável, tem se mostrado uma ótima alternativa para a química oxidativa seletiva de álcoois ativados em condições muito brandas. De forma convincente, a metodologia aqui descrita representa uma ótima alternativa para preparar aldeídos usando ar e pequenas quantidades de catalisador. O sistema Cu/TMEDA/TEMPO homogêneo mostrou-se muito ativo e a presente estratégia catalítica mostrou possuir uma aplicabilidade muito elevada. Por ser utilizada em quantidade diminuta, isto é, 150 μL (0,01 mol %) de solução catalítica para cada 1 mmol de álcool (1-5% de TEMPO), pode-se concluir que o sistema tem elevada eficiência, uma vez que foram obtidos aldeídos, compondo uma biblioteca de 27 moléculas, com rendimentos isolados entre 74 e 98% e conversões entre 84 a 99%. Este sistema também se mostrou seletivo para reações de oxidação de álcoois primários frente à secundários. A partir da biblioteca de compostos, pode-se analisar a conversão, rendimento e seletividade do sistema catalítico. O sistema tem ampla compatibilidade com grupos funcionais e alcança formação quimiosseletiva de aldeídos com superoxidação desprezível (não detectadas) à ácidos carboxílicos. Acreditamos que esta abordagem tem um grande potencial para projetar reações homogêneas de cobre, além da oxidação de álcoois.

Perspectivas: Com relação à síntese do composto (S)-2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona, um odor floral que possui característica de sinomônio, e que é atraente para a tribo dos besouros *Cyclocephali*, apesar das metodologias empregadas não levarem a um único produto, estudos iniciais mostraram-se promissores e, por este motivo, serão otimizados para que, posteriormente, possamos reportar a síntese total do sinomônio.

REFERÊNCIAS

- (1) Carl Sagan. *O Mundo Assombrado Pelos Demônios: A Ciência Vista Como Uma Vela No Escuro*, 1ª edição.; Rosaura Eichenberg, Ed.; Companhia das Letras: São Paulo, 2006; Vol. único.
- (2) Tekin, R.; Bac, N.; Warzywoda, J.; Sacco, A. Encapsulation of a Fragrance Molecule in Zeolite X. *Microporous and Mesoporous Materials* **2015**, *215*, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2015.05.020>.
- (3) Corma, A.; Iborra, S.; Mifsud, M.; Renz, M. A New, Alternative, Halogen-Free Synthesis for the Fragrance Compound Melonal Using Zeolites and Mesoporous Materials as Oxidation Catalysts. *J Catal* **2005**, *234* (1), 96–100. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2005.06.006>.
- (4) Cocchiara, J.; Letizia, C. S.; Lalko, J.; Lapczynski, A.; Api, A. M. Fragrance Material Review on Cinnamaldehyde. *Food and Chemical Toxicology*. Elsevier Ltd 2005, pp 867–923. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.09.014>.
- (5) Khoyratty, S.; Kodja, H.; Verpoorte, R. Vanilla Flavor Production Methods: A Review. *Industrial Crops and Products*. Elsevier B.V. December 1, 2018, pp 433–442. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.09.028>.
- (6) Khoyratty, S.; Kodja, H.; Verpoorte, R. Vanilla Flavor Production Methods: A Review. *Industrial Crops and Products*. Elsevier B.V. December 1, 2018, pp 433–442. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.09.028>.
- (7) Sinha, A. K.; Sharma, U. K.; Sharma, N. A Comprehensive Review on Vanilla Flavor: Extraction, Isolation and Quantification of Vanillin and Others Constituents. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. June 2008, pp 299–326. <https://doi.org/10.1080/09687630701539350>.
- (8) Anubhav P.S. Narula. *The Search for New Fragrance Ingredients*; 2002.
- (9) J. Handley, D. B. Allergic Contact Dermatitis from the Synthetic Fragrances Lyrall and Acetyl Cedrene in Separate Underarm Deodorant Preparations. *Contact Dermatitis* **1994**, *31* (5), 288–290. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1994.tb02020.x>.
- (10) Johansen, J. D.; Frosch, P. J.; Svedman, C.; Andersen, K. E.; Bruze, M.; Pirker, C.; Menné, T. *Hydroxyisohexyl 3-Cyclohexene Carboxaldehyde-Known as Lyrall Ô: Quantitative Aspects and Risk Assessment of an Important Fragrance Allergen*. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2003.00126.x>.

- (11) Cabeza, M.; Gutiérrez, E.; Miranda, R.; Heuze, I.; Bratoeff, E.; Flores, G.; Ramírez, E. *Androgenic and Anti-Androgenic Effects of Progesterone Derivatives with Different Halogens as Substituents at the C-6 Position*; 1999.
- (12) Kingo, A.; Homma, O.; José, A.; Amorim De Menezes, E.; Bandeira De Matos, G. Cultivo de Baunilha: Uma Alternativa Para a Agricultura Familiar Na Amazônia. **2006**.
- (13) James Burton. *The Leading Countries In Vanilla Production In The World*. <https://www.worldatlas.com/articles/the-leading-countries-in-vanilla-production-in-the-world.html>.
- (14) Ciriminna, R.; Fidalgo, A.; Meneguzzo, F.; Parrino, F.; Ilharco, L. M.; Pagliaro, M. Vanillin: The Case for Greener Production Driven by Sustainability Megatrend. *ChemistryOpen*. Wiley-VCH Verlag June 1, 2019, pp 660–667. <https://doi.org/10.1002/open.201900083>.
- (15) Linares, V.; Adams, M. J.; Cradic, M. S.; Finkelstein, I.; Lipschits, O.; Martin, M. A. S.; Neumann, R.; Stockhammer, P. W.; Gadot, Y. First Evidence for Vanillin in the Old World: Its Use as Mortuary Offering in Middle Bronze Canaan. *J Archaeol Sci Rep* **2019**, 25, 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.jasrep.2019.03.034>.
- (16) Sheldon, R. A. Atom Efficiency and Catalysis in Organic Synthesis. *Pure Applied Chemistry* **2000**, 72 (7), 1233–1246. <https://doi.org/10.1351/pac200072071233>.
- (17) Bekkum, R. A. S. and H. van. *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*, 1st ed.; Sons, J. W. & Ed.; Wiley-VCH: New York, 2001.
- (18) TAN, Cheng-xia; ZHANG, Q. Synthesis and Characterization of Fungicide Tebuconazole. *Journal of Chemical Engineering of Chinese Universities* **2007**, 6 (21), 1030.
- (19) Surrey, A. R.; Webb, W. G.; Gesler, R. M. Central Nervous System Depressants. The Preparation of Some 2-Aryl-4-Metathiazanones. *J Am Chem Soc* **1958**, 80 (13), 3469–3471. <https://doi.org/10.1021/ja01546a065>.
- (20) Guicherit, O. M.; Rubin, L. United States Patent Classifications , Primary Examiner Deepak Rao. US0091 73869B2, 2015.
- (21) Beutler, U.; Fuenfschilling, P. C.; Steinkemper, A. An Improved Manufacturing Process for the Antimalaria Drug Coartem. Part II. *Org Process Res Dev* **2007**, 11 (3), 341–345. <https://doi.org/10.1021/op060244p>.

- (22) Vardanyan, R. S.; Hruby, V. J. 5 - Anxiolytics (Tranquilizers). In *Synthesis of Essential Drugs*; Vardanyan, R. S., Hruby, V. J., Eds.; Elsevier, 2006; pp 69–82. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52166-8.50005-4>.
- (23) Zhou, W.; Chen, L.; Xie, J.; Au, C.; Yin, S. RSC Advances through Liquid-Phase Oxidation of p -Chlorotoluene. *RSC Adv* **2015**, *5* (5), 74162–74169. <https://doi.org/10.1039/C5RA16206H>.
- (24) Wood, L. *Development and Market of Para-chlorobenzaldehyde Industry in China 2016-2021 - Research and Markets*. Research and Markets. <https://www.businesswire.com/news/home/20160728005634/en/Development-and-Market-of-Para-chlorobenzaldehyde-Industry-in-China-2016-2021---Research-and-Markets>.
- (25) Borthakur, R.; Asthana, M.; Saha, M.; Kumar, A.; Pal, A. K. An Efficient Oxidation of Alcohols Using a New Trinuclear Copper Complex as a Reusable Catalyst under Solvent Free Conditions. *RSC Adv* **2014**, *4* (41), 21638–21643. <https://doi.org/10.1039/c4ra01275e>.
- (26) Agarwal, S.; Tiwari, H. P.; Sharma, J. P. Pyridinium Chlorochromate: An Improved Method for Its Synthesis and Use of Anhydrous Acetic Acid as Catalyst for Oxidation Reactions. *Tetrahedron* **1990**, *46* (12), 4417–4420. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)86776-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)86776-4).
- (27) Shaabani, A.; Mirzaei, P.; Lee, D. G. The Beneficial Effect of Manganese Dioxide on the Oxidation of Organic Compounds by Potassium Permanganate. *Catal Letters* **2004**, *97* (3/4), 119–123. <https://doi.org/10.1023/b:catl.0000038572.73523.bd>.
- (28) Liautard, V.; Birepinte, M.; Bettoli, C.; Pucheault, M. Mg-Catalyzed Oppenauer Oxidation—Application to the Flow Synthesis of a Natural Pheromone. *Catalysts* **2018**, *8* (11), 529. <https://doi.org/10.3390/catal8110529>.
- (29) M. Heravi, M.; Fazeli, A.; Faghihi, Z. Recent Advances in Application of Pyridinium Chlorochromate (PCC) in Organic Synthesis. *Curr Org Synth* **2015**, *13* (2), 220–254. <https://doi.org/10.2174/1570179412666150402220923>.
- (30) Gabriel Tojo and Marcos Fernández. *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice*, 1st ed.; Tojo, G., Ed.; New York, 2006. <https://doi.org/10.1055/sos-sd-007-00718>.

- (31) Luzzio, F. A. The Oxidation of Alcohols by Modified Oxochromium(VI)–Amine Reagents; Sons, J. W. &, Ed.; Leo A Paquette: Louisville, 2004; pp 2–17. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or053.01>.
- (32) Dess, D. B.; Martin, J. C. Readily Accessible 12-I-51 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones. *Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48* (22), 4155–4156. <https://doi.org/10.1021/jo00170a070>.
- (33) Barrett, A. G. M.; Hamprecht, D.; Ohkubo, M. Dess–Martin Periodinane Oxidation of Alcohols in the Presence of Stabilized Phosphorus Ylides: A Convenient Method for the Homologation of Alcohols via Unstable Aldehydes. *J Org Chem* **2002**, *62* (26), 9376–9378. <https://doi.org/10.1021/jo971569u>.
- (34) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Venkat Narsaiah, A. Recyclable 2nd Generation Ionic Liquids as Green Solvents for the Oxidation of Alcohols with Hypervalent Iodine Reagents. *Tetrahedron* **2004**, *60* (9), 2131–2135. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.12.056>.
- (35) Tsuchiya, D.; Moriyama, K.; Togo, H. Swern Oxidation of Alcohols with Ion-Supported Methyl Sulfoxide and Oxalyl Chloride. *Synlett* **2011**, No. 18, 2701–2704. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1289552>.
- (36) Harper, J. B. P. and D. J. Hazard and Process Studies Group ICI Colours & Fine Chemicals. *Chemical & Engineering News* **1990**, *68* (29), 41–45. <https://doi.org/10.1021/cen-v068n029.p002>.
- (37) Stevenson, P. J.; Treacy, A. B.; Nieuwenhuyzen, M. Preparation of Dess – Martin Periodinane — the Role of the Morphology of 1-Hydroxy-1, 2-Benziodoxol-3 (1 H)-One 1-Oxide Precursor. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1997**, *3* (3), 589–591. <https://doi.org/10.1039/A605253C>.
- (38) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. Acceleration of the Dess-Martin Oxidation by Water. *Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59* (24), 7549–7552. <https://doi.org/10.1021/jo00103a067>.
- (39) Aldrich, S. & M. *Dess-Martin periodinane*. <https://www.sigmaaldrich.com/BR/en/product/aldrich/274623?context=product> (accessed 2021-10-25).
- (40) Crich, D.; Neelamkavil, S. The Fluorous Swern and Corey-Kim Reactions: Scope and Mechanism. *Tetrahedron* **2002**, *58* (20), 3865–3870. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00207-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00207-7).

- (41) Zorzaneli, B. C.; Muri, E. M. F. Green Oxidation of Alcohols. *Revista Virtual de Química* **2015**, *7* (2), 663–683. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150029>.
- (42) Stefels, J.; Steinke, Æ. M.; Turner, S.; Malin, Æ. G.; Belviso, Æ. S. Environmental Constraints on the Production and Removal of the Climatically Active Gas Dimethylsulphide (DMS) and Implications for Ecosystem Modelling. *Biogeochemistry* (2007) **2007**, *83*, 245–275. <https://doi.org/10.1007/s10533-007-9091-5>.
- (43) Silva, T. F. S.; Martins, L. M. D. R. S. Recent Advances in Copper Catalyzed Alcohol Oxidation in Homogeneous Medium. *Molecules* **2020**, *25* (748), 1–15. <https://doi.org/10.3390/molecules25030748>.
- (44) Backvall, J.-E. *Modern Oxidation Methods*, 2nd ed.; Backvall, J.-E., Ed.; Weinheim, 2010. <https://doi.org/10.1002/9783527632039.ch1>.
- (45) Cardona, F. *Transition Metal Catalysis in Aerobic Alcohol Oxidation*, GLD.; Francesca Cardona, C. P., Ed.; Royal Society of Chemistry: UK, 2014. <https://doi.org/10.1039/9781782621652>.
- (46) Ciriminna, R.; Pagliaro, M. Industrial Oxidations with Organocatalyst TEMPO and Its Derivatives. *Org Process Res Dev* **2010**, *14* (1), 245–251. <https://doi.org/10.1021/op900059x>.
- (47) Stahl, S.; Hoover, J.; Ryland, B. Mechanism of Copper(I)/TEMPO-Catalyzed Aerobic Alcohol Oxidation. *J Am Chem Soc* **2013**, *135* (I), 2357–2367. <https://doi.org/10.1021/ja3117203>.
- (48) Banert, K.; Fink, K.; Hagedorn, M.; Richter, F. Synthesis of Triacetoneamine N-Alkyl Derivatives Reinvestigated Klaus. *ARKIVOC* **2012**, *2012* (3), 379–390. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0013.327>.
- (49) Simon, R.; Cottet, F.; Schlosser, M. A Large-Scale Low-Cost Access to the Lithium 2,2,6,6-Tetramethylpiperidide Precursor. *PRACTICAL SYNTHETIC PROCEDURES* **2004**, *6*, 1028–1029. <https://doi.org/10.1055/s-2004-834856>.
- (50) Ciriminna, R.; Pagliaro, M. Industrial Oxidations with Organocatalyst TEMPO and Its Derivatives. *Org Process Res Dev* **2010**, *14* (1), 245–251. <https://doi.org/10.1021/op900059x>.
- (51) Montanari, F.; Quici, S. A Review: 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-Oxyl. *Synlett* **1990**, *3* (2), 533.

- (52) Souza, M. V. N. de. Utilização Do Tempo (n-Oxil-2,2,6,6-Tetrametilpiperidina) Na Oxidação de Álcoois Primários e Secundários. *Quim Nova* **2004**, 27 (2), 287–292. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422004000200019>.
- (53) Amorati, R.; Pedulli, F.; Pratt, A.; Valgimigli, L. TEMPO Reacts with Oxygen-Centered Radicals under Acidic Conditions w. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5139–5141. <https://doi.org/10.1039/c0cc00547a>.
- (54) Tojo, G.; Fernandez, M. I. TEMPO-Mediated Oxidations; Springer, 2007; p 116.
- (55) Lahtinen, P.; Korpi, H.; Haavisto, E.; Leskela, M.; Repo, T. Parallel Screening of Homogeneous Copper Catalysts for the Oxidation of Benzylic Alcohols with Molecular Oxygen in Aqueous Solutions. *J Comb Chem* **2004**, 6 (6), 967–973. <https://doi.org/10.1021/cc0499136>.
- (56) Georges, M. K.; Veregin, R. P. N.; Kazmaier, P. M.; Hamer, G. K. Narrow Molecular Weight Resins by a Free-Radical Polymerization Process. *Macromolecules* **1993**, 26 (11), 2987–2988. <https://doi.org/10.1021/ma00063a054>.
- (57) Article, E.; John, P. C. S.; Paton, R. S. A Quantitative Metric for Organic Radical Stability and Persistence Using Thermodynamic and Kinetic Features. *Chem Sci* **2021**, 12 (39), 13158–13166. <https://doi.org/10.1039/d1sc02770k>.
- (58) Y. Gao, S. Yang, W. Xiao, J. N. and X. H. Radical Chemistry of Nitrosoarenes: Concepts, Synthetic Applications and Directions Received. *Chem. Commun.* **2020**, 56 (89), 13719–13730. <https://doi.org/10.1039/D0CC06023B>.
- (59) Bowman, D. F.; Brokenshire, J. L.; Gillan, T.; Ingold, K. U. Kinetic Applications of Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy. II. Self-Reactions of N-Alkyl Nitroxides and N-Phenyl Nitroxide. *J Am Chem Soc* **1971**, 93 (24), 6551–6555. <https://doi.org/10.1021/ja00753a037>.
- (60) Amar, M.; Bar, S.; Iron, M. A.; Toledo, H.; Tumanskii, B.; Shimon, L. J. W.; Botoshansky, M.; Fridman, N.; Szpilman, A. M. Design Concept for Alpha-Hydrogen-Substituted Nitroxides. *Nat Commun* **2015**, 6 (1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/ncomms7070>.
- (61) Cella, J. A.; Kelley, J. A.; Kenehan, E. F. Nitroxide-Catalyzed Oxidation of Alcohols Using m-Chloroperbenzoic Acid. A New Method. *Journal of Organic Chemistry* **1975**, 40 (12), 1860–1862. <https://doi.org/10.1021/jo00900a049>.

- (62) Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortés, D. A. Mechanism of the Oxidation of Alcohols by 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine Nitrosonium Cation. *Tetrahedron Lett* **1986**, 27 (10), 1119–1122. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)84193-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)84193-3).
- (63) Arjan E. J. de Nooy, Arie C. Besemer, H. van B. On the Use of Stable Organic Nitroxyl Radicals for the Oxidation of Primary and Secondary Alcohols. *Synthesis (Stuttg)* **1996**, 5 (10), 1153–1176. <https://doi.org/10.1055/s-1996-4369>.
- (64) Bobbitt, Z. M. and J. M. Organic Oxoammonium Salts. A New Convenient Method for the Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones. *Journal of Organic Chemistry* **1991**, 56 (18), 6110–6114. <https://doi.org/10.1055/sos-sd-026-00047>.
- (65) Anelli, P. L.; Montanari, F.; Quici, S. A General Synthetic Method for the Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes: (S)-(+)-2-Methylbutanal. *Organic Syntheses* **2003**, 69 (8), 212–212. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.069.0212>.
- (66) Reddy, S. R.; Stella, S.; Chadha, A. Simplified Procedure for TEMPO- Catalyzed Oxidation: Selective Oxidation of Alcohols, α -Hydroxy Esters, and Amides Using TEMPO and Calcium Hypochlorite. *Synth Commun* **2012**, 42 (23), 3493–3503. <https://doi.org/10.1080/00397911.2011.584650>.
- (67) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. A Versatile and Highly Selective Hypervalent Iodine (III)/2,2,6,6-Tetramethyl-1-Piperidinyloxy-Mediated Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds. *J Org Chem* **2002**, 62 (20), 6974–6977. <https://doi.org/10.1021/jo971046m>.
- (68) Clarke, T. G.; Hampson, N. A.; Lee, J. B.; Morley, J. R.; Scanlon, B. Oxidations Involving Silver. II. The Oxidation of Alcohols and Aldehydes with Silver(II) Picolinate. *Can J Chem* **2006**, 47 (10), 1649–1654. <https://doi.org/10.1139/v69-271>.
- (69) Straub, T. S. A Mild and Convenient Oxidation of Alcohols: Benzoin to Benzil and Borneol to Camphor. *J Chem Educ* **1991**, 68 (12), 1048–1049. <https://doi.org/10.1021/ed068p1048>.
- (70) Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschäen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids with Sodium Chlorite Catalyzed by TEMPO and Bleach. *Journal of Organic Chemistry* **1999**, 64 (7), 2564–2566. <https://doi.org/10.1021/jo982143y>.
- (71) Luca, L. De; Giacomelli, G.; Masala, S.; Porcheddu, A.; Chimica, D. Trichloroisocyanuric / TEMPO Oxidation of Alcohols under Mild Conditions : A

- Close Investigation. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (13), 4999–5001. <https://doi.org/10.1021/jo034276b>.
- (72) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. A Very Mild and Chemoselective Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds. *ChemInform* **2001**, 33 (4), no. no. <https://doi.org/10.1002/chin.200204060>.
- (73) Gaspa, A. S.; Carraro, M.; Pisano, L.; Vera, L.; Luca, G. De. Trichloroisocyanuric Acid: A Versatile and Efficient Chlorinating and Oxidizing Reagent. *European J Org Chem* **2019**, 16 (22), 3544–3552. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900449>.
- (74) Hossain, M. M.; Shyu, S. G. Efficient and Selective Aerobic Alcohol Oxidation Catalyzed by Copper(II)/2,2,6,6,-Tetramethylpiperidine-1-Oxyl at Room Temperature. *Adv Synth Catal* **2010**, 352 (17), 3061–3068. <https://doi.org/10.1002/adsc.201000290>.
- (75) Shimizu, H.; Onitsuka, S.; Egami, H.; Katsuki, T. Ruthenium (Salen) - Catalyzed Aerobic Oxidative Desymmetrization of Meso-Diols and Its Kinetics. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (3), 5396–5413. <https://doi.org/10.1021/ja047608i>.
- (76) Esteruelas, M. A.; Bregon, T. G.; Herrero, J.; Oliván, M. Osmium-Catalyzed Oxidation of Primary Alcohols with Molecular Oxygen. *Organometallics* **2011**, 30 (23), 6402–6407. <https://doi.org/10.1021/om200684m>.
- (77) Carabineiro, S. A. C. Supported Gold Nanoparticles as Catalysts for the Oxidation of Alcohols and Alkanes. *Front Chem* **2019**, 7 (11), 702. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00702>.
- (78) Velusamy, S.; Punniyamurthy, T. Novel Vanadium-Catalyzed Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones under Atmospheric Oxygen. *Org. Lett* **2004**, 6 (2), 217–219. <https://doi.org/10.1021/ol036166x>.
- (79) Wilde, C. A.; Ryabenkova, Y.; Firth, I. M.; Pratt, L.; Railton, J.; Bravo-sanchez, M.; Sano, N.; Cumpson, P. J.; Coates, P. D.; Liu, X.; Conte, M. Applied Catalysis A , General Novel Rhodium on Carbon Catalysts for the Oxidation of Benzyl Alcohol to Benzaldehyde : A Study of the Modi Fi Cation of Metal / Support Interactions by Acid Pre-Treatments. *Appl Catal A Gen* **2019**, 570 (8), 271–282. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2018.11.006>.
- (80) Brackman, W.; Gaasbeek, C. J. Radicals of the R₂NO' Type as Catalysts for the Oxidation of Methanol by Cupric Complexes and as Promoters for Various

- Oxidations Catalysed by Copper. *Studies in homogeneous catalysis* **1966**, 85 (3), 221–241. <https://doi.org/10.1002/recl.19660850302>.
- (81) Jallabert, C.; Riviere, H. Activation de l'oxygene Mxeculaire Par Des Sels de Cuivre Mjnovalent : D'alcools En Aldehydes Par Le Systeme. *Tetrahedron Lett* **1977**, No. 14, 1215–1218.
- (82) Jallabert, C.; Riviere, H. The Dehydrogenation of Alcohols to the Corresponding Carbonyl Compounds by CuCl/O₂/Ligand. *Tetrahedron* **1980**, 36, 1191–1194. <https://doi.org/0040-4020/80/0501-1191/502.00/0>.
- (83) Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortés, D. A.; Chou, C. S. Oxidation of Alcohols to Aldehydes with Oxygen and Cupric Ion, Mediated by Nitrosonium Ion. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106 (11), 3374–3376.
- (84) Gamez, P.; Arends, I. W. C. E.; Reedijk, J.; Sheldon, R. A. Copper(II)-Catalysed Aerobic Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes. *Chemical Communications* **2003**, 3 (19), 2414–2415. <https://doi.org/10.1039/b308668b>.
- (85) Istvan E. Marko, Paul R. Giles, Masao Tsukazaki, Stephen M. Brown, C. J. U. Copper-Catalyzed Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: An Efficient , Aerobic Alternative. *Science (1979)* **1996**, 274 (5295), 2044–2046. <https://doi.org/10.1126/science.274.5295.2044>.
- (86) Nishimura, T.; Kakiuchi, N.; Inoue, M.; Uemura, S. Palladium (II) -Supported Hydrotalcite as a Catalyst for Selective Oxidation of Alcohols Using Molecular Oxygen Palladium (II) -Supported Hydrotalcite Acts as a Reusable Catalyst for the Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones in the Presence o. *Chem. Commun.* **2000**, No. 14, 1245–1246. <https://doi.org/10.1039/b002447n>.
- (87) Mueller, J. A.; Sigman, M. S. Mechanistic Investigations of the Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidative Kinetic Resolution of Secondary Alcohols Using. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (7), 7005–7013. <https://doi.org/10.1021/ja034262n>.
- (88) Marino-gonza, A.; Mairata, A.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. Efficient and Selective Aerobic Oxidation of Alcohols into Aldehydes and Ketones Using Ruthenium-TEMPO as the Catalytic System. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (23), 6826–6833. <https://doi.org/10.1021/ja0103804>.
- (89) Dijkman, A.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. Cu (II) -Nitroxyl Radicals as Catalytic Galactose Oxidase Mimics. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1 (18), 3232–3237.

- (90) Kim, S.; Kim, Y.; Jin, H.; Park, M. H.; Kim, Y.; Lee, K. M.; Kim, M. Europium-Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols to Aldehydes/Ketones and Photoluminescence Tracking. *Adv Synth Catal* **2019**, *361* (6), 1259–1264. <https://doi.org/10.1002/adsc.201801499>.
- (91) Gamez, P.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A.; Reedijk, J. Room Temperature Aerobic Copper-Catalysed Selective Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes. *Adv Synth Catal* **2004**, *346* (7), 805–811. <https://doi.org/10.1002/adsc.200404063>.
- (92) Mccann, S. D.; Stahl, S. S. Mechanism of Copper/Azodicarboxylate-Catalyzed Aerobic Alcohol Oxidation: Evidence for Uncooperative Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (1), 199–206. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b09940>.
- (93) Hoover, J. M.; Steves, J. E.; Stahl, S. S. Copper (I)/ TEMPO-Catalyzed Aerobic Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes with Ambient Air. *Nat Protoc* **2012**, *7* (6), 1161–1166. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.057>.
- (94) Markó, I. E.; Gautier, A.; Dumeunier, R.; Doda, K.; Philippart, F.; Brown, S. M.; Urch, C. J. Efficient, Copper-Catalyzed, Aerobic Oxidation of Primary Alcohols. *Angew. Chem.* **2004**, *43* (12), 1588–1591. <https://doi.org/10.1002/anie.200353458>.
- (95) Liu, Z.; Shen, Z.; Zhang, N.; Zhong, W.; Liu, X. Aerobic Oxidation of Alcohols Catalysed by Cu(I)/NMI/TEMPO System and Its Mechanistic Insights. *Catal Letters* **2018**, *148* (9), 2709–2718. <https://doi.org/10.1007/s10562-018-2485-2>.
- (96) Porcheddu, A.; Colacino, E.; Cravotto, G.; Delogu, F.; De Luca, L. Mechanically Induced Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones in Ambient Air: Revisiting TEMPO-Assisted Oxidations. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2017**, *13*, 2049–2055. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.202>.
- (97) Arregui, L.; Ayala, M.; Gil, X. G.; Soto, G. G.; Eduardo, C.; Luna, H.; Santos, M. H. D. L.; Levin, L.; Domínguez, A. R.; Martínez, D. R.; Saparrat, M. C. N.; Roldán, M. A. T.; Cruz, N. A. V. Laccases : Structure , Function , and Potential Application in Water Bioremediation. *Microb Cell Fact* **2019**, *18* (200), 1–33. <https://doi.org/10.1186/s12934-019-1248-0>.
- (98) Sousa, A. C.; Martins, L. O.; Robalo, M. P. Review: Laccases : Versatile Biocatalysts for the Synthesis of Heterocyclic Cores. *Molecules* **2021**, *26* (12), 1–26.

- (99) Baldrian, P. Fungal Laccases-Occurrence and Properties. *FEMS Microbiol Rev* **2006**, *30* (2), 215–242. <https://doi.org/10.1111/j.1574-4976.2005.00010.x>.
- (100) Shleev, S.; Persson, P.; Shumakovich, G.; Mazhugo, Y.; Yaropolov, A.; Ruzgas, T.; Gorton, L. Interaction of Fungal Laccases and Laccase-Mediator Systems with Lignin. *Enzyme Microb Technol* **2006**, *39* (4), 841–847. <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2006.01.010>.
- (101) Morales-álvarez, E. D.; Rivera-hoyos, C. M.; Alvarez, E. D. M.-; Pedroza-rodr, A. M.; Azquez, I. Review: Fungal Laccases. *British Mycological Society* **2013**, *27* (3–4), 67–82. <https://doi.org/10.1016/j.fbr.2013.07.001>.
- (102) Vinicius, I.; Otero, R.; Ferro, M.; Jr, M. B.; Ferreira, H.; Sette, L. D. De Novo Transcriptome Assembly : A New Laccase Multigene Family from the Marine - Derived Basidiomycete *Peniophora* Sp . CBMAI 1063. *AMB Express* **2017**, *7* (222), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13568-017-0526-7>.
- (103) Rivera-Hoyos, C. M.; Morales-Álvarez, E. D.; Poutou-Piñales, R. A.; Pedroza-Rodríguez, A. M.; Rodríguez-Vázquez, R.; Delgado-Boada, J. M. Fungal Laccases. *Fungal Biol Rev* **2013**, *27* (3–4), 67–82. <https://doi.org/10.1016/j.fbr.2013.07.001>.
- (104) Fabbrini, M.; Galli, C.; Gentili, P.; Macchitella, D. An Oxidation of Alcohols by Oxygen with the Enzyme Laccase and Mediation by TEMPO. *Tetrahedron Lett* **2001**, *42* (43), 7551–7553. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01463-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01463-0).
- (105) Bassanini, I.; Ferrandi, E. E.; Riva, S.; Monti, D. Biocatalysis with Laccases : An Updated Overview. *Catalysts* **2021**, *11* (26), 1–30. <https://doi.org/10.3390/catal11010026>.
- (106) Barilli, A.; Belinghieri, F.; Passarella, D.; Lesma, G.; Riva, S.; Silvani, A.; Danieli, B. Enzyme Assisted Enantioselective Synthesis of the Alkaloid. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15* (18), 2921–2925. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.06.056>.
- (107) Zhou, H.; Li, J.; Sun, F.; Wang, F.; Li, M.; Dong, Y.; Fan, H. A Review on Recent Advances in Aloperine Research : Pharmacological Activities and Underlying Biological Mechanisms. *Frontiers in Pharmacology* **2020**, *11* (1), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.538137>.
- (108) Constantin, M.; Conrad, J.; Beifuss, U. An Unprecedented Oxidative Trimerization of Sesamol Catalyzed by Laccases. *Tetrahedron Lett* **2012**, *53* (26), 3254–3258. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.04.056>.

