

PREPARAÇÃO DO (+)- α -TERPINEOL A PARTIR DO (+)-LIMONENO: MONOTERPENOS DE ODOR AGRADÁVEL EM UM PROJETO PARA QUÍMICA ORGÂNICA EXPERIMENTAL

Lúcia Helena Brito Baptistella*, Paulo Mitsuo Imamura, Leandro Vilela de Melo e Cláudio Castello

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Cidade Universitária Zeferino Vaz, CP 6154, 13084-971 Campinas – SP, Brasil

Recebido em 4/7/08; aceito em 24/10/08; publicado na web em 12/2/09

PREPARATION OF (+)- α -TERPINEOL FROM (+)-LIMONENE: MONOTERPENES WITH PLEASANT ODOR IN A PROJECT FOR UNDERGRADUATE ORGANIC CHEMISTRY LABORATORY. A synthesis of (+)- α -terpineol from (+)-limonene was proposed as a project for undergraduate organic laboratory course. Terpineol is a useful flavor and fragrance compound, and several aspects of this preparation are suited for experimental organic classes, including basic techniques for extraction and analyses of essential oils, different reaction types and the possibility of a high degree of student interest.

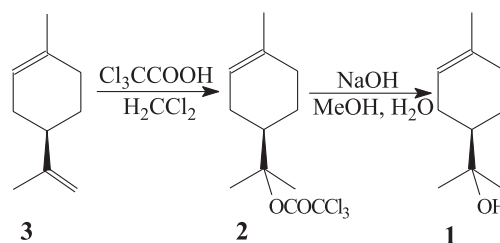
Keywords: terpineol; limonene; project for undergraduate organic laboratory.

Substâncias naturais que exibem ampla gama de atividades biológicas e grande importância comercial sempre despertam a atenção dos estudantes. Se, aliado a isso, elas puderem ser obtidas por etapas sintéticas simples a partir de outras substâncias naturais facilmente disponíveis em nosso país, com certeza podem se tornar excelentes alvos de estudo em disciplinas experimentais de cursos de graduação em Química. Unindo essas considerações ao nosso interesse por seqüências sintéticas adequadas a tais disciplinas na área de química orgânica,¹ este artigo descreve a preparação do (+)- α -terpineol (**1**) a partir do (+)-limoneno (**3**), conhecido constituinte majoritário do óleo da casca de laranja.

O α -terpineol (**1**) é um monoterpene de odor agradável encontrado em uma grande variedade de óleos essenciais,² com ampla aplicação industrial. Assim, é usado em indústrias de produtos de perfumaria³ como constituinte de sabonetes e cosméticos, em indústrias de produtos de limpeza como repelente de insetos,⁴ desinfetante⁵ e aromatizante,⁶ em indústrias farmacêuticas como antifúngico⁷ e anti-séptico⁸ e em indústrias de processamento de minerais como agente de flotação.⁹ Ultimamente, tem sido também empregado como substrato na preparação de copolímeros.¹⁰ Devido a essa enorme demanda, o terpineol utilizado no mercado mundial é obtido, em grande parte, por via sintética, e vários métodos para tal são disponíveis, com especial destaque àqueles que utilizam pinenos ou a própria terebintina como materiais de partida.¹¹ Preparações a partir de outros monoterpenos como limoneno¹² ou nerol¹³ também são descritas, sendo que o limoneno é interessante pela disponibilidade, facilidade de obtenção em alta pureza química e óptica e possibilidade de reações de adição seletivas, sendo bastante útil em estudos acadêmicos que visam demonstrar a aplicabilidade de diferentes catalisadores ácidos.¹²

Assim, com todo esse conjunto de informações, decidimos revisar as metodologias para obtenção do (+)- α -terpineol (**1**) a partir do (+)-limoneno (**3**) e adaptá-la aos nossos laboratórios. Tomamos como base uma antiga patente japonesa,¹⁴ cujo resumo cita a reação do limoneno com ácidos cloroacéticos, entre eles o ácido tricloroacético, seguida por hidrólise. O Esquema 1 mostra a seqüência sintética por nós adotada.

