

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

Gabriel Matos Vieira

**HIDROFORMILAÇÃO DE TERPENOS E PROPENILBENZENOS DE
OCORRÊNCIA NATURAL PARA A SÍNTESE DE PRODUTOS DE QUÍMICA FINA**

Belo Horizonte
2020

UFMG/ICEx/DQ. 1412

T. 644

Gabriel Matos Vieira

**HIDROFORMILAÇÃO DE TERPENOS E PROPENILBENZENOS DE
OCORRÊNCIA NATURAL PARA A SÍNTESE DE PRODUTOS DE QUÍMICA FINA**

Tese apresentada ao Departamento de Química
do Instituto de Ciências Exatas da Universidade
Federal de Minas Gerais como requisito parcial
para a obtenção do grau de Doutor em Ciências
– Química

Orientador: Eduardo Nicolau dos Santos

Coorientadora: Elena Vitalievna Goussevskaia

Belo Horizonte

2020

Ficha Catalográfica

V658h Vieira, Gabriel Matos
2020 Hidroformilação de terpenos e propenilbenzenos de
T ocorrência natural para a síntese de produtos de
química fina [manuscrito] / Gabriel Matos Vieira.
2020.

[xviii], 154 f. : il.

Orientador: Eduardo Nicolau dos Santos.

Coorientadora: Elena Vitalievna Goussevskaia.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais - Departamento de Química.

Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica - Teses. 2. Terpênios -
Teses. 3. Ródio - Teses. 4. Aldeídos - Teses. 5.
Compostos organometálicos - Teses. 6. catalisadores -
Teses. 7. Química fina - Teses. 8. Fosfina - Teses. I.
Santos, Eduardo Nicolau dos, Orientador. II.
Goussevskaia, Elena Vitalievna, Coorientadora. III.
Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Hidroformilação de Terpenos e Propenilbenzenos de Ocorrência Natural para a Síntese de Produtos de Química Fina"

Gabriel Matos Vieira

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Eduardo Nicolau dos Santos - Orientador
UFMG

Profa. Elena Vitalievna Goussevskaia - Coorientadora
UFMG

Prof. Osvaldo de Lazaro Casagrande Junior
UFRGS

Prof. Márcio José da Silva
UFV

Profa. Letícia Regina de Souza Teixeira
UFMG

Prof. Gilson de Freitas Silva
UFMG

Belo Horizonte, 27 de agosto de 2020



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Nicolau dos Santos, Professor do Magistério Superior**, em 27/08/2020, às 17:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gilson de Freitas Silva, Membro**, em 27/08/2020, às 17:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **OSVALDO DE LAZARO CASAGRANDE JUNIOR, Usuário Externo**, em 27/08/2020, às 18:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leticia Regina de Souza Teixeira, Membro**, em 27/08/2020, às 18:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcio Jose da Silva, Usuário Externo**, em 27/08/2020, às 19:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Elena Vitalievna Goussevskaia, Professora do Magistério Superior**, em 27/08/2020, às 23:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



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 **0232656** e o código CRC **280611BE**.

À resiliência humana,
por não nos permitir desistir.

AGRADECIMENTOS

Aos **meus pais e irmão**, tão merecedores do título quanto eu.

Ao **Eduardo Nicolau** pela parceria repleta de aprendizados e crescimento pessoal.

À **Elena Goussevskaia** pela dedicação à Ciência.

À **Valessa** e à **Maya** pelo laço mais forte que o sanguíneo que temos hoje.

À **Glenda** e à **Raquel** por darem um significado tão especial à pizza!

À **Rafaela** pela amizade especial construída nos últimos seis anos.

À **Daniela** pelo exemplo incrível de pessoa e mulher.

À **Juliana, Fred, Lucas e Stephany** pela amizade de anos.

À **Amanda de Camargo** por entender Londres como ninguém e à **Máira** por não saber ser grossa.

À **Amanda Monteiro** pelos ótimos rolês e pela parceria na saga do TCC.

Ao **Rodrigo Bruno** pela espontaneidade hilária e pela ajuda na época mais conturbada do doutorado.

Aos demais membros do GCat, que foram a minha segunda família nestes últimos anos: **Alexandra, Carla, Rafael, Mileny, Taciano, Leonildo, Ricardo, Leroy, Kelley, Artur, Adelson, Augusto, Cassia, Eriko, Fábio, Gabriel Martins, Jesus, Josiane, Lucas, Luiza, Malu, Núbia, Rayssa e Tamires.**

À **Thalita** e à **Luciana** pela parceria incrível durante o ano em Rennes.

To my incredible friends **Haiyun, Iuliana and Haoran** for making Rennes so special to me!

À **J. K. Rowling, Stan Lee e Shigeru Miyamoto** por ajudarem a manter a minha sanidade mental.

To **Dr. Christian Bruneau** and **Dr. Cédric Fischmeister** for receiving me in Rennes and helping me learn so much during the time that I spent there.

To **prof. Rinaldo Poli** for the interest in collaborate with this work.

Aos **funcionários do Departamento de Química da UFMG** por toda a dedicação.

À **equipe da Secretaria da Pós Graduação em Química da UFMG** por garantirem o nosso sucesso. Em especial, à **Alessandra** (a pós nunca mais vais ser a mesma sem você), **Lilian** e **Ana Carolina.**

Aos **demais professores do DQ, da FaE e do Coltec**, por todo o aprendizado.

Ao **CNPq** pela bolsa de doutorado e à **CAPES** pela bolsa de doutorado sanduíche.

O último vestígio de vapor se dispersou no ar de outono. O trem fez uma curva, a mão erguida de Harry ainda acenava adeus.

– Ele ficará bem – murmurou Gina.

Ao olhá-la, Harry baixou a mão distraidamente e tocou a cicatriz em forma de raio em sua testa.

– Sei que sim.

A cicatriz não incomodara Harry nos últimos dezenove anos. Tudo estava bem.

RESUMO

Neste trabalho, foram realizados estudos envolvendo a hidroformilação de compostos terpênicos e 2-propenilbenzenos de ocorrência natural catalisada por complexos organometálicos de ródio modificados por ligantes de fósforo. A hidroformilação foi etapa chave em quatro estudos paralelos: na transformação de terpenos de ocorrência natural ainda não explorados por esta metodologia, em transformações sequenciais em tandem, como etapa sintética em uma transformação em múltiplas etapas e em sistema bifásico para recuperação do catalisador. Os produtos obtidos apresentam grande potencial para as indústrias farmacêutica e de fragrâncias.

A hidroformilação do sesquiterpeno valenceno foi estudada em sistema homogêneo. Apesar do comprovado potencial desse composto como precursor sintético de fragrâncias, sua hidroformilação ainda não foi relatada na literatura. Foi estudada a influência da temperatura, natureza do ligante de fósforo e razão molar P/Rh. Nas melhores condições, foi possível obter de forma seletiva, com rendimento de 100%, um composto monocarbonilado, resultante da hidroformilação da ligação dupla terminal do substrato. Em condições mais drásticas, um produto dicarbonilado, resultante da hidroformilação consecutiva das duas ligações duplas do substrato foi obtido com até 62% de rendimento. Os produtos obtidos são inéditos.

Foi feito, também, um estudo da hidroformilação/acetalização tandem cocatalisada por ácido do monoterpeneo limoneno na presença dos 1,3-dióis neopentilglicol, 2-etil-1,3-hexanodiol e 1,3-butanodiol com o objetivo de se obterem acetais cíclicos utilizados como fragrância. Com o neopentilglicol, foi estudada a influência da temperatura, excesso de diol, concentração do catalisador ácido e solvente, bem como uma comparação entre o sistema tandem e o sistema em dois reatores. Foram obtidos acetais com rendimentos de até 97%. Os produtos derivados do 2-etil-1,3-hexanodiol e 1,3-butanodiol são inéditos.

Em seguida, foi estudada a transformação de 2-propenilbenzenos por meio de uma sequência de metátese cruzada/dehidrocloração/hidroformilação. As duas primeiras etapas transformam a olefina terminal em um dieno conjugado terminal. Foi feito um estudo da influência de alguns parâmetros de reação na hidroformilação destes dienos, tais como natureza do ligante, temperatura, solvente e natureza do substrato. Foi possível obter aldeídos ramificados com rendimentos de até 92%. No sistema utilizado, após a adição de um grupo formila, ocorre a rápida isomerização/hidrogenação da ligação dupla remanescente. A

hidrogenação pode ser inibida pela simples troca de ligante de fósforo e adequação da temperatura. Foram obtidos pelo menos 9 produtos inéditos por esta metodologia.

Finalmente, foi feito um estudo da hidroformilação do composto 2-propenilbenzeno estragol utilizando-se um sistema aquoso bifásico contendo um catalisador de ródio ancorado em um nanorreator polimérico do tipo *core-cross-linked micelle* (Rh/TPP@CCM). Foi desenvolvida uma metodologia para a utilização e recuperação do catalisador. Nas melhores condições, o catalisador foi eficientemente reciclado por quatro vezes, sem perda de seletividade para os aldeídos.

Palavras-chave: hidroformilação, ródio, aldeído, fosfina, fosfito, terpeno, propenilbenzeno

ABSTRACT

HYDROFORMYLATION OF NATURALLY OCCURRING TERPENES AND PROPENYLBENZENES FOR THE SYNTHESIS OF FINE CHEMICALS

In the present work, the rhodium catalyzed hydroformylation of naturally occurring terpenes and 2-propenylbenzenes was studied using organometallic complexes modified by phosphorus ligands. The hydroformylation was a key step in four studies: in the transformation of naturally occurring terpenes not yet explored through this methodology, in tandem transformations, as a synthetic step in a multi-step protocol and in a biphasic system with catalyst recovery. The products obtained show a great potential as fragrances and pharmaceuticals.

The hydroformylation of the sesquiterpene valencene was studied in a homogeneous system. Although the proven potential of this compound as a fragrance precursor, its hydroformylation was never reported before. Temperature, ligand nature and P/Rh molar ratio were evaluated. At the best conditions, a monocarbonylated product was selectively obtained in 100% yield. In harsher conditions, a dicarbonylated product was obtained with a yield of 62%. These are novel aldehydes never reported before.

The tandem hydroformylation/acetalization cocatalyzed by acid of the monoterpene limonene in the presence of neopentyl glycol, 2-ethyl-1,3-hexanediol or 1,3-butanediol in order to obtain cyclic acetals used as fragrances was also studied. With neopentyl glycol, the influence of temperature, diol excess, acid concentration and solvent were evaluated, as well as a comparison between the tandem and the multi-reactor protocols. Acetals were obtained with up to 97% yield. The products derived from 2-ethyl-1,3-hexanediol and 1,3-butanediol are novel compounds.

In another study, 2-propenylbenzenes were transformed through a cross-metathesis/dehydrochlorination/hydroformylation sequence. The two first steps transform a terminal olefin into a terminal conjugate diene. Some reaction parameters for the hydroformylation were evaluated, such as ligand nature, temperature, solvent and substrate nature. Branched aldehydes were obtained with up to 92% yield. After carbonylation of one of the double bonds, a fast isomerization/hydrogenation of the remaining double bond can occur. The hydrogenation can be inhibited by the simple change of ligand and temperature. At least 9 novel compounds were obtained.

Finally, the 2-propenylbenzene estragole was hydroformylated in an aqueous biphasic system containing a rhodium catalyst anchored in a phosphine functionalized core-cross-linked micelle nanoreactor (Rh/TPP@CCM). A methodology for an efficient application and recycling of the catalyst was developed. At the best conditions, the catalyst was efficiently recycled four times, with no loss in aldehyde chemoselectivity.

Keywords: hydroformylation, rhodium, aldehyde, phosphine, phosphite, terpene, propenylbenzene

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Os 12 princípios da Química Verde [12].....	2
Figura 2 – Variação da energia livre de Gibbs (ΔG) de uma reação química ao longo de uma rota não catalisada (a) e de uma rota catalisada (b)	4
Figura 3 – Representação esquemática de um ciclo catalítico	4
Figura 4 – Quantidade (em massa) de óleos essenciais exportados por alguns países no período de 2008 a 2017 (a) e valor do quilograma (em US\$) dos óleos essenciais exportados (b) [35]	7
Figura 5 – Rota biossintética dos terpenos [39]	8
Figura 6 – Exemplos de aplicações industriais do limoneno: oxidação aeróbica para a síntese da (\pm)carvona (a) [52], desidrogenação para a síntese do p-cimeno (b) [53], hidroformilação para a síntese do limonenal (c) [54].....	10
Figura 7 – Compostos 2-propenilbenzenos	10
Figura 8 – Rota biossintética do estragol a partir da fenilalanina (a) e do eugenol a partir da tirosina (b) [56].....	11
Figura 9 – Exemplos de reações de valorização dos compostos 2-propenilbenzenos: metátese cruzada para a síntese de flavonoides (a) [58-60], isomerização/metátese cruzada tandem para a síntese do metoxicinamato de octila (b) [61], hidroformilação para a síntese de fragrâncias (c) [64].....	12
Figura 10 – Otto Roelen, em frente ao prédio administrativo da Ruhrchemie AG, em Oberhausen, Alemanha [69].....	13
Figura 11 – Representação esquemática da reação de hidroformilação	13
Figura 12 – Aplicações industriais da reação de hidroformilação para a produção de aldeídos utilizados na preparação de perfumes: Florhydal [®] (a) [78] e MNA (b) [79-81].....	15
Figura 13 – Aplicações da reação de hidroformilação no preparo de aldeídos como intermediários sintéticos: fragrância spirambrene [®] (a) [82-84], álcoois C ₁₇ utilizados em detergentes (b) [85] e aminas utilizadas como fármacos (c) [86].....	16
Figura 14 – Ciclo catalítico da reação de hidroformilação	16
Figura 15 – Equilíbrio estabelecido entre diferentes complexos de ródio no meio reacional da hidroformilação [93]	18
Figura 16 – Parâmetro eletrônico de Tolman (χ): interação σ entre PR ₃ e Rh (a); interação π entre PR ₃ e Rh (b); efeito da retrodoação π Ni \rightarrow L sobre a retrodoação π Ni \rightarrow CO (c)	19
Figura 17 – Parâmetro de Tolman de ângulo de cone (θ).....	19

Figura 18 – Ângulo de quelatação (β) de ligantes bidentados	20
Figura 19 – Hidroformilação de 2-propenilbenzenos [76].....	24
Figura 20 – Polímero do tipo TPP@CCM utilizado na hidroformilação bifásica (adaptado de [131]).....	29
Figura 21 – Aparelhagem utilizada para manuseio em atmosfera inerte: caixa de luvas (a), schlenk (b) e linha de vácuo/argônio (c).....	32
Figura 22 – Reatores utilizados nas reações de hidroformilação	32
Figura 23 – Reator Parr utilizado na hidroformilação bifásica do estragol	36
Figura 24 – Principais componentes do óleo essencial da laranja valência (<i>Citrus sinensis Valencia</i>) [136].....	41
Figura 25 – Oxidação do valenceno para a síntese da nutkatona	42
Figura 26 – Hidroformilação do valenceno.....	44
Figura 27 – Curvas cinéticas da hidroformilação do valenceno em sistema contendo PPh ₃ : efeito da razão em quantidade de substância de P/Rh. Condições vide Tabela 1.	45
Figura 28 – Curvas cinéticas da hidroformilação do valenceno em sistema contendo PPh ₃ : efeito da temperatura. Condições vide Tabela 2.	46
Figura 29 – Ligantes utilizados na hidroformilação do valenceno e seus respectivos ângulos de cone	48
Figura 30 – Curvas cinéticas da hidroformilação do valenceno: efeito da natureza do ligante. Condições vide Tabela 3.	49
Figura 31 – Curvas cinéticas da hidroformilação do valenceno em sistema contendo TBDP: influência da razão em quantidade de substância de P/Rh. Condições vide Tabela 4.....	50
Figura 32 – Curvas cinéticas da hidroformilação do valenceno em sistema contendo TBDP: influência da temperatura. Condições vide Tabela 5.	51
Figura 33 – Curva de distribuição dos produtos para a hidroformilação do valenceno em sistema contendo TBDP a 100 °C. Condições vide Tabela 5.	52
Figura 34 – Curva de distribuição dos produtos para a hidroformilação do valenceno em sistema contendo TBDP a 120 °C. Condições vide Tabela 5.	53
Figura 35 – Produtos de hidrogenação do aldeído dicarbonilado do valenceno	53
Figura 36 – Mecanismo de acetalização de aldeídos catalisada por ácido, formando um hemiacetal (a) e um acetal (b) [144]	57
Figura 37 – Formação de acetais cíclicos a partir da acetalização de aldeídos com 1,3-dióis.	58

Figura 38 – Hidroformilação do limoneno e reações consecutivas: acetalização (a) [116], di-hidroformilação (b) [152] e ciclização (c) [115]	60
Figura 39 – Hidroformilação/acetalização tandem do (<i>R</i>)-limoneno com 1,3-dióis	61
Figura 40 – Formas enantioméricas de 8a	62
Figura 41 – Centros estereogênicos de 8b	62
Figura 42 – Centros estereogênicos de 8c	63
Figura 43 – Hidroformilação/acetalização tandem do (<i>R</i>)-limoneno com NPG: efeito da temperatura. Condições: (<i>R</i>)-limoneno (10 mmol), NPG, diol:substrato = 3, [Rh(cod)(OMe)] ₂ (0,005 mmol), PPh ₃ (P/Rh = 10)), PyH ⁺ TsO ⁻ (0,05 mmol), 40 bar (1 CO:1 H ₂), THF, V _{solv.} = 17,5 mL.	64
Figura 44 – Hidroformilação/acetalização tandem do (<i>R</i>)-limoneno com NPG: efeito do excesso de diol. Condições: (<i>R</i>)-limoneno (10 mmol), NPG, [Rh(cod)(OMe)] ₂ (0,005 mmol), PPh ₃ (P/Rh = 10)), PyH ⁺ TsO ⁻ (0,05 mmol), 80 °C, 40 bar (1 CO:1 H ₂), THF, V _{solv.} = 17,5 mL	65
Figura 45 – Curvas cinéticas de rendimento na hidroformilação/acetalização tandem do (<i>R</i>)-limoneno com NPG: efeito da concentração de catalisador ácido. Condições vide Tabela 7.	67
Figura 46 – Efeito da concentração do catalisador ácido em diferentes temperaturas: 100 °C (a) e 120 °C (b). Condições: (<i>R</i>)-limoneno (10 mmol), NPG, diol:substrato = 3, [Rh(cod)(OMe)] ₂ (0,005 mmol), PPh ₃ (P/Rh = 10)), PyH ⁺ TsO ⁻ , 40 bar (1 CO:1 H ₂), THF, V _{solv.} = 17,5 mL	68
Figura 47 – Curvas cinéticas do rendimento de 8a na hidroformilação/acetalização tandem do (<i>R</i>)-limoneno com NPG: efeito da natureza do solvente. Condições vide Tabela 8.	70
Figura 48 – Equilíbrio entre intermediários η^1 e η^3 na hidroformilação de dienos conjugados	75
Figura 49 – Rota sintética dos 1-arilbutadienos (a) e estrutura do catalisador HGII (b).	77
Figura 50 – Hidroformilação do 1-arilbutadieno derivado do estragol	78
Figura 51 – Precursor catalítico e ligantes de fósforo utilizados na hidroformilação de 11a ..	80
Figura 52 – Possíveis rotas de formação dos produtos obtidos na hidroformilação de 11a	82
Figura 53 – Curvas cinéticas da hidroformilação de 11a	86
Figura 54 – Representação esquemática da hidroformilação em sistema bifásico.....	95
Figura 55 – Tris(3-sulfonatofenil)fosfina trissódica (TPPTS)	96
Figura 56 – Sal de cetiltrimetilamônio e substratos utilizados na hidroformilação bifásica: 1-dodeceno (a) [187], β -citroneleno (b) [188] e mirceno (c) [107].....	97
Figura 57 – Aditivos de transferência de fase para a hidroformilação bifásica aquosa: ligante anfifílico (a) [190] e ciclodextrina (b) [191, 192].....	98

Figura 58 – Representação esquemática da reação de hidroformilação com o sistema Rh/TPP@CCM (adaptado de [131]).....	99
Figura 59 – Hidroformilação do estragol.....	101
Figura 60 – Curvas de queda de pressão ao longo da reação de hidroformilação do estragol com Rh/TPP@CCM. Condições vide Tabela 13.	102
Figura 61 – Curvas de queda de pressão ao longo da reação de hidroformilação do estragol com Rh/TPP@CCM: experimento 44 e reusos. Condições vide Tabela 14.....	104
Figura 62 – Curvas de queda de pressão ao longo da reação de hidroformilação do estragol com Rh/TPP@CCM: experimento 45 e reusos. Condições vide Tabela 15.....	107