- (109) Sheldon, R. A.; Sheldon, R. Green Solvents for Sustainable Organic Synthesis: State of the Art. *Green Chemistry* **2005**, *7* (5), 267–278. <https://doi.org/10.1039/b418069k>.
- (110) Shyu, M. H. and S.-G. Efficient and Selective Aerobic Alcohol Oxidation Catalyzed. *Adv. Synth. Catal* **2010**, *352* (17), 3061 – 3068. <https://doi.org/10.1002/adsc.201000290>.
- (111) Quaranta, M.; Murkovic, M.; Klimant, I. A New Method to Measure Oxygen Solubility in Organic Solvents through Optical Oxygen Sensing. *Analyst* **2013**, *138* (21), 6243–6245. <https://doi.org/10.1039/c3an36782g>.
- (112) Likhtenshtein, G. I. *Nitroxides Brief History, Fundamentals, and Recent Developments*, 1st ed.; Chennupati Jagadish Hull, R. Y. K., Ed.; Springer Nature Switzerland AG: Cham, Switzerland, 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-34822-9>.
- (113) Welton, C. R. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4th editio.; Welton, C. R., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2010. <https://doi.org/10.1002/9783527632220>.
- (114) Peterson, J. P.; Winter, A. H. Solvent Effects on the Stability and Delocalization of Aryl Dicyanomethyl Radicals: The Captodative Effect Revisited. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (32), 12901–12906. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b06576>.
- (115) Hu, Z.; Kerton, F. M. Room Temperature Aerobic Oxidation of Alcohols Using CuBr₂ with TEMPO and a Tetradentate Polymer Based Pyridyl-Imine Ligand. *Appl Catal A Gen* **2012**, *413–414*, 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2011.11.024>.
- (116) Qiu, J.; Matyjaszewski, K.; Thouin, L.; Amatore, C. Cyclic Voltammetric Studies of Copper Complexes Catalyzing Atom Transfer Radical Polymerization. *Macromol Chem Phys* **2000**, *201* (14), 1625–1631. [https://doi.org/10.1002/1521-3935\(20000901\)201:14<1625::AID-MACP1625>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1521-3935(20000901)201:14<1625::AID-MACP1625>3.0.CO;2-9).
- (117) Giraud, F.; Loge, C.; Pagniez, F.; Crepin, D.; Barres, S.; Picot, C.; Le Pape, P.; Le Borgne, M. Design, Synthesis and Evaluation of 3-(Imidazol-1-ylmethyl)Indoles as Antileishmanial Agents. Part II. *J Enzyme Inhib Med Chem* **2009**, *24* (5), 1067–1075. <https://doi.org/10.1080/14756360802610795>.
- (118) Rai, V. K.; Mahata, S.; Bhardiya, S. R.; Shukla, P.; Rai, A.; Singh, M. A Novel Carbocatalytic Hydride Transfer Strategy for Efficient Reduction of Structurally

- Different Aldehydes and Ketones in Water. *Tetrahedron Lett* **2019**, *60* (7), 524–529. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.01.019>.
- (119) Michael Britten-Kelly, B. J. W. Michael Additions to Alkyl Substituted Divinyl Ketones. *Synthesis (Stuttg)* **1980**, *8* (20), 27–29.
- (120) Cannillo, A.; Norsikian, S.; Retailleau, P.; Dau, M. E. T. H.; Iorga, B. I.; Beau, J. M. Fast Synthesis of Complex Enantiopure Heterocyclic Scaffolds by a Tandem Sequence of Simple Transformations on α -Hydroxyaldehydes. *Chemistry - A European Journal* **2013**, *19* (28), 9127–9131. <https://doi.org/10.1002/chem.201301712>.
- (121) Chen, W.; Viljoen, A. M. Geraniol — A Review of a Commercially Important Fragrance Material. *South African Journal of Botany* **2010**, *76* (4), 643–651. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2010.05.008>.
- (122) Zeng, S.; Kapur, A.; Patankar, M. S.; Xiong, M. P. Formulation, Characterization, and Antitumor Properties of Trans- and Cis-Citral in the 4T1 Breast Cancer Xenograft Mouse Model. *Pharm Res* **2015**, *32* (8), 2548–2558. <https://doi.org/10.1007/s11095-015-1643-0>.
- (123) Christian, M. L.; National, I.; Gryn, G.; Coote, M. L.; Barker, P. J. Oxidation of 4-Substituted TEMPO Derivatives Reveals Modifications at The. *Org Biomol Chem* **2011**, *9* (13), 7936–7947. <https://doi.org/10.1039/c1ob05037k>.
- (124) Esmaeili, A.; Tavassoli, A. Microbial Transformation of Citral by *Penicillium* Sp. *Acta Biochim Pol* **2010**, *57* (3), 265–268.
- (125) Sheldon, R. A. Fundamentals of Green Chemistry: Efficiency in Reaction Design. *Chem Soc Rev* **2012**, *41* (4), 1437–1451. <https://doi.org/10.1039/c1cs15219j>.
- (126) Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, A.; Stefaniak, M. Green Chemistry Tools to Influence a Medicinal Chemistry and Research Chemistry Based Organisation. **2008**, *10* (1), 31–36. <https://doi.org/10.1039/b711717e>.
- (127) Kozuch, S.; Martin, J. M. L. “Turning Over” De Finitions in Catalytic Cycles. *ACS Catal* **2012**, *3* (2), 2787–2794. <https://doi.org/10.1021/cs3005264> |.
- (128) Rothenberg, G. *Catalysis: Concepts and Green Applications*, first.; John Wiley & Sons: Amsterdam, 2008.

- (129) Jiang, N.; Ragauskas, A. J. Copper-Catalyzed Highly Efficient Aerobic Oxidation of Alcohols under Ambient Conditions. *ChemSusChem* **2008**, *1* (10), 823–825. <https://doi.org/10.1002/cssc.200800144>.
- (130) Jiang, J.; Du, J.; Wang, Z.; Zhang, Z.; Xu, X.; Zheng, G.; Ji, Y. Practical Cu (OAc)₂ / TEMPO-Catalyzed Selective Aerobic Alcohol Oxidation under Ambient Conditions in Aqueous Acetonitrile. *Tetrahedron Lett* **2014**, *55* (10), 1677–1681. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.09.050>.
- (131) Wang, L.; Bie, Z.; Shang, S.; Li, G.; Niu, J.; Gao, S. Cu-Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols with a Multi-Functional NMI-TEMPO. *Chemistry Select* **2018**, *3* (12), 3386–3390. <https://doi.org/10.1002/slct.201800398>.
- (132) Bailey, W. F.; Bobbitt, J. M.; Wiberg, K. B. Mechanism of the Oxidation of Alcohols by Oxoammonium Cations. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (12), 4504–4509. <https://doi.org/10.1021/jo0704614>.
- (133) Figiel, P. J.; Sibaouih, A.; Ahmad, J. U.; Nieger, M.; Räsänen, M. T.; Leskelä, M.; Repo, T. Aerobic Oxidation of Benzylic Alcohols in Water by 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-Oxyl(TEMPO)/Copper(II) 2-N-Arylpyrrolecarbaldimino Complexes. *Adv Synth Catal* **2009**, *351* (16), 2625–2632. <https://doi.org/10.1002/adsc.200900478>.
- (134) Fernández, G. T. and M. *Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids: A Guide to Current Common Practice*; 2007.
- (135) Hu, Z.; Kerton, F. M. Applied Catalysis A : General Room Temperature Aerobic Oxidation of Alcohols Using CuBr₂ with TEMPO and a Tetradentate Polymer Based Pyridyl-Imine Ligand. *Appl Catal A Gen* **2012**, *413*, 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2011.11.024>.
- (136) Univeriiti, T.; Hill, C.; Carolina, J.; Estes, E. V. A. D. X. O. N.; Estes, W. E.; Fj, W. E.; Hodgson, D. J. Molecular Structure of Bis[Dichloro(N,N,N',N'-Tetramethylenediamine)copper(II)], [Cu(Tmen)Cl₂]₂. *Inorg Chem* **1974**, *14* (1), 5–8. <https://doi.org/10.1021/ic50143a021>.
- (137) Bertini, I.; Mani, F. Metal Complexes of N,N,N',N'-Tetramethylated Diamines. 11.' Copper(II) and Iron(II) Complexes. *Inorg Chem* **1967**, *6* (11), 2032–2035. <https://doi.org/10.1021/ic50057a022>.
- (138) Silva, E. D.; Alves, A. L.; Chagas, R. C. R.; F, A.; Villar, P.; Princival, J. L. Homogeneous CuCl₂/ TMEDA/TEMPO-Catalyzed Chemoselective Base- and Halogen- Free Aerobic Oxidation of Primary Alcohols in Mild Conditions.

- Applied Catalysis A, General* **2021**, *623*, 118289.
<https://doi.org/10.1016/j.apcata.2021.118289>.
- (139) Ahmad, J. U.; Räisänen, M. T.; Kemell, M.; Heikkilä, M. J.; Leskelä, M.; Repo, T. Facile Open Air Oxidation of Benzylic Alcohols in Distilled Water by in Situ Made Copper (II) Complexes. *Appl Catal A Gen* **2012**, *449*, 153–162.
<https://doi.org/10.1016/j.apcata.2012.09.019>.
- (140) Yang, L.; Liu, W.; Mei, H.; Zhang, Y.; Yu, X.; Xu, Y.; Li, H.; Huang, J.; Zhao, Z. Synthesis and Biological Evaluation of Pentanedioic Acid Derivatives as Farnesyltransferase Inhibitors. *Medchemcomm* **2015**, *6* (5), 671–676.
<https://doi.org/10.1039/c4md00498a>.
- (141) Wu, Y.; Hou, J.; Liu, Y.; Zhang, M.; Tung, C.; Wang, Y. Chemoselective Claisen e Schmidt Bis-Substitutional Condensation Catalyzed by an Alkoxy-Bridged Dinuclear Ti (IV) Cluster. *Tetrahedron* **2016**, *72* (12), 1511–1516.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.01.055>.
- (142) Halpani, C. G.; Mishra, S. Lewis Acid Catalyst System for Claisen-Schmidt Reaction under Solvent Free Condition. *Tetrahedron Lett* **2020**, *61* (31), 152175.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152175>.
- (143) Banwell, M. G. Cyclopropyl Compounds as Chemical Building Blocks: Total Syntheses of the Alkaloids (-)-Colchicine, Imerubrine and Grandsirubrine. *Pure and Applied Chemistry* **1996**, *68* (3), 539–542.
<https://doi.org/10.1351/pac199668030539>.
- (144) ARENDS, I. W. C. E.; BRINK, G.-J. TEN; DIJKSMAN, A.; SHELDON, R. A. Green , Catalytic Oxidations of Alcohols. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (9), 774–781. <https://doi.org/10.1021/ar010075n>.
- (145) Sun, W.; Wu, S.; Lu, Y.; Wang, Y.; Cao, Q.; Fang, W. Effective Control of Particle Size and Electron Density of Pd/C and Sn-Pd/C Nanocatalysts for Vanillin Production via Base-Free Oxidation. *ACS Catal* **2020**, *10* (14), 7699–7709. <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c01849>.
- (146) Lahtinen, M.; Heinonen, P.; Oivanen, M.; Karhunen, P.; Kruus, K.; Sipila, J. On the Factors Affecting Product Distribution in Laccase- Catalyzed Oxidation of a Lignin Model Compound Vanillyl Alcohol: Experimental and Computational Evaluation. *Org Biomol Chem* **2013**, *11* (33), 5454–5464.
<https://doi.org/10.1039/c3ob40783g>.

- (147) Saito, K.; Pant, S.; Hearn, M. T. W. Oxidative Polymerization of 2,6-Dimethylphenol in Water Using Bis-Triazacyclononane Copper Catalyst. *J Appl Polym Sci* **2011**, *122* (4), 2174–2180. <https://doi.org/10.1002/app>.
- (148) Phillips, A. M. M. F.; Pombeiro, A.; Kopylovich, M. Recent Advances in Cascade Reactions Initiated by Alcohol Oxidation. *Chem. Cat. Chem.* **2017**, *9* (2), 217–246. <https://doi.org/10.1002/cctc.201601176>.
- (149) Comai, S.; Dall, S.; Grillo, A.; Castagliuolo, I.; Gurung, K.; Innocenti, G. Fitoterapia Essential Oil of *Lindera Neesiana* Fruit: Chemical Analysis and Its Potential Use in Topical Applications. *Fitoterapia* **2010**, *81* (1), 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2009.06.017>.
- (150) Luca, L. De; Porcheddu, A.; Giacomelli, G. A Very Mild and Chemoselective Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds. *Org. Lett.* **2001**, *3* (19), 3041–3043. <https://doi.org/10.1021/ol016501m>.
- (151) Wang, X.; Liu, R.; Jin, Y.; Liang, X. TEMPO/HCl/NaNO₂ Catalyst: A Transition-Metal-Free Approach to Efficient Aerobic Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones under Mild Conditions. *Chemistry - A European Journal* **2008**, *14* (9), 2679–2685. <https://doi.org/10.1002/chem.200701818>.
- (152) Zhang, D.; Hu, X. Recent Advances in Copper-Catalyzed Propargylic Substitution. *Tetrahedron Lett* **2015**, *56* (2), 283–295. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.11.112>.
- (153) Phillips, A. M. F.; Pombeiro, A. J. L.; Kopylovich, M. N. Recent Advances in Cascade Reactions Initiated by Alcohol Oxidation. *Chem. Cat. Chem.* **2017**, *9* (2), 217–246. <https://doi.org/10.1002/cctc.201601176>.
- (154) Kang, Y.; Choi, Y.; Jang, H. Copper-Catalyzed TEMPO Addition to Propargyl Alcohols for the Synthesis of Vinylic Alkoxyamines. *Org Lett* **2014**, *16* (18), 4842–4845. <https://doi.org/10.1021/ol502341f>.
- (155) Díaz-Rodríguez, A.; Lavandera, I.; Kanbak-Aksu, S.; Sheldon, R. A.; Gotor, V.; Gotor-Fernández, V. From Diols to Lactones under Aerobic Conditions Using a Laccase / TEMPO Catalytic System in Aqueous Medium. *Adv Synth Catal* **2012**, *354* (18), 3405–3408. <https://doi.org/10.1002/adsc.201>.
- (156) Tobiszewski, M.; Pena-pereira, F. Environmental Risk-Based Ranking of Solvents Using the Combination of a Multimedia Model and Multi-Criteria Decision Analysis. *Green Chemistry* **2017**, *19* (4), 1034–1042. <https://doi.org/10.1039/c6gc03424a>.

- (157) Kumpulainen, E. T. T.; Koskinen, A. M. P. Catalytic Activity Dependency on Catalyst Components in Aerobic Copper – TEMPO Oxidation. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (41), 10901–10911. <https://doi.org/10.1002/chem.200901245>.
- (158) Liu, X.; Qiu, A.; Sawyer, D. T. The Bis(Bipyridine)Copper(II)-Induced Activation of Dioxxygen for the Catalytic Dehydrogenation of Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (8), 3239–3243. <https://doi.org/10.1021/ja00061a023>.
- (159) Hulce, M.; Marks, D. W. Organic-Solvent-Free Phase-Transfer Oxidation of Alcohols Using Hydrogen Peroxide. *J Chem Educ* **2001**, *78* (1), 66–97. <https://doi.org/10.1021/ed078p66>.
- (160) Ziolkoski, M. Avaliação Do Desempenho de Destiladores Visando a Redução Do Consumo de Água e Energia, UNIVERSIDADE REGIONAL INTEGRADA DO ALTO URUGUAI E DAS MISSÕES, 2010.
- (161) Slot, T. K.; Eisenberg, D.; Noordenne, D. Van; Jungbacker, P.; Rothenberg, G. Cooperative Catalysis for Selective Alcohol Oxidation with Molecular Oxygen. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (35), 12307–12311. <https://doi.org/10.1002/chem.201602964>.
- (162) Ramesh, H.; Mayr, T.; Hobisch, M.; Borisov, S.; Klimant, I.; Woodley, J. M. Measurement of Oxygen Transfer from Air into Organic Solvents. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* **2016**, *91* (3), 832–836. <https://doi.org/10.1002/jctb.4862>.
- (163) Tsednee, M.; Huang, Y.; Chen, Y.; Yeh, K. Identification of Metal Species by ESI-MS / MS through Release of Free Metals from the Corresponding Metal-Ligand Complexes. *Sci Rep* **2016**, *6* (1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep26785>.
- (164) Bats, J. W.; Wagner, M.; Lerner, H. Copper (II) PMDTA and Copper (II) TMEDA Complexes: Precursors for the Synthesis of Dinuclear Dicationic Copper (II) Complexes. *Inorganica Chim Acta* **2005**, *358* (4), 1193–1203. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2004.11.002>.
- (165) Carmona, D.; Sáez, J.; Granados, H.; Pérez, E.; Blair, S.; Angulo, A.; Figadere, B. Antiprotozoal 6-Substituted-5,6-Dihydro-a-Pyrones from Raimondia CF. Monoica. *Nat Prod Res* **2003**, *17* (4), 275–280. <https://doi.org/10.1080/1057563031000065062>.
- (166) Nooy, A. E. J. de; Besemer, A. C.; Bekkum, H. van. On the Use of Stable Organic Nitroxyl Radicals for the Oxidation of Primary and Secondary Alcohols.

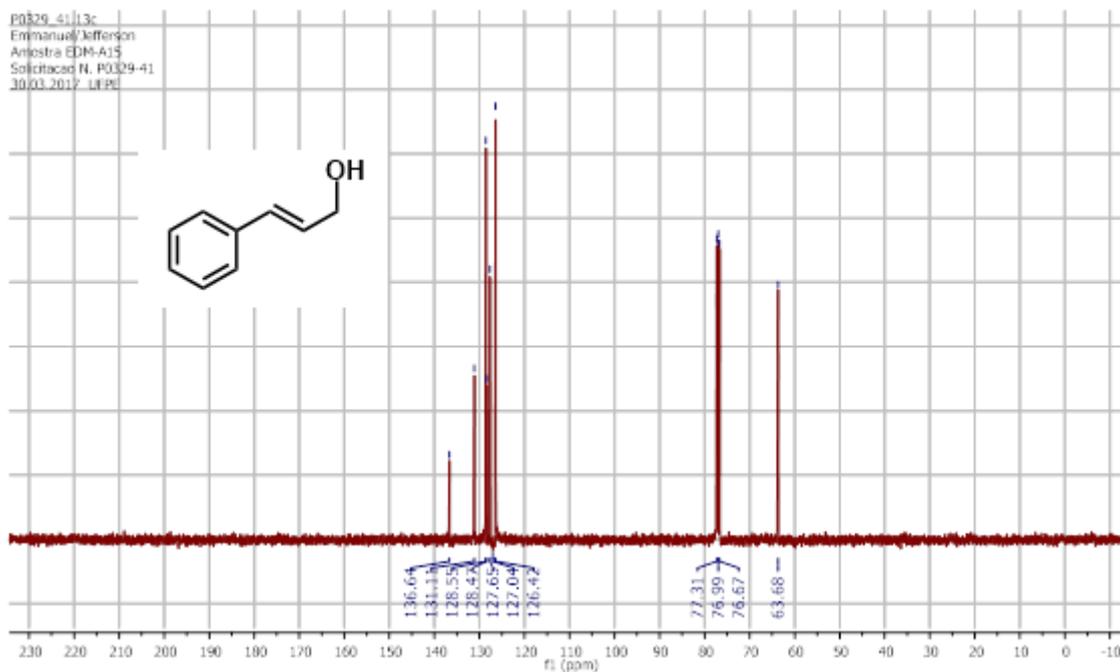
- Synthesis (Stuttg)* **1996**, *1996* (10), 1153–1176. <https://doi.org/10.1055/s-1996-4369>.
- (167) de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H. Selective Oxidation of Primary Alcohols Mediated by Nitroxyl Radical in Aqueous Solution. Kinetics and Mechanism. *Tetrahedron* **1995**, *51* (29), 8023–8032. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(95\)00417-7](https://doi.org/10.1016/0040-4020(95)00417-7).
- (168) Silva, A. B. V.; Silva, E. D.; Alcindo, A.; Princival, L. A Sustainable Access to Ynones through Laccase / TEMPO-Catalyzed Metal- and Halogen-Free Aerobic Oxidation of Propargylic Alcohols in Aqueous Medium. *Catal Commun* **2020**, *137*, 105946. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2020.105946>.
- (169) LLOYD, D.; MCNAB, Hamish. 1,5-Benzodiazepines and 1,5-Benzodiazepinium Salts. *Adv Heterocycl Chem* **1998**, *71*, 1–56. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60830-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60830-2).
- (170) He, W.; Hu, J.; Wang, P.; Chen, L.; Ji, K.; Yang, S.; Li, Y.; Xie, Z.; Xie, W. Highly Enantioselective Tandem Michael Addition of Tryptamine- Derived Oxindoles to Alkynones: Concise Synthesis of Strychnos Alkaloids. *Angewandte Chemie - International Edition* **2018**, *130* (14), 3868–3871. <https://doi.org/10.1002/anie.201800567>.
- (171) Wu, J.; Xu, W.; Yu, Z. X.; Wang, J. Ruthenium-Catalyzed Formal Dehydrative [4 + 2] Cycloaddition of Enamides and Alkynes for the Synthesis of Highly Substituted Pyridines: Reaction Development and Mechanistic Study. *J Am Chem Soc* **2015**, *137* (29), 9489–9496. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b06400>.
- (172) Kelgokmen, Y.; Zora, M. Facile Synthesis of Heavily-Substituted Alkynylpyridines via a Sonogashira Approach. *RSC Adv* **2016**, *6* (6), 4608–4621. <https://doi.org/10.1039/c5ra21701f>.
- (173) Modvig, A.; Andersen, T. L.; Taaning, R. H.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. Two-Chamber Hydrogen Generation and Application: Access to Pressurized Deuterium Gas. *Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79* (12), 5861–5868. <https://doi.org/10.1021/jo500801t>.
- (174) Fujimoto, Y.; Wanga, H.; Satoh, M.; Takeuchi, N. Polyacetylenes from Panax Quinquefolium. *Phytochemistry* **1994**, *35* (5), 1255–1257. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)94831-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)94831-3).
- (175) Tromp, S. A.; Matijošyte, I.; Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; Mul, G.; Kreutzer, M. T.; Moulijn, J. A.; De Vries, S. Mechanism of Laccase-TEMPO-

- Catalyzed Oxidation of Benzyl Alcohol. *ChemCatChem* **2010**, 2 (7), 827–833. <https://doi.org/10.1002/cctc.201000068>.
- (176) Maia, A. C. D.; Gibernau, M.; Dötterl, S.; Do Amaral Ferraz Navarro, D. M.; Seifert, K.; Müller, T.; Schlindwein, C. The Floral Scent of *Taccarum Ulei* (Araceae): Attraction of Scarab Beetle Pollinators to an Unusual Aliphatic Acyloin. *Phytochemistry* **2013**, 93, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.03.005>.
- (177) Maia, A. C. D.; Schlindwein, C.; Navarro, D. M. A. F.; Gibernau, M. Pollination of *Philodendron Acutatum* (Araceae) in the Atlantic Forest of Northeastern Brazil: A Single Scarab Beetle Species Guarantees High Fruit Set. *Int J Plant Sci* **2010**, 171 (7), 740–748. <https://doi.org/10.1086/654846>.
- (178) Neuser, F.; Zorn, H.; Berger, R. G. Generation of Odorous Acyloins by Yeast Pyruvate Decarboxylases and Their Occurrence in Sherry and Soy Sauce. *J Agric Food Chem* **2000**, 48 (12), 6191–6195. <https://doi.org/10.1021/jf000535b>.
- (179) Longo, M. A.; Sanromán, M. A. Production of Food Aroma Compounds: Microbial and Enzymatic Methodologies. *Food Technol Biotechnol* **2006**, 44 (3), 335–353. <https://doi.org/ISSN 1330-9862>.
- (180) De Carvalho E Silveira, G. P.; Coelho, F. Enantioselective Synthesis of 2-Ethyl-2,3-Dihydrobenzofuran Carboxylic Acid, Direct Precursor of (+)-Efaroxan, from a Baylis-Hillman Adduct. *Tetrahedron Lett* **2005**, 46 (38), 6477–6481. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.07.099>.
- (181) Mateus, C. R.; Coelho, F. An Alternative Approach to Aminodiols from Baylis-Hillman Adducts. Stereoselective Synthesis of Chloramphenicol, Fluoramphenicol and Thiamphenicol. *J Braz Chem Soc* **2005**, 16 (3 A), 386–396. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532005000300012>.
- (182) Feltrin, M. P.; Almeida, W. P. A Synthesis of Captopril through a Baylis-Hillman Reaction. *Synth Commun* **2003**, 33 (7), 1141–1146. <https://doi.org/10.1081/SCC-120017189>.
- (183) Pettit, G. R.; Hu, S.; Knight, J. C.; Chapuis, J. C. Antineoplastic Agents. 571. Total Synthesis of Bacillistatin 2. *J Nat Prod* **2009**, 72 (3), 372–379. <https://doi.org/10.1021/np800607x>.
- (184) Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. Oxidation of Alpha,Beta-Unsaturated Aldehydes. *Tetrahedron* **1981**, 37 (11), 2091–2096. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)97963-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)97963-3).

- (185) Marais, L.; Swarts, A. J. Biomimetic Cu/Nitroxyl Catalyst Systems for Selective Alcohol Oxidation. *Catalysts* **2019**, *9* (395), 1–28. <https://doi.org/10.3390/catal9050395>.
- (186) W. Clark Still, Michael Kahn, and A. M. Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution. *Journal of Organic Chemistry* **1978**, *2392* (1 1), 2923–2925. [https://doi.org/0022-3263/78/1943-2923\\$01.00/0](https://doi.org/0022-3263/78/1943-2923$01.00/0).
- (187) Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. Purification of Laboratory Chemicals, Fourth Edition. *Molecules* **1997**, *2* (10), 152. <https://doi.org/10.3390/21000152>.
- (188) Magela, G.; Júnior, V.; Carvalho, A. A.; Abreu, W. De; Chaves, M. H.; Química, D. De; Federal, U.; Pi, T. Cromatografando Em Coluna Com Resina de Almécega: Um Projeto Para Química Orgânica Experimental. *Qumica Nova* **2007**, *30* (2), 491–493. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000200044>.

