

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Mileny Pires de Oliveira

**FUNCIONALIZAÇÃO EM SÍTIOS DISTINTOS
DA MOLÉCULA DO ÓXIDO DE LIMONENO:
Processos “one-pot” de hidroformilação/isomerização
e de hidroformilação/acetilação**

Belo Horizonte

2021

UFMG/ICEx/DQ. 1.436

D. 778

Mileny Pires de Oliveira

**FUNCIONALIZAÇÃO EM SÍTIOS DISTINTOS
DA MOLÉCULA DO ÓXIDO DE LIMONENO:
Processos “one-pot” de hidroformilação/isomerização
e de hidroformilação/acetilação**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química - Química Inorgânica.

Orientadora: Profa. Dra. Elena Vitalievna Goussevskaia

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Nicolau dos Santos

Belo Horizonte

2021

Ficha Catalográfica

O482f Oliveira, Mileny Pires de
2021 Funcionalização em sítios distintos da molécula do
D óxido de limoneno [manuscrito] : processos "one-pot"
de hidroformilação/isomerização e de hidroformilação/
acetilação / Mileny Pires de Oliveira. 2021.
118 f. : il.

Orientadora: Elena Vitalievna Goussevskaja.
Coorientador: Eduardo Nicolau dos Santos.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica - Teses. 2. Isomerização -
Teses. 3. Limoneno - Teses. 4. Aldeídos - Teses. 5.
Solventes - Teses. 6. Sílica - Teses. 7. Catalisadores
- Teses. 8. Química ambiental - Teses. I.
Goussevskaja, Elena Vitalievna, Orientadora. II.
Santos, Eduardo Nicolau dos, Coorientador. III.
Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Funcionalização Em Sítios Distintos da Molécula do Óxido de Limoneno: Processos One-pot de Hidroformilação/isomerização e de Hidroformilação/acetilação"

Mileny Pires de Oliveira

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Elena Vitalievna Goussevskaia - Orientadora
UFMG

Prof. Eduardo Nicolau dos Santos - Coorientador
UFMG

Prof. Guilherme Ferreira de Lima
UFMG

Profa. Maria Helena de Araujo
UFMG

Belo Horizonte, 26 de março de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Ferreira de Lima, Professor do Magistério Superior**, em 26/03/2021, às 12:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Elena Vitalievna Goussevskaia, Professora do Magistério Superior**, em 26/03/2021, às 12:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Helena de Araujo, Membro de comissão**, em 26/03/2021, às 13:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Nicolau dos Santos, Professor do Magistério Superior**, em 05/05/2021, às 10:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0632319** e o código CRC **D8AC5F2A**.

AGRADECIMENTOS

Início agradecendo à Deus pela vida e pelas oportunidades e pessoas que colocou em meu caminho.

Agradeço aos meus pais, Ocione e Everton, pelo apoio, pela confiança e por acreditarem no meu potencial. Mãe, é me inspirando em você que consigo me reerguer nos momentos de desânimo!

À família pelo carinho e atenção. Ao Victor, pelo amor e pelo incentivo. À Lilian e à Talita, terapeutas cuja ajuda foi essencial para que eu conseguisse fechar esse ciclo.

À minha orientadora Elena Goussevskaia, pelos ensinamentos e pela orientação sempre atenta e cuidadosa. Ao Eduardo Nicolau, por me coorientar com atenção.

Aos colegas e amigos do Grupo de Catálise: Adelson, Alexandra, Amanda, Artur, Carla, Cássia, Érico, Fábio, Gabri, Gabriel, Jesus, Josiane, Kelley, Leonildo, Lucas, Luiza, Maíra, Malu, Núbia, Rafaela, Rafael, Rayssa e Ricardo. Obrigada pela companhia, pela ajuda e pelos momentos de descontração. Em especial: ao Fábio, que me confiou como parceira de projeto; à Kelley, que me acompanhou desde o início da iniciação científica; à Amanda, a quem sempre serei grata pela disponibilidade e pelo aprendizado em meu processo científico; ao Rafael, pela companhia no mestrado além das paredes do laboratório; e ao Jesus e ao Ricardo, pela companhia e ajuda essencial durante a finalização dos experimentos desse trabalho, que ocorreram no período de pandemia de COVID-19.

Aos professores Guilherme Ferreira, Maria Helena e Cynthia Demicheli que gentilmente aceitaram o convite para compor a banca examinadora.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFMG, o meu muito obrigada por fazerem parte da minha formação. Estendendo também aos órgãos de fomento desse país, em especial à CAPES (Mestrado) e CNPq (IC), tão importantes na geração de pesquisas e pesquisadores de qualidade, que podem levar o Brasil ao patamar de grande produtor de pesquisa e inovação, desenvolvendo tecnologias nacionais que geram um impacto muito positivo a médio e longo prazo. O investimento em pesquisa e desenvolvimento em um país pode gerar uma autossuficiência em áreas cruciais, o que reflete diretamente na questão de segurança nacional.

RESUMO

Utilizando sistemas catalíticos baseados em ródio, foram desenvolvidos processos “one-pot” de hidroformilação/isomerização e de hidroformilação/acetilação do óxido de limoneno, com o intuito de produzir substâncias de maior valor agregado em relação ao composto de partida, funcionalizando sítios distintos. O óxido de limoneno é naturalmente encontrado em óleos essenciais cítricos e pode ser produzido a partir da epoxidação do limoneno, um composto terpênico amplamente disponível na natureza. O anel oxirano presente na estrutura desse substrato torna-o extremamente sensível a rearranjos isoméricos com abertura desse anel. Inicialmente, foi analisada a hidroformilação desse substrato, com a utilização de gás de síntese (CO/H₂) e de precursor catalítico de ródio em conjunto com ligantes fosforados. Foi obtido somente um aldeído, a partir da hidroformilação regioseletiva da ligação dupla terminal do substrato, chegando a valores de seletividade superiores a 80% em condições otimizadas. A hidroformilação do óxido de limoneno demonstrou bons desempenhos em solventes verdes, sobretudo em dimetilcarbonato (DMC) e etanol, no qual não se observou a formação de acetais. No processo “one-pot” que, além da hidroformilação, envolve a prévia isomerização do substrato, utilizou-se de um heteropoliácido suportado em sílica (20% H₃PW₁₂O₄₀/SiO₂) como catalisador da isomerização. A primeira etapa resultou na formação de três produtos majoritários que foram, então, hidroformilados gerando três aldeídos principais. O produto final majoritário na maioria dos experimentos foi o aldeído originado pela dihidrocarvona, obtido com 70% de rendimento no solvente verde DMC. Obteve-se seletividade total para aldeídos de cerca de 90% em DMC e dietilcarbonato (DEC), demonstrando desempenho superior ao do tolueno. No processo “one-pot” que envolve a clivagem/acetilação do anel oxirano presente na estrutura do substrato, após sua hidroformilação, foram empregados anidrido acético (Ac₂O) ou ácido acético (HOAc) como agentes acetilantes. Foram gerados três produtos majoritários, correspondentes a mono- e diacetatos do aldeído proveniente da hidroformilação do substrato original. O Ac₂O demonstrou maior eficiência como agente acetilante e a capacidade de sofrer hidrogenólise em condições de hidroformilação, gerando HOAc. A formação dos monoacetatos seguiu a regra de Fürst-Plattner de abertura *trans*-diaxial do anel do epóxido do substrato. Obteve-se seletividade total para os acetatos de cerca de 80%. Demonstrou-se que, nesse processo, solventes verdes como anisol, DMC e DEC são boas alternativas para substituir o solvente convencional tolueno. O desenvolvimento dos processos “one-pot” mencionados nesse trabalho possibilitou a síntese de substâncias polifuncionais, em sua maioria produtos inéditos, até onde se sabe. Todos os aldeídos obtidos possuem aroma agradável, podendo, portanto, ser utilizados na formulação de cosméticos e perfumes, inclusive diretamente, como uma mistura, sem isolamento dos compostos individuais.

Palavras-chave: Hidroformilação; heteropoliácidos; acetilação; química verde; processos “one-pot”.

ABSTRACT

Using rhodium-based catalytic systems, one-pot processes of hydroformylation/isomerization and hydroformylation/acetylation of limonene oxide were developed, in order to produce value-added products via the functionalization of the original molecule at different reactive sites. Limonene oxide is naturally found in citrus essential oils and can be produced from the epoxidation of limonene, a terpenic compound widely available in nature. The oxirane ring present in the structure of this substrate makes it extremely sensitive to isomeric rearrangements with opening of the oxirane ring. Initially, the hydroformylation of this substrate was studied, using a CO/H₂ mixture (syngas) and rhodium catalytic precursor in combination with auxiliary phosphorus ligands. Only one aldehyde was obtained from the regioselective hydroformylation of the terminal double bond in the substrate molecule, reaching selectivity values greater than 80% under optimized conditions. The hydroformylation of limonene oxide demonstrated good performance also in green solvents, especially in dimethylcarbonate (DMC) and ethanol, in which the formation of acetals was not observed. In the one-pot process, which, in addition to hydroformylation, involves the previous isomerization of the substrate, a silica-supported heteropolyacid (20% H₃PW₁₂O₄₀/SiO₂) was used as the catalyst for the isomerization step. The first step of the process resulted in the formation of three major products, which were then hydroformylated, generating three main aldehydes. The main final product in most experiments was the aldehyde originated from dihydrocarvone, which was obtained in 70% yield in the green solvent DMC. Combined selectivity for aldehydes of about 90% in DMC and diethylcarbonate (DEC) solutions was obtained, demonstrating a superior performance of these solvents as compared to toluene. In the one-pot process that involves cleavage/acetylation of the oxirane ring present in the substrate structure, after its hydroformylation, acetic anhydride (Ac₂O) or acetic acid (HOAc) were used as acetylating agents. Three major products were obtained: mono- and di-acetates of the aldehyde formed by the hydroformylation of the original substrate. Ac₂O showed higher efficiency as an acetylating agent and the ability to undergo hydrogenolysis under hydroformylation conditions, generating HOAc. The formation of monoacetates followed the Fürst-Plattner rule of *trans*-diaxial opening of the substrate oxirane ring. Total selectivity for acetates of about 80% was obtained. It has been shown that, in this process, green solvents such as anisole, DMC and DEC are good alternatives to replace the conventional toluene solvent. The development of the one-pot processes mentioned in this work enabled the synthesis of polyfunctional products, with most of them being novel compounds, as far as we know. All aldehydes obtained have a pleasant aroma and can therefore be used in the formulation of cosmetics and perfumes, even directly as a mixture, without the separation of individual compounds.

Key-words: Hydroformylation; heteropoly acids; acetylation; green chemistry; one-pot processes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Gráfico da variação energética entre reação química não catalisada e catalisada.....	9
Figura 2.	Exemplo de reações que apresentam alta economia atômica.....	12
Figura 3.	Faturamento líquido estimado (em bilhões de dólares) por segmento da indústria química brasileira em 2019	14
Figura 4.	Moléculas de isopreno como base na biossíntese do limoneno	15
Figura 5.	Substâncias aromatizantes relevantes na indústria de Química Fina.....	16
Figura 6.	Síntese “one-pot” da tropinona por Robinson.....	17
Figura 7.	Reação de hidroformilação esquematizada	19
Figura 8.	Otto Roelen, na sede administrativa da Ruhrchemie AG	19
Figura 9.	Evolução dos catalisadores de hidroformilação.....	21
Figura 10.	Ligantes auxiliares de fósforo importantes	21
Figura 11.	Efeitos eletrônicos dos ligantes fosforados	22
Figura 12.	Influência dos efeitos eletrônicos de um ligante fosforado na retroligação M-CO.....	23
Figura 13.	Ângulo de cone para ligantes fosforados monodentados	23
Figura 14.	Estrutura do precursor catalítico $[Rh(cod)(\mu\text{-OMe})]_2$	24
Figura 15.	Mecanismo dissociativo da reação de hidroformilação.....	25
Figura 16.	Reações paralelas à de hidroformilação (c): hidrogenação (a), redução (b) e isomerização (d).....	26
Figura 17.	Estrutura de Keggin do heteropoliânion $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$	28
Figura 18.	Exemplos de estruturas secundária e terciária.....	29
Figura 19.	Tipos de catálise que podem ocorrer ao utilizar HPA sólido	30
Figura 20.	Abertura de anel de epóxido (a) usual e (b) direta	31
Figura 21.	Fotografia da montagem padrão de reação em autoclave.....	36
Figura 22.	Esquema de acompanhamento cinético.....	37
Figura 23.	(+)-Óxido de limoneno, mistura de isômeros representada em pico cromatográfico	39
Figura 24.	Hidroformilação do (+)-óxido de limoneno (1) em seu aldeído (1a)	40
Figura 25.	Isomerização do substrato e sua consequente hidroformilação	41
Figura 26.	Comparação das curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de limoneno (1) em tolueno: efeito da temperatura.....	42
Figura 27.	Comparação da seletividade de produtos ao longo da reação de hidroformilação do óxido de limoneno (1) em tolueno a 120 °C.....	43
Figura 28.	Comparação das curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de limoneno (1) em tolueno: efeito dos ligantes, sendo (-) PPh_3 e (x) $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3P$	45

Figura 29.	Comparação das curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de limoneno (1): efeito dos solventes	49
Figura 30.	Estrutura numerada do produto 1a para análise por RMN	50
Figura 31.	Produtos de isomerização do óxido de limoneno por HPAs em relatos anteriores do Grupo de Catálise da UFMG, com destaque para a dihidrocarvona	51
Figura 32.	Esquema do sistema “one-pot” envolvendo hidroformilação e isomerização.....	52
Figura 33.	Mecanismo proposto para a isomerização do óxido de limoneno por HPW/SiO ₂	53
Figura 34.	Estrutura dos produtos de isomerização por HPW/SiO ₂	61
Figura 35.	Estrutura numerada dos produtos 2a, 3a e 4a para análise por RMN	63
Figura 36.	Abertura do epóxido no (+)-óxido de limoneno (1) de acordo com a regra de Fürst-Plattner	66
Figura 37.	Esquema do processo “one-pot” envolvendo hidroformilação e acetilação do anel oxirano.....	67
Figura 38.	Esquema do processo “one-pot” com diferenciação para isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i>	69
Figura 39.	Esquema para a hidrogenólise do anidrido acético	70
Figura 40.	Comparação entre cromatogramas de alíquotas inicial e de 2 horas, com destaque para o aparecimento de pico relacionado ao HOAc	71
Figura 41.	Distribuição de produtos em 48 horas, das reações de hidroformilação/acetilação “one-pot” do óxido de limoneno (1) em tolueno: efeito dos agentes acetilantes	72
Figura 42.	Estrutura numerada dos produtos 3b, 3c e 3d.....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Hidroformilação do óxido de limoneno (1) não promovida por ligantes em tolueno	42
Tabela 2.	Hidroformilação do óxido de limoneno (1) em tolueno a 80 °C: efeito dos ligantes.....	44
Tabela 3.	Hidroformilação do óxido de limoneno (1): efeito dos solventes verdes.....	48
Tabela 4.	Hidroformilação/isomerização “one-pot” do óxido de limoneno (1) em tolueno: efeito da massa do catalisador HPW/SiO ₂	54
Tabela 5.	Hidroformilação/isomerização “one-pot” do óxido de limoneno (1): efeito do solvente	56
Tabela 6.	Comparação das proporções entre aldeídos obtidos em diferentes solventes.....	57
Tabela 7.	Hidroformilação/isomerização “one-pot” do óxido de limoneno (1) em tolueno: efeito da temperatura.....	58
Tabela 8.	Hidroformilação/isomerização “one-pot” do óxido de limoneno (1) em tolueno: processo em duas etapas.....	60
Tabela 9.	Hidroformilação/acetilação “one-pot” do óxido de limoneno (1) em tolueno	68
Tabela 10.	Hidroformilação/acetilação “one-pot” do óxido de limoneno (1) em solventes verdes	74

LISTA DE ABREVIATURAS

$(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$	–	tris(2,4,di-terc-butilfenil)fosfito
Ac_2O	–	Anidrido acético
BET	–	Teoria de Adsorção Multimolecular de Brunauer, Emmett e Teller
CG	–	Cromatografia a gás
CG-EM	–	Cromatografia a gás acoplada a Espectrometria de massas
DEC	–	Dietilcarbonato
DMC	–	Dimetilcarbonato
FID	–	<i>Flame ionization detector</i> (detector por ionização em chama)
HPAs	–	Heteropoliácidos
HPW/ SiO_2	–	$\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ suportado em sílica
PPh_3	–	Trifenilfosfina
TOF	–	<i>Turnover Frequency</i> (frequência de rotações)
m/z	–	Relação massa/carga
M^+	–	Íon molecular
RMN	–	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear
COSY	–	<i>Correlation spectroscopy</i> (espectroscopia de ressonância magnética nuclear bidimensional com correlação de deslocamentos químicos homonucleares)
DEPT	–	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer spectroscopy</i>
HMBC	–	<i>Heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy</i>
HSQC	–	<i>Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy</i>
J	–	Constante de acoplamento
s	–	Simpleto
d	–	Dupleto
t	–	Tripleto
m	–	Multipeto
br.s	–	Simpleto alargado
δ	–	Deslocamento

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	Catálise	9
1.2	Química Verde	11
1.3	Química Fina e Valorização de Terpenos e Terpenóides	14
1.4	Processos Catalíticos “One-pot”	17
1.5	Hidroformilação como Reação Fundamental	19
1.6	Isomerização Catalisada por Heteropoliácidos	27
1.7	Acetilação do Anel de Epóxidos.....	31
2	OBJETIVOS.....	32
3	PARTE EXPERIMENTAL	33
3.1	Reagentes Comerciais	33
3.2	Reagentes Sintetizados em Laboratório	33
3.3	Testes Catalíticos.....	35
3.4	Acompanhamento Cinético	36
3.5	Separação, Análise e Identificação dos Produtos	38
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
4.1	Hidroformilação do Óxido de Limoneno	40
4.2	Processo “One-pot” Envolvendo Hidroformilação e Isomerização	51
4.3	Processo “One-pot” Envolvendo Hidroformilação e Acetilação.....	65
5	CONCLUSÕES	77
	REFERÊNCIAS.....	79
	APÊNDICES – ESPECTROS DE MASSAS E DE RMN.....	89
	ANEXOS	117

1 INTRODUÇÃO

1.1 Catálise

A catálise é aplicada para manufaturar produtos químicos, em pelo menos uma das etapas de produção, em mais de 80% dos processos químicos industriais atuais. Portanto, ela possui importância imprescindível para diversos setores da indústria, com destaque para os setores de petroquímica e refino de petróleo, de polímeros, de agroquímicos, de fármacos e de aromas e fragrâncias.¹

O agente que promove a catálise em um processo é um catalisador, que atua aumentando a velocidade de uma reação química, em relação à sua velocidade padrão sem catalisador. Esse efeito, puramente cinético, ocorre devido a um novo mecanismo reacional gerado na presença do catalisador, que é favorecido energeticamente. Nesse novo caminho de reação, podem se formar diferentes intermediários e variadas etapas que possuem menor energia de ativação de Gibbs, como esboçado na Figura 1. Um catalisador não é consumido pela reação química, portanto não precisa ser adicionado em quantidades estequiométricas, sendo necessário apenas o suficiente para gerar um ciclo catalítico.²

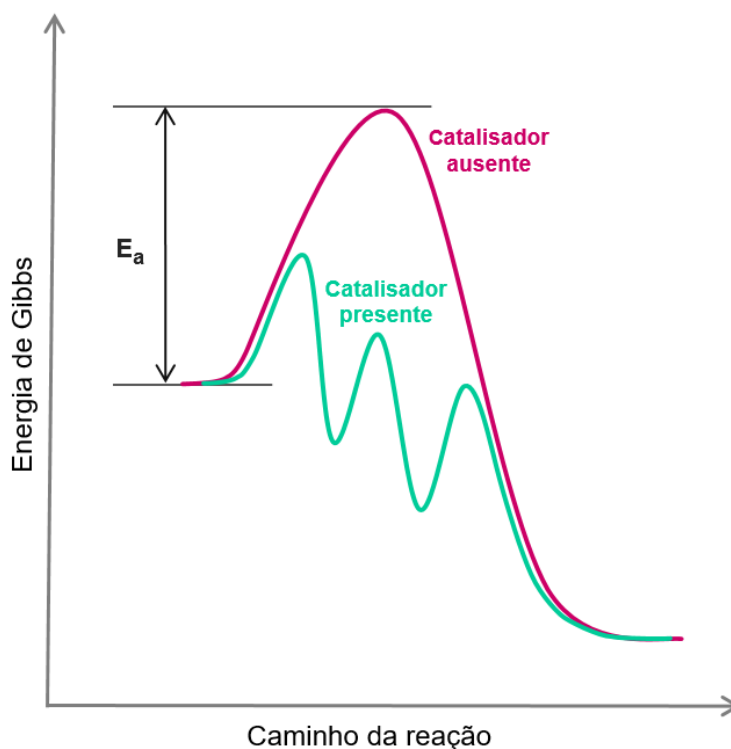


Figura 1. Gráfico da variação energética entre reação química não catalisada e catalisada.³

A eficiência de um catalisador está associada a propriedades relevantes. Entre elas figuram: a seletividade, que caracteriza o potencial de gerar o produto de interesse, causando a mínima formação de produtos secundários; a atividade ou frequência de rotações (TOF), que se refere ao número de mols de substrato convertido por mol de componente ativo do catalisador por unidade de tempo; e a estabilidade, que determina o número de ciclos catalíticos que um catalisador promove até sua desativação devido a fatores colaterais, tais como envenenamento catalítico, instabilidade térmica e aglomeração.⁴

As reações químicas catalíticas podem ser classificadas como heterogêneas ou homogêneas em relação às fases nas quais se encontram o catalisador e os reagentes. Nos processos heterogêneos, os catalisadores e os reagentes se situam em fases diferentes e a reação acontece na interface; já nos processos catalíticos homogêneos, esses compostos se encontram em uma mesma fase.

Catalisadores heterogêneos representam cerca de pouco mais de 70% em volume do mercado e estão associados às indústrias de química de base, de petroquímica e refino de petróleo, e de abatimento de poluentes. Alguns exemplos de catalisadores heterogêneos são metais com alta área específica ou suportados em sólidos de alta área específica, zeólitas, argilas, óxidos e haletos metálicos, entre outros. Na categoria dos catalisadores homogêneos estão compostos ácidos ou básicos de baixa massa molecular e complexos de metais de transição solubilizados no meio reacional. Embora possua uma parcela menor em volume do mercado, a catálise homogênea é amplamente aplicada na produção de substâncias com maior valor agregado em diversos setores da Química Fina, em que se destacam os de aromas e fragrâncias, farmacêutico e agroquímico.¹

A catálise organometálica homogênea, promovida por metais de transição, tem como grande vantagem a viabilidade de adaptar as propriedades estéricas e eletrônicas dos catalisadores, por meio da modificação do centro metálico e/ou dos ligantes, direcionando, desse modo, a formação de produtos de interesse.⁵

O desenvolvimento de um processo catalítico ideal, deve levar em conta e tentar associar as vantagens mais relevantes de ambos os ramos da catálise. Para a homogênea tem-se os geralmente altos rendimento e seletividade, as condições reacionais mais amenas e a possível modulação das propriedades estéricas e eletrônicas do catalisador; enquanto para a catálise heterogênea tem-se a facilidade de recuperação do catalisador e de separação dos produtos do meio reacional.⁵

A indústria química tem se mostrado bastante atraída por processos sustentáveis recentemente, seja para se enquadrar nas regulamentações governamentais, para ceder a pressões sociais ou para obter maior eficiência em seus processos.⁶ A catálise é uma

importante ferramenta na busca por processos ambientalmente amigáveis, visto que proporciona menor consumo de energia, economia de matéria-prima, maior seletividade, menor geração de resíduos e menor utilização de agentes de separação, permitindo um uso reduzido de substâncias tóxicas nos processos. Dessa forma, a catálise é considerada fundamental no desenvolvimento de uma Química Verde,⁷ e está incluída nos “12 Princípios da Química Verde”, elaborados por Anastas e Warner.⁸

1.2 Química Verde

A Química Verde, que é denominada pelo desenvolvimento de processos e produtos que diminuem ou eliminam o uso e a geração de substâncias nocivas, reduzindo seus impactos no meio ambiente e na saúde humana, é potencialmente aplicável em todas as vertentes da química.⁷

Os 12 Princípios da Química Verde podem ser resumidos em:⁷⁻⁹

1. Prevenção de resíduos em substituição a remediação;
2. Economia Atômica;
3. Uso e geração de produtos químicos menos perigosos/tóxicos;
4. Desenvolvimento de produtos mais seguros;
5. Solventes e auxiliares diminuídos e/ou inócuos;
6. Demanda energética eficiente aliada a condições reacionais brandas;
7. Prioridade a matérias-primas renováveis;
8. Rotas sintéticas mais curtas, evitando derivatização;
9. Reações catalíticas em substituição a estequiométricas;
10. Produtos desenvolvidos para se degradar em substâncias inócuas;
11. Metodologias analíticas em tempo real como prevenção de poluição;
12. Processos intrinsecamente mais seguros.

Para se debater o que vem sendo feito em função da Química Verde, é necessário comparar os processos de acordo com seus níveis de sustentabilidade. As medidas do impacto ambiental de processos químicos mais adotadas são duas métricas: o fator E , definido como a razão entre a massa do resíduo gerado e a massa do produto de interesse; e a economia atômica, definida como a porcentagem derivada da divisão entre a massa molecular do produto de interesse e a soma das massas moleculares de todas as substâncias produzidas na equação estequiométrica.⁹

A economia atômica (AE), apresentada por Trost em 1991, leva em conta a quantidade de átomos dos reagentes que é agregada no produto.^{10,11} As reações de carbonilação, oxidação e hidrogenação catalíticas são, como mostrado na Figura 2, um exemplo de processos altamente econômicos atômica. O conceito de economia atômica, no entanto, baseia-se em um rendimento de 100% e despreza substâncias que não aparecem na equação estequiométrica, como solventes e ácidos ou bases utilizados no tratamento.⁹

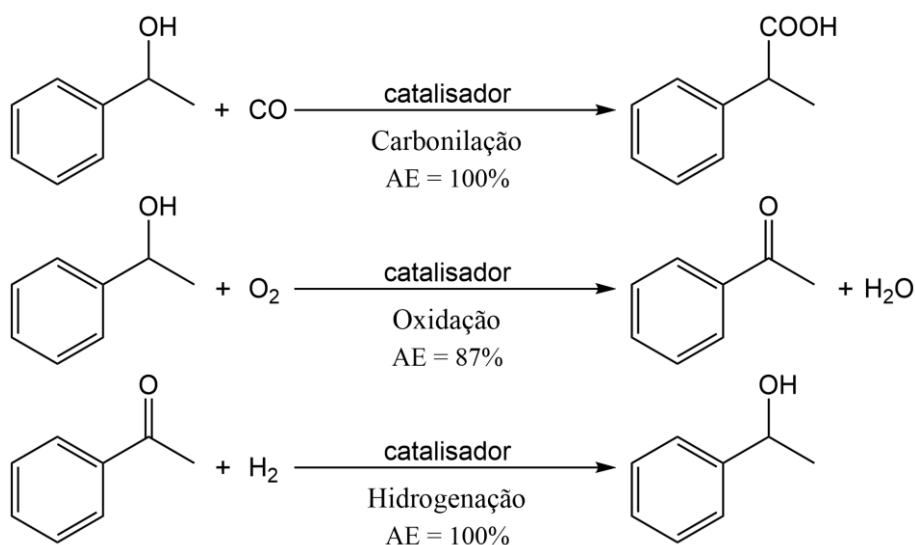


Figura 2. Exemplo de reações que apresentam alta economia atômica.⁹

Já o fator *E* (*Environmental factor*) aplica a quantidade real de resíduos gerados no processo, considerados como tudo aquilo que não é o produto de interesse, tendo em vista o rendimento químico. Ele abrange todos os reagentes e auxiliares de processo, as perdas de solventes e, em tese, até a energia gasta, já que origina resíduos na forma de dióxido de carbono. Quanto maior o seu valor, maior o volume de resíduos gerados e, dessa forma, pior o impacto causado no meio ambiente. Quando se analisam fatores *E* típicos por segmento industrial, pode-se entender a dimensão do problema com resíduos na indústria química. Enquanto a indústria química de base apresenta valores de 1 a 5, a indústria de química fina possui fatores *E* entre 5 e 50 e a indústria farmacêutica revela valores de 25 a 100, podendo chegar a 200 na produção de fármacos quirais. Percebe-se, portanto, que o valor do fator *E* aumenta significativamente de acordo com a especialização da indústria.^{5,9,12,13}

As perdas de solventes influenciam de forma substancial os altos valores de fator *E* dos processos industriais farmacêuticos, podendo contaminar a atmosfera ou os lençóis freáticos.¹⁴ Além disso, problemas de saúde e/ou segurança associados a diversos solventes orgânicos tradicionais fazem com que sua quantidade de uso seja limitada e/ou que eles sejam substituídos por solventes mais “verdes”.⁹

Diversas empresas farmacêuticas têm disponibilizado publicamente seus Guias de Seleção de Solventes. A parceria público-privada *Innovative Medicines Initiative* (IMI) desenvolveu o guia de seleção CHEM21 para solventes, em que uma adesão aceitável pôde ser alcançada, viabilizando uma classificação em quatro categorias:¹⁵

- **Recomendados (ou preferenciais):** solventes a serem testados primeiro em experimentos e processos, quando não houver incompatibilidade química, como etanol e dimetilcarbonato.

- **Problemáticos:** esses solventes, dentre os quais pode-se citar o tolueno, podem ser usados no laboratório ou em pequena escala, mas sua efetivação na planta piloto ou na escala de produção exigirá precaução e/ou um consumo expressivo de energia.

- **Perigosos:** as restrições de aumento de escala para tais solventes, como hexano e diclorometano, são categóricas. É uma prioridade substituir esses solventes enquanto o processo é desenvolvido.

- **Altamente perigosos:** solventes a serem evitados, inclusive em laboratório, como o benzeno.

A companhia farmacêutica multinacional GlaxoSmithKline (GSK) disponibiliza um guia de solventes, em que a abordagem geral para classificar os solventes é fundamentada nos problemas inerentes ao descarte de resíduos, meio ambiente, saúde e segurança. Uma pontuação resumida é atribuída a cada uma das principais áreas de avaliação, e posteriormente combinada com as outras para fornecer a cada solvente uma única pontuação geral, que é então denominada pontuação composta.¹⁶ O Guia GSK de Sustentabilidade de Solventes resumido pode ser visualizado em Anexos.

Os solventes ambientalmente amigáveis também são usualmente chamados de solventes verdes. O ideal, no entanto, seria não utilizar nenhum solvente nos processos, mas sendo seu uso necessário, esse deve ser seguro e devem ser elaborados recursos para sua eficiente separação do produto e reutilização. Nas últimas décadas, diversos meios de reação não convencionais vêm sendo muito estudados, como água,¹⁷ sistemas aquosos bifásicos,^{18,19} dióxido de carbono supercrítico,²⁰⁻²² e líquidos iônicos,^{23,24} isoladamente ou em sistemas bifásicos líquido-líquido.²⁵ A utilização de água e dióxido de carbono supercrítico como meios de reação adequa-se à tendência vigente de uso de matérias-primas renováveis à base de biomassa, originárias, remontando à fotossíntese, de CO₂ e H₂O.^{6,9}

1.3 Química Fina e Valorização de Terpenos e Terpenóides

O ramo da Química Fina abrange a elaboração de produtos com alta complexidade estrutural e pureza, manufaturados em pequena escala (<5000 t/ano), mas que apresentam alto valor agregado (>10 US\$/kg).^{26,27} A Associação Brasileira da Indústria Química (ABIQUIM) considera que a Química Fina engloba os segmentos de defensivos agrícolas, fertilizantes, produtos farmacêuticos, e higiene pessoal, perfumaria e cosméticos. A Figura 3 demonstra o faturamento líquido estimado da indústria química no Brasil em 2019, e pode-se perceber através dela que a indústria de química fina brasileira alcançou um faturamento líquido de 50,5 bilhões de dólares.²⁸

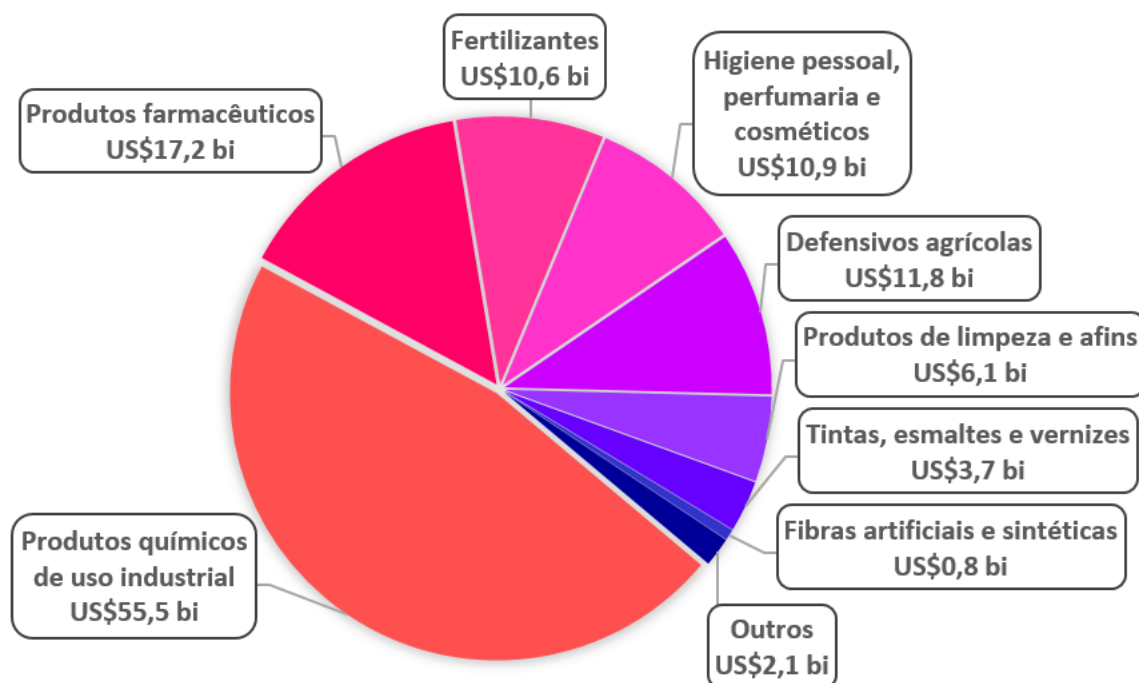


Figura 3. Faturamento líquido estimado (em bilhões de dólares) por segmento da indústria química brasileira em 2019.²⁸

A participação da indústria química em porcentagem sobre o PIB total do país apresentou uma média de 2,4% entre os anos de 2010 e 2018. Medindo-se a participação no PIB industrial, a indústria química nacional chegou a ser o principal setor industrial brasileiro entre 1992 e 1994. Já em 2017, configurou em terceiro lugar no setor industrial nacional, participando com 11,4% do PIB industrial.²⁸

O aumento na demanda por insumos químicos, no entanto, foi atendido por importações durante os últimos anos. Desde 2006, percebe-se que a produção doméstica está praticamente estagnada. Consequentemente, o déficit comercial estimado do setor em 2019 chegou a US\$ 32,1 bilhões. Como efeito dos baixos investimentos no setor e da pressão

das importações, a indústria química operou com menos de 80% de sua capacidade instalada em 2015. Essa situação é lamentável já que, em menor ou maior extensão, todos os segmentos industriais necessitam de insumos provenientes da indústria química e, por esse motivo, diz-se que “a indústria química é a base da sustentabilidade do desenvolvimento industrial”.^{28,29}

Um estudo para determinar o potencial de diversificação da indústria química no Brasil foi encomendado pelo Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) a uma consultoria internacional. Em 2014 foi anunciado o relatório final, indicando que o país possui condições de fabricar produtos competitivos internacionalmente em 21 segmentos de mercado, sendo esses majoritariamente pertencentes ao complexo de Química Fina e detentores de mercados domésticos relevantes. Destacam-se, nesse contexto, segmentos da indústria química que agregam valor a matérias-primas locais disponíveis e competitivas.²⁹

Terpenos e seus derivados funcionalizados, os terpenóides, são metabólitos secundários presentes nos óleos essenciais de inúmeras plantas e um exemplo de matérias-primas renováveis amplamente disponíveis. São produzidos a partir de um mecanismo de defesa induzida contra microrganismos e insetos, além de também cumprirem o papel de atrair polinizadores.^{30,31} A fórmula estrutural dessas espécies químicas é baseada em unidades de isopreno (C_5H_8), a partir do qual se denomina a parte isopropil equivalente à cabeça, enquanto a porção etil equivale à cauda. Uma unidade isoprênica pode se unir a outra, possibilitando combinações de união entre cabeça e cauda.⁶ Através de junção com configuração cabeça-cauda que, usualmente, são formados os monoterpenos (2 unidades isoprênicas - C_{10}) e os sesquiterpenos (3 unidades isoprênicas - C_{15}).³² A formação do monoterpeno limoneno a partir de biossíntese, retratada na Figura 4, é um exemplo de união com tal configuração. Existem ainda classificações baseadas no número de carbonos da molécula para terpenos com vinte carbonos (diterpenos), trinta carbonos (triterpenos) e quarenta carbonos (tetraterpenos ou carotenos).³¹

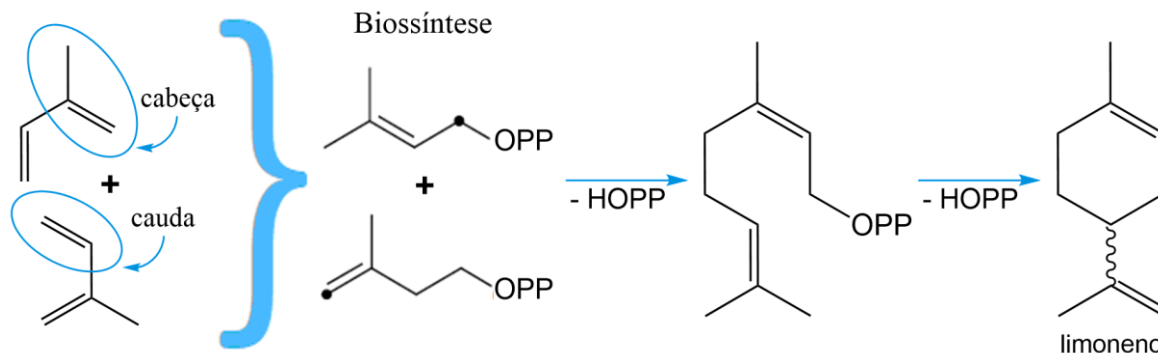


Figura 4. Moléculas de isopreno como base na biossíntese do limoneno.^{6,32,33}

Os mono- e sesquiterpenos, vistos como mais simples, correspondem aos principais componentes dos óleos essenciais e são largamente empregados na indústria de perfumaria e cosméticos, os di- e triterpenos, no entanto, são menos voláteis e originários de resinas e gomas vegetais.³¹ O monoterpreno monocíclico mais abundante na natureza é o R-(+)-limoneno, que compõe mais de 90% do óleo de casca de laranja, sendo, dessa forma, um precursor de baixo custo. Seus derivados oxigenados, como a carvona (3), o álcool perfílico (4) e o α -terpineol (5), possuem fragrâncias agradáveis e alguns deles também demonstram atividade biológica. Já os monoterprenos bicíclicos α - (7) e β -pineno (8) são encontrados em altas concentrações na terebentina, um subproduto da indústria de papel e celulose, logo, também são baratos e disponíveis a granel. Eles são adicionados a produtos industriais a fim de melhorar o odor, e também são precursores de substâncias aromatizantes importantes, como o citronelol (1), o geraniol (2), o mentol (6), o verbenol (9) e a verbenona (10).^{34,35} A Figura 5 apresenta as estruturas dos terpenos e terpenóides destacados acima.

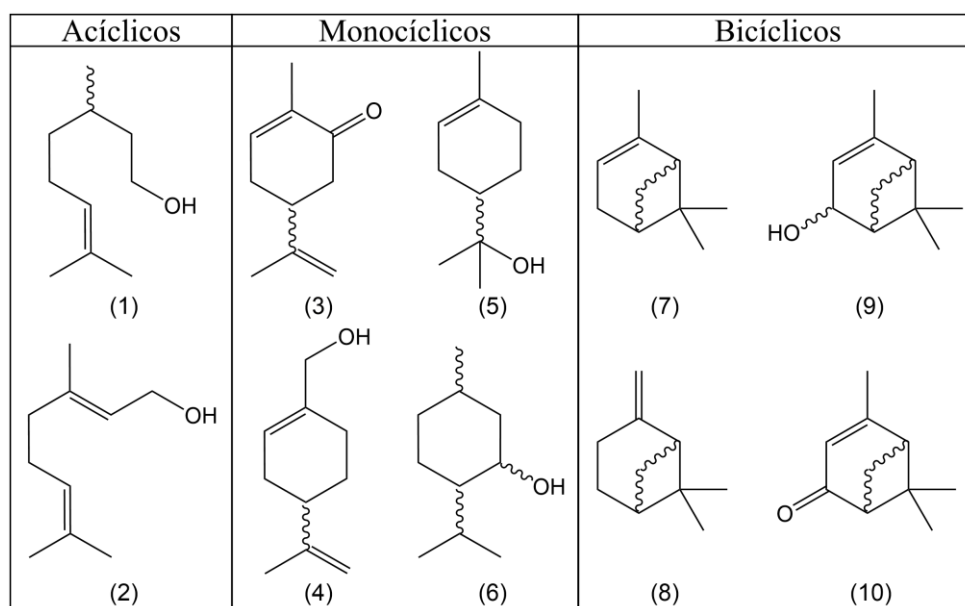


Figura 5. Substâncias aromatizantes relevantes na indústria de Química Fina.³¹

Tais substâncias demonstram grande potencial para serem utilizadas como material de partida em diversas transformações químicas, sobretudo em reações catalíticas, possibilitando novas e vantajosas rotas sintéticas para a Química Fina. Diversas reações catalíticas podem agregar valor a terpenos e terpenóides, como a hidroformilação, a oxidação, a isomerização/rearranjo, a hidrogenação, a epoxidação, a desidrogenação e a ciclização. Os produtos obtidos através da funcionalização desses compostos podem ser possivelmente aplicados na indústria farmacêutica, de agroquímicos e de fragrâncias e flavorizantes.^{6,32,36} Existe, portanto, uma busca contínua a fim de ampliar e aperfeiçoar os métodos de valorização dessas matérias-primas abundantes, de origem natural e de baixo custo.

1.4 Processos Catalíticos “One-pot”

Como pôde ser visto anteriormente, a busca por processos cada vez mais sustentáveis tem sido quase unânime entre indústrias e centros de pesquisa e desenvolvimento. A viabilidade de maximizar a complexidade e a diversidade estrutural de um produto final, empregando o mínimo de etapas reacionais isoladas, a partir de precursores simples, possui alta relevância no ramo da química orgânica sintética. Ainda que os processos catalisados por metais de transição tenham proporcionado avanços inovadores em síntese orgânica, o alcance desses processos é limitado pelo habitual enfoque nas reações químicas como eventos específicos e restritos. Dessa forma, as reações sequenciais ou reações “one-pot” se mostram bastante atrativas, uma vez que podem ser descritas como reações que envolvem múltiplas etapas sintéticas ocorrendo em um único reator, que requerem apenas uma etapa de purificação.³⁷

Uma notável inspiração para o desenvolvimento de reações sequenciais é a biossíntese, realizada no interior das células dos seres vivos envolvendo enzimas específicas, que catalisam inúmeras reações por meio de um mecanismo multi-etapas, convertendo um substrato em um produto final por vezes complexo, sem ter de isolar os intermediários. Além disso, esses processos celulares permitem máxima seletividade, aliada à ausência de reações secundárias e de subprodutos.³⁸

Com o intuito de mimetizar a eficiência dos sistemas biológicos, químicos orgânicos têm direcionado sua atenção às reações sequenciais desde os primeiros anos determinantes da síntese total, marcados pela síntese “one-pot” da tropinona, como mostrado na Figura 6, por Robinson em 1917, considerado um trabalho de referência na área.³⁹

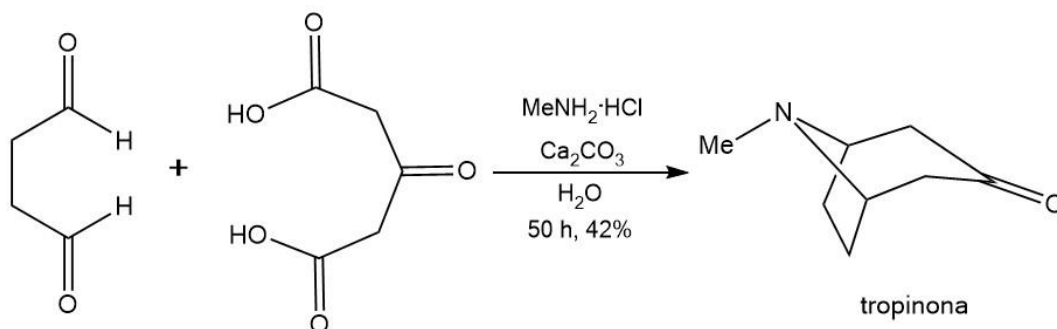


Figura 6. Síntese “one-pot” da tropinona por Robinson.^{40,41}

Além da vantagem relacionada à eficiência de uma síntese ideal, ao empregar máxima economia atômica e de etapas um processo sequencial pode se enquadrar nos princípios da Química Verde.⁴² Outros fatores que atendem aos requisitos essenciais para o desenvolvimento de uma química ambientalmente benigna são: redução da quantidade de reagentes, de solventes e da energia necessária, bem como a minimização de resíduos.⁷

Devido ao rápido avanço dos processos “one-pot”, o termo não é usado uniformemente e várias outras expressões podem ser encontradas na literatura, sendo usadas como equivalentes e de forma indiscriminada. Apesar de terem sido conduzidas algumas abordagens a fim de gerar uma taxonomia unificada de tais processos, nenhuma parece ter obtido aceitação geral.⁴³ De acordo com taxonomia descrita por D. E. Fogg e E. N. dos Santos em 2004,³⁷ os processos one-pot abrangem todos os sistemas que apresentem duas ou mais transformações sequenciais, quer estas sejam catalíticas ou estequiométricas, contanto que se processem em um mesmo reator e demandem um único passo de purificação. Os sistemas “one-pot” são compostos por sistemas não-tandem e tandem.