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Influência da razão em quantidade de substância de P/Rh na hidroformilação do valenceno em sistema contendo PPh ₃ ^a	45
Tabela 2 – Influência da temperatura na hidroformilação do valenceno em sistema contendo PPh ₃ ^a	46
Tabela 3 – Influência da natureza do ligante na hidroformilação do valenceno.....	48
Tabela 4 – Influência da razão em quantidade de substância de P/Rh na hidroformilação do valenceno em sistema contendo TBDP ^a	50
Tabela 5 – Influência da temperatura na hidroformilação do valenceno em sistema contendo TBDP ^a	51
Tabela 6 – Hidroformilação/acetalização tandem do (<i>R</i>)-limoneno com 1,3-dióis ^a	61
Tabela 7 – Hidroformilação/Acetalização tandem do (<i>R</i>)-limoneno com neopentilglicol: ácido:ródio ^a	66
Tabela 8 – Comparativo entre o sistema em duas etapas e o sistema tandem na hidroformilação/acetalização do (<i>R</i>)-limoneno com NPG.....	70
Tabela 9 – Síntese de 1-arylbutadienos via metátese cruzada/dehidrocloração de 2-propenilbenzenos.....	78
Tabela 10 – Hidroformilação de 11a : influência da natureza do ligante ^a	80
Tabela 11 – Hidroformilação de 11a sob diferentes condições de reação ^a	84
Tabela 12 – Hidroformilação de 1-arylbutadienos 11a-c	86
Tabela 13 – Hidroformilação bifásica aquosa do estragol por Rh/TPP@CCM ^a	102
Tabela 14 – Hidroformilação bifásica aquosa do estragol por Rh/TPP@CCM: experimento 44 e reusos ^a	104
Tabela 15 – Hidroformilação bifásica aquosa do estragol por Rh/TPP@CCM: experimento 45 e reusos ^a	106

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Dez substâncias mais produzidos (em massa) nos Estados Unidos [14].....	3
Quadro 2 – Divisão clássica dos processos catalíticos	6
Quadro 3 – Classificação teórica de terpenos.....	9
Quadro 4 – Estudos acadêmicos envolvendo a hidroformilação de terpenos	22
Quadro 5 – Teste de solubilidade do NPG em diferentes solventes ^a	69

LISTA DE ABREVIACÕES E ACRONIMOS

acac	Acetilacetato
β	Ângulo de quelatação
<u>br</u>	Banda larga
χ	Parâmetro eletrônico de Tolman
CG	Cromatografia a gás
CG-EM	Cromatografia a gás acoplada à Espectrometria de Massas
cod	1,5-Ciclooctadieno
CTAB	Brometo de cetiltrimetilamnio
CTAC	Cloreto de cetiltrimetilamnio
δ	Deslocamento químico
d	Dupleto
DCE	1,2-Dicloroetano
dd	Dupleto duplo
ddd	Duplo Dupleto duplo
ddt	Duplo Dupleto triplo
DMAPP	Difosfato de dimetilalilo
DMC	Dimetilcarbonato
DPPE	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
DPPP	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
dt	Dupleto triplo
<u>f</u>	Banda forte
FID	Detector por ionização de chama
<u>fr</u>	Banda fraca
η	Hapticidade
HAM	Hidroaminometilao
hd	Dupleto sêxtuplo
HGII	Dicloro(2-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfino)rutênio(II)
IPP	Difosfato de isopentenilo
IV	Espectroscopia na região do infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<u>m</u>	Banda média

m	Multiplete
m/z	Relação massa sobre carga
M ⁺	Íon molecular
MNA	1,6-Hexanodiamina
v	Frequência vibracional
NPG	Neopentilglicol
P(<i>t</i> Bu) ₃	Tris(terc-butil)fosfina
PBn ₃	Tribenzilfosfina
PPh ₃	Trifenilfosfina
PyH ⁺ TsO ⁻	p-Toluenossulfonato de Piridínio
θ	Ângulo de cone
q	Quarteto
Rh/TPP@CCM	Core-cross-linked micelle funcionalizada com trifenilfosfina e ródio
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Simpleto
TBDP	Tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito
THF	Tetrahydrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TOF	Frequência de rotações
TON	Número de rotações
TPPTS	Tris(3-sulfonatofenil)fosfina trissódica
TPP@CCM	Core-cross-linked micelle funcionalizada com trifenilfosfina
tq	Quarteto triplo
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

SUMÁRIO

RESUMO	iv
ABSTRACT	vi
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE QUADROS.....	xiii
LISTA DE ABREVIACÕES E ACRÔNIMOS	xiv
1. Introdução.....	1
1.1. Química verde	1
1.2. Catálise.....	3
1.3. Valorização de compostos de origem renovável.....	6
1.3.1. Terpenos.....	8
1.3.2. 2-Propenilbenzenos.....	10
1.3.3. Catálise organometálica na valorização de compostos de origem biorrenovável	12
1.4. Hidroformilação.....	13
1.4.1. O mecanismo da hidroformilação.....	15
1.4.2. O papel dos ligantes de fósforo	17
1.4.3. Hidroformilação de compostos de origem renovável.....	20
2. Objetivos.....	25
3. Parte Experimental.....	26
3.1. Lista de materiais utilizados.....	26
3.1.1. Substratos e solventes	26
3.1.2. Catalisadores e ligantes.....	27
3.1.3. Reagentes não comerciais	27
3.2. Reações realizadas	29
3.2.1. Síntese do complexo $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$	29

3.2.2. Testes catalíticos.....	31
3.3. Instrumentação.....	38
3.3.1. Caracterização dos complexos de ródio.....	38
3.3.2. Quantificação dos produtos.....	39
3.3.3. Caracterização dos produtos.....	40
4. Hidroformilação do sesquiterpeno Valenceno.....	41
4.1. Introdução.....	41
4.2. Objetivo Específico.....	43
4.3. Resultados e Discussão	44
4.3.1. Hidroformilação do valenceno	44
4.3.2. Caracterização dos produtos.....	53
4.4. Conclusão	55
5. Obtenção de acetais cíclicos via hidroformilação/acetalização tandem de terpenos com 1,3-dióis.....	56
5.1. Introdução.....	56
5.2. Objetivo Específico.....	59
5.3. Resultados e discussão	60
5.3.1. Hidroformilação/acetalização tandem do limoneno com 1,3-dióis.....	60
5.3.2. Caracterização dos produtos.....	71
5.4. Conclusão	72
6. Metátese cruzada/dehidrocloração/hidroformilação de 2-propenilbenzenos de ocorrência natural.....	74
6.1. Introdução.....	74
6.2. Objetivo Específico.....	76
6.3. Resultados e discussão	77
6.3.1. Síntese dos 1-arilbutadienos.....	77
6.3.2. Hidroformilação dos 1-arilbutadienos	78

6.3.3. Caracterização dos produtos.....	87
6.4. Conclusão	92
7. Hidroformilação do estragol em sistema bifásico aquoso do tipo Rh/TPP@CCM.....	94
7.1. Introdução.....	94
7.2. Objetivos	100
7.3. Resultados e discussão	101
7.3.1. Hidroformilação bifásica do estragol.....	101
7.3.2. Caracterização dos produtos.....	107
7.4. Conclusão	109
8. Considerações Finais.....	110
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	112
APÊNDICE I – Espectros de Massas dos Produtos	126
APÊNDICE II – Espectros de RMN dos Produtos.....	132
APÊNDICE III – Espectros de RMN e IV dos Complexos de Ródio	144
APÊNDICE IV – Estruturas dos Produtos Obtidos.....	144
APÊNDICE V – Publicações	144

1. Introdução

Nas últimas décadas, a indústria de Química Fina tem se beneficiado pela exploração cada vez mais intensa de fontes biorrenováveis para a obtenção de compostos que são utilizados como precursores dos mais variados tipos de produtos. De particular interesse, a valorização desses compostos por meio de processos catalíticos tem norteado os esforços de muitos grupos. Essa metodologia é interessante, pois, além de possibilitar um grande desenvolvimento tecnológico da indústria química, permite uma melhor adequação dos processos aos ideais da Química Verde.

1.1. Química verde

Ao longo do século XX, o aprimoramento dos meios de comunicação, o rápido crescimento populacional e o grande desenvolvimento tecnológico resultaram em um desenvolvimento da indústria química sem precedentes [1]. De grande importância também, foram os grandes conflitos bélicos, sobretudo a Segunda Guerra Mundial, que, apesar da grande perda humana, resultaram em um grande desenvolvimento científico e tecnológico. Por exemplo, os bloqueios comerciais impostos à Alemanha no contexto da Segunda Guerra Mundial resultaram em um grande desenvolvimento da indústria química alemã, uma vez que o país precisou se tornar autossuficiente em relação à produção de diversos recursos [2].

Apesar dos grandes benefícios que o rápido crescimento da indústria química trouxe para a melhoria da qualidade de vida da população mundial, uma grande consequência negativa foi o igualmente rápido crescimento dos impactos ambientais causados pelas atividades do setor. A extração cada vez mais agressiva de matérias primas, a emissão descontrolada de poluentes e o consumo indiscriminado dos recursos hídricos são alguns dos principais impactos desse processo [3]. Por esse motivo, o mundo tem visto um agravamento cada vez mais sério dos problemas ambientais. Por exemplo, o aumento gradativo da temperatura média da Terra, resultante principalmente da emissão de poluentes atmosféricos, tem causado grandes impactos, sobretudo para formas de vidas mais sensíveis a essas variações, causando migrações não naturais, mortandade de espécies e proliferação descontrolada de outras [4-6]. Além disso, tem ocorrido a destruição de ecossistemas inteiros por conta de incêndios cada vez mais frequentes [7].

A necessidade de regulamentação das práticas da indústria química, tendo em vista seus impactos sobre o meio ambiente, resultou em diversas conferências e acordos internacionais, sobretudo na segunda metade do século XX e nas duas primeiras décadas dos anos 2000 [8-10]. Esses acordos têm como objetivo principal minimizar os efeitos nocivos da indústria química, sem contudo impedir o seu bom funcionamento. Muitas leis e diretrizes foram propostas ao longo dessas décadas. E é nesse contexto que se consagrou a ideia de Química Verde, que tem como objetivos a utilização consciente dos recursos naturais e artificiais, a economicidade energética dos processos, a diminuição da emissão de poluentes e a sustentabilidade [11].

Atualmente, existem um conjunto de diretrizes propostas para regulamentar as práticas da indústria química tendo como base os ideais da Química Verde. Os 12 princípios da Química Verde (**Figura 1**) servem para nortear a implementação dos processos químicos industriais [12]. Apesar de nem sempre serem implementados integralmente, devido a limitações dos processos industriais, os 12 princípios representam uma boa maneira de se refletir sobre os impactos que as práticas do setor causam e podem ajudar os responsáveis por sua implementação a tentarem adequá-las e torna-las mais ambientalmente apropriadas.

<p>1. Prevenção de resíduos</p>  <p>É preferível evitar a formação de resíduos do que tratá-los</p>	<p>2. Economia atômica</p>  <p>Todos os átomos presentes nos reagentes devem ser incorporados aos produtos.</p>	<p>3. Síntese segura</p>  <p>O uso de substâncias tóxicas em processos químicos deve ser evitado.</p>
<p>4. Produtos seguros</p>  <p>Deve-se procurar sintetizar compostos que, após exercerem sua função, não sejam tóxicos.</p>	<p>5. Solventes seguros</p>  <p>Deve-se evitar ou minimizar o uso de solventes, optando-se por solventes não-tóxicos.</p>	<p>6. Eficiência energética</p>  <p>Deve-se reconhecer os impactos que o consumo de energia têm sobre o processo e tentar reduzi-los.</p>
<p>7. Matéria-prima renovável</p>  <p>Deve-se priorizar o uso de matérias-primas vindas de fontes biorrenováveis.</p>	<p>8. Evitar derivatizações</p>  <p>Deve-se minimizar o uso de etapas de derivatização (modificação temporária de compostos).</p>	<p>9. Catálise</p>  <p>Deve-se optar por processos catalíticos preferencialmente seletivos.</p>
<p>10. Degradação de produtos</p>  <p>Deve-se optar pela formação de produtos biodegradáveis que não causem impacto ao serem descartados.</p>	<p>11. Análise em tempo real</p>  <p>Deve-se viabilizar o monitoramento de reações em tempo real para que se evite a formação de compostos nocivos.</p>	<p>12. Prevenção de acidentes</p>  <p>Deve-se prevenir a ocorrência de acidentes pelo uso adequado de substâncias não perigosas.</p>

Figura 1 – Os 12 princípios da Química Verde [12]

1.2. Catálise

A adequação dos processos industriais aos 12 princípios da Química Verde pode não ser trivial, devido, principalmente, a limitações técnicas dos processos, incompatibilidade química entre reagentes e solventes ambientalmente adequados e interesses econômicos dissonantes. Todavia, o uso de catalisadores é um dos princípios mais consagrados na indústria química hoje em dia, estando presente em mais de 80% dos processos (**Quadro 1**) [13, 14]. Isso se deve, principalmente, ao fato de que os catalisadores aumentam significativamente a eficiência dos processos, atribuindo a eles benefícios tanto do ponto de vista de aproveitamento de matéria e de energia, quanto do ponto de vista econômico.

Quadro 1 – Dez substâncias mais produzidos (em massa) nos Estados Unidos [14]

Posição	Composto	Processo catalítico
1	Ácido sulfúrico	Oxidação de SO ₂
2	Eteno	Craqueamento
3	Propeno	Craqueamento
3	Polietileno	Polimerização
5	Cloro	Eletrólise (não catalítico)
6	Amônia	N ₂ + H ₂
7	Ácido fosfórico	Não catalítico
8	1,2-dicloroetano	Eteno + Cl ₂
9	Polipropileno	Polimerização
10	Ácido nítrico	NH ₃ +O ₂

Em 1835, o químico Sueco Jöns Jakob Berzelius foi o responsável por introduzir o termo catálise. Ao longo dos anos, esse conceito evoluiu, e o termo refere-se, hoje em dia, a uma reação química que atinge seu equilíbrio químico mais rapidamente devido à ação de um catalisador [15]. Por sua vez, o catalisador é um componente do meio de reação que promove a reação química por meio de rotas alternativas, com etapas que tenham menores energias de Gibbs de ativação (ΔG^\ddagger) em comparação às etapas do processo não catalisado (**Figura 2**). É importante salientar, porém, que um catalisador jamais afeta a termodinâmica da reação, e seu efeito é puramente cinético [16].

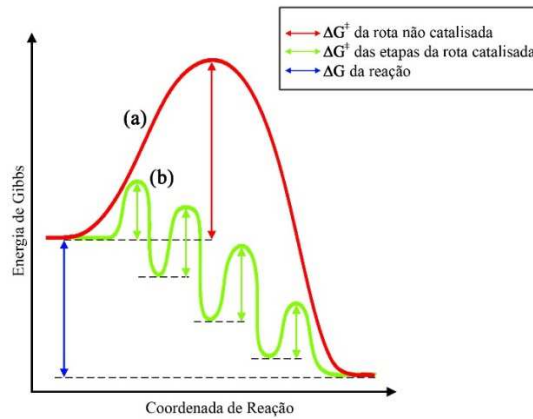


Figura 2 – Variação da energia livre de Gibbs (ΔG) de uma reação química ao longo de uma rota não catalisada (a) e de uma rota catalisada (b)

Ao final de um ciclo catalítico, o catalisador deve estar disponível para iniciar um novo ciclo, sem ser incorporado ao produto final. Um ciclo catalítico típico é representado na **Figura 3** para uma reação genérica $A + B \rightarrow AB$. O ciclo se inicia com a interação do reagente A com o catalisador. Em seguida, ocorre a interação da espécie Cat-A com o reagente B. O catalisador promove, então, a união de A e B e, ao final do ciclo, o produto AB é liberado no meio de reação e o catalisador retorna à sua forma inicial, podendo dar início a um novo ciclo catalítico [17].

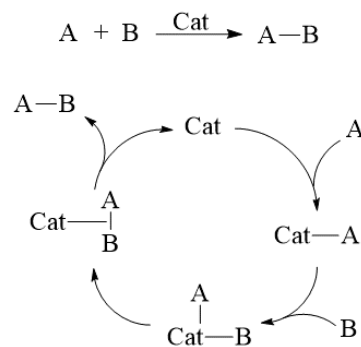


Figura 3 – Representação esquemática de um ciclo catalítico

O grande interesse no uso de catalisadores deve-se ao fato de que, idealmente, eles permitem um grande aumento da eficiência dos processos químicos. Além dos menores consumos energéticos, os processos catalíticos podem resultar em um melhor aproveitamento das matérias primas utilizadas ao minimizarem a ocorrência de reações paralelas indesejadas [18]. Para avaliar-se o desempenho de um catalisador, vários parâmetros são utilizados. A conversão (%C) é a quantidade de matéria transformada pelo catalisador em relação à

quantidade original em determinadas condições de reação. A seletividade (%S) é a quantidade de cada produto obtido em relação ao total de produtos formados. O rendimento (%R), por sua vez, é a quantidade de produto formado em relação à quantidade de reagente de partida consumido, e pode ser estabelecido multiplicando-se a conversão pela seletividade e dividindo-se o resultado por 100 [19].

A escolha de um catalisador apropriado deve levar em consideração que as condições de reação interferem de maneira significativa na eficiência catalítica. Esta, por sua vez, pode ser avaliada levando-se em consideração o efeito que uma determinada quantidade de catalisador tem sobre o processo de conversão dos reagentes de partida. Nesse aspecto, o número de rotações (*turnover number* – TON), que é o número de ciclos catalíticos realizados por cada centro ativo do catalisador antes de sua desativação, determina a estabilidade do catalisador. O TON pode ser obtido dividindo-se a quantidade de matéria do reagente de partida convertida pela quantidade de matéria de catalisador utilizado. Por outro lado, a frequência de rotações (*turnover frequency* – TOF) determina a eficiência catalítica, pois estabelece a quantidade de reagente de partida convertida em relação à quantidade de catalisador utilizada pelo tempo [20].

$$\text{TON} = \frac{\text{reagente convertido (mol)}}{\text{catalisador (mol)}} \quad \text{TOF} = \frac{\text{reagente convertido (mol)}}{\text{catalisador (mol)} \times \text{tempo (h)}}$$

Os processos catalíticos podem ser classificados de acordo com o tipo de mistura presente no meio de reação (**Quadro 2**). Se o catalisador e os reagentes encontram-se em fases distintas, classifica-se o processo catalítico como catálise heterogênea. Por outro lado, se o catalisador e os reagentes encontram-se em uma fase única, trata-se de catálise homogênea. Ambos os tipos apresentam vantagens e desvantagens [21]. Apesar de a catálise heterogênea apresentar a grande vantagem de permitir uma separação mais eficiente do catalisador do meio de reação, as dificuldades de controle de seletividade comumente presentes em processos heterogêneos limitam o uso desse tipo de sistema. Sobretudo na produção de compostos de química fina, que muitas vezes requerem grande especificidade e altas seletividades, a catálise homogênea é em muitos casos a melhor escolha. De particular interesse, a catálise por complexos de metais de transição é uma das ferramentas sintéticas mais importantes na indústria química atual, e, recentemente, o Prêmio Nobel de Química foi concedido três vezes para trabalhos desenvolvidos na área [22-24].

Quadro 2 – Divisão clássica dos processos catalíticos

	Catálise Heterogênea	Catálise Homogênea
Definição	Catalisador e reagentes encontram-se em fases distintas	Catalisador e reagentes encontram-se em fase única
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil separação do catalisador • Possibilidade de uso de condições mais drásticas com menor risco de degradar o catalisador 	<ul style="list-style-type: none"> • Maior disponibilidade do catalisador no meio de reação • Controle cinético e de seletividade por meio de ajuste fino do catalisador
Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"> • Comumente apresenta menor controle de seletividade 	<ul style="list-style-type: none"> • Difícil separação do catalisador do meio de reação • Perda de atividade em processos heterogeneizados
Exemplos	<ul style="list-style-type: none"> • Oxidação de olefinas (Au) • Hidrogenação (Pd) • Isomerização (heteropoliácidos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrogenação (Rh) • Metátese (Ru) • Hidroformilação (Rh)

1.3. Valorização de compostos de origem renovável

A utilização de plantas no tratamento de enfermidades é uma prática milenar bastante disseminada [25, 26]. Da mesma forma, óleos essenciais de plantas são utilizados há séculos na elaboração de perfumes e aromatizantes [27]. Com os avanços tecnológicos, sobretudo ao longo do século XX, essa prática foi aprimorada por meio da identificação de princípios ativos, isolamento de compostos de interesse e produção em larga escala de compostos de origem natural [28, 29]. Hoje em dia, o uso de materiais extraídos de plantas na elaboração dos mais variados tipos de produtos se tornou uma prática bastante popular e movimentou um mercado bilionário no setor de produção de fármacos, cosméticos e fragrâncias, entre outros [30-32].

O grande interesse da indústria de química fina no uso de materiais de origem vegetal vem do fato de que muitos desses compostos biossintetizados possuem grande complexidade estrutural, difícil de ser reproduzida artificialmente. Dessa forma, incorpora-se as propriedades químicas e biológicas desses materiais ao produto final, minimizando-se os impactos resultantes de sua síntese por meios artificiais [33]. De igual importância, vem o fato de que as plantas constituem uma fonte biorrenovável, uma vez que é possível repor as fontes de matéria prima (plantas) por meio de cultivo. Isso minimiza os impactos causados pela exploração de fontes não renováveis como o petróleo, o que está de acordo com os ideais de sustentabilidade.

O uso de materiais obtidos a partir de fontes biorrenováveis é um dos 12 princípios da Química Verde.