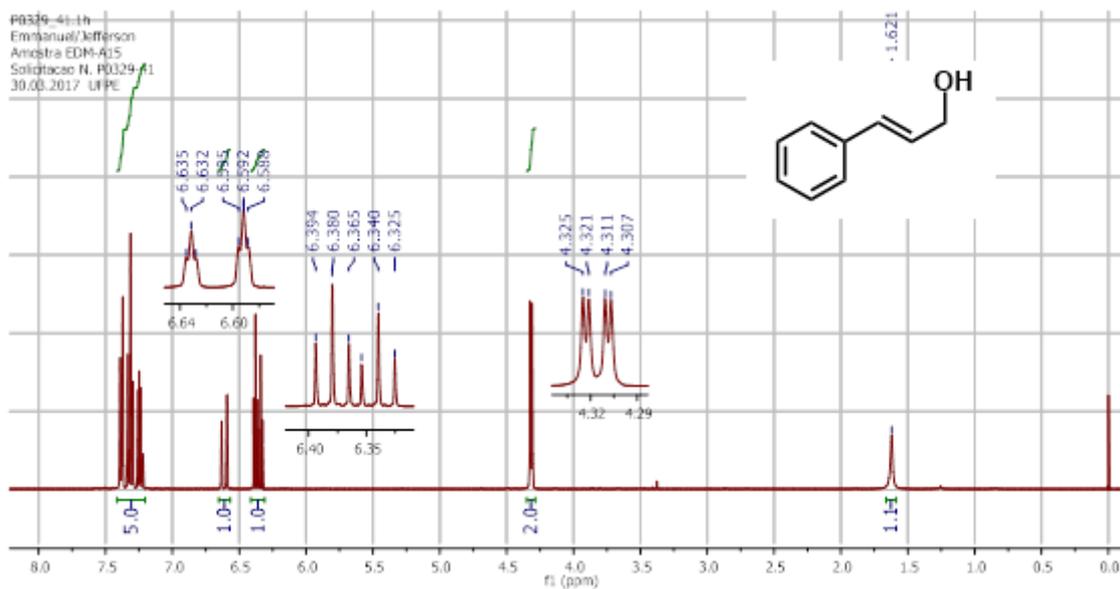
APÊNDICE

Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do álcool cinâmico

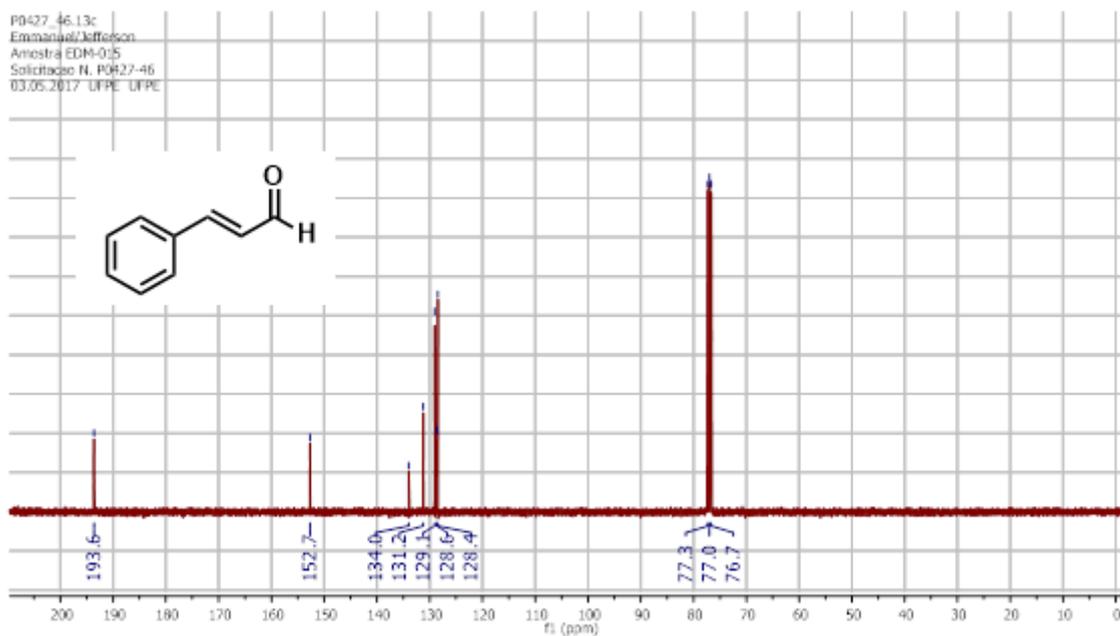


Fonte: autor. (2022)

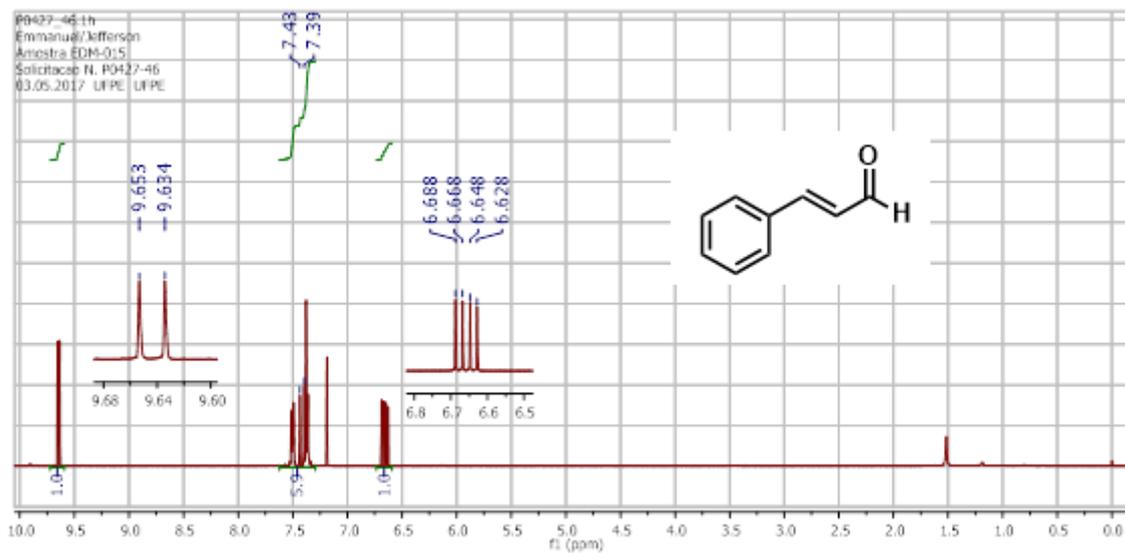
Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz, ppm) do álcool cinâmico



Fonte: autor. (2022)

Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do cinamaldeído

Fonte: autor (2022)

Figura 58 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz, ppm) do cinamaldeído

Fonte: autor (2022)

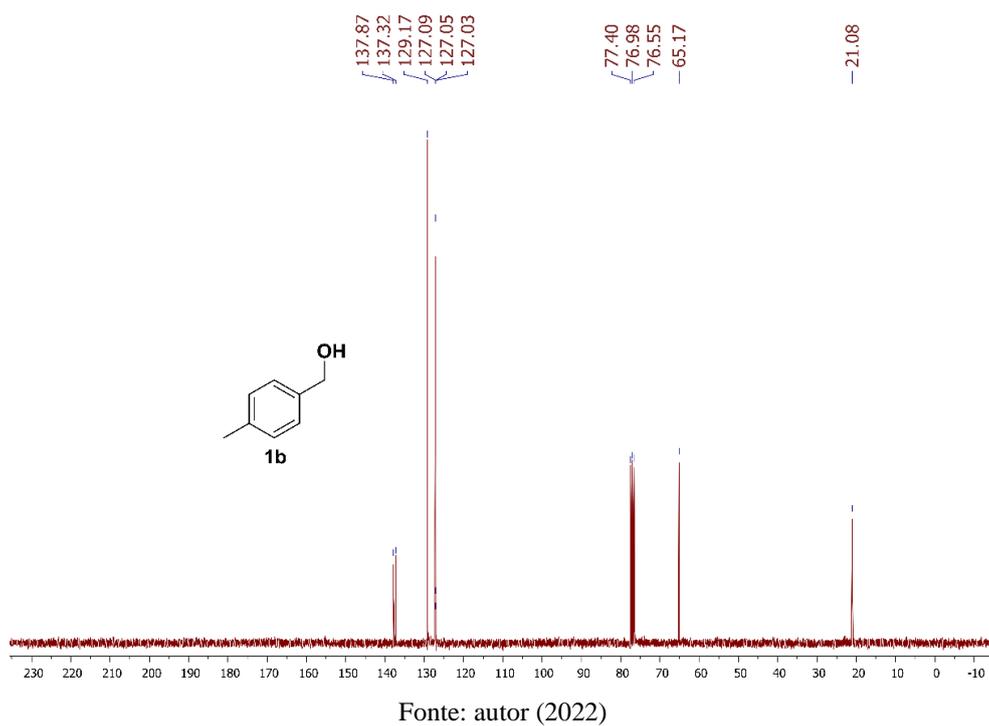
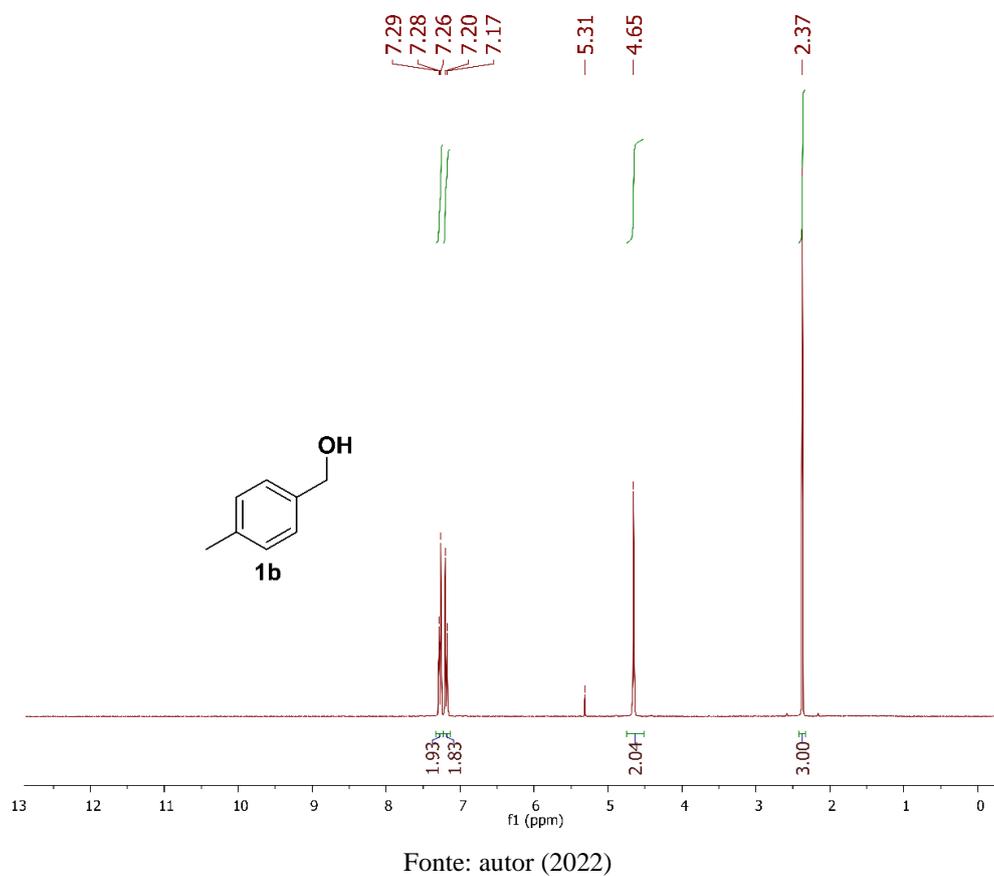
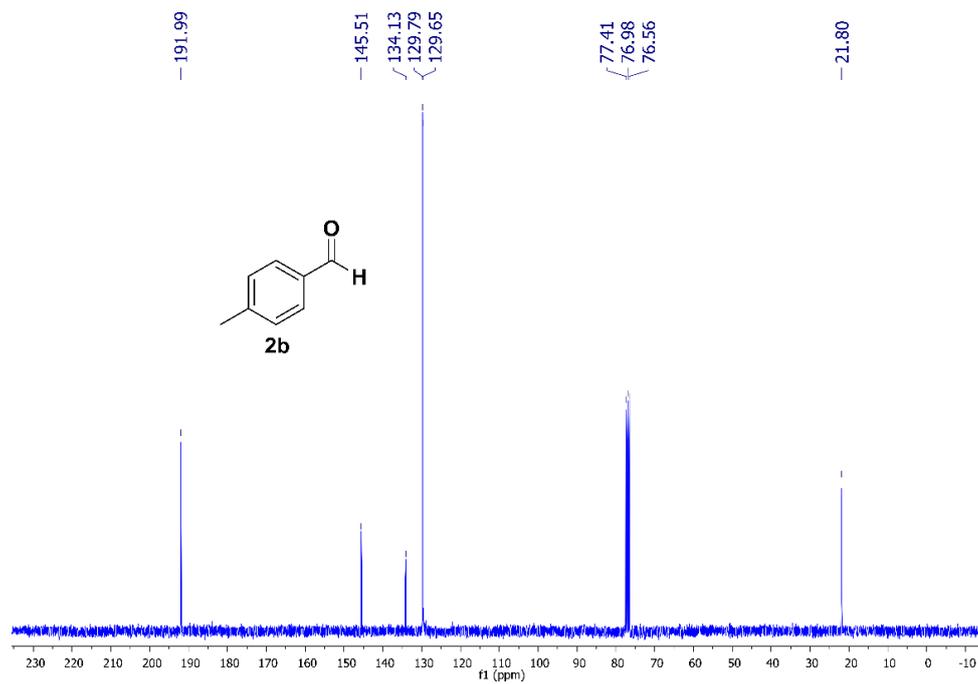
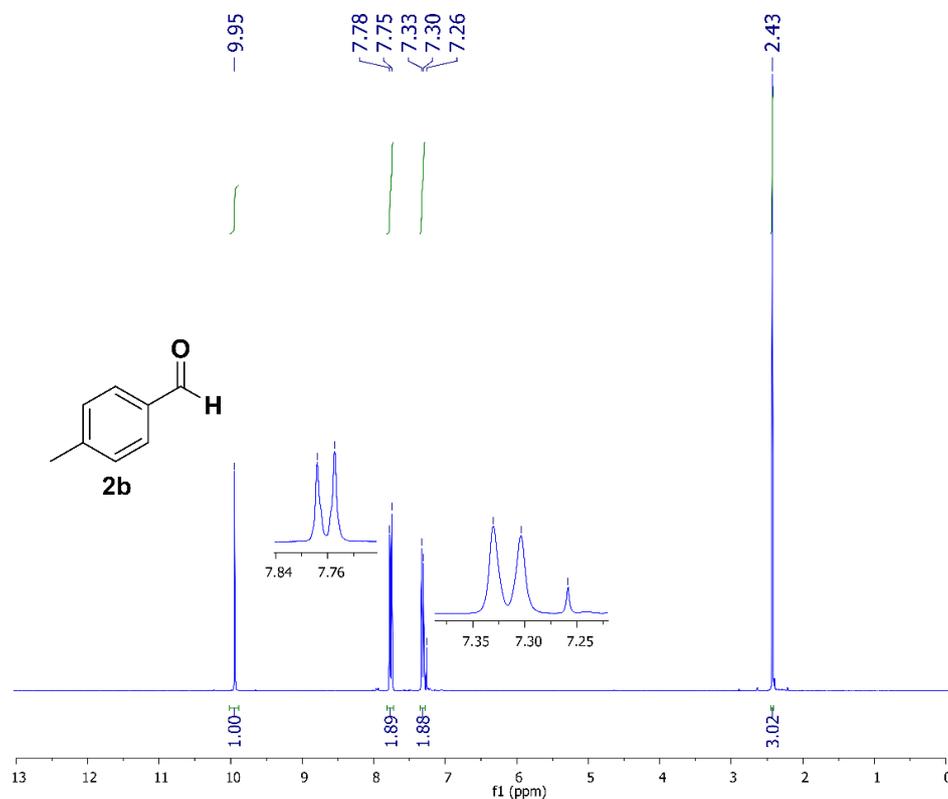
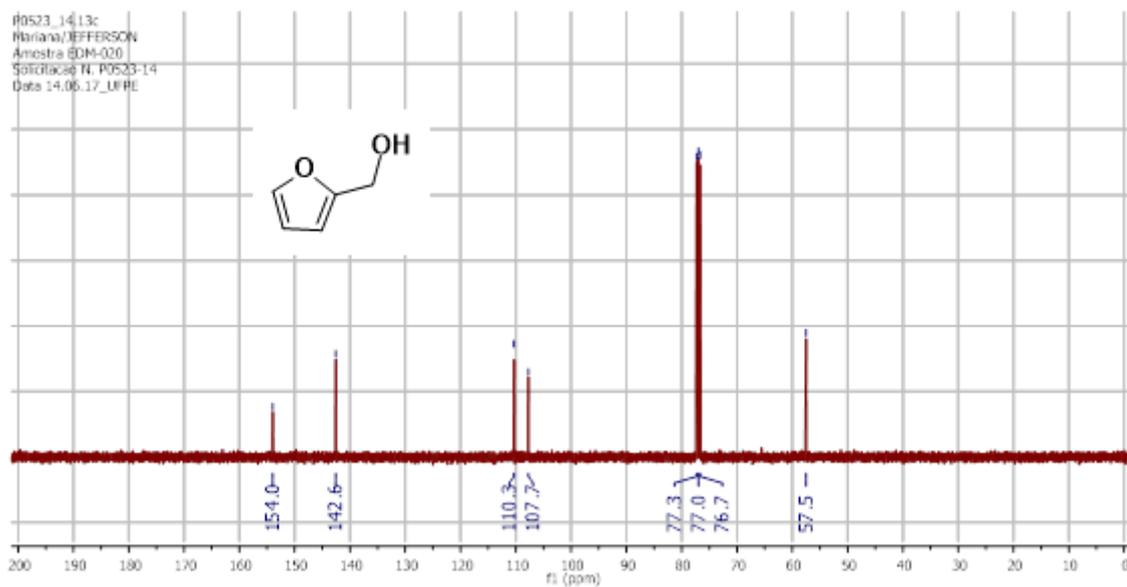
Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 1bFigura 60 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 1b

Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 2b

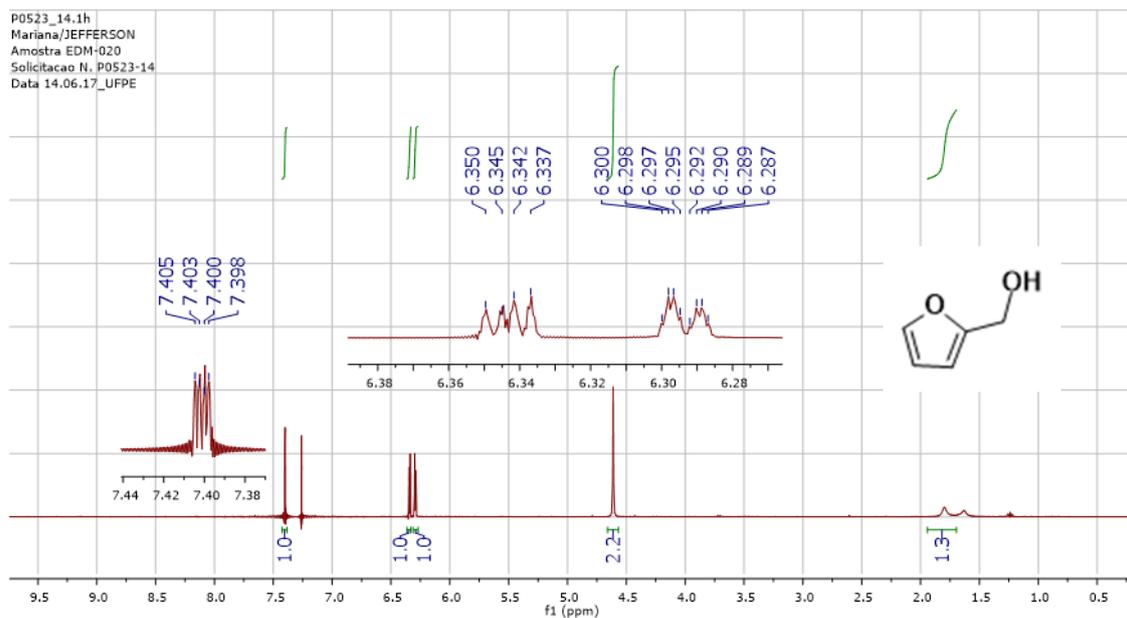
Fonte: autor (2022)

Figura 62 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz, ppm) do composto 2b

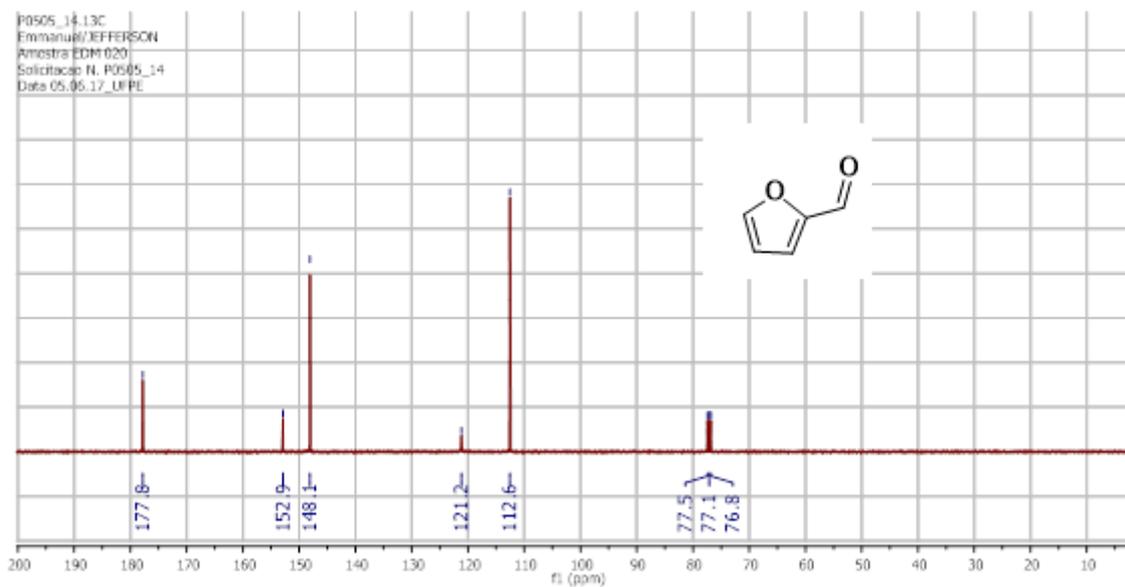
Fonte: autor (2022)

Figura 63 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 14a

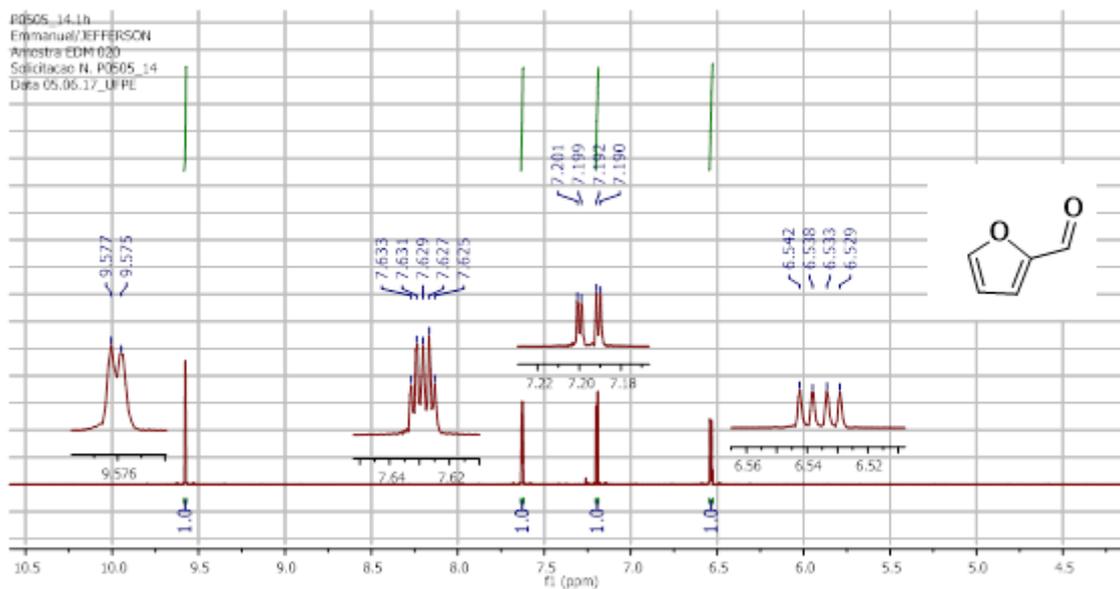
Fonte: autor (2022)

Figura 64 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz, ppm) do composto 14a

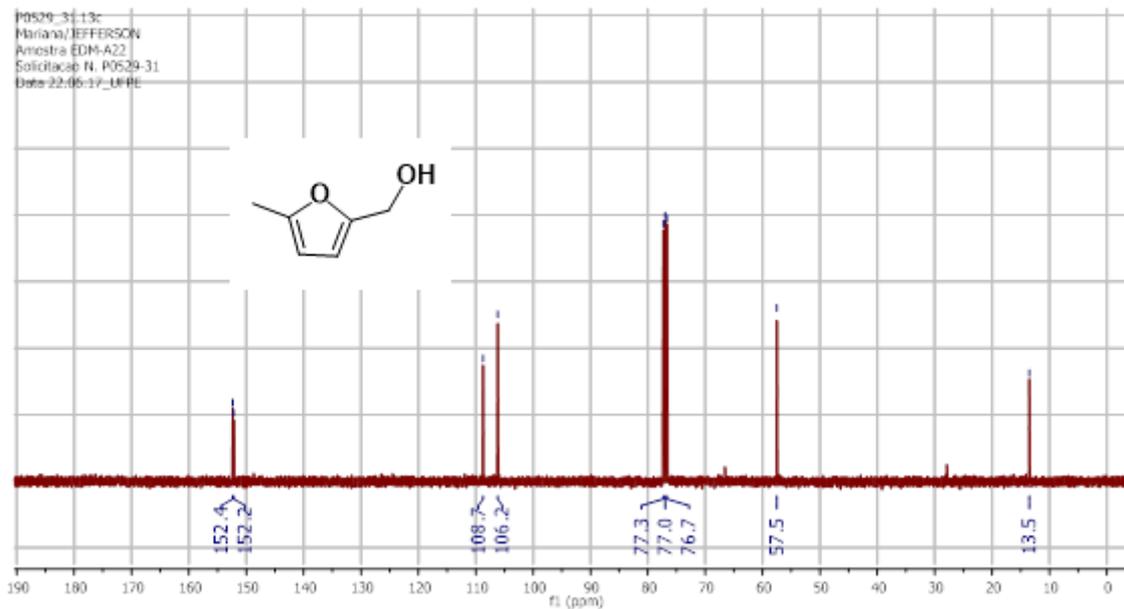
Fonte: autor (2022)

Figura 65 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 14b

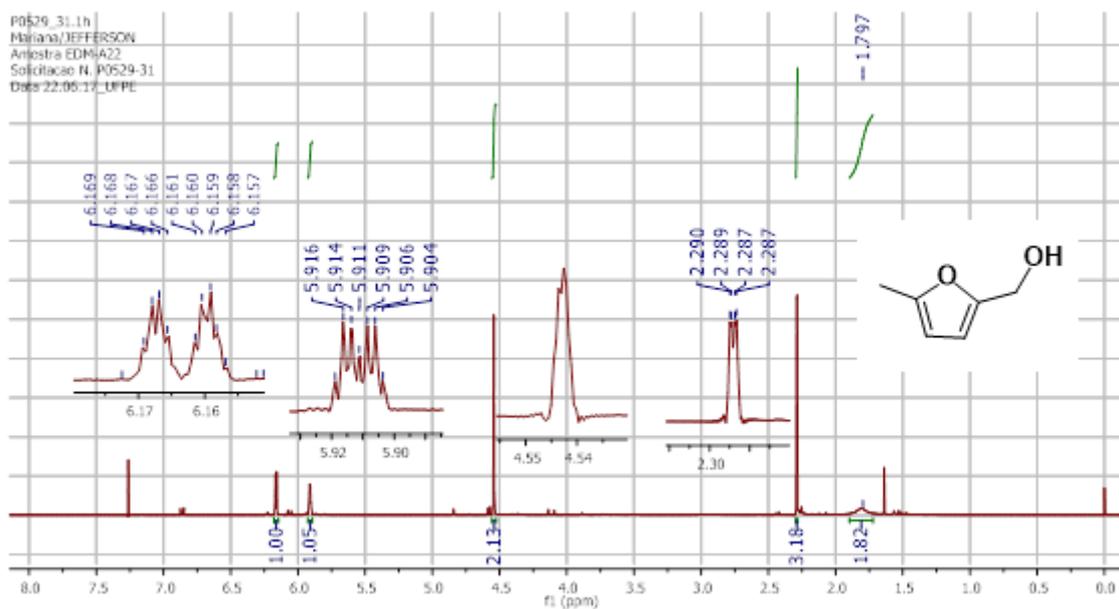
Fonte: autor (2022)

Figura 66 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 14b

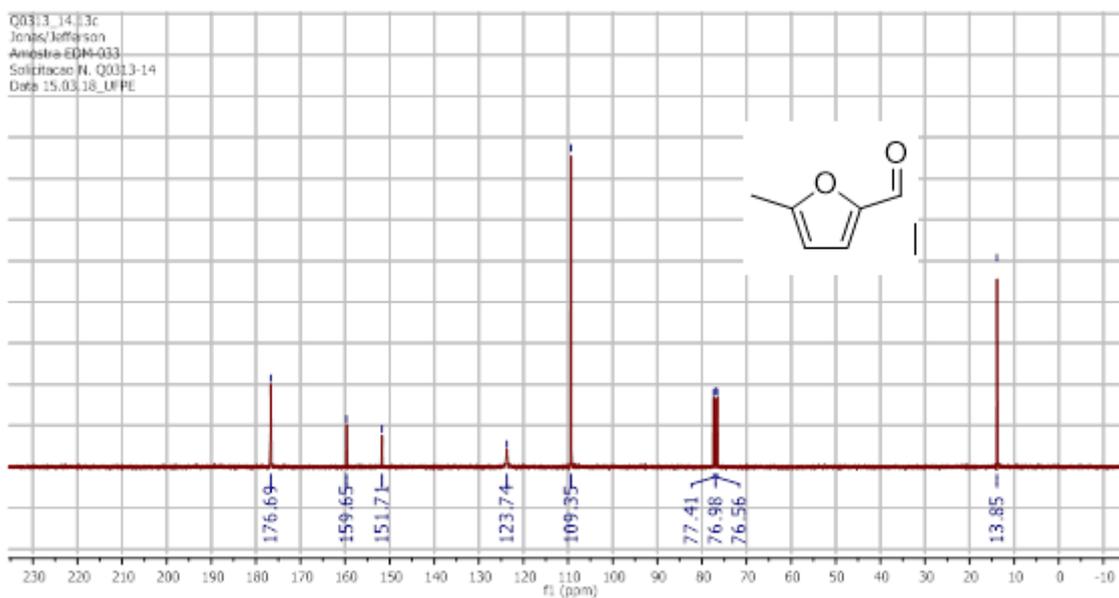
Fonte: autor (2022)

Figura 67 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 15a

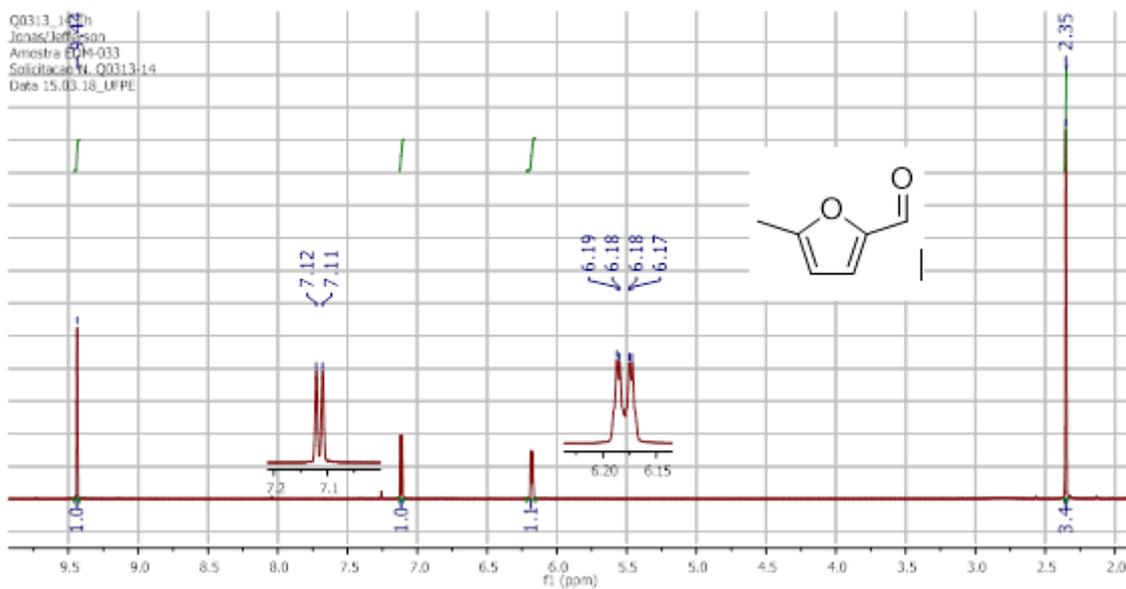
Fonte: autor (2022)

Figura 68 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 15a

Fonte: autor (2022)