Conforme revisado por Santos e Fogg, para que se possa classificar um processo como tandem, todos os catalisadores e/ou precursores catalíticos devem estar presentes desde a montagem inicial da reação, antes de ela se processar; e mais de um ciclo catalítico deve atuar (concomitantemente ou não), sendo portanto multicatalítico. O significado para a palavra tandem no dicionário de língua inglesa de Oxford é de: “um arranjo de dois (mecanismos) funcionando em cooperação”, e “um após o outro”.^{37,44} A catálise tandem, portanto, demonstra uma dependência entre os ciclos catalíticos, em que, geralmente, a transformação posterior depende da primeira funcionalidade formada em um sítio molecular. Processos “one-pot” em que as transformações ocorrem em sítios distintos, como os descritos nesse trabalho, não são considerados como tandem.

Independentemente da classificação de um processo “one-pot”, quando dois ou mais catalisadores ou precursores catalíticos estruturalmente diferentes estão presentes na montagem de um experimento e cada um acelera uma transformação distinta, algumas limitações são observadas. Tais limitações podem ser geradas por eventuais interações nocivas entre os catalisadores empregados, e pelas dificuldades em recuperar cada catalisador e em se estabelecer as condições reacionais simultaneamente ideais para os processos catalíticos em “one-pot”. Devido a este difícil controle, podem ocorrer mais reações paralelas e, conseqüentemente, uma menor seletividade para os produtos de interesse. Os catalisadores, agindo de forma conjunta, podem demonstrar uma menor eficiência catalítica do que a que possuem quando empregados individualmente.^{45,46}

1.5 Hidroformilação como Reação Fundamental

A reação de hidroformilação acontece entre uma olefina e uma mistura de monóxido de carbono (CO) e gás hidrogênio (H₂), denominada gás de síntese, na presença de um catalisador, usualmente baseado em complexos de ródio ou cobalto. Tal reação resulta na síntese de aldeídos em passo único, que provém da adição de um grupo formila (-CHO) e um hidrogênio à ligação dupla C=C. Conforme o esquema da Figura 7, podem se formar aldeídos ramificados e/ou lineares, que possuem um átomo de carbono adicional em relação à olefina de partida.⁴⁷⁻⁴⁹ Todos os átomos do gás de síntese são incorporados aos carbonos sp², dessa forma a hidroformilação trata-se de uma reação de adição pura que apresenta economia atômica total.^{10,11}

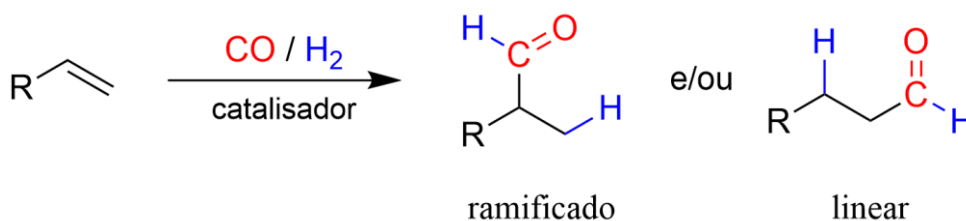


Figura 7. Reação de hidroformilação esquematizada.

Essa reação foi descoberta acidentalmente pelo químico alemão Otto Roelen em 1938, na empresa Ruhrchemie AG, na Alemanha (Figura 8). Naquela época, ele era diretor de pesquisa nas plantas da reação de Fischer-Tropsch e, na tentativa de reciclar o etileno formado no processo, que se utilizava de gás de síntese, ele verificou a formação de propanal. A reação, até então desconhecida, foi denominada processo oxo, nome que ainda é utilizado por alguns membros da indústria.^{50,51}



Figura 8. Otto Roelen, na sede administrativa da Ruhrchemie AG.

A hidroformilação catalisada por metais de transição integra uma das mais eficientes ferramentas da síntese orgânica quanto à formação de ligações carbono-carbono, e acabou se tornando um processo de catálise homogênea amplamente usado em escala industrial,⁵² apresentando produção anual superior a 10 milhões de toneladas.⁴⁷ Atualmente, esse processo é um notável recurso industrial para a produção de aldeídos e seus derivados, pois, devido à versatilidade/reatividade do grupo formila,⁵³ os produtos da hidroformilação são facilmente transformados em ácidos carboxílicos *via* oxidação, em álcoois *via* redução, em acetais e hemiacetais *via* acetalização, em aminas *via* aminação e ainda em produtos de condensação aldólica, além de também poderem gerar ésteres como produtos de condensação entre ácidos carboxílicos e álcoois.⁵⁴ Tais produtos são aplicados de forma abrangente como plastificantes, surfactantes e fragrâncias, e ainda são valiosos intermediários na geração de produtos farmacêuticos e da Química Fina.⁵² Dessa forma, a hidroformilação como reação primordial, pode ser considerada uma excelente ferramenta sintética para integrar reações sequenciais “one-pot”.^{37,43,55} Porém, para que a hidroformilação realmente se mostre um caminho sintético viável, a fim de compor um processo de reações sequenciais, é necessário um controle conjunto da atividade catalítica, da quimio- e da regioseletividade, que pode ser obtido com o uso apropriado de catalisadores e ligantes auxiliares, como por exemplo, os ligantes de fósforo.

1.5.1 Catalisadores e Ligantes de Fósforo

O desenvolvimento da tecnologia dos catalisadores utilizados na hidroformilação está intrinsecamente ligado a esse controle. No processo oxo original, Roelen utilizava um catalisador de cobalto, $\text{HCo}(\text{CO})_4$ (Figura 9), que atuava sob alta pressão e temperatura. Pouco depois, químicos da Shell descobriram que a modificação do catalisador com alquilfosfinas, gerando o complexo $\text{HCo}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)$, possibilitava a operação sob pressão mais baixa e promovia uma seletividade significativamente melhor para o aldeído linear em relação ao ramificado.^{54,56,57}

Em meados da década de 1970, catalisadores de ródio começaram a ser aplicados pela indústria, após o grupo de Wilkinson⁵⁸ descrever um avanço com o uso de arilfosfinas como ligantes auxiliares de fósforo em catalisadores de ródio (Figura 9), que demonstraram ser mais ativos, fornecendo melhor seletividade para os aldeídos de interesse. Além disso, tais catalisadores demandavam uma pressão ainda menor e tornavam mais fácil sua reciclagem.⁵⁷ Nos anos 80, a tecnologia dos catalisadores obteve mais um avanço com o

advento dos ligantes bidentados de fosfina, que possuem reatividade ainda maior e podem ter a seletividade controlada para aldeídos distintos.^{54,56}

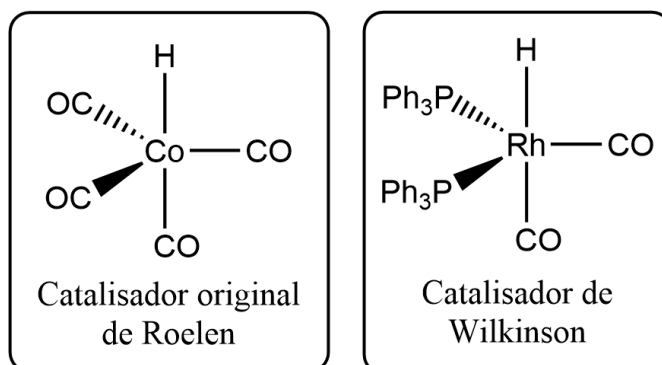


Figura 9. Evolução dos catalisadores de hidroformilação.

A aplicação de fosfitos como ligantes de fósforo tornou-se atrativa após van Leeuwen e Roobek descreverem um aumento considerável na velocidade da reação com a utilização de monofosfitos volumosos. Porém, a seletividade pode ser diminuída, já que eles podem ocasionar isomerização.^{57,59} Dois ligantes fosforados importantes na hidroformilação e nesse trabalho são mostrados na Figura 10.

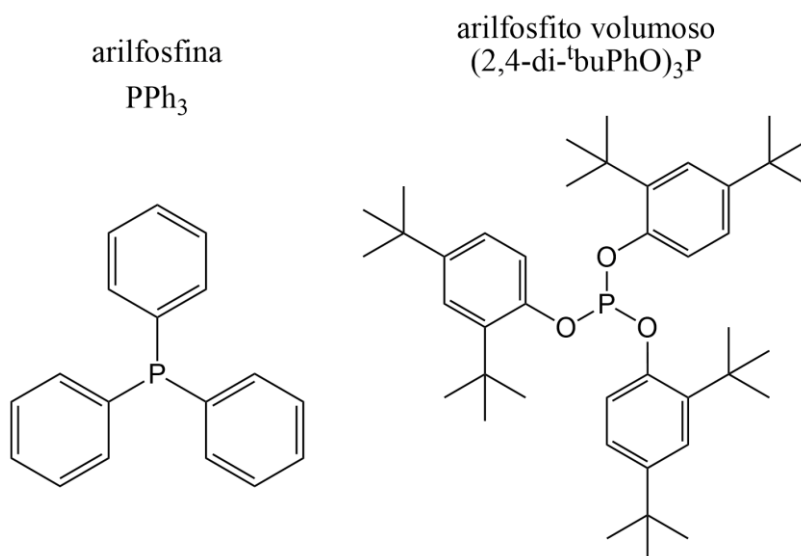


Figura 10. Ligantes auxiliares de fósforo importantes.

Ainda que o uso de outros metais, como rutênio, irídio, ferro, platina e paládio, tenha sido estudado,⁵² os processos industriais ainda aplicam somente cobalto e ródio. Embora o preço do ródio seja consideravelmente mais alto, sua atividade chega a ser 1000 vezes superior que a do cobalto⁴, além de permitir condições mais brandas de reação e ser mais tolerante à presença de outros grupos funcionais nas olefinas.⁶⁰

Os ligantes fosforados apresentam efeitos estéreoelétrônicos que são capazes de modificar as características das espécies catalíticas predominantes no meio reacional e, dessa forma, atuar sobre a atividade e a seletividade do catalisador de ródio. Essa influência está ligada ao fato de que esses ligantes, geralmente, coordenam-se com facilidade ao centro metálico, por ação dos efeitos de interações do tipo σ (ligação $P \rightarrow Rh$), em que o átomo de fósforo doa densidade eletrônica ao ródio, e do tipo π (retroligação $Rh \rightarrow P$), em que ocorre retrodoação do metal ao ligante, em razão da existência de orbitais vazios no fósforo que dispõem de simetria adequada para que ocorra superposição com orbitais d preenchidos do ródio (Figura 11).⁶¹

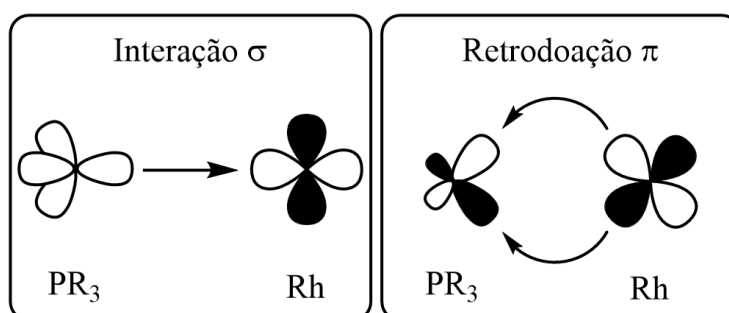


Figura 11. Efeitos eletrônicos dos ligantes fosforados.⁶¹

É possível avaliar quantitativamente estas propriedades eletrônicas e estéricas para ligantes monodentados de fósforo por meio dos valores do parâmetro χ e do ângulo de cone (θ), determinados por Tolman, em 1977.⁶² O parâmetro χ de um ligante está associado à sua capacidade doadora e aceptora de densidade eletrônica, que é determinada pela soma dos efeitos da ligação $P \rightarrow M$ e da retroligação $M \rightarrow P$ e sofre intensa influência dos substituintes no átomo de fósforo. A capacidade σ -doadora e π -aceptora do ligante de fósforo afeta a retroligação entre o metal e outros ligantes presentes, ocorrendo, portanto, uma competição pela densidade eletrônica do centro metálico. Particularmente, na medida do parâmetro χ , é considerada a competição com o ligante carbonila e seu valor é definido pela frequência de estiramento simétrico da ligação CO no complexo $Ni(CO)_3P$, sendo P o ligante de fósforo. Dessa forma, são atribuídos altos valores de χ a ligantes com alta capacidade π -aceptora, favorecendo a retroligação $M \rightarrow P$ enquanto enfraquece a retroligação $M \rightarrow CO$, e, como efeito, aumenta a frequência de estiramento das carbonilas. Ligantes com baixos valores de χ apresentam uma melhor capacidade σ -doadora, possuindo retroligação $M \rightarrow P$ mais fraca e aumentando a densidade eletrônica do metal, levando ao fortalecimento da retroligação $M \rightarrow CO$ e à diminuição da frequência de estiramento das carbonilas, de acordo com o esquema da Figura 12.^{2,62}

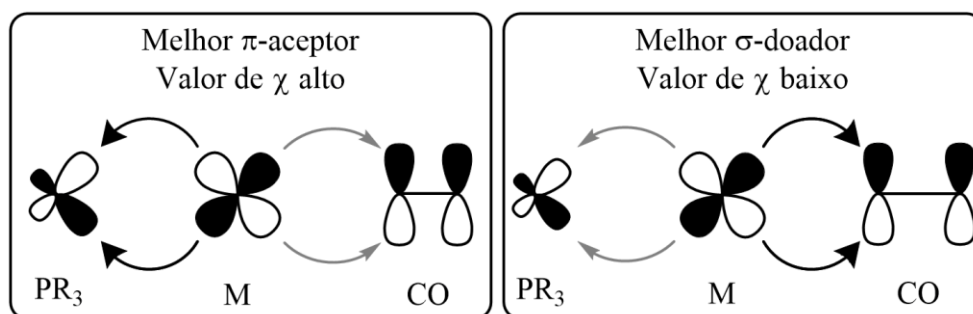


Figura 12. Influência dos efeitos eletrônicos de um ligante fosforado na retroalimentação M-CO.²

No caso das propriedades estéricas de um ligante, pode-se aplicar o ângulo de cone (θ), que, para um ligante fosforado monodentado, é determinado pelo ângulo de abertura de um cone que envolve todos os átomos do ligante, levando em conta um comprimento de 2,28 Å da ligação M-P, como visto na Figura 13. Quanto maior for o valor de θ , maior será o volume ocupado no complexo por um ligante.⁶²

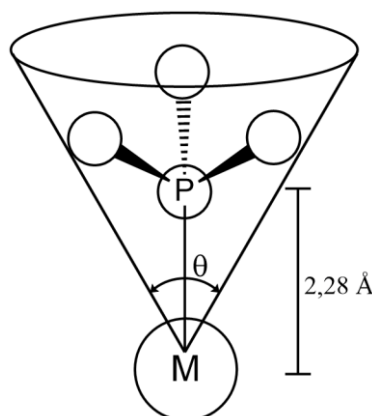


Figura 13. Ângulo de cone para ligantes fosforados monodentados.⁶²

Esses indicadores de Tolman são importantes para compreender a influência que um ligante pode exercer sobre a atividade do catalisador. Ao analisar o ciclo catalítico, têm-se que o parâmetro χ caracteriza como o ligante pode interferir nas reações que se processam na esfera de coordenação do complexo, enquanto o ângulo de cone retrata o impedimento estérico ao redor desse complexo, que pode influenciar na formação e estabilidade dos intermediários gerados.

Precusores catalíticos são amplamente utilizados em reações de hidroformilação, sendo comumente complexos diméricos de ródio do tipo $[\text{Rh}(\text{cod})(\mu\text{-L})]_2$, em que cod corresponde ao 1,5-ciclooctadieno e L a um ligante em ponte, como metóxido, cloreto ou acetato (Figura 14). Esses complexos apresentam boa estabilidade ao ar, além de fácil manipulação e síntese. Quando no meio reacional, juntamente ao gás de síntese e aos ligantes de fósforo, os precursores geram as espécies cataliticamente ativas.^{63,64}

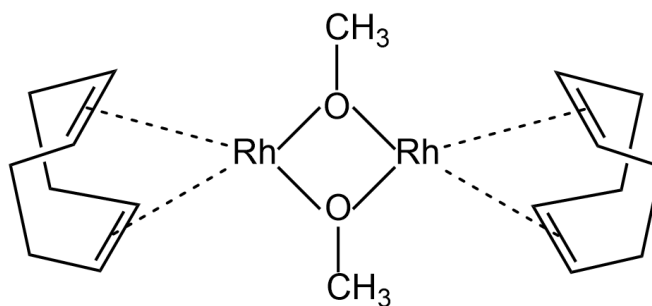


Figura 14. Estrutura do precursor catalítico $[\text{Rh}(\text{cod})(\mu\text{-OMe})]_2$.⁶³

1.5.2 Mecanismo da Hidroformilação

As condições que influenciam um sistema de hidroformilação, abrangendo temperatura, pressão dos gases CO e H_2 , e a natureza e concentração do ligante fosforado, estabelecem um equilíbrio entre os complexos de ródio existentes no meio reacional. O centro metálico pode comportar nenhum, um, dois ou até três ligantes de fósforo, o que causa variação na atividade e na seletividade do catalisador, dependendo da concentração de cada espécie cataliticamente ativa.⁴⁷

O mecanismo para a reação de hidroformilação que possui maior aceitação atualmente é o dissociativo, que foi relatado por Wilkinson tendo em conta a espécie $\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$. De acordo com esse mecanismo, apresentado na Figura 15, a dissociação de um ligante do complexo $\text{HRh}(\text{CO})(\text{L})_3$ marca o início do ciclo catalítico, podendo ser L tanto um ligante de fósforo quanto uma carbonila, dependendo das condições reacionais e do equilíbrio estabelecido entre os complexos. Essa primeira etapa leva à formação da espécie ativa do catalisador, um complexo quadrático plano (a) de 16 elétrons.⁶⁵

Em seguida, o intermediário (b) é gerado pela coordenação do alqueno, e ocorre, então, inserção migratória do hidreto à olefina, formando o complexo alquil-ródio (c) ou (c'). Tal etapa define a regiosseletividade da reação, de acordo com qual carbono da ligação dupla permanece coordenado ao metal e a qual carbono se insere o hidreto. Logo depois, ocorre a coordenação de uma molécula de CO ao complexo (c), formando o intermediário penta coordenado (d). Por outro lado, a espécie (c') pode sofrer eliminação de hidreto β , levando à isomerização do substrato.⁶⁵ É necessário que exista um sítio de coordenação vago no complexo para que o mecanismo de isomerização ocorra. Dessa forma, sua ocorrência pode ser inibida ao se aplicar temperaturas mais baixas e maior pressão de CO.⁶⁶

Seguindo o ciclo catalítico, ocorre inserção migratória de CO no grupo alquila, convertendo a espécie (d) no intermediário (e). Esse complexo (e) sofre, então, adição oxidativa de hidrogênio molecular, levando à formação do intermediário octaédrico (f). Finalmente, tal espécie sofre eliminação redutiva do grupo acila e do hidreto, resultando na restauração da espécie ativa do catalisador (a) e na obtenção do aldeído.⁶⁵

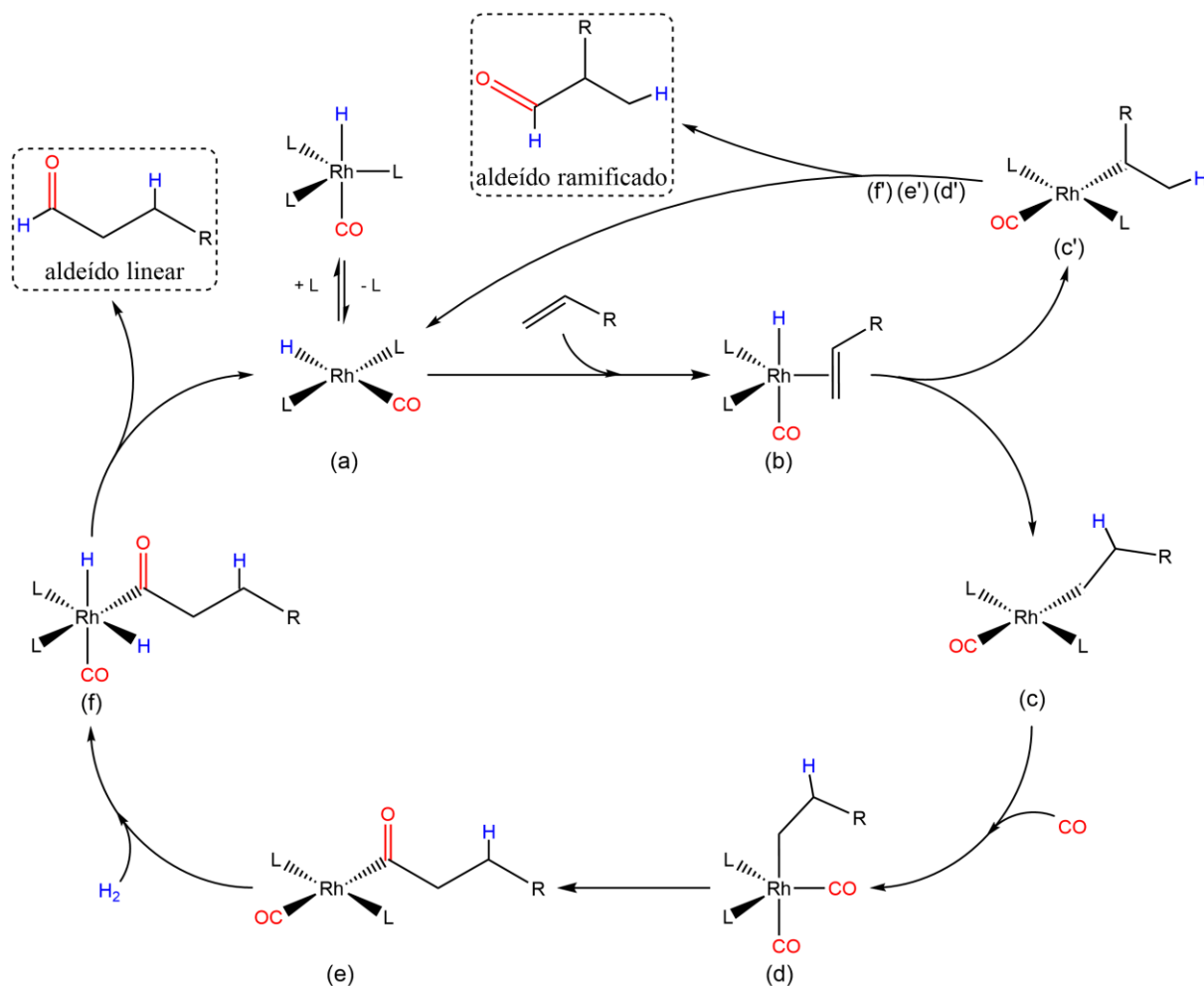


Figura 15. Mecanismo dissociativo da reação de hidroformilação.

Quando a trifenilfosfina (PPh_3) é empregada como ligante em um sistema, propõem-se que existam os complexos $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ e $\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$ em equilíbrio, de acordo com a concentração do ligante de fósforo. Sob concentrações maiores, o primeiro complexo resulta na espécie cataliticamente ativa $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, através da dissociação de um ligante PPh_3 . Já no caso do segundo complexo, pode ocorrer a dissociação de PPh_3 ou de CO, gerando $\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)$ ou $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, respectivamente. Quando a espécie ativa do catalisador originada é a $\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)$, a formação do aldeído ramificado é favorecida, enquanto para a $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, a formação do aldeído linear é favorecida.⁴⁹

Quando o ligante empregado é um monofosfito volumoso, a coordenação de mais de um ligante fosforado é desfavorecida, devido ao elevado ângulo de cone desse ligante. Portanto, o complexo formado $\text{HRh}(\text{CO})_3(\text{POR})$ possui um único ligante fosforado e acaba gerando como espécie cataliticamente ativa o complexo $\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{POR})$, a partir da dissociação de CO. O menor impedimento estérico no centro metálico promove um aumento na velocidade com que a reação se processa. Tal fato se deve à parcela maior de ligantes carbonila e ao efeito eletrônico do fosfito único, que possui as capacidades σ -doadora baixa e π -aceptora elevada, induzindo a dissociação de CO e a subsequente coordenação do substrato. A isomerização da olefina pode aumentar, pois é efeito colateral do uso de fosfitos, motivado pela baixa densidade eletrônica do ródio, favorecendo, assim, a eliminação de hidreto β .⁴⁹

Além da isomerização, outras reações paralelas podem ocorrer em condições de hidroformilação, como a hidrogenação do substrato e a redução dos aldeídos gerados a álcoois, comprometendo a quimio- e regioseletividade desejada e, portanto, a seletividade para os produtos de interesse, conforme esquema da Figura 16.

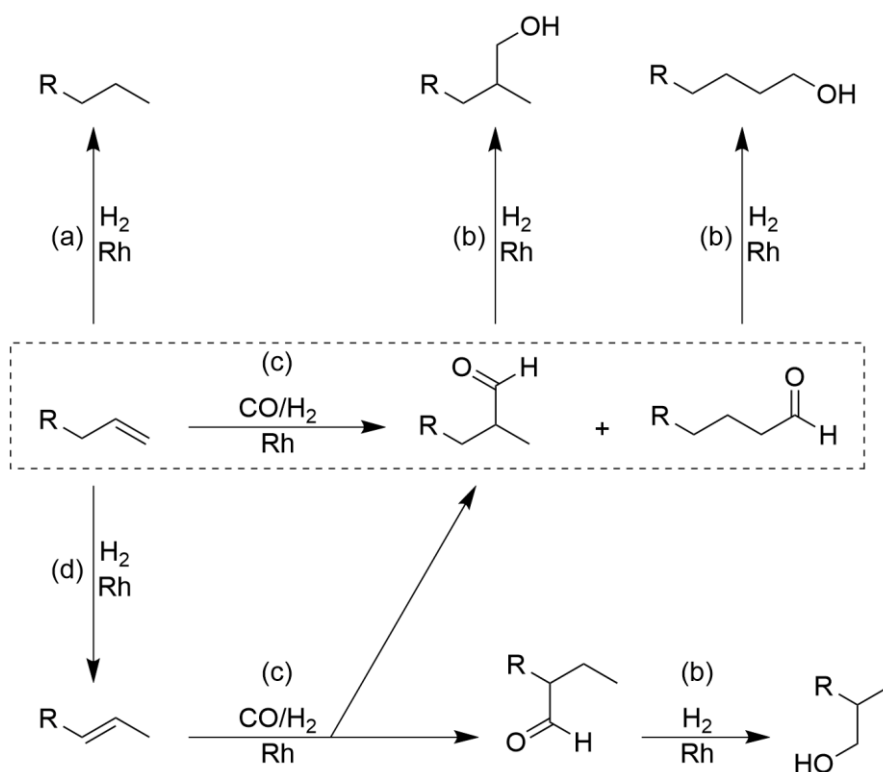


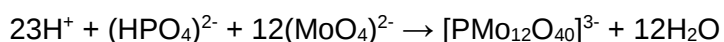
Figura 16. Reações paralelas à de hidroformilação (c): hidrogenação (a), redução (b) e isomerização (d).

1.6 Isomerização Catalisada por Heteropoliácidos

No âmbito da catálise, os processos que aplicam catalisadores ácidos possuem ampla relevância, ainda que, na indústria química, estejam em grande parte limitados ao uso de ácidos minerais tradicionais (H_2SO_4 , HCl , etc.) e ácidos de Lewis (AlCl_3 , ZnCl_2 , etc.), que provocam diversos problemas operacionais e ambientais. A utilização quase estequiométrica desses ácidos caracteriza o setor da Química Fina que os empregam como um dos maiores produtores de resíduos. Esses são constituídos principalmente de sais inorgânicos dissolvidos no meio, formados na reação ou em uma subsequente etapa de neutralização, como a de ruptura do par ácido-base gerado entre catalisador e produto, que geralmente leva à inativação total do catalisador, inviabilizando sua reutilização. Outros transtornos relativos ao uso de ácidos minerais são a corrosão dos reatores e a geração de subprodutos clorados ou sulfonados indesejados, refletindo em uma baixa seletividade.^{9,67-69}

Assim sendo, o desenvolvimento de processos que utilizem catalisadores ácidos sem os problemas mencionados acima gera enorme interesse, sobretudo os heterogêneos, já que facilitam a recuperação do catalisador, a operação em reatores contínuos, e ainda sua reativação e reutilização. Tais catalisadores devem apresentar elevada estabilidade frente às condições operacionais, poros volumosos e sítios catalíticos abundantes. Esses sítios ácidos, presentes na superfície dos sólidos, podem ser caracterizados como de Brönsted-Lowry, de Lewis ou como uma associação de ambos. A atividade catalítica pode ser correlacionada à força ácida desses sítios, isto é, quanto maior a acidez, maior a atividade do sólido.⁷⁰

Destacam-se entre essa classe de catalisadores os heteropoliácidos (HPAs), que são constituídos por ânions polioxometalatos ou heteropoliânions em sua forma protonada.⁷¹ Berzelius relatou a primeira síntese de um polioxometalato em 1826, a partir da formação do 12-molibdofosfato de amônio, $(\text{NH}_4)_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$, um precipitado amarelo resultante da reação representada pela equação:^{72,73}



O composto obtido por Berzelius só teve sua composição analítica definida depois que Marignac descobriu e caracterizou os primeiros heteropolitungstatos em 1862. Apesar de intensivamente sintetizados e investigados nos 70 anos seguintes, os polioxometalatos só tiveram sua estrutura determinada em 1933, com o advento da técnica de difração de raios X. Nesse ano, J. F. Keggin solucionou a estrutura do ânion $[\text{XM}_{12}\text{O}_{40}]^n$, a partir do heteropoliácido $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, que compartilhava oxigênios por vértices e arestas em seu arranjo poliédrico.⁷²⁻⁷⁴

Os heteropoliácidos são classificados de acordo com o metal, o heteroátomo, a fórmula molecular e a estrutura que apresentam, tais como HPAs de Anderson, de Dawson e de Keggin. Entre essas várias classes, os HPAs da série de Keggin detêm a maior importância, por serem mais fáceis de sintetizar e mais estáveis termicamente, e por apresentarem estruturas e propriedades físico-químicas melhor definidas.^{70,71,75}

Um heteropoliânion da série de Keggin (Figura 17) pode ser descrito pela fórmula geral $[XM_{12}O_{40}]^{x-}$, em que X é o heteroátomo central (P^{5+} , Si^{4+} , etc), x é seu estado de oxidação e M é um íon metálico (W^{6+} , Mo^{6+} , etc). O ânion dessa série é descrito por um tetraedro central XO_4 envolto por doze octaedros MO_6 . Os 40 átomos de oxigênio desse ânion são subdivididos em quatro tipos: 12 terminais do tipo $M=O$, 12 ligados de forma angular pelas arestas $M-O-M$, 12 conectados pelos vértices de dois octaedros $M-O-M$ e 4 internos do tipo $X-O-M$.^{71,75}

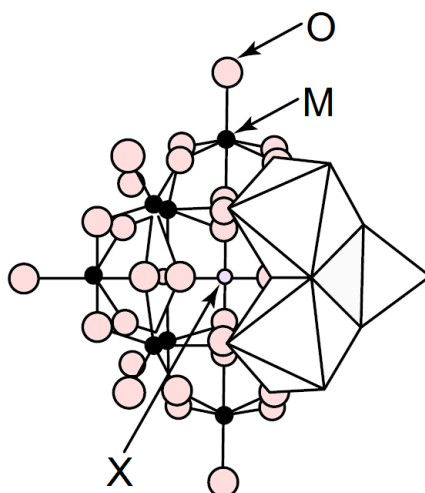


Figura 17. Estrutura de Keggin do heteropoliânion $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$.⁷⁶

Podem ser descritas estruturas primárias, secundárias e terciárias para os HPAs de Keggin, sendo a estrutura primária correspondente ao heteropoliânion (Figura 17). A estrutura secundária equivale à célula unitária dos heteropoliânions junto aos contra íons e à água de cristalização (Figura 18), cuja quantidade influencia na estrutura cristalina. Encontram-se na estrutura terciária os nanocristalitos (Figura 18), a partir dos quais são definidas a área específica superficial, a estrutura dos poros e a distribuição dos prótons nesse sólido.^{73,76}

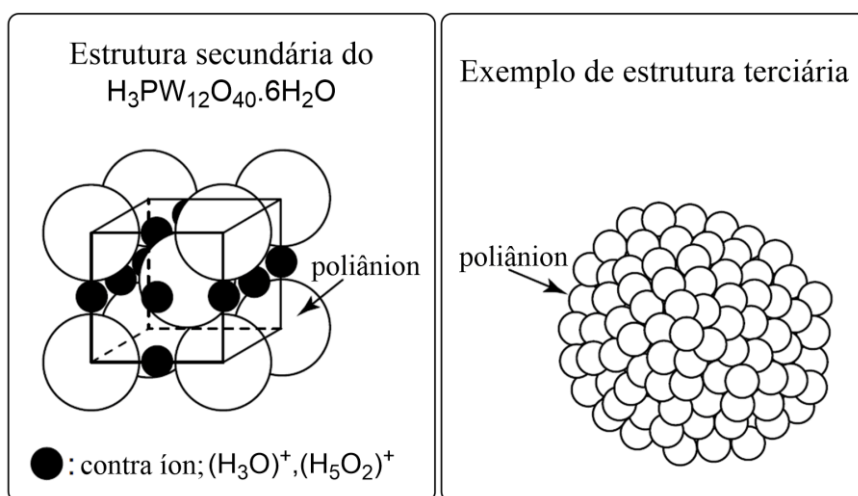


Figura 18. Exemplos de estruturas secundária e terciária.⁷⁶

Os HPAs apresentam uma força ácida especialmente alta, sendo ácidos de Brönsted mais fortes que os ácidos minerais e os ácidos sólidos convencionais, permitindo aos processos utilizar condições reacionais mais brandas e porções menores de material catalítico. Essa elevada acidez pode ser atribuída à grande dimensão do polianion, que, quando está desprotonado, demonstra ter densidade eletrônica baixa e deslocalizada. Esses compostos têm, portanto, a capacidade de estabilizar intermediários protonados por coordenação, consequentemente diminuindo a energia de ativação e acelerando as reações. Sua força ácida é amplamente influenciada por sua composição, de acordo com a ordem: $\text{PW} > \text{SiW} \geq \text{PMo} > \text{SiMo}$.^{71,76}

Como catalisadores heterogêneos, os HPAs podem induzir duas formas diferentes de catálise, a do tipo superfície e a do tipo pseudolíquido, como mostrados na Figura 19. A catálise heterogênea convencional é do tipo superfície, em que a interação com reagentes e produtos ocorre pela adsorção em uma superfície. Quando existe uma “fase pseudolíquida”, moléculas polares de reagentes são absorvidas em meio à rede cristalina, por efeito da mobilidade iônica evidenciada nestes materiais. Os substratos têm, então, a possibilidade de interagir não somente na superfície do sólido, mas também dentro da estrutura cristalina, assemelhando-se a um comportamento visto em soluções altamente concentradas. Este fenômeno incomum no ramo da catálise é um dos responsáveis pela elevada atividade dos catalisadores heteropolíácidos.^{71,76}

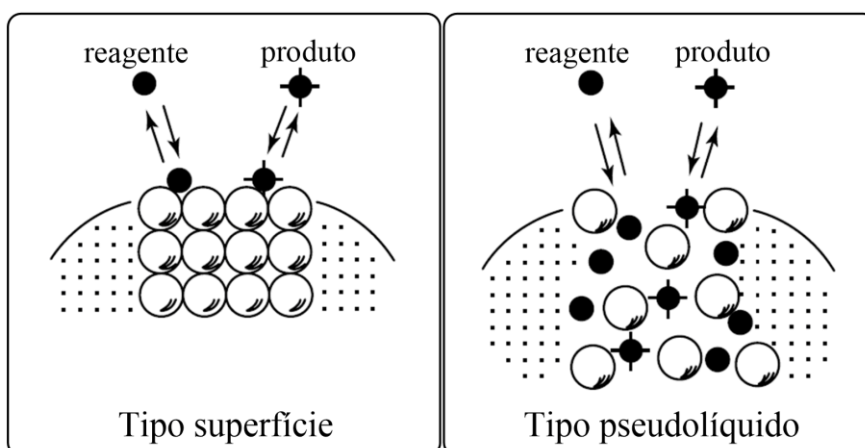


Figura 19. Tipos de catálise que podem ocorrer ao utilizar HPA sólido.⁷⁶

Em solventes apolares e pouco polares, os HPAs são insolúveis, operando, portanto, como catalisadores heterogêneos. Porém, em solventes polares de baixo peso molecular, são solúveis e acabam atuando como catalisadores homogêneos. É possível contornar esse problema, quando a insolubilidade for uma propriedade importante na aplicação do HPA a reações em fase líquida.^{71,76}

Heteropoliácidos suportados, em que os HPAs são dispersos na superfície de sólidos porosos, apresentam grande importância na sua aplicação como catalisadores heterogêneos. Levando em conta a área superficial geralmente baixa dos HPAs sólidos, sua impregnação na superfície de um suporte com alta área superficial é bastante vantajosa. A estrutura, a estabilidade e a atividade desses HPAs suportados dependem muito do método de preparação e das características do suporte que foi empregado. Suportes neutros ou ácidos, como SiO_2 , carvão ativado e resinas de troca iônica, são os mais indicados, visto que suportes básicos tendem a decompor os HPAs. A sílica gel (SiO_2) é um dos suportes mais aplicados com essa finalidade, e o método de preparação, assim como a concentração de suporte no material sólido possuem grande importância, pois influenciam na estabilidade da estrutura cristalina do HPA na sílica. Os HPAs em SiO_2 dispõem de uma maior quantidade de sítios ácidos acessíveis ao substrato que os HPAs maciços. Entre os compostos da série de Keggin, o $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ é o que apresenta maior estabilidade térmica, que é definida pela temperatura tolerada até que todos os prótons ácidos sejam perdidos. A estabilidade térmica dos heteropoliácidos suportados em sílica é geralmente semelhante ou ligeiramente menor que a do HPA originário.^{70,71,76}

Desde a década de 1970, os heteropoliácidos têm sido largamente empregados como catalisadores ácidos e de oxi-redução.⁷⁵ Na década de 90, a atividade catalítica desses compostos foi bastante aprimorada ao suportá-los em materiais mesoporosos e ao formar um sal ácido de cério (Cs).⁷⁷ Usualmente, o conjunto de propriedades dos HPAs faz com que eles

sejam catalisadores muito atrativos ambiental e economicamente, sendo aplicados em diversos processos de síntese na indústria de Química Fina através de variados tipos de reações,^{68,71,75} como as de hidratação e acetoxilação,^{78,79} eterificação,^{80,81} acilação de Friedel-Crafts e rearranjo de Fries⁸²⁻⁸⁴ e, finalmente, como objetivo deste trabalho, isomerização.⁸⁵⁻⁸⁸

1.7 Acetilação do Anel de Epóxidos

Os epóxidos são éteres cíclicos constituídos de um anel de três membros, e são conhecidos como intermediários versáteis e relevantes na síntese orgânica, por efeito da tensão e da polarização das ligações C-O nesse anel oxirano.^{89,90} A abertura nucleofílica pela água em meio ácido do anel de epóxidos, gerando os 1,2-dióis correspondentes, é uma reação de grande utilidade sintética. A acetilação de álcoois viabiliza uma forma eficiente de proteção de grupos hidroxila, convertendo-os em espécies menos reativas em reações de substituição aromática e menos propensas à oxidação. Tratando-se de 1,2-dióis, a acetilação pode levar à formação de ésteres 1,2-diacetoxi, como mostrado na Figura 20.⁹¹

O anidrido acético (Ac_2O) é usualmente empregado como agente acetilante, reagindo com grupos funcionais álcoois ou fenóis. São relatadas na literatura, entretanto, reações de transformação direta dos epóxidos em seus correspondentes diacetatos, como pode ser visto na Figura 20. Uma relevante reação envolve a utilização de anidrido acético e algum agente de transferência de hidreto, como NaBH_4 , LiAlH_4 , NaH ou CaH_2 .⁹² A presença de outras substâncias em conjunto com o Ac_2O , como HCl , ZnCl_2 ,⁹³ LiClO_4 ,⁹⁴ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,⁹⁵ zeólita HY,⁹⁶ Bu_3P ,⁹⁷ $(\text{NH}_4)_3(\text{PMo}_{12}\text{O}_{40})_6$,⁹⁸ e $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$,⁹⁹ também já foi relatada em reações diretas de acetilação de anéis oxirano.

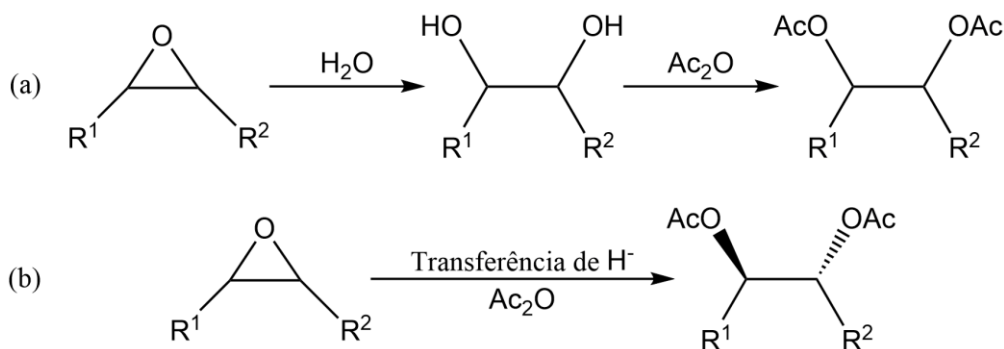


Figura 20. Abertura de anel de epóxido (a) usual e (b) direta.

2 OBJETIVOS

Tem-se como objetivo geral originar substâncias com potencial aplicação na indústria de Química Fina, com base no desenvolvimento de sistemas catalíticos estáveis, ativos e seletivos para as rotas sintéticas estabelecidas, agregando valor ao óxido de limoneno.

Tem-se como objetivo específico empregar a hidroformilação catalisada por complexos de ródio a fim de realizar a síntese de aldeídos potencialmente aplicáveis na indústria de fármacos e de fragrâncias; seja como reação principal ou em conjunto com as reações de isomerização catalisada por heteropoliácidos ou de acetilação do anel oxirano do substrato, implementando processos catalíticos “one-pot” com o objetivo de ocasionar funcionalizações em sítios distintos da molécula do óxido de limoneno.

Pretende-se avaliar a influência dos parâmetros da reação de hidroformilação, como temperatura, pressão do gás de síntese, e natureza e concentração dos ligantes fosforados, utilizando-se tolueno como solvente convencional. Com as condições de reação otimizadas, ainda se pretende investigar a aplicação de solventes “verdes”, buscando viabilidade ecológica. Além disso, propõem-se o estudo da interferência entre as reações em processos “one-pot” e a otimização desses sistemas.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Reagentes comerciais

Foram utilizados: (+)-óxido de limoneno (mistura de isômeros cis/trans, 97%) como substrato, *p*-xileno (99%) como padrão interno, anidrido acético (Ac_2O , >99%) e ácido acético (HOAc , 99,7%) como agentes de acetilação, trifenilfosfina (PPh_3 , 99%) e tris(2,4,di-*terc*-butilfenil)fosfito ($((2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$, 98%) como ligantes auxiliares de fósforo, e ácido *p*-toluenossulfônico monohidratado (PTSA, 98%) como cocatalisador ácido; todos sem tratamento prévio e adquiridos comercialmente da Sigma-Aldrich.

Como solventes foram utilizados: tolueno (99,5%, Fmaia), etanol (95%, Fmaia), dimetilcarbonato (DMC, 99%, Sigma-Aldrich), dietilcarbonato (DEC, 99%, Sigma-Aldrich) e anisol (99,7%, Sigma-Aldrich). Todos foram adquiridos comercialmente e, com exceção do DMC e do anisol, passaram por tratamento prévio. O tolueno foi tratado com fios de sódio e benzofenona durante 8 horas; enquanto o etanol foi refluxado por 6 horas a 75 °C, em presença de magnésio metálico em raspas e iodo sólido. Após tratamentos, ambos foram destilados sob argônio e armazenados sob atmosfera inerte, em balão de vidro de 1 L. O DEC foi destilado por meio do equipamento Kugelrohr e armazenado sob atmosfera inerte com peneira molecular de 4 Å. DMC e anisol foram armazenados sob atmosfera de argônio em uma glove box.