O Brasil é um dos maiores produtores e exportadores de óleos essenciais no mundo, e este é um mercado bastante significativo para a economia brasileira [34]. Todavia, o país encontra-se em uma situação desfavorável, pois, apesar do grande volume de matéria prima exportada, o valor médio dos óleos essenciais brasileiros é baixo em comparação aos óleos essenciais exportados por outros países (**Figura 4**) [35]. Por isso, é comum que países, sobretudo europeus, comprem a matéria prima barata brasileira, façam um beneficiamento por meio de purificação e transformações químicas em produtos de maior valor agregado, e obtenham grande lucro ao revenderem esses materiais beneficiados, inclusive para o Brasil [36]. Esse quadro aponta a necessidade de aprimoramento da exploração de óleos essenciais pelo mercado brasileiro, uma vez que o país possui uma grande diversidade biológica explorada de maneira ineficiente e economicamente desfavorável.

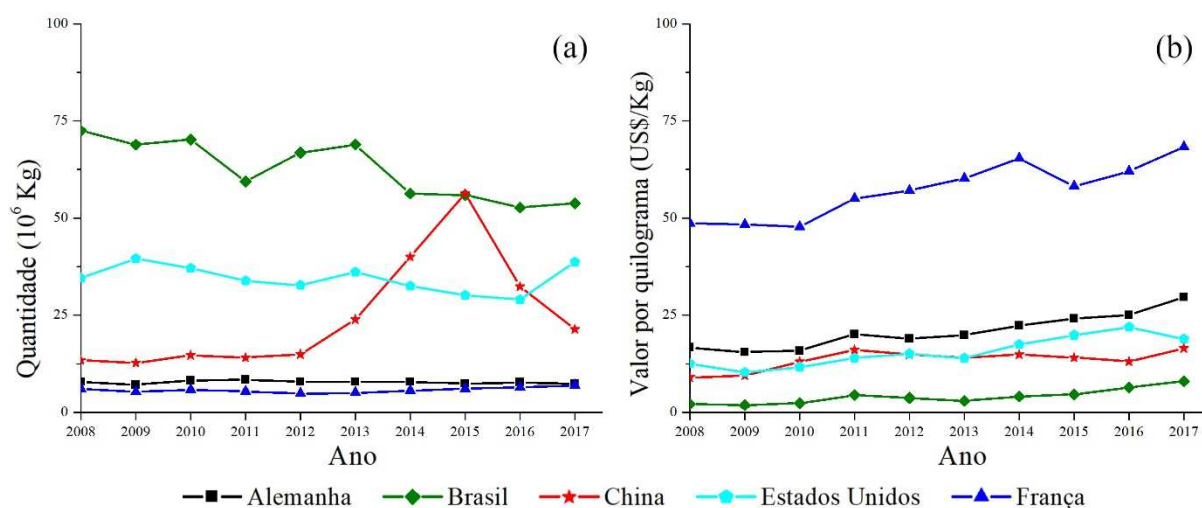


Figura 4 – Quantidade (em massa) de óleos essenciais exportados por alguns países no período de 2008 a 2017 (a) e valor do quilograma (em US\$) dos óleos essenciais exportados (b) [35]

Muitas das propriedades terapêuticas e organolépticas das plantas devem-se à presença, em grandes quantidades, de compostos com altas atividades biológicas e aromas característicos em seus óleos essenciais. Muitos desses compostos são metabólitos secundários, ou seja, são biossintetizados pelas plantas, mas não são essenciais para o seu desenvolvimento, manutenção de vida e reprodução [37]. Normalmente, metabólitos secundários exercem funções de defesa

e comunicação e muitos deles podem ser detectados pelos sistemas olfativos de animais, o que, para os humanos, resulta em aromas bastante agradáveis [38].

1.3.1. Terpenos

Os terpenos são uma classe de compostos presentes em abundância nos óleos essenciais extraídos de flores, folhas e frutos. São metabólitos secundários sintetizados por meio da rota do mevalonato, na qual a acetil coenzima-A é convertida, após algumas etapas, ao difosfato de isopentenilo (IPP) e ao pirofosfato de dimetilalilo (DMAPP) (**Figura 5**). Estes ésteres possuem em sua estrutura fragmentos de isopreno que, ao serem combinados, formam os terpenos [39]. Por esse motivo, os terpenos apresentam em sua estrutura múltiplos de 5 átomos de carbono e existe uma classificação teórica que leva em consideração o número de unidades de isopreno que os compõem (**Quadro 3**) [40]. Normalmente, apresentam em suas estruturas ligações duplas carbono-carbono, e podem ainda conter funções oxigenadas, sendo, neste caso, comumente referenciados como terpenóides [41, 42]. Em geral, possuem aromas bastante agradáveis e característicos, além de, em alguns casos, possuírem propriedades terapêuticas, o que os torna de grande interesse para a indústria de química fina [43-48].

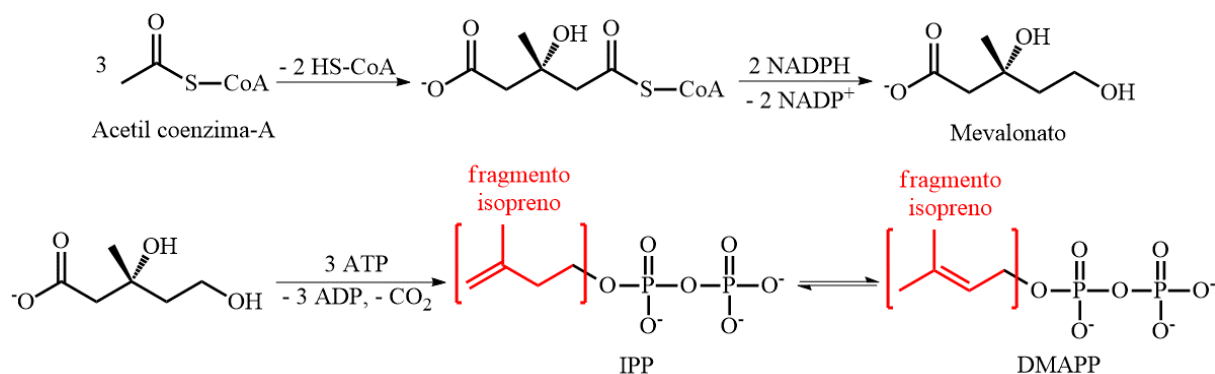
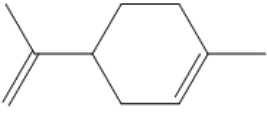
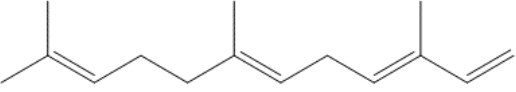
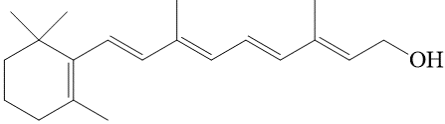
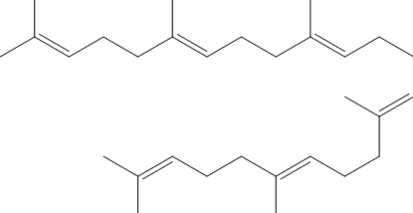


Figura 5 – Rota biossintética dos terpenos [39]

Quadro 3 – Classificação teórica de terpenos

Unidades de isopreno	Classificação	Exemplos	Ocorrência Natural
2	Monoterpeno	 Limoneno	Laranja
3	Sesquiterpeno	 α -Farneceno	Maçã
4	Diterpeno	 Retinol	Cenoura
6	Triterpeno	 Esqualeno	Trigo

Os terpenos são os principais constituintes dos óleos essenciais e podem ser obtidos em escala industrial a partir do cultivo de plantas para esse fim ou como subprodutos de outras indústrias [49]. Por exemplo, o óleo essencial da laranja é constituído por mais de 40 compostos e cerca de 60 mil toneladas são obtidas anualmente a partir dos rejeitos da indústria de suco de laranja, sobretudo da casca do fruto [35, 50, 51]. O limoneno, principal constituinte do óleo (cerca de 95%), é um monoterpene extremamente versátil, que pode ser utilizado como agente flavorizante em alimentos e bebidas e como material de partida na produção de inúmeros compostos. Um importante exemplo é a síntese da carvona (**Figura 6a**), um terpenóide com aroma de hortelã (isômero R) ou cominho (isômero S), e que pode ser obtido a partir da oxidação do limoneno [52]. Pode ser utilizado, também para a produção industrial do p-cimeno (**Figura 6b**), um composto aromático com grande potencial de ser utilizado como alternativa a solventes aromáticos tradicionais que são obtidos de fontes não biorrenováveis ou são tóxicos, como tolueno e benzeno [53]. Por fim, a companhia Celanese comercializa o limonenal (**Figura**

6c), aldeído formado a partir da hidroformilação da ligação dupla terminal do limoneno. Este composto, que possui aroma cítrico, é utilizado em sabonetes e loções [54].

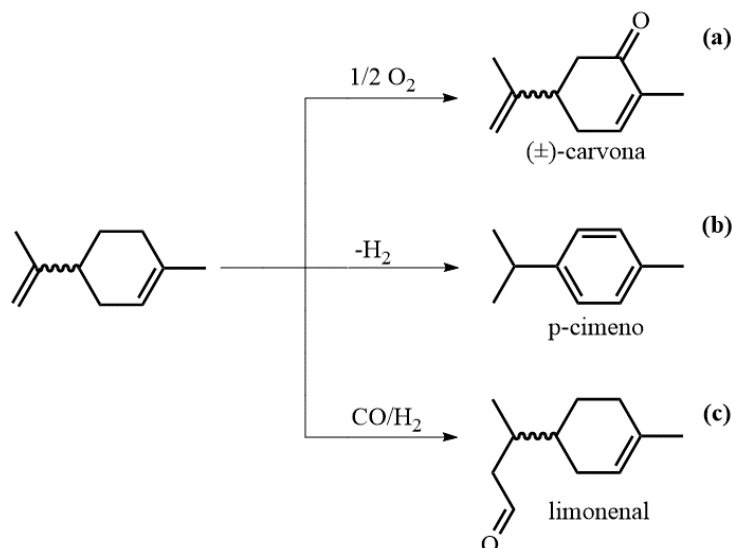


Figura 6 – Exemplos de aplicações industriais do limoneno: oxidação aeróbica para a síntese da (\pm) carvona (a) [52], desidrogenação para a síntese do p-cimeno (b) [53], hidroformilação para a síntese do limonenal (c) [54]

1.3.2. 2-Propenilbenzenos

Outra classe de compostos de grande relevância é a classe dos 2-propenilbenzenos (**Figura 7**). Assim como os terpenos, esses compostos podem estar presentes em óleos essenciais de plantas [55]. São biossintetizados a partir da conversão dos aminoácidos fenilalanina e tirosina (**Figura 8**) [56]. Sua obtenção industrial pode ocorrer tanto da extração do óleo essencial dessas plantas quanto como subproduto da indústria de celulose, uma vez que podem ser obtidos por meio do processo kraft a partir de lignina [57].

Estrutura	Nome Comum	R ₁	R ₂	Ocorrência Natural
	Eugenol	-OH	-OCH ₃	Cravo-da-índia
	Éter metílico do eugenol	-OCH ₃	-OCH ₃	Noz-moscada
	Estragol	-OCH ₃	-H	Manjeriço
	Safrol	-OCH ₂ O-		Sassafrás

Figura 7 – Compostos 2-propenilbenzenos

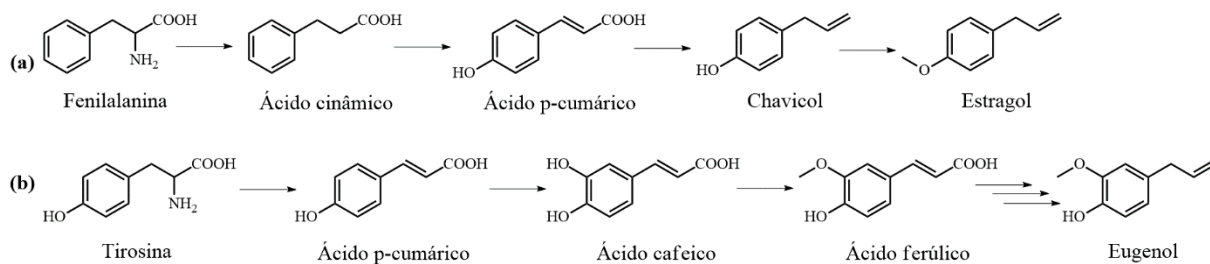


Figura 8 – Rota biosintética do estragol a partir da fenilalanina (a) e do eugenol a partir da tirosina (b) [56]

Os compostos 2-propenilbenzenos apresentam um grande potencial de serem utilizados na indústria de química fina, particularmente na produção de fármacos e componentes de cosméticos. Por exemplo, a metátese cruzada de 2-propenilbenzenos com compostos da classe dos estirenos pode ser utilizada na síntese de alguns flavonoides de baixa massa molar que apresentam propriedades terapêuticas, como por exemplo o dalparvinene, que pode ser utilizado no tratamento da tuberculose, e o dalberatin A, que apresenta propriedades antitumorais e pode ser utilizado no tratamento de linfomas (**Figura 9a**) [58-60]. Outro potencial uso dos 2-propenilbenzenos é na síntese do metoxicinamato de octila, utilizado como filtro UVB em cosméticos, que pode ser obtido a partir da isomerização/metátese cruzada tandem do estragol com o acrilato de 2-etilhexila (**Figura 9b**) [61]. Além disso, assim como os terpenos, os 2-propenilbenzenos também podem ser utilizados na formulação de perfumes. As fragrâncias comerciais canthoxal e helional, por exemplo, podem ser obtidas a partir da hidroformilação do estragol e do safrol, respectivamente (**Figura 9c**) [62-64].

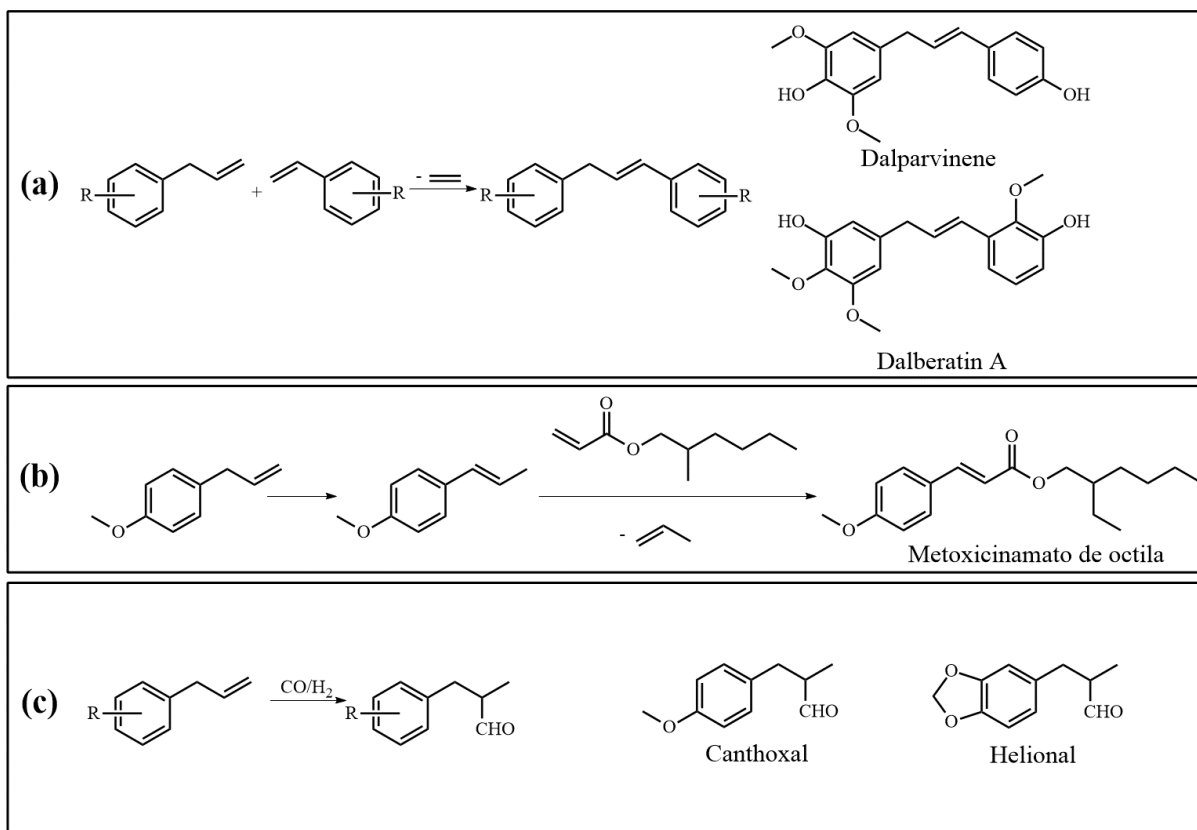


Figura 9 – Exemplos de reações de valorização dos compostos 2-propenilbenzenos: metátese cruzada para a síntese de flavonoides (a) [58-60], isomerização/metátese cruzada tandem para a síntese do metoxicinamato de octila (b) [61], hidroformilação para a síntese de fragrâncias (c) [64]

1.3.3. Catálise organometálica na valorização de compostos de origem biorrenovável

A valorização de compostos de origem natural, tais como terpenos e 2-propenilbenzenos, por meio de processos catalíticos é uma metodologia bastante eficiente para a produção de materiais de alto valor agregado. Nesse contexto, a catálise por meio de complexos de metais de transição permite o desenvolvimento de processos extremamente eficientes para a produção seletiva de alguns desses materiais. Alguns exemplos são a metátese cruzada catalisada por complexos de rutênio na produção industrial do antiviral da hepatite C Simeprevir [65], a hidrogenação estereosseletiva catalisada por complexos de ródio na síntese total do antifúngico 3-epi-juruonelide-C [66] e o processo Wacker de oxidação de alcenos catalisada por sais de paládio [67]. Mas no que diz respeito à utilização de catálise por complexos de metais de transição em escala industrial, a mais empregada é a reação de hidroformilação [68].

1.4. Hidroformilação

No contexto histórico que precedeu a Segunda Guerra Mundial, a indústria química alemã foi responsável pelo desenvolvimento de muitos processos importantes. Em 1938, o químico alemão Otto Roelen (**Figura 10**) [69], que trabalhava para a companhia Ruhrchemie AG (hoje OXEA), em Oberhausen, tentava, por meio do processo Fischer-Tropsch produzir hidrocarbonetos de maior massa molar a partir do etileno formado inicialmente pelo processo. Para isso, ele utilizou um reator realimentado com o etileno formado e gás de síntese (mistura de H₂ e CO) e uma mistura de sais de cobalto, tório e magnésio como catalisadores. O resultado, porém, foi a obtenção de diversos compostos oxigenados, sobretudo o propanal, que é um aldeído homólogo ao etileno. Esse processo, inicialmente conhecido como processo oxo, foi posteriormente denominado hidroformilação, por ser a adição formal de um hidrogênio e um grupo formila à ligação dupla carbono-carbono de uma olefina (**Figura 11**) [70, 71].



Figura 10 – Otto Roelen, em frente ao prédio administrativo da Ruhrchemie AG, em Oberhausen, Alemanha [69]

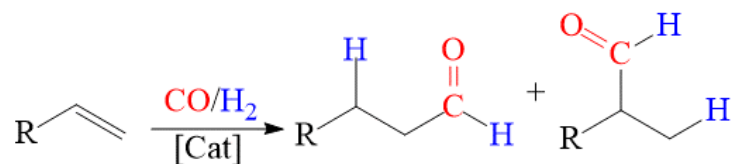


Figura 11 – Representação esquemática da reação de hidroformilação

Apesar de ter sido descoberta em 1938, a reação de hidroformilação só ganhou relevância a partir da década de 60, quando Wilkinson começou a trabalhar com complexos de ródio(I) modificados por ligantes de fósforo como catalisadores do processo [72]. Até então, o desenvolvimento de hidroformilação era baseado apenas no uso de complexos de cobalto, mas a introdução dos complexos de ródio permitiu uma melhoria significativa em relação à

eficiência do processo. Além de permitir o uso de condições consideravelmente mais brandas de reação e apresentar melhores conversões e seletividades ao processo, os complexos de ródio evitavam problemas operacionais do uso de cobalto, tais como deposição nos reatores e formação de compostos voláteis tóxicos entre o cobalto e o monóxido de carbono [73].

Atualmente, a reação de hidroformilação é a mais empregada industrialmente, dentre as reações catalisadas por complexos de metais de transição. O grande interesse por esse processo deve-se a vários fatores, destacando-se o fato de que esta é uma reação que apresenta 100% de economia atômica, ou seja, toda a massa dos reagentes (substrato e gás de síntese) é incorporada ao produto final, quando se analisa a estequiometria da reação, e não há formação de subprodutos [74]. Além disso, a formação em etapa única de aldeídos é de igual importância, uma vez que há um grande interesse da indústria na produção desses compostos [75].