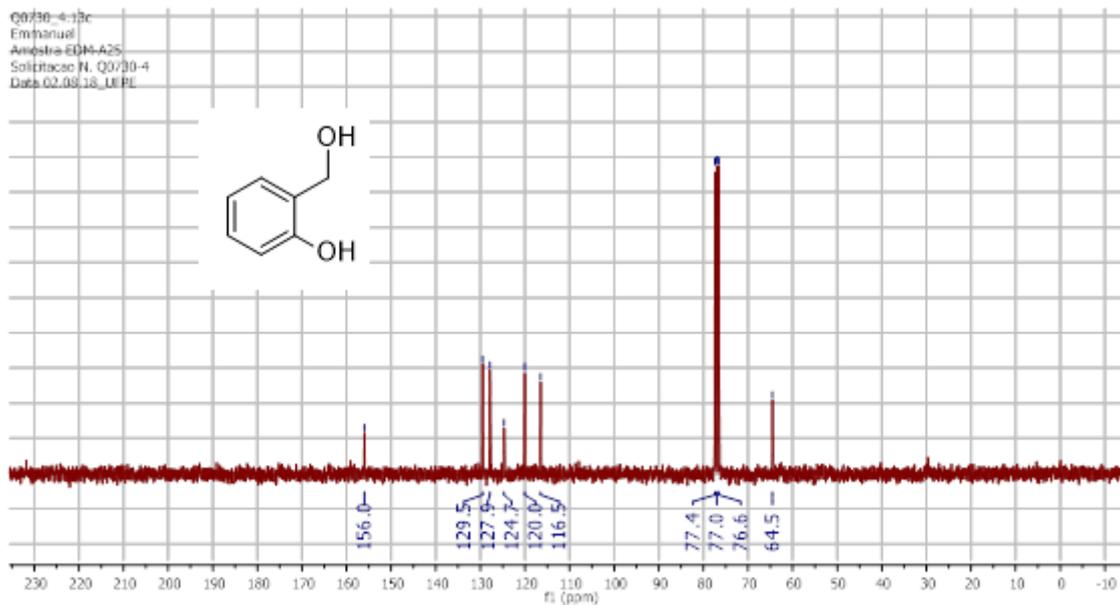
Figura 69 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 15b

Fonte: autor (2022)

Figura 70 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 15b

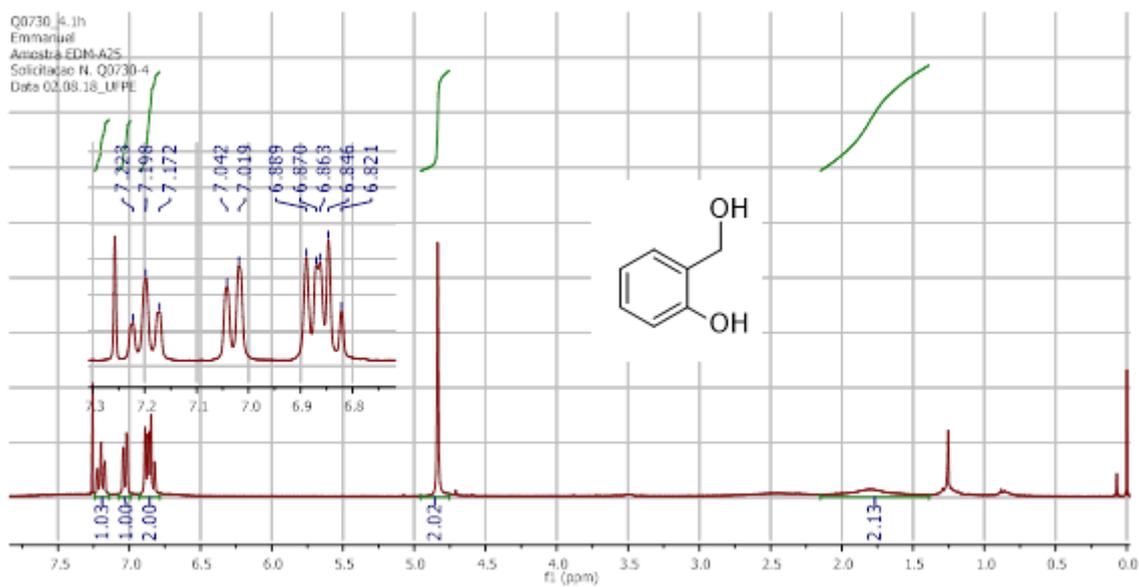
Fonte: autor (2022)

Figura 71 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 3a

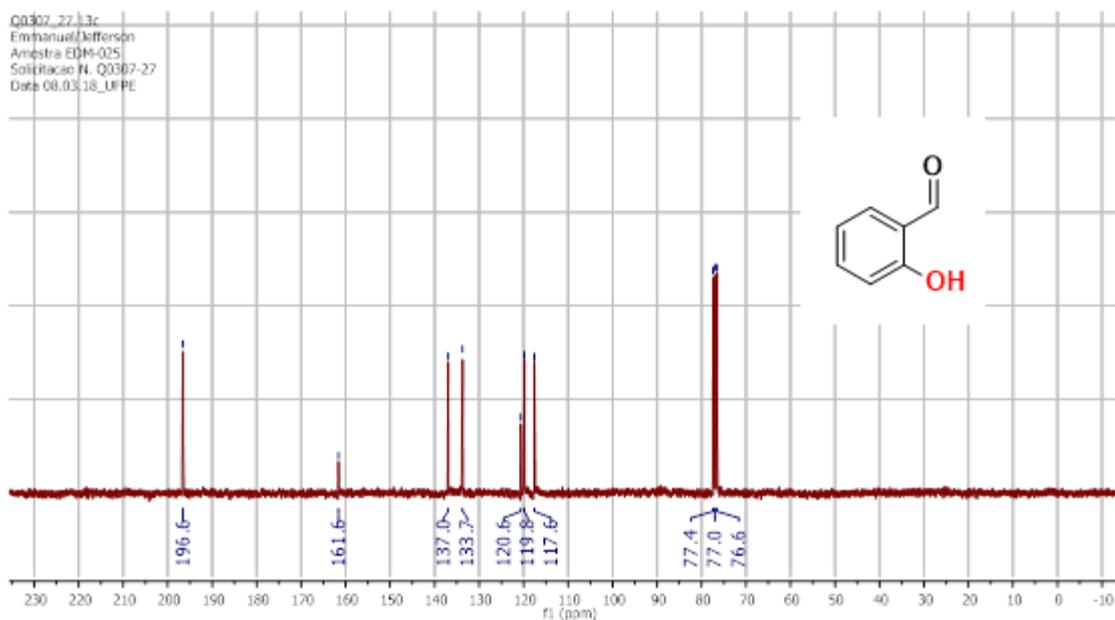


Fonte: autor (2022)

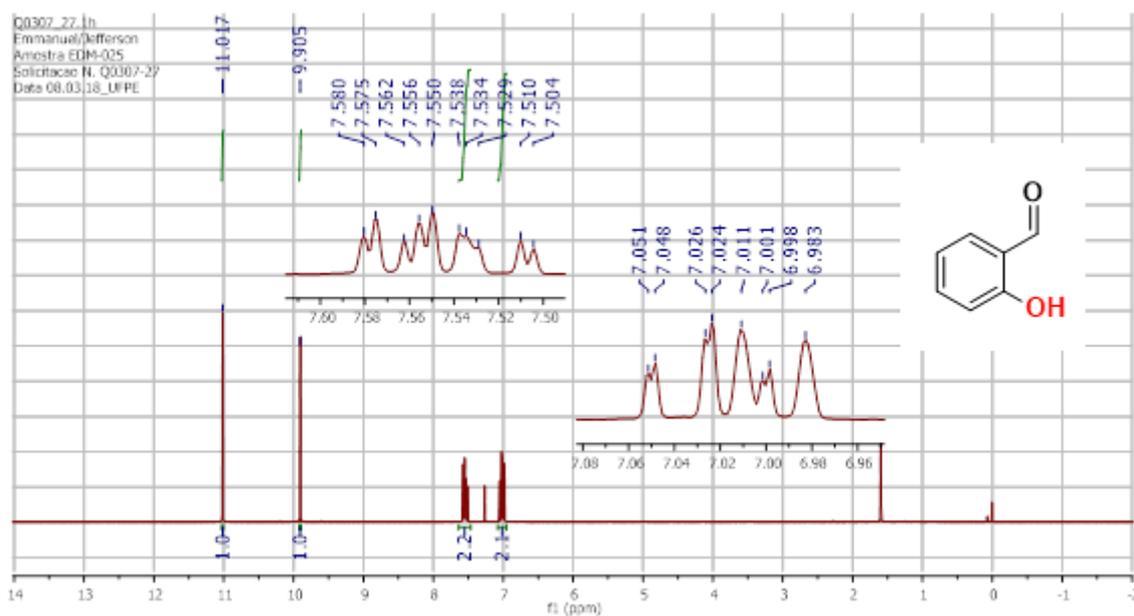
Figura 72 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 3a



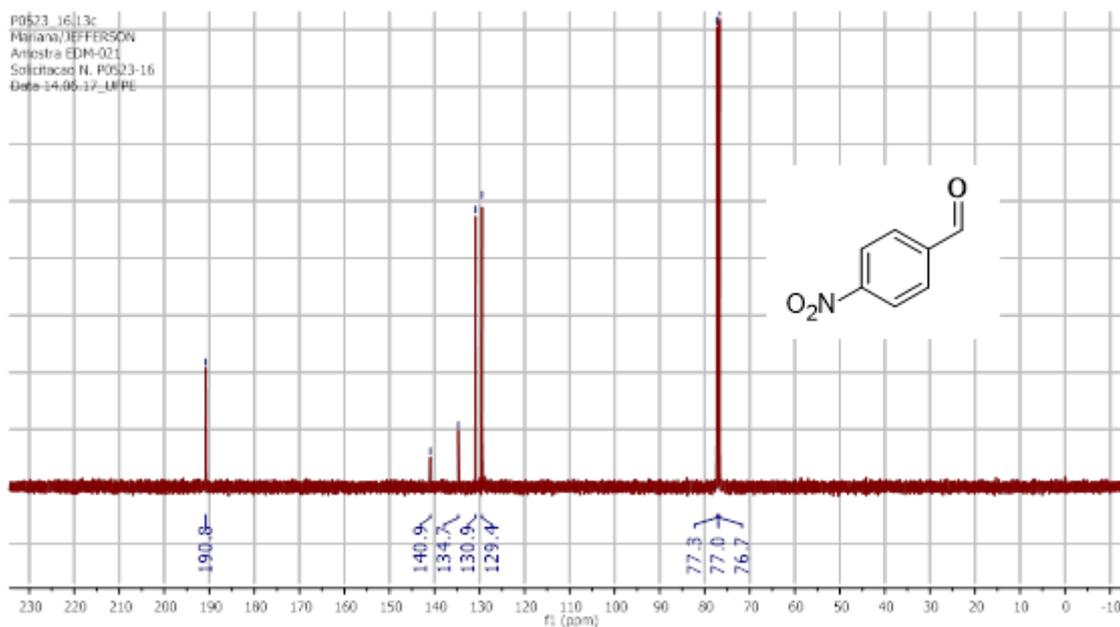
Fonte: autor (2022)

Figura 73 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 3b

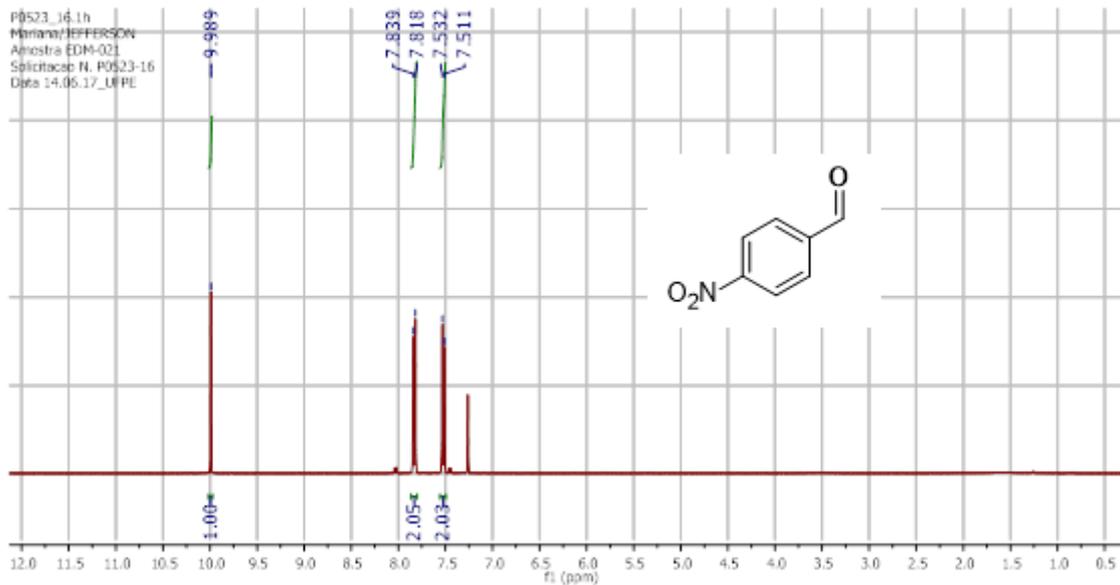
Fonte: autor (2022)

Figura 74 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 3b

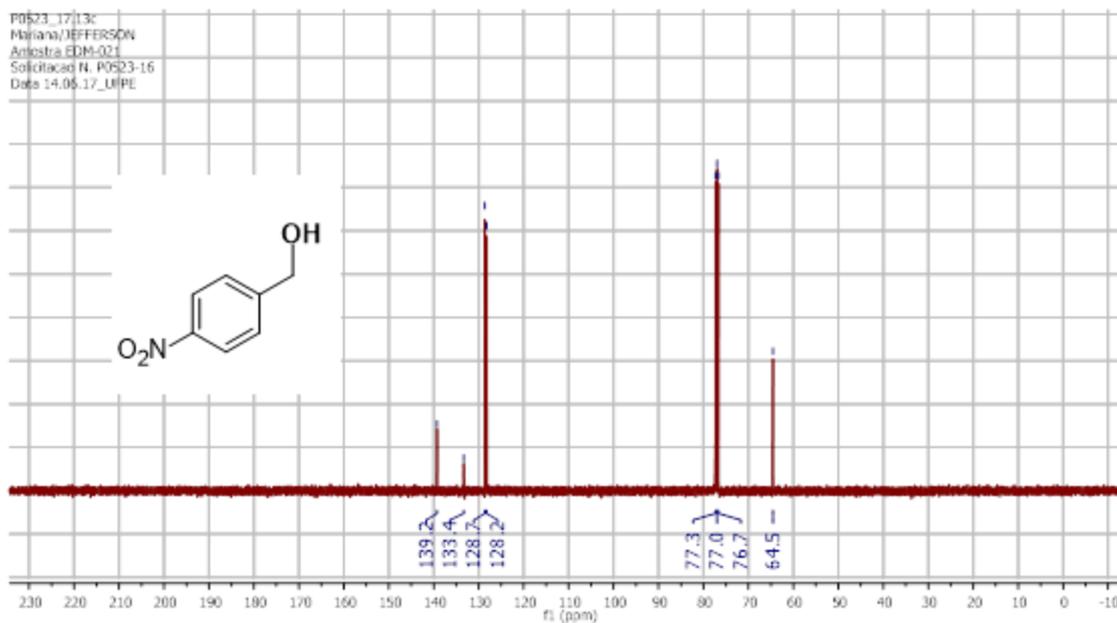
Fonte: autor (2022)

Figura 75 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 11b

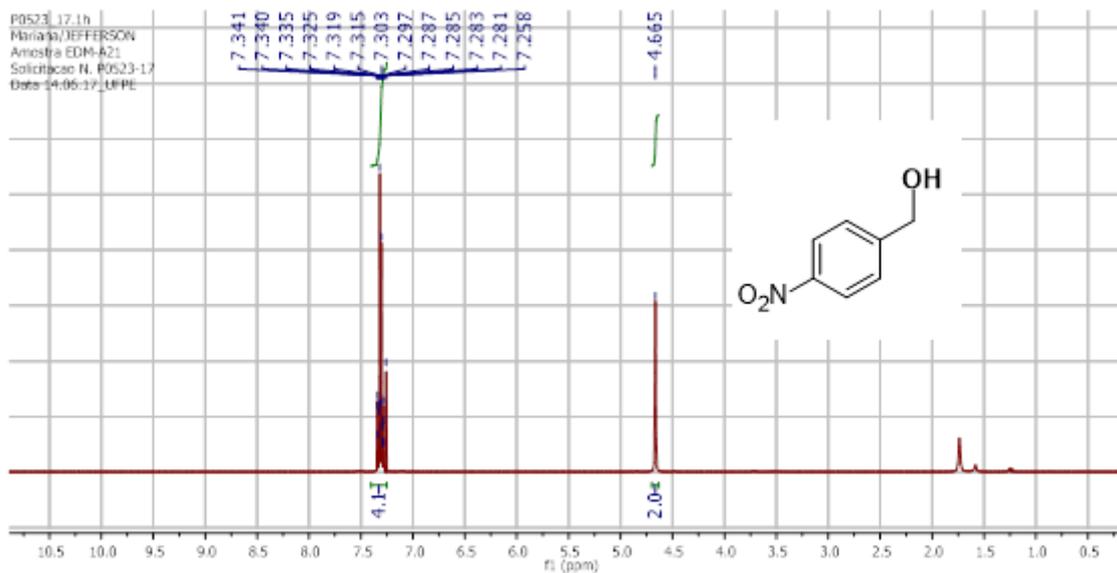
Fonte: autor (2022)

Figura 76 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 11b

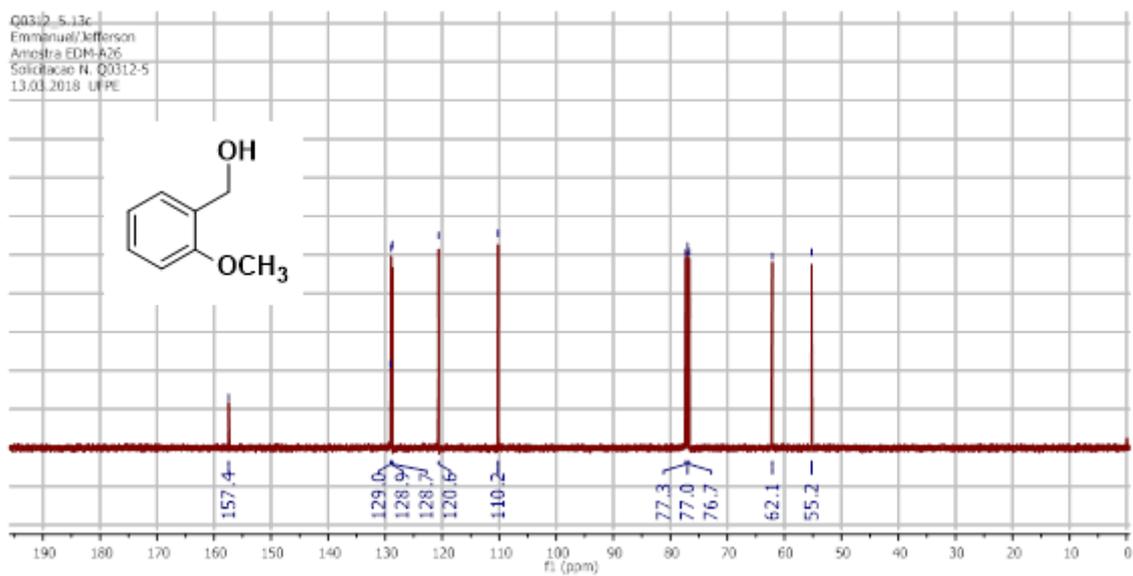
Fonte: autor (2022)

Figura 77 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 11a

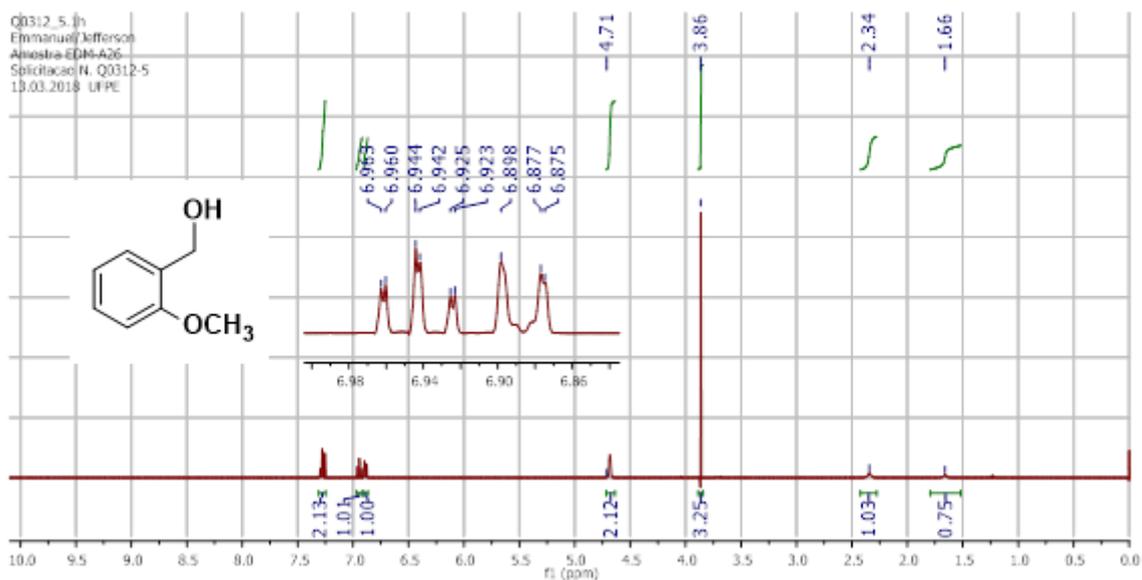
Fonte: autor (2022)

Figura 78 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 11a

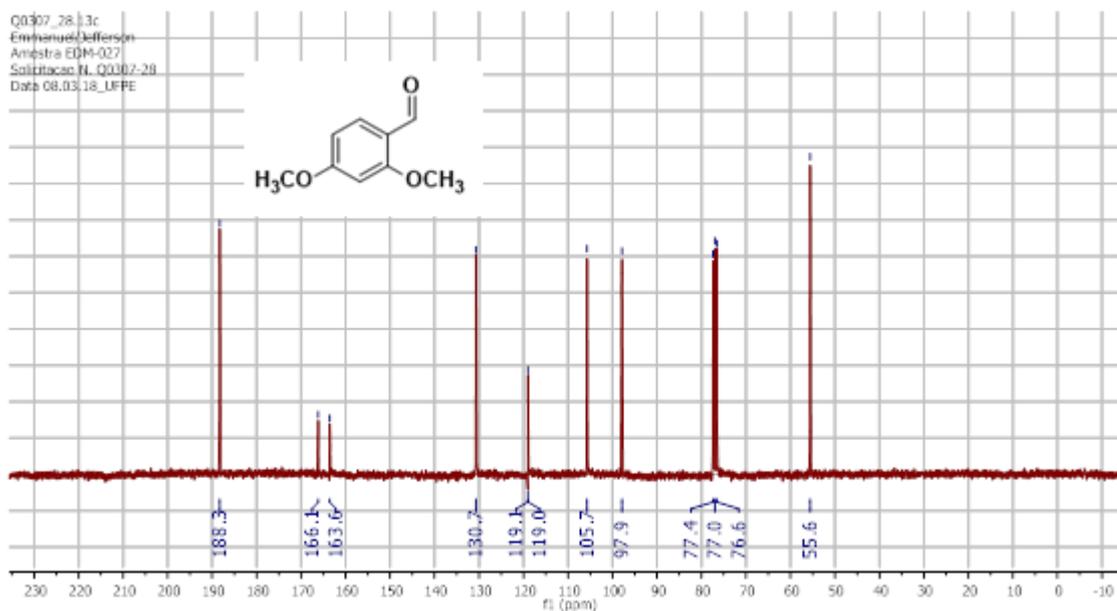
Fonte: autor (2022)

Figura 79 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 5a

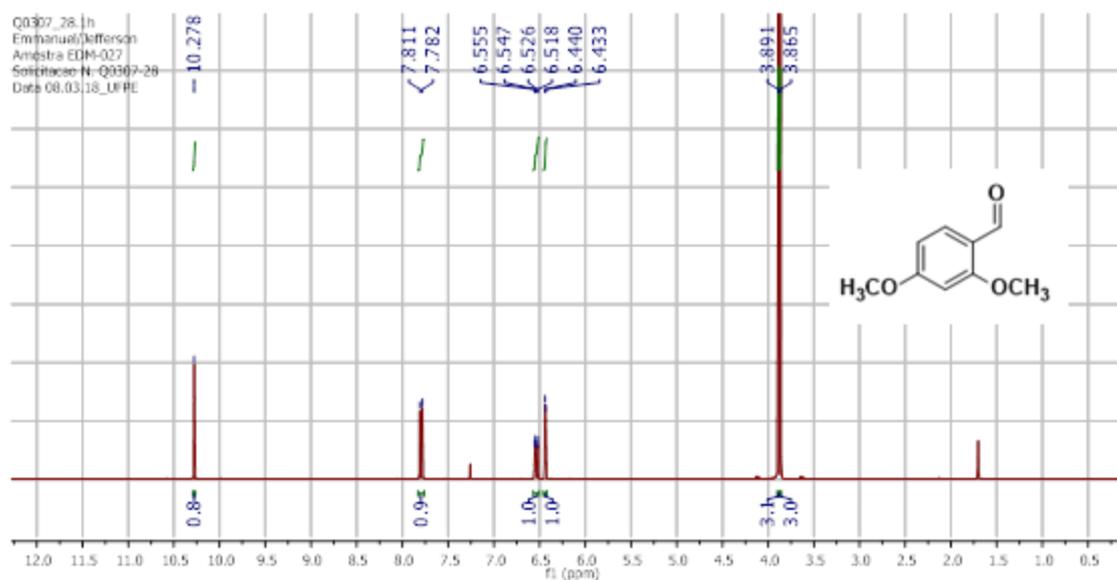
Fonte: autor (2022)

Figura 80 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 5a

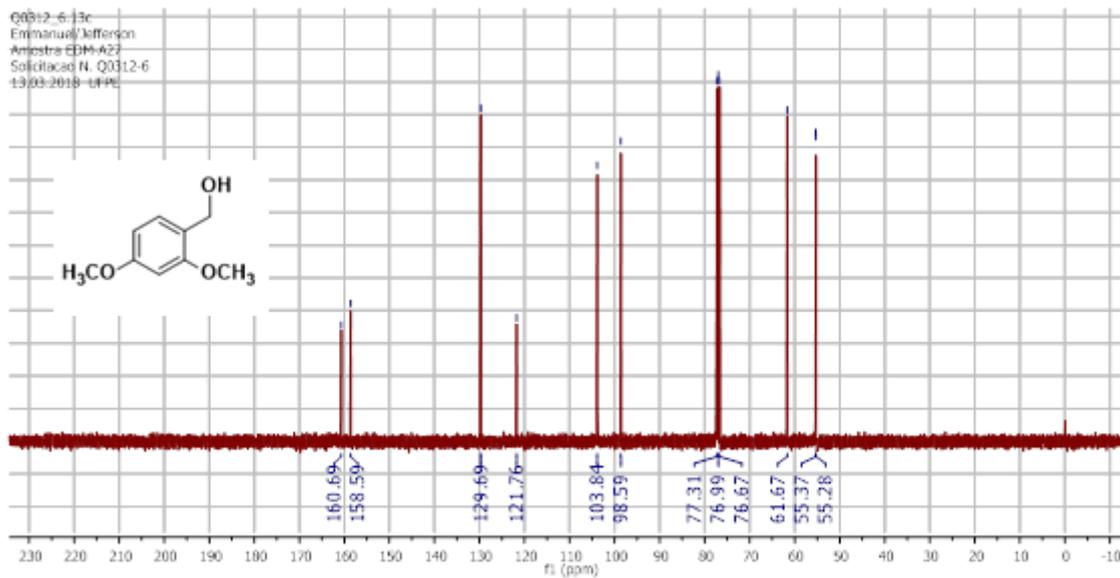
Fonte: autor (2022)

Figura 81 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 5b

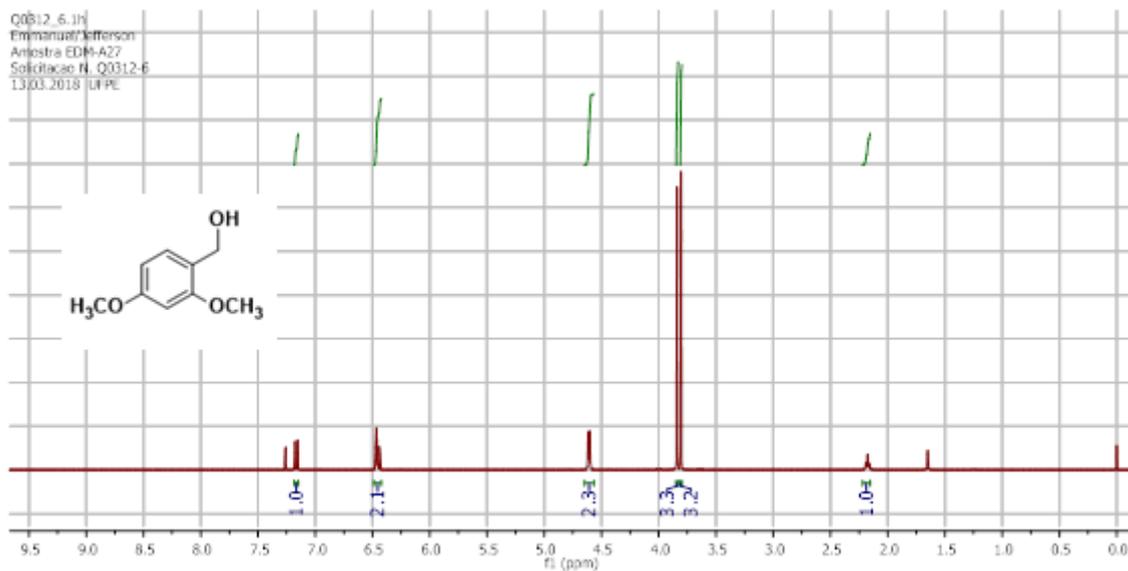
Fonte: autor (2022)