3.2 Reagentes sintetizados em laboratório

3.2.1 Complexo di- μ -cloro-bis[(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)] - $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{Cl})]_2$

A síntese do complexo $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{Cl})]_2$ foi embasada na metodologia descrita na literatura por Giordano et al.⁶⁴ Dentro da câmara de uma glove box, foram pesados 2,0 g de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ em um frasco de vidro com tampa. Esse sólido foi inserido em um Schlenk de 100 mL, mantido sob fluxo de argônio e com um agitador magnético incluído; ao qual também foram adicionados 3 mL de 1,5-ciclooctadieno e 20 mL de uma solução desaerada de etanol-água (5:1). Ao Schlenk foi acoplado um condensador de refluxo conectado à linha de argônio, e a mistura reagiu sob refluxo e agitação magnética por 18 horas à temperatura constante de

80 °C, condicionada por um banho de óleo. Ao término do procedimento, o Schlenk foi resfriado em banho de gelo e o sólido produzido foi filtrado em um funil de placa sinterizada, lavando-se as paredes do Schlenk com frações de 5 mL de pentano. O sólido foi lavado no funil com 3 frações de 10 mL de pentano e frações de 5 mL de uma mistura resfriada de metanol-água (1:5), até que não fosse mais observada a precipitação que constata a presença de íons cloreto no filtrado, por meio do teste com solução de nitrato de prata. Enfim, secou-se o sólido em um dessecador sob vácuo por 24 horas.

3.2.2 Complexo di- μ -metoxil-bis[(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)] - $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$

A síntese do complexo $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$ (Figura 14, p. 24) foi embasada na metodologia descrita na literatura por Uson et al.⁶³ A um balão de fundo redondo de 50 mL, com agitador magnético incluído, foram adicionados 175 mg de $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{Cl})]_2$ e 15 mL de diclorometano. Essa mistura permaneceu sob agitação até dissolução total do sólido. Em seguida, adicionou-se ao balão uma solução de 40 mg de hidróxido de potássio em 15 mL de metanol e vedou-se com um septo de borracha. O sistema foi mantido sob agitação por 30 minutos à temperatura ambiente. Ao fim da reação, o solvente foi retirado em rotaevaporador e o sólido formado foi lavado com 15 mL de água e 10 mL de metanol frio, e então separado com funil de placa sinterizada em filtração a vácuo. O sólido foi lavado no funil com 10 frações de 5 mL de água fria e seco em dessecador sob vácuo por 24 horas.

3.2.3 Catalisador ácido $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ suportado em sílica (HPW/SiO_2)

A síntese e a caracterização do catalisador heterogêneo a base de heteropolíácido foram realizadas na Universidade de Liverpool (UK), pelo grupo de pesquisa do Professor Ivan Kozhevnikov.

O catalisador suportado, 20% $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$, foi produzido pelo método de impregnação por via úmida de sílica Aerosil 300 (área superficial BET de $300 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$, Degussa) com uma solução aquosa de HPW, sucedido por secagem a 130 °C sob pressão de 0,2-0,3 Torr por 1,5 h, conforme descrito na literatura.¹⁰⁰

Analisou-se as características dos poros das amostras desse catalisador utilizando um equipamento Micromeritics ASAP 2010, que fornece dados de equilíbrio de adsorção e de dessorção do gás nitrogênio a 77K. As análises indicaram uma área superficial BET de $200 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$, volume de poro de $0,53 \text{ cm}^3.\text{g}^{-1}$ e diâmetro médio de poros de 144 Å.

A caracterização ainda foi feita por outros métodos. Por meio de análises de RMN de ^{31}P , em um espectrômetro Bruker Avance DRX-400 (85% de H_3PO_4 como referência), o HPW/ SiO_2 apresentou um pico em -15 ppm, característico da estrutura de Keggin do heteropoliácido.⁷¹ A partir de análises de difração de raios X realizadas em um difratômetro RIGAKU Geigerflex-3034 (com radiação $\text{CuK}\alpha$), observou-se que a maioria do HPW foi disperso homogeneamente sobre a superfície de sílica e que o material apresenta uma pequena quantidade de HPW cristalizado. Já os dados de conteúdo de tungstênio e fósforo medidos via espectroscopia de emissão atômica por plasma (ICP/AES), pelo equipamento SpectroCiros CCD, demonstraram que o HPW/ SiO_2 apresenta um conteúdo de HPW de 20% m/m. Os dados da caracterização do 20% $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ podem ser consultados no livro de Kozhevnikov.⁶⁸ A força ácida do catalisador foi caracterizada calorimetricamente usando adsorção de amônia e de piridina, entre outras propriedades, como o número e a natureza dos sítios ácidos, que também foram descritas na literatura.¹⁰¹

3.3 Testes catalíticos

As reações foram conduzidas em autoclaves de aço inox de 100 mL de capacidade, equipadas com amostrador para retirada periódica de alíquotas sem necessidade de despressurização. Com o intuito de se realizar a reação fundamental de hidroformilação, eram inseridos na autoclave 5 μmol do precursor catalítico $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$, um agitador magnético e, quando utilizado, quantidade apropriada de ligante de fósforo. A autoclave era então fechada e conectada a uma linha de vácuo/argônio, assim como o recipiente que continha o solvente a ser utilizado e um frasco do tipo Schlenk, sob os quais eram feitos três ciclos de vácuo e argônio para ambientar o sistema de montagem de reação. Sob atmosfera de argônio, uma solução era preparada no Schlenk, contendo o substrato óxido de limoneno (4 mmol, 0,20 mol.L⁻¹) e o padrão interno *p*-xileno (2 mmol, 0,10 mol.L⁻¹), totalizando volume de 20 mL. Essa solução era então transferida para a autoclave sob atmosfera de argônio com o auxílio de uma seringa de vidro.

Enfim, a autoclave era pressurizada com gás de síntese (monóxido de carbono e hidrogênio, 1:1) e colocada em chapa de aquecimento equipada com um bloco de alumínio, como se pode observar na Figura 21, sob agitação magnética e temperatura constantes. Ao fim da reação, a autoclave era resfriada à temperatura ambiente e despressurizada lentamente em uma capela contendo exaustor.



Figura 21. Fotografia da montagem padrão de reação em autoclave.

As reações “one-pot” seguiram o mesmo procedimento de montagem usado para as reações de hidroformilação, porém apresentando alguns passos adicionais. No caso das reações “one-pot” envolvendo a isomerização juntamente à hidroformilação, no início da montagem era adicionado à autoclave o catalisador heteropoliácido (HPW/SiO_2) em quantidade apropriada. Já nas reações “one-pot” que envolvem a acetilação do anel de epóxido, era adicionado Ac_2O ou HOAc (5-10 eq.) à solução preparada no Schlenk sob argônio. As concentrações dos componentes, a temperatura de reação, a pressão de gás de síntese e quaisquer outras variáveis não comuns a todos os testes catalíticos estão detalhadas em tabelas.

3.4 Acompanhamento cinético

A cinética das reações foi acompanhada através de amostragem periódica e análise das alíquotas por cromatografia a gás (CG), com cálculos de conversão e seletividade. O *p*-xileno foi utilizado como padrão interno nas análises de CG e considerado nos cálculos de balanço de massa. A Figura 22 esquematiza as principais etapas desse acompanhamento cinético.

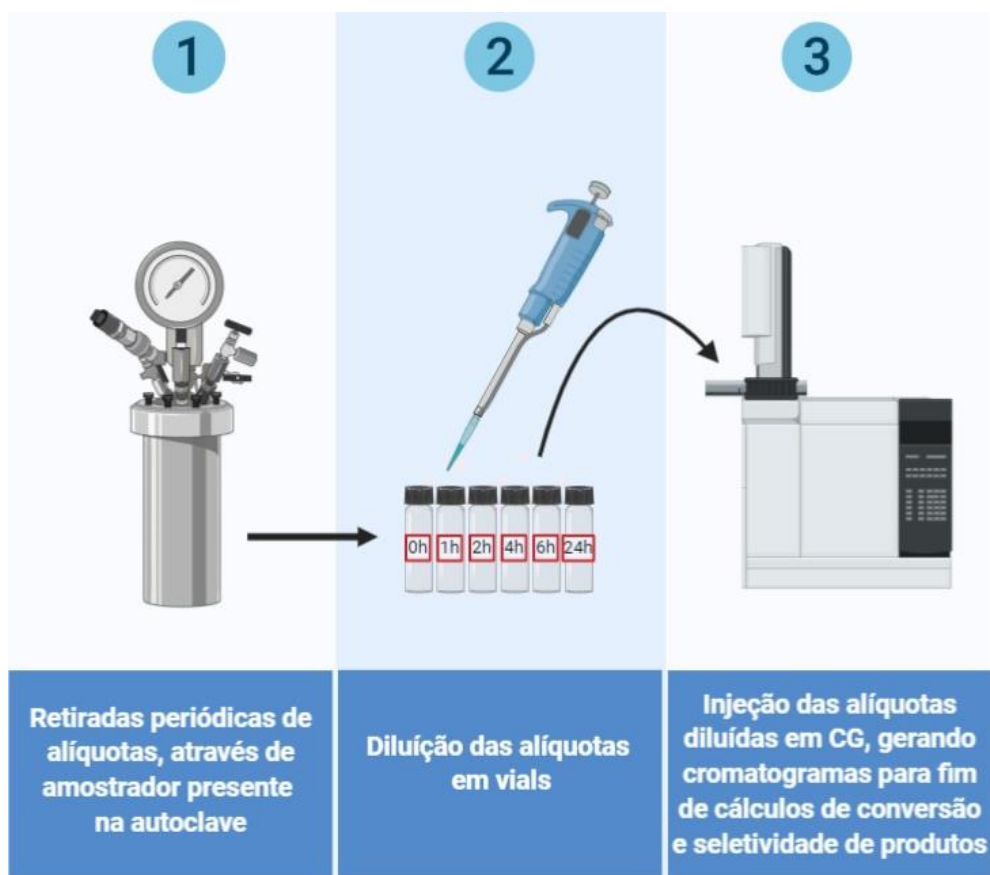


Figura 22. Esquema de acompanhamento cinético.

Um cromatógrafo Shimadzu foi utilizado, modelo GC-2010, equipado com coluna capilar apolar Rtx®-5MS e detector de ionização em chama (FID).

Programa de utilização:

Temperatura inicial da coluna: 50 °C em isoterma por 3 minutos.

Rampa de aquecimento: 20 °C por minuto (até 180 °C)

Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto (até 250 °C)

Rampa de aquecimento: 20 °C por minuto (até 310 °C)

Temperatura final: 310 °C em isoterma por 5 minutos.

Temperatura do injetor: 320 °C.

Temperatura do detector: 320 °C.

Pressão Total: 66 KPa

Gás de arraste: H₂

Split: 1:50

3.5 Separação, análise e identificação dos produtos

A técnica de cromatografia líquida em coluna foi utilizada para realizar a separação dos produtos formados, utilizando sílica gel 60, e hexano e soluções de acetato de etila em hexano em diferentes proporções como eluentes.

A análise e a identificação dos produtos foram feitas por meio de cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).

Para CG-EM foi utilizado o equipamento *Shimadzu* QP2010-PLUS, operando no método de ionização por impacto eletrônico a 70 eV, com coluna capilar apolar Rtx®-5MS, e com o mesmo programa de utilização das análises por CG, modificado apenas pelo gás de arraste, que foi o He.

Os espectros de RMN foram obtidos através de técnicas de análises unidimensionais ^1H , ^{13}C e DEPT e bidimensionais COSY, NOESY, HSQC e HMBC. Utilizou-se equipamento Bruker modelo Avance DRX-400, tetrametilsilano (TMS) como padrão interno e clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O óxido de limoneno, de nome IUPAC 1,2-epoxi-*p*-ment-8-eno, foi detectado, mas não quantificado, em óleos essenciais cítricos e em aipos e limões. Portanto, o óxido de limoneno comercial é convencionalmente obtido a partir da epoxidação da ligação dupla endocíclica do limoneno, que é um precursor de baixo custo visto que é um dos monoterpenos mais abundantes na natureza. O óxido de limoneno possui aplicação industrial como emulsificante e como flavorizante de sabor “verde”.¹⁰²

O (+)-óxido de limoneno, utilizado neste trabalho, consiste em uma mistura de isômeros *cis/trans* na proporção 43:57, o que pode ser verificado por análises de cromatografia a gás (CG) através do formato do pico gerado pelo substrato, como esquematizado na Figura 23. Tais isômeros diferem-se pela posição relativa dos grupos metil e isopropenil em relação ao anel do ciclohexano (Figura 23). Esse composto apresenta atividade antitumoral e antinociceptiva* e é sintetizado a partir do R-(+)-limoneno, podendo ser utilizado como matéria-prima para sintetizar componentes de produtos farmacêuticos, cosméticos, perfumes e aditivos alimentares.¹⁰³

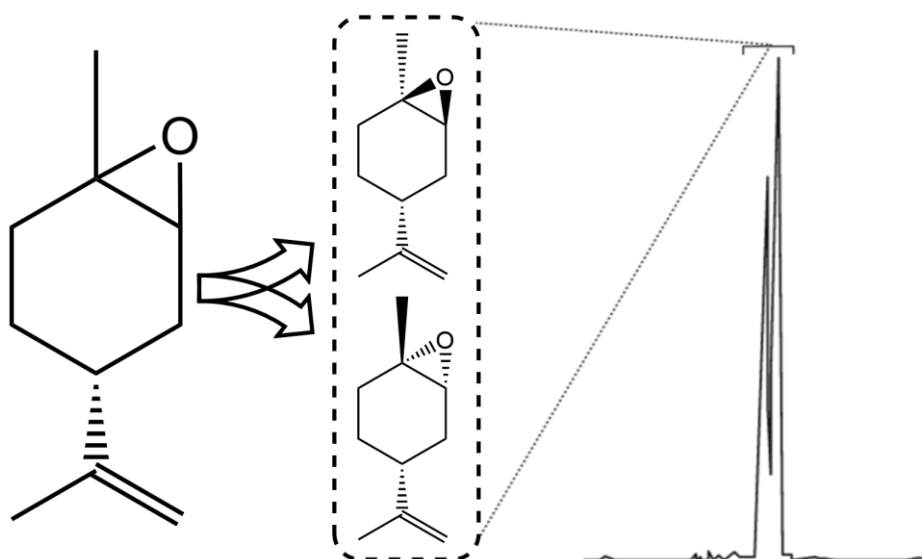


Figura 23. (+)-Óxido de limoneno, mistura de isômeros representada em pico cromatográfico.

* Que anula ou reduz a percepção e transmissão de estímulos que causam dor.

4.1 Hidroformilação do óxido de limoneno

O Grupo de Catálise da UFMG possui vasta experiência na área de hidroformilação, desenvolvendo rotas de síntese eficientes para a hidroformilação de terpenos e terpenóides, com o intuito de conseguir gerar produtos potencialmente aplicáveis na indústria de Química Fina, como intermediários de síntese e/ou componentes de fragrâncias. A hidroformilação de diversos monoterpênóides foi investigada até então, entre os quais se destacam: o limoneno,^{104–107} o α - e o γ -terpineno e o terpinoleno^{104,105,108}, o linalol^{19,109,110}, e o α -terpineol e o terpinen-4-ol¹⁰⁷. Pode-se citar também o sesquiterpenóide óxido de cariofileno, que, assim como o óxido de limoneno, é um epóxido.¹¹¹

Foi possível encontrar na literatura somente um relato sobre a hidroformilação do óxido de limoneno. Na patente de 1982, foi descrita a obtenção do aldeído terminal sob as seguintes condições reacionais: 100 °C, 70 atm de gás de síntese (1:1), catalisador heterogêneo que consiste no complexo $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ incorporado em sílica e solução de benzeno em cicloexano (1:10) como solvente. Tanto a seletividade quanto o rendimento para o produto da reação não foram relatados. O composto formado possui odor descrito como adocicado floral frutal “verde”, permitindo sua aplicação na composição de agentes de limpeza, cosméticos e perfumes.¹¹²

Encontra-se, nesta seção, a descrição do estudo da hidroformilação do óxido de limoneno, com o intuito de obter sistemas ativos e seletivos sob condições brandas, além de avaliar a aplicação de solventes verdes, a fim de deixar o processo atrativo ambientalmente. Dessa forma, a influência dos parâmetros reacionais foi determinada utilizando-se tolueno como solvente, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$ (Figura 14, p. 24) como precursor catalítico e trifenilfosfina (PPh_3) ou tris(2,4,di-*tert*-butilfenil)fosfito ($((2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P})$) como ligantes auxiliares (Figura 10, p. 21). Determinando-se um processo otimizado, foram empregados os solventes verdes etanol, anisol, dimetilcarbonato (DMC) e dietilcarbonato (DEC).

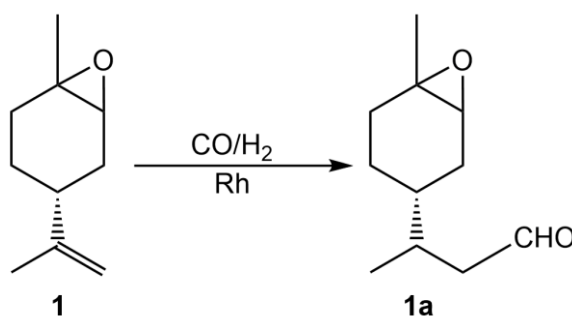


Figura 24. Hidroformilação do (+)-óxido de limoneno (**1**) em seu aldeído (**1a**).

Assim como descrito na literatura, o produto obtido a partir da hidroformilação do óxido de limoneno (**1**) é seu aldeído (**1a**), que corresponde à adição de um grupo formila à ligação dupla terminal do substrato, formando apenas um dos regioisômeros possíveis, como mostra a Figura 24. Os detalhes sobre a caracterização de **1a** estão descritos na seção 4.1.3.

Nas reações de hidroformilação, também foi observada a formação de um isômero do substrato óxido de limoneno (produto **2**, Figura 25), que apresenta tempo de retenção em análise de CG pouco maior que o apresentado pelo substrato e também aparece nos cromatogramas como um pico dividido, que corresponde a isômeros *cis* e *trans*. Tal isômero será descrito na seção 4.2.4, pois descobriu-se que ele é um dos principais produtos da isomerização do óxido de limoneno catalisada por HPW/SiO₂. Esse isômero também pode ser hidroformilado, de forma que as reações podem gerar o produto de hidroformilação **2a** (Figura 25), também descrito na seção 4.2.4.

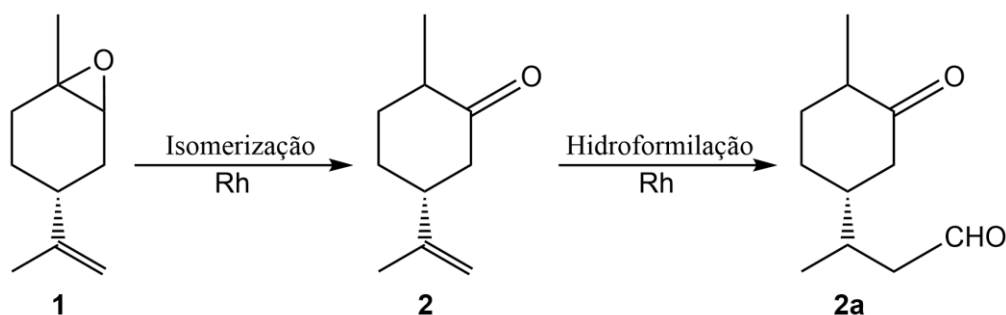


Figura 25. Isomerização do substrato e sua consequente hidroformilação.

Os valores de conversão e seletividade foram calculados com base na área inicial do pico do substrato e utilizando-se *p*-xileno como padrão interno, a partir de análises de CG. As frequências médias de rotação (TOFs – mol de óxido de limoneno consumido por mol de ródio por hora) foram calculadas até cerca de 40-50% de conversão ou para a primeira hora de reação. Eventuais perdas de massa podem estar associadas à formação de produtos de alta massa molecular, que possuem alto ponto de ebulição e não são detectáveis por cromatografia a gás.

4.1.1 Hidroformilação do óxido de limoneno em tolueno

O primeiro parâmetro avaliado foi a temperatura, utilizando-se um sistema não promovido por ligantes auxiliares. Observou-se que a temperatura que proporcionou o melhor rendimento para **1a** foi a de 80 °C (Exp. 1, Tabela 1), com rendimento de 74% em 24 horas de reação. O rendimento de um determinado produto pode ser calculado como a conversão do substrato multiplicada pela seletividade deste produto dividido por 100. Os dados referentes ao efeito da temperatura são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Hidroformilação do óxido de limoneno (**1**) em sistema não promovido em tolueno.^a

Exp.	Ligante	T (°C)	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)		
						1a	2	2a
1	-	80	172	1	43	85	15	-
				4	86	80	15	3
				24	93	80	13	4
2	-	100	256	1	64	65	35	-
				4	86	68	29	3
				24	85	71	13	3
3	-	120	280	1	70	48	52	-
				4	78	48	41	6
				24	75	61	7	9

^a Condições: solvente – tolueno, [óxido de limoneno] = 0,20 mol.L⁻¹, [[Rh(cod)(OMe)]₂] = 0,25 mmol.L⁻¹, P (CO/H₂; 1:1) = 40 atm. ^b Frequência média de rotações (TOF – *Average Turnover Frequency*), calculada como número de mols de óxido de limoneno convertido por mol de ródio por hora, para conversões de até ~40–50%; para reações que apresentaram altas conversões já na primeira amostragem, o TOF serve somente para uma comparação aproximada. Conversão (C) e seletividade determinadas por CG com base no consumo do substrato.

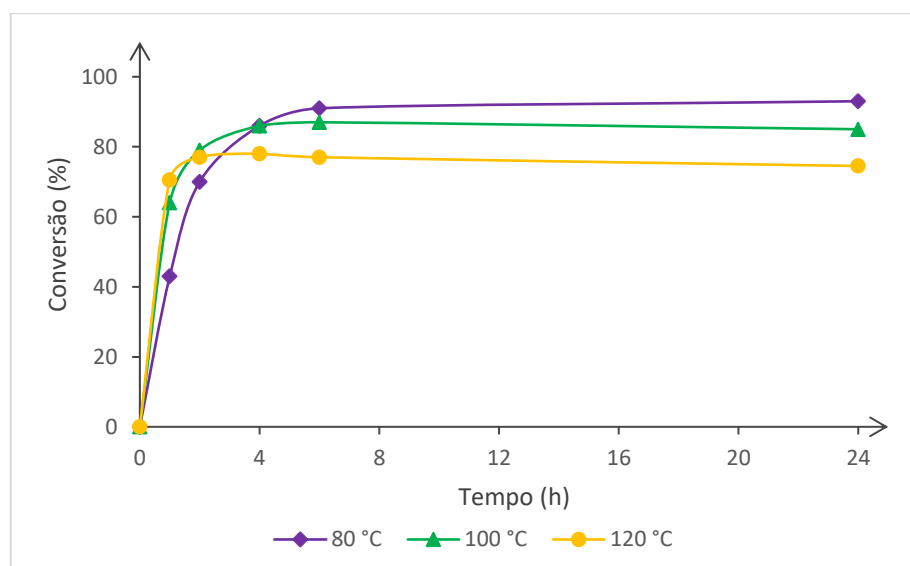


Figura 26. Comparação das curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de limoneno (**1**) em tolueno: efeito da temperatura. Condições: óxido de limoneno 0,20 mol.L⁻¹, [Rh(cod)(OMe)]₂ 0,25 mmol.L⁻¹, 40 atm de CO/H₂ (1:1).

À medida em que a temperatura de reação foi aumentada (Exp. 1 a 3, Tabela 1), observou-se um aumento na velocidade inicial da reação, o que pode ser observado a partir da inclinação inicial das curvas cinéticas dessas reações, representadas na Figura 26. Da mesma forma, é possível observar o aumento da atividade do catalisador com a temperatura a partir do aumento nos valores de TOF médio (Exp. 1 a 3, Tabela 1). Porém, quando se analisam as conversões atingidas ao final por essas reações, percebe-se que o aumento da temperatura diminui a conversão final do substrato (Tabela 1 e Figura 26).

Os sistemas não promovidos por ligantes induziram significativa isomerização do substrato pelo catalisador de ródio. Apesar de não ter sido uma isomerização de ligação dupla, como costuma ocorrer, o anel oxirano, por ser altamente tensionado, pode se envolver em rearranjos e, assim, levar a uma isomerização do substrato. Os valores de seletividade para o isômero (**2**) na Tabela 1, demonstram que, nos tempos iniciais de reação, quanto maior a temperatura, maior a seletividade para **2** e, dessa forma, maior a contribuição da isomerização (Exp. 1 a 3). No entanto, pôde-se observar que, nas temperaturas de 100 e 120 °C (Exp. 2 e 3, Tabela 1), a seletividade de **2** caía ao longo da reação, sem que a de **2a** aumentasse na mesma proporção. Observou-se que a tendência do isômero foi a de retornar à estrutura do substrato, fato que se torna bem evidenciado a 120 °C. Tal fato pode ser percebido a partir da Figura 27, que demonstra a seletividade dos produtos ao longo da reação e a diminuição na seletividade de **2** que não se reflete proporcionalmente no aumento de seletividade de **2a** e **1a**. Neste gráfico, percebe-se que, entre 4 e 24 horas, a seletividade de **2** decai em 34%, enquanto **1a** aumenta em 13% e **2a** em 3%. A partir da observação desse processo reverso de isomerização, é possível justificar a queda de conversão do substrato ao final das reações, a temperaturas maiores que 80 °C (Exps. 2 e 3 vs. 1, Tabela 1), uma vez que o substrato voltou a ser formado, diminuindo sua taxa de consumo na reação. Provavelmente, ocorre uma desativação do catalisador de ródio a altas temperaturas em tempos prolongados de reação.

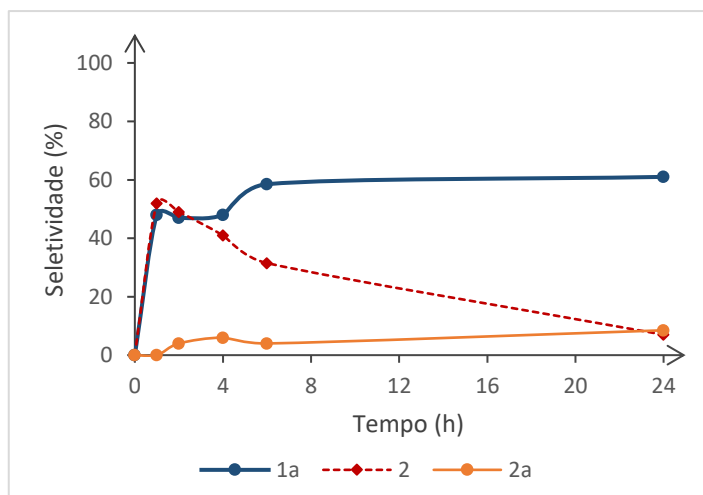


Figura 27. Comparação da seletividade de produtos ao longo da reação de hidroformilação do óxido de limoneno (**1**) em tolueno a 120 °C. Condições: óxido de limoneno 0,20 mol.L⁻¹, [Rh(cod)(OMe)]₂ 0,25 mmol.L⁻¹, 40 atm de CO/H₂ (1:1).

A partir da temperatura otimizada de 80 °C, avaliou-se a adição de ligantes auxiliares de fósforo ao sistema, como esquematizado na Tabela 2. O primeiro ligante a ser avaliado em diferentes concentrações foi a trifenilfosfina (PPh₃). Adicionando-a a uma razão P/Rh = 2, observou-se que a velocidade de reação permaneceu próxima à da reação sem ligantes fosforados (Exp. 4 vs. 1, Tabela 2), no entanto, a seletividade para **1a** diminuiu.

Quando se aumentou a razão P/Rh de 2 para 5 (Exp. 4 vs. 5, Tabela 2), a velocidade de reação e a atividade do catalisador caíram significativamente, fatos que podem ser observados a partir das curvas cinéticas apresentadas na Figura 28 para essas reações e a partir dos valores de TOF médio na Tabela 2. Já a seletividade para **1a** apresentou aumento, enquanto se observou uma menor formação do isômero (**2**), que se refletiu nos valores de seletividade para **2** e **2a**. Ao dobrar a razão P/Rh para 10 (Exp. 6 vs. 5, Tabela 2), a velocidade da reação foi ligeiramente menor (Figura 28), no entanto, a seletividade praticamente total para **1a** e a quase ausência de isomerização destacam-se nessa reação, que apresenta rendimento de 79% para **1a** em 24 horas. A tendência observada na atividade com o aumento da razão P/Rh está associada à competição entre PPh₃ e substrato pelos sítios de coordenação no ródio, assim, quanto maior a concentração da fosfina, menos favorecida será a coordenação do substrato e menor será a velocidade da reação.¹¹³ O efeito da PPh₃ na velocidade da hidroformilação do óxido de cariofileno, como relatado por Faria e colaboradores,¹¹¹ foi parecido com o observado para o óxido de limoneno.

Tabela 2. Hidroformilação do óxido de limoneno (**1**) em tolueno a 80 °C: efeito dos ligantes.^a

Exp.	Ligante	P/Rh	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)		
						1a	2	2a
1	-	-	172	2	70	85	15	-
				24	93	80	13	4
4	PPh ₃	2	152	2	68	80	12	8
				24	95	77	8	11
5	PPh ₃	5	40	2	23	99	1	-
				24	83	91	2	7
6	PPh ₃	10	28	2	13	99	tr.	-
				24	80	99	tr.	-
7	fosfito di.	10	176	2	77	93	7	-
				6	94	88	4	7
				24	95	85	2	10
8	fosfito di.	20	160	2	70	95	5	-
				6	92	91	4	4
				24	93	87	4	7
9 ^c	fosfito di.	10	156	2	73	90	6	4
				24	91	91	4	5

^a Condições: solvente – tolueno, [óxido de limoneno] = 0,20 mol.L⁻¹, [[Rh(cod)(OMe)]₂] = 0,25 mmol.L⁻¹, P (CO/H₂; 1:1) = 40 atm, T = 80 °C, tr. – traços. Fosfito di. corresponde ao ligante (2,4-di-ⁱBuPhO)₃P.

^b Frequência média de rotações (TOF – *Average Turnover Frequency*), calculada como número de mols de óxido de limoneno convertido por mol de ródio por hora, para conversões de até ~40–50%; para reações que apresentaram altas conversões já na primeira amostragem, o TOF serve somente para uma comparação aproximada. ^c P (CO/H₂; 1:1) = 80 atm. Conversão (C) e seletividade determinadas por CG com base no consumo do substrato.

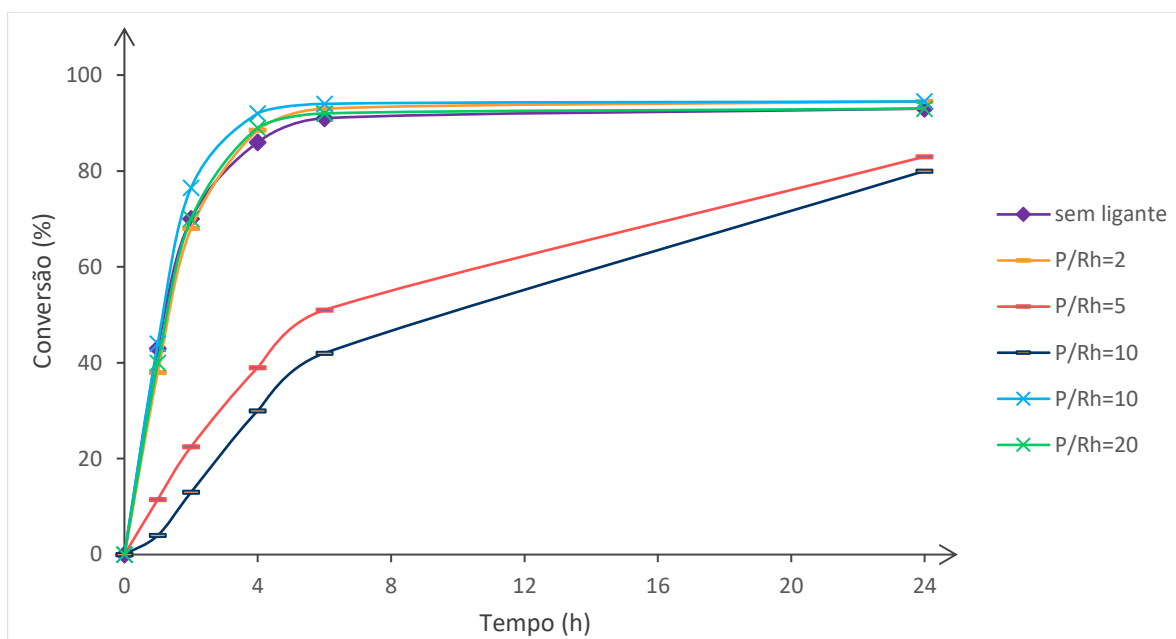


Figura 28. Comparação das curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de limoneno (**1**) em tolueno: efeito dos ligantes, sendo (-) PPh_3 e (x) $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$. Condições: óxido de limoneno $0,20 \text{ mol.L}^{-1}$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ $0,25 \text{ mmol.L}^{-1}$, 40 atm de CO/H_2 (1:1), 80°C .

A partir dessa razão P/Rh otimizada quanto à inibição da isomerização ($\text{P/Rh} = 10$), a utilização do ligante tris(2,4,di-*terc*-butilfenil)fosfito ($(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$) foi avaliada. Quando comparada à reação de mesma razão P/Rh com PPh_3 (Exp. 7 vs. 6, Tabela 2), percebe-se um aumento substancial na velocidade da reação, como pode ser percebido a partir das curvas cinéticas na Figura 28. Também é possível notar grande aumento na atividade do catalisador ao se analisar os valores de TOF médios (Exp. 6, $\text{TOF} = 28 \text{ h}^{-1}$ vs. Exp. 7, $\text{TOF} = 176 \text{ h}^{-1}$; Tabela 2). Quanto à seletividade para **1a**, no entanto, percebeu-se uma diminuição, pois o fosfito promoveu maior isomerização do que a PPh_3 . Essa reação com $\text{P/Rh} = 10$ de fosfito dissustituído foi a que apresentou a curva cinética mais acentuada entre as reações em tolueno à 80°C (Figura 28), com rendimento para **1a** em 24 horas de 81% e em 6 h de 83%. Apesar de sua curva cinética se cruzar com a curva relativa a $\text{P/Rh} = 2$ com PPh_3 (Exp. 7 vs. 4, Tabela 2), apresentando ambas 95% de conversão em 24 horas, devido à menor seletividade para **1a** dessa última reação, com rendimento de 77%, o uso do fosfito se apresenta como mais vantajoso. Avaliou-se, então, o efeito de dobrar a razão P/Ph desse fosfito para 20, observando-se que a velocidade da reação cai pouco (Exp. 8 vs. 7, Tabela 2), como mostrado na Figura 28, apresentando rendimento para **1a** de 87% em 24 horas e de 91% em 6 horas. Pôde-se observar que, para os Exps. 7 e 8 (Tabela 2), a reação pode ser interrompida após 6 horas, apresentando rendimento para **1a** maior nesse estágio do que o apresentado após 24 horas, devido à elevada seletividade para esse produto e à alta velocidade de reação.

Um sistema promovido por arilfosfitos volumosos foi relatado pela primeira vez como bem sucedido na hidroformilação de olefinas até então não reativas por van Leeuwen e Roobeek.⁵⁹ Tal sistema também se mostrou eficiente, posteriormente, na hidroformilação de monoterpenos *para*-mentênicos, em que se pôde aumentar a concentração do fosfito para $P/Rh = 20$, chegando até a $P/Rh = 50$, sem interferir significativamente na atividade do sistema, em razão do desfavorecimento de espécies catalíticas menos ativas compostas por dois ligantes fosforados, mesmo sob excesso de ligante.¹⁰⁸ O aumento da velocidade que pode ser observado para a hidroformilação promovida por fosfitos, quando comparada à promovida por PPh_3 ou não promovida por ligantes, está ligado aos efeitos estéreoelétrônicos. Por possuírem elevado ângulo de cone, como $\theta = 192^\circ$ para o $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3P$ enquanto é 145° para a PPh_3 , os fosfitos desfavorecem a coordenação de mais de um ligante de fósforo ao ródio, diminuindo, dessa forma, o impedimento estérico para a coordenação do substrato.¹¹⁴ Tratando-se do parâmetro χ , os fosfitos possuem maiores valores de χ que a PPh_3 , que indicam elevada capacidade π -aceptora, facilitando a dissociação do CO coordenado ao ródio e favorecendo a associação do substrato.⁵⁷

Enfim, analisou-se o efeito da pressão do gás de síntese, ao se dobrar a pressão para 80 atm (Exp. 9 vs. 7, Tabela 2). Notou-se que a velocidade de reação e a atividade catalítica foram similares às observadas a 40 atm, com rendimento para **1a** ligeiramente maior em 24 horas. Portanto, o aumento na pressão do gás de síntese e, conseqüentemente, na concentração dos gases CO e H_2 , não aumenta o desempenho da hidroformilação do óxido de limoneno. A reação pode ser dependente de etapas limitantes à coordenação do monóxido de carbono e à adição oxidativa de hidrogênio molecular, como por exemplo a dissociação do CO que gera a espécie cataliticamente ativa, com um único fosfito, que pode ser inibida pelo aumento da pressão.

Quanto à hidroformilação em tolueno, destacaram-se os experimentos 6 e 7 (Tabela 2). Por ser o ligante fosforado mais barato, a PPh_3 apresenta-se como acessível e amplamente aplicada na hidroformilação, tanto em escala laboratorial quanto em industrial. Apesar de apresentar a curva cinética menos acentuada da Figura 28, o Exp. 6 ($PPh_3/Rh = 10$) apresenta a melhor seletividade para o aldeído **1a**, quase não promovendo a isomerização do óxido de limoneno. Já o Exp. 7, com fosfito dissubstituído, que apresenta a curva cinética mais acentuada (Figura 28), apesar de utilizar um ligante menos acessível, tem como vantagem sua velocidade, apresentando alto rendimento para **1a**, já em 6 horas de reação. Portanto, o bom desempenho dessa reação pode compensar os maiores gastos com o ligante e com a possível separação de produtos, visto que, necessitando de 75% menos tempo de reação, os gastos energéticos do processo diminuem e a produtividade pode ser aumentada.

4.1.2 Hidroformilação do óxido de limoneno em solventes verdes

A busca contemporânea por processos mais sustentáveis, que apresentem os menores riscos para o meio ambiente e para a saúde humana, está vinculada à Química Verde. A escolha de solventes é parte essencial no desenvolvimento dessas metodologias, sobretudo em sínteses de produtos farmacêuticos, em que um solvente representa pelo menos 50% do material utilizado nos processos, além de gerar impactos substanciais no consumo energético e na emissão de poluentes.^{13,15}

O tolueno pode ser considerado como um solvente padrão para reações de hidroformilação. Porém, é um solvente proveniente de combustíveis fósseis e que apresenta elevada toxicidade. Dessa forma, investigar a utilização de solventes verdes alternativos é bastante relevante.

Destaca-se entre esses solventes verdes o etanol, que é biorrenovável e habitualmente produzido a partir da fermentação de matérias-primas com sacarose ou amido em sua composição e de rotas derivadas da celulose.^{115,116} Foi relatada a formação de acetais em meios alcoólicos, como na hidroformilação de olefinas em etanol, até sem a participação de cocatalisadores ácidos, em razão das propriedades ácidas que as espécies catalíticas de ródio apresentam. Desse modo, pode-se realizar um processo “one-pot” envolvendo hidroformilação e acetalização.^{110,117,118}

Outro solvente verde que tem sido utilizado recentemente em reações de hidroformilação é o anisol.¹¹⁹ Tal composto é biodegradável e apresenta baixos custo e toxicidade, além de estar bem ranqueado em guias de seleção de solventes recentes, exibindo posições análogas à do etanol e da água.^{15,16} Apesar de sua produção ainda depender de produtos petroquímicos, o anisol pode ser produzido a partir de fontes renováveis, como o guaiacol e a lignina.^{120–122} Os carbonatos também possuem destaque entre os solventes verdes, como o dimetilcarbonato (DMC) e o dietilcarbonato (DEC), biodegradáveis e de baixa toxicidade, que são sintetizados a partir do CO₂ como material de partida e não emitem na atmosfera compostos orgânicos voláteis.^{16,123,124}

Com o intuito de explorar a viabilidade no emprego de solventes verdes na hidroformilação do óxido de limoneno, os solventes etanol, anisol, DMC e DEC foram analisados, com seus efeitos representados na Tabela 3. O sistema que foi considerado como mais vantajoso em tolueno (Exp. 7, Tabela 2 e Tabela 3) teve suas condições aplicadas nesses sistemas com solventes alternativos.

Tabela 3. Hidroformilação do óxido de limoneno (**1**): efeito dos solventes verdes.^a

Exp.	Solvente	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)		
					1a	2	2a
7	Tolueno	176	2	77	93	7	-
			6	94	88	4	7
			24	95	85	2	10
10	Etanol	120	2	58	96	4	-
			6	85	95	3	2
			24	91	90	2	4
11	DMC	200	2	80	88	6	6
			6	92	90	4	6
			24	93	82	6	6
12	Anisol	240	2	88	81	8	7
			6	95	82	6	8
			24	95	80	7	10
13	DEC	180	2	84	70	8	16
			6	99	72	5	17
			24	99	74	4	16

^a Condições: [óxido de limoneno] = 0,20 mol.L⁻¹, [[Rh(cod)(OMe)]₂] = 0,25 mmol.L⁻¹, ligante – (2,4-di-^tBuPhO)₃P, razão P/Rh = 10, P (CO/H₂; 1:1) = 40 atm, T = 80 °C. ^b Frequência média de rotações (TOF – *Average Turnover Frequency*), calculada como número de mols de óxido de limoneno convertido por mol de ródio por hora, para conversões de até ~40–50%; para reações que apresentaram altas conversões já na primeira amostragem, o TOF serve somente para uma comparação aproximada. Conversão (C) e seletividade determinadas por CG com base no consumo do substrato.

Ainda que a formação de acetais na hidroformilação de olefinas em etanol tenha sido descrita na literatura, nas condições empregadas não se observou a acetalização do aldeído derivado do óxido de limoneno (**1a**), apresentando para ele alta seletividade (≥90%), com formação reduzida do isômero **2** (Exp. 10, Tabela 3). A ausência de acetais deve-se provavelmente à temperatura de reação relativamente baixa, quando comparada a temperaturas consideradas padrão na hidroformilação. Um substrato que também não apresentou acetalização em etanol em condições de hidroformilação, de acordo com a literatura, foi o β-cariofileno.¹²⁵ A curva cinética dessa reação foi a que demonstrou a menor velocidade entre os experimentos em solventes verdes, como pode ser observado na Figura 29. Esse experimento também apresentou a menor atividade catalítica entre esses solventes, devido ao menor valor para TOF médio (Exp. 10, TOF = 120 h⁻¹, Tabela 3). Quando se analisa o rendimento para **1a**, de 81% em 6 horas e de 82% em 24 horas, no entanto, percebe-se que a menor velocidade de reação não classifica esse experimento como o menos vantajoso entre os estudados. A aplicação de etanol como solvente apresenta-se como uma alternativa

promissora para a síntese do aldeído **1a**, considerando suas altas seletividade e estabilidade nesse meio biorrenovável, não tóxico e barato.

O DMC gerou uma curva cinética bem próxima à do tolueno (Figura 29), com conversão de 93% e seletividade para **1a** de 82% em 24 horas (Exp. 11, Tabela 3). Com rendimento para **1a** de 76% em 24 horas e de 83% em 6 horas, o DMC demonstra ser um solvente verde com bom desempenho quanto ao rendimento para **1a**, próximo ao do etanol, sendo, portanto, uma alternativa viável à substituição do tolueno. Essa reação em DMC não necessita se processar por 24 horas, já que seu melhor rendimento para **1a** é conseguido com 6 horas de reação (Exp. 11, Tabela 3).

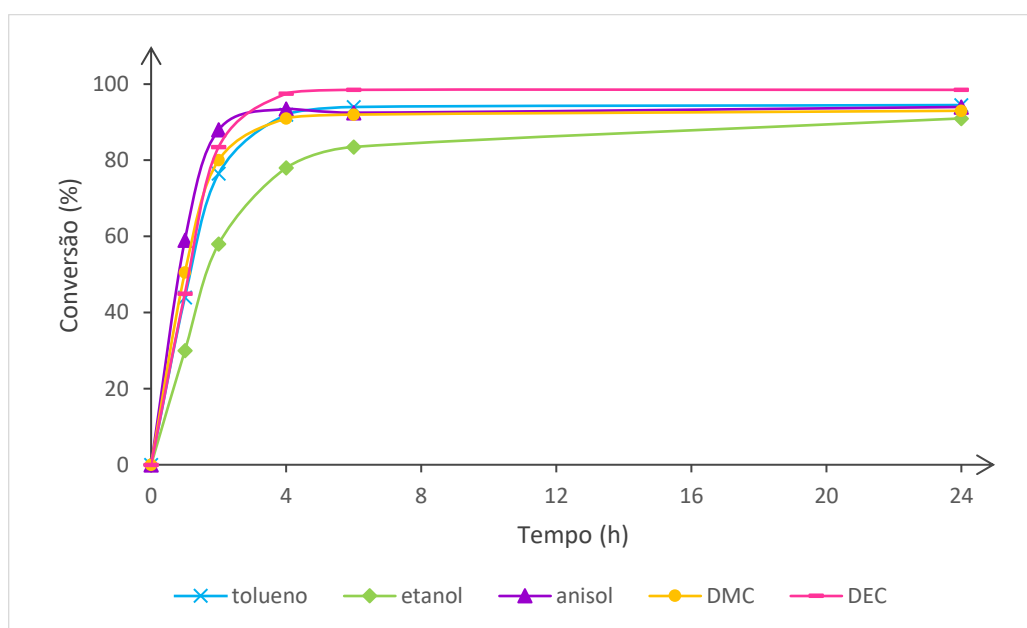


Figura 29. Comparação das curvas cinéticas da reação de hidrogenação do óxido de limoneno (**1**): efeito dos solventes. Condições: óxido de limoneno $0,20 \text{ mol.L}^{-1}$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ $0,25 \text{ mmol.L}^{-1}$, razão P/Rh = 10 do ligante (2,4-di-*t*-buPhO)₃P, 40 atm de CO/H₂ (1:1), 80 °C.