Os melhores resultados para este projeto são conseguidos quando as duas etapas são feitas em um mesmo dia. Em uma aula de laboratório de 8 h, como são aquelas em nosso curso de Química, existe tempo suficiente para purificações e análises, mas bons resultados



Esquema 1. Síntese do (+)- α -terpineol (**1**) a partir do (+)-limoneno (**3**)

também podem ser conseguidos em um único período de 4 h, realizando as duas etapas em seqüência. Neste caso, o terpineol bruto pode ser guardado em geladeira e purificado por cromatografia em coluna em uma aula adicional.

De qualquer modo, sempre que este projeto é apresentado, procuramos incluir uma aula inicial de extração do (+)-limoneno (**3**) a partir da casca da laranja. Este procedimento está descrito em alguns livros ou textos de química orgânica experimental,¹⁵ e pode ser utilizado como uma excelente ilustração da química dos óleos essenciais. Além de propiciar o aprendizado da técnica de extração por arraste a vapor,¹⁶ ele permite já iniciar com a exploração de vários tópicos de interesse para o projeto, como o uso da cromatografia gasosa e espectrometria de massas na análise de substâncias voláteis, o uso de rotação óptica para a caracterização de substâncias quirais ou a introdução a métodos espectroscópicos para a análise de tais esqueletos.¹⁷ Também procuramos incluir discussões em sala de aula acerca de outros métodos de extração de produtos naturais, da importância dos monoterpenos na composição de óleos essenciais e da realidade brasileira acerca do aproveitamento de tais óleos e de seus constituintes.¹⁸ Como normalmente a quantidade de (+)-limoneno conseguida por extração é pequena (vide Parte Experimental), esta é complementada por material obtido de fonte comercial.¹⁹ Para a preparação do tricloroacetato de α -terpineol (**2**), a reação empregada serve como um excelente exemplo de adição quimio- e regioselectiva a uma dupla ligação. O reagente ataca seletivamente a dupla menos substituída do sistema e a adição ocorre segundo a orientação Markovnikov. O limoneno (**3**) é dissolvido em diclorometano e então submetido a tratamento com ácido tricloroacético, também em solução de diclorometano, à temperatura ambiente. Os melhores resultados são conseguidos com o uso de 1,2 mol equiv. do ácido, com sua solução adicionada gota a gota à solução do monoterpene. A utilização de um balão de duas bocas é recomendada, de

*e-mail: lhbb@iqm.unicamp.br

modo a facilitar o acompanhamento da reação por CCD,²⁰ assim como de um funil de adição (ou vidraria similar), para controlar o gotejamento da solução ácida por cerca de 30 min. Ao término da reação, extração convencional permite o isolamento do tricloroacetato **2** com pureza suficiente para a próxima etapa, que deve ser feita em seqüência.²¹

Para a hidrólise do éster, tratamento de solução metanólica de **2** com hidróxido de sódio aquoso, adicionado gota a gota à temperatura ambiente, mostra-se adequado. Após um pequeno tempo adicional de agitação também à temperatura ambiente (controle por CCD), a reação pode ser interrompida por adição lenta de solução aquosa de HCl até pH 8-9 e evaporação do solvente. Extração sólido-líquido do resíduo permite o isolamento do terpineol bruto, que normalmente é purificado por cromatografia em coluna e submetido a caracterizações e análises espectrais em aula posterior. Com esse procedimento, não existe a necessidade de refluxo ou de reações mais longas para a hidrólise e, ao final, evitam-se reações indesejáveis de desidratação, que podem ocorrer quando a adição de HCl é conduzida de forma muito rápida e/ou até atingir pHs ácidos. Aqui vale um comentário acerca do tratamento final adotado nesta etapa: se, após a adição de solução de HCl, a evaporação do solvente for difícil, pode-se efetuar extrações com hexano ou heptano, seguida por tratamento convencional da fração orgânica (vide Parte Experimental).