Figura 82 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 5b

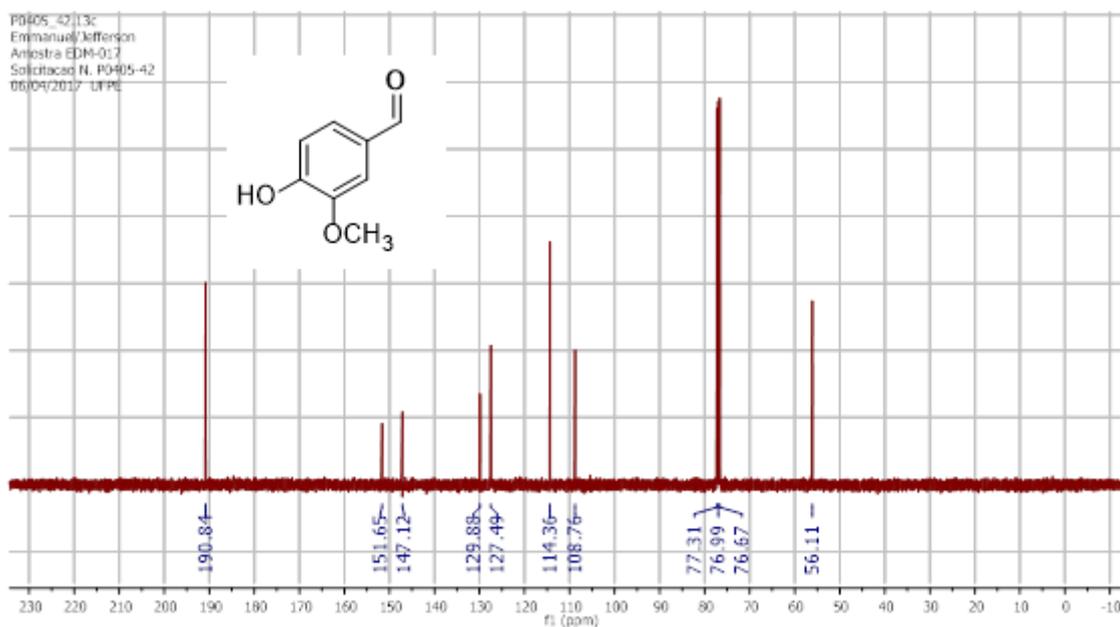
Fonte: autor (2022)

Figura 83 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 6a

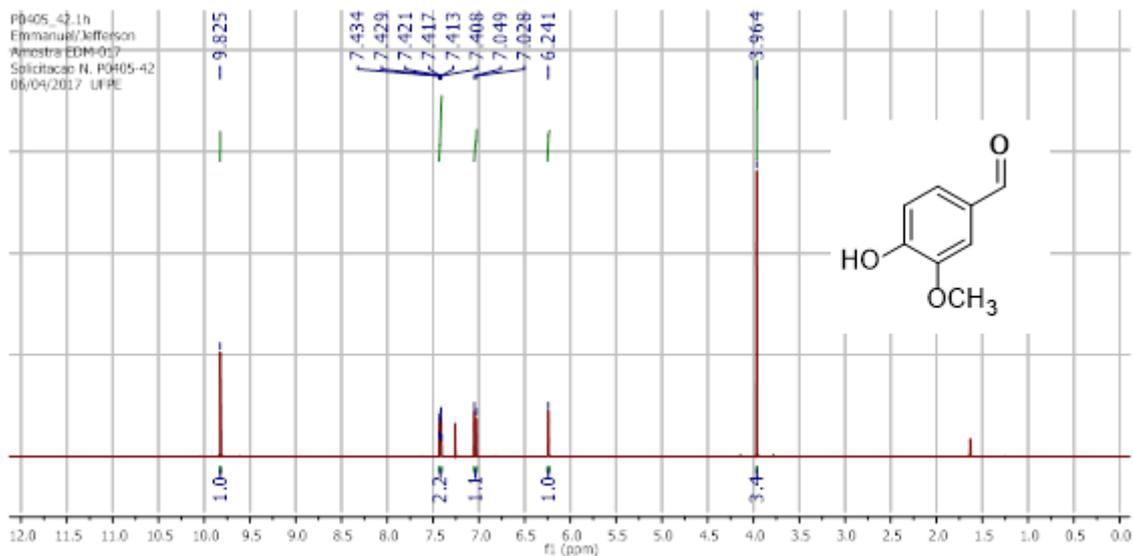
Fonte: autor (2022)

Figura 84 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 6a

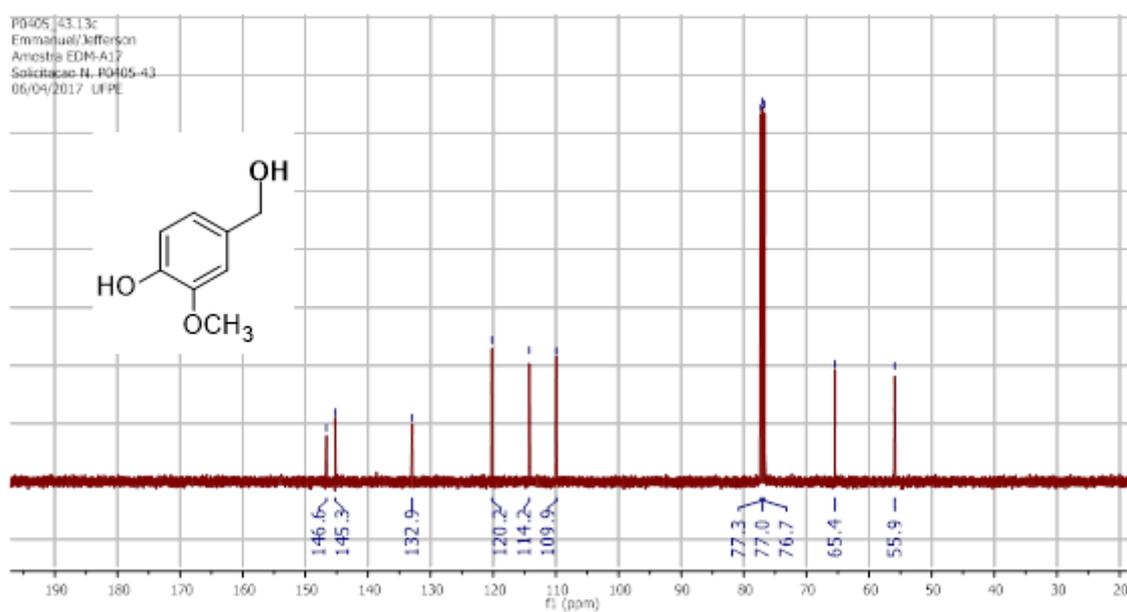
Fonte: autor (2022)

Figura 85 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 4b

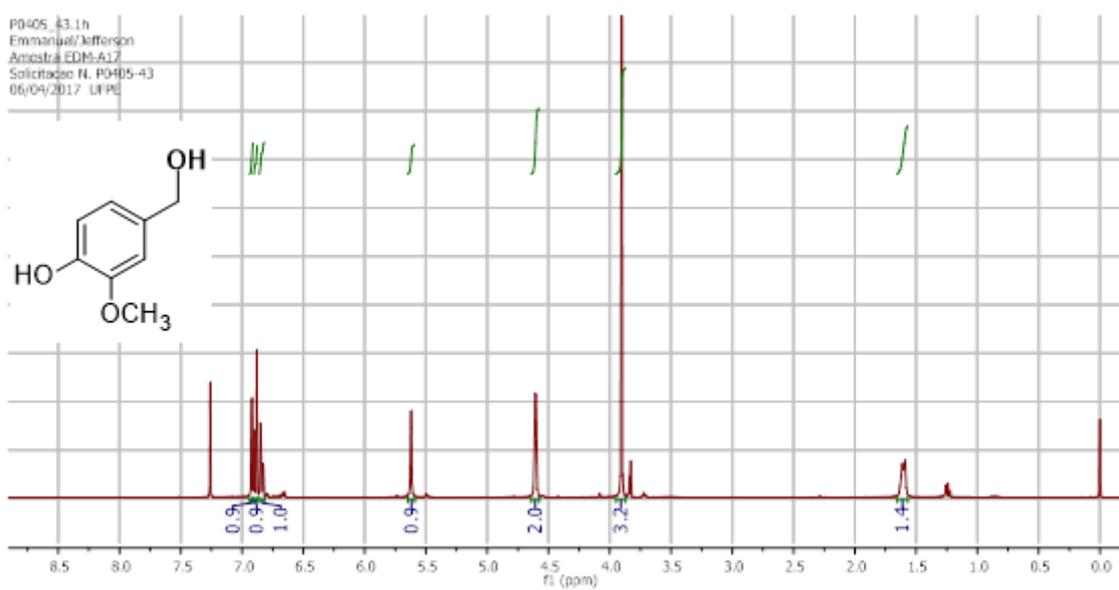
Fonte: autor (2022)

Figura 86 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 4b

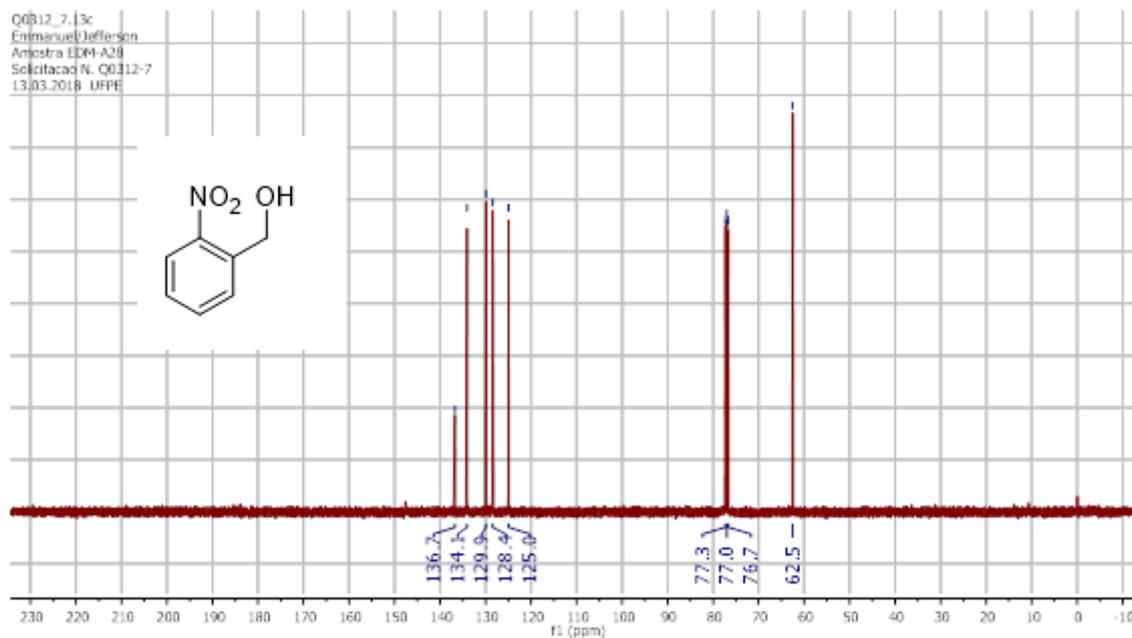
Fonte: autor (2022)

Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 4a

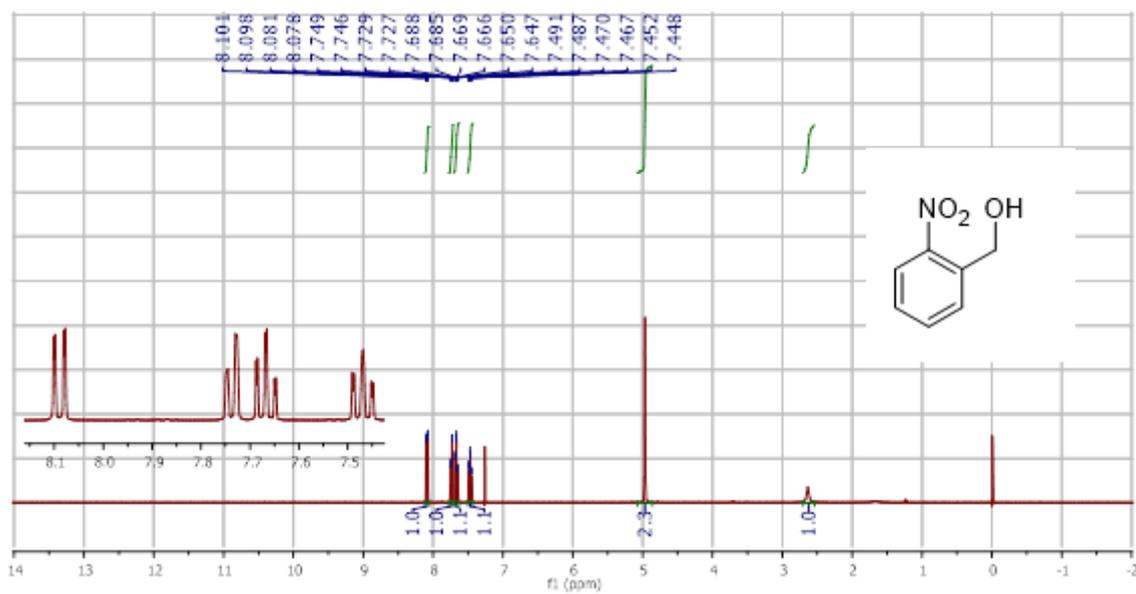
Fonte: autor (2022)

Figura 88 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 4a

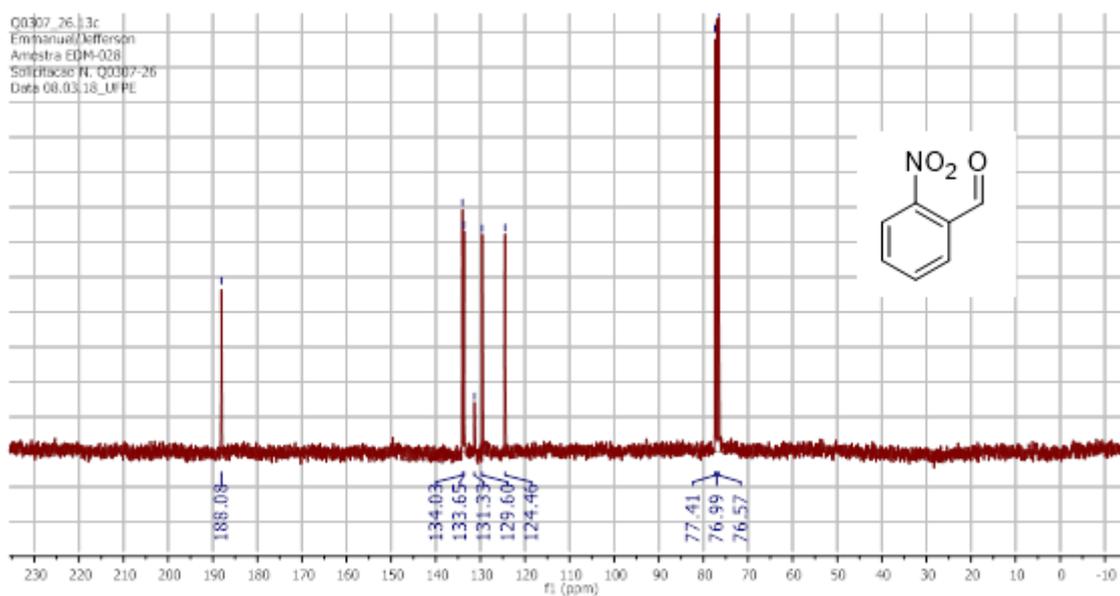
Fonte: autor (2022)

Figura 89 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 10a

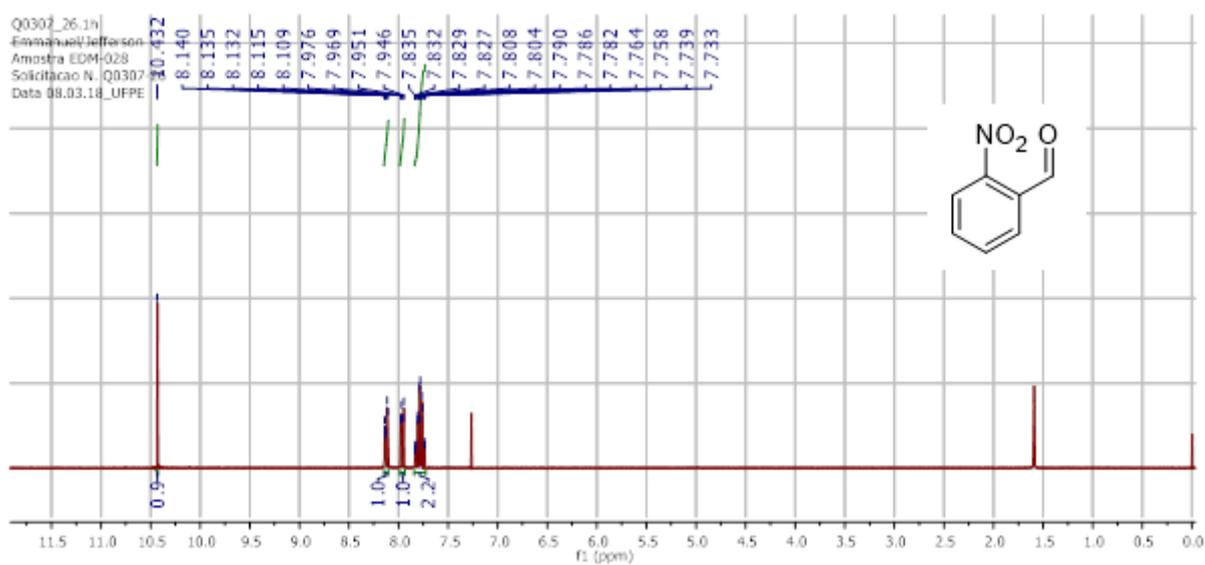
Fonte: autor (2022)

Figura 90 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 10a

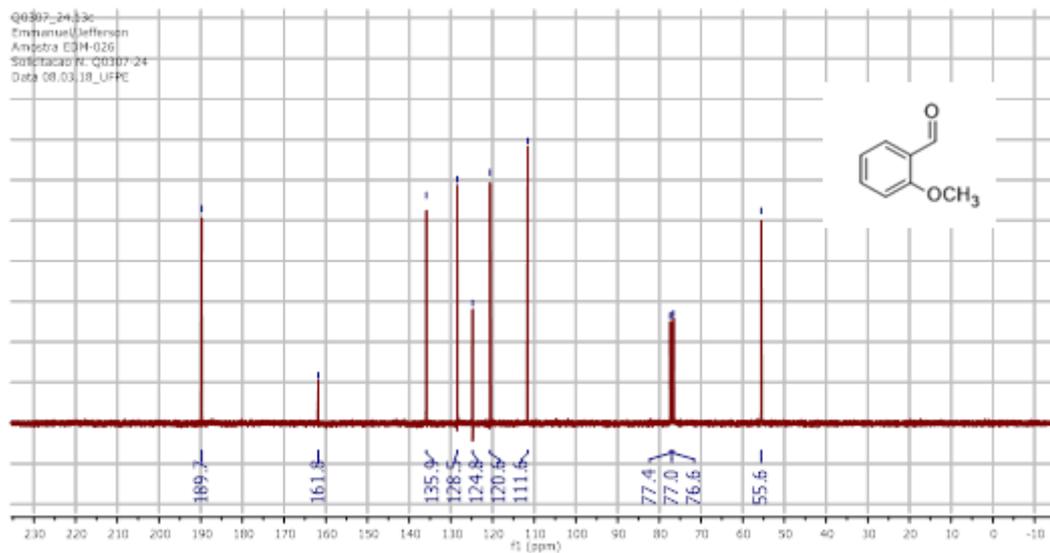
Fonte: autor (2022)

Figura 91 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 10b

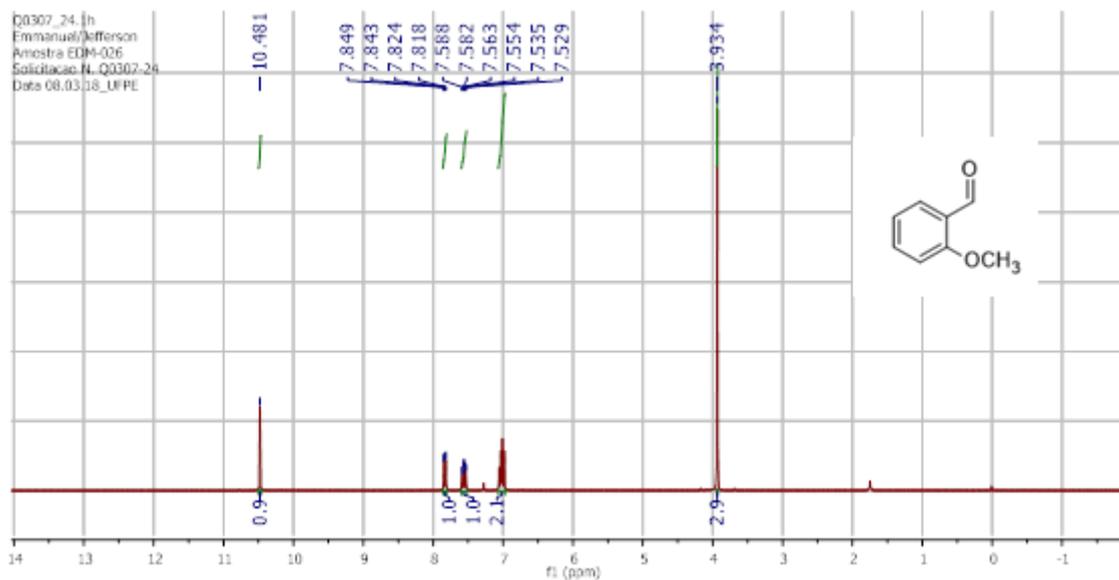
Fonte: autor (2022)

Figura 92 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 10b

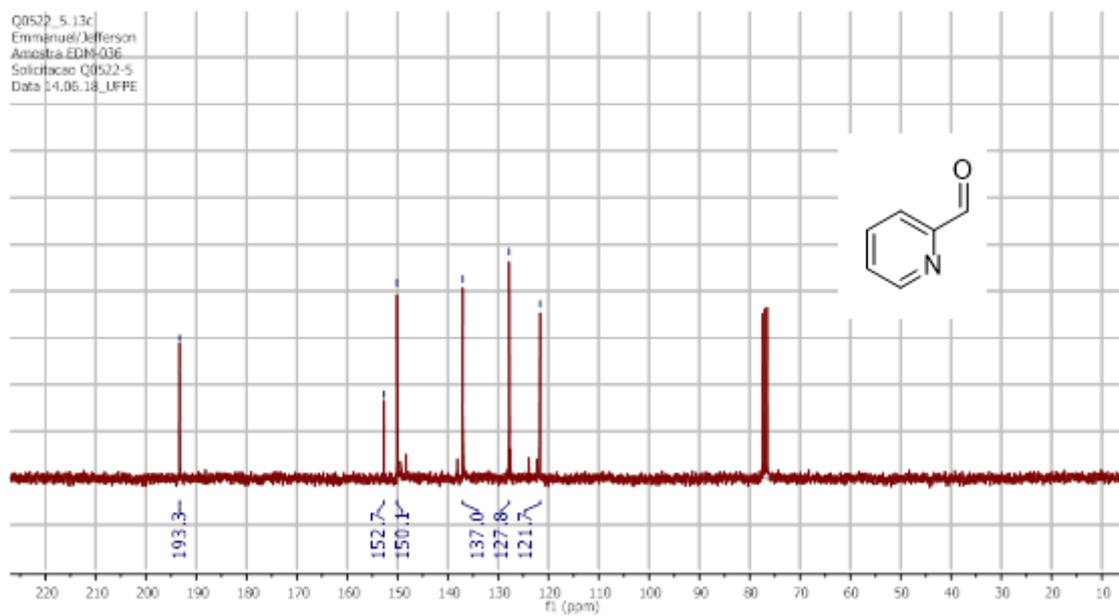
Fonte: autor (2022)

Figura 93 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 5b

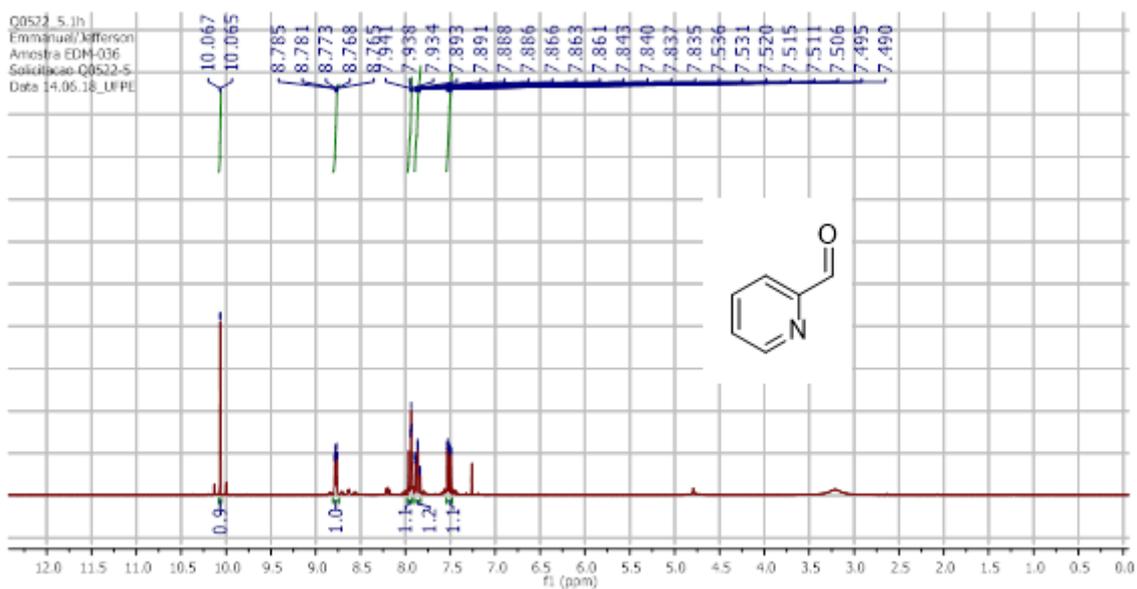
Fonte: autor (2022)

Figura 94 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 5b

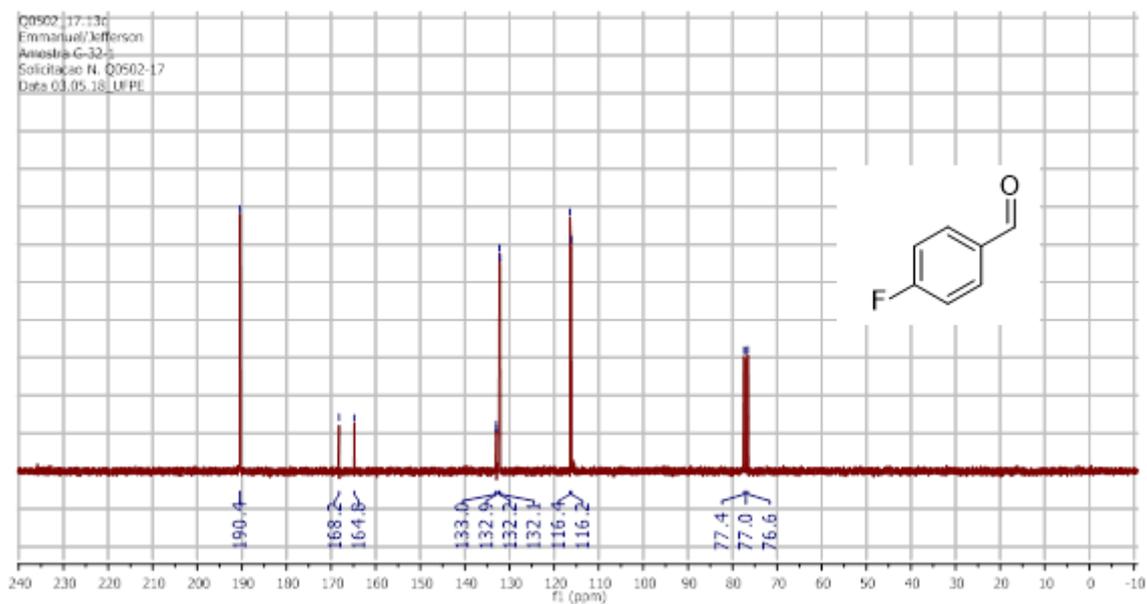
Fonte: autor (2022)

Figura 95 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 30b

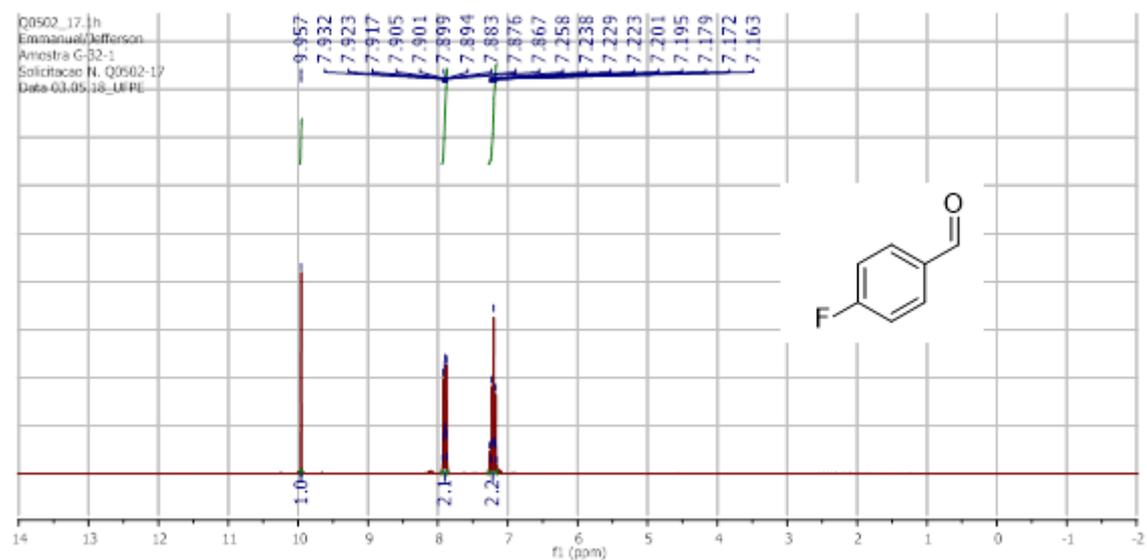
Fonte: autor (2022)

Figura 96 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 30b

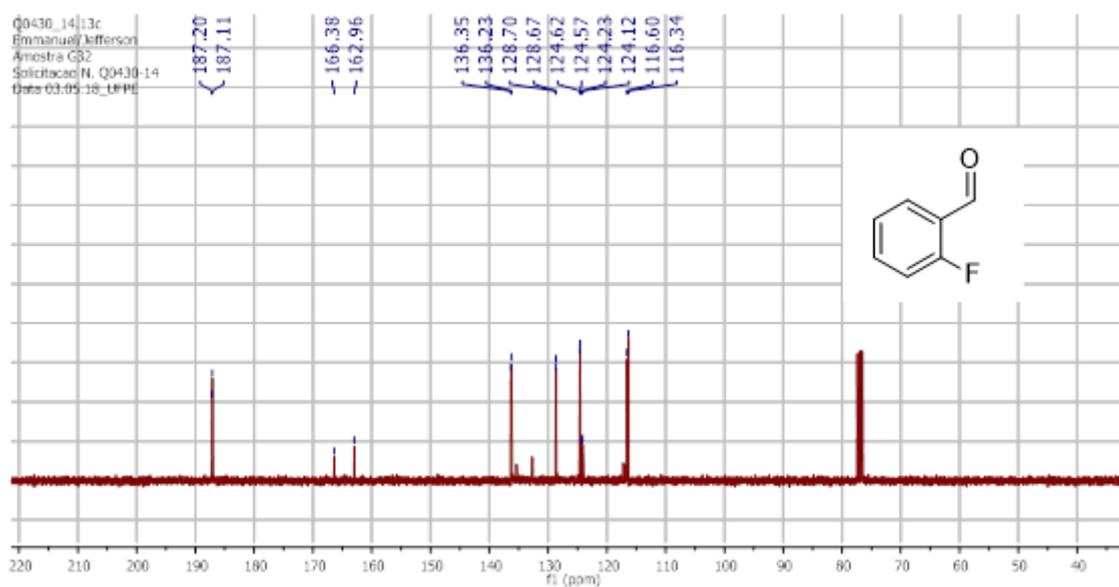
Fonte: autor (2022)