O emprego de anisol como solvente gerou o início de reação mais rápido, como observado por sua curva cinética (Figura 29) e pelo seu valor de TOF médio ($\text{TOF} = 240 \text{ h}^{-1}$), atingindo conversão de 95% em 24 horas (Exp. 12, Tabela 3), com seletividade de 80% para **1a** e, conseqüentemente, rendimento de 76%. Assim como em DMC, o maior rendimento para essa reação em anisol foi o observado em 6 horas, de 78%.

A reação que empregou o DEC foi a que apresentou os maiores valores finais de conversão, porém, menores valores de seletividade para **1a** (Exp. 13, Tabela 3). O rendimento para esse aldeído foi de 73% em 24 horas, o menor entre os apresentados pelos experimentos em solventes verdes. Esse foi o experimento que gerou maior seletividade para o aldeído proveniente do isômero (**2a**), de 16% em 24 horas.

4.1.3 Caracterização dos Produtos

O produto **1a** trata-se de uma mistura que não foi separável por CG, em proporção de ~4:4:6:6 de quatro estereoisômeros, sendo dois diastereoisômeros, (4R8S) e (4R8R), derivados do *cis*-óxido de limoneno, e dois diastereoisômeros, (4R8S) e (4R8R), do *trans*-óxido de limoneno. O carbono assimétrico C⁸ foi formado a partir da inserção de hidrogênio na hidroformilação. Na Figura 30 está a numeração de carbonos usada para assinalar os sinais das análises por RMN.

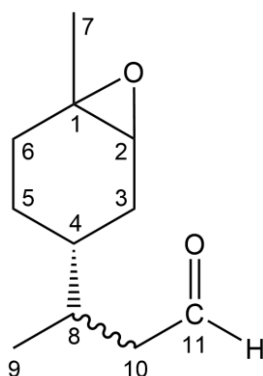


Figura 30. Estrutura numerada do produto **1a** para análise por RMN.

Os dados espectroscópicos obtidos para o produto de hidroformilação do óxido de limoneno (**1a**), por análises de ressonância magnética nuclear e CG-EM são os seguintes:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si): δ = 0,81, 0,82, 0,83 e 0,84 (quatro dupletos, ³J = 3,3 Hz, 3H; C⁹H₃), 1,23 (s, 3H; C⁷H₃), 1,05–1,25 (m, 1H; C⁵HH), 1,30–1,60 (m, 3H; C³HH, C⁴H e C⁵HH), 1,65–2,05 (m, 4H; C³HH, C⁶H₂ e C⁸H), 2,10–2,20 (m, 1H; C¹⁰HH), 2,35 e 2,39 (dois tripletos, ³J = 5,0 Hz, 1H; C¹⁰HH), 2,91 e 2,97 (d, ³J = 5,3 Hz e br.s, respectivamente, 1H; C²H), 9,67 ppm (t, ³J = 1,2 Hz, 1H; C¹¹HO); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 16,37, 16,66, 16,76 e 16,78 (C⁹), 21,71, 22,85, 24,26 e 25,41 (C⁵), 22,98 e 24,35 (C⁷), 26,80, 28,01, 29,15 e 29,45 (C³), 28,49, 29,03, 30,66 e 30,72 (C⁶), 31,55, 31,67, 31,91 e 32,05 (C⁸), 33,90, 37,49 e 37,63 (C⁴), 48,00, 48,18, 48,41 e 48,50 (C¹⁰), 57,54 e 57,78 (C¹), 59,13, 59,20, 60,66 e 60,70 (C²), 202,69 ppm (C¹¹HO).

EM (70 eV, EI): razão m/z (abundância relativa (%)) [fragmento característico]: 164 (4,4) [M⁺ - H₂O], 139 (35,8) [M⁺ - •CH₂CHO], 138 (32,5), 125 (20,4), 124 (25,0), 123 (20,6), 121 (20,9), 111 (100,0), 109 (59,8), 108 (21,0), 107 (31,3), 97 (32,5), 95 (50,3), 94 (30,6), 93 (68,2), 91 (30,2), 85 (21,4), 84 (38,8), 83 (39,3), 81 (53,4), 79 (49,6), 77 (22,7), 71 (56,8), 69 (58,6), 68 (29,1), 67 (57,7), 55 (93,3), 44 (21,1).

Os espectros de massas e de ressonância magnética nuclear para esse produto podem ser consultados em Apêndices. Os dados da caracterização dos produtos **2** e **2a** estão apresentados na seção 4.2.4.

4.2 Processo “one-pot” envolvendo hidroformilação e isomerização

Assim como na hidroformilação, o Grupo de Catálise da UFMG também possui vasta experiência na utilização de heteropoliácidos como catalisadores ácidos em diversos tipos de reações.¹²⁶ A isomerização do óxido de limoneno já foi relatada na literatura pelo grupo, gerando diversos produtos. Existe o relato feito por Costa et al., com a utilização de catalisadores homogêneos e heterogêneos baseados em heteropoliácidos: $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ puro e suportado em sílica e o sal de cério desse heteropoliácido. As reações foram conduzidas em solventes apróticos, como 1,4-dioxano, dimetilacetamida, diclorometano e dicloroetano, e em condições ambientes de temperatura e pressão. Foram relatados cinco produtos originados da isomerização do óxido de limoneno, apresentados na Figura 31, sendo o majoritário entre eles a dihidrocarvona.⁸⁵ Em relato posterior do grupo, Cotta et al. descreveram a isomerização do óxido de limoneno catalisada por HPW/ SiO_2 nos solventes verdes dimetilcarbonato e dietilcarbonato. Foram gerados quatro produtos (Figura 31), de forma que o produto majoritário entre 25 e ~60 °C foi a dihidrocarvona, e acima de 60 °C passou a ser a carvenona, que provém da isomerização da ligação dupla terminal exocíclica da dihidrocarvona, que se torna endocíclica.⁸⁶

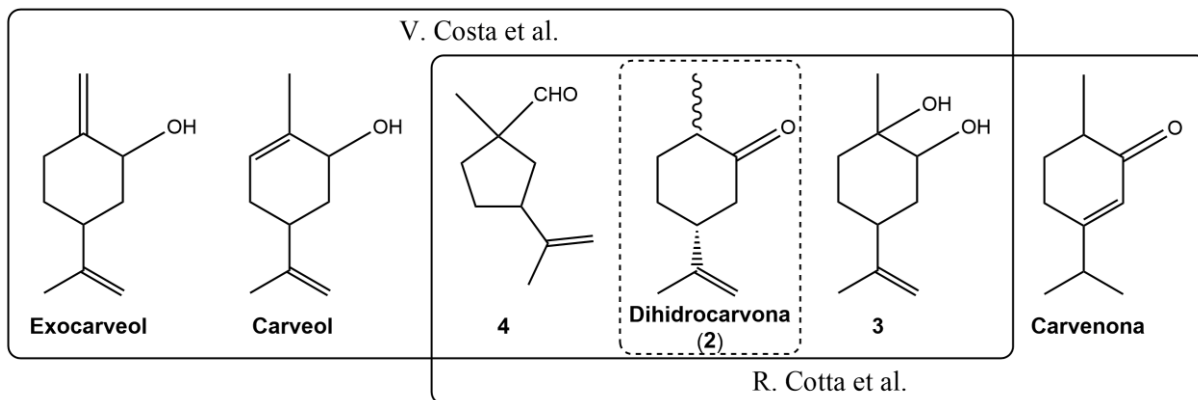


Figura 31. Produtos de isomerização do óxido de limoneno por HPAs em relatos anteriores do Grupo de Catálise da UFMG, com destaque para a dihidrocarvona.

Situa-se, nesta seção, a descrição do estudo da isomerização do óxido de limoneno em conjunto com a hidroformilação, a fim de obter sistemas ativos e seletivos sob condições amenas, além de analisar o emprego de solventes verdes, de forma a tornar o processo ambientalmente atrativo. Desse modo, a influência dos parâmetros reacionais foi determinada aplicando-se tolueno como solvente, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ (Figura 14, p. 24) como precursor catalítico, tris(2,4,di-*tert*-butilfenil)fosfito ($(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$) como ligante fosforado (Figura 10, p. 21) e 20% $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ como catalisador ácido heterogêneo. Também foram utilizados os solventes verdes etanol, anisol, dimetilcarbonato (DMC) e dietilcarbonato (DEC).

Os produtos obtidos a partir desse estudo foram três dos já descritos na literatura, **2**, **3** e **4**, que foram formados primeiro devido à maior velocidade da isomerização em relação à hidroformilação; e seus respectivos produtos originados pela hidroformilação, **2a**, **3a** e **4a**, além do aldeído **1a** em alguns casos. A Figura 32 esquematiza os produtos que foram gerados a partir das reações estudadas. Os detalhes sobre a caracterização desses produtos estão descritos na seção 4.2.4, exceto para **1a**, que já foi descrito na seção 4.1.3.

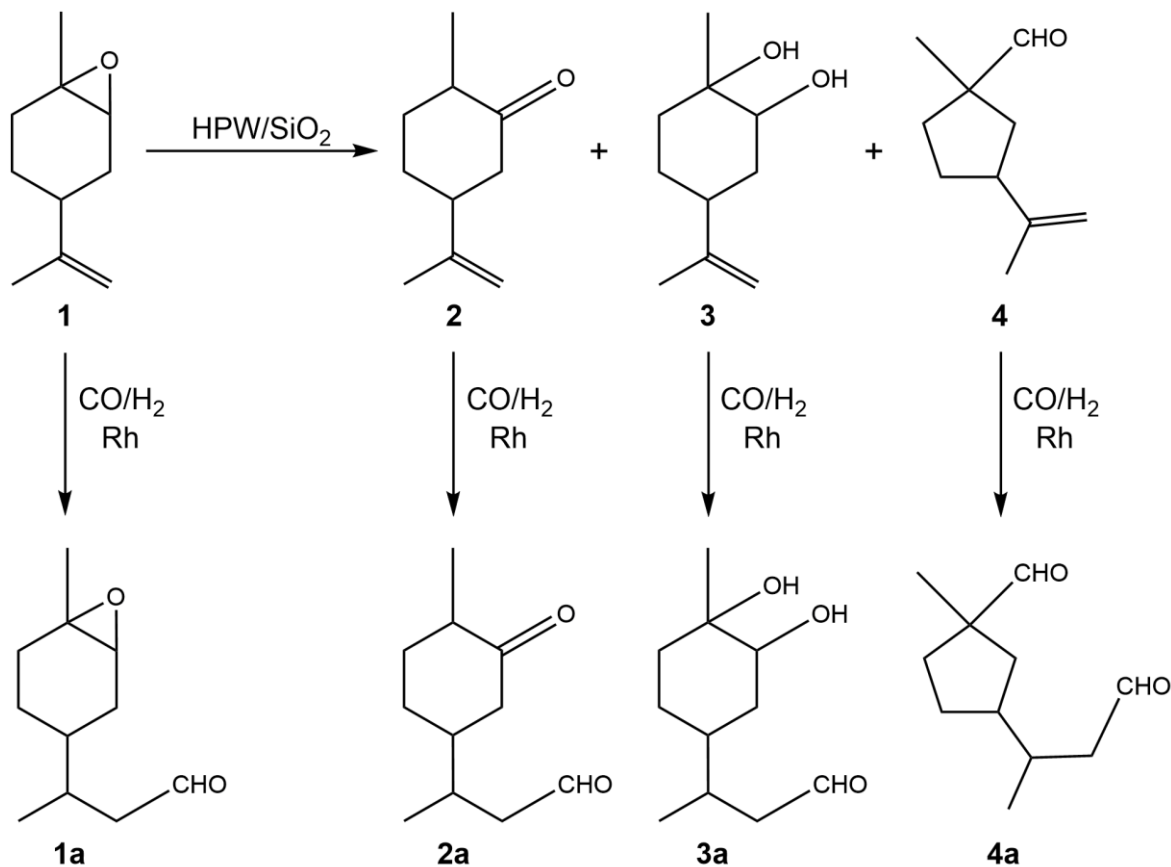


Figura 32. Esquema do sistema “one-pot” envolvendo hidroformilação e isomerização.

De acordo com R. Cotta e colaboradores, o óxido de limoneno (**1**) sofre, a princípio, uma protonação do átomo de oxigênio e subsequente abertura do anel oxirano, gerando o carbocátion terciário **A**. Tal carbocátion pode, nesse caso, percorrer três caminhos reacionais: sofrer isomerização a partir de migração de hidreto, formando o carbocátion **B** que, ao ter a hidroxila desprotonada gera a dihidrocarvona (**2**); sofrer hidratação por água residual gerando o limoneno 1,2-diol (**3**); ou sofrer um rearranjo de cadeia carbônica no anel gerando o carbocátion **C** que, ao perder um próton leva à formação do 1-metil-isopropenil-ciclopentil-1-carboxaldeído (**4**). O mecanismo proposto para essas reações é mostrado na Figura 33.⁸⁶

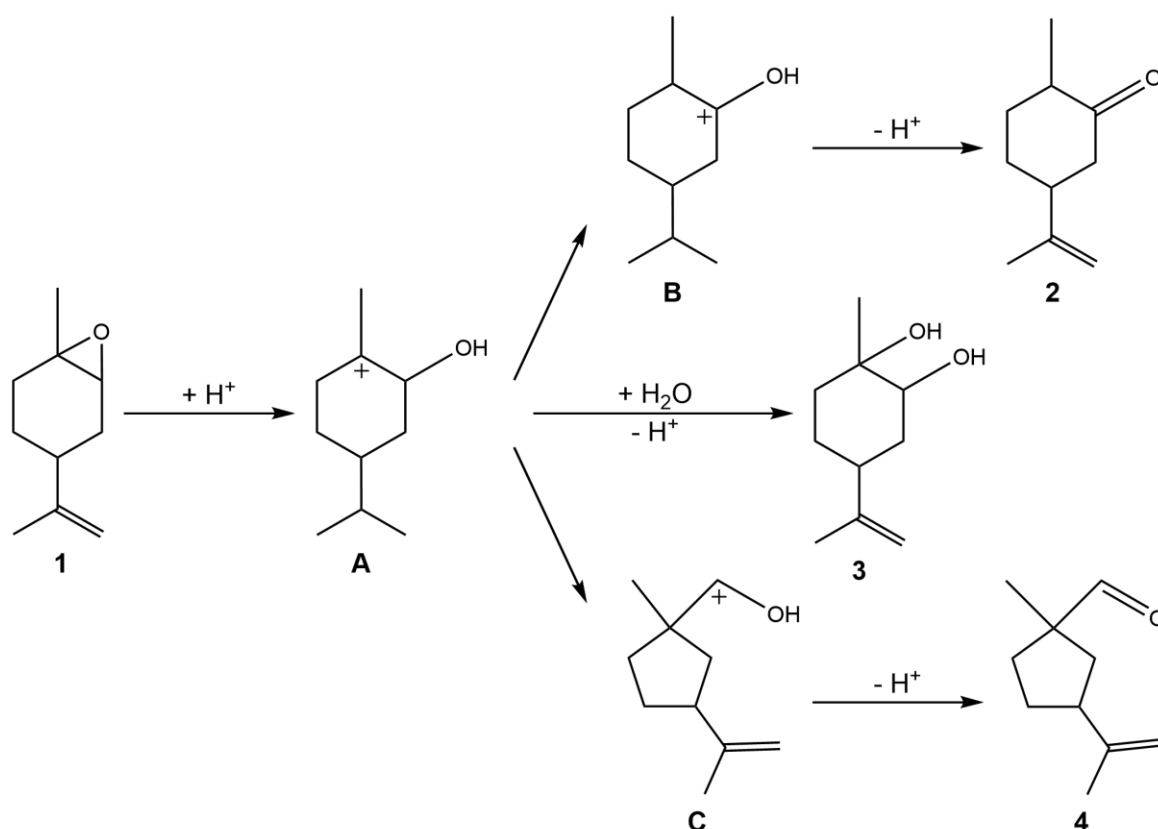


Figura 33. Mecanismo proposto para a isomerização do óxido de limoneno por HPW/SiO₂.⁸⁶

Os valores de conversão e seletividade foram calculados empregando-se *p*-xileno como padrão interno e baseando-se na área inicial do pico do substrato, segundo análises por cromatografia a gás. Perdas de massa podem estar ligadas a produtos minoritários, que não puderam ser contabilizados, e/ou à geração de produtos de alta massa molecular, que possuem alto ponto de ebulição e não são detectáveis por CG.

4.2.1 Reações em tolueno

Baseando-se nas condições reacionais da reação de hidroformilação que demonstrou melhor desempenho em soluções de tolueno (Exp. 7, Tabela 2, p. 44), diferentes quantidades de HPW/SiO₂ foram adicionadas à mistura inicial, como observado na Tabela 4. O intuito foi desenvolver processos “one-pot” para a síntese de novos aldeídos, obtidos a partir da hidroformilação dos isômeros do óxido de limoneno. A adição de apenas 1 mg de HPA não afetou significativamente o padrão da reação de hidroformilação (Exp. 1, Tabela 4), já que essa já apresentava pequenas quantidades dos produtos 2 e 2a na ausência de HPAs, e gerou um rendimento de 76% para o aldeído 1a em 24 horas de reação. Nesse experimento, não se observou a formação dos produtos 3 e 4, e apenas traços de 4a foram observados em 24 horas, enquanto 3a parece não ter sido formado.

Aumentando-se a quantidade de HPA para 5 mg (Exp. 2, Tabela 4), foi possível observar uma formação ligeiramente maior do isômero **2** e, conseqüentemente, de seu aldeído **2a**. Essa quantidade de HPA ainda não afetou consideravelmente a hidroformilação direta do óxido de limoneno, resultando em uma seletividade de 41% para **1a** em 24 horas. No entanto, 5 mg de HPA foi o suficiente para levar à uma considerável formação do isômero **3** e seu respectivo aldeído **3a**, o que não foi observado com 1 mg de HPA (Exp. 2 vs. 1, Tabela 4). Não foi possível detectar o isômero **4** nesse Exp. 2 (Tabela 4), porém seu aldeído **4a** pôde ser visto em pequenas quantidades desde as primeiras horas de reação. Tal fato pode estar relacionado à rápida hidroformilação do isômero **4** nessas condições.

Tabela 4. Hidroformilação/isomerização “one-pot” do óxido de limoneno (**1**) em tolueno: efeito da massa do catalisador HPW/SiO₂.^a

Exp.	HPW/SiO ₂ (mg/μmol)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)						
				2	3	4	1a	2a	3a	4a
1	1 / 0,07	1	38	7	-	-	81	tr.	-	-
		4	88	5	-	-	83	5	-	-
		24	90	5	-	-	84	4	-	tr.
2	5 / 0,35	1	66	17	23	-	27	8	8	tr.
		4	95	9	4	-	37	14	12	5
		24	96	6	3	-	41	14	12	4
3	15 / 1,05	1	100	42	16	7	-	8	3	4
		4	100	14	1	-	-	35	13	9
		24	100	3	-	-	-	37	10	9
4	25 / 1,75	1	100	52	4	9	-	6	-	tr.
		4	100	33	-	3	-	24	2	8
		24	100	3	-	-	-	39	3	10

^a Condições: solvente – tolueno, [óxido de limoneno] = 0,20 mol.L⁻¹, [[Rh(cod)(OMe)]₂] = 0,25 mmol.L⁻¹, ligante – (2,4-di-^tBuPhO)₃P, razão P/Rh = 10, P (CO/H₂; 1:1) = 40 atm, T = 80 °C, tr. – traços. Conversão (C) e seletividade determinadas por CG com base no consumo do substrato.

Triplmando-se a quantidade de HPA (Exp. 3 vs. 2, Tabela 4), observou-se que a hidroformilação direta do substrato foi inibida, não se observando a formação do aldeído **1a**. Esses 15 mg de HPA possibilitaram observar a formação de todos os três produtos por ele catalisados (**2**, **3** e **4**) nas primeiras horas de reação, com conversão total do substrato, sendo a dihidrocarvona (**2**) o isômero majoritário, com 42% de seletividade em 1 hora. Apesar de não gerar **1a**, o Exp. 3 (Tabela 4) chega a formar os aldeídos **2a**, **3a** e **4a** já com 1 hora de reação com 15% de seletividade total. Em 24 horas de reação, tem-se seletividade e conseqüente rendimento de 37% para **2a** e de 56% para o somatório dos aldeídos.

Quando são adicionados 25 mg de HPW/SiO₂, assim como no experimento anterior (Exp. 4 vs. 3, Tabela 4), também não se forma **1a** e se observam **2**, **3** e **4** nas horas iniciais, sendo o **2** majoritário com 52% de seletividade em 1 hora. O diol e seu aldeído (**3** e **3a**), no entanto, são formados em menor proporção em relação aos outros isômeros e aldeídos, diferentemente da reação com 15 mg (Exp. 4 vs. 3, Tabela 4). Em 24 horas de reação, observa-se seletividade/rendimento de 52% para o somatório dos aldeídos e de 39% para **2a**, que é o produto majoritário nesse Exp. 4 (Tabela 4). Por ter apresentado os maiores valores para seletividade da dihidrocarvona (**2**) nas horas iniciais e para seu aldeído **2a** em 24 horas, além da sua maior proporção em relação aos outros produtos, essa reação foi considerada como a que apresentou melhor desempenho em termos de seletividade para **2a** (Exp. 4 vs. 1, 2 e 3, Tabela 4).

Por se tratar de um catalisador sólido heterogêneo, 25 mg de HPW/SiO₂ já foram suficientes para causar dificuldade na retirada de alíquotas para acompanhamento cinético da reação, devido à espessura da cânula do amostrador do reator, causando breves entupimentos. Portanto, não foram adicionadas quantidades maiores de HPA à outras reações.

Pôde-se notar que, quando a conversão do substrato é completa (100%) já em 1 hora, não se observa a formação de **1a**, portanto, pode-se inferir que nessas condições ($m_{\text{HPA}} \geq 15$ mg) a reação de isomerização se completa antes que a reação de hidroformilação comece a se processar, ocorrendo conversão total em produtos catalisados pelo HPA em menos de 1 hora (Exp. 3 e 4, Tabela 4).

4.2.2 Reações em solventes verdes

Baseando-se no melhor desempenho em termos de seletividade para o aldeído **2a**, observado no Exp. 4 (Tabela 4), decidiu-se empregar os solventes verdes etanol, anisol, DMC e DEC, sendo que os dois últimos já foram utilizados com sucesso em reações de isomerização do óxido de limoneno catalisada por HPW/SiO₂.⁸⁶

O etanol demonstrou pouca eficiência em relação à isomerização do substrato (Exp. 5, Tabela 5), não sendo possível observar a formação dos produtos **3** e **4**, mesmo na presença de 25 mg de HPA, e formando **4a** com apenas 4% de seletividade em 24 horas. A hidroformilação direta do óxido de limoneno (**1**) ocorreu de forma substancial, com seletividade para **1a** de 60% em 4 horas e de 36% em 24 horas. A formação do isômero **2** e seu aldeído **2a** ocorreu de forma mais reduzida em comparação aos outros experimentos (Exp. 5 vs. 4, 6, 7 e 8, Tabela 5), apresentando seletividade de 12% para **2a** em 24 horas.

A seletividade para os produtos de interesse nesse experimento em etanol foi, portanto, insatisfatória, devido ao aparecimento de produtos não identificados, provenientes de reações secundárias que se processaram nesse meio.

Tabela 5. Hidroformilação/isomerização “one-pot” do óxido de limoneno (**1**): efeito do solvente.^a

Exp.	Solvente	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)						
				2	3	4	1a	2a	3a	4a
4	Tolueno	1	100	52	4	9	-	6	-	tr.
		4	100	33	-	3	-	24	2	8
		24	100	3	-	-	-	39	3	10
5	Etanol	1	48	10	-	-	60	11	-	tr.
		4	95	5	-	-	60	13	-	6
		24	100	4	-	-	36	12	-	4
6	Anisol	1	100	43	2	3	-	26	6	6
		4	100	2	-	-	-	62	9	9
		24	100	-	-	-	-	42	9	9
7	DEC	1	100	50	12	4	-	20	8	6
		6	100	-	-	-	-	66	16	10
		24	100	-	-	-	-	45	16	10
8	DMC	1	91	48	12	7	4	18	tr.	6
		4	100	tr.	-	-	7	55	6	12
		24	100	-	-	-	6	70	7	13

^a Condições: [óxido de limoneno] = 0,20 mol.L⁻¹, [[Rh(cod)(OMe)]₂] = 0,25 mmol.L⁻¹, 25 mg (1,75 μmol) de HPW/SiO₂, ligante – (2,4-di-^tBuPhO)₃P, razão P/Rh = 10, P (CO/H₂; 1:1) = 40 atm, T = 80 °C, tr. – traços. Conversão (C) e seletividade determinadas por CG com base no consumo do substrato.

Empregando-se o anisol (Exp. 6, Tabela 5), pode-se observar a conversão completa já em 1 hora de reação, fato que, como relatado na seção anterior, caracteriza rápida isomerização do substrato, prevenindo, assim, a formação do aldeído **1a**. Nesse solvente, observa-se a formação dos produtos **2**, **3** e **4**, como pode ser visto em 1 hora, que são, posteriormente, convertidos em seus respectivos aldeídos **2a**, **3a** e **4a**. O aldeído majoritário **2a** apresenta seletividade/rendimento de 42% em 24 horas, e demonstrou o maior rendimento, de 62%, com 4 horas de reação. Considerando-se todos os aldeídos formados em anisol (**2a**, **3a** e **4a**), obteve-se um rendimento conjunto de 80% em 4 horas.

Utilizando-se DEC como solvente (Exp. 7, Tabela 5), observou-se também a conversão completa já em 1 hora e a consequente ausência do aldeído **1a** entre os produtos. Os isômeros **2** e **4** e o diol **3** podem ser encontrados em 1 hora de reação apresentando valores de seletividade um pouco maiores do que os em anisol (Exp. 7 vs. 6, Tabela 5). O maior valor para seletividade/rendimento para **2a**, de 66%, foi observado em 6 horas de reação, em que o rendimento conjunto para os aldeídos **2a**, **3a** e **4a** foi de 92%.

Quando utilizado como solvente, o DMC não leva à conversão completa do óxido de limoneno em 1 hora, como visto para o tolueno, o anisol e o DEC (Exp. 8 vs. 4, 6 e 7, Tabela 5), ocorrendo, portanto, uma pequena conversão do substrato em seu aldeído direto **1a**, com seletividade/rendimento de 6% em 24 horas. A seletividade para os produtos **2** e **3** em 1 hora é similar à apresentada em DEC (Exp. 8 vs. 7, Tabela 5), no entanto, o DMC levou à maior seletividade/rendimento para **2a** entre os solventes estudados, com 70% em 24 horas. Ao final desse Exp. 8 (Tabela 5), observa-se a presença de todos os aldeídos possíveis de serem formados (**1a**, **2a**, **3a** e **4a**) com seletividade/rendimento conjunto de 96%.

Analisando-se a Tabela 6, percebe-se que anisol e DEC exibem um comportamento parecido quanto à proporção de aldeídos formados (Exps. 6 e 7, Tabela 6), enquanto o DMC se assemelha ao tolueno (Exps. 4 e 8, Tabela 6), com o diferencial, no entanto, de também formar o aldeído **1a**.

Tabela 6. Comparação das proporções entre aldeídos obtidos em diferentes solventes.^a

Exp.	Solvente	Tempo (h)	Proporção entre aldeídos			
			2a	3a	4a	
4	Tolueno	24	13	/	1	/ 3,3
6	Anisol	4	6,9	/	1	/ 1
7	DEC	6	6,6	/	1,6	/ 1
8 ^b	DMC	24	10	/	1	/ 1,9

^a Proporções calculadas nos tempos de reação em que foi observada a maior seletividade para o aldeído **2a**.

^b O Exp. em DMC também produz o aldeído **1a** na proporção de 0,9 em relação aos outros.

Os solventes verdes são bons substituintes do tolueno em sistemas “one-pot” de hidroformilação e isomerização, com exceção do etanol, que não favorece a isomerização. O maior rendimento para o aldeído majoritário **2a** foi de 70% no Exp. 8 (Tabela 5), porém, o conjunto de todos os aldeídos apresenta odor agradável, possuindo, assim, potencial para que seja aplicado como uma mistura na indústria de Química Fina, podendo ser utilizada, sem separação de seus componentes, em formulações de cosméticos e perfumes.

No caso dos aldeídos formados, é possível se obter uma gama variada que combina os odores dos aldeídos com os odores característicos de grupos como cetona e hidroxila. A utilização de aldeídos pela perfumaria é bastante difundida nos dias atuais, por se tratar de um ingrediente simples, econômico e estável para as formulações.¹²⁷ Essa mistura de aldeídos pode ser utilizada a fim de intensificar os aromas de uma fragrância, além de trazer sua própria contribuição.

4.2.3 Reações em tolueno: efeito da temperatura

Com o intuito de se evitar a perda de massa, mantendo-se boas seletividades para os aldeídos de interesse, realizaram-se experimentos com temperaturas abaixo de 80 °C, já que nas condições de isomerização relatadas por Cotta et al., os isômeros podiam ser formados de forma mais seletiva em temperaturas mais baixas, como a temperatura ambiente.⁸⁶ Por se tratar de um sistema “one-pot” que também envolve a hidroformilação, a diminuição da temperatura pode diminuir o desempenho dessa transformação. Os dados referentes a tais experimentos são mostrados na Tabela 7.

Tabela 7. Hidroformilação/isomerização “one-pot” do óxido de limoneno (**1**) em tolueno: efeito da temperatura.^a

Exp.	HPW/SiO ₂ (mg/μmol)	T (°C)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)						
					2	3	4	1a	2a	3a	4a
1	15 / 1,05	40	4	78	24	60	7	-	-	-	-
			24	86	16	39	4	9	7	14	4
			48	92	12	21	-	14	13	22	6
			72	96	7	11	-	17	18	29	7
2	10 / 0,70	50	4	62	50	7	8	7	5	-	-
			24	91	22	3	tr.	22	27	3	9
3	15 / 1,05	60	4	100	56	10	9	-	8	-	4
			24	100	9	-	-	-	47	6	13

^a Condições: solvente – tolueno, [óxido de limoneno] = 0,20 mol.L⁻¹, [[Rh(cod)(OMe)]₂] = 0,25 mmol.L⁻¹, ligante – (2,4-di-*i*-buPhO)₃P, razão P/Rh = 10, P (CO/H₂; 1:1) = 40 atm, tr. – traços. Conversão (C) e seletividade determinadas por CG com base no consumo do substrato.

A fim de melhorar a seletividade na etapa de isomerização, adicionou-se 15 mg de HPW/SiO₂ e utilizou-se a temperatura de 40 °C (Exp. 1, Tabela 7), que levou à formação de todos os três produtos, porém em proporção que não havia sido observada até agora, com a formação majoritária do 1,2-diol (**3**), apresentando seletividade de 60% em 4 horas, a maior já observada até então. Por se tratar de um produto que requer água para ser formado, pode ser que esse experimento tenha sido contaminado por algum componente com alto valor de água residual. Outro fator importante de ser observado nessa temperatura é o desempenho da reação de hidroformilação: enquanto uma reação com a mesma quantidade de HPA a 80 °C já demonstrava a presença de produtos hidroformilados em 1 hora (Exp. 3, Tabela 4, p. 54), a 40 °C ainda não se observava a presença de aldeídos em 4 horas de reação (Exp. 1, Tabela 7). Em 24 horas, com conversão de 86%, ainda haviam mais produtos não hidroformilados (**2**, **3** e **4**) do que aldeídos (**1a**, **2a**, **3a** e **4a**) em solução. Com 48 horas, a seletividade conjunta dos aldeídos superou a dos produtos não hidroformilados. Prosseguindo

até 72 horas, quando o experimento apresentou conversão de 96%, com seletividade conjunta para aldeídos de 71%, ainda foram observados os produtos **2** e **3**. Essa seletividade conjunta é maior do que a observada em outros experimentos em tolueno (Exps. 3 e 4, Tabela 4, p. 54), porém menor do que em anisol, DEC e DMC (Exps. 6, 7 e 8, Tabela 5, p. 56). O produto majoritário nesse Exp. 1 (Tabela 7), foi o **3a**, com seletividade de 29% em 72 horas, e a proporção de aldeídos foi de **1a/2a/3a/4a** = 2,4/2,6/4,1/1.

Ao diminuir a quantidade de HPA para 10 mg e aumentar a temperatura para 50 °C (Exp. 2, Tabela 7), observou-se, em 4 horas, 62% de conversão e a formação de **2**, **3** e **4**, sendo a dihidrocarvona (**2**) o produto majoritário, com seletividade de 50%. Ao contrário do experimento anterior, já se observava a formação de aldeídos em 4 horas de reação (Exp. 2 vs. 1, Tabela 7), indicando uma maior velocidade da reação de hidroformilação. Com 24 horas, a reação atingiu 91% de conversão, ainda apresentando uma elevada seletividade para **2**, e com o aldeído **2a** como majoritário, com 27% de seletividade. Nesse estágio, observou-se no Exp. 2 (Tabela 7) uma seletividade conjunta para aldeídos de 61%, em uma proporção de **1a/2a/3a/4a** = 7,3/9/1/3.

Já o Exp. 3 (Tabela 7), com 15 mg de HPA e a 60 °C, apresentou conversão completa nas primeiras horas de reação, formando os três produtos (**2**, **3** e **4**). A dihidrocarvona (**2**) foi majoritariamente formada, com seletividade de 56% em 4 horas. Foram formados os produtos **2a**, **3a** e **4a** em 24 horas, sendo o primeiro com seletividade/rendimento de 47%, restando ainda o isômero **2**, e com seletividade/rendimento conjunto para os aldeídos de 66% e proporção entre aldeídos **2a/3a/4a** de 7,8/1,0/2,2. Quando comparado a uma reação a 80 °C (Exp. 3, Tabela 7 vs. Exp. 3, Tabela 4), percebe-se que a diminuição da temperatura não afetou a capacidade do HPA converter completamente o óxido de limoneno (**1**) em isômeros em menos de 1 hora, não gerando, dessa forma, o produto **1a**. Quanto à seletividade para **2a**, pôde-se notar um aumento de ~10% em 24 horas.

Com a intenção de explorar a isomerização em temperaturas ainda menores, mas sem prejudicar o andamento da reação de hidroformilação, foram desenvolvidas reações em duas etapas, que ainda ocorrem em um único reator, e, por isso, ainda são consideradas “one-pot”.

O primeiro experimento (Exp. 1, Tabela 8) foi inicialmente montado sem precursor catalítico de ródio e sem gás de síntese, e foi deixado reagir por 24 horas a 30 °C. O precursor catalítico de ródio foi então adicionado ao reator com a ajuda de uma seringa, ao longo de uma cânula sem a necessidade de abrir a autoclave. Pressurizou-se o sistema com gás de síntese, que foi deixado reagindo a 80 °C por mais 24 horas. Na primeira etapa, priorizou-se a reação de isomerização, obtendo-se ao final os dois isômeros e o diol, sendo o **2** majoritário,

com 58% de seletividade, e **3** e **4** com seletividades de 14%. Na presença do catalisador de ródio, a segunda etapa, da hidroformilação, se processou, levando à formação dos aldeídos provenientes dos compostos **2**, **3** e **4**. O aldeído **1a** não foi observado devido à conversão completa do substrato em seus isômeros na primeira etapa. Em 24 horas de segunda etapa, têm-se rendimento/seletividade de 39% para **2a**, 7% para **3a** e 13% para **4a**, resultando em um rendimento conjunto de 59% para os aldeídos. Percebe-se que, ainda que o intuito de realizar o processo em duas etapas fosse o de diminuir possíveis interferências entre as reações, observou-se perda de massa durante a reação, ou seja, a formação de produtos não detectáveis por CG. Quando comparada à reação em tolueno realizada em apenas uma etapa à 80 °C e com todos os componentes adicionados ao início (Exp. 1, Tabela 8 vs. Exp. 3, Tabela 4, p. 54), o rendimento conjunto de aldeídos e o rendimento do aldeído majoritário **2a** são apenas ligeiramente maiores, não sendo vantajosa a realização do procedimento em duas etapas nessa ordem, com o dobro do tempo de reação. Comparando-se ao experimento sob temperatura de 60 °C em única etapa em tolueno (Exp. 1, Tabela 8 vs. Exp. 3, Tabela 7), tem-se rendimento 8% menor para **2a**, mantendo tal experimento (Exp. 3, Tabela 7) como o que apresenta a maior seletividade/rendimento para **2a** nesse solvente.

Tabela 8. Hidroformilação/isomerização “one-pot” do óxido de limoneno (**1**) em tolueno: processo em duas etapas.^a

Exp.	T (°C)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)						
				2	3	4	1a	2a	3a	4a
1	30	24	100	58	14	14	-	-	-	-
	80 ^b	1	100	52	11	10	-	6	1	4
		4	100	25	2	1	-	28	6	12
		24	100	6	-	-	-	39	7	13
2	80	24	97	tr.	tr.	-	64	13	7	5
	30 ^c	1	100	4	tr.	-	31	22	6	7
		4	100	2	tr.	-	22	28	13	9
		24	100	-	5	-	8	21	27	8

^a Condições: solvente – tolueno, [óxido de limoneno] = 0,20 mol.L⁻¹, [[Rh(cod)(OMe)]₂] = 0,25 mmol.L⁻¹, 15 mg (1,05 µmol) de HPW/SiO₂, ligante – (2,4-di-ⁱBuPhO)₃P, razão P/Rh = 10, P (CO/H₂; 1:1) = 40 atm, tr. – traços.

^b Temperatura utilizada após adição de [[Rh(cod)(OMe)]₂]. ^c Temperatura utilizada após adição de HPW/SiO₂. Conversão (C) e seletividade determinadas por CG com base no consumo do substrato.

Já o segundo experimento (Exp. 2, Tabela 8) foi inicialmente montado na ausência do heteropoliácido suportado em sílica e deixado a 80 °C por 24 horas. De forma similar ao experimento anterior, o HPA foi então inserido à autoclave, e a reação prosseguiu por mais 24 horas a 30 °C. A primeira etapa foi finalizada com 97% de conversão e seletividade de 64% para o aldeído **1a**, porém com formação relativamente alta dos aldeídos **2a**, **3a** e **4a**, gerados

possivelmente pelo breve contato com o HPA antes da retirada da alíquota referente à 24 horas de primeira etapa e 0 hora de segunda etapa. Com 1 hora de reação de etapa 2 (em presença de catalisador de HPA), a conversão do substrato se completou e a proporção entre os aldeídos se alterou significativamente. As concentrações dos aldeídos **2a**, **3a** e **4a** começaram a crescer gradualmente em detrimento do aldeído **1a**. Esse resultado sugere que não só o substrato pode se isomerizar, mas também o aldeído originado pelo substrato (**1a**), que também possui anel oxirano em sua estrutura. O aldeído **2a** alcança sua maior seletividade/rendimento, de 28%, com 4 horas. Ao final de 24 horas, no entanto, ele perde seu posto de produto majoritário para **3a**, tendo sua seletividade diminuída para 21%, enquanto a de **3a** chega a 27%. Nesse estágio, ainda resta o produto **1a** na solução reacional, apresentando 8% de seletividade. O rendimento conjunto para os aldeídos (**1a**, **2a**, **3a** e **4a**), ao fim do experimento, foi de 64%. Quando comparado a outros experimentos que ainda apresentaram **1a** ao final, o rendimento conjunto para aldeídos desse Exp. 2 (Tabela 8) foi 7% menor que o apresentado no Exp. 1 da Tabela 7, em tolueno; e 32% menor que o Exp. 8 da Tabela 5, realizado em DMC. Tal experimento em DMC segue, portanto, sendo o que apresentou maior seletividade/rendimento para **2a** e para a soma de aldeídos.

4.2.4 Caracterização dos produtos

Os produtos de isomerização **2**, **3** e **4**, apresentados na Figura 34, que já foram relatados pelo Grupo de Catálise da UFMG, tiveram suas estruturas confirmadas a partir de análises por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). Eles apresentaram espectros de massas semelhantes àqueles produzidos por Cotta e colaboradores, com o padrão de fragmentação similar e pequenas variações nas abundâncias relativas.⁸⁶

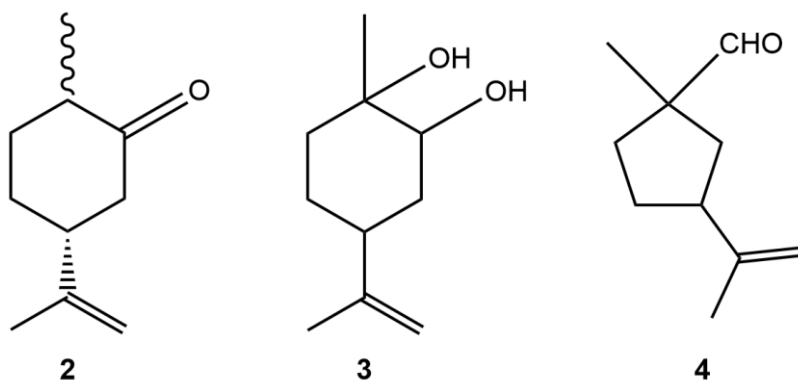


Figura 34. Estrutura dos produtos de isomerização por HPW/SiO₂.

Os dados espectroscópicos dos produtos de isomerização por HPW/SiO₂ originados a partir de análise por CG-EM estão a seguir:

Dihidrocarvona com menor tempo de retenção (2): **EM** (70 eV, EI): razão m/z (abundância relativa (%)): 152 (9,7) [M⁺], 137 (12,8) [M⁺ - CH₃], 110 (15,9), 109 (33,9), 108 (18,6), 96 (12,2), 95 (62,3), 82 (36,6), 81 (37,3), 79 (12,2), 69 (33,6), 68 (45,7), 67 (100,0), 55 (23,3), 53 (11,6).

Dihidrocarvona com maior tempo de retenção (2): **EM** (70 eV, EI): razão m/z (abundância relativa (%)): 152 (18,2) [M⁺], 137 (15,1) [M⁺ - CH₃], 110 (17,2), 109 (21,7), 97 (17,3), 96 (19,0), 95 (81,8), 82 (37,2), 81 (28,5), 79 (12,0), 69 (34,0), 68 (46,8), 67 (100,0), 55 (22,0), 53 (11,4).

Diol de limoneno (3): **EM** (70 eV, EI): razão m/z (abundância relativa (%)): 152 (13,8) [M⁺ - H₂O], 137 (16,4), 111 (15,5), 109 (30,8), 108 (38,2), 107 (15,0), 97 (12,9), 95 (18,2), 93 (31,9), 91 (15,9), 83 (18,4), 82 (33,2), 81 (40,5), 79 (26,6), 72 (10,8), 71 (100,0), 69 (44,2), 68 (25,4), 67 (65,8), 58 (27,2), 57 (13,1), 55 (32,2), 53 (16,9).

Isômero aldeídico (4): **EM** (70 eV, EI): razão m/z (abundância relativa (%)): 152 (11,2) [M⁺], 137 (57,5) [M⁺ - CH₃], 123 (27,1), 119 (15,3), 110 (14,0), 109 (57,4), 108 (11,4), 107 (11,8), 95 (26,4), 93 (38,2), 91 (23,2), 82 (43,6), 81 (100,0), 79 (43,0), 77 (16,8), 71 (35,4), 69 (21,3), 68 (10,6), 67 (75,5), 65 (10,3), 55 (53,2), 53 (25,1).

Os produtos obtidos a partir da hidroformilação desses isômeros (**2a**, **3a** e **4a**) foram também analisados por ressonância magnética nuclear (RMN) e a numeração de carbonos utilizada para atribuir os resultados é mostrada na Figura 35. O produto **2a** trata-se de uma mistura de quatro estereoisômeros, que é separada por CG, de forma que dois diastereoisômeros *trans*, de ≈1/1 (4R8S) e (4R8R), compõem o par minoritário presente no pico de menor tempo de retenção em CG, enquanto dois diastereoisômeros *cis*, de ≈1/1 (4R8S) e (4R8R), compõem o par majoritário no pico de maior tempo de retenção. Os produtos **3a** e **4a** são constituídos por uma mistura de ≈1/1 de dois diastereoisômeros não separáveis por CG, sendo, para **3a**, diastereoisômeros (4R8S) e (4R8R).

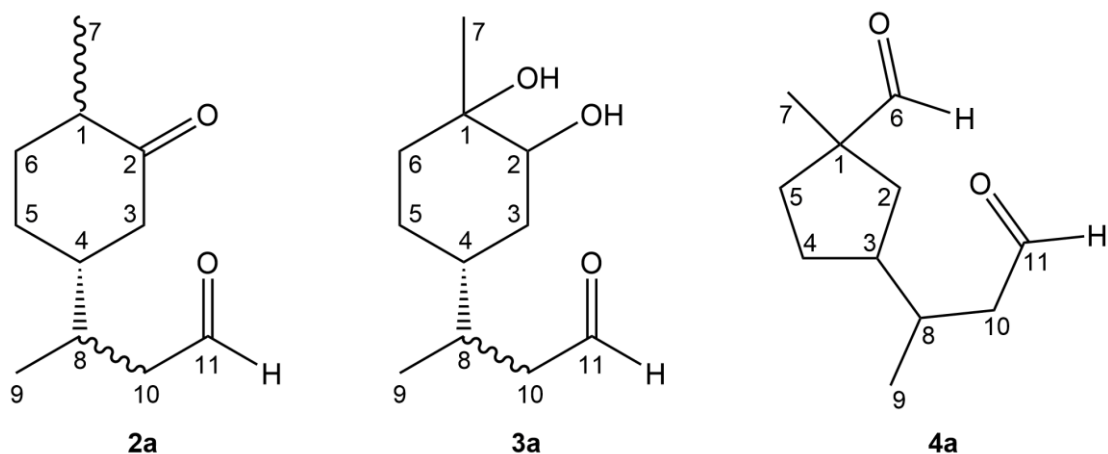


Figura 35. Estrutura numerada dos produtos **2a**, **3a** e **4a** para análise por RMN.