Esta seqüência sintética já foi realizada em nossos laboratórios em escalas que variaram de 10 a 65 mmol do (+)-limoneno (**3**), mas bons resultados são perfeitamente viáveis ao se utilizar cerca de 15 mmol deste material de partida. Com um rendimento total numa faixa de 40-65%, o (+)- α -terpineol (**1**) obtido pode ser caracterizado por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, rotação óptica e análises espectrofotométricas no IV, RMN ¹H e RMN ¹³C.²²

Como conclusão, é importante citar que, além do interesse inerente pelas substâncias enfocadas nesta proposta, os procedimentos abrem excelentes oportunidades para ilustrar métodos para extração, purificação e elucidação estrutural de produtos naturais, especialmente aqueles oriundos de óleos essenciais, assim como permitem trabalhar com mecanismos e com questões de quimio- e regioselectividade em reações orgânicas. Ao final dos trabalhos, com o odor de produtos de limpeza tomando conta dos laboratórios, os estudantes podem também ser estimulados a aprender mais acerca da teoria dos odores e das interessantes propostas de Amoore, tão bem aceitas ainda hoje.²³

PARTE EXPERIMENTAL

Os rendimentos citados nas etapas são representativos. Indicam valores médios conseguidos por um determinado grupo de alunos.

Extração do limoneno de cascas de laranja

A destilação por arraste a vapor das cascas das laranjas foi realizada segundo procedimento análogo àquele descrito por Greenberg,¹⁵ utilizando como vidraria um sistema também análogo àquele indicado no livro Vogel's²⁴ (vide Figura 1 - usar balão de 500 mL em A, kitassato de 1 L em B e vidraria restante compatível, preenchendo o kitassato B com cerca de 600-700 mL de água destilada). Três a quatro laranjas foram cuidadosamente descascadas (evitando tirar pedaços da polpa ou da "parte branca" da laranja), as cascas foram picadas em pedaços pequenos (cerca de 2-3 cm), pesadas e transferidas para o balão A. Água destilada foi adicionada em quantidade suficiente para cobrir as cascas (cerca de 250 mL), o balão foi adaptado ao sistema de destilação e o aquecimento foi iniciado tanto em A quanto em B (foi utilizada uma chama mais forte em B). Após a destilação (até que gotículas de óleo não sejam mais tão nítidas no material recolhido - cerca de 80-100 mL), o líquido foi transferido para um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 50 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas para um balão tarado

e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi pesado e a proporção de óleo de laranja em relação às cascas utilizadas foi calculada (em média, a proporção é de 1 a 2% m/m). A caracterização do óleo, cujo constituinte principal é o (+)-limoneno (**3**), foi feita por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, rotação óptica e análise dos espectros de IV e de RMN ¹H e RMN ¹³C.²⁵

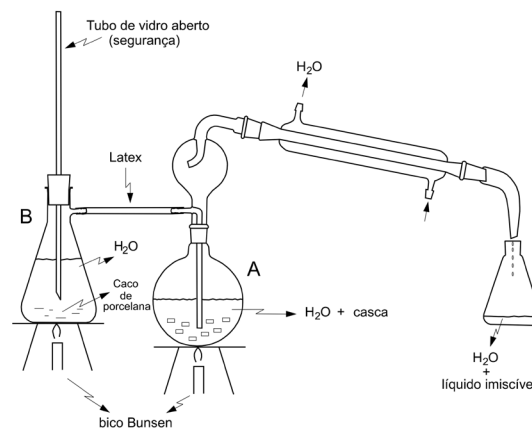


Figura 1. Sistema para a destilação a vapor das cascas da laranja

Preparação do tricloroacetato de terpineol (**2**)