Figura 97 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 12b

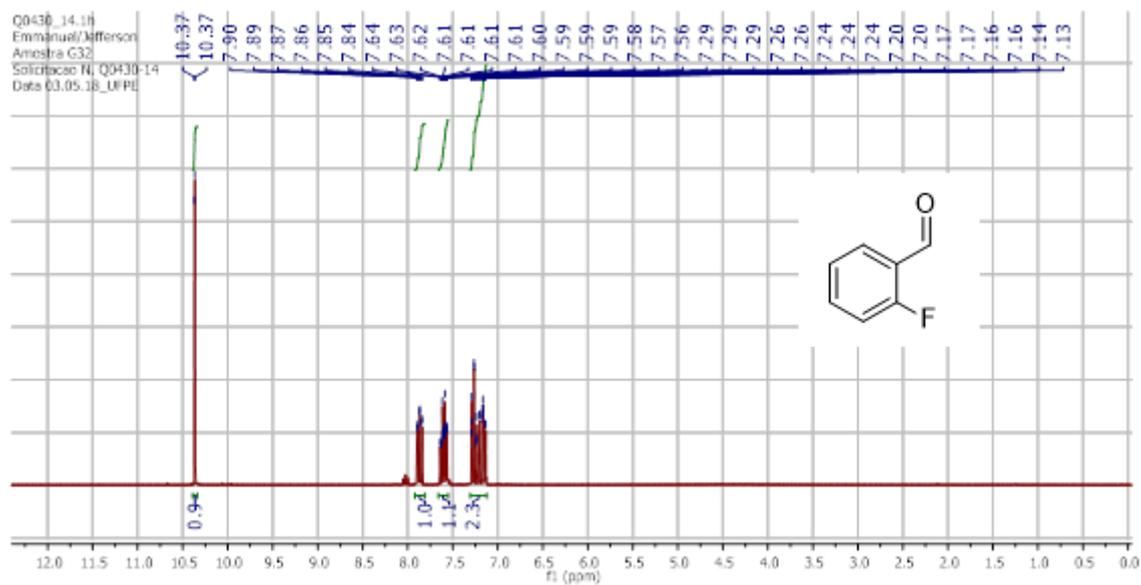
Fonte: autor (2022)

Figura 98 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 12b

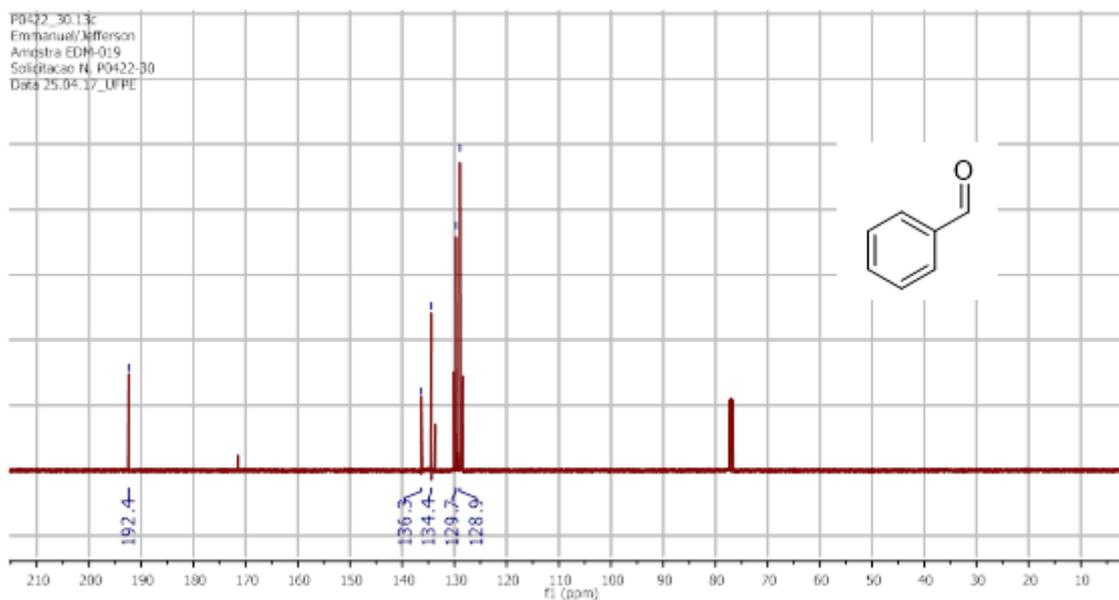
Fonte: autor (2022)

Figura 99 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 13b

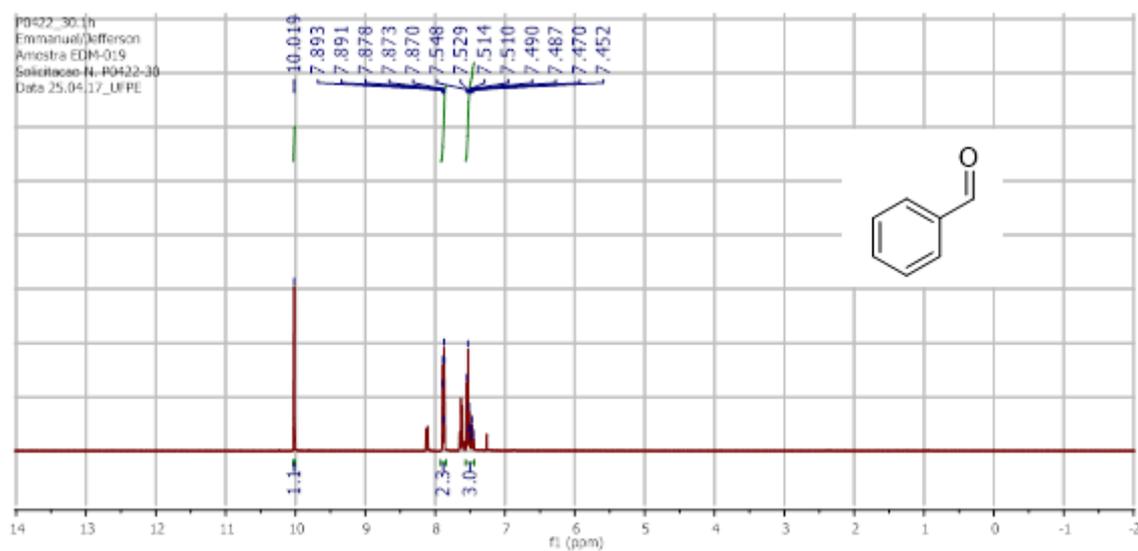
Fonte: autor (2022)

Figura 100 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 13b

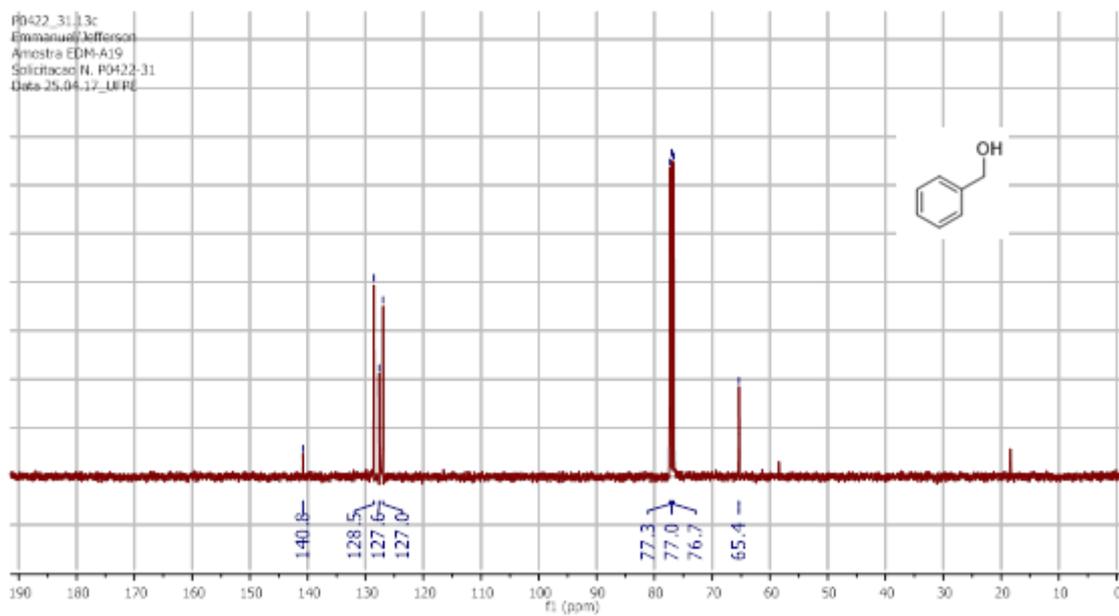
Fonte: autor (2022)

Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 2b

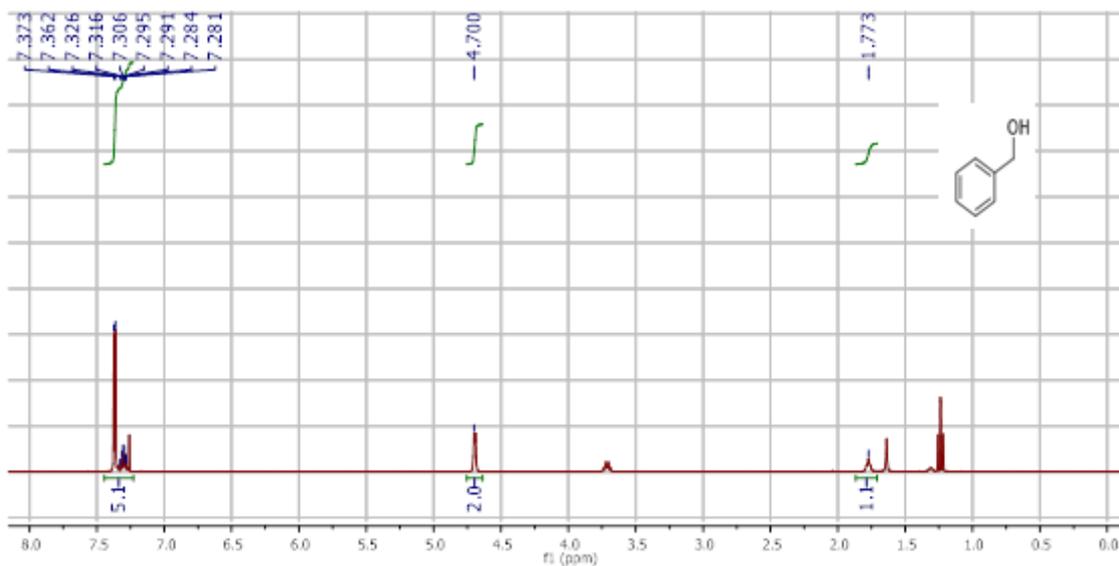
Fonte: autor (2022)

Figura 102 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 2b

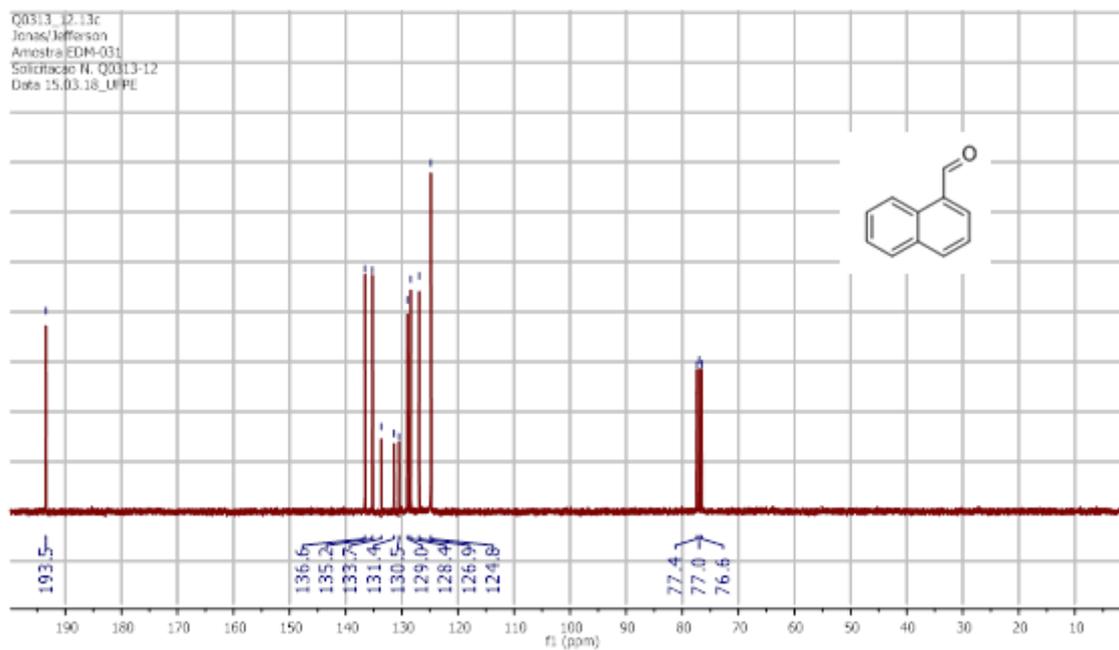
Fonte: autor (2022)

Figura 103 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto 2a

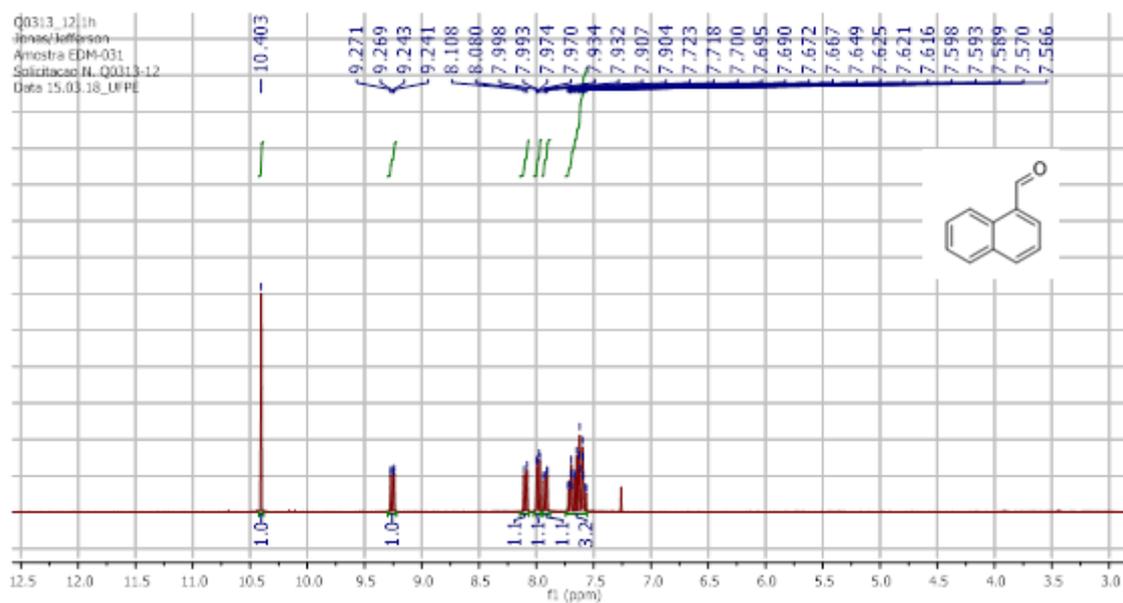
Fonte: autor (2022)

Figura 104 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto 2a

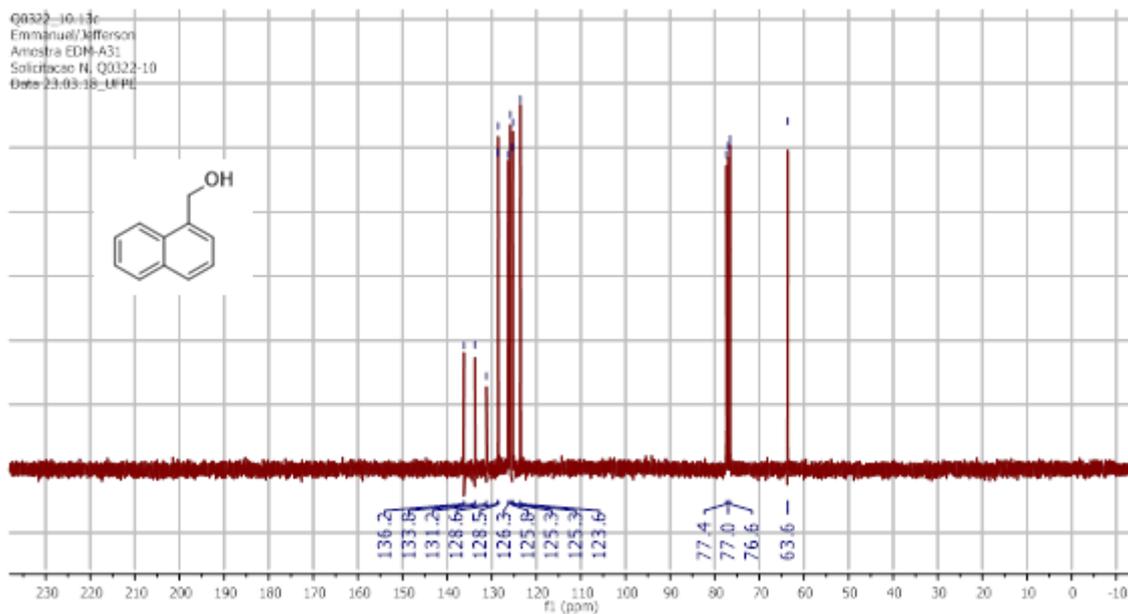
Fonte: autor (2022)

Figura 105 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 18b

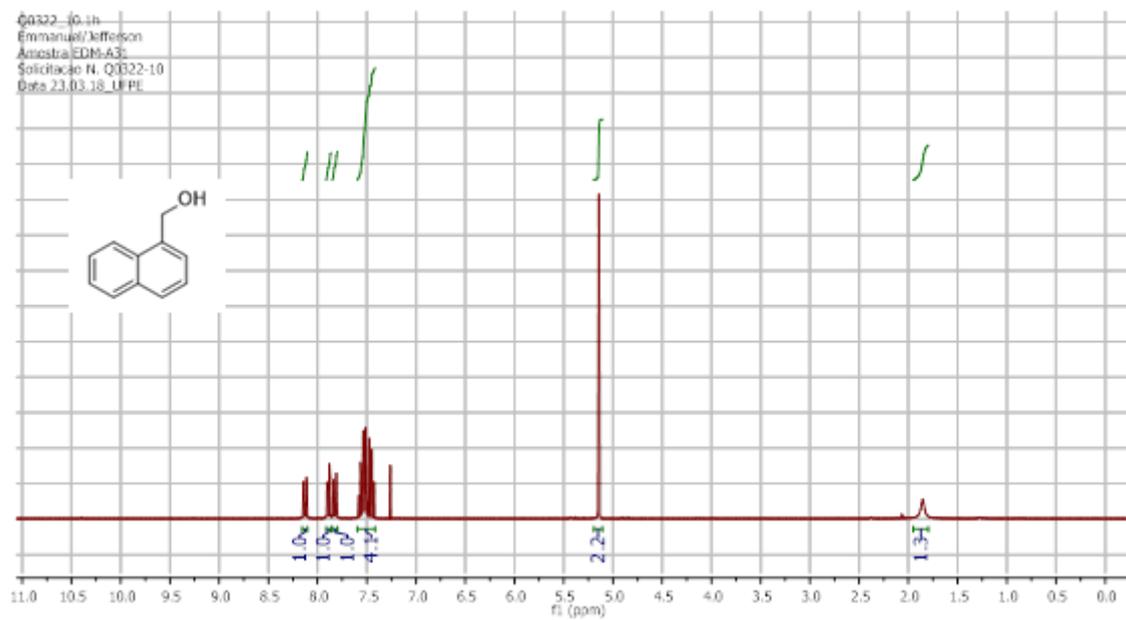
Fonte: autor (2022)

Figura 106 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 18b

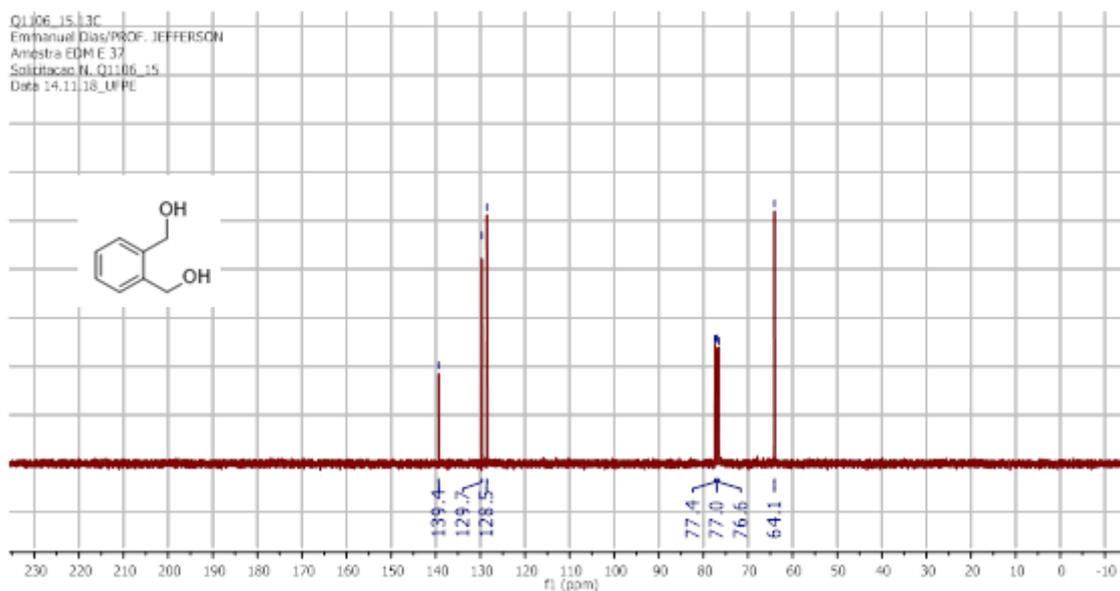
Fonte: autor (2022)

Figura 107 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 18a

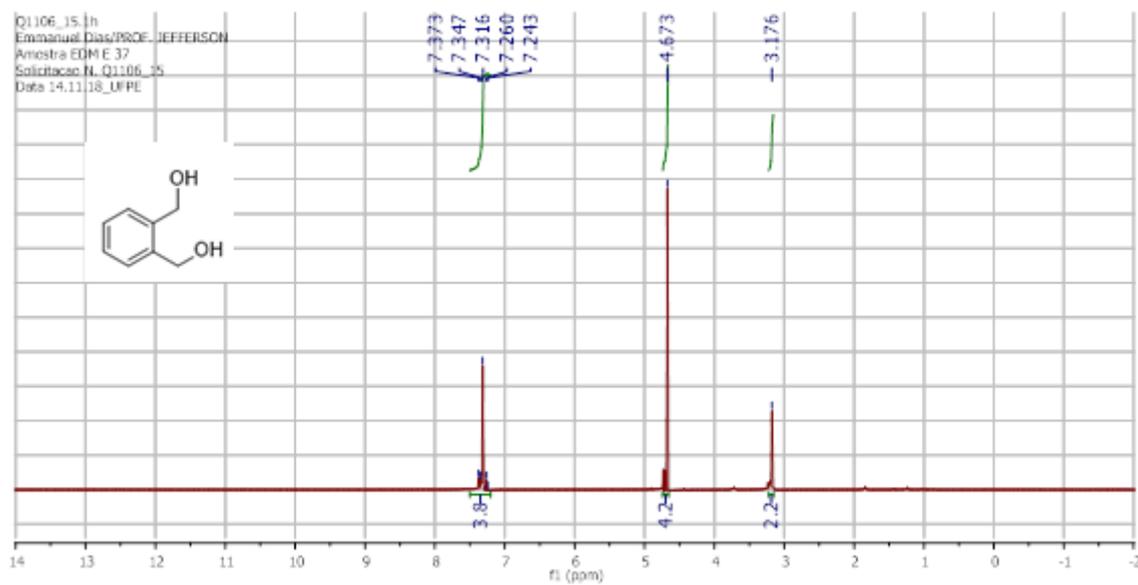
Fonte: autor (2022)

Figura 108 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 18a

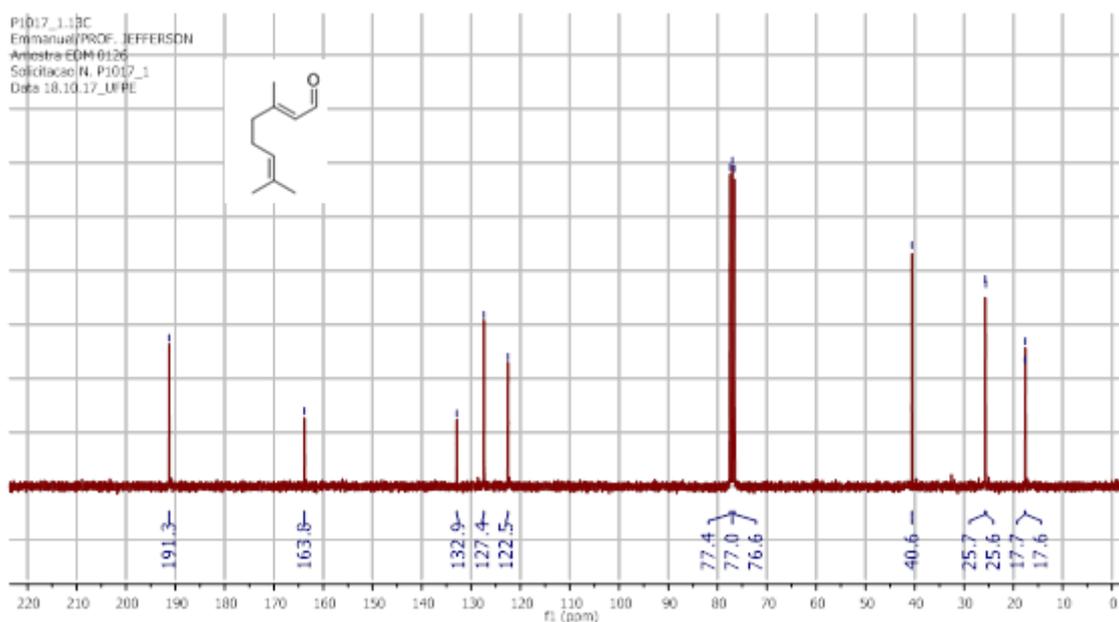
Fonte: autor (2022)

Figura 111 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 31a

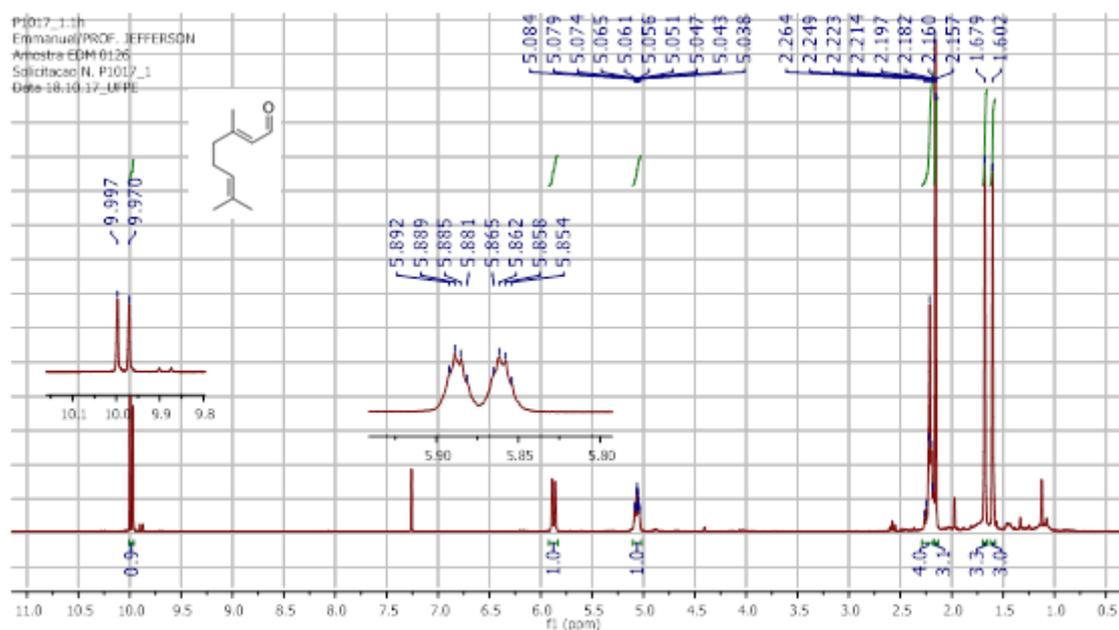
Fonte: autor (2022)

Figura 112 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 31a

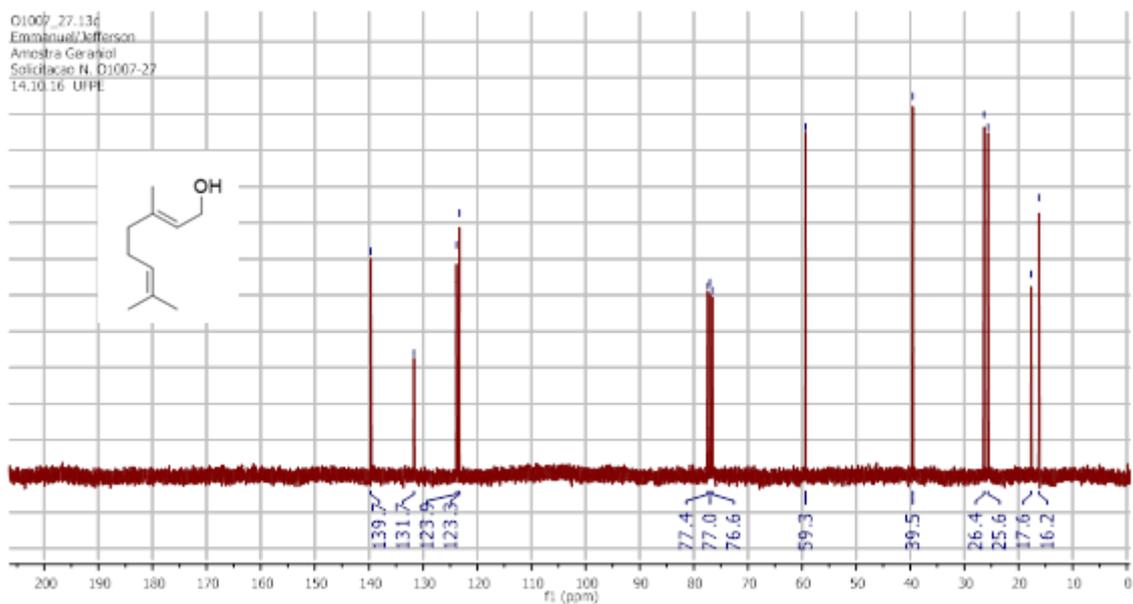
Fonte: autor (2022)