Os aldeídos são uma classe de compostos que despertam grande interesse da indústria de fragrâncias [76]. A utilização de aldeídos na formulação de perfumes é histórica. Um importante exemplo é o processo de criação do prestigiado perfume “Chanel nº 5”, que teve sua formulação escolhida pela estilista francesa Coco Chanel dentre um conjunto de diferentes formulações apresentadas a ela. Ao escolher a formulação de número 5, esta tornou-se aquele que é, provavelmente, o perfume mais famoso no mundo e, dentre as formulações apresentadas, esta era aquela que continha a maior concentração de aldeídos [77].

Hoje em dia, grande parte do uso industrial da reação de hidroformilação é explorada pela indústria de perfumaria. Um importante exemplo é a preparação da fragrância Florhydral[®] (**Figura 12a**), de aroma floral, utilizada na formulação do perfume “Good Life Woman”. Este aldeído é comercializado pela companhia Givaudan e pode ser sintetizado a partir da hidroformilação de uma das ligações duplas do m-diisopropenilbenzeno, seguida da hidrogenação da ligação dupla remanescente [78]. Outro importante exemplo é a preparação da fragrância 2-metilundecanal (MNA) (**Figura 12b**) pelas companhias Symrise, Givaudan, Firmenich e Kao Corporation, entre outras. O aldeído pode ser obtido a partir da hidroformilação do 1-deceno, seguida de uma condensação aldólica com formaldeído e redução por H₂. Estima-se a produção de 500-600 toneladas desse composto por ano, e este é um dos componentes do perfume Chanel nº 5 [79-81].

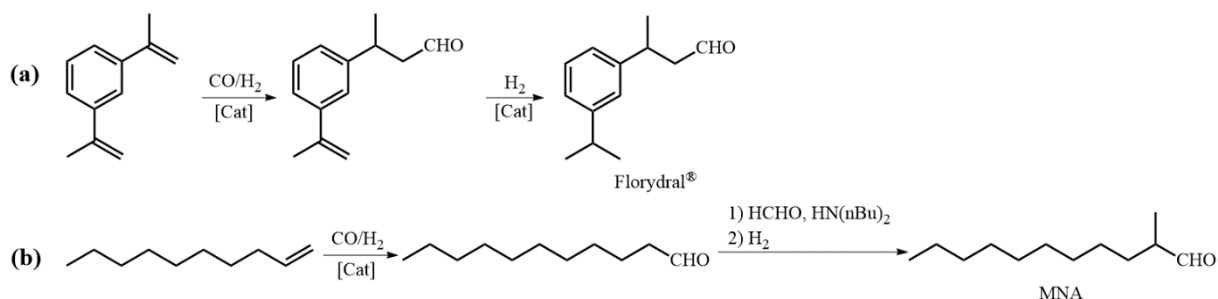


Figura 12 – Aplicações industriais da reação de hidroformilação para a produção de aldeídos utilizados na preparação de perfumes: Florhydral® (a) [78] e MNA (b) [79-81]

Outro importante aspecto que justifica o grande interesse industrial na reação de hidroformilação é a grande versatilidade química dos aldeídos, devido à presença de um grupo carbonílico relativamente desimpedido, podendo ser utilizados como reagente de partida para a síntese de compostos contendo outras funções orgânicas, tais como acetais, álcoois e aminas. Para a indústria de perfumaria, destaca-se a síntese do Spirambrene® (**Figura 13a**), que pode ter como etapa intermediária a hidroformilação do 2-careno. Esta fragrância de perfume amadeirado é comercializada pela companhia Givaudan e é utilizada na composição dos perfumes “Eden” e “Kenzo pour homme” [82-84]. Fora do escopo da indústria de perfumaria, a companhia BASF sintetiza álcoois C₁₇ (**Figura 13b**), utilizados na preparação de detergentes, por meio de uma sequência de oligomerização/hidroformilação/hidrogenação [85]. Destaca-se, também, a hidroaminometilação (HAM), que é uma transformação de olefinas por meio de uma hidroformilação/condensação de amina/hidrogenação tandem para resultar em uma amina homóloga ao substrato. As aminas são amplamente utilizadas na indústria farmacêutica, e um exemplo de síntese de fármacos por meio da HAM é a síntese dos antialérgicos terfenadina e fexofenadina (**Figura 13c**) [86].

1.4.1. O mecanismo da hidroformilação

A espécie ativa para a reação de hidroformilação é, normalmente, formada *in situ* a partir da reação entre um complexo de ródio(I), o ligante de fósforo e o gás de síntese. Essa espécie cataliticamente ativa tem a forma genérica RhHL₄, em que L pode ser CO ou o ligante de fósforo [87]. Evidências experimentais indicam que as condições de reação, bem como a natureza do ligante de fósforo podem promover caminhos alternativos para a reação [88]. Todavia, há um mecanismo geral para a reação que é o mais aceito atualmente (**Figura 14**) [89].

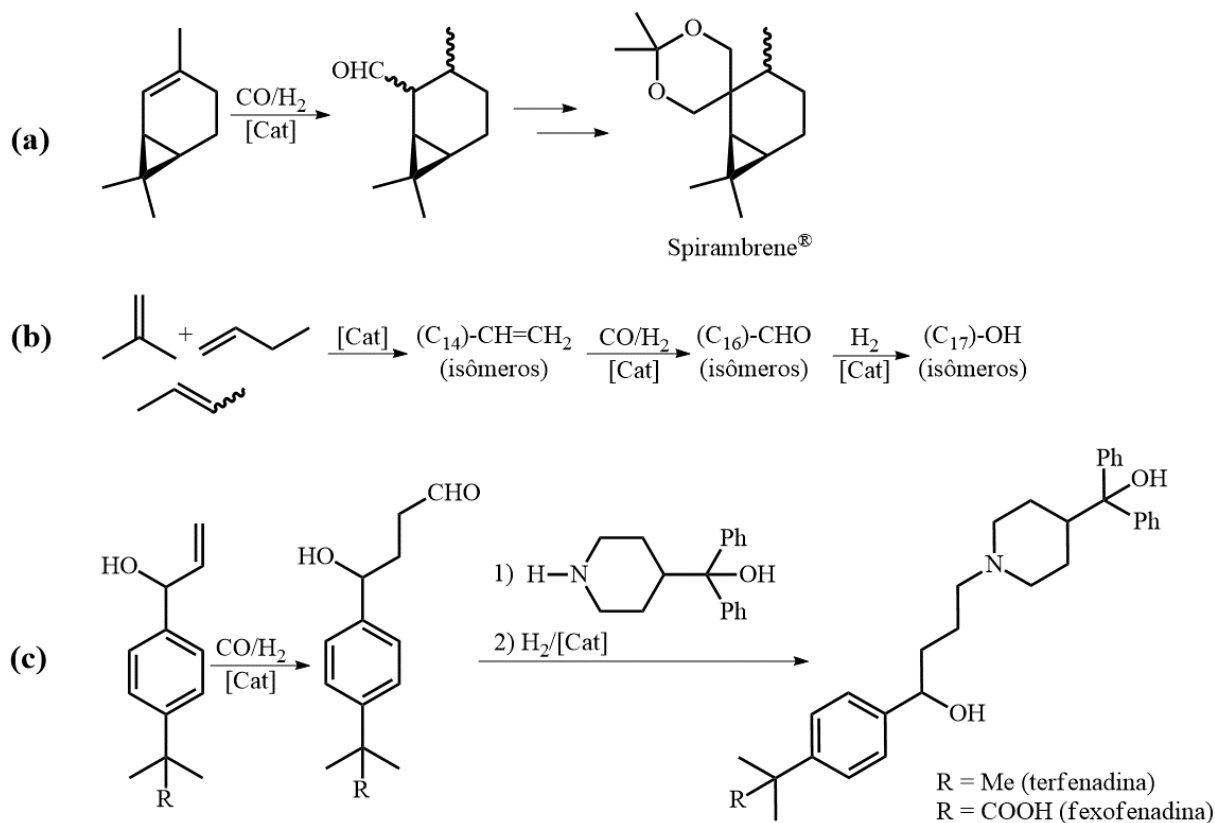


Figura 13 – Aplicações da reação de hidroformilação no preparo de aldeídos como intermediários sintéticos: fragrância spirambrene® (a) [82-84], álcoois C₁₇ utilizados em detergentes (b) [85] e aminas utilizadas como fármacos (c) [86]

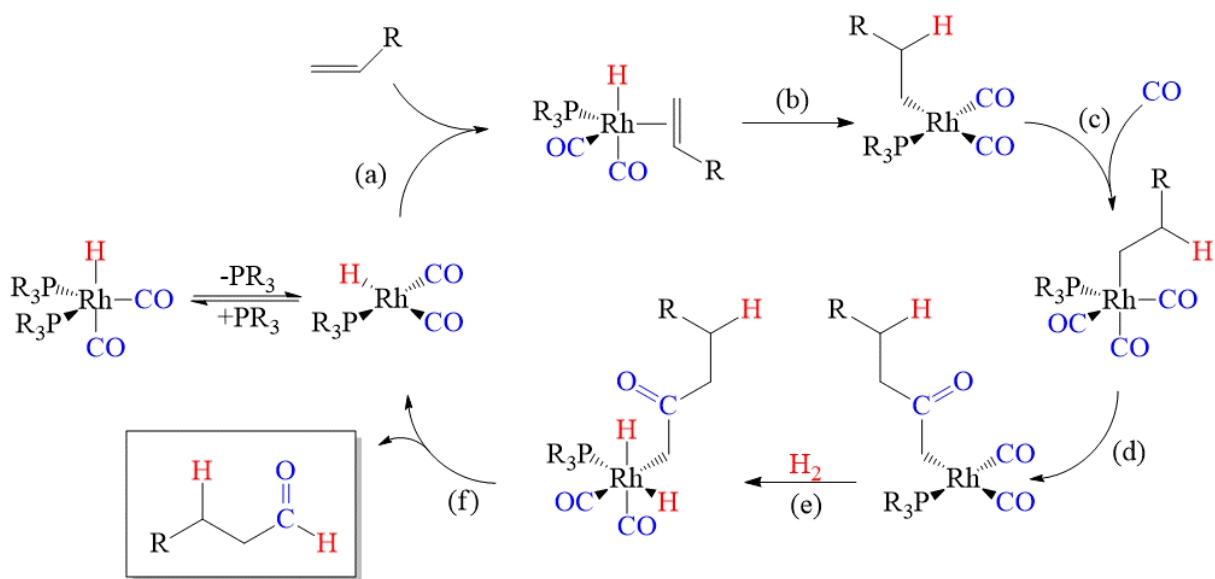


Figura 14 – Ciclo catalítico da reação de hidroformilação

O ciclo catalítico apresentado tem a seguinte sequência de etapas: inicialmente a espécie ativa perde um ligante, formando um intermediário de 16 elétrons, ao qual o substrato se coordena por meio de sua ligação dupla carbono-carbono (**etapa a**). Em seguida, ocorre a inserção migratória da olefina na ligação Rh-H (**etapa b**). Esta é a etapa em que a regioseletividade da reação é determinada, uma vez que o carbono que se mantém coordenado ao ródio é aquele que receberá o grupo formila. Se ocorrer uma β -eliminação em seguida, pode haver tanto a recuperação do substrato, quanto a formação de um isômero. Idealmente, porém, espera-se que o mecanismo siga para a hidroformilação. Uma nova molécula de CO se coordena ao ródio (**etapa c**) e, em seguida, ocorre uma nova inserção migratória, mas de uma molécula de CO na ligação Rh-alquil (**etapa d**). Ocorre, então, uma adição oxidativa de hidrogênio ao complexo (**etapa e**). O estado de oxidação do ródio muda de ródio(I) para ródio(III), e esta é considerada a etapa lenta de reação. Finalmente, o produto é formado a partir de uma eliminação redutiva (**etapa f**), que recupera o estado de oxidação do ródio, formando novamente a espécie de 16 elétrons que pode dar prosseguimento a um novo ciclo catalítico.

1.4.2. O papel dos ligantes de fósforo

Os ligantes de fósforo desempenham um papel fundamental na reação de hidroformilação. Antes de sua introdução por Wilkinson, não se enxergava o potencial da reação de hidroformilação, por conta dos baixos rendimentos, problemas operacionais e alto custo dos catalisadores [70]. Atualmente, muitas das linhas de pesquisa em hidroformilação focam sua atenção no papel fundamental dos ligantes. Van Leeuwen e colaboradores introduziram, em 1995, ligantes bidentados derivados do xanteno na hidroformilação do 1-octeno, alcançando uma regioseletividade para aldeídos lineares sem precedentes. Hoje, o ligante Xantphos figura entre os mais regioseletivos [90]. Por outro lado, Clarke e colaboradores obtiveram excelentes resultados na hidroformilação regioseletiva para aldeídos ramificados de diversas olefinas utilizando um ligante assimétrico [91]. Com o objetivo de recuperar e reutilizar o catalisador, Barricelli e colaboradores estudaram a eficiência de sistemas bifásicos aquosos na hidroformilação do eugenol utilizando ligantes mono e bidentados hidrossolúveis [55]. Recentemente, Börner e colaboradores avaliaram a estabilidade de fosfitos utilizados como ligantes na hidroformilação frente à hidrólise na presença de água [92].

No meio de reação, um equilíbrio se estabelece entre várias espécies potencialmente ativas para a hidroformilação (**Figura 15**). Essas espécies variam em sua proporção de ligantes

de fósforo e ligantes CO. Em geral, considera-se que espécies contendo mais de dois ligantes de fósforo são inativas para a reação de hidroformilação, devido ao grande impedimento estérico imposto por esse ligantes, que podem ser bastante volumosos. Esses equilíbrios podem ser afetados pela variação da concentração do ligante, bem como da pressão do gás de síntese. Isso evidencia o fato de que, muitas vezes, a otimização de uma reação de hidroformilação não é trivial, apesar de haver um grande espaço para tentativa e erro [21, 93].

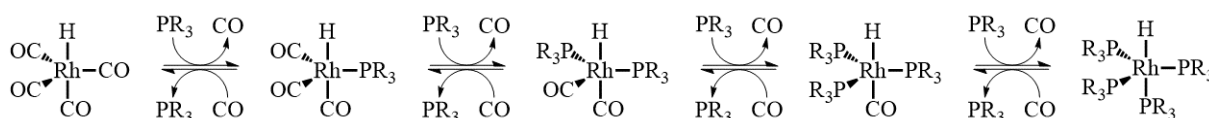


Figura 15 – Equilíbrio estabelecido entre diferentes complexos de ródio no meio reacional da hidroformilação [93]

A influência do ligante de fósforo resulta da combinação de efeitos estéricos e eletrônicos sobre o centro metálico, que vão interferir na forma como o ródio se coordena ao substrato e aos demais ligantes ao longo do ciclo catalítico. Uma maneira de se avaliar essas influências é por meio da análise dos parâmetros de Tolman do ligante [94]. O parâmetro eletrônico (χ) diz respeito à doação de densidade eletrônica do ligante para o metal por meio de interações do tipo σ (**Figura 16a**) e do metal para o ligante por meio de interações do tipo retrodoação π (**Figura 16b**). Sua determinação, para ligantes em geral (L), é feita a partir da medida da frequência de estiramento da ligação CO de complexos do tipo $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}]$ (**Figura 16c**). Quanto maior for a intensidade da retrodoação $\pi \text{ Ni} \rightarrow \text{L}$, menor será a retrodoação $\pi \text{ Ni} \rightarrow \text{CO}$, o que aumenta o caráter de ligação tripla entre os átomos de carbono e oxigênio do CO, aumentando a frequência de estiramento CO. Esse parâmetro é importante para se avaliar a acidez de Lewis relativa dos ligantes, o que pode interferir significativamente na reação de hidroformilação. Ligantes mais ácidos tornam o catalisador mais apto a se coordenar ao substrato. Por outro lado, a competição entre o ligante de fósforo e o CO pela densidade eletrônica do centro metálico pode favorecer a descoordenação do CO ao longo do ciclo catalítico na presença de ligantes ácidos, o que também favorece a reação [95].

Em geral, o parâmetro eletrônico é avaliado considerando-se diretamente as frequências de estiramento CO, que podem ser tabeladas. Alternativamente, pode-se estabelecer um valor para χ , que será a diferença entre a frequência de estiramento CO para o complexo $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}]$ em que L é o ligante de interesse e um complexo em que L é $\text{P}(t\text{Bu})_3$ ($\nu_{\text{CO}} = 2056,1 \text{ cm}^{-1}$) [96].

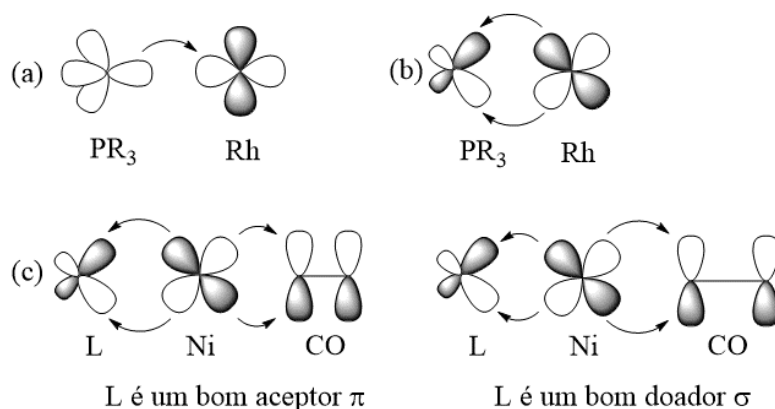


Figura 16 – Parâmetro eletrônico de Tolman (χ): interação σ entre PR_3 e Rh (a); interação π entre PR_3 e Rh (b); efeito da retrodoação $\pi \text{Ni} \rightarrow \text{L}$ sobre a retrodoação $\pi \text{Ni} \rightarrow \text{CO}$ (c)

O outro parâmetro de Tolman a ser avaliado é o ângulo de cone (θ) (**Figura 17**) que está relacionado aos efeitos estéricos do ligante. Tomando-se como medida um comprimento de ligação M-L de 2,28 Å, o ângulo de cone é o ângulo da abertura de um cone imaginário que tem como vértice o centro metálico e que passa pela extremidade do substituinte mais externo do ligante de fósforo. Considerando-se a possibilidade de giro do ligante ao longo do eixo M-L, esse cone imaginário determina o espaço efetivo ocupado pelo ligante. Ligantes mais volumosos tornam o centro metálico mais impedido estericamente. Por outro lado, a presença de ligantes volumosos pode inibir a formação de espécies contendo mais de um ligante de fósforo, o que pode ter um efeito benéfico para a hidroformilação, como descrito na **Figura 15 (p. 18)** [97].

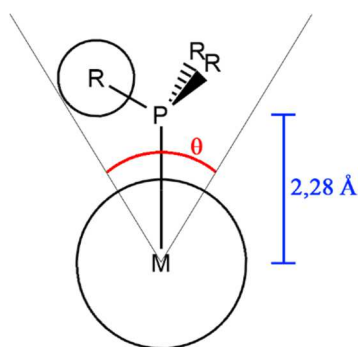


Figura 17 – Parâmetro de Tolman de ângulo de cone (θ)

Apesar de os parâmetros de Tolman serem importantes para se ter uma ideia dos possíveis efeitos do ligante de fósforo na reação de hidroformilação, normalmente não é possível prever tendências que sejam verdade para todos os sistemas. Além disso, existem

outros fatores que devem ser levados em consideração, como por exemplo o ângulo de quelatação de ligantes bidentados (β), que é o ângulo do setor circular formado entre o centro metálico e o ligante, tendo aquele como vértice (**Figura 18**) [98]. Quanto maior o ângulo de quelatação, maior o volume ocupado pelo ligante na esfera de coordenação do centro metálico. Por este motivo, esse parâmetro pode ter um efeito significativo na regioselectividade da reação. Normalmente, quanto maior o ângulo de quelatação, maior será a tendência de se formarem aldeídos lineares a partir de olefinas terminais, uma vez que o intermediário Rh-alkil formado nesse caso requer um menor espaço na esfera de coordenação do centro metálico [99]. Isto será verdade, porém, apenas se a regioselectividade da reação for governada por fatores estéricos, e não eletrônicos [100]. Portanto, assim como ocorre com ligantes monodentados, a influência dos ligantes bidentados também pode variar significativamente de acordo com as condições de cada sistema.

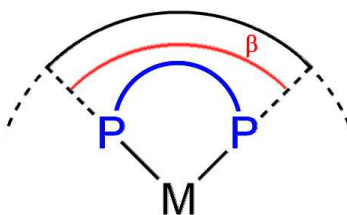


Figura 18 – Ângulo de quelatação (β) de ligantes bidentados

1.4.3. Hidroformilação de compostos de origem renovável

Do ponto de vista industrial, a hidroformilação é particularmente importante na síntese de aldeídos lineares derivados de n-alcenos obtidos a partir de fontes não renováveis, como subprodutos do craqueamento do petróleo. 1-Butanal e 1-pentanal, derivados do propeno e do 1-buteno, respectivamente, são utilizados na preparação de plastificantes, lubrificantes, adesivos e cosméticos, entre outros. Aldeídos de cadeia intermediária (C_6 - C_{13}) também são utilizados na preparação de perfumes, enquanto que aldeídos de cadeia maior (C_{12} - C_{18}) são utilizados na preparação de detergentes [70, 101].