Em um balão de duas bocas de 100 mL, conectado a um funil de adição e a uma rolha esmerilhada, foram colocados o (+)-limoneno (**3**) (2,0 g, 14,7 mmol - utilizar o óleo de laranja extraído, complementado com material comercial) e diclorometano (10 mL). À parte, foi preparada uma solução de ácido tricloroacético (2,9 g, 17,7 mmol, 1,2 eq - manipular com cuidado, utilizando luvas e óculos de segurança e evitando inalação) em diclorometano (5 mL), que foi transferida para o funil de adição com a ajuda de um funil de haste longa. O funil de adição foi fechado com uma guarda de cloreto de cálcio, iniciando-se a seguir um gotejamento lento (cerca de 30 min) da solução ácida sobre a solução com o limoneno, mantida à temperatura ambiente e sob agitação magnética constante. Após a adição, a mistura foi agitada por um tempo adicional de 30 min, com acompanhamento da reação por CCD (solvente: hexano, revelação da placa cromatográfica com vapor de iodo ou por borrifamento com solução de anisaldeído/ácido acético,²⁶ seguida por aquecimento). A solução de reação foi então transferida para um funil de separação, extraída com solução aquosa de bicarbonato de sódio 5% (2 x 10 mL) e a seguir lavada com solução aquosa de cloreto de sódio (1 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido em um evaporador rotativo. O material bruto, na forma de um óleo (4,14 g), foi utilizado diretamente na próxima etapa. Uma pequena amostra foi submetida à análise no IV (filme) ν (cm⁻¹): 2928, 2835, 1759, 1640, 1450, 1378, 1259, 1124, 965, 857, 826, 785, 681.

Preparação do (+)- α -terpineol (**1**)

Em um balão de duas bocas de 100 mL conectado a um funil de adição e a uma rolha esmerilhada, o tricloroacetato de terpineol bruto obtido na etapa anterior (4,0 g) foi dissolvido em metanol (10 mL). À parte, uma solução aquosa de NaOH 4,5 mol/L (10 mL) foi transferida para o funil de adição e, sob agitação constante à temperatura ambiente, foi adicionada gota a gota à solução metanólica. Após a adição (cerca de 30 min), a agitação magnética foi mantida por 30 min adicionais, com acompanhamento da reação por CCD (hexano:acetato de etila 20%). Uma solução aquosa de HCl 20% (v/v) foi então adicionada gota a gota, até atingir pH 8-9, e após alguns minutos a mistura de

reação foi evaporada sob pressão reduzida.²⁷ O resíduo foi extraído com 30 mL de uma solução de hexano:acetato de etila 20% e a seguir a fase líquida foi transferida para um erlenmeyer e seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração e transferência para um balão tarado, o solvente foi evaporado em evaporador rotativo. O terpineol bruto (1,65 g) foi então purificado²⁸ em coluna cromatográfica de sílica gel (solvente hexano: acetato de etila 5%), permitindo assim o isolamento do (+)- α -terpineol puro em 61% de rendimento total (1,26 g). $\alpha_D^{20} = +80,3^\circ$ (c 1,27, CHCl₃) [lit.²⁹ $\alpha_D^{23} = +93,3^\circ$ (c 2,2, CHCl₃)]. IV (filme) ν (cm⁻¹): 3390, 2962, 2912, 2841, 1434, 1372, 1155. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 e 1,20 (2 x 3H, 2 x s, 2 x CH₃); 1,66 (3H, sl, CH₃); 5,39 (1H, sl, H2). RMN ¹³C (62,50 MHz, CDCl₃) δ 23,4; 24,0; 26,3; 26,9; 27,5; 31,0; 45,0 (C4); 72,8 (C8); 120,5 (C2) e 134,0 (C1).

AGRADECIMENTOS

A todos os alunos que participaram da síntese do terpineol em nossos laboratórios de ensino e que, em várias épocas, demonstraram entusiasmo pelo projeto. Agradecemos também ao Prof. Dr. L. E. S. Barata pela indicação de uma referência.