Os dados espectroscópicos dos produtos de hidroformilação dos isômeros, que foram obtidos a partir de análises por RMN e CG-EM são:

Aldeído da dihidrocarvona (**2a**):

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,90, 0,92 e 0,93 (três dupletos, 3J = 4,0 Hz, 3H; C^9H_3), 0,95 e 0,96 (dois dupletos, 3J = 8,0 Hz, 3H; C^7H_3), 1,20–1,40 (m, 1H; C^6HH), 1,40–1,50 (m, 1H; C^5HH), 1,60–1,80 (m, 2H; C^4H , C^5HH), 2,00–2,15 (m, 3H; C^3HH , C^6HH e C^8H), 2,15–2,35 (m, 3H; C^1H , C^3HH e C^{10}HH), 2,40–2,50 (m, 1H; C^{10}HH), 9,71 ppm (t, 3J = 4,0 Hz, 1H; C^{11}HO);

*Pico com menor tempo de retenção para **2a** em CG:* **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 14,31 e 14,32 (C^7), 16,47 e 16,66 (C^9), 28,01 e 29,37 (C^5), 32,30 e 32,33 (C^8), 34,69 e 34,73 (C^6), 44,41 e 45,60 (C^3), 44,81 e 44,83 (C^4), 44,86 e 44,90 (C^1), 48,20 e 48,38 (C^{10}), 202,12 e 202,14 (C^{11}HO), 212,60 e 212,75 ppm (C^2).

EM (70 eV, EI): m/z (%): 164 (3,8) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 139 (18,1) [$\text{M}^+ - \cdot\text{CH}_2\text{CHO}$], 138 (100,0), 136 (14,0), 121 (15,3), 111 (67,0), 109 (12,1), 107 (14,9), 97 (31,3), 96 (26,5), 95 (50,6), 94 (29,3), 93 (21,8), 91 (11,7), 83 (24,5), 81 (36,2), 79 (38,4), 77 (11,6), 70 (11,1), 69 (50,2), 68 (12,0), 67 (20,3), 56 (13,7), 55 (96,7).

*Pico com maior tempo de retenção para **2a** em CG:* **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 14,36 (C^7), 16,98 e 17,06 (C^9), 23,93 e 24,89 (C^5), 30,85 e 31,02 (C^8), 31,06 e 34,94 (C^6), 41,75 e 42,85 (C^3), 43,98 e 44,11 (C^4), 44,95 e 44,98 (C^1), 48,29 e 48,43 (C^{10}), 202,19 e 202,27 (C^{11}HO), 214,50 e 214,67 ppm (C^2).

EM (70 eV, EI): m/z (%): 164 (4,0) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 139 (20,8) [$\text{M}^+ - \cdot\text{CH}_2\text{CHO}$], 138 (100,0), 136 (10,4), 121 (11,6), 111 (72,2), 109 (13,1), 107 (10,9), 97 (22,5), 96 (26,4), 95 (45,3), 94 (19,6), 93 (15,8), 91 (7,9), 83 (25,6), 81 (30,7), 79 (27,9), 77 (8,2), 70 (9,9), 69 (45,9), 68 (10,5), 67 (16,6), 56 (12,4), 55 (90,2).

Aldeído do diol de limoneno (3a):

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,89 e 0,91 (dois dupletos, 3J = 8,0 Hz, 3H; C^9H_3), 1,21 (s, 3H; C^7H_3), 1,30–1,60 (m, 6H; C^3H_2 , C^5H_2 e C^6H_2), 1,60–1,70 (m, 1H; C^4H), 1,90–2,00 (m, 1H; C^8H), 2,10–2,25 (m, 1H; C^{10}HH), 2,35–2,50 (m, 1H; C^{10}HH), 3,57 (br.s, 1H; C^2H), 9,70 e 9,71 ppm (dois tripletos, 3J = 2,0 Hz, 1H; C^{11}HO); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 17,00 e 17,21 (C^9), 21,47 (OCCH_3), 23,51 e 24,61 (C^5), 26,88 (C^7), 31,73 e 32,79 (C^3), 31,88 (C^8), 33,44 e 33,53 (C^6), 35,04 (C^4), 48,52 e 48,74 (C^{10}), 71,47 (C^1), 73,70 e 73,77 (C^2), 203,61 e 203,64 ppm (C^{11}HO).

EM (70 eV, EI): m/z (%): 164 (1,4) [$\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$], 139 (6,1), 138 (9,5), 123 (6,8), 121 (8,9), 112 (9,8), 111 (23,4), 109 (13,8), 108 (6,0), 107 (12,2), 97 (15,8), 95 (18,1), 94 (9,2), 93 (22,0), 91 (10,8), 85 (7,2), 84 (8,7), 83 (14,6), 81 (22,4), 80 (6,5), 79 (14,1), 77 (6,4), 71 (100,0), 70 (7,5), 69 (22,7), 68 (10,1), 67 (20,1), 58 (19,3), 57 (7,9), 56 (7,6), 55 (27,5).

Aldeído do isômero aldeídico (4a):

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,92 e 0,95 (dois dupletos, 3J = 4,0 Hz, 3H; C^9H_3), 1,11 (s, 3H; C^7H_3), 0,95–1,15 (m, 1H, C^2HH), 1,10–1,25 (m, 1H, C^4HH), 1,30–1,50 (m, 2H, C^5HH , C^8H), 1,60–1,70 (m, 1H, C^3H), 1,75–1,90 (m, 1H, C^4HH), 1,90–2,00 (m, 1H, C^5HH), 2,00–2,20 (m, 2H; C^{10}HH , C^2HH), 2,40–2,50 (m, 1H; C^{10}HH), 9,43 (t, 3J = 4,0 Hz, 1H; C^6HO), 9,73 ppm (t, 3J = 4,0 Hz, 1H; C^{11}HO); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 18,59 e 18,73 (C^9), 21,94 e 22,01 (C^7), 29,54 e 30,11 (C^4), 33,23 e 33,26 (C^5), 33,33 e 33,37 (C^8), 39,25 e 39,55 (C^2), 46,01 e 46,04 (C^3), 49,88 e 49,94 (C^{10}), 53,31 e 53,37 (C^1), 202,71 e 202,75 (C^{11}HO), 204,92 e 204,96 ppm (C^{11}HO).

EM (70 eV, EI): m/z (abundância relativa - %): 153 (4,2) [$\text{M}^+ - \text{H}-\text{C}\equiv\text{O}^+$], 139 (11,1) [$\text{M}^+ - \cdot\text{CH}_2\text{CHO}$], 138 (69,9), 135 (44,9), 123 (30,0), 111 (9,5), 110 (14,4), 109 (92,5), 108 (10,7), 107 (81,2), 97 (10,6), 95 (56,5), 94 (20,0), 93 (100,0), 91 (21,3), 83 (11,7), 81 (56,0), 79 (37,5), 77 (14,1), 71 (26,6), 69 (37,2), 68 (12,3), 67 (94,7), 55 (46,4), 53 (12,7).

Os espectros de massas e de ressonância magnética nuclear relativos a esses produtos podem ser encontrados em Apêndices.

4.3 Processo “one-pot” envolvendo hidroformilação e acetilação

Os ésteres de acetato, assim como os aldeídos, compõem uma classe relevante de compostos para a indústria de fragrâncias, em virtude de seus odores adocicados de frutas.¹²⁸ A presença de grupos funcionais aldeído e acetato agrega em uma mesma molécula duas classes distintas de importantes grupos olfativos, que originam notas de corpo de odor floral e notas de saída de odor frutal, respectivamente, em formulações de fragrâncias e aromas. Um recente trabalho do grupo relatou a hidroformilação associada à acetilação de grupos fenólicos, que exemplifica a funcionalização em sítios distintos de compostos terpênicos realizada através de processo “one-pot”.¹²⁹

A estereoespecificidade de reações de abertura do anel oxirano em moléculas do (+)-óxido de limoneno foi estudada e descrita por Royals e Leffingwell nos anos 60. Foi constatado que, ao sofrer ataques nucleofílicos tanto em meio ácido quanto básico, a abertura do anel oxirano é submetida à regra de Fürst-Plattner,¹³⁰ que prediz os produtos majoritários a partir da abertura *trans*-diaxial do anel do epóxido. Tal regra conduz à abertura do epóxido somente na extremidade que gera a conformação de cadeira diaxialmente substituída, a partir de ataque do nucleófilo no orbital σ^* C-O de forma oposta ao anel oxirano. Trata-se de um processo cineticamente controlado, em que o importante é a barreira energética da reação, e não a estabilidade do produto final.^{131,132}

Aplicada aos isômeros *cis* e *trans* do (+)-óxido de limoneno em solução de ácido acético, a regra de Fürst-Plattner determina: formação exclusiva de um hidroxiacetato com grupo acetóxi (-OAc) terciário em C¹ e hidroxila secundária em C², a partir do isômero *cis*; e formação de um hidroxiacetato reverso, com hidroxila terciária em C¹ e grupo acetóxi secundário em C², a partir do isômero *trans*. Tais produtos apresentam a hidroxila e o grupo acetóxi em posição *trans*, com os fragmentos isopropenila e metila também *trans* entre si em relação ao anel de cicloexano. O esquema de formação desses produtos *trans*-diaxiais é mostrado na Figura 36.^{131,132} Mais recentemente, relatou-se também a formação exclusiva de aminoálcoois com hidroxilas terciárias *trans* à porção amina, a partir da reação entre o *trans*-óxido de limoneno e aminas secundárias.¹³³

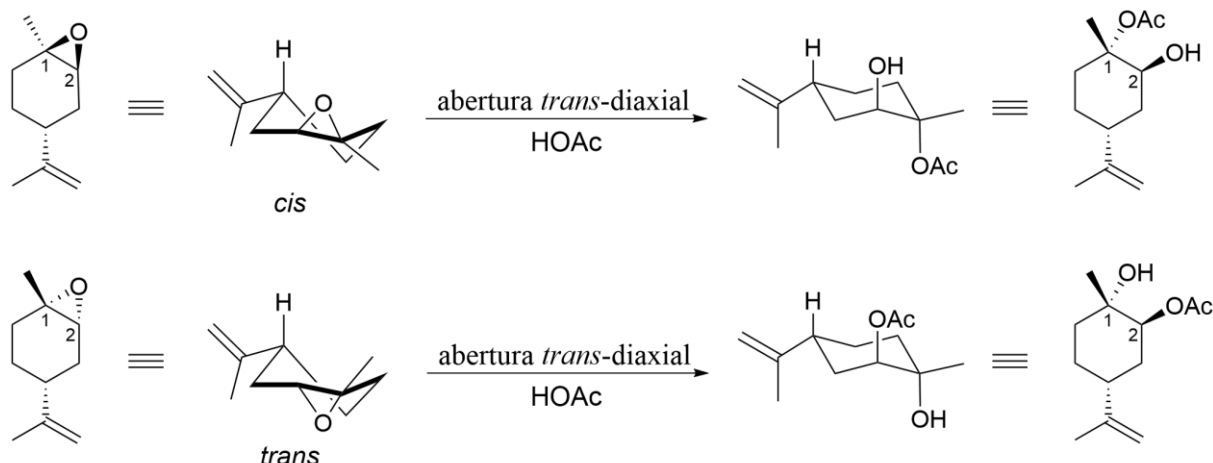


Figura 36. Abertura do epóxido no (+)-óxido de limoneno (**1**) de acordo com a regra de Füst-Plattner.

Descreve-se, nesta seção, o estudo da hidroformilação em conjunto com a acetilação do (+)-óxido de limoneno, com o propósito de obter sistemas ativos e seletivos sob condições brandas, além de investigar a aplicação de solventes verdes, de modo a tornar o processo ambientalmente atrativo. Assim, a influência dos parâmetros reacionais foi determinada empregando-se tolueno como solvente, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$ (Figura 14, p. 24) como precursor catalítico, tris(2,4,di-*tert*-butilfenil)fosfito ((2,4-di-*t*-buPhO) $_3$ P) como ligante fosforado (Figura 10, p. 21), anidrido acético (Ac_2O) e ácido acético (HOAc) como agentes acetilantes, e ácido *p*-toluenossulfônico monohidratado (PTSA) como catalisador ácido. Também foram empregados os solventes verdes anisol, dimetilcarbonato (DMC) e dietilcarbonato (DEC).

Os produtos majoritários obtidos nesse estudo foram: o aldeído **1a**, já descrito nesse trabalho, convertido a partir do substrato nas horas iniciais de reação, em função da alta velocidade da reação de hidroformilação; e os acetatos **3b**, **3c** e **3d**, provenientes da abertura do anel oxirano em **1a**, além do diol **3a** em menor proporção, também já descrito nesse trabalho. O esquema apresentado na Figura 37 resume os produtos formados a partir das reações estudadas. Os detalhes sobre a caracterização desses produtos estão apresentados na seção 4.3.2, exceto para **1a**, que já foi descrito na seção 4.1.3, e **3a**, descrito na seção 4.2.4.

Os valores de conversão e seletividade foram calculados utilizando-se *p*-xileno como padrão interno e baseando-se na área inicial do pico do substrato, segundo análises por CG. Perdas de massa podem estar relacionadas à formação de produtos de alta massa molecular, não detectáveis por CG por possuírem alto ponto de ebulição.

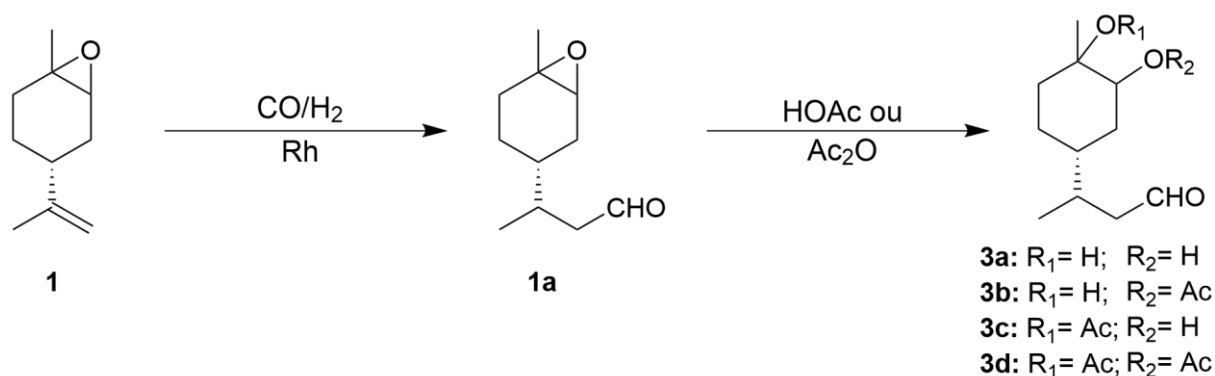


Figura 37. Esquema do processo “one-pot” envolvendo hidroformilação e acetilação do anel oxirano.

4.3.1 Processo “one-pot” em tolueno e em solventes verdes

A partir das condições reacionais da reação de hidroformilação mais eficiente em tolueno (Exp. 7, Tabela 2, p. 44; e Exp. 1, Tabela 9), adicionou-se inicialmente 2 mol% de ácido *p*-toluenossulfônico monohidratado (PTSA), a fim de verificar a capacidade de catalisar a abertura do anel oxirano, em temperatura de 100 °C. Observou-se que a taxa de conversão para o substrato em 1 hora foi de aproximadamente o dobro no Exp. 2, sob meio mais ácido e maior temperatura em relação ao experimento de referência (Exp. 2 vs. 1, Tabela 9). Verificou-se a formação do produto **3a**, um diol, a partir de 1 hora de reação, mas encerrando-se com apenas 3% de seletividade para **3a** em 24 horas (Exp. 2, Tabela 9).

Procedeu-se, então, à adição de anidrido acético como agente acetilante, em volume correspondente a ~10% do volume total da mistura reacional, ou seja, 5 equivalentes em relação ao substrato. Considerando a alta capacidade acetilante do Ac₂O, O intuito inicial era o de promover a modificação simultânea da molécula do óxido de limoneno em dois pontos distintos, gerando um aldeído-diacetato. Comparando-se a reação em solução com 5 equiv. de Ac₂O com a reação em tolueno puro (Exp. 3 vs. 1, Tabela 9), observa-se que a taxa de conversão inicial para a hidroformilação não foi significativamente afetada. Em 1 hora de reação, tanto o Exp. 1 quanto o 3 (Tabela 9) apresentaram cerca de 45% de conversão do óxido de limoneno, gerando majoritariamente o aldeído **1a**, sendo sua seletividade ligeiramente menor na presença de Ac₂O. A participação do anidrido acético ocasionou a lenta conversão do aldeído **1a** em diversos produtos (Exp. 3, Tabela 9), identificados como o diol **3a** e seus derivados **3b**, **3c** e **3d** (Figura 37). Tais derivados do diol foram formados com 34% de seletividade conjunta em 24 horas, sem que o aldeído **1a** fosse totalmente convertido, devido à taxa relativamente baixa de abertura do anel, apresentando seletividade de 52% (Exp. 3, Tabela 9).

Tabela 9. Hidroformilação/acetilação “one-pot” do óxido de limoneno (**1**) em tolueno.^a

Exp.	Agente acetilante (mmol)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)						
				Derivados do diol						
				1a	outros ^b	3a	3b	3c	3d	Total
1 ^c	-	1	44	96	4	-	-	-	-	-
		24	94	85	15	-	-	-	-	-
2 ^d	-	1	90	83	14	tr.	-	-	-	-
		24	93	64	26	3	-	-	-	-
3 ^c	Ac ₂ O (20)	1	47	91	9	-	-	-	-	-
		24	97	52	11	3	15	11	8	34
4	Ac ₂ O (20)	1	92	96	4	-	-	-	-	-
		24	99	22	7	4	31	6	28	65
		48	100	6	7	4	35	2	41	78
5	Ac ₂ O (40)	1	89	88	12	-	tr.	tr.	-	tr.
		48	100	3	8	8	24	-	45	69
6	HOAc (20)	1	97	70	23	3	2	2	-	4
		48	100	4	2	2	44	34	tr.	78
7 ^c	Ac ₂ O (20)	1	93	66	21	-	tr.	-	-	tr.
		24	100	-	20	9	10	-	41	51
8 ^c	HOAc (20)	1	94	60	24	tr.	2	2	-	4
		24	100	-	4	5	27	5	-	32

^a Condições: solvente – tolueno, [óxido de limoneno] = 0,20 mol.L⁻¹, [[Rh(cod)(OMe)]₂] = 0,25 mmol.L⁻¹, ligante – (2,4-di-*i*-buPhO)₃P, razão P/Rh = 10, P (CO/H₂; 1:1) = 40 atm, T = 100 °C, tr. – traços.

^b Isômeros de **1** e de **1a**. ^c 80 °C. ^d 2 mol% de ácido *p*-toluenossulfônico monohidratado (PTSA). Conversão (C) e seletividade determinadas por CG com base no consumo do substrato.

Com o intuito de acelerar a abertura do anel oxirano, realizou-se, então, uma reação à temperatura mais alta, de 100 °C (Exp. 4, Tabela 9). Tal aumento na temperatura já promoveu uma maior conversão do substrato em 1 hora, sendo quase o dobro da conversão apresentada na reação a 80 °C (Exp. 4 vs. 3, Tabela 9). Observou-se, já em 24 horas, expressivo aumento na seletividade conjunta para os derivados do diol no Exp. 4, também em relação ao Exp. 3 (Tabela 9). Com o propósito de atingir uma conversão ainda maior em derivados do diol, o Exp. 4 foi estendido até 48 horas, possibilitando a conversão majoritária do aldeído **1a** nesses derivados, a um rendimento/seletividade conjunta de 78%. Os produtos majoritários, **3b** e **3d**, foram formados com ~40% de seletividade cada (Exp. 4, Tabela 9).

Enquanto o composto **3b** é um 1,2-hidroxiacetato com grupo acetóxi secundário (C²) e hidroxila terciária (C¹), o composto **3d** é um 1,2-diacetato. Já **3c** se trata de um regioisômero do monoacetato **3b**, em que o grupo acetóxi (C¹, terciário) e a hidroxila (C², secundária) encontram-se em posições contrárias (Figura 37). O diol **3a** foi observado apenas em quantidades modestas, sendo formado, supostamente, a partir da interação entre o anel

oxirano e uma eventual água residual, ou a partir da reação dos monoacetatos **3b** e **3c** com ácido acético (posteriormente detectado nas soluções reacionais, conforme será descrito na página seguinte), gerando **3a** e anidrido acético.

No início das reações, os monoacetatos **3b** e **3c** eram observados em concentrações semelhantes (Exps. 3 e 4, Tabela 9). No entanto, notou-se que **3b** (álcool terciário) continuava a ser formado, mas **3c** (álcool secundário) tinha sua concentração diminuída à medida que a concentração do diacetato **3d** aumentava. Tal ocorrência é coerente com a menor resistência de álcoois secundários à acetilação com anidrido acético em relação a álcoois terciários.

Levando em conta estudos prévios sobre a interação entre os isômeros *cis* e *trans* do óxido de limoneno e o ácido acético, em que a formação dos produtos principais seguiu a regra de Fürst-Plattner de abertura *trans*-diaxial do anel do epóxido,^{131,132} supõe-se que o monoacetato **3b** com grupo OH terciário é formado a partir do isômero *trans*, enquanto o monoacetato **3c** com grupo OH secundário provém do isômero *cis*, conforme esquematizado na Figura 38. O álcool secundário **3c** reagiu mais rapidamente com o anidrido acético para gerar o diacetato **3d**, como previsto, enquanto o álcool terciário **3b** praticamente não foi convertido. Logo, nas soluções reacionais finais dos experimentos em que Ac₂O foi o agente acetilante à temperatura de 100 °C, o monoacetato **3c** foi observado em baixas concentrações em relação aos outros acetatos (Exp. 4, Tabela 9), ou até mesmo não foi observado (Exps. 5 e 7, Tabela 9).

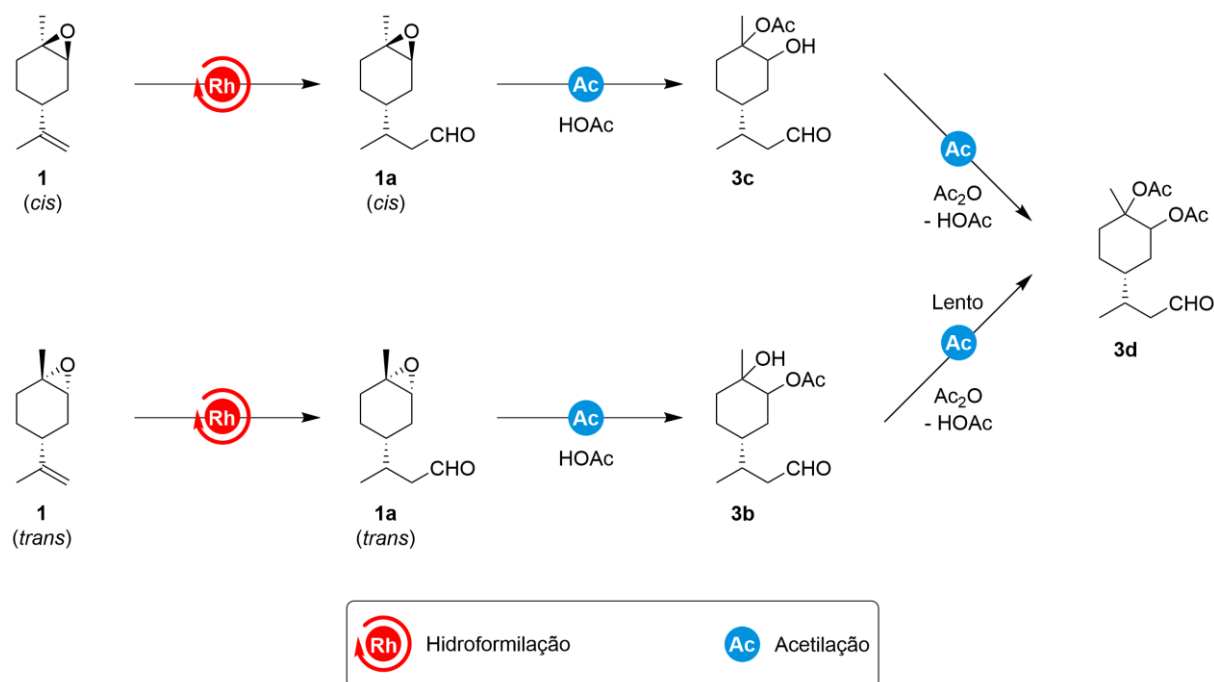


Figura 38. Esquema do processo “one-pot” com diferenciação para isômeros *cis* e *trans*.

O experimento feito com maior quantidade de Ac_2O (40 mmol, 10 equiv.) também gerou o monoacetato **3b** e o diacetato **3d** majoritariamente (Exp. 5, Tabela 9). Em 48 horas, observou-se apenas 3% de seletividade para **1a**, e rendimento/seletividade conjunta de 69% para derivados do diol. A fração de diacetato **3d** nos produtos de reação foi maior, porque não apenas o monoacetato **3c**, mas também uma parcela do monoacetato **3b** foi transformada em diacetato **3d**, levando a uma proporção de $\mathbf{3b/3d} \approx 1/2$ sob a influência do dobro de quantidade de anidrido acético (Exp. 5 vs. 4, Tabela 9).

A formação dos monoacetatos (**3b** e **3c**) a partir do epóxido demanda que quantidades estequiométricas de ácido acético estejam disponíveis em solução, como mostrado na Figura 38. Sendo assim, a presença desses monoacetatos não deveria ser detectada em concentrações significativas quando o agente acetilante utilizado fosse somente o anidrido acético. O produto principal advindo da reação estequiométrica entre o anel oxirano e o Ac_2O deveria ser, em tese, o diacetato **3d**. A fim de se investigar o aparecimento de **3b** e **3c**, analisou-se por CG a mistura reacional inicial das reações que utilizaram Ac_2O como agente acetilante, constatando seu respectivo pico e a ausência de um pico que pudesse ser atribuído ao HOAc. No entanto, a partir das análises de CG da primeira alíquota (1 h), a presença de ácido acético pôde ser observada no meio reacional. Levando em conta que o tolueno empregado era anidro e o Ac_2O possuía pureza de 99,5%, a considerável quantidade de HOAc que foi detectada nas soluções reacionais não poderia ser proveniente da reação entre água residual e Ac_2O .

A hipótese levantada para se explicar a produção de ácido acético nesse meio foi a da ocorrência de hidrogenólise do Ac_2O , representada na Figura 39. Supõe-se, portanto, que os átomos de hidrogênio necessários para gerar os monoacetatos originam-se do H_2 presente no gás de síntese. A hidrogenólise de Ac_2O com H_2 é um processo bastante conhecido, geralmente catalisado por metais de transição, como o ródio.^{134–136} Pode-se citar como exemplo a descrição em patente da produção de ácido acético e diacetato de etileno a partir de Ac_2O e H_2 , utilizando um sistema catalítico baseado em $\text{RhCl}_3/\text{PPh}_3$ a 100 °C e ~80 atm da fase gasosa CO/H_2 , ou seja, sob condições semelhantes às frequentemente empregadas na hidroformilação. A formação de diacetato de etileno tem origem na reação entre anidrido acético e acetaldeído.¹³⁷

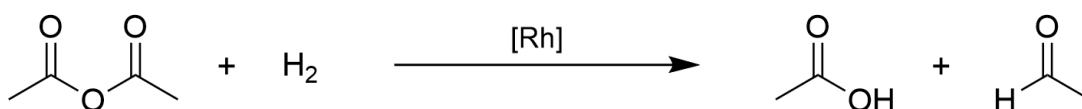


Figura 39. Esquema para a hidrogenólise do anidrido acético.

Com o intuito de confirmar a ocorrência de hidrogenólise do Ac_2O nas condições desse processo “one-pot” e investigar a atuação do ródio, foram realizados dois experimentos na ausência do substrato, sob as mesmas condições do Exp. 4 da Tabela 9, sendo um deles com e o outro sem o precursor catalítico de ródio. Na ausência de Rh, o Ac_2O (1 mol.L^{-1}) permaneceu estável em tolueno por pelo menos 6 horas. Porém, no experimento com $0,25 \text{ mmol.L}^{-1}$ de $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$, aproximadamente 30% do Ac_2O foi convertido em HOAc em 2 horas de reação, como pode ser observado a partir dos cromatogramas apresentados na Figura 40. Dessa forma, influi-se que o HOAc, necessário para gerar os monoacetatos **3b** e **3c** a partir do anel oxirano (Figura 38), é proveniente da reação de hidrogenólise parcial do Ac_2O sob condições de hidroformilação (Figura 39 e Figura 40).

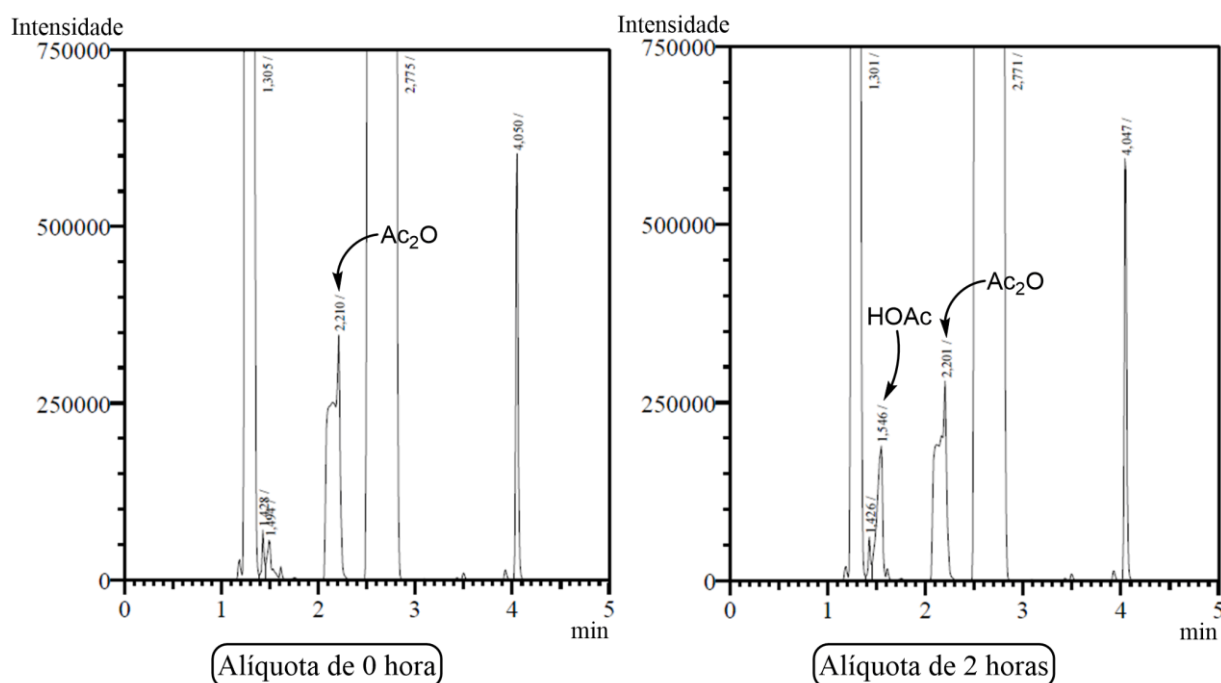


Figura 40. Comparação entre cromatogramas de alíquotas inicial e de 2 horas, com destaque para o aparecimento de pico relacionado ao HOAc. Outros picos importantes se referem, respectivamente, ao solvente de injeção em CG (etanol), ao solvente de reação (tolueno) e ao padrão interno (*p*-xileno). Condições: Ac_2O 1 mol.L^{-1} , $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$ $0,25 \text{ mmol.L}^{-1}$, razão P/Rh = 10 do ligante $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$, 40 atm de CO/H_2 (1:1), 100°C .

Entendendo o papel exercido pelo ácido acético na abertura do anel do epóxido, decidiu-se investigar a possibilidade de seu uso direto como agente acetilante em substituição ao anidrido acético. Utilizando-se 5 equivalentes de HOAc, observou-se uma maior isomerização indesejável do óxido de limoneno, sendo a etapa de hidroformilação menos seletiva em função desse agente acetilante do que de Ac_2O , assim como pode ser observado em 1 hora de reação (Exp. 6 vs. 4, Tabela 9). Enquanto, em 1 hora, eram observados apenas traços, ou nem isso, de derivados do diol nas reações com Ac_2O , o experimento com HOAc

apresentou seletividade conjunta de 4% (Exp. 6 vs. 5 e 4, Tabela 9). Em 48 horas, o Exp. 6 apresentou rendimento/seletividade para derivados do diol de 78%, semelhante ao encontrado para o Exp. 4, com 5 equiv. de Ac_2O (Tabela 9 e Figura 41). A distribuição desses derivados, no entanto, apresentou diferenças de acordo com o agente acetilante. Enquanto, com o Ac_2O , os produtos majoritários foram o monoacetato **3b** e o diacetato **3d**; com o HOAc , a mistura final de produtos foi composta principalmente pelos monoacetatos **3b** e **3c**, com apenas vestígios do diacetato **3d** (Exp. 4 vs. 6, Tabela 9; Figura 41). Dessa forma, é possível afirmar que o HOAc não é um agente acetilante tão eficiente quanto o Ac_2O , nem mesmo para converter o álcool secundário **3c**, que possui hidroxila menos impedida estericamente que **3b**, em diacetato **3d**.

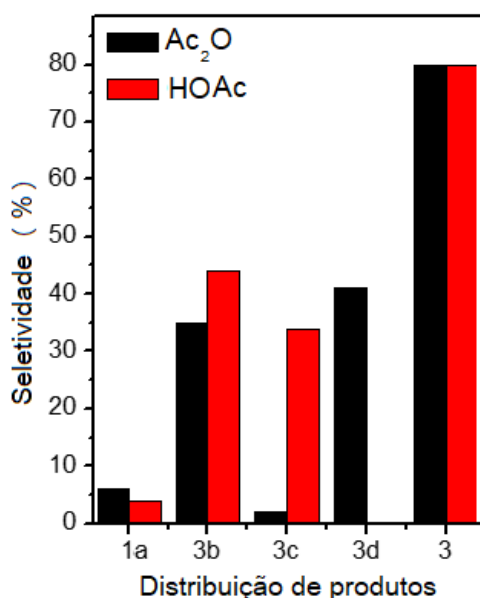


Figura 41. Distribuição de produtos em 48 horas, das reações de hidroformilação/acetilação “one-pot” do óxido de limoneno (**1**) em tolueno: efeito dos agentes acetilantes. Condições: óxido de limoneno $0,20 \text{ mol.L}^{-1}$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ $0,25 \text{ mmol.L}^{-1}$, agente acetilante 1 mol.L^{-1} , razão P/Rh = 10 do ligante (2,4-di-*t*-buPhO) $_3\text{P}$, 40 atm de CO/H_2 (1:1), 100°C .

Tendo em vista que a etapa de clivagem do anel oxirano ocorreu a uma velocidade muito menor quando comparada à etapa de hidroformilação, resolveu-se testar a influência da adição de um catalisador ácido ao sistema com o Ac_2O como agente acetilante. A adição de quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA, 2 mol%) aumentou a velocidade da abertura do anel do epóxido, no entanto, levou à uma significativa diminuição na seletividade para os derivados do diol (Exp. 7 vs. 4, Tabela 9). Pode-se observar que, em 24 horas, o experimento com PTSA possui conversão de 100% tanto para o substrato (**1**) quanto para seu respectivo aldeído (**1a**), o que pressupõe que uma reação de abertura do anel oxirano não estivesse mais ocorrendo no meio reacional; algo que não foi observado na reação com apenas Ac_2O , que em 48 horas ainda tinha disponibilidade em converter o

restante de **1a** presente no meio em derivados do diol (Exp. 7 vs. 4, Tabela 9). A menor seletividade observada no experimento 7 pode ser relacionada ao aumento da isomerização do óxido de limoneno (**1**) e também à formação de produtos com alto ponto de ebulição, não detectáveis por CG, ambos processos impulsionados por PTSA.

Já no sistema com HOAc, a adição de 2 mol% de PTSA levou à formação majoritária do monoacetato **3b**, enquanto **3c** foi formado em baixa concentração e o diacetato **3d** nem foi formado (Exp. 8 vs. 7, Tabela 9). O problema da baixa seletividade para produtos de interesse nessa reação foi ainda mais pronunciado do que na reação de Ac_2O +PTSA, sendo gerados diversos produtos não identificados e com alto ponto de ebulição (indetectáveis por CG). Tais resultados reforçam a tese de que o monoacetato **3b** (OH terciário) seria formado a partir do *trans*-óxido de limoneno e o monoacetato **3c** (OH secundário) a partir do *cis*-óxido de limoneno, como já explicado anteriormente. É sabido que a tendência a sofrer reações de isomerização do isômero *cis* do óxido de limoneno é muito maior do que a do isômero *trans*, devido a razões estéricas e, portanto, o *cis* reage muito mais rápido em condições ácidas. Tal diferença na reatividade dos isômeros já foi até utilizada para desenvolver uma estratégia de resolução cinética dos isômeros *cis* e *trans* do óxido de limoneno.^{86,138,139} Dessa forma, o meio altamente ácido, proporcionado pelo conjunto HOAc+PTSA, acabou favorecendo reações de isomerização indesejáveis do *cis*-óxido de limoneno e do *cis*-aldeído **1a** em relação ao *trans*-óxido de limoneno e ao *trans*-aldeído **1a** (Exp. 8, Tabela 9). Logo, o produto de acetilação majoritário nesse experimento foi o monoacetato **3b**, proveniente dos isômeros *trans*, enquanto que o monoacetato **3c**, proveniente dos isômeros *cis*, foi observado em baixas concentrações. Como previsto, o HOAc não foi tão eficiente como agente acetilante quanto o Ac_2O , já que não possibilitou a acetilação dos monoacetatos a fim de gerar o diacetato **3d** (Exp. 8 vs. 7, Tabela 9).

Solventes verdes, como DMC, DEC e anisol, demonstraram potencial para serem empregados no processo “one-pot” de hidroformilação/acetilação do óxido de limoneno com HOAc, como mostrado na Tabela 10. Os carbonatos DMC e DEC demonstraram um desempenho inferior em termos da seletividade conjunta para os derivados do diol, quando comparados ao tolueno (Exps. 9 e 10 vs. 6, Tabela 10). Tal queda no desempenho está relacionada às maiores taxas de isomerização nesses solventes carbonatos, que podem ser observadas a partir da queda na seletividade para **1a** em 1 hora, além do aumento dos valores para outros, relacionados a esses isômeros de **1a**.

Tabela 10. Hidroformilação/acetilação “one-pot” do óxido de limoneno (**1**) em solventes verdes.^a

Exp.	Agente acetilante (mmol)	Solvente	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)						
					1a	outros ^b	3a	Derivados do diol			
								3b	3c	3d	Total
6	HOAc	Tolueno	1	97	70	23	3	2	2	-	4
	(20)		48	100	4	2	2	44	34	tr.	78
9	HOAc	DMC	1	96	62	29	2	1	1	-	2
	(20)		48	100	13	14	9	30	20	2	52
10	HOAc	DEC	1	97	55	35	2	1	1	-	2
	(20)		48	99	9	15	4	27	24	1	52
11	HOAc	Anisol	1	97	68	23	2	2	4	-	6
	(20)		48	100	5	7	5	40	28	2	70

^a Condições: [óxido de limoneno] = 0,20 mol.L⁻¹, [[Rh(cod)(OMe)]₂] = 0,25 mmol.L⁻¹, ligante – (2,4-di-^tBuPhO)₃P, razão P/Rh = 10, P (CO/H₂; 1:1) = 40 atm, T = 100 °C, tr. – traços. ^b Isômeros de **1** e de **1a**. Conversão (C) e seletividade determinadas por CG com base no consumo do substrato.

O anisol, no entanto, apresentou desempenho próximo ao do tolueno (Exp. 11 vs. 6, Tabela 10), com 70% de rendimento/seletividade conjunta para os derivados do diol em 48 horas. Levando em conta que esse solvente verde possui um alto ranqueamento em atuais guias de seleção de solventes e baixos custo e toxicidade, observa-se a preferência pelo anisol, em razão da sustentabilidade do processo, em vez do tolueno.

4.3.2 Caracterização dos produtos

Todos os produtos descritos a seguir são derivados do aldeído-diol do limoneno (**3a**), descrito na seção 4.2.4. O produto **3b** trata-se de um monoacetato, com um grupo OAc em C² e um OH terciário em C¹. O produto **3c** trata-se de um monoacetato, com um grupo OAc em C¹ e um OH secundário em C². Já o produto **3d** trata-se de um diacetato, com dois grupos OAc, em C¹ e em C². Todos esses produtos, apresentados na Figura 42, são constituídos por uma mistura de ≈1/1 de dois diastereoisômeros, (4R8S) e (4R8R), não separáveis por CG.

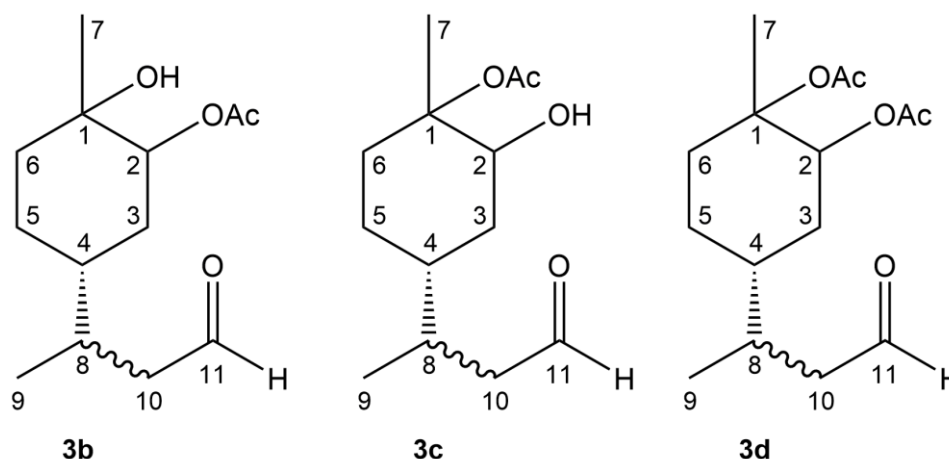


Figura 42. Estrutura numerada dos produtos **3b**, **3c** e **3d**.

Os dados espectroscópicos obtidos pela análise dos acetatos por RMN e CG-EM são os seguintes:

Monoacetato com hidroxila terciária do aldeído 3a (3b):

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,91 e 0,92 (dois dupletos, 3J = 4,0 Hz, 3H; C^9H_3), 1,14 (s, 3H; C^7H_3), 1,35–1,50 (m, 2H; C^5H_2), 1,50–1,75 (m, 5H; C^3H_2 , C^4H e C^6H_2), 1,95–2,05 (m, 1H; C^8H), 2,04 (s, 3H; OCOCH_3), 2,15–2,25 (m, 1H; C^{10}HH), 2,35–2,50 (m, 1H; C^{10}HH), 4,76 (br.s, 1H; C^2H), 9,72 ppm (br. s, 1H; C^{11}HO); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 16,77 e 17,09 (C^9), 21,41 (OCCH_3), 23,17 e 24,43 (C^5), 27,22 (C^7), 28,87 e 29,92 (C^3), 32,06 e 32,12 (C^8), 34,29 e 34,39 (C^6), 35,57 e 35,61 (C^4), 48,43 e 48,60 (C^{10}), 70,06 (C^1), 75,42 e 75,49 (C^2), 170,47 e 170,50 (OCCH_3), 201,07 e 203,10 ppm (C^{11}HO);

EM (70 eV, EI): m/z (%): 182 (1,7) [M^+ - HOAc], 164 (11,2) [M^+ - HOAc - H_2O], 139 (22,5), 138 (26,2), 123 (27,3), 121 (31,4), 112 (25,5), 111 (59,8), 109 (32,6), 108 (20,7), 107 (30,6), 105 (21,9), 97 (30,8), 95 (54,6), 94 (23,1), 93 (61,1), 84 (48,8), 83 (25,3), 81 (35,9), 79 (33,6), 71 (100,0), 69 (61,6), 68 (27,1), 67 (39,7), 58 (20,6), 55 (57,7), 44 (16,2).

Monoacetato com hidroxila secundária do aldeído 3a (3c):

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,85 e 0,86 (dois dupletos, 3J = 8,0 Hz, 3H; C^9H_3), 1,45 (s, 3H; C^7H_3), 1,35–1,75 (m, 7H; C^3H_2 , C^4H , C^5H_2 e C^6H_2), 1,90–2,00 (m, 1H; C^8H), 1,94 (s, 3H; OCOCH_3), 2,10–2,20 (m, 1H; C^{10}HH), 2,35–2,45 (m, 1H; C^{10}HH), 3,98 (br.s, 1H; C^2H), 9,67 ppm (br. s, 1H; C^{11}HO); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 16,93 e 17,17 (C^9), 21,79 (C^7), 22,43 (OCCH_3), 23,49 e 24,60 (C^5), 30,26 e 30,35 (C^3), 31,60 e 32,64 (C^6), 32,02 e 32,05 (C^8), 34,61 e 34,63 (C^4), 48,54 e 48,77 (C^{10}), 70,31 e 70,38 (C^2), 82,99 (C^1), 170,45 (OCCH_3), 203,31 e 203,35 ppm (C^{11}HO).

EM (70 eV, EI): m/z (%): 164 (10,1) [M^+ - HOAc - H_2O], 139 (14,7), 138 (63,9), 123 (22,6), 121 (27,9), 112 (13,7), 111 (57,4), 109 (100,0), 108 (34,1), 107 (41,6), 105 (24,8), 97 (24,7), 95 (50,4), 94 (32,1), 93 (64,8), 84 (15,3), 83 (24,3), 81 (67,2), 79 (47,0), 77 (21,5), 71 (46,5), 69 (46,3), 68 (14,8), 67 (48,2), 55 (78,9), 44 (24,2).