Figura 113 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 22b

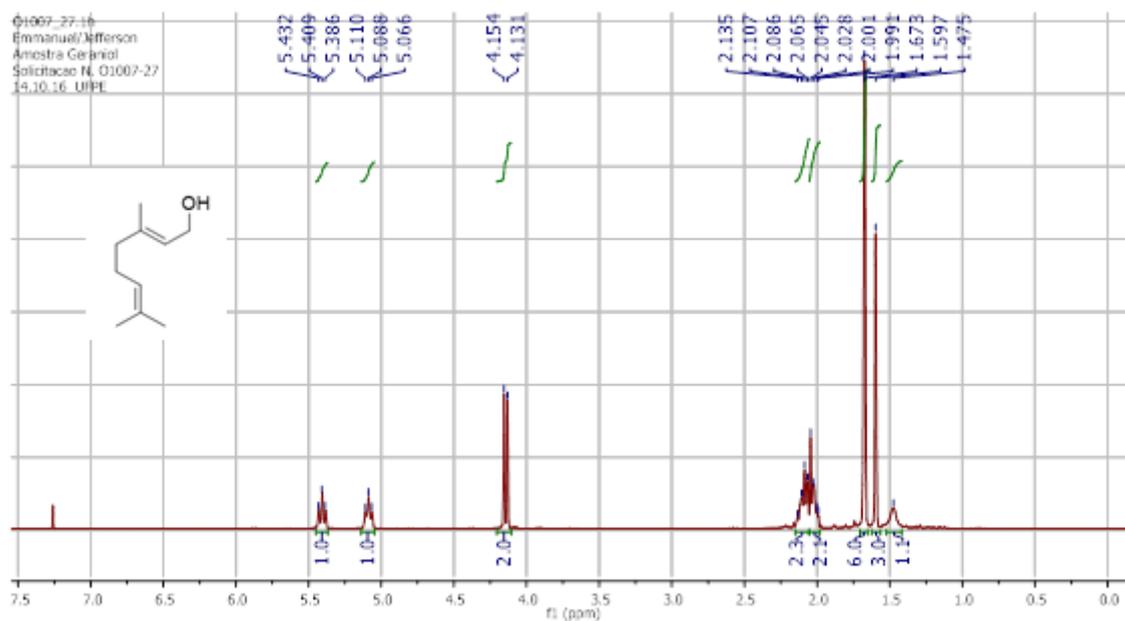
Fonte: autor (2022)

Figura 114 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 22b

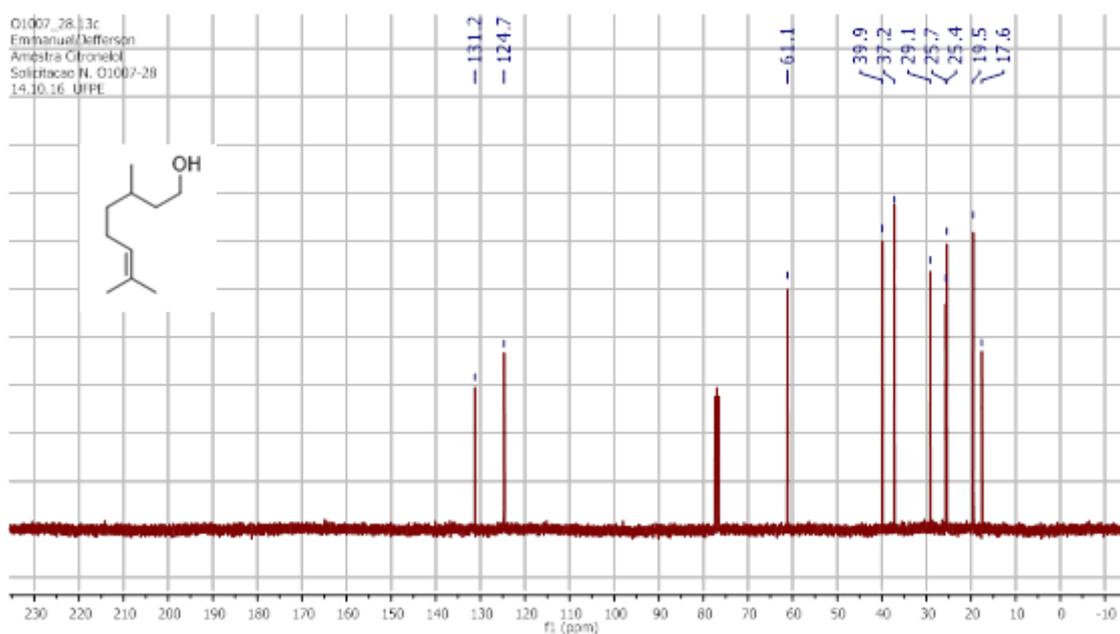
Fonte: autor (2022)

Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 22a

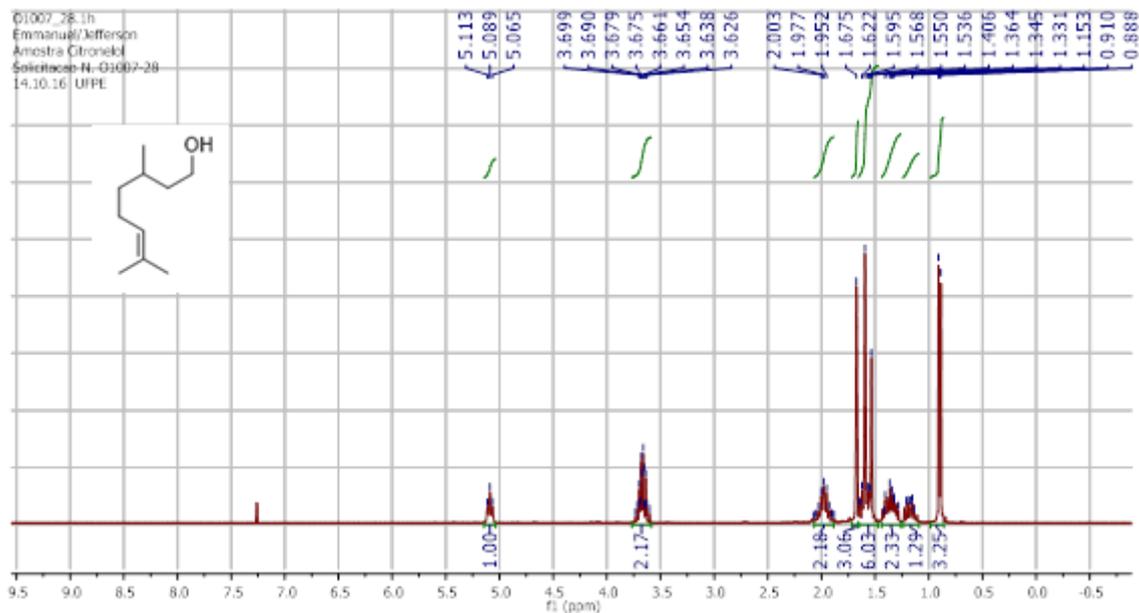
Fonte: autor (2022)

Figura 116 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 22a

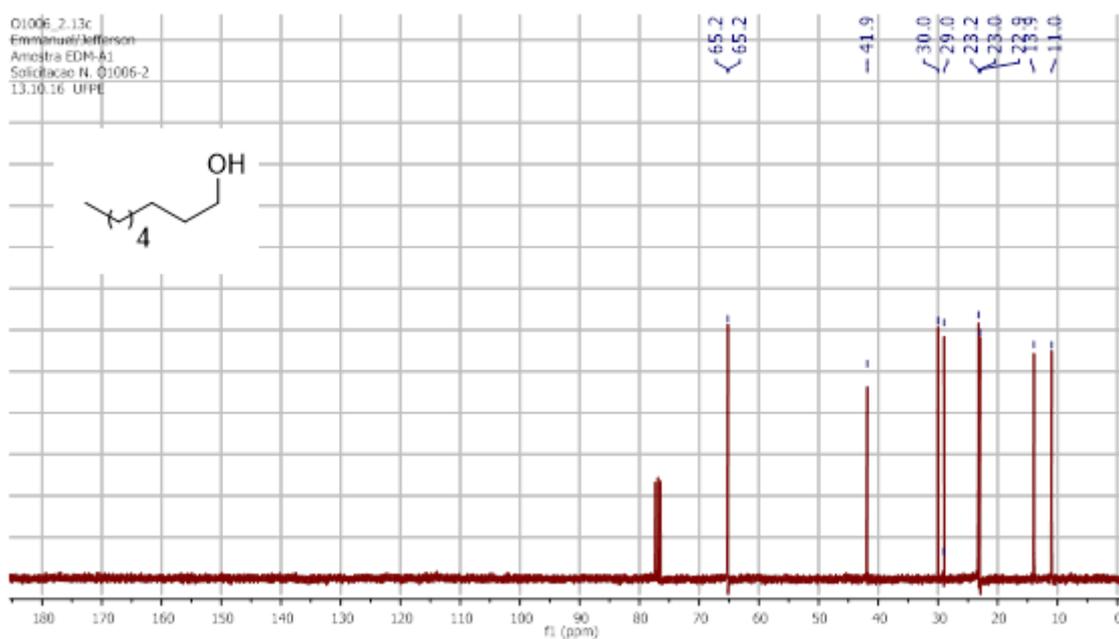
Fonte: autor (2022)

Figura 121 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 23a

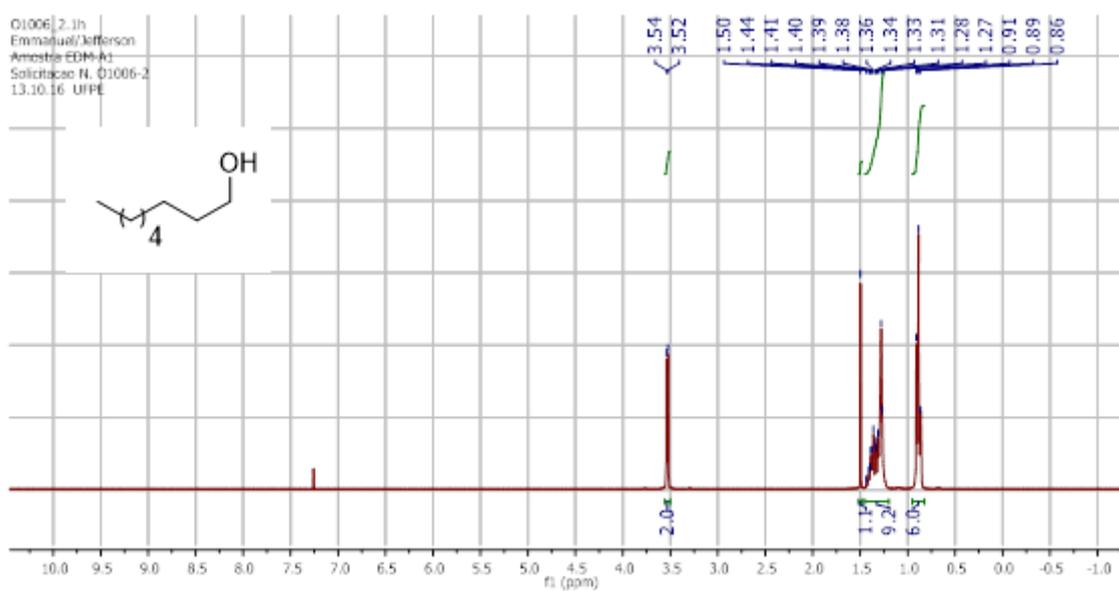
Fonte: autor (2022)

Figura 122 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 23a

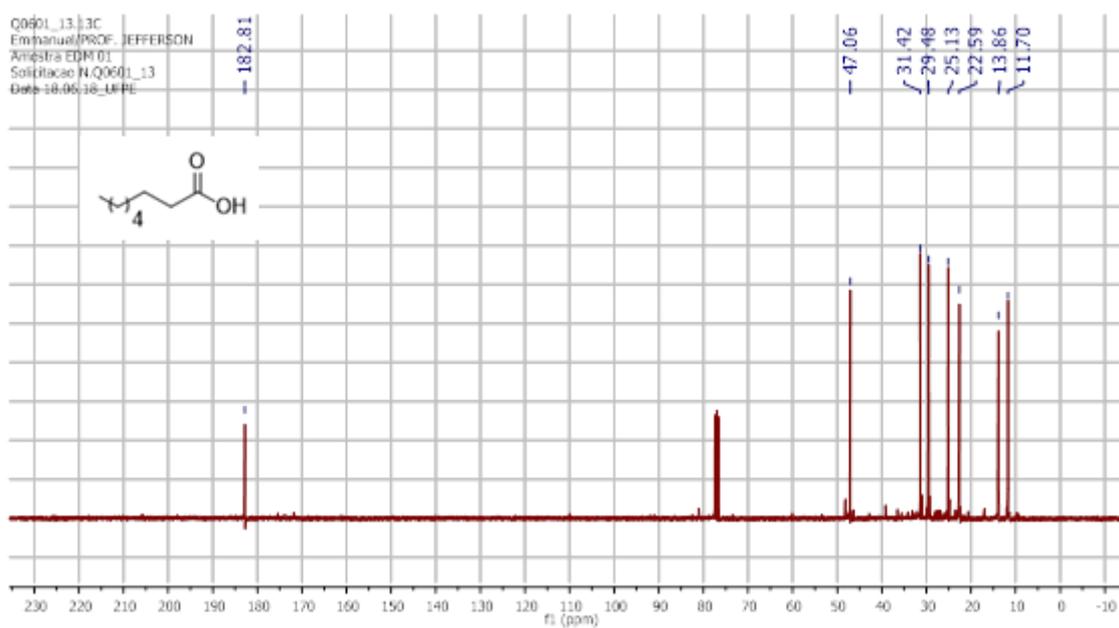
Fonte: autor (2022)

Figura 123 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 37a

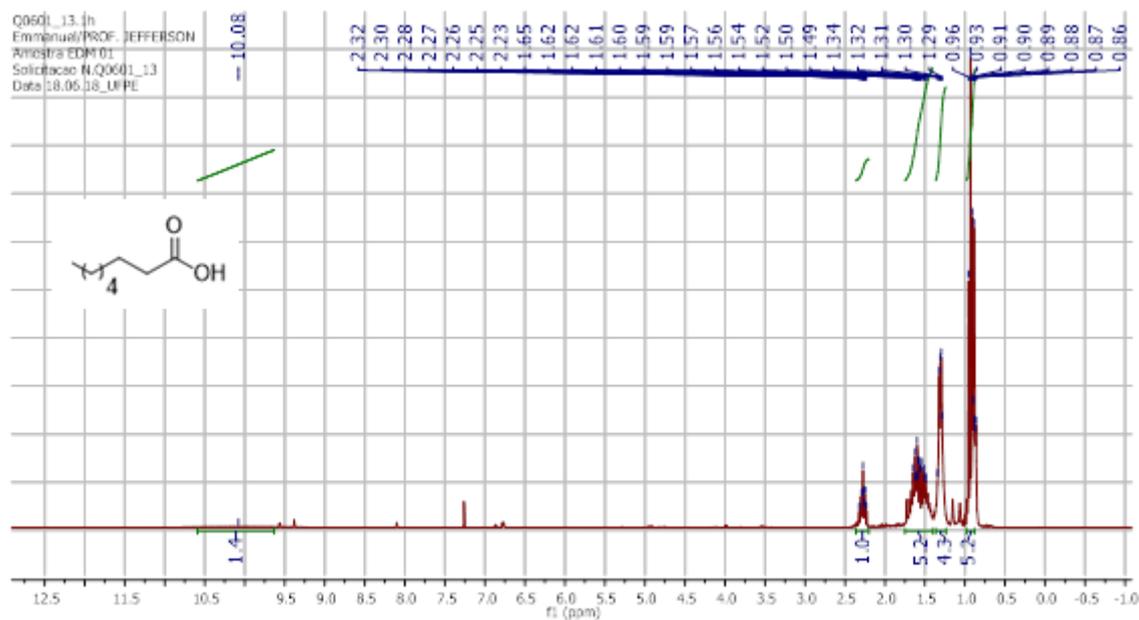
Fonte: autor (2022)

Figura 124 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 37a

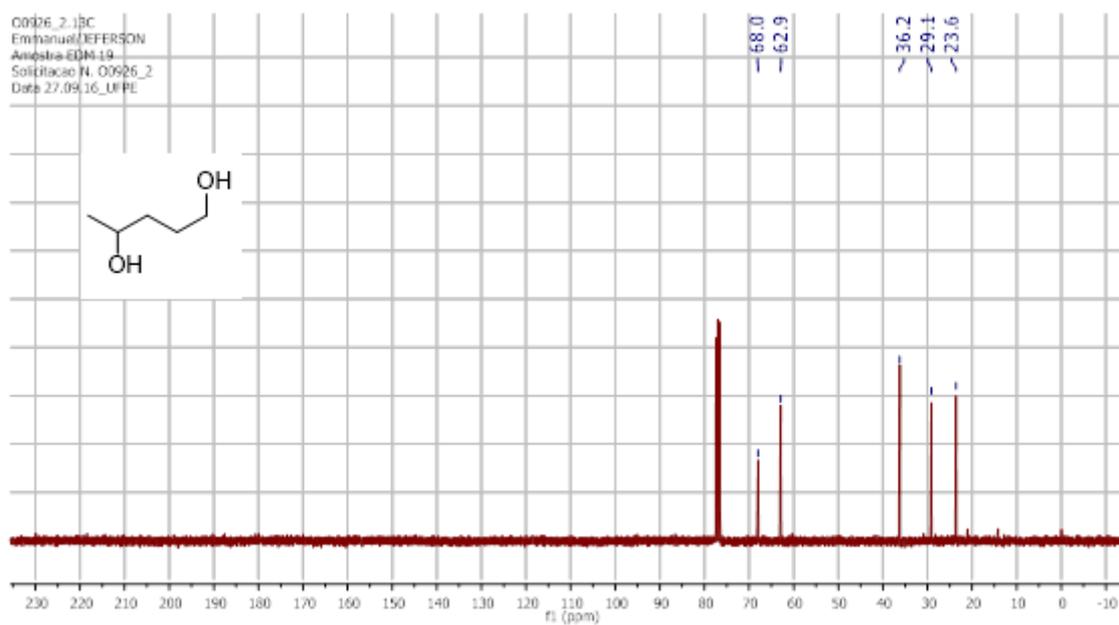
Fonte: autor (2022)

Figura 125 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 37d

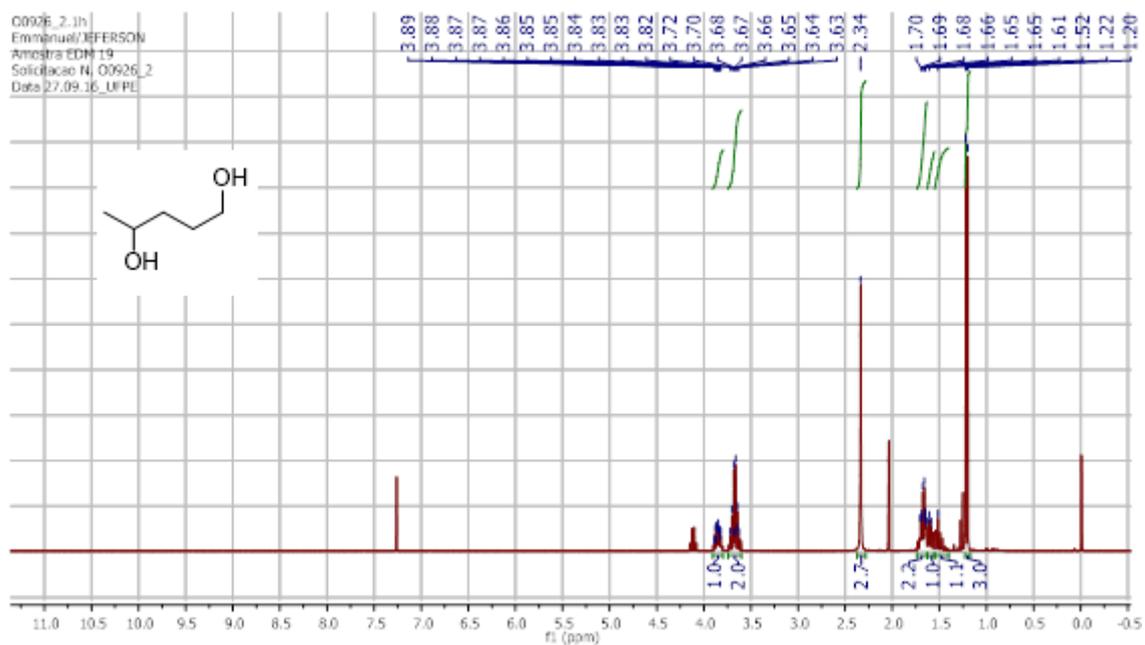
Fonte: autor (2022)

Figura 126 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 37d

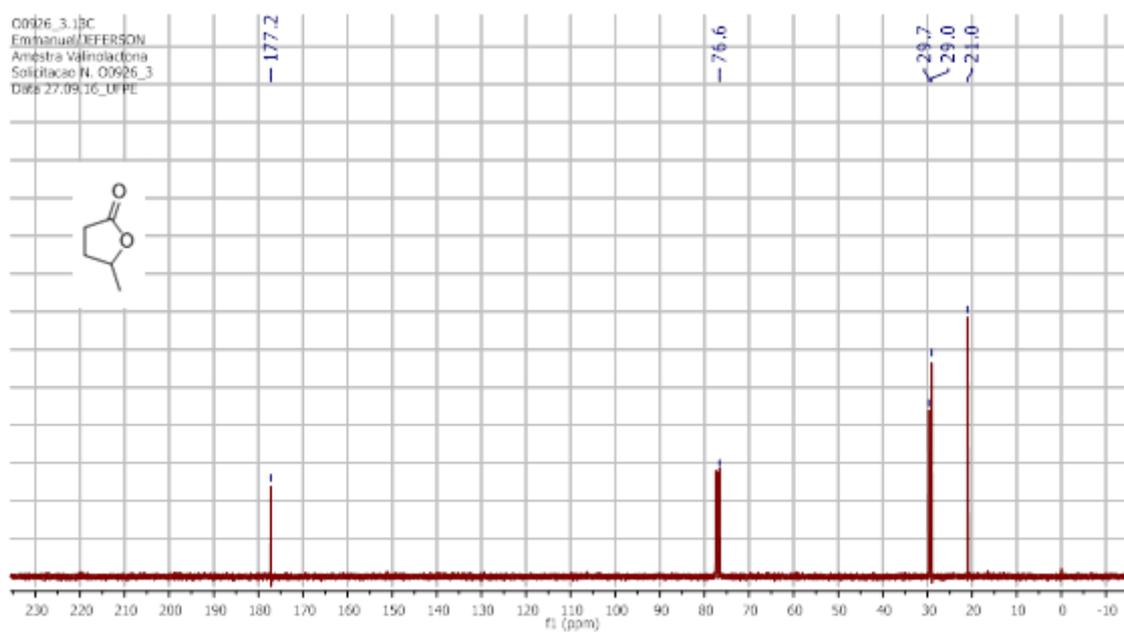
Fonte: autor (2022)

Figura 127 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 33a

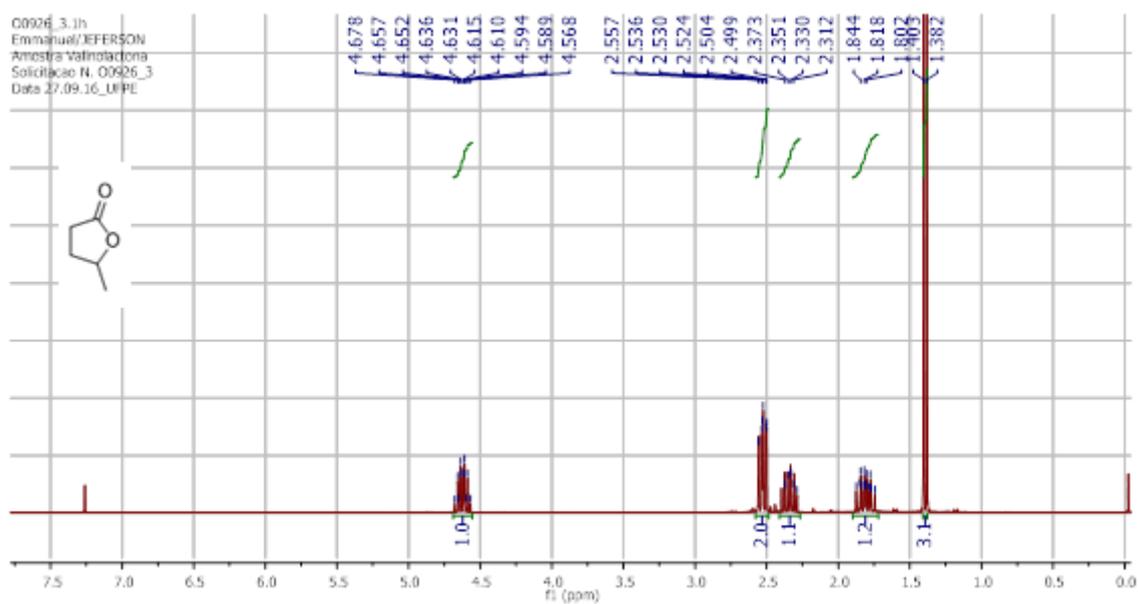
Fonte: autor (2022)

Figura 128 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 33a

Fonte: autor (2022)

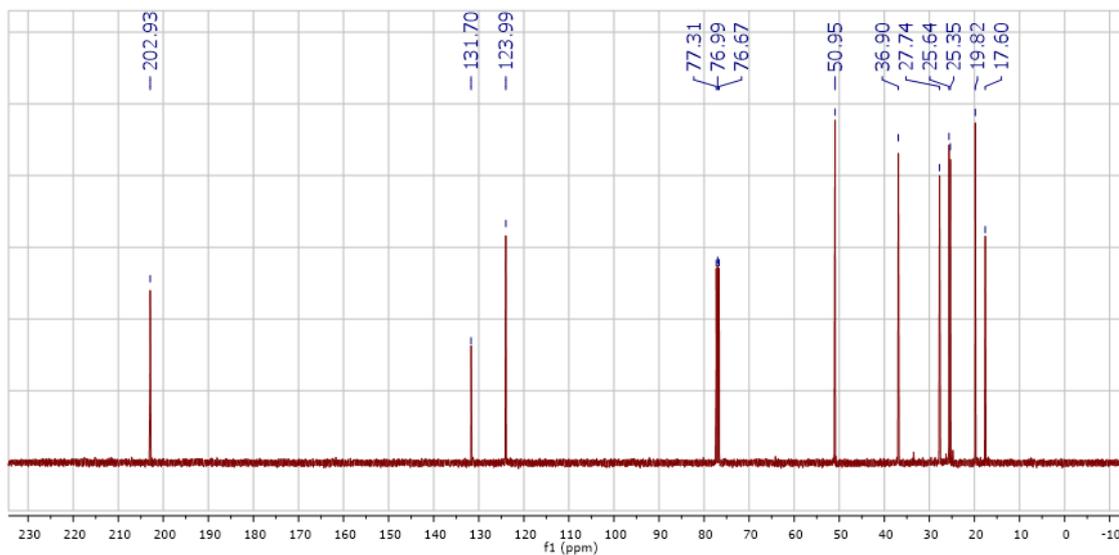
Figura 129 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto 33e

Fonte: autor (2022)

Figura 130 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto 33e

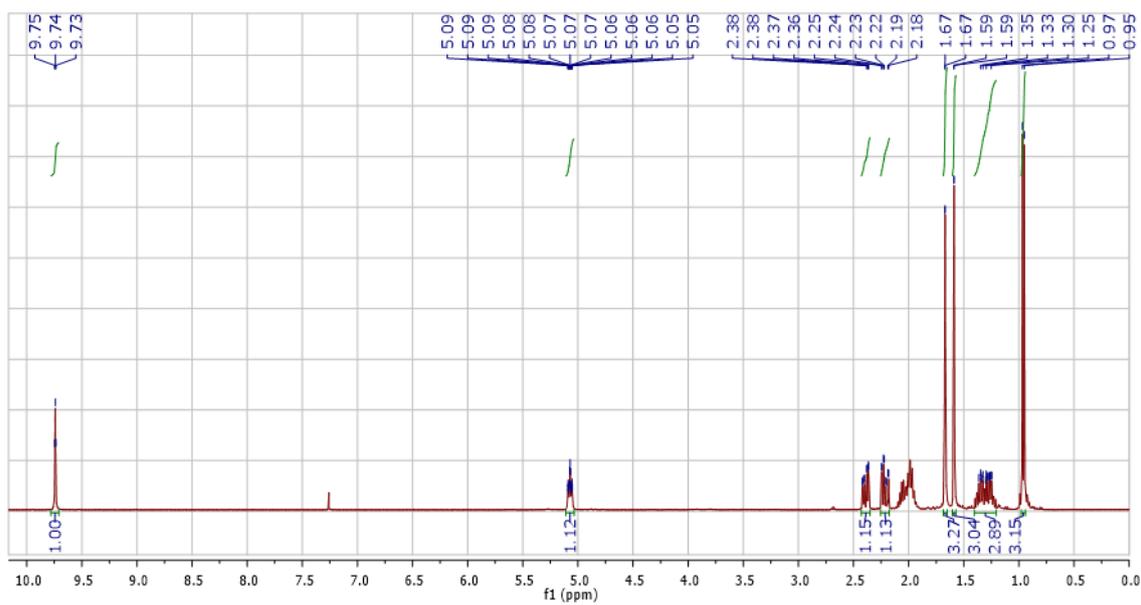
Fonte: autor (2022)

Figura 131 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) do composto **23b**