REFERÊNCIAS E NOTAS

- Baptistella, L. H. B.; Giacomini, R. A.; Imamura, P. M.; *Quim. Nova* **2003**, 26, 284; Imamura, P. M.; Baptistella, L. H. B.; *Quim. Nova* **2000**, 23, 270.
- Singh, K. L.; Tandon, S.; Kahol, A. P.; Aggarwal, K. K.; Kumar, S.; *J. Med. Arom. Plant Sci.* **1998**, 20, 779; Lawrence, B. M. Em *Progress in Essential Oils em Perfumer & Flavorist*; Gleason-Allured, J., ed.; Allures Business Media: Carol Stream, 1976-2000.; Verghese, J.; *Flavour Ind.* **1970**, 1, 545.
- Bauer, K.; Garbe, D.; Surburg, H.; *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*, 2nd ed., VCH Verlagsgesellschaft mbH: Weinheim, 1990.
- Mullen, P. A.; *U.S. Pat. Appl. Publ. US 2005002980 A1 20050106* **2005** (CA 142:70307); Rice, P. J.; Coats, J. R.; *ACS Symposium Series* **1994**, 557, 92; Beldock, D. T.; Beldock, J. A.; *PCT Int. Appl. WO 9115118 A1 19911017* **1991** (CA 116:53708).
- Young-Cheol, Y.; Han-Young, C.; Won-Sil, C.; Clark, J. M.; Young-Joon, A.; *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 2507.
- Singer, B. C.; Destailats, H.; Hodgson, A. T.; Nazarov, W. W.; *Indoor Air* **2006**, 16, 179; Knoepfel, H.; Schauenburg, H.; *Environ. Int.* **1989**, 15, 413.
- Pitarokili, D.; Couladis, M.; Panayotarou, N. P.; Tzakou, O.; *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50, 6688.
- Kobayashi, A.; Okamoto, H.; Okada, F.; *PCT Int. Appl. WO 2004028519 A1 20040408* **2004** (CA 140:292244).
- Basařová, P.; Bartovská, L.; Kofínek, K.; Horna, D.; *J. Colloid Interface Sci.* **2005**, 286, 333.
- Sarika, Y.; Srivastava, A. K.; *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, 103, 476.
- Roman-Aguirre, M.; De la Torre-Saenz, L.; Flores, W. A.; Robau-Sanchez, A.; Elguezal, A. A.; *Catal. Today* **2005**, 107-108, 310 e referências citadas; Sethi, V. K.; Andotra, S. S.; Thappa, R. K.; Dhar, K. L.; *Indian Patent IN 195195 A1 20050128* **2005** (CA 146:359001); Pakdel, H.; Sarron, S.; Roy, C.; *J. Agric. Food Chem.* **2001**, 49, 4337.
- Yuasa, Y.; Yuasa, Y.; *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 1231; de Matos, M.; Coelho, R. B.; Sanseverino, A. M.; *Synth. Commun.* **2004**, 34, 541; Ubillus, F.; Pastor de Abram, A.; *Bol. Soc. Quím. Peru* **2001**, 67, 11; Nomura, M.; Tada, T.; Inoue, T.; Fujihara, Y.; *Chem. Express* **1993**, 8, 689; Roberts, R. M. G.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 1374.
- Linares-Palomino, P. J.; Salido, S.; Altarejos, J.; Noguera, M.; Sánchez, A.; *J. Chem. Educ.* **2006**, 83, 1052.
- Matsubara, Y.; Hiraga, Y.; Kuwata, M.; *Jpn Kokai Tokkyo Koho 50131946* **1975**; *Application JP 74-39117 (19740405)* (CA 84:150791).
- Greenberg, F. H.; *J. Chem. Educ.* **1968**, 45, 537; Mackenzie, C. A.; *Experimental Organic Chemistry*, 4th ed., Prentice-Hall, Inc.: New Jersey, 1971, p. 303; Rothenberger, O. S.; Krasnoff, S. B.; Rollins, R. B.; *J. Chem. Educ.* **1980**, 57, 741.
- Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Engel, R. G.; *Microscale and Macroscale Techniques in the Organic Laboratory*, Harcourt Coll. Publis.: Orlando, 2002, p. 277, 333; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.; Donate, P. M.; *Fundamentos de Química Experimental*, EDUSP: SP, 2003.
- Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; *Introduction to Spectroscopy*, Saunders Coll. Publis.: Orlando, 1996.