A hidroformilação de compostos de origem natural é, atualmente, uma metodologia pouco explorada na indústria, apesar de ser objeto de estudo de muitos grupos de pesquisa a nível acadêmico. É notável a existência de uma lacuna entre academia e indústria no que diz respeito a esse tema [49, 102]. As principais razões para isso devem-se às dificuldades de otimização dos processos, uma vez que compostos de origem natural podem apresentar diversos

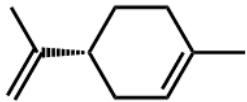
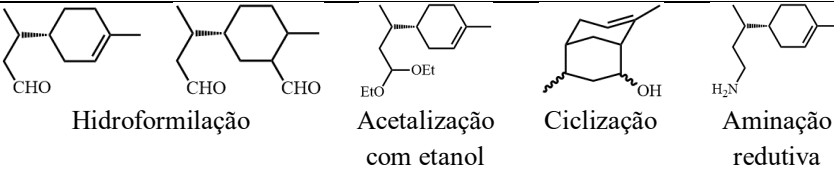
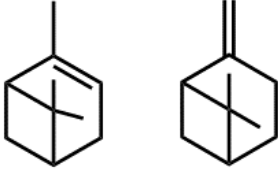
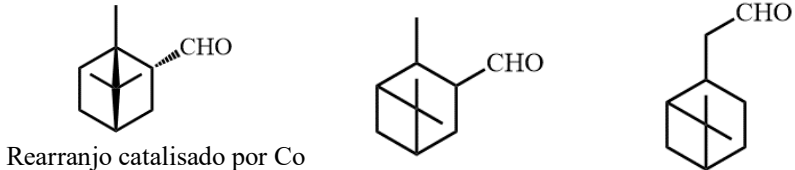
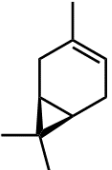
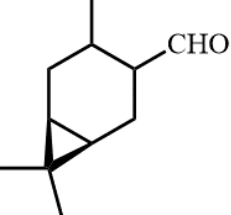
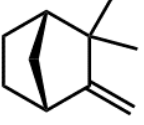
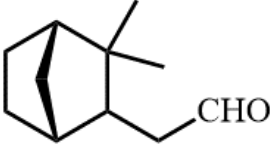
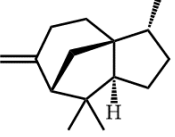
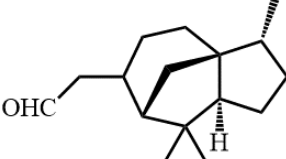
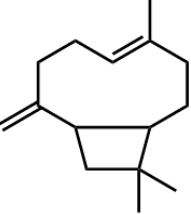
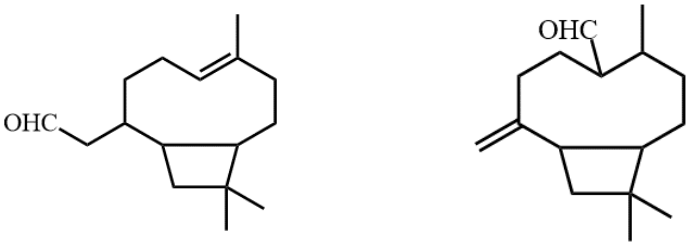
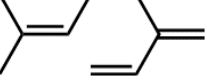
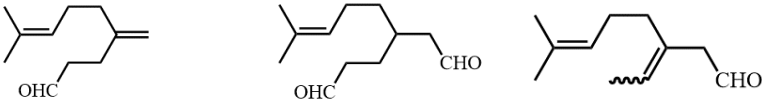
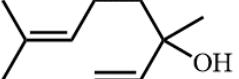
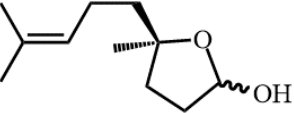
grupos funcionais, o que pode resultar em reações paralelas indesejadas, impactando negativamente na seletividade. Além disso, problemas relacionados à baixa atividade catalítica frente a substratos que contenham ligações duplas impedidas ou conjugadas também são comuns. Por outro lado, muitos dos produtos obtidos por essa metodologia, com aplicação, sobretudo, na indústria de química fina, requerem um alto nível de pureza, que pode ser dificilmente alcançado caso o processo não esteja bem otimizado.

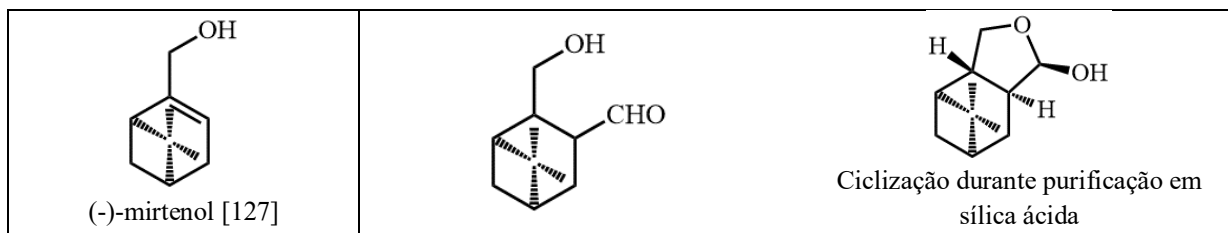
A busca por metodologias eficientes para a hidroformilação de compostos de origem natural tem norteado o trabalho de muitos grupos de pesquisa. Apesar de ser uma área que apresenta desafios, é interessante, pois, além de utilizar materiais de fontes biorrenováveis, permite a obtenção de compostos com potencial interesse nas indústrias de perfumaria e farmacêutica. Há um particular interesse no uso de terpenos (**Quadro 4**), que constituem uma variada classe de compostos, de fácil obtenção e com amplo potencial de uso.

A hidroformilação do limoneno tem sido estudada intensamente por diversos grupos, sendo um dos poucos processos de hidroformilação de compostos de origem natural aplicados na indústria [54, 103-113]. Nas melhores condições, o limonenal é obtido com mais de 90% de rendimento. Existem, ainda, diversos estudos que envolvem a hidroformilação do limoneno em tandem com transformações consecutivas, tais como aminação redutiva [114], ciclização intramolecular [115] e acetalização, esta última ocorrendo quando a hidroformilação é realizada utilizando-se álcoois como solvente [116]. Os acetais e álcoois obtidos por estes processos apresentam grande potencial de uso como ingredientes de fragrâncias, enquanto que as aminas possuem grande potencial biológico.

Além do limoneno, outro grupo de terpenos muito estudado é o grupo dos pinenos (isômeros α e β), que podem ser obtidos a partir do óleo de pinha. Diversos estudos foram realizados com o α -pineno, tanto na sua forma enantiomericamente pura, quanto com o racemato [117-120]. Uma grande variedade de produtos pode ser obtida, e os resultados são fortemente dependentes do sistema catalítico utilizado. Enquanto catalisadores de cobalto promovem paralelamente rearranjos do esqueleto carbônico, os catalisadores de ródio podem isomerizar a ligação dupla formando β -pineno, e o resultado final é uma mistura de aldeídos isoméricos. A distribuição de produtos, neste caso, depende fortemente do ligante de fósforo utilizado. Com o β -pineno, a regioseletividade do processo é alta (até 87% de seletividade) para o aldeído formado na posição terminal da ligação dupla [104, 121].

Quadro 4 – Estudos acadêmicos envolvendo a hidroformilação de terpenos

Substrato	Principais produtos
 <p>Limoneno [103-116]</p>	 <p>Hidroformilação Acetalização com etanol Ciclização Aminoação redutiva</p>
 <p>α-pineno [117-120] β-pineno [104-121]</p>	 <p>Rearranjo catalisado por Co</p>
 <p>3-careno [122]</p>	
 <p>Canfeno [123]</p>	
 <p>β-cedreno [124]</p>	
 <p>β-cariofileno [125]</p>	
 <p>Mirceno [126]</p>	
 <p>Linalol [128]</p>	



Destacam-se, ainda, a hidroformilação do 3-careno [122], canfeno [123], β -cedreno [124], β -cariofileno [125], mirceno [126], (-)-mircenol [127] e linalol [128]. Em muitos destes casos, a baixa seletividade individual para cada um dos possíveis produtos formados pode ser o maior desafio na otimização dos processos, sobretudo para os substratos que apresentam mais de uma ligação dupla carbono-carbono, devido à possibilidade de formação de diferentes regioisômeros e de produtos dicarbonilados. Para os substratos que são álcoois, há também a possibilidade de ocorrerem reações intramoleculares nos produtos entre a hidroxila e a carbonila. Por outro lado, substratos contendo ligações duplas conjugadas apresentam o desafio de serem pouco reativos devido à formação de intermediários muito estáveis, enquanto que aqueles que possuem ligações duplas trissubstituídas são fortemente impedidos estericamente. Para todos esses casos, os principais avanços na área baseiam-se, principalmente, no uso de ligantes de fósforo apropriados, que, em geral, é o parâmetro determinante para o resultado final da reação. O uso de ligantes mais ácidos, como os fosfitos, favorece a hidroformilação de substratos mais impedidos. Por outro lado, em alguns casos a reação é favorecida pelo uso de monofosfinas ou monofosfitos volumosos ou, alternativamente, ligantes bidentados. Todavia, por diversas vezes apenas a troca do ligante não é suficiente, e é preciso otimizar todo o sistema, variando-se temperatura, pressão do gás de síntese e solvente, por exemplo.

Para além do escopo dos terpenos, muitos trabalhos focam na hidroformilação de propenilbenzenos. De particular interesse, a hidroformilação de 2-propenilbenzenos (**Figura 19**) pode resultar em aldeídos ramificados que são compostos comerciais empregados nas indústrias de perfumaria e aromatizantes [76]. Todavia, a obtenção direta destes produtos por hidroformilação de 2-propenilbenzenos não é trivial, uma vez que olefinas terminais vizinhas a grupos metilideno tendem a resultar na formação de aldeídos lineares [129]. Alguns estudos promoveram importantes avanços nesta área. Da Silva e colaboradores conseguiram obter o aldeído ramificado do eugenol com seletividade de até 69% utilizando um sistema simples baseado no ligante bidentado comercial DPPP [130]. Este resultado manteve-se como o mais eficiente para este processo por anos, até que, em 2012, Clarke e colaboradores obtiveram o aldeído ramificado do alil benzeno com seletividades de até 80%. Para tanto, porém, foi necessário o emprego de um sofisticado ligante assimétrico sintetizado pelo grupo [91]. Desta

forma, a obtenção seletiva de aldeídos ramificados derivados de propenilbenzenos ainda mantém-se como um grande desafio.

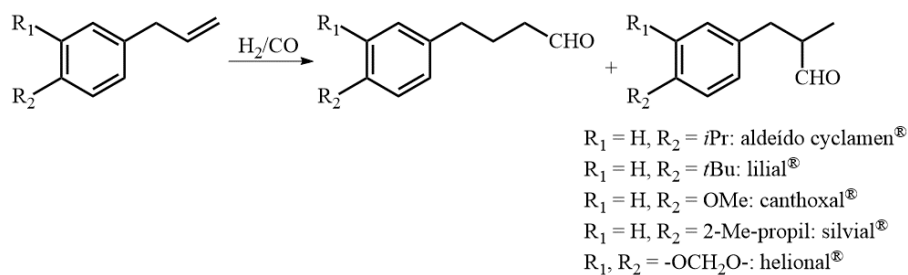


Figura 19 – Hidroformilação de 2-propenilbenzenos [76]

A hidroformilação de terpenos e 2-propenilbenzenos é uma ferramenta que apresenta muitas possibilidades de exploração e ampliação de uso desses compostos. Por meio de estudos de otimização em diferentes tipos de processo, essa metodologia pode trazer importantes avanços que possibilitem uma exploração mais eficiente da hidroformilação de compostos de origem natural em processos industriais.

2. Objetivos

O objetivo geral deste trabalho foi explorar algumas das várias potencialidades da reação de hidroformilação na valorização de compostos extraídos de plantas cultiváveis comercialmente. Para tanto, pretendeu-se:

- a) desenvolver um sistema eficiente para a hidroformilação do valenceno a fim de se obter compostos com potencial aplicação como fragrâncias;
- b) desenvolver uma metodologia de obtenção de acetais cíclicos por meio da reação de hidroformilação/acetalização em tandem do limoneno com os 1,3-dióis neopentilglicol (NPG), 2-etil-1,3-hexanodiol e 1,3-butanodiol;
- c) sintetizar 1-arylbutadienos a partir de 2-propenilbenzenos de origem natural e estudar e otimizar a hidroformilação destes compostos;
- d) estudar o emprego de um polímero tipo core-shell como suporte de catalisador de ródio para a hidroformilação de produtos naturais.

3. Parte Experimental

3.1. Lista de materiais utilizados

3.1.1. Substratos e solventes

Os compostos listados a seguir foram utilizados sem tratamento prévio:

- 1,3-Butanodiol, mistura de isômeros, 99,5%, Sigma-Aldrich
- 2-etil-1,3-hexanodiol, mistura de isômeros, 97%, Sigma-Aldrich;
- Estragol, 98%, Acros Organics;
- Eugenol, 99%, Acros Organics;
- Neopentilglicol (NPG), 99%, Sigma-Aldrich;
- p-Xileno, 99%, Sigma-Aldrich;
- Safrol, 97%, Merck;
- Tetrahydrofurano (THF), anidro, 99,9%, Sigma-Aldrich;
- Valenceno, 65%, Sigma-Aldrich.

Os demais compostos utilizados foram previamente tratados, de acordo com os procedimentos descritos a seguir.

Os solventes acetonitrila, diclorometano (utilizado nas reações de metátese cruzada) e tolueno foram secos utilizando-se um sistema de purificação de solventes MBraun.

O solvente dimetilcarbonato (99%, Sigma-Aldrich) foi destilado a vácuo e armazenado sob peneira molecular de 3Å em atmosfera de argônio.

Os solventes p-cimeno (97%, Alfa Aesar) e anisol (99%, Alfa Aesar) foram borbulhados com argônio e armazenados em vidraria apropriada sob argônio.

O (*R*)-limoneno foi tratado de acordo com o seguinte protocolo: 200 mL do substrato foram adicionados a um destilador kugelrohr Aldrich ao qual se adicionaram ainda 2,5% m/v (5,0 g) de Magnesol[®] (silicato de magnésio) e 1,5% m/v (3,0 g) de Celite[®] (óxido de silício). A mistura foi aquecida a 50 °C por uma hora, com agitação mecânica constante, para remoção de peróxidos e de água. Em seguida, a pressão foi reduzida a 10 torr e o composto foi destilado a uma temperatura de aproximadamente 65 °C. O (*R*)-limoneno foi, então, coletado sob atmosfera inerte e armazenado em vidraria apropriada.

O estragol (98%, Sigma-Aldrich, utilizado nas reações de hidroformilação em sistema bifásico) foi tratado de acordo com o seguinte protocolo: 200 mL do substrato foram adicionados a um destilador kugelrohr Aldrich ao qual se adicionaram ainda 2,5% m/v (5,0 g) de Magnesol® (silicato de magnésio) e 1,5% m/v (3,0 g) de Celite® (óxido de silício). A mistura foi aquecida a 50 °C por uma hora, com agitação mecânica constante, para remoção de peróxidos e de água. Em seguida, a pressão foi reduzida a 1 torr e o composto foi destilado a uma temperatura de aproximadamente 65 °C. O estragol foi, então, coletado sob atmosfera inerte, utilizando-se técnicas de schlenk, e armazenado em vidraria adequada.

O cloreto de alila (98%, Acros Organics) foi destilado sob argônio e armazenado em vidraria apropriada sobre peneira molecular de 3 Å.

3.1.2. Catalisadores e ligantes

Os compostos listados a seguir foram utilizados sem tratamento prévio:

- 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DPPE), 98%, Acros Organics;
- 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP), 97%, Acros Organics;
- 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), 98%, Acros Organics;
- (Acetilacetato)dicarbonilródio(I) ([Rh(acac)(CO)₂], 99%, Alfa Aesar;
- Acetato de paládio(II), 99,9%, Acros Organics;
- Carbonato de Césio (99%), Merck;
- Dicloro(2-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfino)rutênio(II) (Hoveyda-Grubbs de Segunda Geração, HGII), 97%, Umicore;
- Tribenzilfosfina (PPh₃), 98%, Alfa Aesar;
- Trifenilfosfina (PPh₃), 99%, Acros Organics e 99%, Sigma-Aldrich.

3.1.3. Reagentes não comerciais

3.1.3.1. Reagentes utilizados na síntese do complexo [Rh(cod)(OMe)]₂

Os compostos listados a seguir foram utilizados sem tratamento prévio:

- Tricloreto de ródio(III) trihidratado, 99%, Degussa;

- 1,5-ciclooctadieno, 99,5%, Sigma-Aldrich;
- Diclorometano, P.A., Synth;
- Pentano, P.A., Synth;
- Nitrato de prata, 99,9%, Strem Chemicals;
- Hidróxido de potássio em pérolas, P.A., Vetec.

Os demais compostos utilizados foram previamente tratados, de acordo com os procedimentos descritos a seguir.

O solvente água (deionizada) foi refluxado sob atmosfera de argônio por 5 h e armazenado em vidraria apropriada.

O solvente etanol (99,5%, Sigma-Aldrich) foi tratado de acordo com o seguinte protocolo: 100 mL do solvente não tratado foram adicionados a um balão de fundo redondo ao qual foram adicionados 5,0 g de raspas de magnésio e 1,0 g de iodo. A mistura foi mantida sob aquecimento por 3 horas até que um precipitado branco (óxido de magnésio) se formasse. Em seguida, foram adicionados ao balão mais 900 mL de etanol não tratado. O balão foi conectado a um sistema de refluxo e o solvente foi refluxado por 5 h sob atmosfera de argônio. Em seguida, foi coletado em vidraria apropriada e mantido sob atmosfera de argônio.

O solvente metanol (99,8%, Sigma-Aldrich) foi seco utilizando-se um sistema de purificação de solventes MBraun.

3.1.3.2. Reagentes utilizados na síntese do p-toluenossulfonato de piridínio (PyH⁺TsO⁻)

Os reagentes e solventes listados a seguir foram utilizados sem tratamento prévio:

- Dicloroetano, 99,8%, anidro, Sigma-Aldrich;
- Ácido p-toluenossulfônico, 98%, Sigma-Aldrich;
- Piridina, 99%, Vetec.

3.1.3.3. Polímero TPP@CCM

O polímero utilizado nesse trabalho (**Figura 20**) foi sintetizado pelo grupo do professor Rinaldo Poli no *Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC)* do *Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS/Toulouse/França)* e cedido para que fosse feito um trabalho em

colaboração. Todas as etapas sintéticas e caracterizações foram efetuadas pelo grupo e a metodologia utilizada está descrita na referência [131]. Depois de sintetizado, o material que se encontrava na forma de látex disperso em água foi liofilizado de forma a evitar a oxidação dos grupos fosforados durante o transporte para o Laboratório de Catálise Organometálica da UFMG, onde este estudo foi realizado.

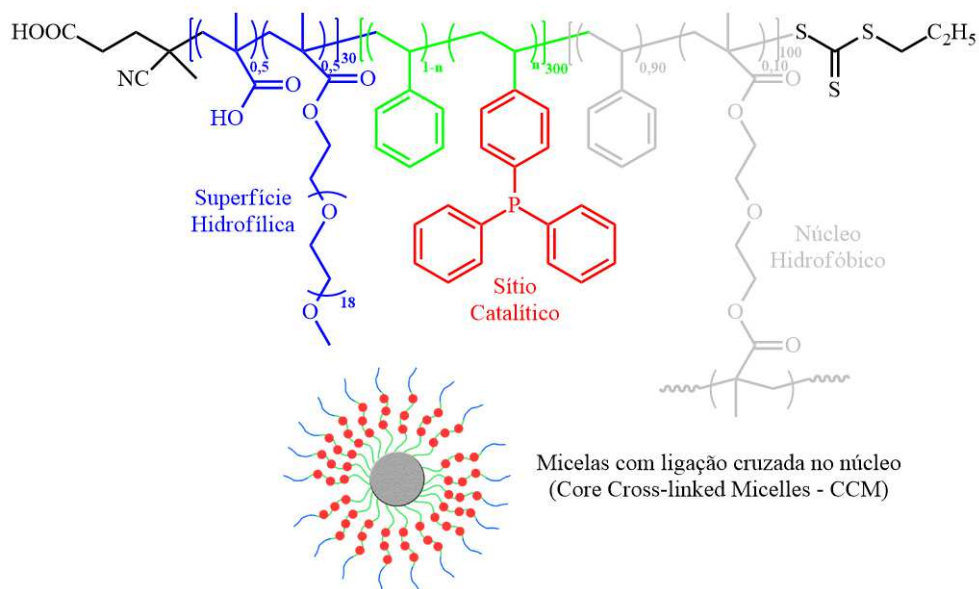


Figura 20 – Polímero do tipo TPP@CCM utilizado na hidroformilação bifásica (adaptado de [131])

3.2. Reações realizadas

3.2.1. Síntese do complexo $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$

3.2.1.1. Síntese do complexo bis[(1,5-(ciclooctadieno)(μ -cloreto)ródio(I)] ($[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$)

A síntese do $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ foi realizada de acordo com o descrito na referência [132]. Em uma *glove box*, sob atmosfera de argônio, 2,00 g de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ foram pesados e transferidos a um schlenk contendo uma barra magnética. Ainda sob atmosfera inerte, foram adicionados ao schlenk 20 mL de uma solução desaerada de etanol-água (5:1) e 3 mL de 1,5-ciclooctadieno. O schlenk foi conectado a um condensador de refluxo e a mistura foi submetida, por 18 h, a agitação e temperatura (80 °C) constantes sob fluxo contínuo de argônio. Ao final, o schlenk foi resfriado em banho de gelo à temperatura ambiente e o sólido formado foi separado por filtração a vácuo utilizando-se um funil de placa sinterizada. O material foi lavado

com 3 porções de 10 mL de pentano e porções de 5 mL de uma mistura resfriada de metanol:água (1:5) para remoção de íons cloreto. A remoção dos íons cloreto foi monitorada por meio da adição de solução aquosa de nitrato de prata às frações do filtrado. Por fim, o sólido foi mantido por 24 h em um dessecador, sob vácuo. Foram obtidos 2,24 g (rendimento de 95%) de um composto amarelo alaranjado. O material foi submetido a uma avaliação da temperatura de fusão, decompondo-se entre 220-236 °C (lit.: 220°C). O produto foi, ainda, caracterizado por meio de espectroscopia na região do infravermelho (IV) (bandas mais intensas listadas a seguir) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) (sinais característicos listados a seguir). Os espectros encontram-se no **APÊNDICE III**.