Diacetato do aldeído 3a (3d):

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, Me_4Si): δ = 0,88 e 0,89 (dois dupletos, 3J = 4,0 Hz, 3H; C^9H_3), 1,10–1,20 (m, 1H; C^5HH), 1,38 (s, 3H; C^7H_3), 1,40–1,60 (m, 4H; C^3HH , C^4H , C^5HH e C^6HH), 1,65–1,70 (m, 1H; C^3HH), 1,95–2,00 (m, 1H; C^8H), 1,98 (s, 3H; $OCOCH_3$), 2,04 (s, 3H; $OCOCH_3$), 2,15–2,22 (m, 1H; $C^{10}HH$), 2,30–2,45 (m, 2H; $C^{10}HH$ e C^6HH), 5,11 (br.s, 1H; C^2H), 9,70 e 9,71 ppm (dois tripletos, 3J = 2,0 Hz, 1H; $C^{11}HO$); **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): δ = 16,64 e 16,97 (C^9), 21,24 e 21,25 ($OCCH_3$), 21,81 (C^7), 22,26 ($OCCH_3$), 23,11 e 24,43 (C^5), 28,65 e 28,74 (C^3), 30,67 e 30,77 (C^6), 32,02 e 32,09 (C^8), 35,13 e 35,17 (C^4), 48,36 e 48,55 (C^{10}), 72,45 e 72,53 (C^2), 80,75 (C^1), 169,74 e 169,97 ($OCCH_3$), 202,68 e 202,69 ppm ($C^{11}HO$).

EM (70 eV, EI): m/z (%): 224 (0,6) [M^+ - HOAc], 182 (100,0) [M^+ - Ac_2O], 164 (57,5) [M^+ - Ac_2O - H_2O], 138 (60,5), 131 (23,6), 123 (16,7), 121 (52,5), 120 (65,4), 119 (25,9), 111 (43,0), 109 (99,3), 108 (57,0), 107 (29,0), 106 (24,4), 105 (72,3), 97 (19,6), 95 (34,6), 94 (31,6), 93 (75,7), 92 (13,7), 91 (31,1), 84 (20,0), 81 (26,9), 79 (27,6), 77 (18,1), 71 (38,0), 69 (30,6), 67 (22,2), 55 (30,3), 44 (10,2).

Os espectros de massas e de ressonância magnética nuclear relativos a esses produtos podem ser consultados em Apêndices.

5 CONCLUSÕES

Neste trabalho, foi realizado um estudo da hidroformilação do óxido de limoneno catalisada por complexos de ródio como uma reação base, sendo realizada em conjunto com outras reações em sistemas “one-pot” e como reação individual. Tais processos originaram aldeídos variados, tanto o aldeído gerado diretamente a partir do óxido de limoneno, com sua estrutura e anel oxirano preservados; quanto os aldeídos gerados a partir de compostos oriundos da ruptura do anel do epóxido. A reação de hidroformilação apresentou alta regioseletividade, resultando apenas em aldeídos terminais, que possuem potencial para serem empregados como componentes em indústrias de fármacos e fragrâncias.

O anel oxirano presente na estrutura do óxido de limoneno faz com que esse substrato seja extremamente sensível a rearranjos isoméricos com abertura desse anel, sobretudo sob condições ácidas. Tais rearranjos podem resultar em uma série de produtos, tornando desafiador o desenvolvimento de um processo com alta seletividade para um isômero específico.

Na hidroformilação “solo”, os sistemas catalíticos de ródio não promovidos por ligantes fosforados favoreceram a isomerização do óxido de limoneno em, principalmente, dihidrocarvona. Na presença de PPh_3 , a isomerização era inibida à medida em que a razão P/Rh aumentava, ao mesmo tempo em que a velocidade da reação diminuía. A substituição da fosfina pelo fosfito dissustituído com a razão P/Rh apropriada ocasionou um aumento na velocidade da reação, mantendo altas seletividades ($\geq 85\%$) para o aldeído majoritário, formado a partir da ligação dupla terminal do substrato. As reações nos solventes verdes DMC e etanol demonstraram bom desempenho, sendo comparáveis ao desempenho em tolueno, em termos de velocidade e seletividade; enquanto as reações em DEC e anisol apresentaram desempenho ligeiramente inferior. Não foi detectada, nas reações em etanol, a formação de acetais, que poderiam surgir a partir da interação entre etanol e aldeídos.

Foi desenvolvido um processo “one-pot” envolvendo também a reação de isomerização do óxido de limoneno catalisada por HPW/SiO_2 que, com quantidade apropriada desse catalisador de HPA, ocorreu com velocidade significativamente maior do que a reação de hidroformilação. Os principais produtos desse processo foram três aldeídos, sendo o majoritário o aldeído originado pela dihidrocarvona, que chegou a ser obtido com 70% de seletividade em reação com DMC como solvente. Os carbonatos DMC e DEC se destacaram entre os solventes verdes empregados nesse processo “one-pot”, apresentando seletividade conjunta para os aldeídos superior a 90%, com desempenho também superior ao do tolueno, em que se demonstrava a ocorrência de significativa perda de massa.

Também foi desenvolvido um processo “one-pot” envolvendo, além da hidroformilação do óxido de limoneno, a reação de clivagem/acetilação do anel oxirano, que ocorreu à uma velocidade consideravelmente menor em relação à da hidroformilação, nas condições utilizadas. Foram obtidos como produtos principais três compostos polifuncionalizados contendo tanto um grupo aldeído quanto grupos acetóxi em sua estrutura, derivados do correspondente diol. A proporção entre esses produtos dependeu do tempo de reação e do agente acetilante empregado, podendo ser esse tanto o anidrido acético quanto o ácido acético, sendo o anidrido um agente acetilante mais eficiente. Foi confirmado que, nas condições de hidroformilação, ocorre a hidrogenólise parcial do Ac_2O catalisada pelo ródio, gerando HOAc , o que esclareceu a formação dos monoacetatos, que necessita de quantidades estequiométricas de ácido acético. A hidrogenólise tem potencial para ser investigada mais a fundo em trabalhos futuros e aplicada em outros processos “one-pot”. Foi verificada a correlação entre a geometria do isômero do óxido de limoneno de partida e o tipo do monoacetato formado, abrindo assim a possibilidade da síntese individual de cada um dos monoacetatos partindo de apenas um dos isômeros desse substrato. Foi possível obter seletividade conjunta para os derivados do diol de cerca de 80% e demonstrar que solventes verdes como anisol, DMC e DEC são boas alternativas para substituir o convencional tolueno.

Os processos “one-pot” desenvolvidos nesse trabalho possibilitaram realizar funcionalizações da molécula do óxido de limoneno, um substrato biorrenovável, paralelamente em sítios distintos, de forma a ser observada a formação majoritária de produtos supostamente inéditos. Tais processos permitem a síntese de novos produtos com múltiplas funcionalidades e novas características olfativas, que são potencialmente aplicáveis nas indústrias farmacêutica e cosmética. Vale ressaltar que, por possuir cheiro agradável, a mistura de aldeídos obtidos nesse trabalho pode ser utilizada em formulações de cosméticos e perfumes diretamente, sem a separação dos componentes individuais, podendo também ser utilizada para intensificar os aromas de uma fragrância.

REFERÊNCIAS

1. Bernardo-Gusmão, K., Pergher, S. B. C. & dos Santos, E. N. Um panorama da Catálise no Brasil nos últimos 40 anos. *Quim. Nova* **40**, 650–655 (2017).
2. van Leeuwen, P. W. N. M. *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*. (Kluwer Academic Publishers, 2004).
3. Shriver, D. F. & Atkins, P. W. *Química Inorgânica*. (Bookman, 2008).
4. Behr, A. & Neubert, P. *Applied Homogeneous Catalysis*. (Wiley-VCH, 2012).
5. Dupont, J. Economia de Átomos, Engenharia Molecular e Catálise Organometálica Bifásica: Conceitos Moleculares para Tecnologias Limpas. *Quim. Nova* **23**, 825–831 (2000).
6. Monteiro, J. L. F. & Veloso, C. O. Catalytic Conversion of Terpenes into Fine Chemicals. *Top. Catal.* **27**, 169–180 (2004).
7. Anastas, P. T., Kirchhoff, M. M. & Williamson, T. C. Catalysis as a foundational pillar of green chemistry. *Appl. Catal. A Gen.* **221**, 3–13 (2001).
8. Anastas, P. T. & Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. (Oxford University Press, 1998).
9. Sheldon, R. A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 1437–1451 (2012).
10. Trost, B. M. The Atom Economy - A search for synthetic efficiency. *Science* (80-.). **254**, 1471–1477 (1991).
11. Trost, B. M. Atom Economy - A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **34**, 259–281 (1995).
12. Sheldon, R. A. Catalysis: The key to waste minimization. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **68**, 381–388 (1997).
13. Dunn, P. J. The importance of Green Chemistry in Process Research and Development. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 1452–1461 (2012).
14. Jiménez-González, C., Curzons, A. D., Constable, D. J. C. & Cunningham, V. L. Cradle-to-gate life cycle inventory and assessment of pharmaceutical compounds. *Int. J. Life Cycle Assess.* **9**, 114–121 (2004).
15. Prat, D. *et al.* CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **18**, 288–296 (2016).
16. Alder, C. M. *et al.* Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chem.* **18**, 3879–3890 (2016).

17. Lindström, U. M. *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*. (Blackwell, 2007).
18. Baricelli, P. J. *et al.* Rhodium catalyzed aqueous biphasic hydroformylation of naturally occurring allylbenzenes in the presence of water-soluble phosphorus ligands. *Appl. Catal. A Gen.* **490**, 163–169 (2015).
19. Vieira, C. G. *et al.* Synthesis of fragrance compounds from renewable resources: the aqueous biphasic hydroformylation of acyclic terpenes. *Catal. Sci. Technol.* **5**, 960–966 (2015).
20. Leitner, W. Supercritical Carbon Dioxide as a Green Reaction Medium for Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **35**, 746–756 (2002).
21. Licence, P., Ke, J., Sokolova, M., Ross, S. K. & Poliakoff, M. Chemical reactions in supercritical carbon dioxide: from laboratory to commercial plant. *Green Chem.* **5**, 99–104 (2003).
22. Cole-Hamilton, D. J. Asymmetric Catalytic Synthesis of Organic Compounds using Metal Complexes in Supercritical Fluids. *Adv. Synth. Catal.* **348**, 1341–1351 (2006).
23. Sheldon, R. A. Catalytic reactions in ionic liquids. *Chem. Commun.* 2399–2407 (2001).
24. Pârvulescu, V. I. & Hardacre, C. Catalysis in Ionic Liquids. *Chem. Rev.* **107**, 2615–2665 (2007).
25. Muldoon, M. J. Modern multiphase catalysis: new developments in the separation of homogeneous catalysts. *Dalt. Trans.* **39**, 337–348 (2010).
26. Cybulski, A., Sharma, M. M., Sheldon, R. A. & Moulijn, J. A. *Fine Chemicals Manufacture: Technology and Engineering*. (Elsevier Science, 2001).
27. Ciriminna, R. & Pagliaro, M. Green Chemistry in the Fine Chemicals and Pharmaceutical Industries. *Org. Process Res. Dev.* **17**, 1479–1484 (2013).
28. *O Desempenho da Indústria Química Brasileira em 2019*. (ABIQUIM e associações dos segmentos específicos, 2019).
29. Wongtschowski, P. Análise da situação da indústria brasileira. in *ABIFINA 30 anos: uma História pelo Desenvolvimento Nacional* (ed. Comissão ABIFINA) (Walprint Gráfica e Editora, 2016).
30. Gershenzon, J. & Dudareva, N. The function of terpene natural products in the natural world. *Nat. Chem. Biol.* **3**, 408–414 (2007).
31. Bicas, J. L., Dionísio, A. P. & Pastore, G. M. Bio-oxidation of Terpenes : An Approach for the Flavor Industry. *Chem. Rev.* **109**, 4518–4531 (2009).
32. Breitmaier, E. *Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*. (Wiley-VCH, 2006).

33. Kirk-Othmer. *Encyclopedia of Chemical Technology*, v. 22. (Wiley, 1983).
34. Burdock, G. A. *Fenaroli's handbook of flavor ingredients*. (CRC Press, 2010).
35. Bauer, K., Garbe, D. & Surburg, H. *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*. (Wiley-VCH, 2001).
36. Swift, K. A. D. Catalytic Transformations of the Major Terpene Feedstocks. *Top. Catal.* **27**, 143–155 (2004).
37. Fogg, D. E. & Dos Santos, E. N. Tandem catalysis: A taxonomy and illustrative review. *Coord. Chem. Rev.* **248**, 2365–2379 (2004).
38. Bruggink, A., Schoevaart, R. & Kieboom, T. Concepts of nature in organic synthesis: Cascade catalysis and multistep conversions in concert. *Org. Process Res. Dev.* **7**, 622–640 (2003).
39. Nicolaou, K. C., Edmonds, D. J. & Bulger, P. G. Cascade reactions in total synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **45**, 7134–7186 (2006).
40. Robinson, R. LXIII.—A synthesis of tropinone. *J. Chem. Soc., Trans.* 762–768 (1917).
41. Medley, J. W. & Movassaghi, M. Robinson's landmark synthesis of tropinone. *Chem. Commun.* **49**, 10775–10777 (2013).
42. Horváth, I. T. & Anastas, P. T. Innovations and Green Chemistry. *Chem. Rev.* **107**, 2169–2173 (2007).
43. Behr, A., Vorholt, A. J., Ostrowski, K. A. & Seidensticker, T. Towards resource efficient chemistry: Tandem reactions with renewables. *Green Chem.* **16**, 982–1006 (2014).
44. Brown, L. *The New Shorter Oxford English Dictionary*. (Clarendon Press, 1993).
45. Hesse, D. Introduction to Selected Multicomponent and Multifunctional Catalysts. in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, v. 2 (eds. Cornils, B. & Herrmann, W. A.) 762–773 (Wiley, 2002).
46. Motherwell, W. B. Curiosity and simplicity in the invention and discovery of new metal-mediated reactions for organic synthesis. *Pure Appl. Chem.* **74**, 135–142 (2002).
47. Börner, A. & Franke, R. *Hydroformylation: Fundamentals, Processes, and Applications in Organic Synthesis*. (Wiley-VCH, 2016).
48. van Leeuwen, P. W. N. M. & Claver, C. *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*. (Kluwer, 2000).
49. Cornils, B. & Herrmann, W. A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. (Wiley-VCH, 1996).
50. Cornils, B., Herrmann, W. A. & Rasch, M. Otto Roelen, Pioneer in Industrial Homogeneous Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **33**, 2144–2163 (1994).

51. Frey, G. D. 75 Years of oxo synthesis – The success story of a discovery at the OXEA Site Ruhrchemie. *J. Organomet. Chem.* **754**, 5–7 (2013).
52. Pospech, J., Fleischer, I., Franke, R., Buchholz, S. & Beller, M. Alternative Metals for Homogeneous Catalyzed Hydroformylation Reactions. *Angew. Chemie Int. Ed.* **52**, 2852–2872 (2013).
53. Patai, S. *The Chemistry of the Carbonyl Group*. (Wiley, 1970).
54. Gusevskaya, E. V., Jiménez-Pinto, J. & Börner, A. Hydroformylation in the Realm of Scents. *ChemCatChem* **6**, 382–411 (2014).
55. Schmidt, A. M. & Eilbracht, P. New Synthetic Applications of Tandem Reactions under Hydroformylation Conditions. in *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals* (eds. Beller, M. & Bolm, C.) (Wiley, 2004).
56. Ritter, S. K. Hydroformylation's Diamond Jubilee. *Chemical & Engineering News* 38–40 (2013).
57. Kamer, P. C. J. & Reek, J. N. H. Rhodium phosphite catalysts. in *Rhodium catalyzed hydroformylation* (eds. van Leeuwen, P. W. N. M. & Claver, C.) 35–59 (Kluwer Academic Publishers, 2002).
58. Evans, D., Osborn, J. A. & Wilkinson, G. Hydroformylation of alkenes by use of rhodium complex catalysts. *J. Chem. Soc. A Inorganic, Phys. Theor.* 3133–3142 (1968).
59. van Leeuwen, P. W. N. M. & Roobeek, C. F. Hydroformylation of less reactive olefins with modified rhodium catalysts. *J. Organomet. Chem.* **258**, 343–350 (1983).
60. Pruchnik, F. P. *Organometallic Chemistry of Transition Elements*. (Plenum Press, 1990).
61. Gillespie, J. A., Zuidema, E., van Leeuwen, P. W. N. M. & Kamer, P. C. J. Phosphorus Ligand Effects in Homogeneous Catalysis and Rational Catalyst Design. in *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis* (eds. van Leeuwen, P. W. N. M. & Kamer, P. C. J.) 1–26 (Wiley, 2012).
62. Tolman, C. A. Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis. *Chem. Rev.* **77**, 313–348 (1977).
63. Uson, R., Oro, L. A., Cabeza, J. A., Bryndza, H. E. & Stepro, M. P. Dinuclear Methoxy, Cyclooctadiene, and Barrelene Complexes of Rhodium(I) and Iridium(I). in *Inorganic Syntheses*, v. 23 (ed. Kirschner, S.) 126–130 (John Wiley & Sons, 1985).
64. Giordano, G., Crabtree, R. H., Heintz, R. M., Forster, D. & Morris, D. E. Di- μ -Chloro-Bis(η^4 -1,5-Cyclooctadiene)-Dirhodium(I). in *Inorganic Syntheses: Reagents for Transition Metal Complex and Organometallic Syntheses*, v. 28 (ed. Angelici, R. J.) 88–90 (John Wiley & Sons, 1990).

65. Bhaduri, S. & Mukesh, D. Hydroformylation. in *Homogeneous Catalysis: Mechanisms and Industrial Applications* 85–103 (John Wiley & Sons, 2000).
66. Beller, M., Seayad, J., Tillack, A. & Jiao, H. Catalytic Markovnikov and anti-Markovnikov Functionalization of Alkenes and Alkynes: Recent Developments and Trends. *Angew. Chemie Int. Ed.* **43**, 3368–3398 (2004).
67. Clark, J. H. Catalysis for green chemistry. *Pure Appl. Chem.* **73**, 103–111 (2001).
68. Kozhevnikov, I. V. *Catalysts For Fine Chemical Synthesis, Catalysis by Polyoxometalates*, v. 2. (John Wiley & Sons, 2002).
69. Miranda, M. A. & Garcia, H. Rearrangements. in *The Chemistry of Acid Derivatives*, v. 2 (ed. Patai, S.) (John Wiley & Sons, 1992).
70. Hattori, H. & Ono, Y. *Solid Acid Catalysis: From Fundamentals to Applications*. (Jenny Stanford Publishing, 2015).
71. Kozhevnikov, I. V. Catalysis by heteropoly acids and multicomponent polyoxometalates in liquid-phase reactions. *Chem. Rev.* **98**, 171–198 (1998).
72. Pope, M. T. *Heteropoly and Isopoly Oxometalates*. (Springer-Verlag, 1983).
73. Pope, M. T. & Müller, A. Polyoxometalate Chemistry: An Old Field with New Dimensions in Several Disciplines. *Angew. Chemie Int. Ed.* **30**, 34–48 (1991).
74. Keggin, J. F. Structure of the Molecule of 12-Phosphotungstic Acid. *Nature* **131**, 908–909 (1933).
75. Timofeeva, M. N. Acid catalysis by heteropoly acids. *Appl. Catal. A Gen.* **256**, 19–35 (2003).
76. Lee, K.-Y. & Misono, M. Heteropoly Compounds. in *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, v. 1 (eds. Ertl, G., Knözinger, H., Schüth, F. & Weitkamp, J.) 318–341 (Wiley-VCH, 2008).
77. Okuhara, T., Mizuno, N. & Misono, M. Catalysis by heteropoly compounds—recent developments. *Appl. Catal. A Gen.* **222**, 63–77 (2001).
78. Robles-Dutenhefner, P. A., da Silva, K. A., Siddiqui, M. R. H., Kozhevnikov, I. V. & Gusevskaya, E. V. Hydration and acetoxylation of monoterpenes catalyzed by heteropoly acid. *J. Mol. Catal. A Chem.* **175**, 33–42 (2001).
79. da Silva, K. A., Kozhevnikov, I. V. & Gusevskaya, E. V. Hydration and acetoxylation of camphene catalyzed by heteropoly acid. *J. Mol. Catal. A Chem.* **192**, 129–134 (2003).
80. Shikata, S., Okuhara, T. & Misono, M. Catalysis by heteropoly compounds. Part XXVI. Gas phase synthesis of methyl tert-butyl ether over heteropolyacids. *J. Mol. Catal. A Chem.* **100**, 49–59 (1995).

81. Lim, S. S., Park, G. I., Song, I. K. & Lee, W. Y. Heteropolyacid (HPA)-polymer composite films as catalytic materials for heterogeneous reactions. *J. Mol. Catal. A Chem.* **182**, 175–183 (2002).
82. Kaur, J., Griffin, K., Harrison, B. & Kozhevnikov, I. V. Friedel-Crafts acylation catalysed by heteropoly acids. *J. Catal.* **208**, 448–455 (2002).
83. Kozhevnikova, E. F., Derouane, E. G. & Kozhevnikov, I. V. Heteropoly acid as a novel efficient catalyst for Fries rearrangement. *Chem. Commun.* 1178–1179 (2002).
84. Kozhevnikova, E. F., Quartararo, J. & Kozhevnikov, I. V. Fries rearrangement of aryl esters catalysed by heteropoly acid. *Appl. Catal. A Gen.* **245**, 69–78 (2003).
85. Costa, V. V., da Silva Rocha, K. A., Kozhevnikov, I. V., Kozhevnikova, E. F. & Gusevskaya, E. V. Heteropoly acid catalysts for the synthesis of fragrance compounds from biorenewables: Isomerization of limonene oxide. *Catal. Sci. Technol.* **3**, 244–250 (2013).
86. Cotta, R. F. *et al.* Heteropoly acid catalysis for the isomerization of biomass-derived limonene oxide and kinetic separation of the trans-isomer in green solvents. *Appl. Catal. A Gen.* **584**, 117173 (2019).
87. da Silva Rocha, K. A., Kozhevnikov, I. V. & Gusevskaya, E. V. Isomerisation of α -pinene oxide over silica supported heteropoly acid H₃PW₁₂O₄₀. *Appl. Catal. A Gen.* **294**, 106–110 (2005).
88. de Meireles, A. L. P., da Silva Rocha, K. A., Kozhevnikova, E. F., Kozhevnikov, I. V. & Gusevskaya, E. V. Heteropoly acid catalysts for the valorization of biorenewables: Isomerization of caryophyllene oxide in green solvents. *Mol. Catal.* **458**, 213–222 (2018).
89. Pawda, A., Pearson, W. H., Lian, B. W. & Bergmeier, S. C. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. (Pergamon Press, 1996).
90. Li, A.-H., Dai, L.-X. & Aggarwal, V. K. Asymmetric ylide reactions: Epoxidation, cyclopropanation, aziridination, olefination, and rearrangement. *Chem. Rev.* **97**, 2341–2372 (1997).
91. Greene, T. W. & Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. (John Wiley & Sons, 1999).
92. Zeynizadeh, B. & Sadighnia, L. One-pot catalytic conversion of epoxides to 1,2-diacetates with hydride transferring agents in acetic anhydride. *Synth. Commun.* **41**, 637–644 (2011).
93. Evans, R. M., Fraser, J. B. & Owen, L. N. Dithiols, part III. Derivatives of polyhydric alcohols. *J. Chem. Soc.* 248–255 (1949).

94. Azizi, N., Mirmashhori, B. & Saidi, M. R. Lithium perchlorate-promoted highly regioselective ring opening of epoxides under solvent-free conditions. *Catal. Commun.* **8**, 2198–2203 (2007).
95. Ali, S. & Bittman, R. Facile diacylation of glycidyl tosylate: Chiral synthesis of symmetric-chain glycerophospholipids. *J. Org. Chem.* **53**, 5547–5549 (1988).
96. Ramesh, P., Niranjana Reddy, V. L., Venugopal, D., Subrahmanyam, M. & Venkateswarlu, Y. Zeolite-catalyzed ring opening of epoxides to acetylated diols with acetic anhydride. *Synth. Commun.* **31**, 2599–2604 (2001).
97. Fan, R. H. & Hou, X. L. Tributylphosphine-catalyzed ring-opening reaction of epoxides and aziridines with acetic anhydride. *Tetrahedron Lett.* **44**, 4411–4413 (2003).
98. Das, B., Reddy, V. S. & Tehseen, F. A mild, rapid and highly regioselective ring-opening of epoxides and aziridines with acetic anhydride under solvent-free conditions using ammonium-12-molybdophosphate. *Tetrahedron Lett.* **47**, 6865–6868 (2006).
99. Zeynizadeh, B. & Sadighnia, L. A green protocol for catalytic conversion of epoxides to 1,2-diacetoxy esters with phosphomolybdic acid alone or its supported on silica gel. *Bull. Korean Chem. Soc.* **31**, 2644–2648 (2010).
100. Kozhevnikov, I. V., Sinnema, A., Van Der Weerd, A. J. A. & Van Bekkum, H. Hydration and acetoxylation of dihydromyrcene catalyzed by heteropoly acid. *J. Mol. Catal. A Chem.* **120**, 63–70 (1997).
101. Kozhevnikova, E. F. & Kozhevnikov, I. V. A calorimetric study of the acidity of bulk and silica-supported heteropoly acid H₃PW₁₂O₄₀. *J. Catal.* **224**, 164–169 (2004).
102. Wishart, D. S. *et al.* HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic Acids Res.* **46(D1)**, D608–D617 (2018).
103. de Almeida, A. A. C., Costa, J. P., de Carvalho, R. B. F., de Sousa, D. P. & de Freitas, R. M. Evaluation of acute toxicity of a natural compound (+)-limonene epoxide and its anxiolytic-like action. *Brain Res.* **1448**, 56–62 (2012).
104. Barros, H. J. V., da Silva, J. G., Guimarães, C. C., dos Santos, E. N. & Gusevskaya, E. V. Hydroformylation of Monoterpenic Polyenes: Effect of the Conjugation of Double Bonds on Reactivity. *Organometallics* **27**, 4523–4531 (2008).
105. Vieira, C. G., da Silva, J. G., Penna, C. A. A., dos Santos, E. N. & Gusevskaya, E. V. Tandem hydroformylation-acetalization of para-menthenic terpenes under non-acidic conditions. *Appl. Catal. A Gen.* **380**, 125–132 (2010).

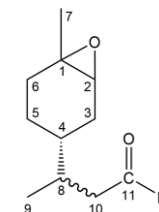
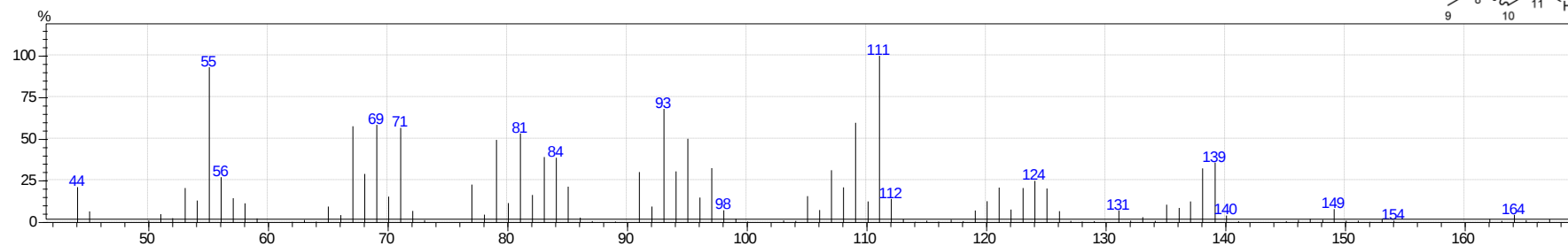
106. Vieira, C. G., de Freitas, M. C., dos Santos, E. N. & Gusevskaya, E. V. Synthesis of Fragrance Ingredients by Tandem Hydroformylation-Cyclization of Limonene Catalyzed by Rhodium Complexes and Pyridinium p -Toluenesulphonate. *ChemCatChem* **4**, 795–801 (2012).
107. Faria, A. de C. *et al.* Hydroformylation of recalcitrating biorenewable compounds containing trisubstituted double bonds. *Appl. Catal. A Gen.* **591**, 117406 (2020).
108. da Silva, J. G., Vieira, C. G., dos Santos, E. N. & Gusevskaya, E. V. Hydroformylation of endocyclic double bonds in para-menthenic terpenes under mild conditions. *Appl. Catal. A Gen.* **365**, 231–236 (2009).
109. da Silva, J. G., Barros, H. J. V., dos Santos, E. N. & Gusevskaya, E. V. Rhodium catalyzed hydroformylation of linalool. *Appl. Catal. A Gen.* **309**, 169–176 (2006).
110. Vieira, C. G., dos Santos, E. N. & Gusevskaya, E. V. Synthesis of fragrance compounds from acyclic monoterpenes: Rhodium catalyzed hydroformylation and tandem hydroformylation/acetalization of linalool and β -citronellene. *Appl. Catal. A Gen.* **466**, 208–215 (2013).
111. Faria, A. de C., Oliveira, K. C. B., Monteiro, A. C., dos Santos, E. N. & Gusevskaya, E. V. New scents using eco-friendly solvents: Oxo synthesis of aldehydes from caryophyllane sesquiterpenes. *Catal. Today* **344**, 24–31 (2020).
112. Gray, R. T. & De Jong, A. J. Cyclohexane Derivatives (US Patent 4,352,937). (1982).
113. van Leeuwen, P. W. N. M., Casey, C. P. & Whiteker, G. T. Phosphine as ligands. in *Rhodium catalyzed hydroformylation* (eds. van Leeuwen, P. W. N. M. & Claver, C.) 63–105 (Kluwer Academic Publishers, 2002).
114. van Rensburg, J. M. J., Muller, A. & Roodt, A. Carbon-yl(8-hydroxyquinolinato)[tris-(2,4-di-tert-butylphenyl)phosphite]rhodium(I) acetone hemisolvate. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **62**, m2978–m2980 (2006).
115. Kerton, F. M. *Alternative Solvents for Green Chemistry*. (RSC Publishing, 2009).
116. Balat, M. & Balat, H. Recent trends in global production and utilization of bio-ethanol fuel. *Appl. Energy* **86**, 2273–2282 (2009).
117. Diebolt, O., Cruzeuil, C., Müller, C. & Vogt, D. Formation of Acetals under Rhodium-Catalyzed Hydroformylation Conditions in Alcohols. *Adv. Synth. Catal.* **354**, 670–677 (2012).
118. de Freitas, M. C., Vieira, C. G., dos Santos, E. N. & Gusevskaya, E. V. Synthesis of Fragrance Compounds from Biorenewables: Tandem Hydroformylation–Acetalization of Bicyclic Monoterpenes. *ChemCatChem* **5**, 1884–1890 (2013).

119. Delolo, F. G., dos Santos, E. N. & Gusevskaya, E. V. Anisole: a further step to sustainable hydroformylation. *Green Chem.* **21**, 1091–1098 (2019).
120. Leiva, K. *et al.* Conversion of guaiacol over supported ReOx catalysts: Support and metal loading effect. *Catal. Today* **296**, 228–238 (2017).
121. Gillet, S. *et al.* Lignin transformations for high value applications: towards targeted modifications using green chemistry. *Green Chem.* **19**, 4200–4233 (2017).
122. Bernt, C. M. *et al.* Mapping reactivities of aromatic models with a lignin disassembly catalyst. Steps toward controlling product selectivity. *Catal. Sci. Technol.* **6**, 2984–2994 (2016).
123. Schäffner, B., Schäffner, F., Verevkin, S. P. & Börner, A. Organic Carbonates as Solvents in Synthesis and Catalysis. *Chem. Rev.* **110**, 4554–4581 (2010).
124. Tundo, P. & Selva, M. The Chemistry of Dimethyl Carbonate. *Acc. Chem. Res.* **35**, 706–716 (2002).
125. Oliveira, K. C. B., de Camargo Faria, A., Monteiro, A. C., dos Santos, E. N. & Gusevskaya, E. V. Aggregating an olfactory group on the naturally occurring β -caryophyllene by hydroformylation. *Appl. Catal. A Gen.* **523**, (2016).
126. Gusevskaya, E. V. Reactions of terpenes catalyzed by heteropoly compounds: Valorization of biorenewables. *ChemCatChem* **6**, 1506–1515 (2014).
127. Sandu, D. Aldehydes In Perfumery + It's Chemistry Baby Draw. *ÇaFleureBon* (2019). Disponível em: <https://www.cafleurebon.com/aldehydes-in-perfumery-its-chemistry-baby-draw/>. (Acessado em: 23 de Julho de 2020)
128. Fahlbusch, K. G. *et al.* *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. (2003).
129. Delolo, F. G., Vieira, G. M., Villarreal, J. A. A., dos Santos, E. N. & Gusevskaya, E. V. One-pot hydroformylation/O-acylation of propenylbenzenes for the synthesis of polyfunctionalized fragrances. *Catal. Today* (2020).
130. Fürst, A. & Plattner, P. A. Über Steroide und Sexualhormone. 160. Mitteilung. 2 α , 3 α - und 2 β , 3 β -Oxido-cholestone; Konfiguration der 2-Oxy-cholestone. *Helv. Chim. Acta* **32**, 275–283 (1949).
131. Leffingwell, J. C. & Royals, E. E. Conformational effects in the opening of cis/trans 1,4-dialkyl substituted 1,2-cyclohexene epoxides with acetic acid. *Tetrahedron Lett.* **43**, 3829–3837 (1965).
132. Royals, E. E. & Leffingwell, J. C. Reactions of the Limonene 1,2-Oxides. I. The Stereospecific Reactions of the (+)-cis- and (+)-trans-Limonene 1,2-Oxides. *J. Org. Chem.* **31**, 1937–1944 (1966).

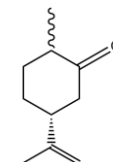
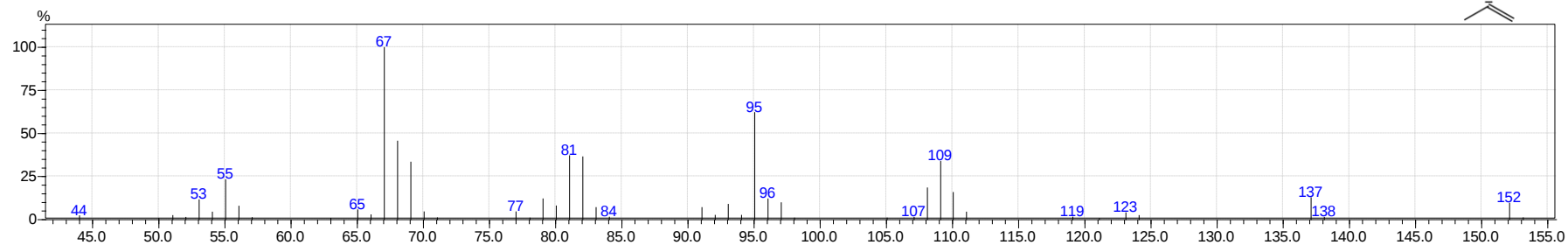
133. Chrisman, W. *et al.* A simple and convenient synthesis of β -amino alcohol chiral auxiliaries based on limonene oxide. *Tetrahedron Lett.* **42**, 5805–5807 (2001).
134. Dub, P. A. & Ikariya, T. Catalytic Reductive Transformations of Carboxylic and Carbonic Acid Derivatives Using Molecular Hydrogen. *ACS Catal.* **2**, 1718–1741 (2012).
135. Nakamura, S. & Tamura, M. Acetaldehyde (EP Patent 40414). (1981).
136. Shima, Y., Motoi, T. & Nakamura, K. Preparation of acetaldehyde and acetic acid from acetic anhydride and hydrogen (JP Patent 10120605). (1998).
137. Fenton, D. M. Reduction of Anhydrides (US Patent 3,579,566). (1971).
138. Ravasio, N., Zaccheria, F., Guidotti, M. & Psaro, R. Mono- and Bifunctional Heterogeneous Catalytic Transformation of Terpenes and Terpenoids. *Top. Catal.* **27**, 157–168 (2004).
139. Blair, M. *et al.* Facile Methods for the Separation of the cis- and trans-Diastereomers of Limonene 1,2-Oxide and Convenient Routes to Diequatorial and Diaxial 1,2-Diols. *Synthesis (Stuttg.)* **10**, 1523–1527 (2007).

APÊNDICES – ESPECTROS DE MASSAS E DE RMN

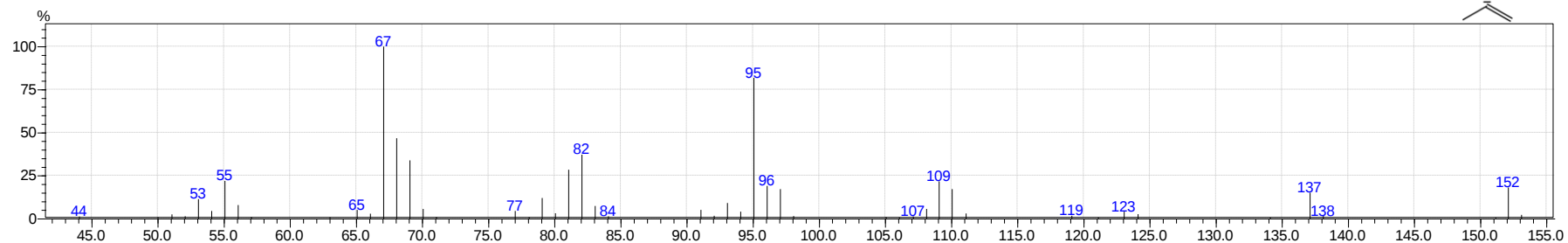
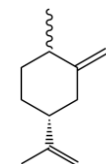
EM - Produto 1a:



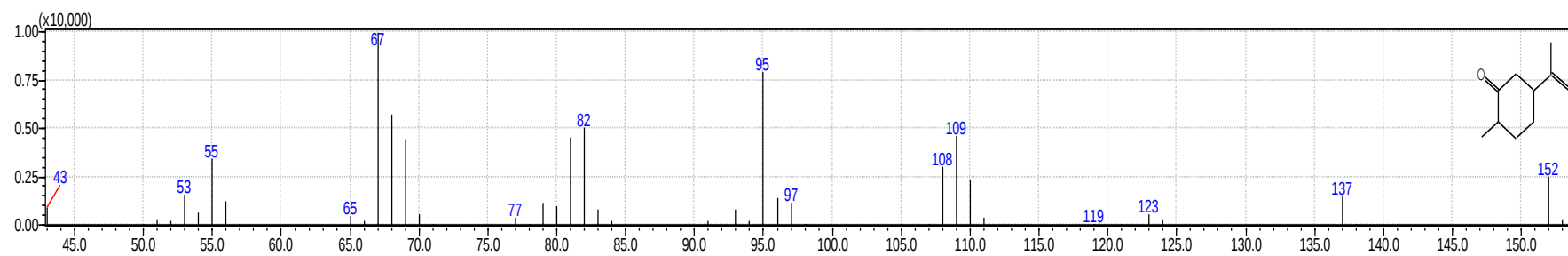
EM - Produto 2 (menor tempo de retenção):



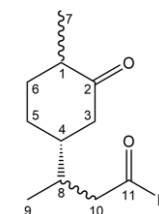
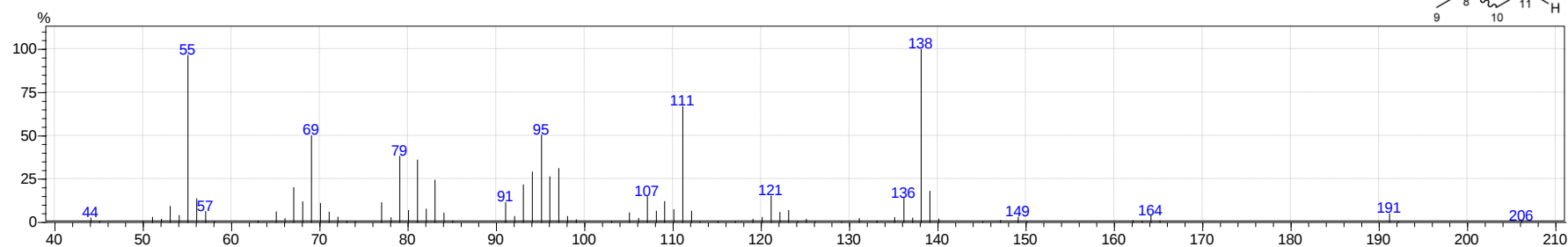
EM - Produto 2 (maior tempo de retenção):



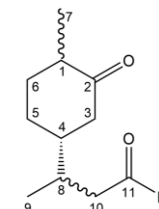
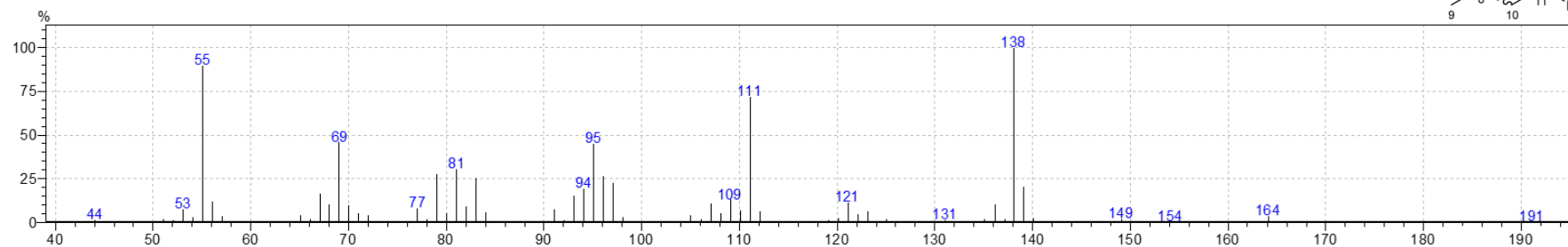
Espectro de massas de maior similaridade para os produtos 2 na biblioteca de espectros:



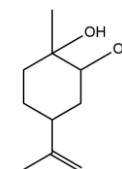
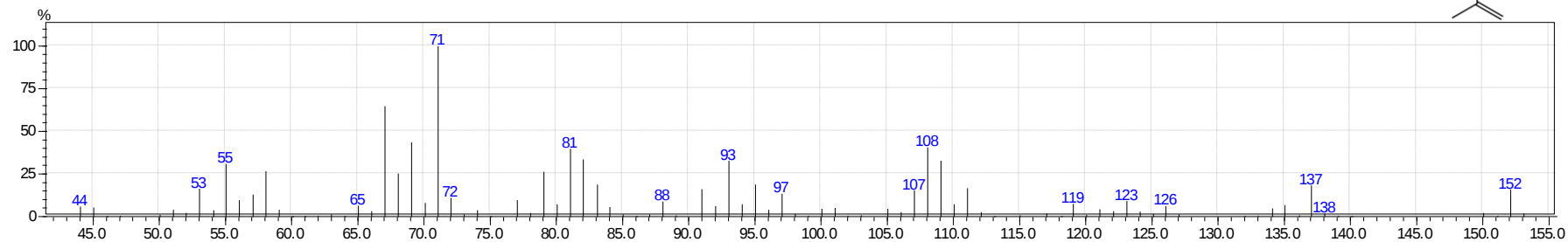
EM - Produto **2a** (menor tempo de retenção):



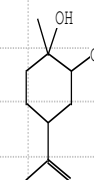
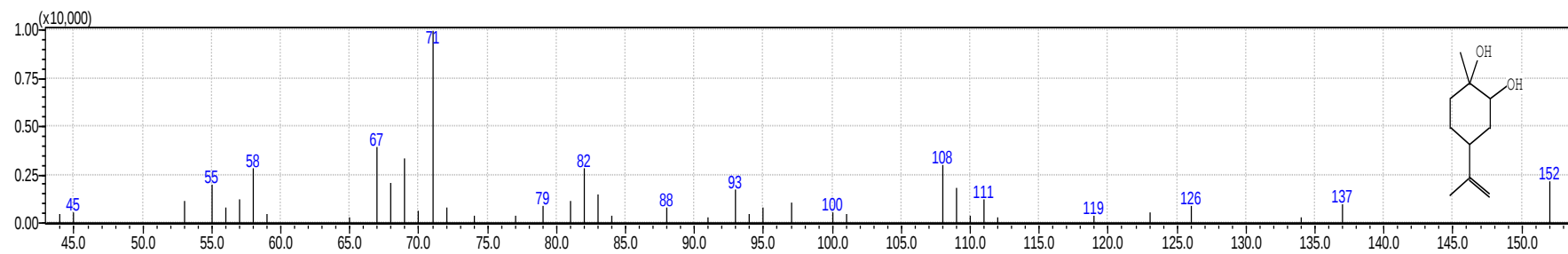
EM - Produto **2a** (maior tempo de retenção):