- Vide, por exemplo, http://www.abecitrus.com.br/subprodutos_br.html; <http://www.cosmeticosbr.com.br/conteudo>; <http://aliceweb.desenvolvimento.gov.br>, acessadas em Janeiro 2009; da Silva-Santos, A.; Antunes, A.; D'Avila, L.; Bizzo, H.; Souza-Santos, L.; *Perfumer & Flavorist* **2005**, 30, 50; Craveiro, A. A.; Queiroz, D. C.; *Quim. Nova* **1993**, 16, 224.
- Várias empresas nacionais vendem o (+)-limoneno (por exemplo, Dierberger, Citrosuco, Cutrale). Em nosso Instituto, a maior parte do limoneno utilizado nos foi gentilmente cedido pela empresa Citrosuco, de Limeira, por intermédio do Prof. Dr. L. E. S. Barata.
- Apesar de não ser possível a visualização nítida do limoneno em CCD, o tricloroacetato **2** é facilmente visível tanto por revelação com vapor de iodo quanto por borrfamento com solução de anisaldeído/HOAc (vide Parte Experimental) seguida por aquecimento da placa.
- Uma análise do material bruto por espectroscopia no IV permite a caracterização do éster. Tentativas de purificação por coluna filtrante de sílica, para análises adicionais, ou mesmo conservação em geladeira para utilização posterior já foram efetuadas, e nem sempre levaram a resultados satisfatórios. Nesses casos, o rendimento de **2** pode ser sensivelmente diminuído por decomposição.
- Normalmente, uma única amostra, mais pura, é empregada para os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C. O mesmo pode ser feito para a medida de rotação óptica.
- Amoore, J. E.; *Nature* **1963**, 198, 271; Ohloff, G.; *Experientia* **1986**, 42, 271; Kraft, P.; Bajgrowicz, J. A.; Denis, C.; Fráter, G.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2980; Zarzo, M.; *Biol. Rev.* **2007**, 82, 455.
- Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed., Pearson Ed.: Harlow, 1989, p.172; Variantes dessa montagem, mostradas em vários livros de química orgânica experimental, também são perfeitamente adequadas.
- Como cerca de 98% do óleo da casca da laranja é constituído por limoneno (por CG), é perfeitamente possível comparar os dados obtidos àqueles descritos na literatura para o (+)-limoneno. Vide, por exemplo, *CRC Handbook of Terpenoids, Monoterpenoids*, vol. II, p. 193; Dev, S. ed.; CRC Press, Inc.: Boca Raton, 1982; *The Sadtler Spectral Handbook* (<http://www.knowitall.com/academic/welcome.asp>).
- Solução de pulverização: misturar 0,5 mL de anisaldeído a 50 mL de ácido acético glacial e adicionar 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. Tratamento: após pulverização, aquecer a placa cromatográfica a 100-105 °C até a intensidade máxima de coloração das manchas (*Reactivos de coloración para cromatografia em capa fina y en papel*, E. Merck, nº 60, p. 27).
- Uma alternativa a essa evaporação do solvente à secura é uma extração da mistura reacional com hexano ou heptano. Nesse caso, a mistura reacional é transferida para um funil de separação e extraída com o solvente orgânico (3 x 10 mL), as fases orgânicas reunidas são lavadas com água (2 x 10 mL), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e o solvente é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo está pronto a ser purificado por cromatografia em coluna.
- Se a purificação do terpineol não for realizada no mesmo dia, e este foi normalmente o caso, ele deve ser guardado em geladeira.
- Jin, Y.; *Chem. Commun.* **2006**, P2902.