- IV [Nujol[®], cm⁻¹, (intensidade)]:
 - Experimental: 2995, 2940, 2876, 2828, 1471, 1326 (f), 1301 (f), 1228 (m), 1214, 1174, 1151, 1078, 994, 962 (f), 866, 831, 797, 817, 795, 775, 486, 386
 - Literatura [132]: 1325 (f), 1301 (f), 1227 (m), 1210 (m), 1172 (f), 1153 (f), 1076 (fr), 993, 961 (f), 878 (fr), 866 (f), 831 (fr), 817(f), 795 (m), 771(f)
- RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) [δ (ppm), multiplicidade, J (Hz), integral]
 - Experimental: 4.23 (s, 4H), 2.64 – 2.39 (m, 4H), 1.75 (q, 7.6, 4H)
 - Literatura [131] (CDCl₃, 500 MHz): 4.23 (s, 4H), 2.52 (m, 4H), 1.75 (m, 7.6, 4H)

3.2.1.2. Síntese do complexo bis[(1,5-(ciclooctadieno)(μ-metóxi)ródio(I)] ([Rh(cod)(OMe)]₂)

A síntese do [Rh(cod)(OMe)]₂ foi realizada como descrito na referência [134]. A um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados 0,18 g de [Rh(cod)Cl]₂ (obtido na etapa anterior), 15 mL de diclorometano e uma barra magnética. Após dissolução completa do complexo, foram adicionados 15 mL de metanol e 0,04 g de hidróxido de potássio. A mistura foi mantida sob agitação por 30 minutos, a temperatura ambiente. Ao final, o solvente foi removido em um evaporador rotatório e lavado com 10 mL de metanol frio e 15 mL de água fria sendo, então, separado em um filtro de placa sinterizada. O sólido foi lavado com 10 porções de 5 mL de água fria e mantido por 24 h em um dessecador sob vácuo. Foram obtidos 0,13 g (rendimento de 75%) de um composto amarelo claro. O material foi submetido a uma avaliação da temperatura de fusão, decompondo-se entre 184-190 °C (lit.: 120-175 °C). O

produto foi, ainda, caracterizado por meio de espectroscopia na região do infravermelho (IV) (bandas mais intensas listadas a seguir). Os espectros encontram-se no **APÊNDICE III**.

- IV [Nujol[®], cm⁻¹, (intensidade)]:
 - Experimental: 3420; 1326; 1300; 1212; 1070; 998; 964; 874, 486
 - Literatura [133]: 3328 (m, br); 1330 (m); 1304 (m); 1231 (fr); 1214 (fr); 1154 (fr); 1078; 998 (m); 953 (f); 892 (fr); 865 (m); 815 (m); 797 (fr); 775 (m); 553 (f); 500 (m); 338 (m)

3.2.1.3. Síntese do p-toluenossulfonato de piridínio (PyH⁺TsO⁻)

A uma vidraria tipo schlenk foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 50,0 mmol de ácido p-toluenossulfônico, 50,0 mmol de piridina e 10 mL de dicloroetano. A mistura foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por 30 min. Em seguida, o solvente foi removido em um evaporador rotatório. Os cristais brancos obtidos foram armazenados em vidraria apropriada sob atmosfera inerte.

3.2.2. Testes catalíticos

Todos os reagentes e solventes sensíveis ao ar foram manipulados sob atmosfera de argônio em uma *glove box* MBRAUN, vidraria tipo schlenk e uma linha de vácuo/argônio (**Figura 21**). Para melhor acompanhamento dos resultados, uma lista completa dos produtos encontra-se no **APÊNDICE IV**.

A reprodutibilidade dos resultados obtidos foi testada para alguns experimentos selecionados, que foram realizados em duplicata. Considerou-se um erro máximo de 5% entre experimentos reproduzidos.

3.2.2.1. Reações de hidroformilação do valenceno em sistemas homogêneos

As reações foram realizadas em reatores manufaturados tipo autoclave de aço inoxidável 316 com capacidade de 100 mL e equipados com uma barra magnética, uma abertura regulada por uma válvula tipo esfera para adição de componentes líquidos, um amostrador com válvula

tipo agulha para retirada de alíquotas, uma conexão com válvula tipo agulha para injeção de gases e um manômetro (Figura 22).

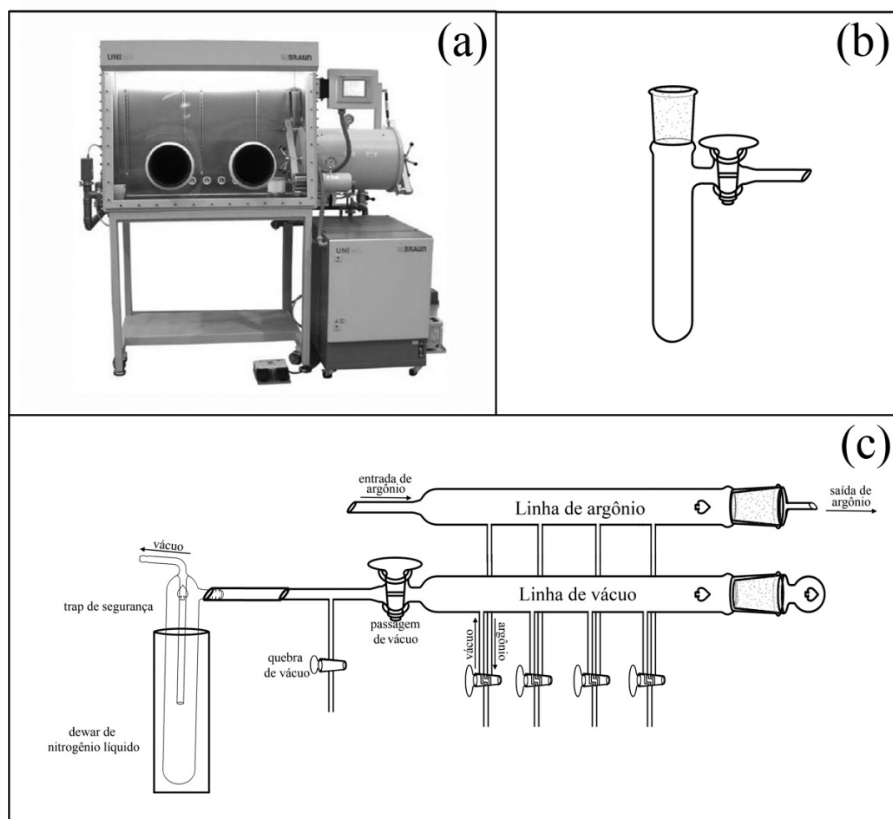


Figura 21 – Aparelhagem utilizada para manuseio em atmosfera inerte: caixa de luvas (a), schlenk (b) e linha de vácuo/argônio (c)



Figura 22 – Reatores utilizados nas reações de hidroformilação

Em um teste típico, ao reator, eram adicionados o precursor catalítico $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$, o ligante de fósforo e uma barra magnética. O reator era selado e conectado à linha de vácuo/argônio, onde passava por três ciclos de vácuo/argônio para que fosse mantido sob atmosfera inerte. A um schlenk conectado à linha de vácuo/argônio e ambientado da mesma maneira, adicionavam-se o solvente (tolueno), o padrão interno (p-xileno) e o substrato. A mistura era, em seguida, transferida ao reator por meio de técnicas de schlenk (transferência por seringa sob atmosfera inerte). Em seguida, o reator era conectado a uma linha de pressurização onde era pressurizado com o gás de síntese nas pressões adequadas e então, submetido a temperatura e agitação constantes em uma chapa de aquecimento equipada com um manta de alumínio, barra magnética e termopar para controle de temperatura. Periodicamente, retiravam-se alíquotas pelo amostrador do reator para controle do avanço da reação. Ao término da reação, o reator era resfriado à temperatura ambiente e despressurizado em uma capela equipada com exaustor.

Os produtos foram quantificados por cromatografia a gás (CG) e caracterizados por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM).

3.2.2.2. Reações de hidroformilação/acetalização tandem

As reações foram realizadas em reatores como o representado na **Figura 22 (p. 32)**. O preparo da reação foi semelhante ao realizado na hidroformilação do valenceno, mas utilizando-se o limoneno como substrato, o solvente adequado (tolueno ou THF) e adicionando-se o 1,3-diol e PyH^+TsO^- como cocatalisador.

Os produtos foram quantificados por CG caracterizados por CG-EM. Antes da caracterização, fez-se uma extração líquido-líquido para a remoção do excesso de diol não consumido. Esse procedimento foi realizado em um funil de separação ao qual foi adicionada a mistura de reação resultante. A mistura foi lavada com quatro porções de 40 mL de água. Em cada lavagem, foram adicionados, ainda, 20 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio para facilitar a quebra da emulsão formada. Após separação de fases por decantação, adicionou-se à fase orgânica pequena quantidade de sulfato de sódio para remoção de resíduo de água. O sulfato de sódio foi removido da fase orgânica por meio de filtração em papel de filtro e funil.

3.2.2.3. Síntese do limonenal

A síntese do limonenal foi realizada como descrito na referência [116]. A reação foi realizada em reatores como o representado na **Figura 22 (p. 32)**. As condições de reação foram: limoneno (73,5 mmol), $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ (0,037 mmol), PPh_3 ($\text{P/Rh} = 10$), 80 °C, 40 bar (1 $\text{CO}:1 \text{H}_2$), tolueno (30,0 mL), 24 h. Ao final da reação, após a remoção do solvente em um evaporador rotatório, o produto foi destilado sob vácuo e armazenado em vidraria apropriada sob atmosfera de argônio.

3.2.2.4. Acetalização do limonenal com NPG

As reações foram feitas em um balão de fundo redondo de 100 mL contendo uma barra magnética, sob temperatura e agitação magnética constante em um banho termostatizado de silicone. As condições de reação foram: limonenal (10,0 mmol), $\text{diol:substrato} = 3$, PyH^+TsO^- (0,05 mmol), 80 °C, $V_{\text{solv.}} = 17,5 \text{ mL}$. Periodicamente, retiravam-se alíquotas para controle do avanço da reação.

3.2.2.5. Reações de metátese cruzada

As reações foram realizadas sob argônio em uma vidraria tipo schlenk contendo uma barra magnética conectada a um condensador de refluxo e mergulhada em banho termostatizado de silicone a 40 °C e sob agitação magnética constante. Adicionava-se ao schlenk o catalisador HGII e mantinha-se a vidraria sob vácuo por 10 minutos. Enchia-se a vidraria com argônio e adicionava-se a ela, sob fluxo contínuo de argônio, o solvente (diclorometano), o substrato (estragol, eugenol ou safrol) e o par de metátese (cloreto de alila). Após 15 h (*overnight*), o aquecimento e a agitação eram interrompidos e retirava-se uma amostra da reação. A amostra era colocada sob vácuo para a remoção do solvente, do excesso de cloreto de alila e do produto de auto metátese do cloreto de alila formado durante a reação. O produto bruto da reação era, então, analisado por RMN com o objetivo de se avaliar a conversão e a seletividade do processo.

Os produtos foram purificados para serem utilizados nas etapas posteriores. Para isso, utilizou-se cromatografia em coluna de sílica-gel (60 M, 0,04-0,063 mm) empregando-se misturas de 2-20% v/v de acetato de etila em heptano como fase móvel.

Os produtos foram caracterizados por CG-EM e por RMN de ^1H e ^{13}C .

3.2.2.6. Reações de dehidrocloração

As reações foram realizadas sob argônio em uma vidraria tipo schlenk contendo uma barra magnética conectada a um condensador de refluxo e mergulhada em banho termostatizado de silicone a 90 °C e sob agitação magnética constante. Adicionava-se ao schlenk acetato de paládio, carbonato de céscio e trifenilfosfina. Mantinha-se a vidraria sob vácuo por 10 minutos. Enchia-se a vidraria com argônio e adicionava-se a ela, sob fluxo contínuo de argônio, o solvente (acetonitrila) e o substrato (produto de metátese obtido na etapa anterior). A reação era deixada durante a noite e, após 17h, o aquecimento e a agitação eram interrompidos. Após o resfriamento do schlenk, transferia-se a mistura de reação para um tubo *falcon* que era centrifugado a 6000 RPM por 5 minutos para a separação dos materiais sólidos formados durante a reação. O sobrenadante era recolhido e o sólido restante era lavado com acetona fria para a remoção de resíduos dos produtos. A mistura era mais uma vez centrifugada e o segundo sobrenadante era adicionado ao primeiro. Dessa mistura final, retirava-se uma amostra, que era submetida ao vácuo e, após remoção do solvente, analisada por RMN de ¹H com o objetivo de se avaliar a conversão e a seletividade do processo.

Os produtos foram purificados para serem utilizados nas etapas posteriores. Para isso, utilizou-se cromatografia em coluna de sílica-gel (60 M, 0,04-0,063 mm) empregando-se misturas de 2-10% v/v de acetato de etila em heptano como fase móvel.

Os produtos foram caracterizados por CG-EM e por RMN de ¹H e ¹³C.

3.2.2.7. Reações de hidroformilação de dienos conjugados

As reações foram realizadas em um frasco de vidro de 1,5 mL contendo uma barra magnética e uma tampa com septo de borracha perfurado por uma pequena agulha. Ao frasco, adicionavam-se o substrato (produto de dehidrocloração obtido na etapa anterior) e o ligante de fósforo adequado. Em um schlenk contendo uma barra magnética, preparava-se uma solução estoque do catalisador ([Rh(acac)(CO)₂] no solvente apropriado (tolueno, p-cimeno ou anisol). Transferia-se a quantidade apropriada da solução de catalisador para o frasco contendo o substrato e o ligante. Rapidamente, para evitar exposição prolongada do meio de reação à atmosfera não inerte, colocava-se o frasco em um reator de aço inoxidável de 10 mL, que era parcialmente selado e submetido a um fluxo de gás de síntese para a remoção de atmosfera contaminada com oxigênio. Em seguida, o reator era completamente selado e submetido à

pressão adequada de gás de síntese. Transferia-se o reator para um banho termostatzado de silicone sob temperatura e agitação constantes pelo tempo adequado da reação. Ao final do tempo programado de reação, removia-se o aquecimento e agitação e resfriava-se o reator. Após depressurização lenta, o reator era aberto e retirava-se uma amostra da mistura de reação, que era submetida ao vácuo e, após remoção do solvente, analisada por RMN de ^1H com o objetivo de se avaliar a conversão e a seletividade do processo.

Os produtos foram purificados por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (60 M, 0,04-0,063 mm) empregando-se misturas de 2-10% v/v de acetato de etila em heptano como fase móvel.

Os produtos foram caracterizados por CG-EM e por RMN de ^1H e ^{13}C .

3.2.2.8. Reações de hidroformilação em sistema bifásico

As reações foram realizadas em reatores Parr de aço inoxidável de 100 mL equipados com um agitador mecânico, reservatório de substrato, uma abertura regulada por uma válvula tipo esfera para adição de componentes líquidos, um amostrador com válvula tipo agulha para retirada de alíquotas, uma conexão com válvula tipo agulha para injeção de gases, um manômetro e um transdutor de pressão acoplado a um registrador (**Figura 23**).



Figura 23 – Reator Parr utilizado na hidroformilação bifásica do estragol

a) Dispersão do polímero para formação da fase aquosa

Para cada teste catalítico realizado, 0,2049 g de polímero (**Figura 20, p. 29**) contendo uma quantidade de fósforo equivalente a 0,050 mmol foi medido sob atmosfera inerte em uma *glove box*. Em seguida, o polímero foi transportado a um schlenk ao qual foi adicionado o volume adequado de água deionizada e desaerada sob atmosfera inerte. Para dispersar o látex, foram utilizadas duas metodologias. Em um primeiro momento, a mistura foi submetida a sonicção em um aparelho de ultrassom Unique USC 700 por 1 h a uma frequência de 40 kHz. Em testes posteriores, a mistura foi submetida a uma agitação magnética a 80 °C por uma hora.

b) Inchamento do polímero com solvente orgânico e ancoragem do catalisador

Mediu-se 0,0024 g do precursor catalítico $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$ (equivalente a 0,010 mmol de Rh) e essa massa foi transferida a um schlenk, ao qual foi adicionada uma quantidade adequada de tolueno tratado sob atmosfera inerte. Após dissolução completa do complexo de ródio, a mistura foi transferida ao schlenk contendo o polímero disperso em fase aquosa. A nova mistura foi submetida a uma agitação magnética constante à temperatura ambiente por uma hora. Removida a agitação, observou-se uma separação parcial de fases com a descoloração completa da fase orgânica, inicialmente amarela devido à presença do complexo de ródio, e o surgimento de um tom amarelo-rosado na fase aquosa, inicialmente branca.

c) Hidroformilação do estragol

Em um teste catalítico típico, a mistura contendo as fases orgânica e aquosa, bem como o polímero funcionalizado com o ródio, foi transferida ao reator, sob atmosfera inerte utilizando-se técnicas de schlenk. Em seguida, foram adicionados 20,0 mmol do substrato tratado ao reservatório do reator, de forma que ficassem separados do meio de reação até a devida ativação do catalisador. O reator foi, então, pressurizado a 40 atm com gás de síntese (razão $\text{CO}:\text{H}_2 = 1:1$) e submetido à agitação constante de 600 RPM, a 80 °C, por uma hora, até que o catalisador fosse ativado com a formação de espécies catalíticas do tipo $\text{RhHP}_x(\text{CO})_y$ ($x + y = 4$). Após esse período, o substrato foi adicionado ao meio de reação. A cinética da reação foi acompanhada pela medida eletrônica periódica (com intervalo de 5 segundos entre cada medida) da pressão interna do reator e o consumo de gás, com subsequente queda de pressão,

foi utilizado como parâmetro para o acompanhamento do avanço da reação. Após a curva de consumo de gás atingir um patamar, a medida eletrônica da pressão foi interrompida e foram retirados a agitação e o aquecimento.

d) Separação de fases e testes de reuso do catalisador

Foram utilizadas duas abordagens distintas para a separação de fases do meio de reação para que fossem feitos testes de reuso do catalisador.

Em um primeiro momento, todo o conteúdo do reator foi coletado, sob atmosfera inerte, em um schlenk por meio do amostrador. A separação de fases foi feita no schlenk, submetendo-o à temperatura de 80 °C para facilitar a quebra da emulsão. Em uma segunda abordagem, o reator foi mantido em repouso por um período de até 36 h e, então, aquecido por uma hora a 80 °C. Após esse momento, retirou-se a fase orgânica, regulando-se o alcance do amostrador do reator de forma que apenas a fase orgânica (superior) fosse coletada, mantendo-se a fase aquosa dentro do reator sob atmosfera inerte.

Depois de separadas as fases, o reator contendo a fase aquosa foi recarregado com solvente e uma nova quantidade de substrato foi adicionado ao reservatório. Em seguida, o reator foi novamente pressurizado e submetido a uma temperatura de 80 °C por uma hora, sob agitação constante de 600 RPM e, após esse período, o substrato foi adicionado, iniciando-se, simultaneamente a medida do consumo de gás.

3.3. Instrumentação

3.3.1. Caracterização dos complexos de ródio

As faixas de temperatura de decomposição dos complexos foram determinadas em um medidor de temperatura de fusão digital Fisatom 430D.

A análise por meio de espectroscopia na região do infravermelho foi feita em um espectrômetro Perkin Elmer Spectrum GX, pelo método utilizando nujol[®], na região 4000-400 cm⁻¹.

A análise por meio da espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio foi feita em um espectrômetro Bruker DRX-400 Avance utilizando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno e clorofórmio deuterado (CDCl₃, 99,9%, Sigma-Aldrich) como solvente.