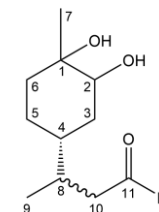
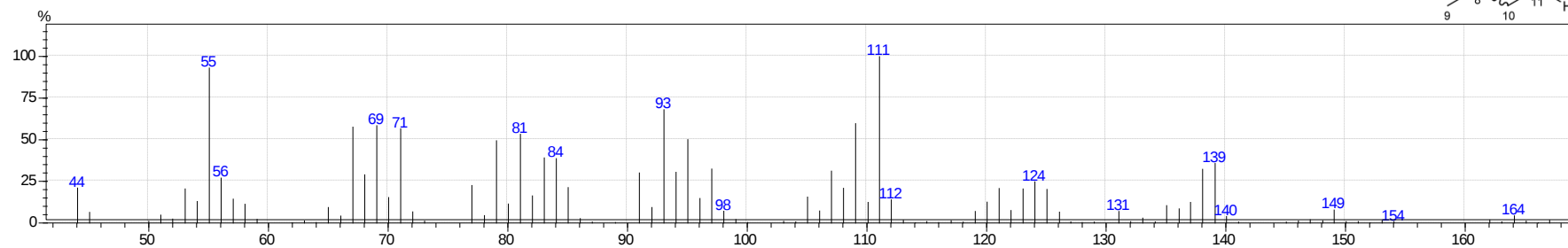
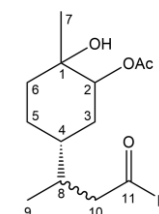
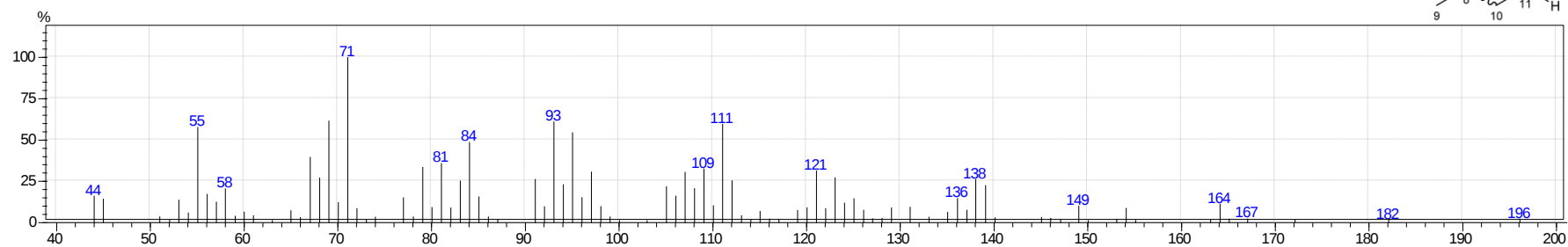


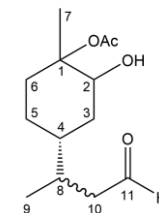
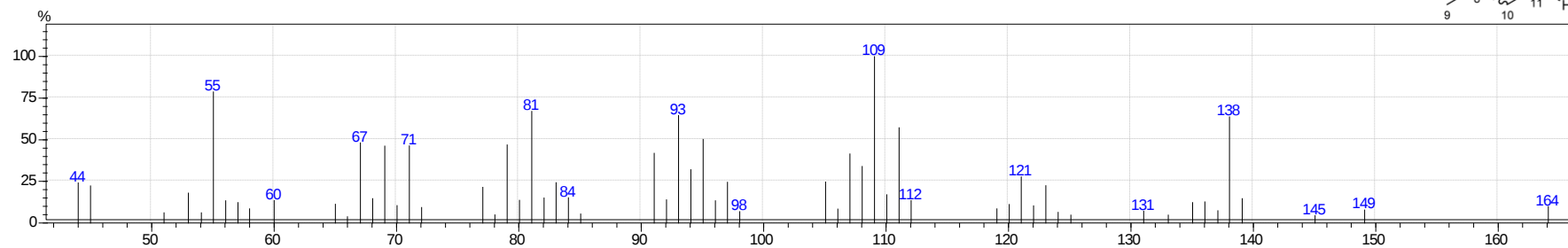
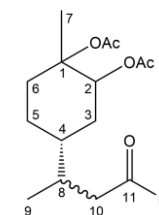
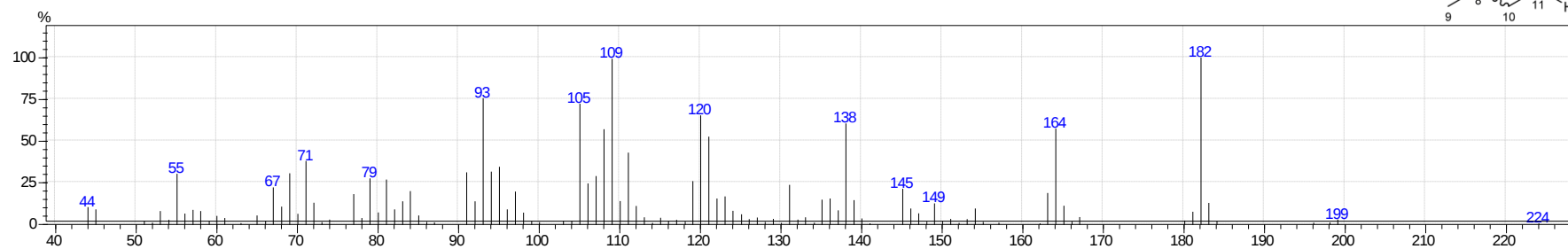
EM - Produto 3:



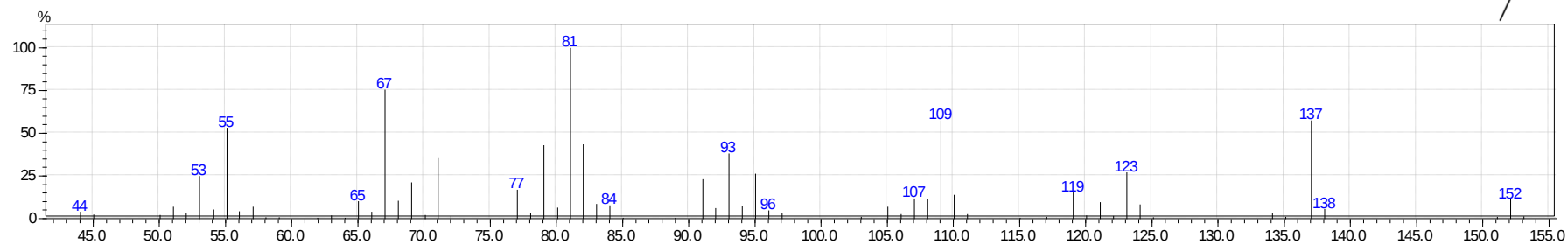
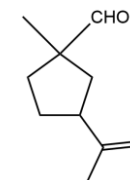
Espectro de massas de maior similaridade para o produto 3 na biblioteca de espectros:



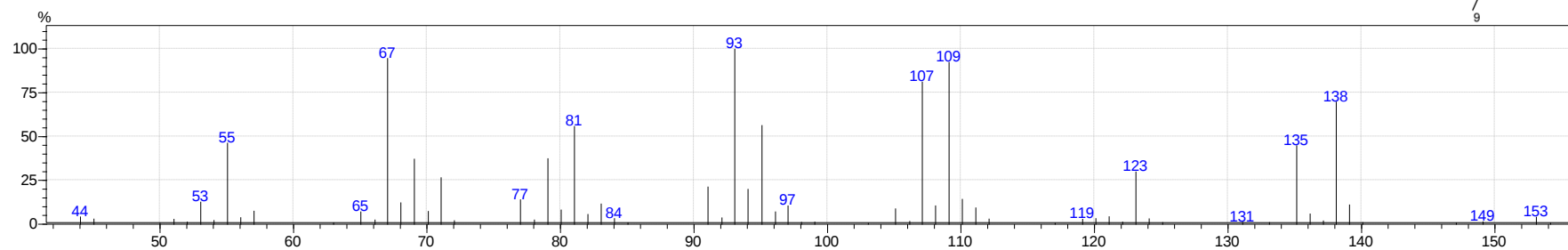
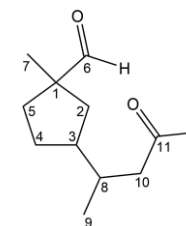
EM - Produto **3a**:EM - Produto **3b**:

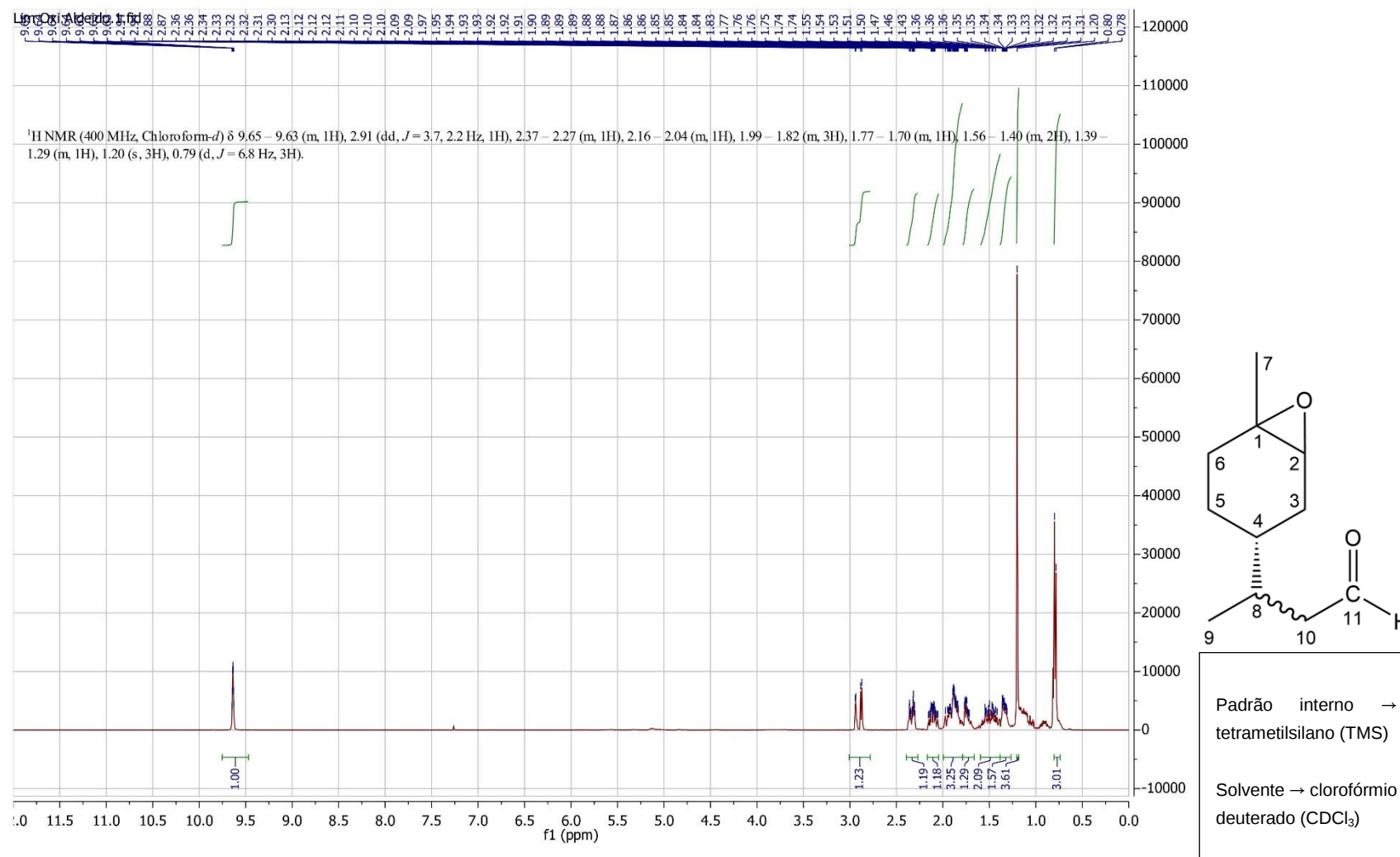
EM - Produto **3c**:EM - Produto **3d**:

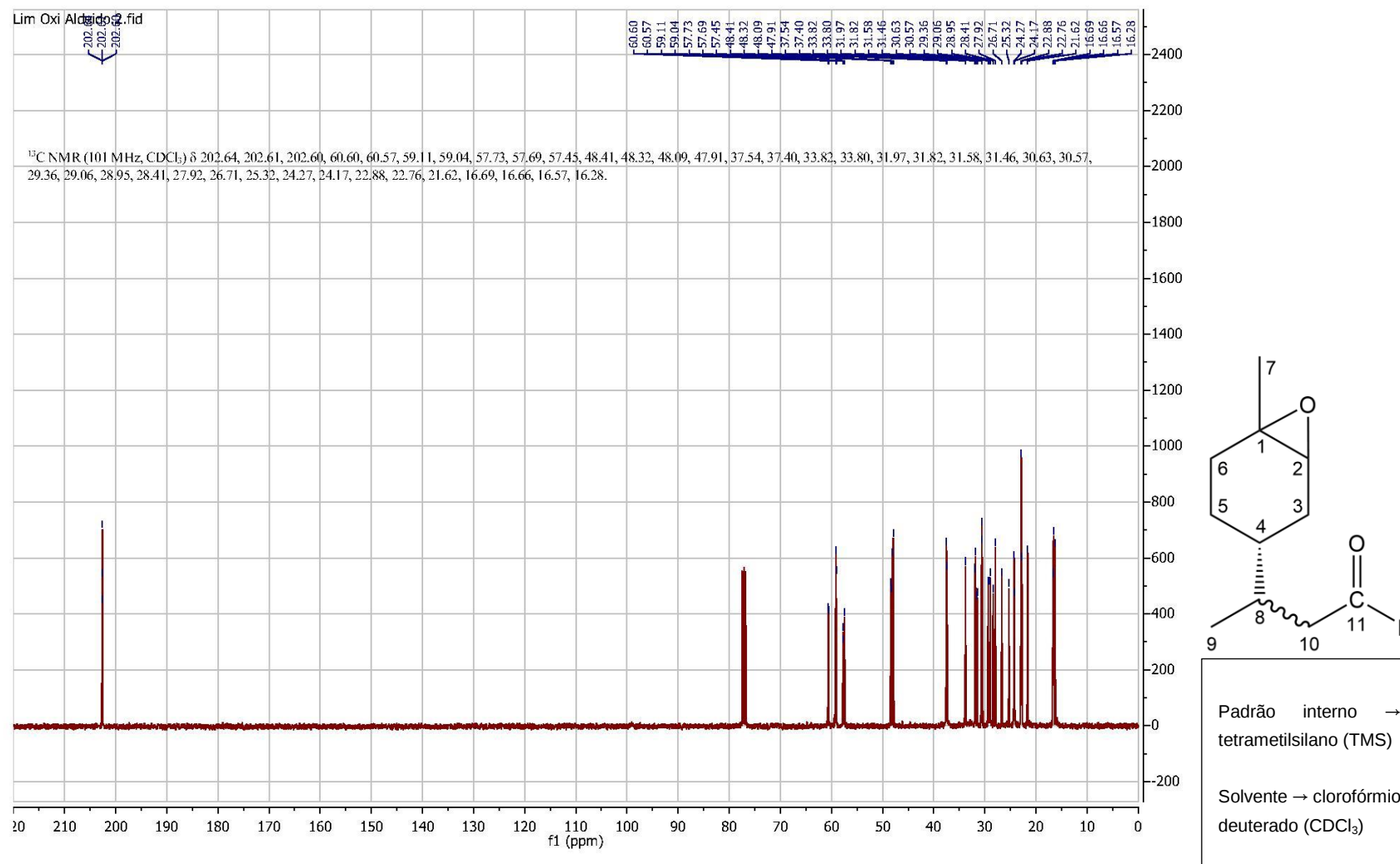
EM - Produto 4:



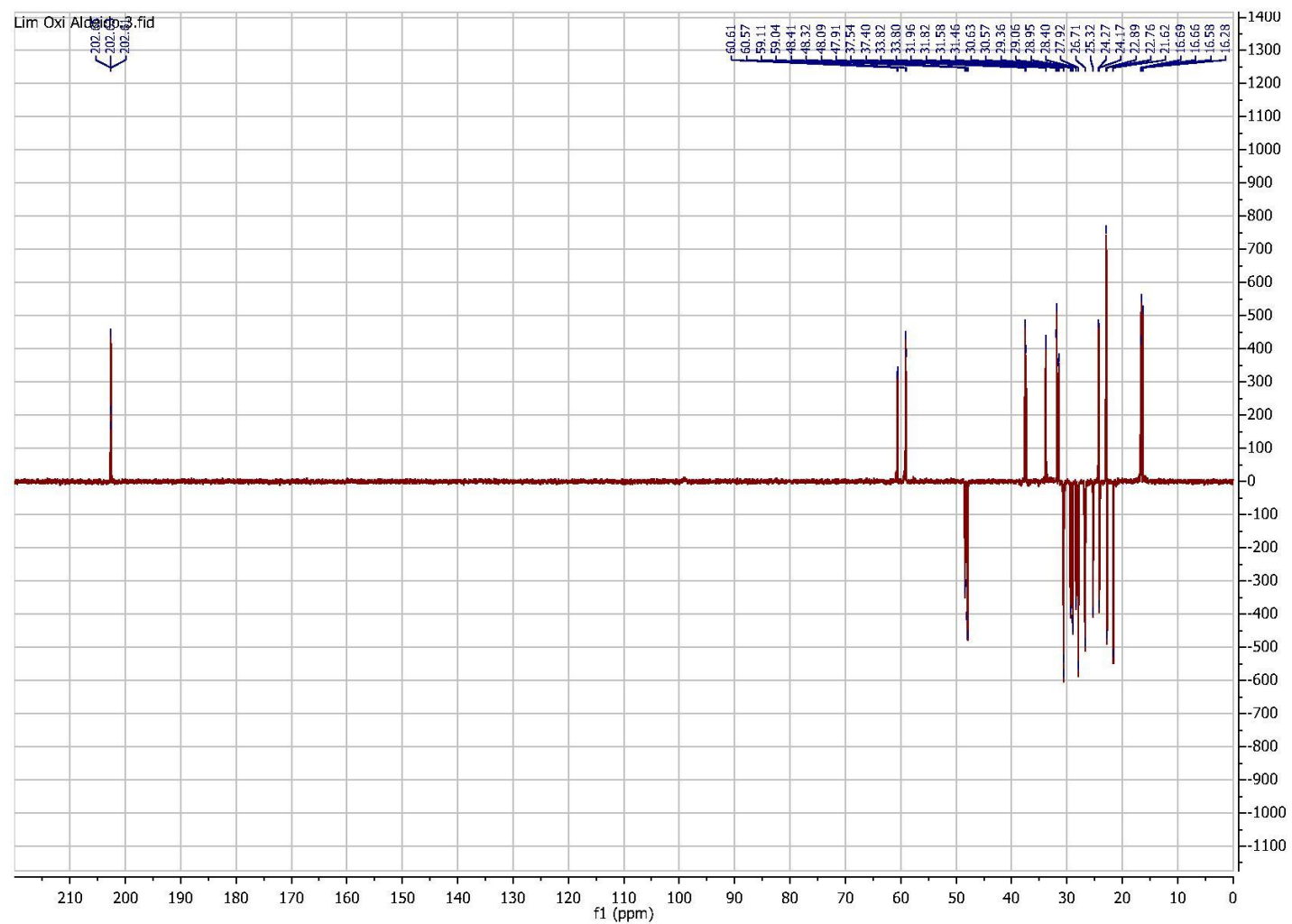
EM - Produto 4a:

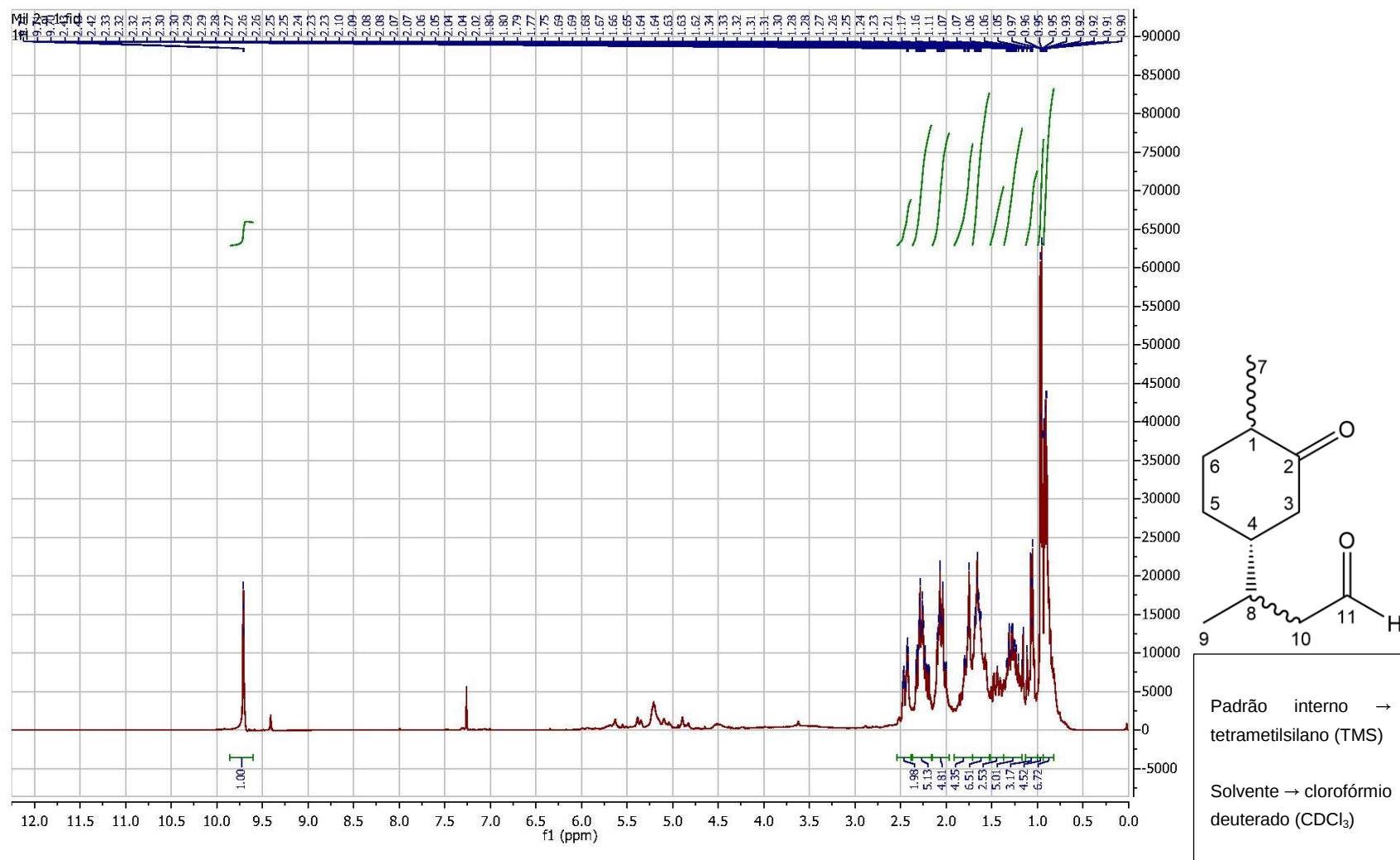


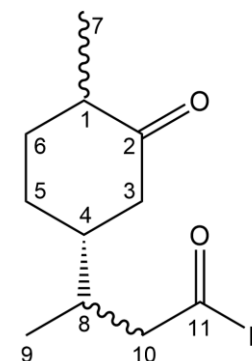
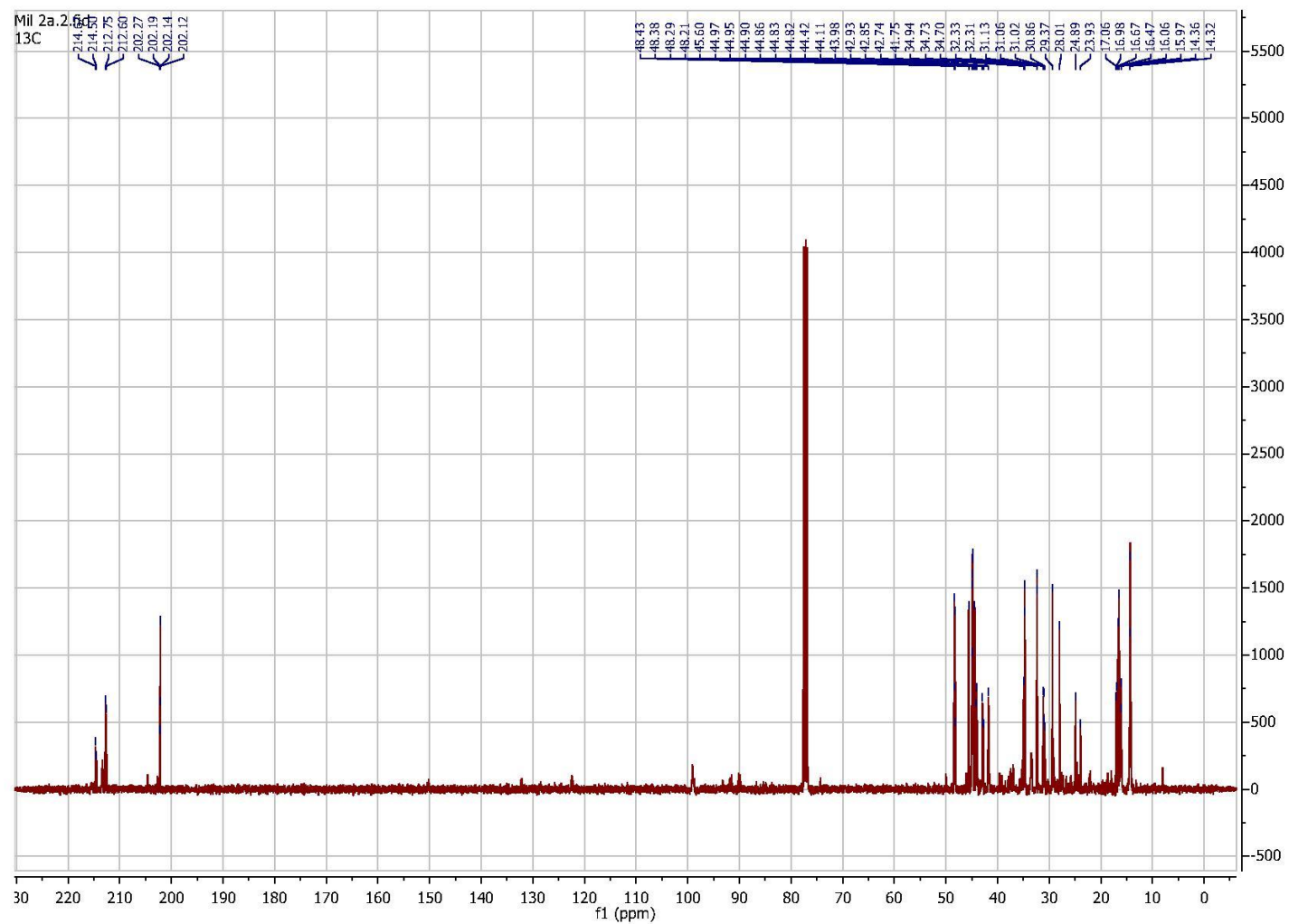
RMN ^1H - Produto **1a**:

RMN ^{13}C - Produto **1a**:

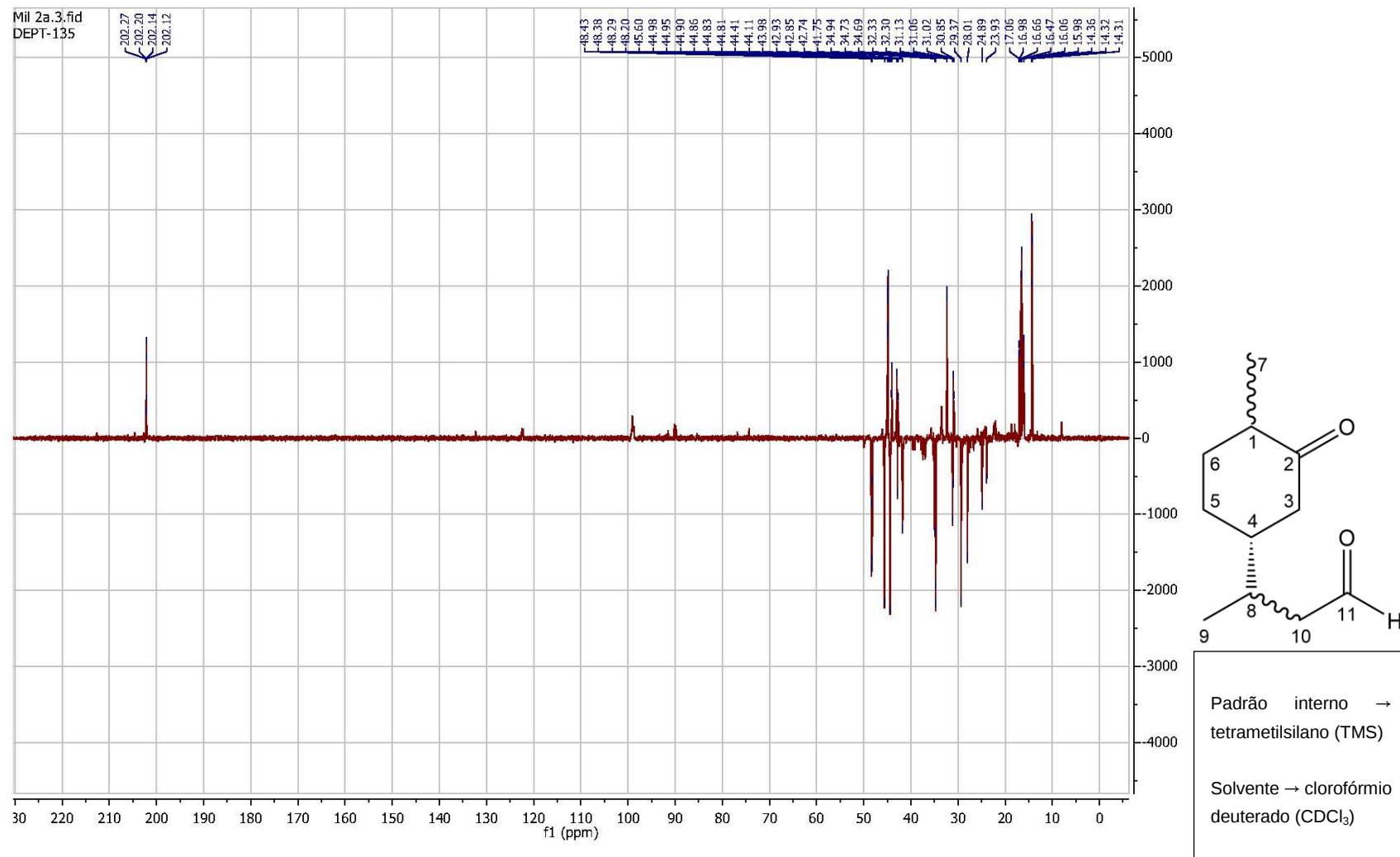
RMN DEPT - Produto 1a:

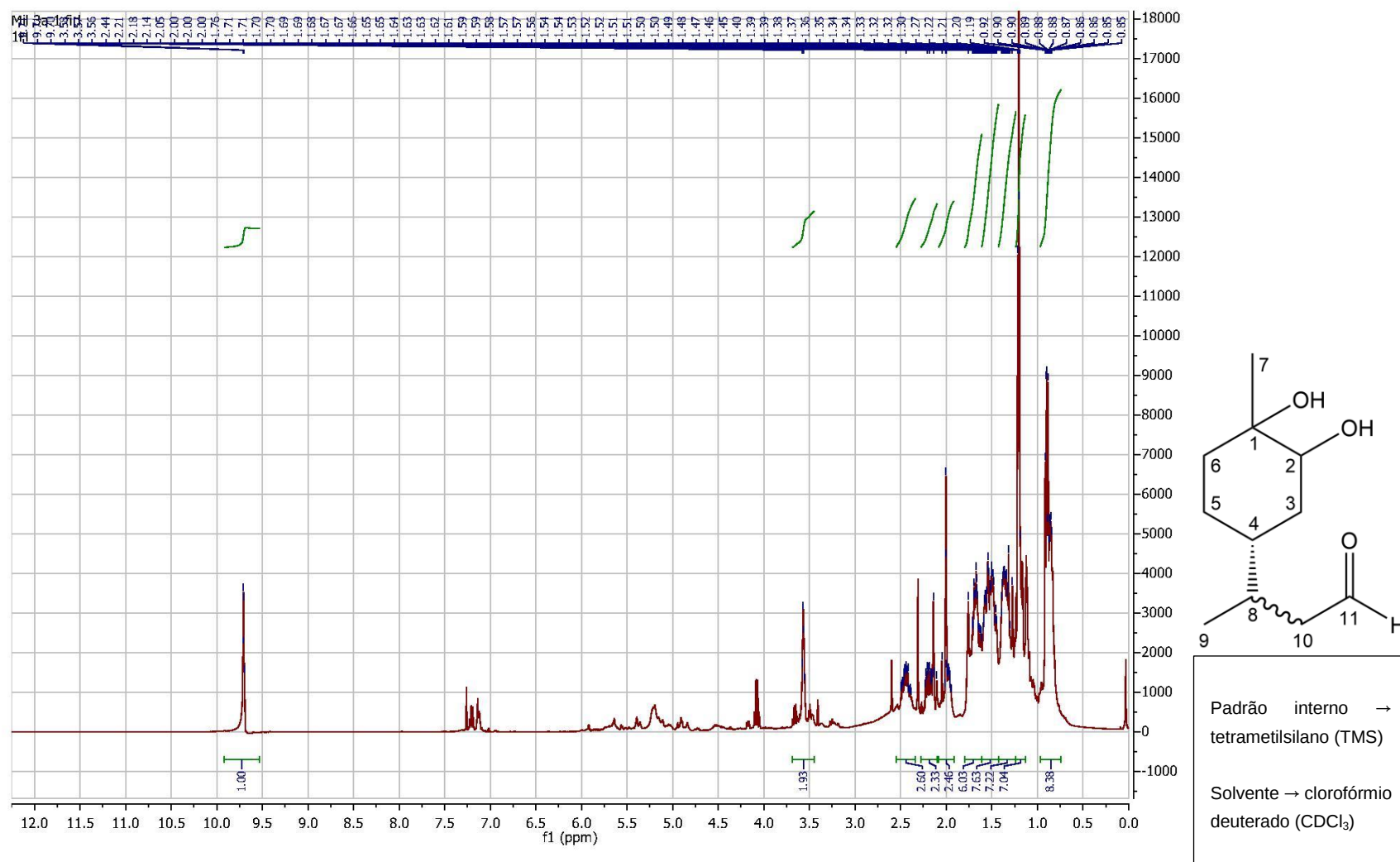


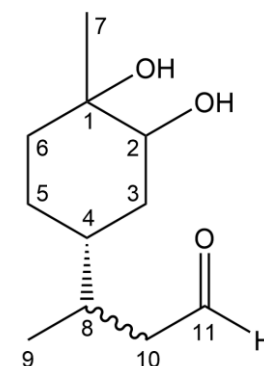
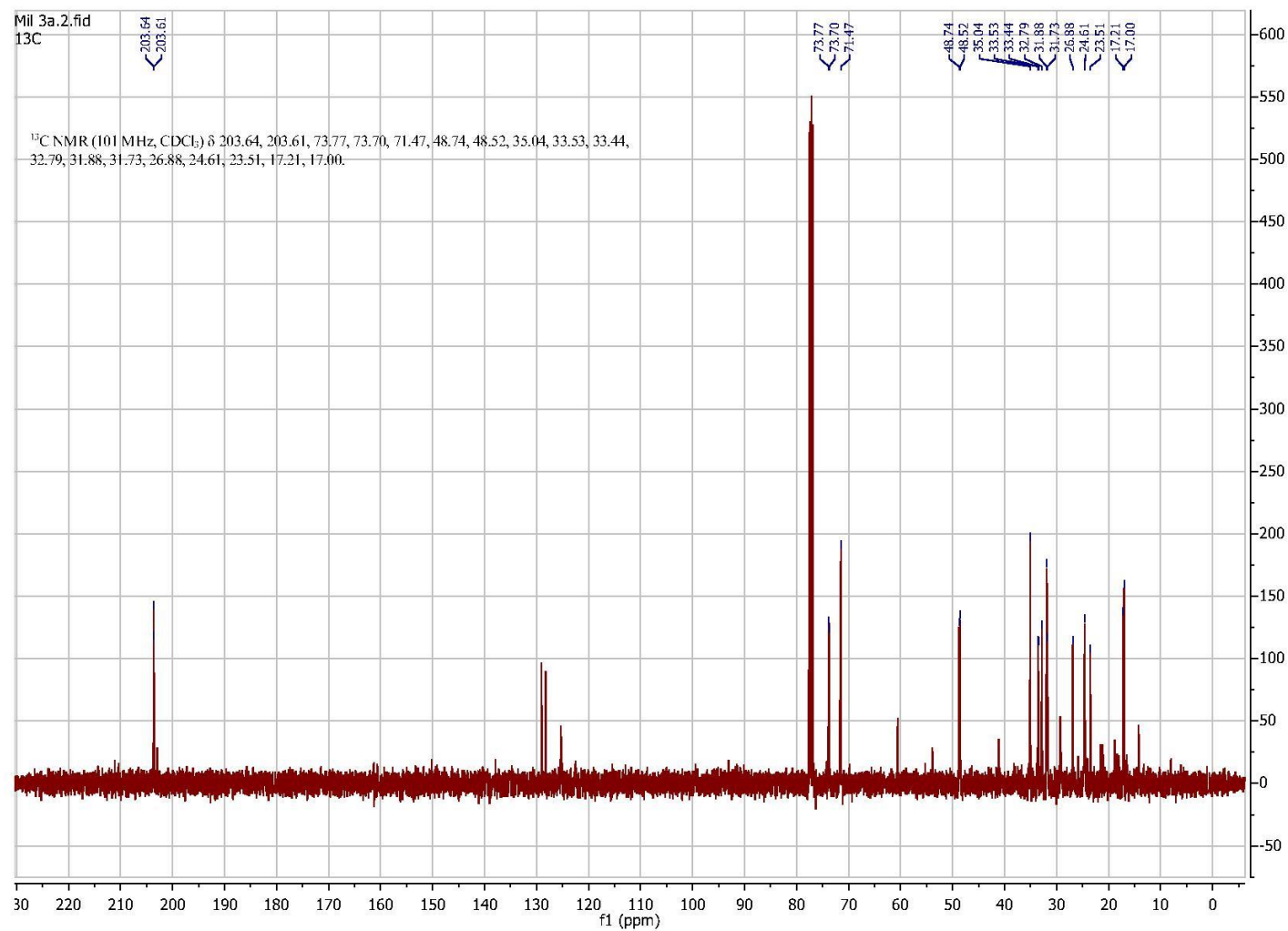
RMN ^1H - Produto 2a:

RMN ^{13}C - Produto 2a:

RMN DEPT - Produto 2a:



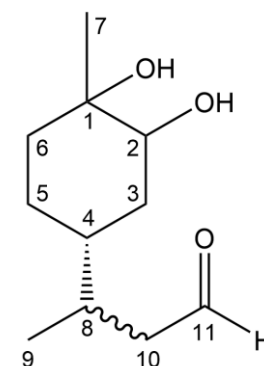
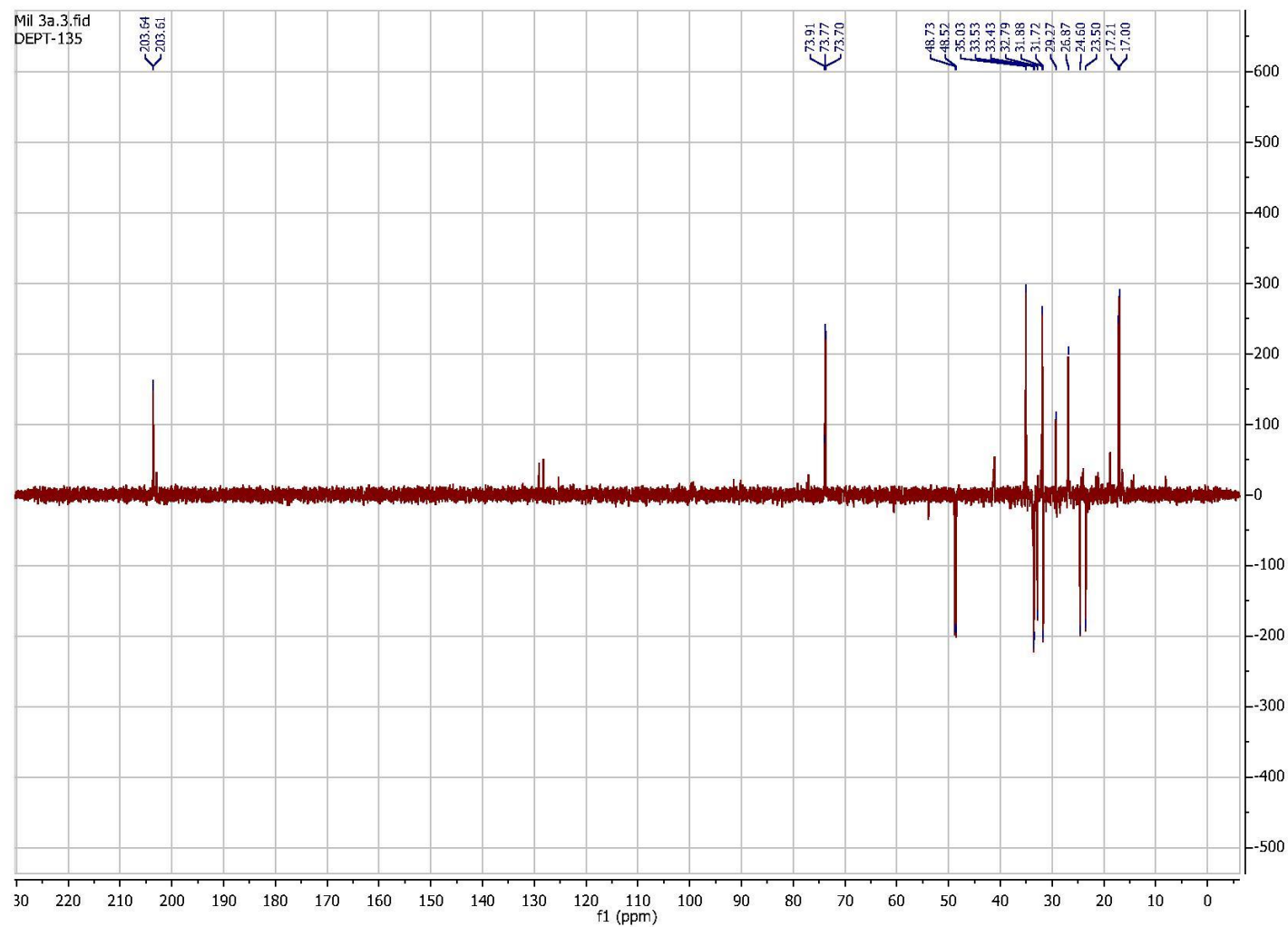
RMN ^1H - Produto **3a**:

RMN ^{13}C - Produto 3a:

Padrão interno →
tetrametilsilano (TMS)

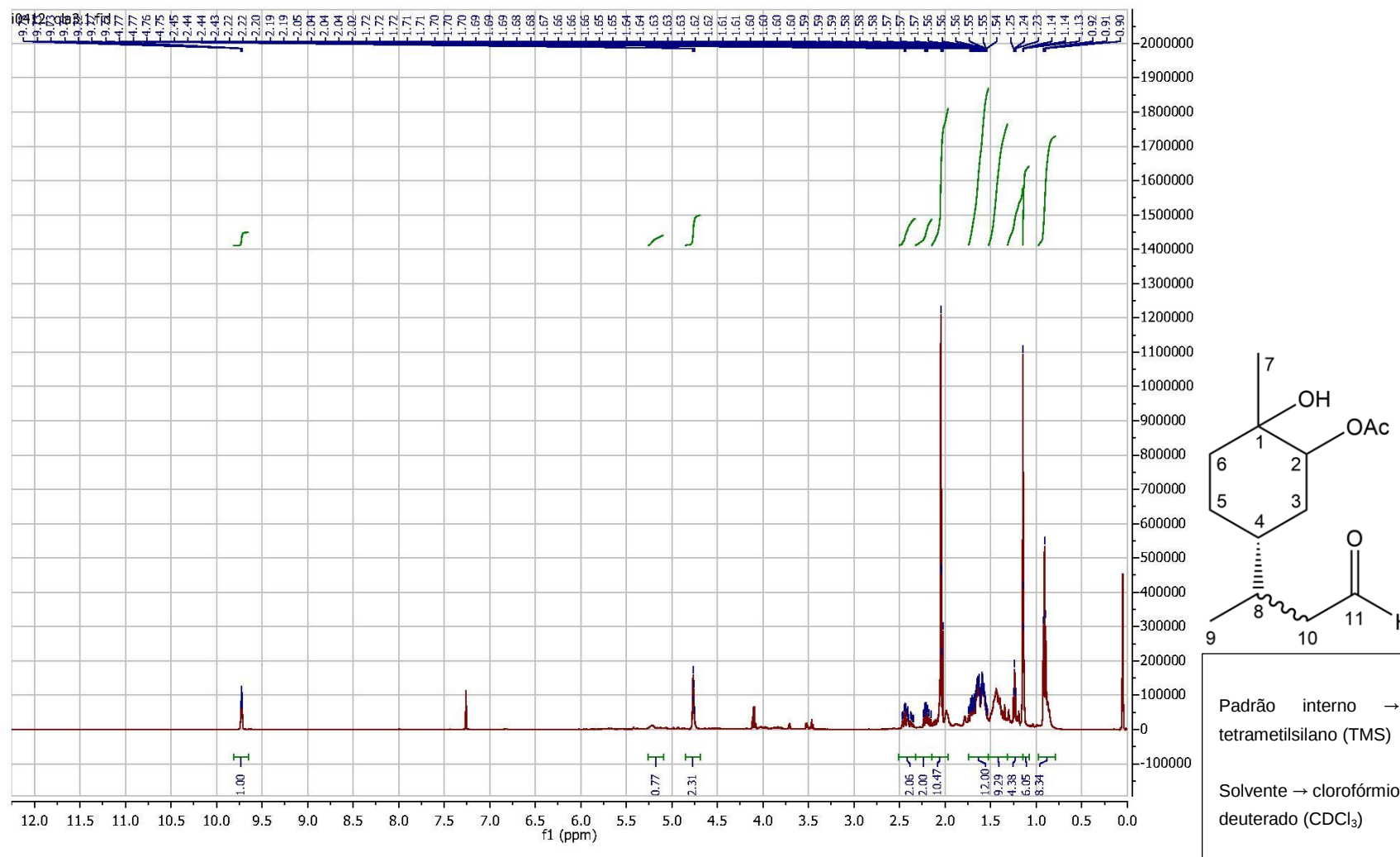
Solvente → clorofórmio
deuterado (CDCl_3)