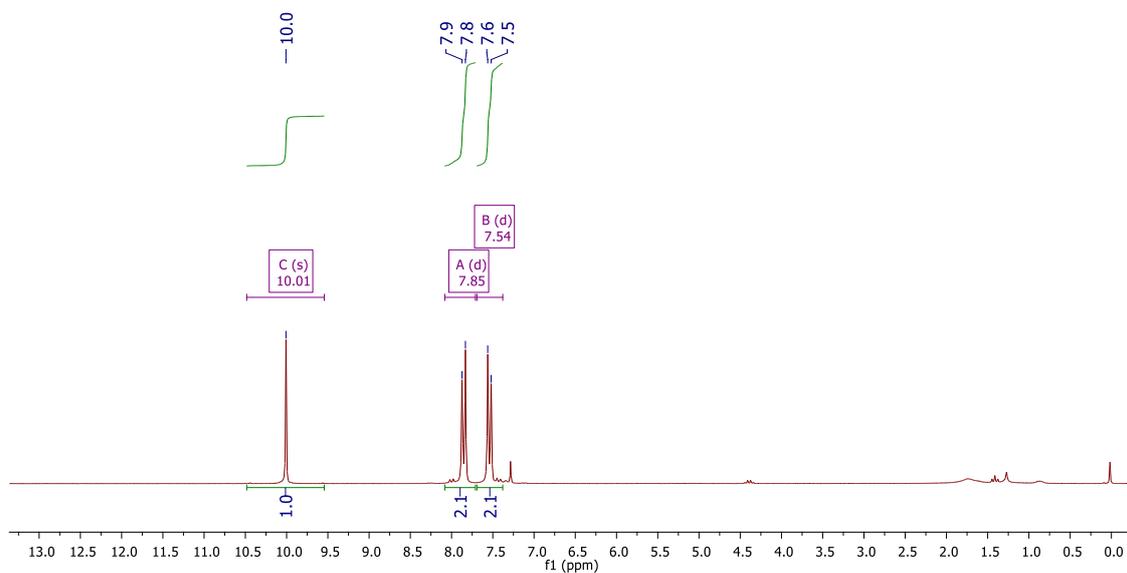


Fonte: autor (2022)

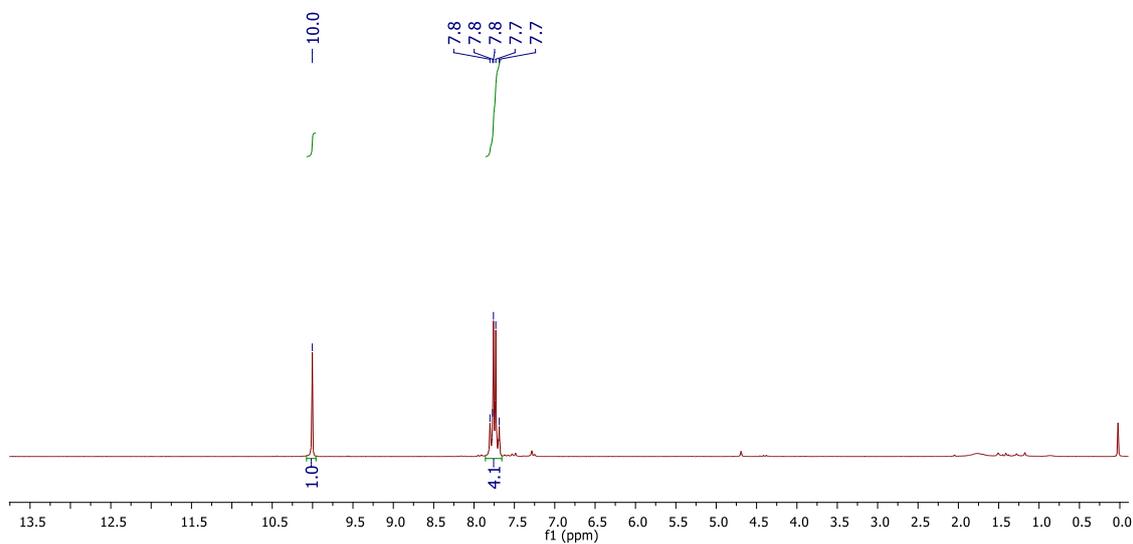
Figura 132 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) do composto **23b**



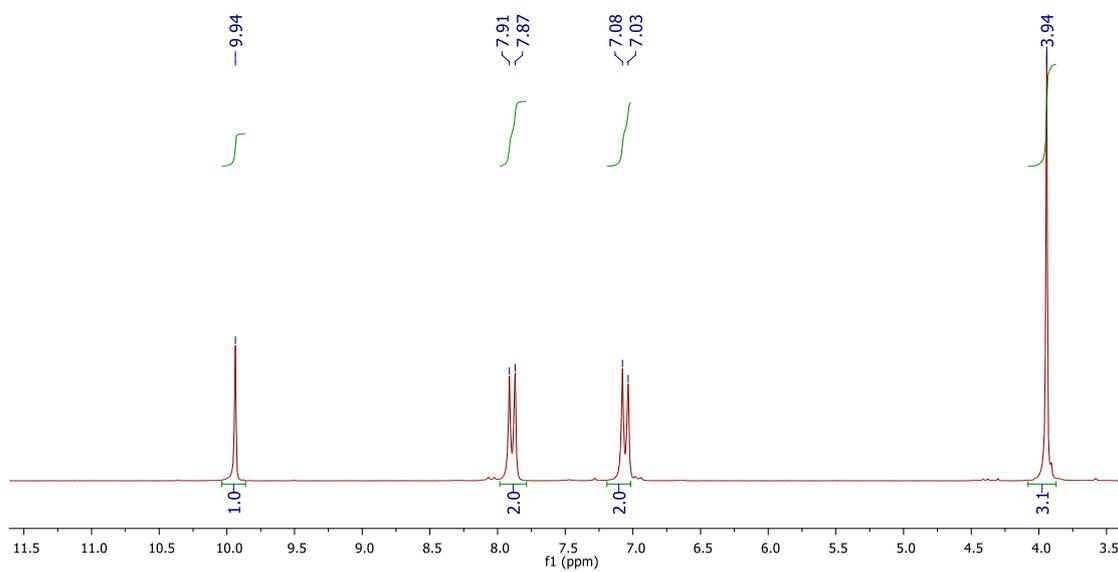
Fonte: autor (2022)

Figura 133 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto p-Clorobenzaldeído

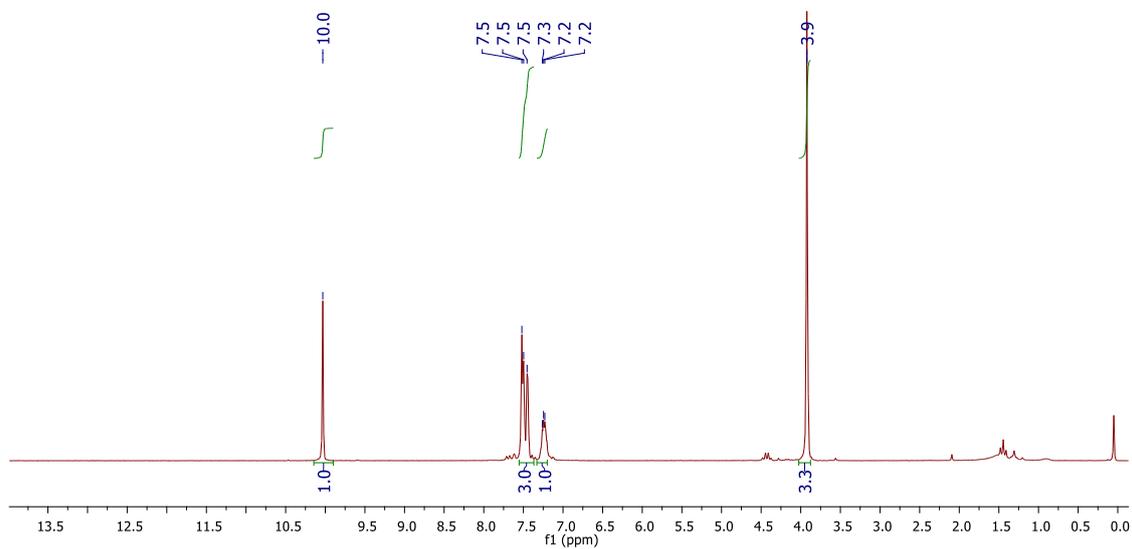
Fonte: autor (2022)

Figura 134 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto p-Bromobenzaldeído

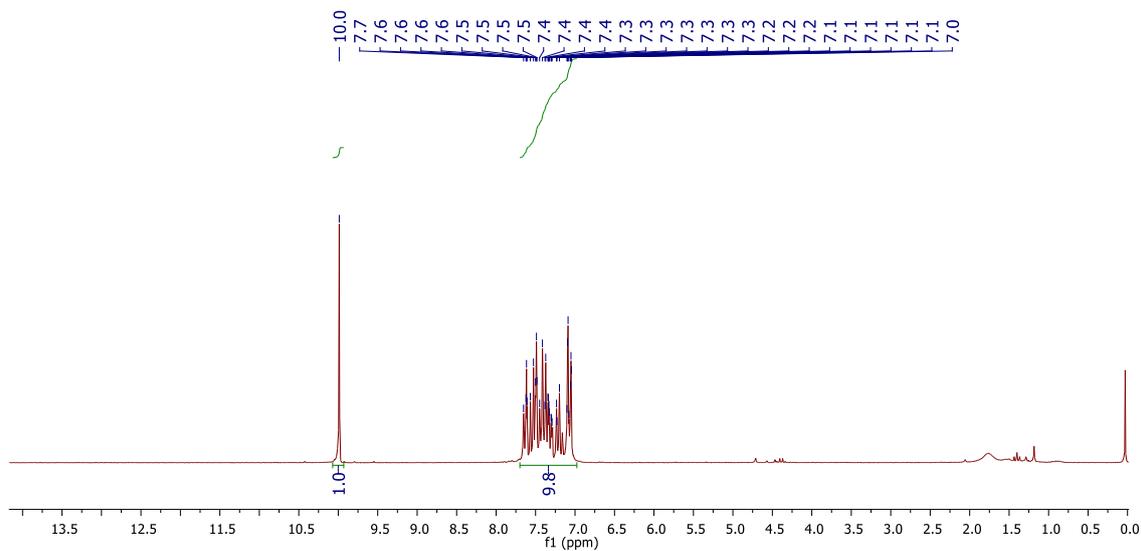
Fonte: autor (2022)

Figura 135 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto **p-Metoxibenzaldeído**

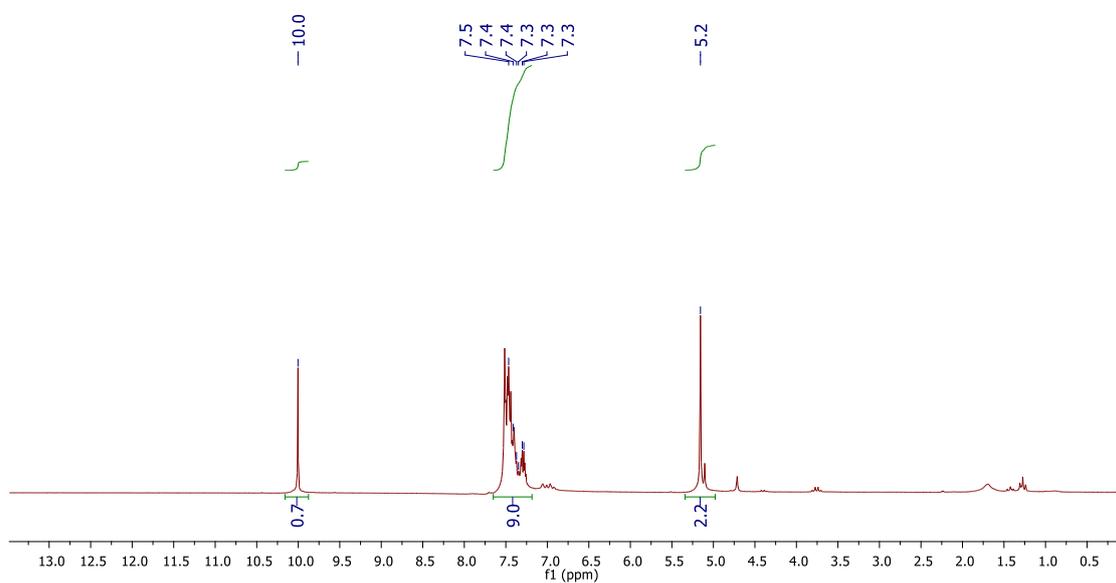
Fonte: autor (2022)

Figura 136 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto **m-Metoxibenzaldeído**

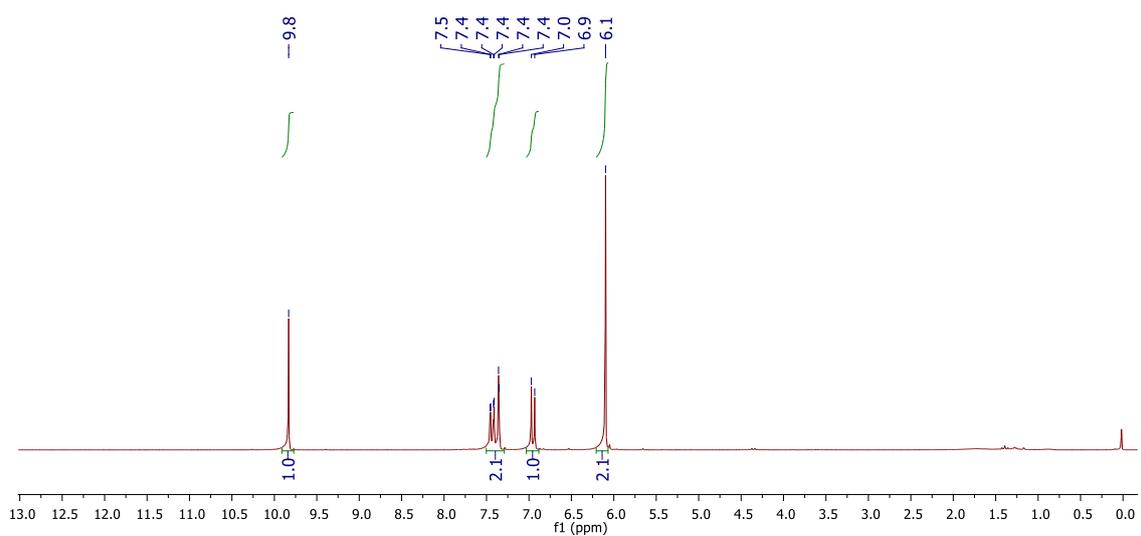
Fonte: autor (2022)

Figura 137 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto **3-Fenoxibenzaldeído**

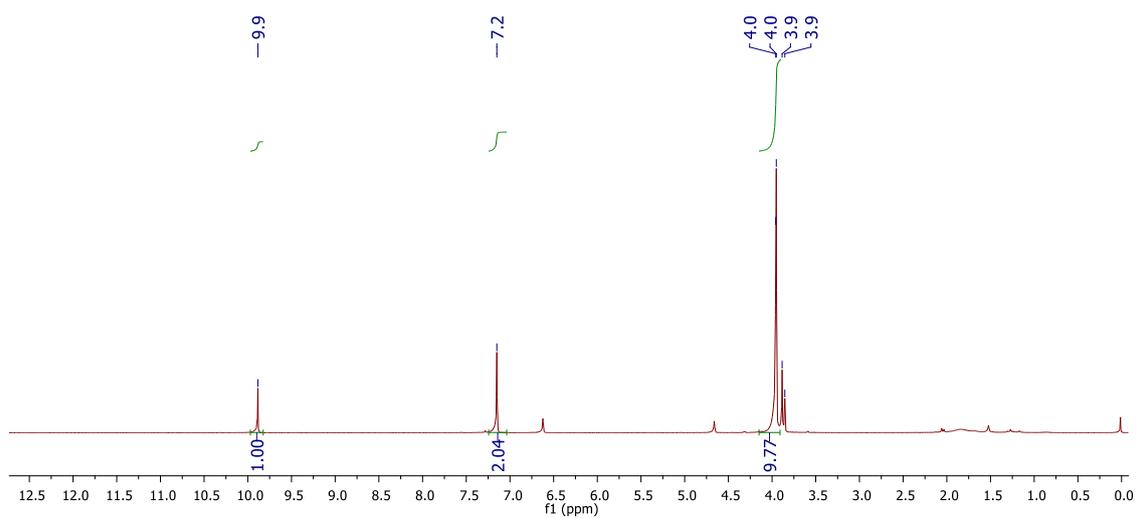
Fonte: autor (2022)

Figura 138 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto **3-Benziloxibenzaldeído**

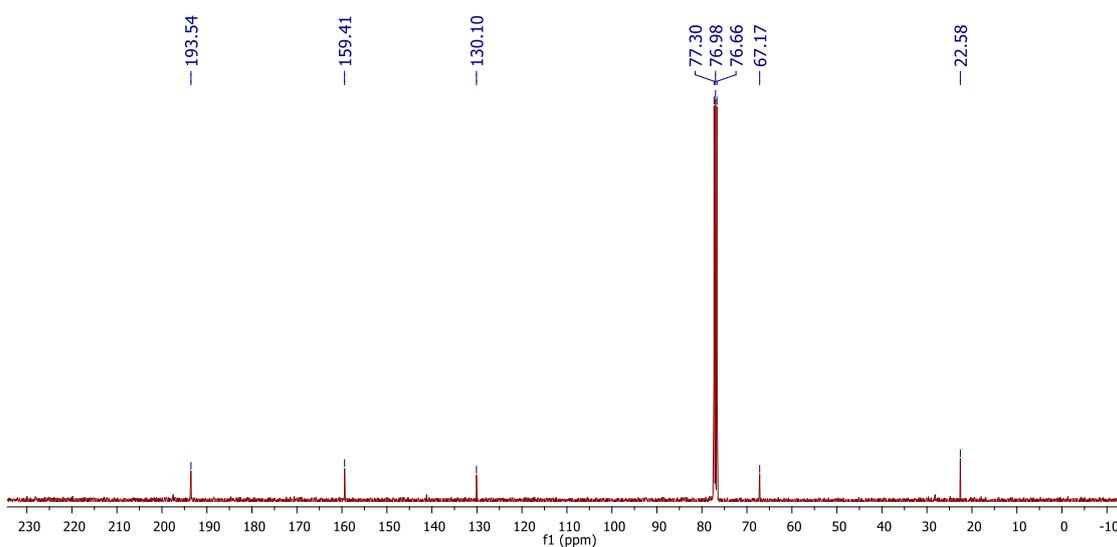
Fonte: autor (2022)

Figura 139 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto **piperonal**

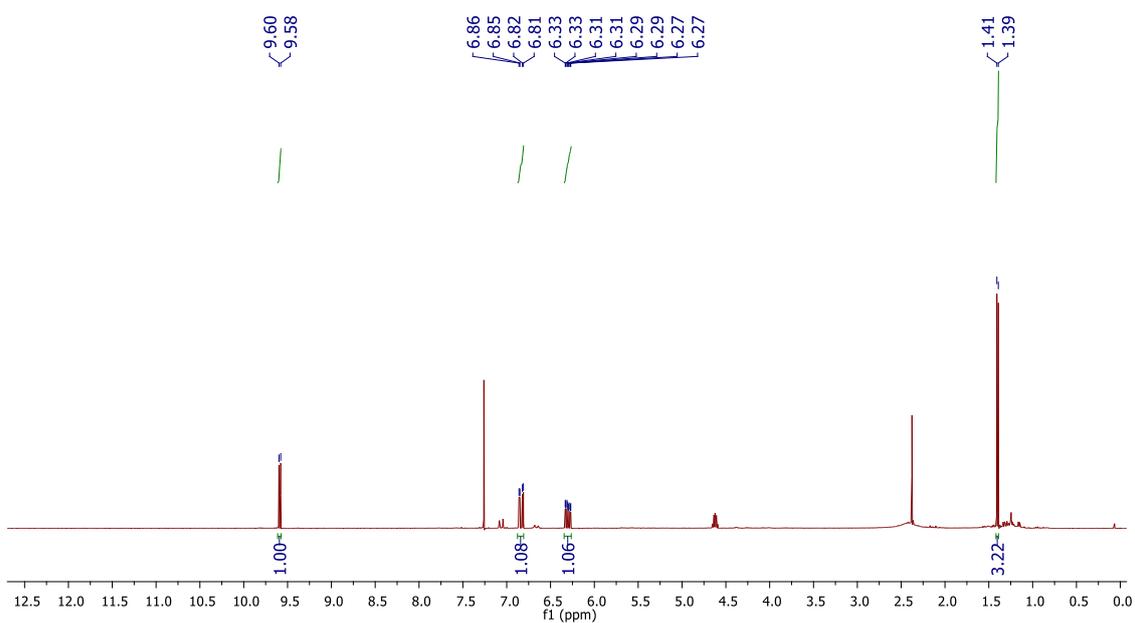
Fonte: autor (2022)

Figura 140 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) do composto **3,4,5-trimetoxibenzaldeído**

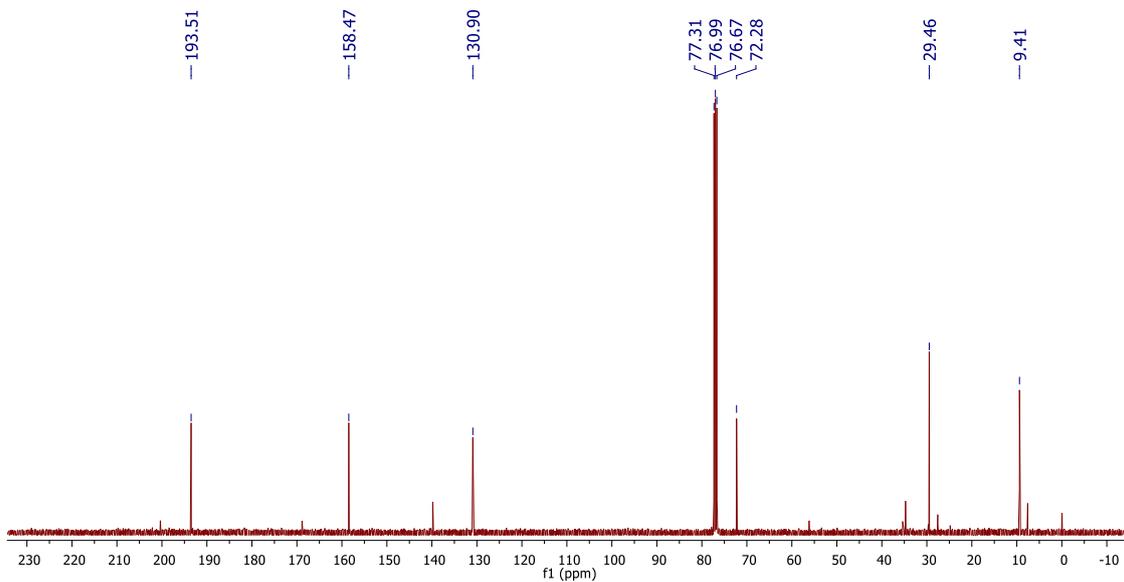
Fonte: autor (2022)

Figura 141 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto **(E)-4-hidroxi-2-enal**

Fonte: autor (2022)

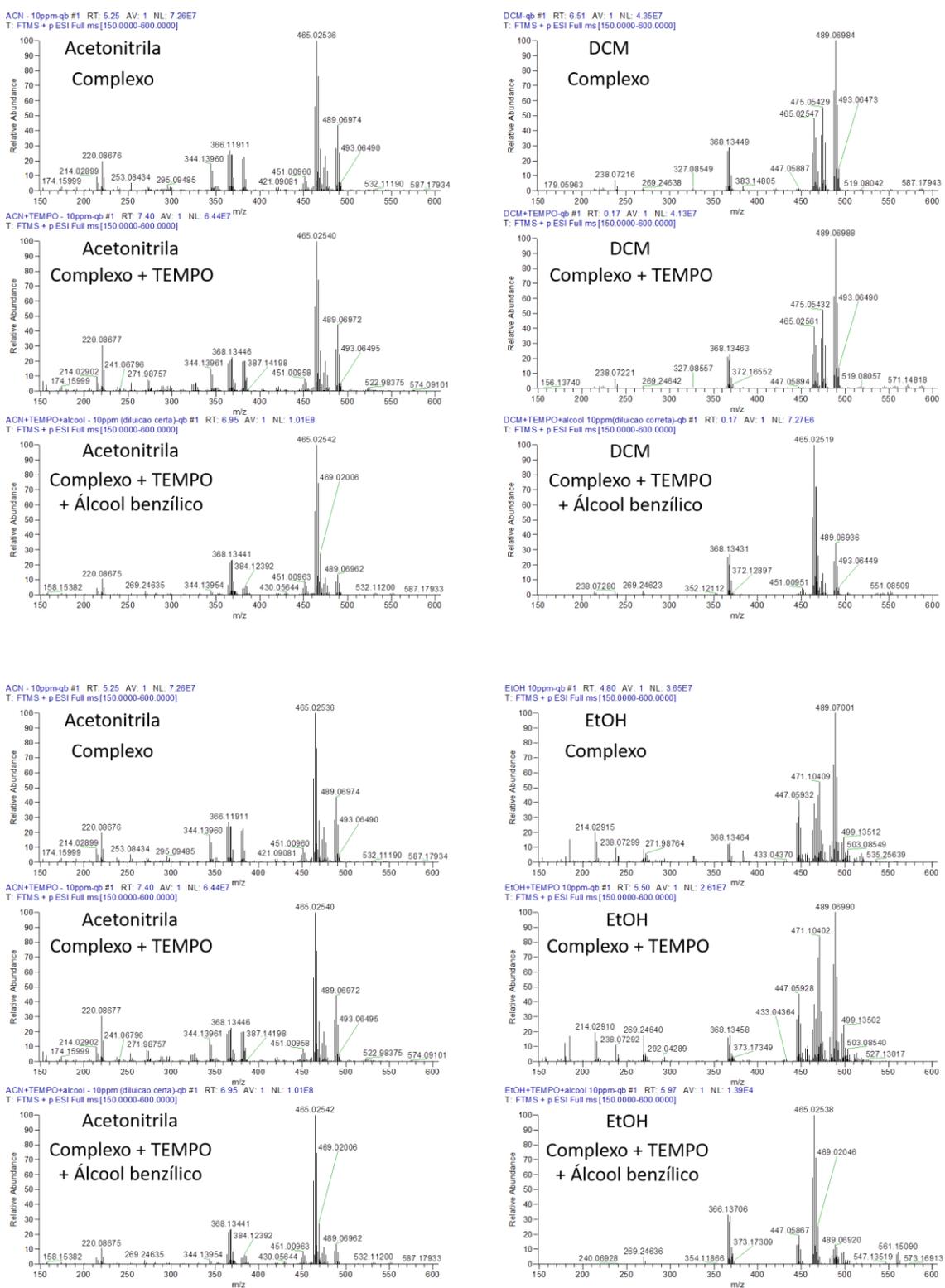
Figura 142 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) do composto **(E)-4-hidroxi-2-enal**

Fonte: autor (2022)

Figura 143 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) do composto **(E)-4-hidroxi-pent-2-enal**

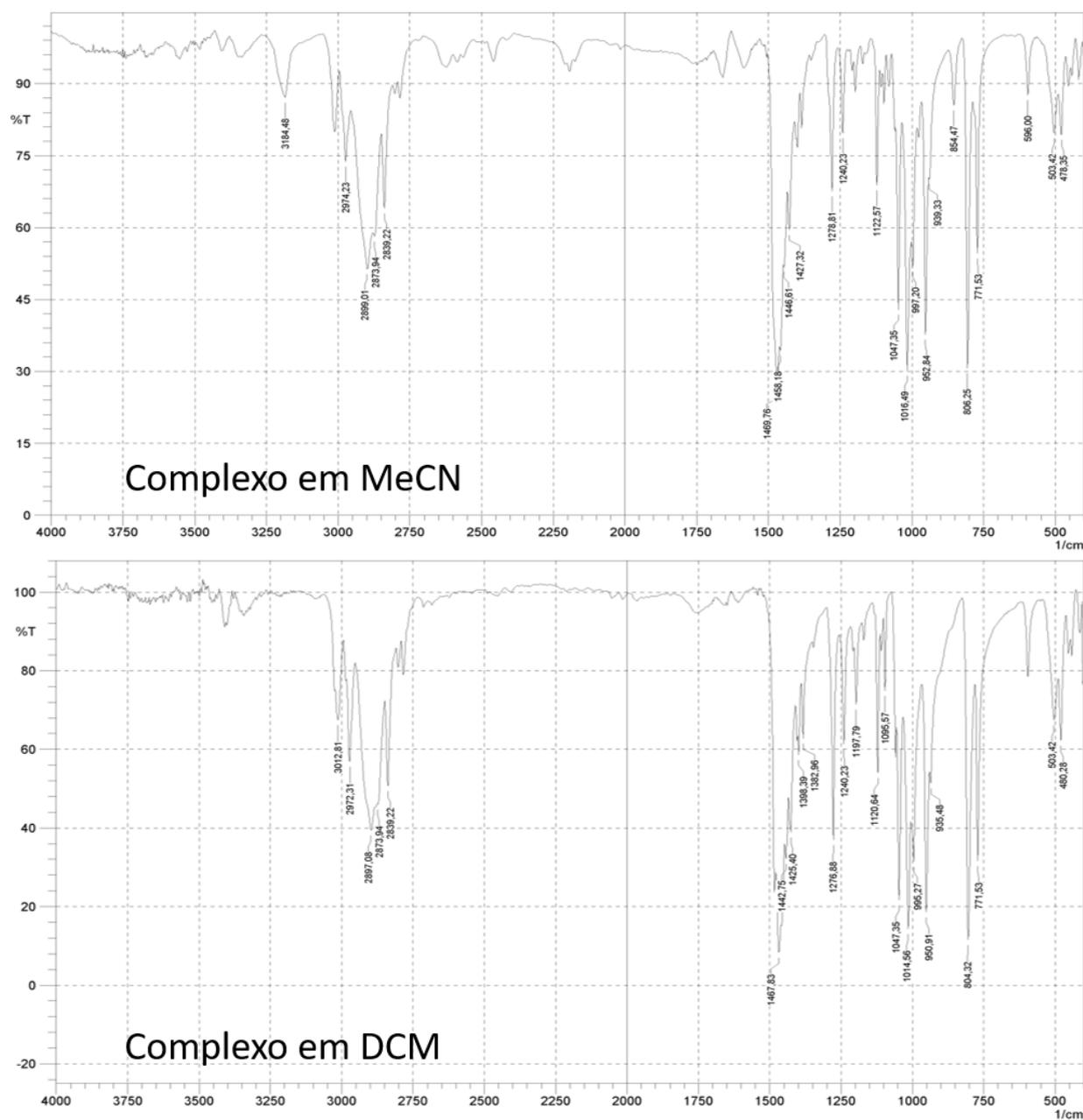
Fonte: autor (2022)

Figura 144 - LCMS do complexo mais solvente e/ou TEMPO e/ou álcool benzílico



Fonte: autor (2022)

Figura 145 - Espectros de IV do complexo em DCM e MeCN



Fonte: autor (2022)