3.3.2. Quantificação dos produtos

Os produtos foram quantificados por meio de cromatografia a gás (CG), levando-se em consideração a área dos picos presentes no cromatograma. Foi utilizado um cromatógrafo Shimadzu GC-2010, equipado com uma coluna apolar Rtx®-5MS e detector em chamas (FID). O programa utilizado nas análises foi:

- Temperatura inicial da coluna: 40 °C
- Patamar de temperatura: 6 minutos
- Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto (até 120 °C)
- Rampa de aquecimento: 30 °C por minuto (até 220 °C)
- Rampa de aquecimento: 50 °C por minuto (até 310 °C)
- Patamar de temperatura: 15 minutos
- Temperatura do injetor: 280 °C
- Temperatura do detector: 310 °C
- Gás de arraste: H₂
- Split: 50

A conversão do substrato foi calculada levando-se em consideração a área do padrão interno, segundo a expressão a seguir:

$$\%C = \frac{s_o - \frac{p_o \times s_i}{p_i}}{s_o} \times 100 \quad \text{Equação 1}$$

em que **s** é a área do substrato, **p** é a área do padrão interno, **o** indica as áreas da alíquota de 0 h e **i** indica as áreas de cada alíquota subsequente.

A distribuição dos produtos foi calculada por meio da comparação das áreas de todos os produtos em cada alíquota, segundo a expressão a seguir:

$$\%S = \frac{a_i}{\sum_{i=1}^j a_i} \times 100 \quad \text{Equação 2}$$

em que a é a área de cada produto no cromatograma.

Para a sequência metátese cruzada/dehidrocloração/hidroformilação, a conversão e a distribuição dos produtos foram calculados por meio de RMN de hidrogênio do produto bruto da reação. Os espectros foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance III de 400 MHz utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente. A integração da área dos sinais foi feita tendo como padrão a área total dos hidrogênios dos grupos $-OCH_3$ (estragol e eugenol) e $-O-CH_2-O-$ (safrol), que se mantêm inalterados ao longo do processo. A conversão foi calculada com base na área remanescente de sinais referentes aos reagentes de partida, que permitia quantificar o substrato não reagido. A distribuição de produtos foi feita a partir da comparação das áreas de todos os produtos.

3.3.3. Caracterização dos produtos

Os produtos foram analisados por meio de cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). Foi utilizado um equipamento Shimadzu QP2010-PLUS equipado com uma coluna apolar Rtx®-5MS. O método de ionização utilizado foi impacto eletrônico a 70 eV. O programa utilizado nas análises foi:

- Temperatura inicial da coluna: 40 °C
- Patamar de temperatura: 6 minutos
- Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto (até 120 °C)
- Rampa de aquecimento: 30 °C por minuto (até 220 °C)
- Rampa de aquecimento: 50 °C por minuto (até 310 °C)
- Patamar de temperatura: 10 minutos
- Temperatura do injetor: 280 °C
- Temperatura do detector: 310 °C
- Gás de arraste: He
- Split: 50

Os produtos que foram isolados por meio de cromatografia em coluna de sílica gel foram analisados por RMN de hidrogênio e carbono em um espectrômetro Bruker DRX-400 Avance utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente.

4. Hidroformilação do sesquiterpeno Valenceno

4.1. Introdução

O óleo essencial da laranja é um dos principais produtos de origem renovável exportados pelo Brasil. Sua obtenção em escala industrial ocorre a partir de rejeitos da indústria de suco de laranja, uma vez que ele está mais concentrado na casca do fruto. Pode ser utilizado no preparo de aromatizantes cosméticos de fabricação artesanal ou em tratamentos da medicina não tradicional, tal como aromaterapia [34, 135]. Mas o grande potencial apresentado por ele deve-se à presença em altas concentrações de compostos de grande interesse para a indústria química.

Mais de 40 compostos, sobretudo terpênicos, compõem o óleo essencial da laranja. A composição exata do óleo varia de acordo com a espécie da planta. Além disso, a quantificação dos diferentes compostos depende dos métodos de extração utilizados. Todavia, o limoneno corresponde, normalmente, a cerca de 95% da composição do óleo. Os demais compostos, apesar de estarem presentes em pequena quantidade, podem ser obtidos em quantidades expressivas devido ao grande volume de óleo produzido industrialmente (Figura 24) [136, 137].

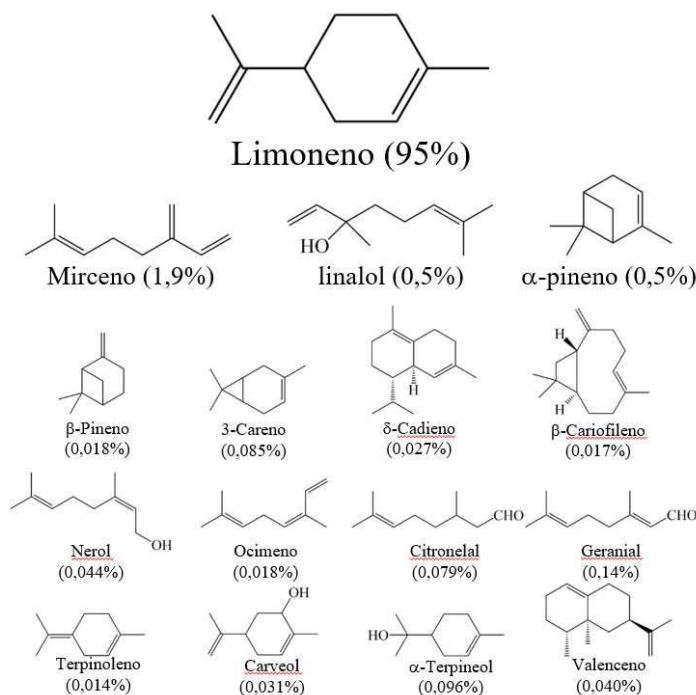


Figura 24 – Principais componentes do óleo essencial da laranja valência (*Citrus sinensis* Valencia) [136]

A espécie *Citrus sinensis Valencia*, popularmente conhecida como laranja valência, tem na composição de seu óleo cerca de 0,04% do valenceno. Este é um sesquiterpeno de grande interesse para a indústria de química fina, sobretudo por ser um precursor na síntese da nutkatona, um valioso flavorizante de toranja (*grapefruit*) (**Figura 25**) [138].

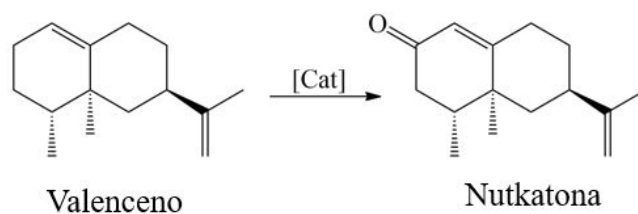


Figura 25 – Oxidação do valenceno para a síntese da nutkatona

Apesar de ser amplamente empregado em reações de oxidação para a síntese da nutkatona, não há estudos de seu uso em reações de hidroformilação. Da mesma forma, até onde sabemos, os possíveis aldeídos derivados dessa reação não foram ainda reportados.

4.2. Objetivo Específico

O objetivo deste capítulo foi desenvolver um sistema eficiente para a hidroformilação do valenceno a fim de se obter compostos com potencial aplicação como fragrâncias. Mais especificamente, pretendeu-se:

- a) estudar a influência de diversos parâmetros de reação (temperatura, natureza do ligante de fósforo e razão molar P/Rh) na hidroformilação do valenceno e;
- b) obter compostos derivados do valenceno contendo a função aldeído e ainda não descritos na literatura.

4.3. Resultados e Discussão

4.3.1. Hidroformilação do valenceno

Pelo menos dois produtos são esperados na hidroformilação do valenceno (**Figura 26**). É de se esperar que a ligação dupla terminal seja mais facilmente hidroformilada, pois há um menor impedimento estérico sobre ela, como observado na hidroformilação do limoneno [110]. A hidroformilação de ligações duplas endocíclicas, sobretudo trissubstituídas, não é trivial, devido ao forte impedimento estérico na esfera de coordenação do catalisador. Contudo, pelo emprego de fosfitos volumosos como ligantes promotores, tem-se desenvolvido estratégias eficientes para hidroformilar esse tipo de ligação [139, 140].

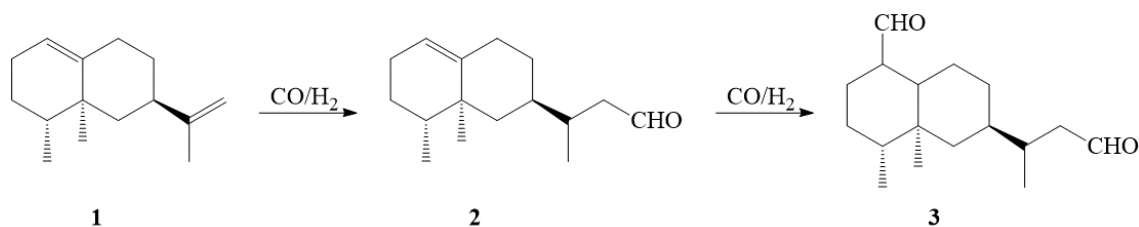


Figura 26 – Hidroformilação do valenceno

A hidroformilação do valenceno foi estudada variando-se parâmetros de reação a partir de um sistema modelo, no qual o tolueno é o solvente, a reação ocorre a 80 °C e sob 80 atm de gás de síntese (1 CO:1 H₂) e o ligante de fósforo é a trifenilfosfina a uma razão em quantidade de substância de P/Rh de 10.

Inicialmente, foi feito um estudo da influência da razão em quantidade de substância de P/Rh no meio. Os resultados encontram-se na **Tabela 1** e na **Figura 27**. Quando se variou a razão de 0 (sistema sem ligante) a 5, não houve alteração significativa na velocidade da reação (**experimentos 1 a 3**), e os valores de TOF iniciais foram de 212 a 238 h⁻¹. As curvas cinéticas indicam que a reação foi rápida nas duas primeiras horas, atingindo conversões de mais de 85%. Após 24 h, uma pequena parte do produto **2** é convertida ao produto **3**, chegando ao máximo de 8% deste. Isso indica que, nas condições estudadas, o sistema com PPh₃ não é eficiente para hidroformilar a ligação dupla endocíclica do substrato. Utilizando-se razões maiores (**experimentos 4 e 5**), a reação se torna mais lenta, com TOF inicial de 144-155 h⁻¹. Além disso, os dados indicam que a formação de **3** é diminuída, o que fica evidente quando se aumenta a razão para 10 (**experimento 4**), quando não há mais a formação de **3**. Estes dois efeitos ocorrem,

provavelmente, devido à formação majoritária de espécies contendo dois ou mais ligantes de fósforo (**Figura 15, p. 18**), que apresentam sua esfera de coordenação muito impedida estericamente. Isso dificulta a coordenação do substrato ao catalisador, sobretudo por meio das ligações estericamente mais impedidas [21] e por esse motivo, a reação se torna mais lenta e a formação de **3** é inibida.

Tabela 1 – Influência da razão em quantidade de substância de P/Rh na hidroformilação do valenceno em sistema contendo PPh₃^a

Exp.	Lig.	P/Rh	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	%C	%S (%)	
						2	3
1	-	0	238	6	100	97	3
				24	100	92	8
2		2	212	6	99	98	2
				24	100	94	6
3	PPh ₃	5	238	6	100	99	1
				24	100	95	5
4		10	155	6	89	100	0
				24	100	100	0
5		20	144	6	93	100	0
				24	100	100	0

^aCondições: valenceno (5 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ (5 μmol), tolueno (20 mL), p-xileno (500 μL), 80 °C, 80 atm (1 CO: 1 H₂). ^bCalculada considerando-se a conversão após 2 h de reação.

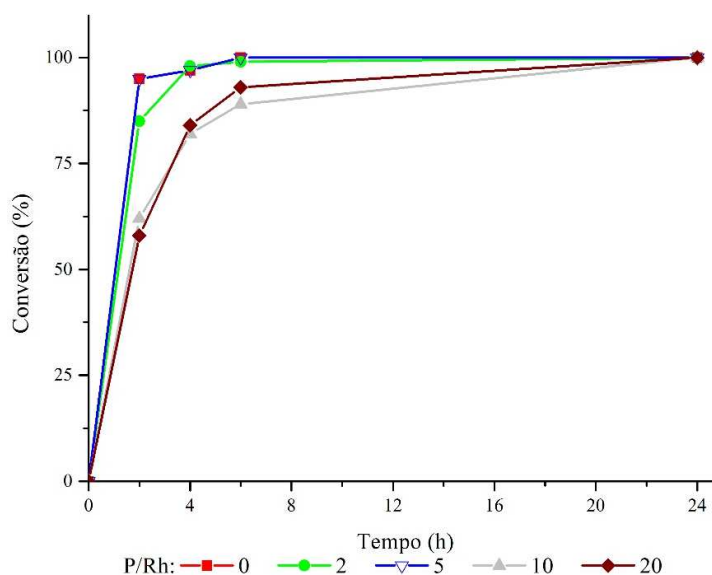


Figura 27 – Curvas cinéticas da hidroformilação do valenceno em sistema contendo PPh₃: efeito da razão em quantidade de substância de P/Rh. Condições vide Tabela 1.

Foi avaliada, também, a influência da temperatura na reação, a partir da condição que utiliza $P/Rh = 10$, uma vez que esta foi mais seletiva para o produto **2**. Maiores temperaturas podem favorecer a reação, permitindo que os reagentes atinjam a energia de ativação necessária mais facilmente. Os resultados encontram-se na **Tabela 2** e na **Figura 28**.

Tabela 2 – Influência da temperatura na hidroformilação do valenceno em sistema contendo PPh_3 ^a

Exp.	T (°C)	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	%C
6	60	0	6	7
			24	36
4	80	155	6	89
			24	100
7	100	217	6	96
			24	100
8	120	214	6	100

^aCondições: valenceno (5 mmol), $[Rh(cod)(OMe)]_2$ (5 μ mol), PPh_3 (0,1 mmol), tolueno (20 mL), p-xileno (500 μ L), 80 atm (1 CO: 1 H₂). ^bCalculada considerando-se a conversão após 2 h de reação).

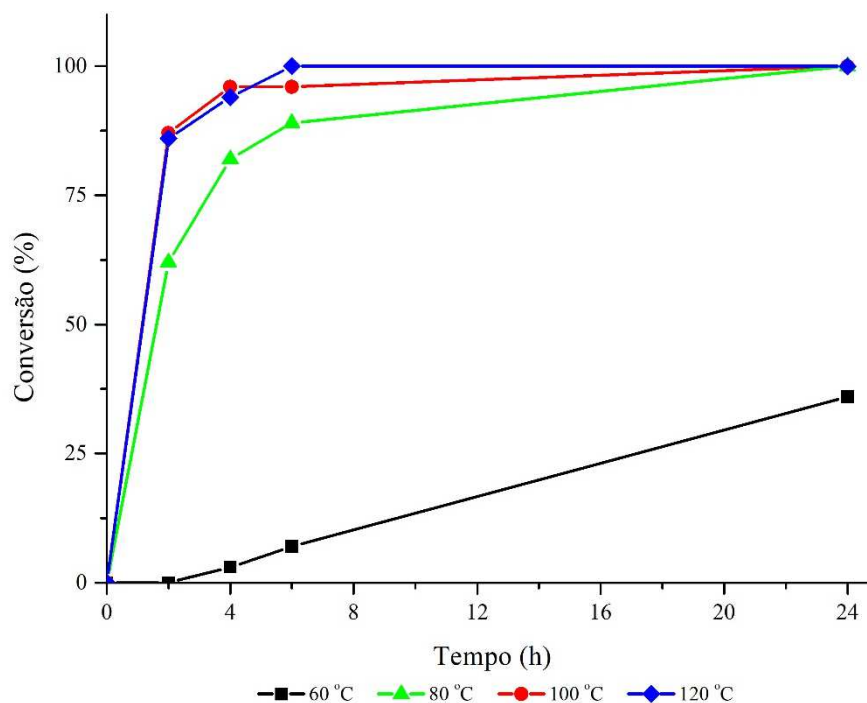


Figura 28 – Curvas cinéticas da hidroformilação do valenceno em sistema contendo PPh_3 : efeito da temperatura. Condições vide Tabela 2.

Em todos os experimentos realizados, o único produto observado foi o aldeído **2**, o que indica que, nas condições estudadas, a temperatura não influencia na seletividade da reação. Por outro lado, na faixa entre 60 e 100 °C (**experimentos 4, 6 e 7**), a reação se tornou mais rápida na medida em que a temperatura aumentou, o que fica evidente pelo aumento contínuo dos valores de TOF e pelo perfil das curvas cinéticas. A 60 °C (**experimento 6**), o sistema se mostrou consideravelmente inativo, apresentando uma TOF inicial de 0 h⁻¹. Apenas depois de 4 h de reação foi possível observar que houve uma pequena conversão de 3%, e o sistema atingiu 36% de conversão após 24 h. Aumentando-se a temperatura para 80 °C (**experimento 4**), houve uma melhora significativa da eficiência do sistema, com uma TOF inicial de 155 h⁻¹ e conversão total após 24 h. A 100 °C (**experimento 7**) e 120 °C (**experimento 8**), o perfil de reação foi o mesmo, com valores de TOF iniciais de 217 h⁻¹ e 214 h⁻¹, respectivamente.

Utilizando-se a trifetilfosfina como ligante, o aldeído **2** foi o produto principal em todos os experimentos realizados, com o produto **3** sendo obtido apenas na presença de pequena quantidade de ligante, mas sempre em baixos rendimentos. Isso ocorreu devido à baixa reatividade da espécie catalítica formada no meio frente à ligação dupla endocíclica do valenceno, altamente impedida.

A utilização de ligantes mais volumosos, isto é, com maiores ângulos de cone (θ), pode minimizar a formação de espécies de ródio contendo mais de um ligante, uma vez que a competição pelo espaço na esfera de coordenação do centro metálico pode impedir a coordenação de um segundo ligante fosforado. Assim, apesar de o ligante ser mais volumoso, a formação de espécies de Rh com apenas um ligante deixa mais espaço na esfera de coordenação do centro metálico se comparado a espécies com dois ligantes, ainda que sejam menos volumosos. Isso pode beneficiar a formação de **3**, pois a ligação endocíclica trissubstituída será mais facilmente coordenada ao centro metálico. Por outro lado, fatores eletrônicos também podem influenciar na reação. A utilização de ligantes mais ácidos (bons aceptores π , com maiores valores de χ), facilita a dissociação do ligante CO, um forte aceptor π , o que torna o centro metálico menos rico em elétrons (aumenta a acidez de Lewis do metal), e facilita a coordenação da ligação dupla. Esses fatores, em conjunto aceleram a reação [95]. O ligante Tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfita (TBDP) (**Figura 29**) tem essas características e foi testado como auxiliar na reação de hidroformilação do valenceno.

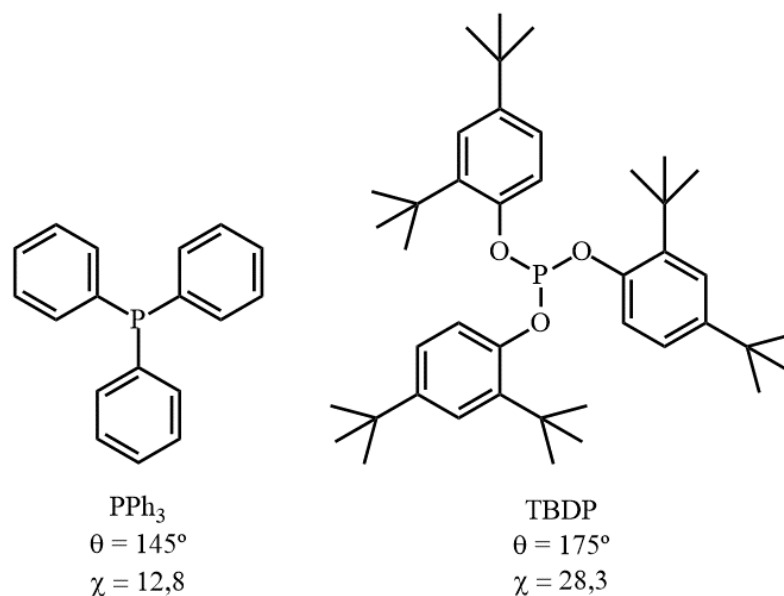


Figura 29 – Ligantes utilizados na hidroformilação do valenceno e seus respectivos ângulos de cone

Inicialmente, foram testadas as mesmas condições do sistema modelo utilizando-se o TBDP como ligante. Os resultados encontram-se na **Tabela 3** e na **Figura 30**.

Tabela 3 – Influência da natureza do ligante na hidroformilação do valenceno

Exp.	Ligante	TOF (h^{-1}) ^b	T (h)	%C	Dist. De Prod. (%)	
					2	3
1	Sem Lig.	238	6	100	97	3
			24	100	92	8
4	PPh ₃	155	6	89	100	0
			24	100	100	0
9	TBDP	229	6	98	99	1
			24	100	97	3

^aCondições: valenceno (5 mmol), $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ (5 μmol), P/Rh = 10, tolueno (20 mL), p-xileno (500 μL), 80 °C, 80 atm (1 CO: 1 H₂). ^bCalculada considerando-se a conversão após 2 h de reação.