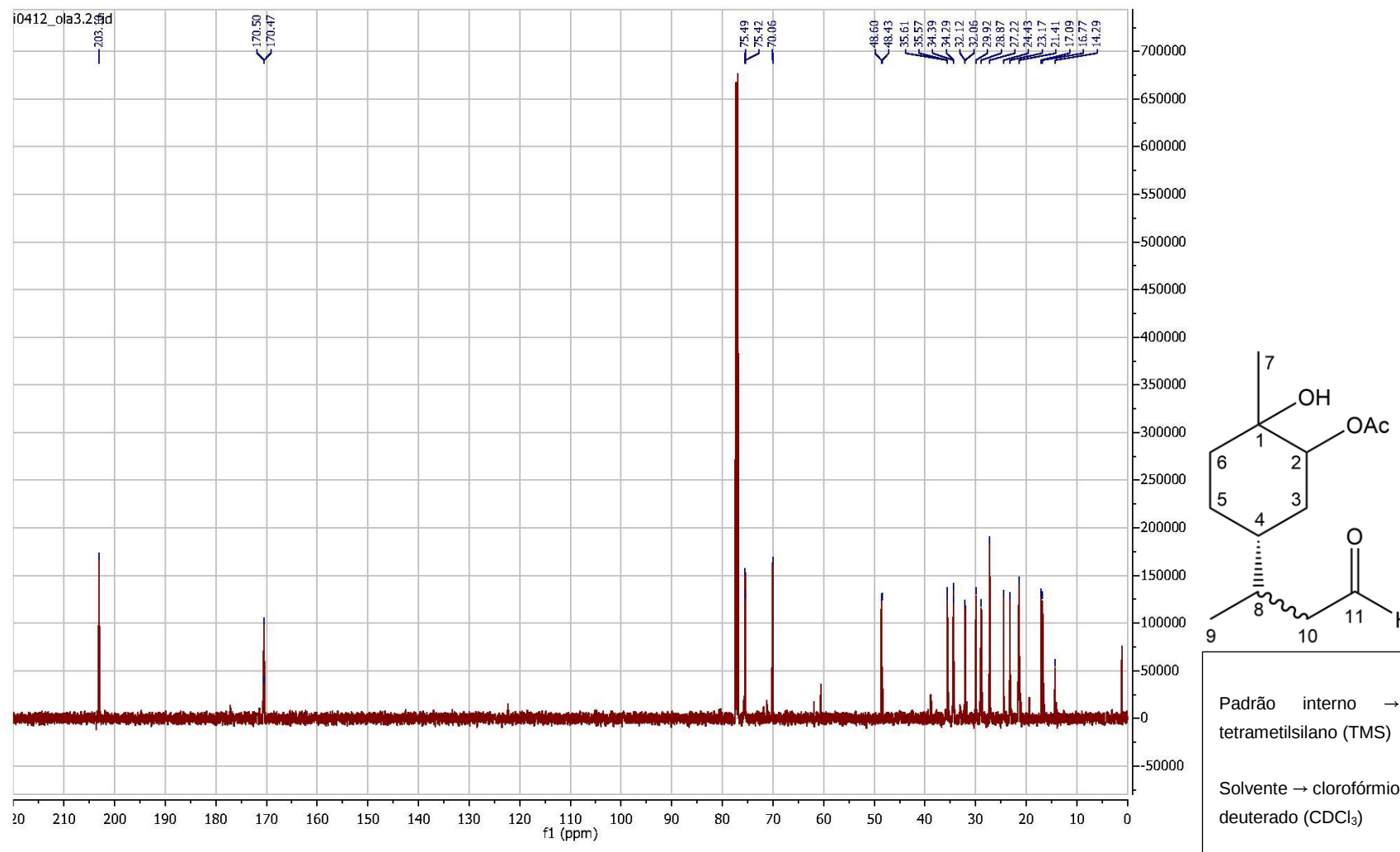
RMN DEPT - Produto 3a:

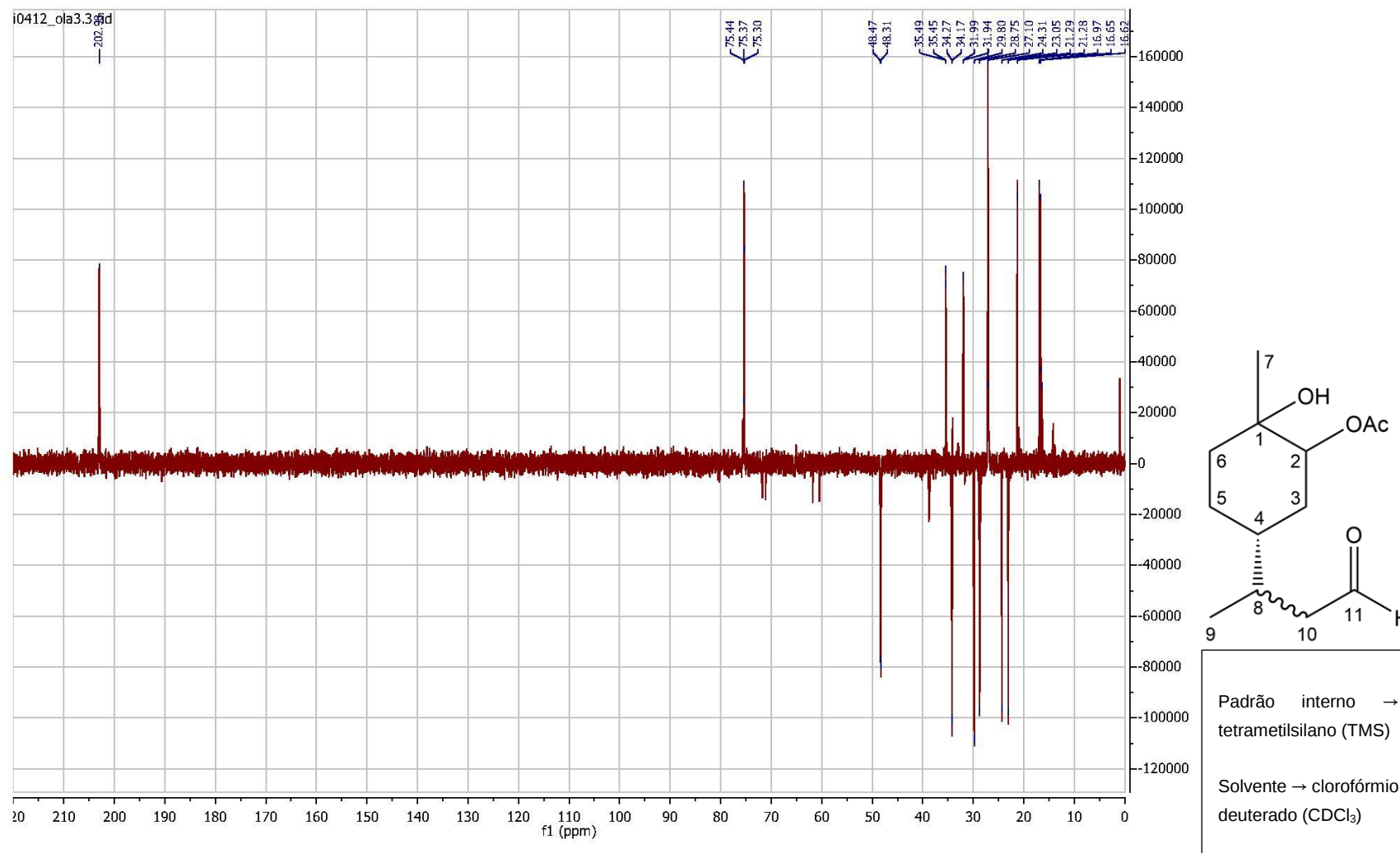


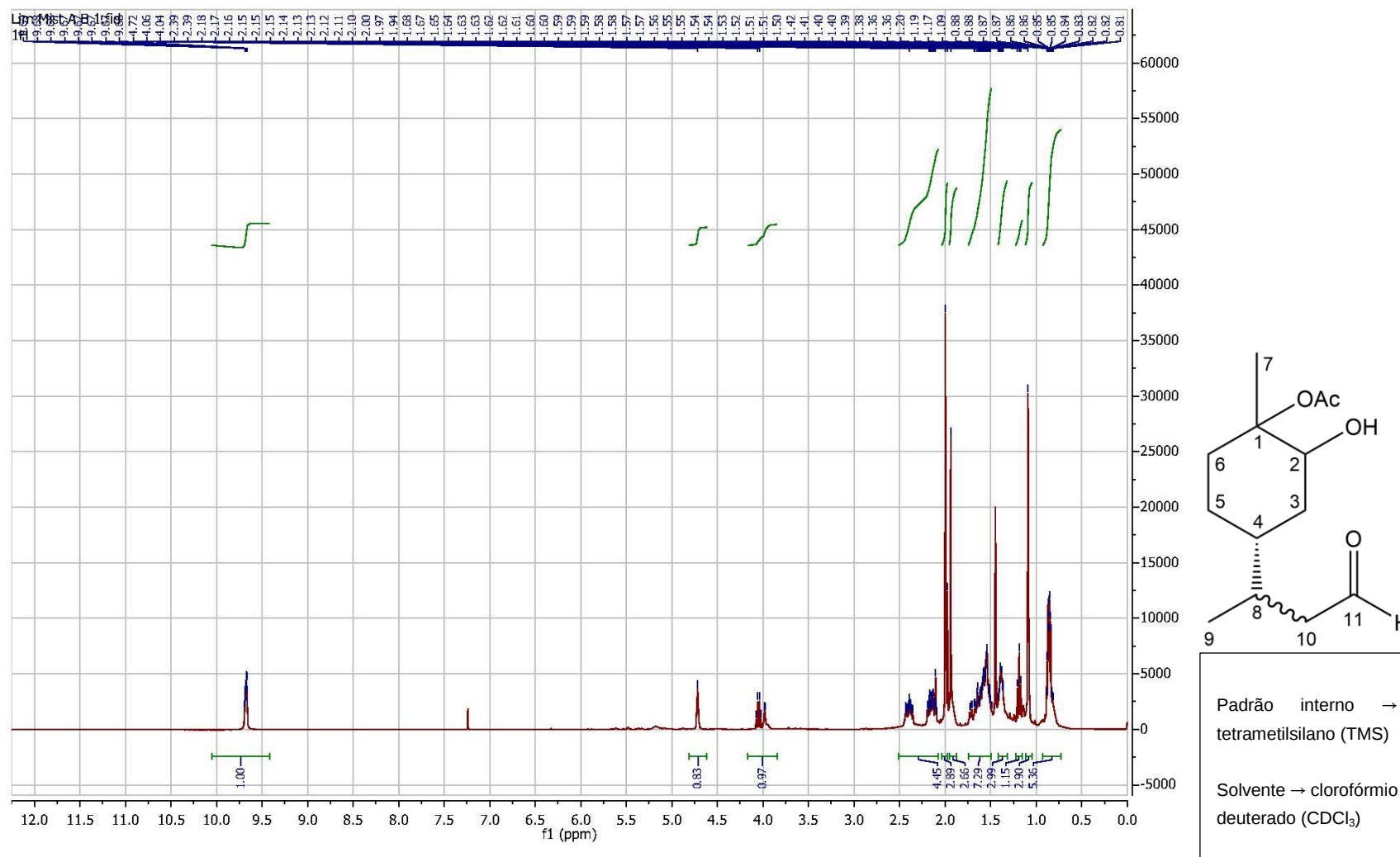
Padrão interno →
tetrametilsilano (TMS)

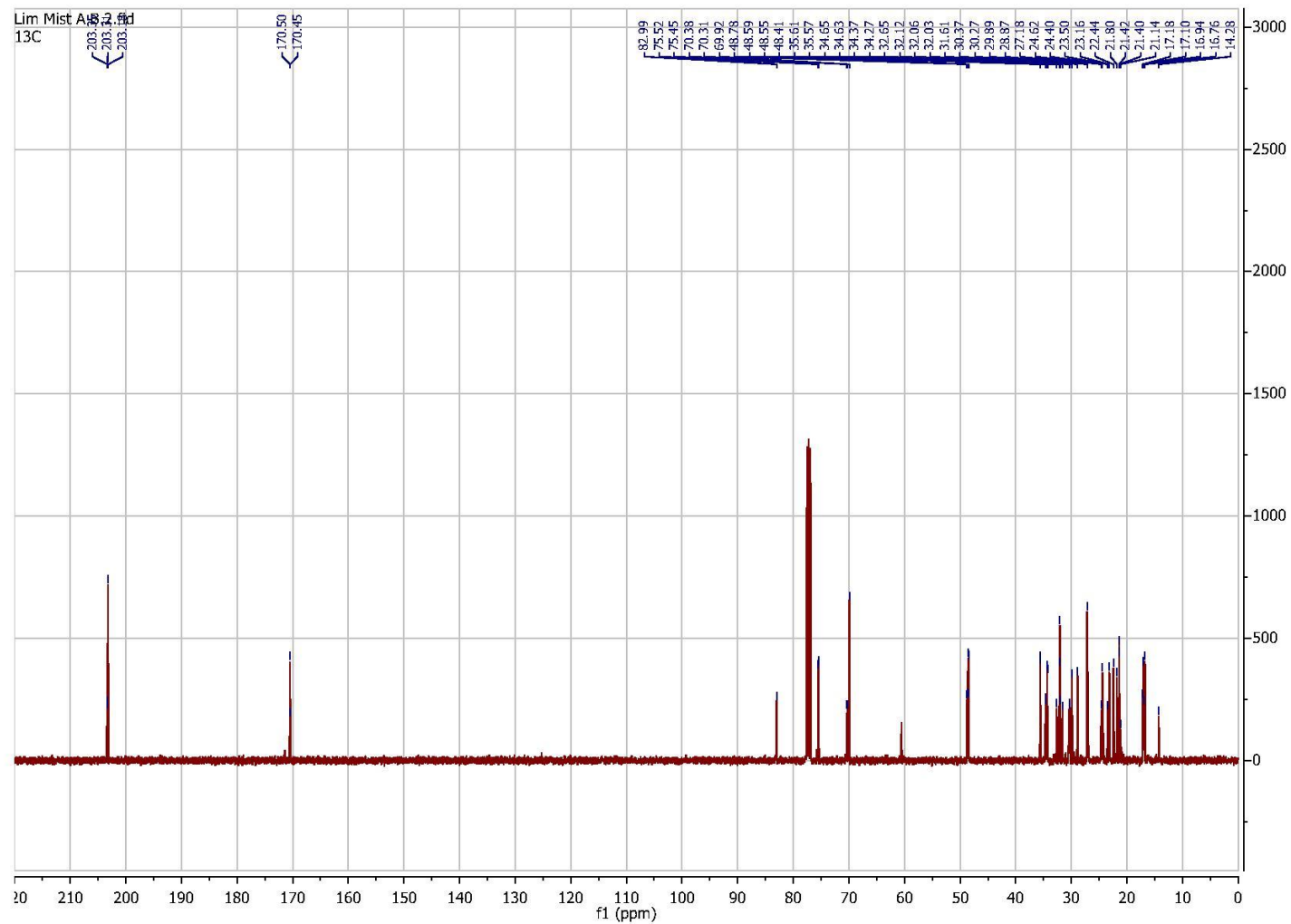
Solvente → clorofórmio
deuterado (CDCl₃)

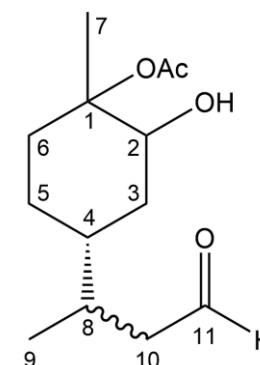
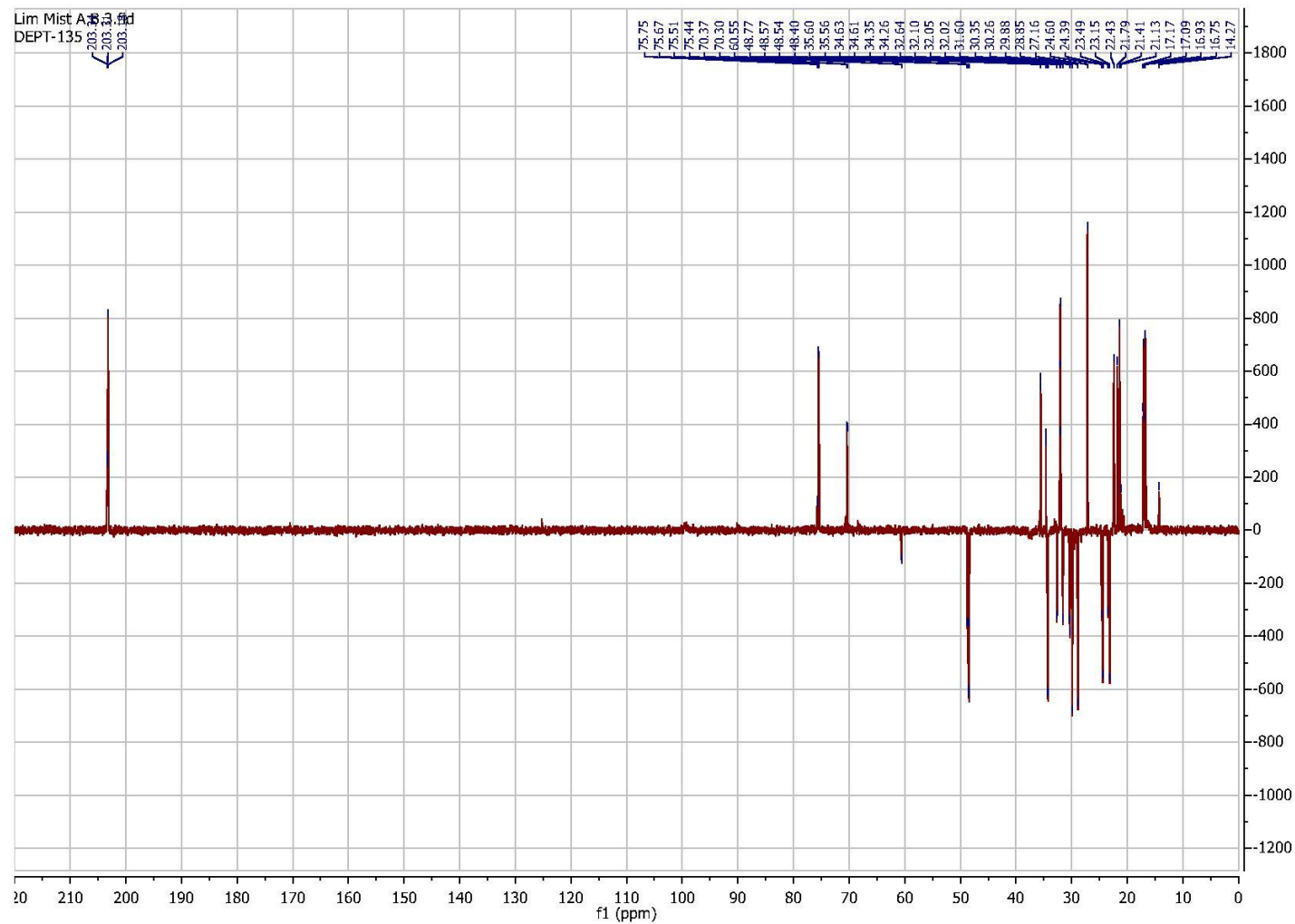
RMN ^1H - Produto **3b**:

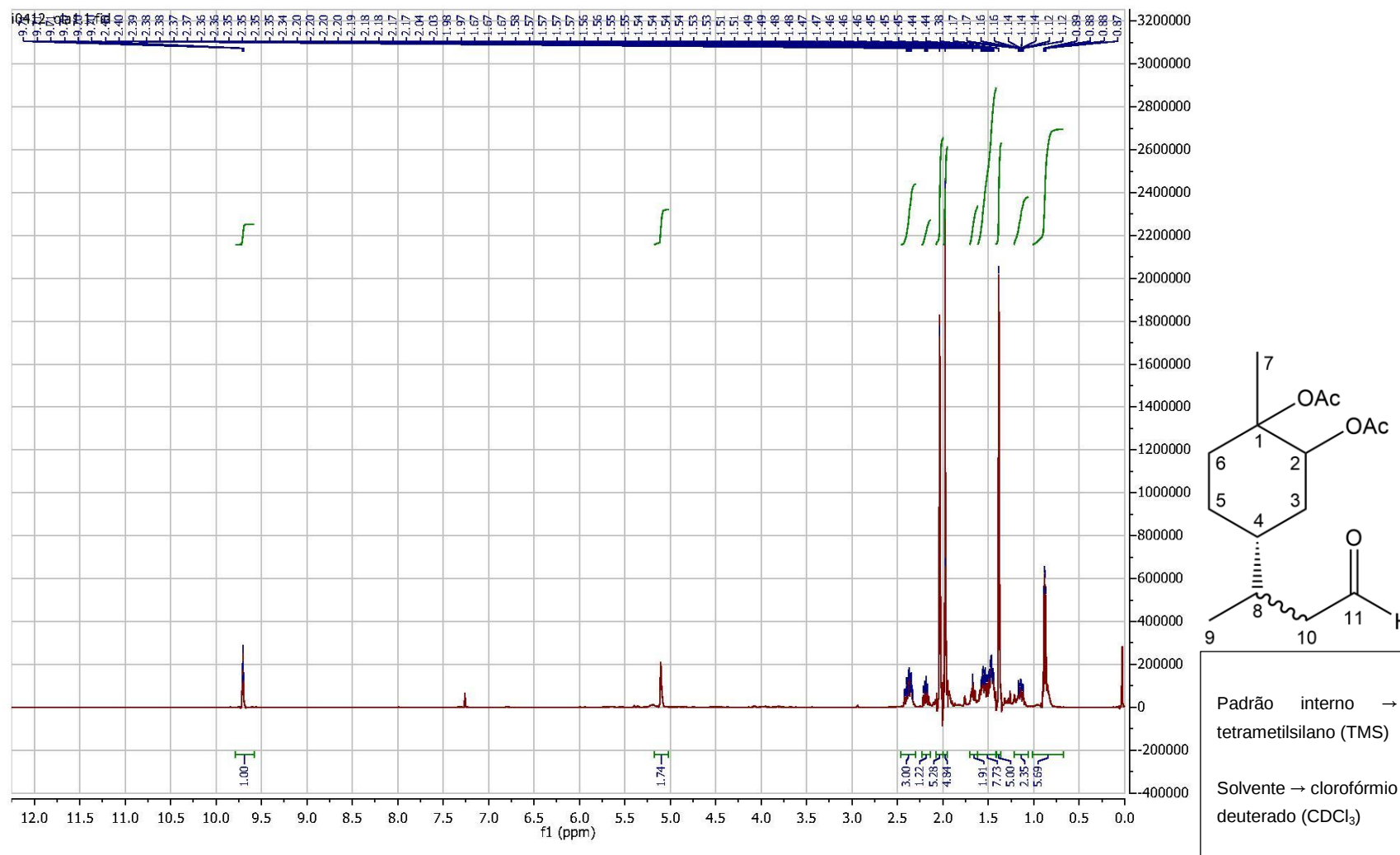
RMN ^{13}C - Produto **3b**:

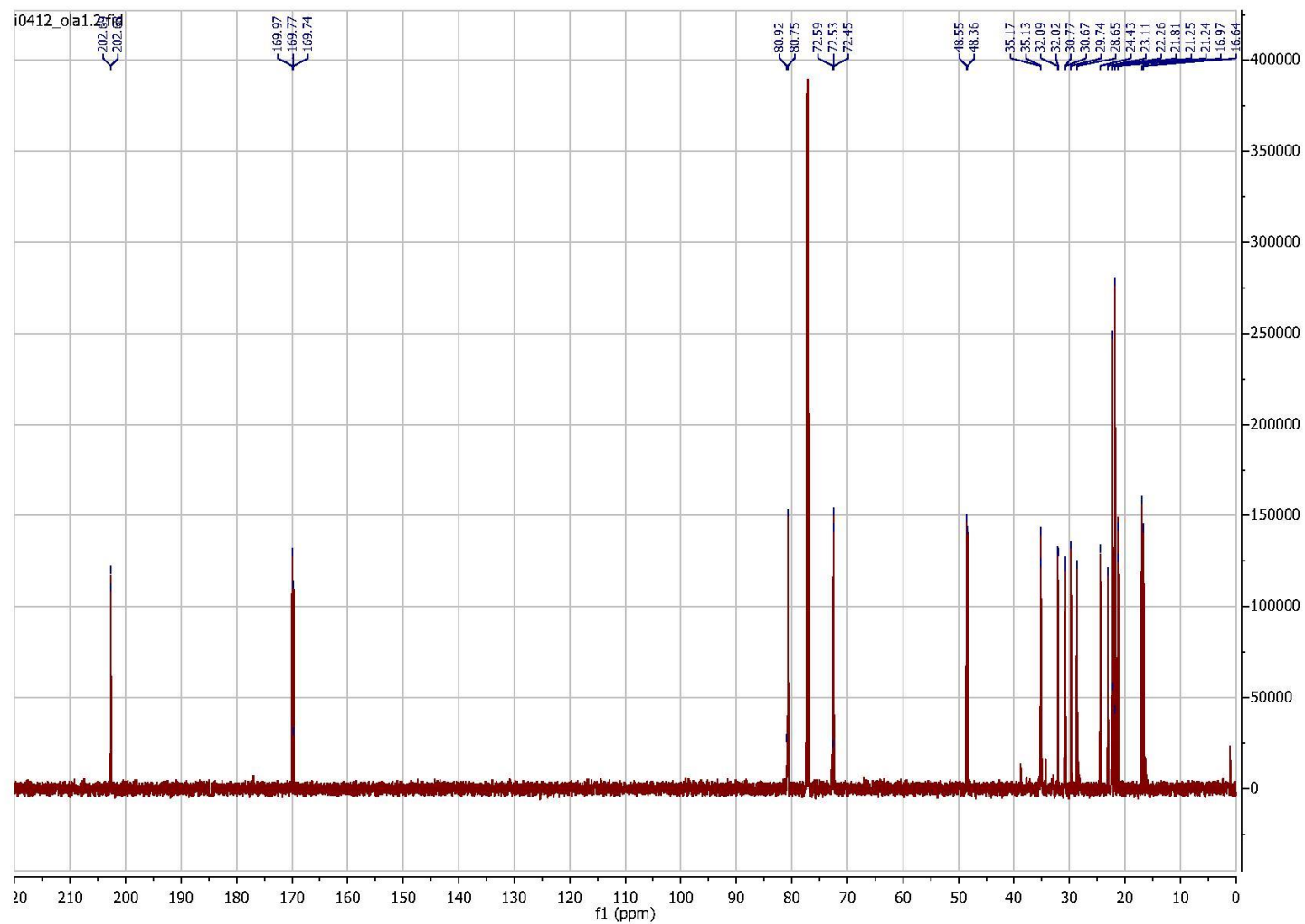
RMN DEPT - Produto **3b**:

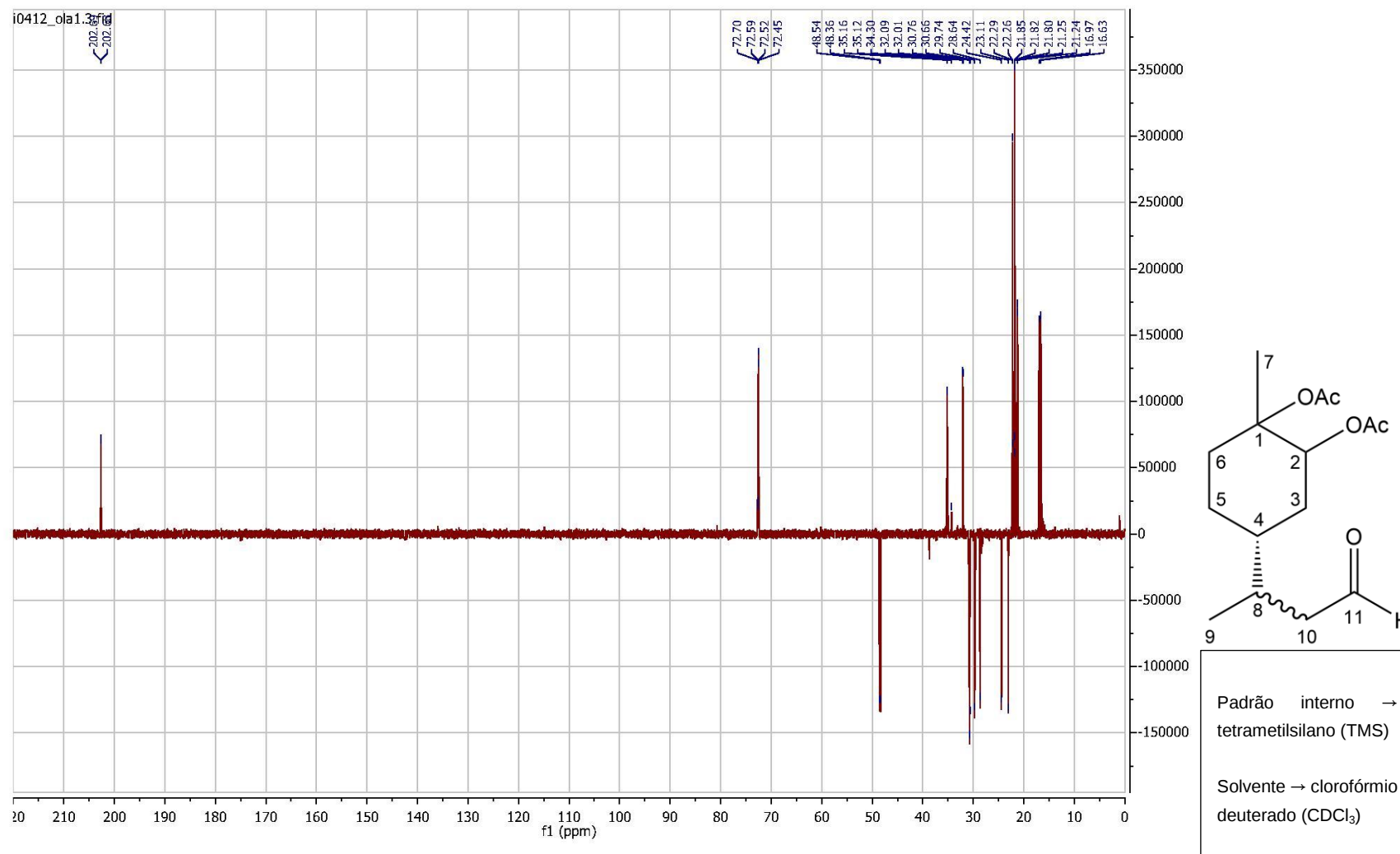
RMN ^1H - Produto **3c**:

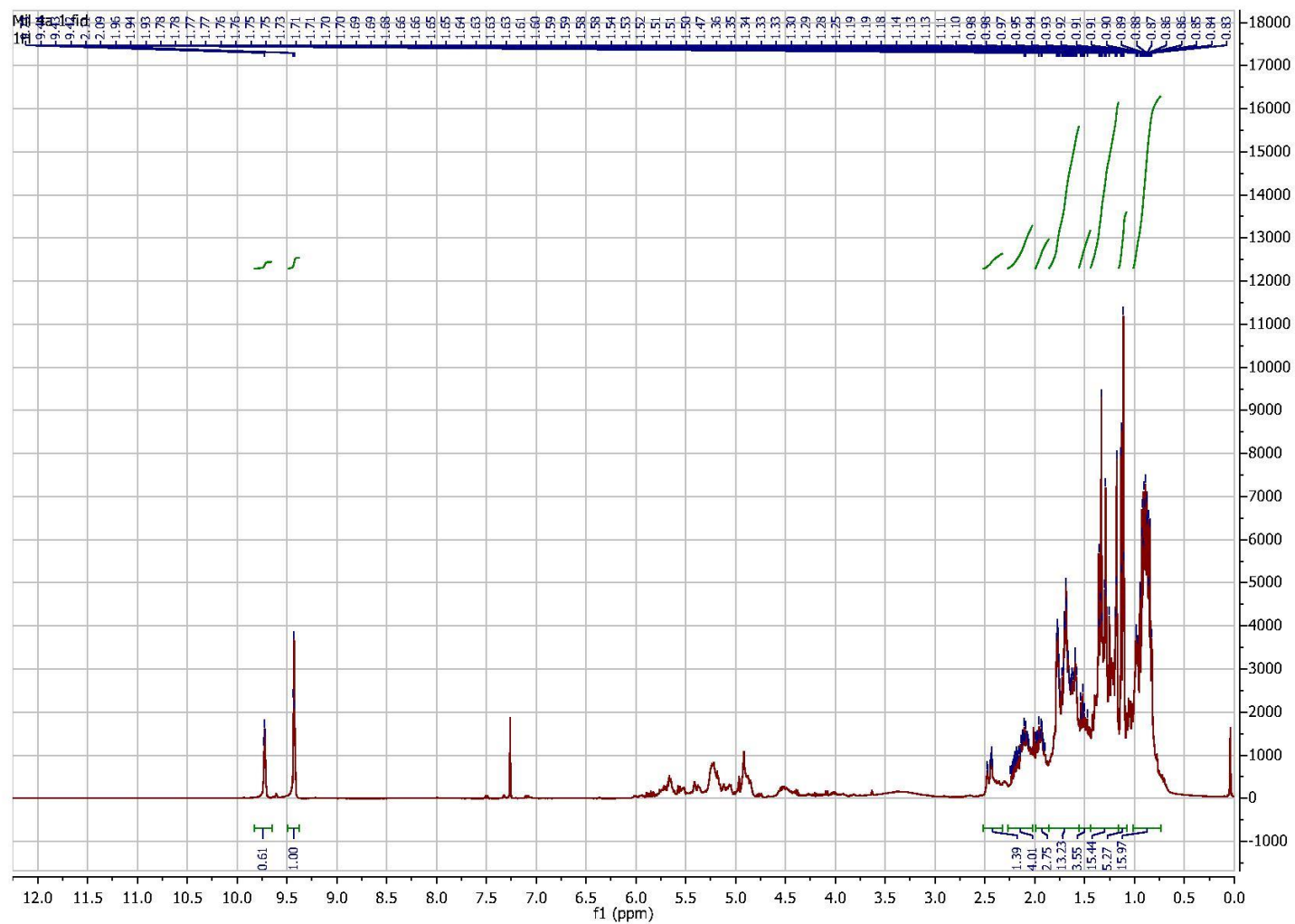
RMN ^{13}C - Produto **3c**:

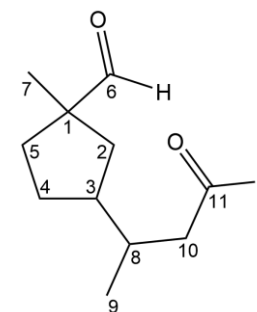
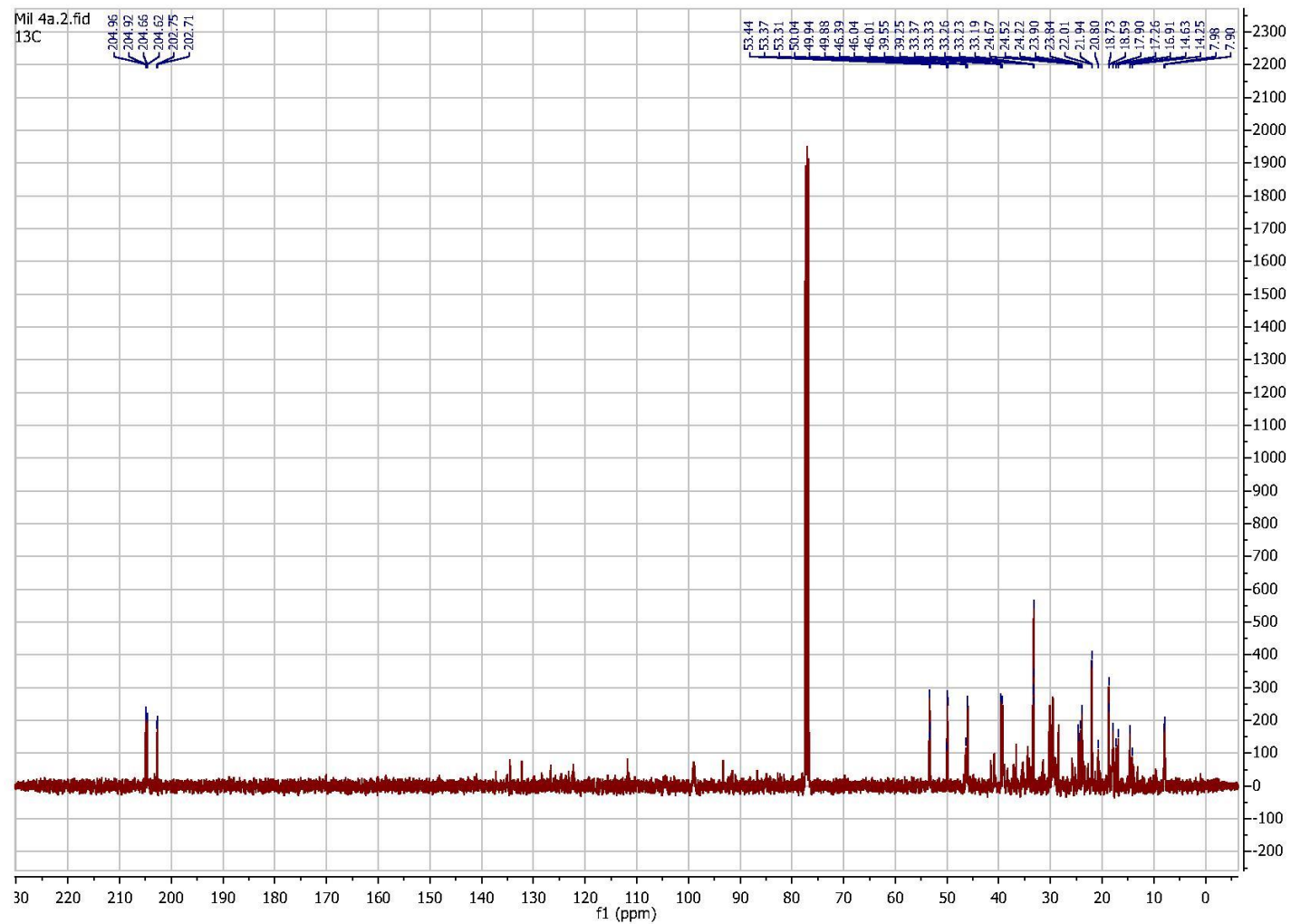
RMN DEPT - Produto **3c**:

RMN ^1H - Produto **3d**:

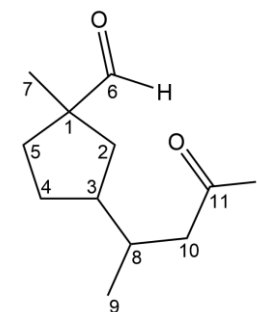
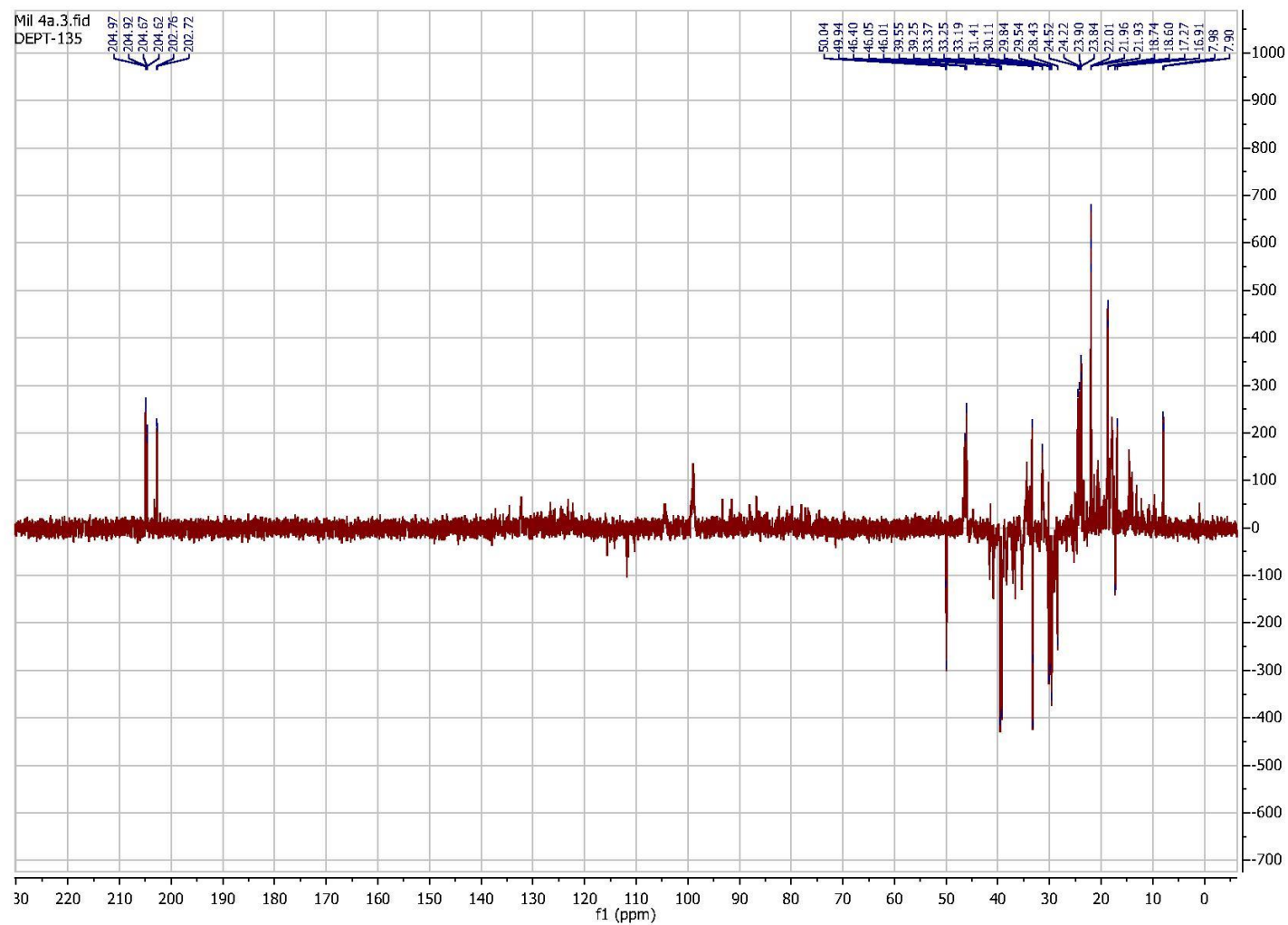
RMN ^{13}C - Produto **3d**:

RMN DEPT - Produto **3d**:

RMN ^1H - Produto 4a:

RMN ^{13}C - Produto 4a:

RMN DEPT - Produto 4a:



ANEXOS

Water & Acids	Alcohols	Esters	Carbonates	Ketones	Aromatics	Hydrocarbons	Ethers	Dipolar aprotics	Chlorinated	
										
	1-Heptanol (178°C) Ethylene glycol (197°C) 1-Octanol (195°C)	Glycerol diacetate (187°C) Isobutyl acetate (116°C) Isoamyl acetate (142°C) Isopropyl acetate (89°C)	<i>Propylene carbonate</i> * (242°C) <i>Diethyl carbonate</i> * (126°C) Dimethyl carbonate (91°C)	Cyclopentanone (131°C) Methyl isobutyl ketone (117°C)	Anisole (154°C)					Few Issues
Water (100°C)	1-Butanol (118°C) 1-Propanol (97°C) Ethanol (78°C) 2-Propanol (82°C) t-Butanol (82°C)	Ethyl acetate (77°C)								
	IMS (78°C) Methanol (65°C)			Methyl ethyl ketone (80°C) Acetone (56°C)	p-Xylene (138°C) p-Cymene* (177°C)		Dimethyl isosorbide* (236°C)	DMSO (189°C)		
AcOH (118°C)					Toluene (111°C) Trifluoro-Toluene (102°C)	Isooctane (99°C) Heptane (98°C) Cyclo-Hexane (81°C)		MeCN (82°C)		
							CPME (106°C) 2-MeTHF* (78°C)			
							TBME Diisopropyl ether	NMP DMAc		
					Pyridine	Hexane	THF	DMF	DCM	
						Petroleum Spirits	1,4-Dioxane Diethyl ether DME		DCE CHCl ₃	
TFA*					Benzene				CCl ₄	Major Issues

Visualização de página única do Guia GSK de Sustentabilidade de Solventes, incluindo os comumente usados e as alternativas recomendadas, classificados por classe química. *A avaliação da pontuação para este solvente possui 4 ou mais lacunas de dados, portanto, há um nível de confiança mais baixo na colocação do solvente neste guia.

Figura retirada de: 16. Alder, C. M. *et al.* Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chem.* **18**, 3879–3890 (2016).

PUBLICAÇÃO ORIUNDA DESSA DISSERTAÇÃO

Artigo completo publicado em periódico:

de Oliveira, M. P., Delolo, F. G., Villarreal, J. A. A., dos Santos, E. N. & Gusevskaya, E. V. Hydroformylation and one-pot hydroformylation/epoxy ring cleavage of limonene oxide: A sustainable access to biomass-based multi-functional fragrances. *Applied Catalysis A: General*. **616**, 118082 (2021).

DOI: [10.1016/j.apcata.2021.118082](https://doi.org/10.1016/j.apcata.2021.118082)