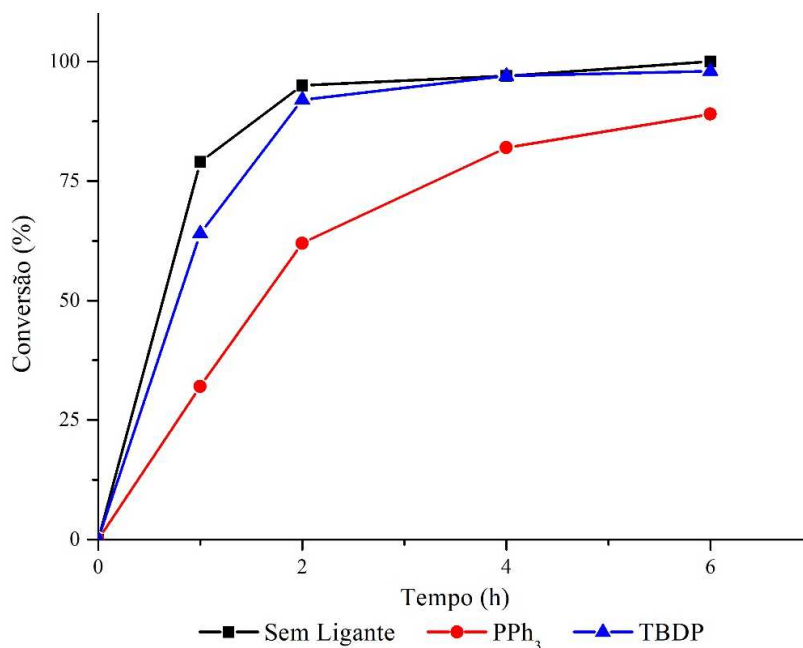


Figura 30 – Curvas cinéticas da hidroformilação do valenceno: efeito da natureza do ligante. Condições vide Tabela 3.

Os resultados indicam que o TBDP aumenta a velocidade da reação em comparação à PPh₃ (**experimento 9 versus experimento 4**), sobretudo na primeira hora de reação, com uma conversão de 64% na presença do fosfito, frente à conversão de 32% na presença da fosfina. Todavia, o sistema sem ligante ainda foi mais rápido, com uma conversão de 79% após 1 h de reação. Por outro lado, do ponto de vista industrial, o uso de ligantes de fósforo é normalmente necessário para impedir a formação de *clusters* de ródio ou a formação de nanopartículas que reduzem a efetividade da catálise [87].

Uma vez que o TBDP se mostrou mais eficiente do que a PPh₃ para a hidroformilação do valenceno, resolveu-se estudar a influência da razão P/Rh na reação com esse ligante. Os resultados encontram-se na **Tabela 4** e na **Figura 31**.

Os resultados indicam que, em razões em quantidade de substância menores (2 e 5) o ligante apresenta um efeito promotor de atividade para a reação em comparação ao sistema sem ligante (**experimentos 10 e 11 versus experimento 1**). Por outro lado, em razões maiores (10 e 20) a reação se torna mais lenta (**experimentos 9 e 12**). É provável que com maiores concentrações de TBDP, o próprio ligante esteja competindo com o substrato na coordenação ao centro metálico, o que desacelera a reação. Em todos os casos, uma pequena quantidade de **3** foi formada, o que sugere uma maior eficiência do TBDP em promover a formação de

espécies catalíticas eficientes para hidroformilar a ligação dupla endocíclica do valenceno (Tabela 4 versus Tabela 1, p. 45).

Tabela 4 – Influência da razão em quantidade de substância de P/Rh na hidroformilação do valenceno em sistema contendo TBDP^a

Exp.	Lig.	P/Rh	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	%C	%S	
						2	3
1	-	0	238	6	100	97	3
				24	100	92	8
10		2	243	6	100	98	2
				24	100	95	5
11	TBDP	5	244	6	100	98	2
				24	100	94	6
9		10	229	6	98	99	1
				24	100	97	3
12		20	232	6	100	100	0
				24	100	97	3

^aCondições: valenceno (5 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ (5 μmol), tolueno (20 mL), p-xileno (500 μL), 80 °C, 80 atm (1 CO: 1 H₂). ^bCalculada considerando-se a conversão após 2 h de reação.

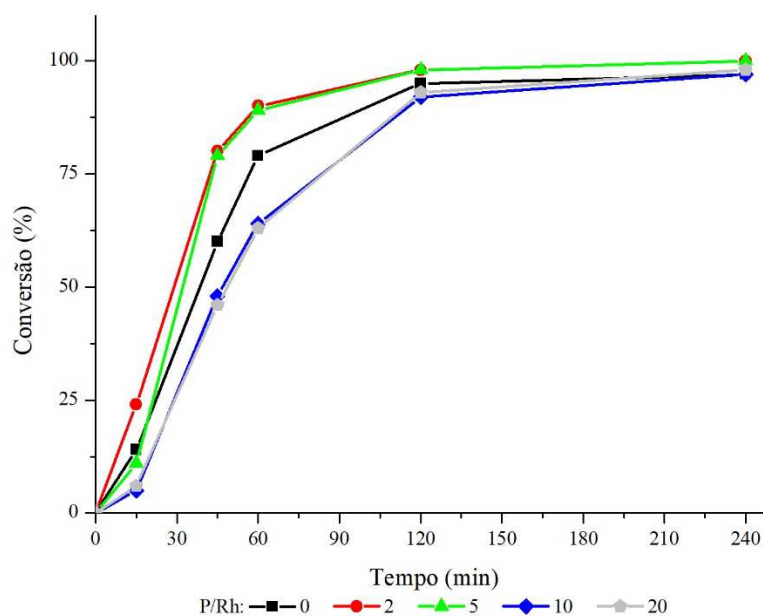


Figura 31 – Curvas cinéticas da hidroformilação do valenceno em sistema contendo TBDP: influência da razão em quantidade de substância de P/Rh. Condições vide Tabela 4.

Foi feito, em seguida, um estudo da influência da temperatura no sistema com TBDP. Os resultados encontram-se na Tabela 5 e na Figura 32.

Tabela 5 – Influência da temperatura na hidroformilação do valenceno em sistema contendo TBDP^a

Exp.	T (°C)	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	%C	%S		
					2	3	4
13	60	77	6	86	100	0	0
			24	100	100	0	0
9	80	229	6	98	99	1	0
			24	100	97	3	0
14	100	250	6	100	94	6	0
			24	100	83	17	0
15	120	250	6	97	74	26	1
			24	100	29	62	9

^aCondições: valenceno (5 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ (5 μmol), TBDP (0,1 mmol), tolueno (20 mL), p-xileno (500 μL), 80 atm (1 CO:1 H₂). ^bCalculada considerando-se a conversão após 2 h de reação).

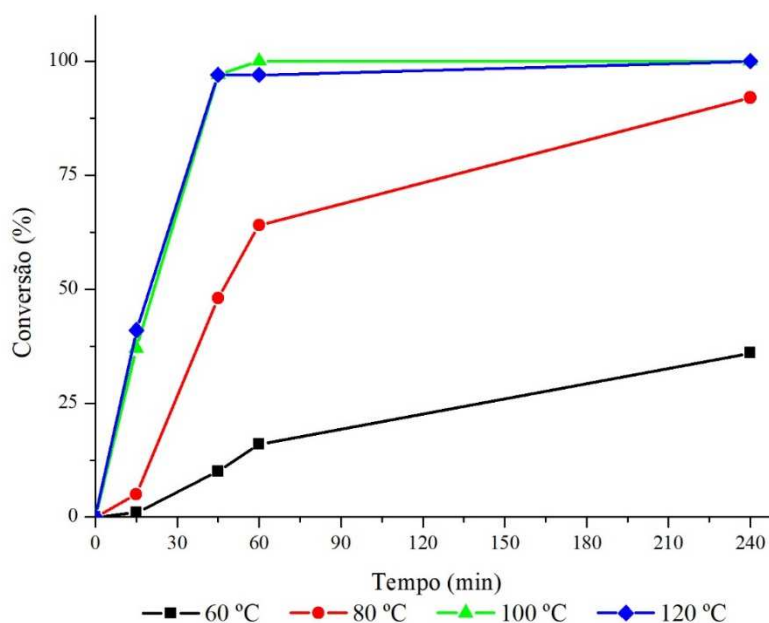


Figura 32 – Curvas cinéticas da hidroformilação do valenceno em sistema contendo TBDP: influência da temperatura. Condições vide Tabela 5.

A variação na temperatura afetou de forma significativa tanto a velocidade da reação, quanto a quimiosseletividade. A reação foi mais lenta a 60 °C, com o aldeído **2** sendo o único produto (**experimento 13**). Todavia, o sistema foi consideravelmente mais ativo, na presença de TBDP, do que na presença de PPh₃ (**experimento 6 versus experimento 13**), o que evidencia ainda mais a maior eficiência do primeiro para a reação. Comparando-se os valores de TOF, a reação se tornou três vezes mais rápida a 80 °C (**experimento 9**), e uma pequena

quantidade de **3** começou a ser formada. Contudo, apenas a 100 °C (**experimento 14**) a formação do produto dicarbonilado se tornou expressiva, chegando a 17% após 24 h de reação. A essa temperatura, além de a reação se tornar ainda mais rápida, o sistema consegue superar a barreira estérica que dificulta a hidroformilação da ligação dupla endocíclica do valenceno. A **Figura 33** mostra a curva de distribuição dos produtos ao longo da reação. O substrato se converte totalmente a **2** na primeira hora de reação, mas a conversão de **2** em **3** é mais lenta, ocorrendo linearmente nas próximas horas.

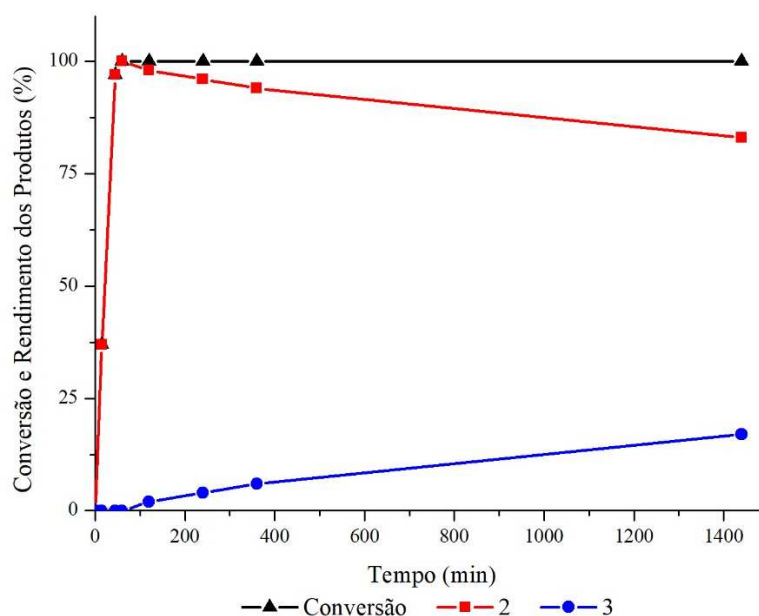


Figura 33 – Curva de distribuição dos produtos para a hidroformilação do valenceno em sistema contendo TBDP a 100 °C. Condições vide Tabela 5.

A 120 °C (**experimento 15**), o consumo do substrato foi tão rápido quanto a 100 °C. Todavia, como evidencia a **Figura 34**, que mostra a curva de distribuição dos produtos ao longo da reação, a formação de **3** ocorre mais rapidamente. As condições mais drásticas de reação superam as barreiras estéricas do substrato, possibilitando a hidroformilação da ligação dupla mais impedida. Por outro lado, tais condições propiciam a ocorrência de reações adicionais, como fica evidenciado pela formação de um novo produto (**4**) a partir de 6 h de reação. A análise por espectrometria de massas indica que trata-se de um produto de hidrogenação de uma das carbonilas de **3** (**Figura 35**). O padrão de fragmentação sugere que esse produto seja formado a partir da hidrogenação do grupo formila adicionado à ligação dupla terminal (**4'**).

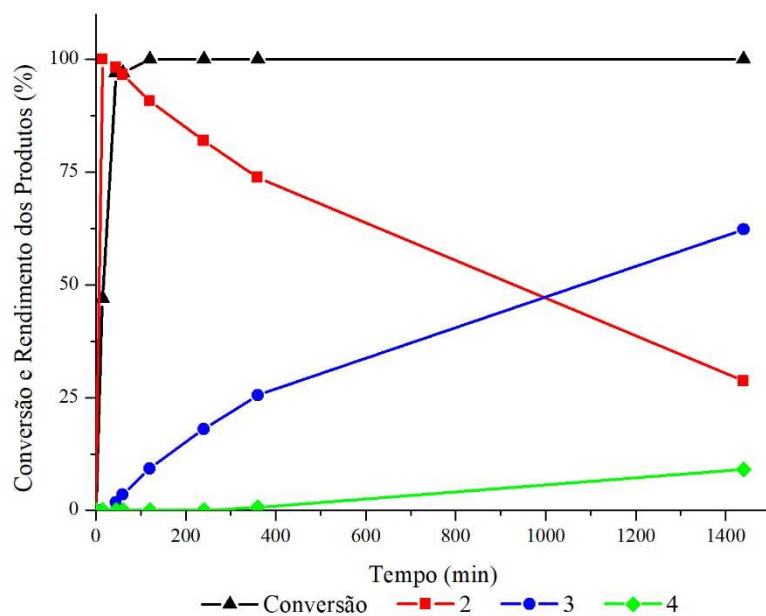


Figura 34 – Curva de distribuição dos produtos para a hidroformilação do valenceno em sistema contendo TBDP a 120 °C. Condições vide Tabela 5.

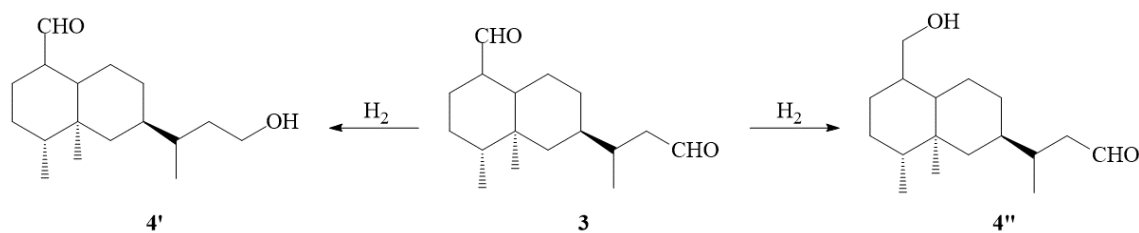


Figura 35 – Produtos de hidrogenação do aldeído dicarbonilado do valenceno

4.3.2. Caracterização dos produtos

Os dados obtidos por CG-EM são listados a seguir (sinais mais intensos). Os espectros de massas encontram-se no **APÊNDICE I**.

Dados para **2** (M = 234 g/mol) m/z (abundância relativa) [fragmento característico]: 234 (34) [íon molecular], 219 (42), 205 (5) [M⁺ - ·CHO], 201 (100), 191 (12) [M⁺ - ·CH₂CHO], 190 (46), 175 (61), 161 (78), 159 (33), 145 (92), 133 (45), 119 (57), 105 (85), 95 (54), 93 (78), 81 (83), 67 (42), 55 (44), 44 (4) [Clivagem de McLafferty].

Dados para **3** (M = 264 g/mol) m/z (abundância relativa) [fragmento característico]}: 264 (1) [íon molecular], 246 (2), 235 (1) [M⁺ - ·CHO], 231 (3), 221 (17) [M⁺ - ·CH₂CHO], 220 (100), 217 (6), 202 (10), 191 (35), 175 (13), 163 (13), 147 (27), 135 (27), 123 (26), 121 (64), 109 (40), 95 (45), 81 (55), 67 (30), 55 (42), 44 (3) [Clivagem de McLafferty].

Dados para **4** (M = 266 g/mol) m/z (abundância relativa) [fragmento característico]}: 266 (1) [íon molecular], 249 (1) [M⁺ - ·OH], 248 (3), 237 (2) [M⁺ - ·CHO], 235 (1) [M⁺ - ·CH₂OH], 233 (4), 221 (3) [[M⁺ - ·CH₂CH₂OH], 220 (15), 217 (3), 205 (3), 193 (12) [M⁺ - ·CH(CH₃)CH₂CH₂OH], 175 (30), 163 (14), 149 (32), 135 (19), 123 (30), 121 (32), 109 (47), 95 (71), 93 (53), 81 (100), 67 (43), 55 (54), 44 (8) [Clivagem de McLafferty].

Clivagem de McLafferty: fragmentação característica de aldeídos, com a formação do íon [HC(OH)=CH₂]⁺, de m/z = 44.

4.4. Conclusão

A hidroformilação do sesquiterpeno valenceno foi realizada em um sistema contendo o $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$ como precursor catalítico e a trifenilfosfina (PPh_3) ou o tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito (TBDP) como ligantes auxiliares. Foram feitos estudos da influência da natureza do ligante, razão em quantidade de substância P/Rh e temperatura na reação.

Utilizando-se a PPh_3 como ligante, foi possível obter um produto majoritário resultante da hidroformilação da ligação dupla terminal do substrato. A variação da razão em quantidade de substância P/Rh de 0 a 5 afetou pouco a velocidade da reação. Apenas com um grande excesso de ligante, quando a razão em quantidade de substância foi 10 ou 20, houve uma queda significativa na velocidade. Isso provavelmente ocorreu devido à maior competição do ligante com o substrato pela esfera de coordenação do centro metálico, o que desacelera a reação. Em razões em quantidade de substância menores, foi possível observar, ainda, a formação de uma pequena quantidade do produto dicarbonilado, resultante da hidroformilação consecutiva das duas ligações duplas do valenceno.

A variação da temperatura, no sistema contendo PPh_3 , não influenciou de forma significativa a velocidade da reação no intervalo de 80 a 120 °C. Apenas a 60 °C houve uma alteração, com a reação se tornando significativamente mais lenta. No entanto, não foram observadas variações na seletividade do sistema.

O ligante TBDP se mostrou consideravelmente mais eficiente do que a PPh_3 para formar complexos de ródio ativos para a hidroformilação do valenceno. Em toda a faixa de razões em quantidades de substância P/Rh estudada, o substrato se converteu completamente nas primeiras horas de reação e, após 24 h, foi possível observar a formação de uma pequena quantidade do produto dicarbonilado. A 60 °C, a reação foi consideravelmente mais rápida com TBDP do que com PPh_3 . Diferentemente do que ocorreu com este último ligante, com o TBDP, o aumento da temperatura afetou não apenas a velocidade da reação, mas também a seletividade. A 100 °C a formação do produto dicarbonilado se torna bem mais expressiva e, a 120 °C, o produto dicarbonilado se torna o produto principal após 24 h de reação. Todavia, a condição mais drástica propicia a formação de um produto resultante da hidrogenação de um dos grupos formila do composto dicarbonilado.

A hidroformilação do valenceno resultou na formação de produtos ainda não descritos na literatura, mas que apresentam um grande potencial como fragrâncias e precursores sintéticos. Com isso, aumenta-se a aplicação desse versátil composto de origem natural.

5. Obtenção de acetais cíclicos via hidroformilação/acetalização tandem de terpenos com 1,3-dióis

5.1. Introdução

Uma maneira interessante de se obter compostos derivados de aldeídos é por meio de reações sequenciais (tandem) associadas à hidroformilação em processos que ocorram em um mesmo reator (one-pot). Nesse tipo de sistema, na medida em que as olefinas são transformadas em aldeídos na etapa de hidroformilação, os produtos tornam-se reagentes da segunda etapa, na qual o aldeído é transformado em outra função orgânica [141].

Desde que as condições de reação da primeira etapa (hidroformilação) não influenciem negativamente nas reações subsequentes, os processos tandem apresentam importantes vantagens frente aos sistemas em múltiplos reatores [118]. Com essa metodologia, evitam-se etapas de separação e purificação do produto de hidroformilação, que pode resultar em diminuição do rendimento além de ser uma etapa dispendiosa que envolve o consumo de grandes quantidades de solventes ou um alto gasto energético [142]. Além disso, reações tandem podem aumentar o rendimento da etapa de hidroformilação. Devido às condições de reação da hidroformilação, reações paralelas, tais como isomerização ou hidrogenação podem ocorrer. Contudo, se o meio permitir a ocorrência de uma reação tandem, os aldeídos são consumidos na medida em que são formados, o que minimiza, ou evita completamente, a formação de produtos secundários [143].

A acetalização é uma reação de adição de álcoois a aldeídos que resulta em um hemiacetal (quando uma molécula de álcool é adicionada) (**Figura 36a**) ou um acetal (quando a hidroxila do hemiacetal é substituída por um grupo alcóxido de outra molécula de álcool) (**Figura 36b**) [144]. O produto resultante, acetal, apresenta diversas aplicações, tais como solventes orgânicos, aditivos para combustíveis e intermediários sintéticos nas indústrias farmacêutica, agrícola e de fragrâncias [118]. Outra função importante desse tipo de reação é a de proteção da função aldeído em processos sintéticos, uma vez que acetalização é uma reação reversível [116]. A obtenção de acetais via acetalização de aldeídos é uma reação interessante por apresentar, normalmente, bons rendimentos para o produto de interesse e ter como único subproduto a água.

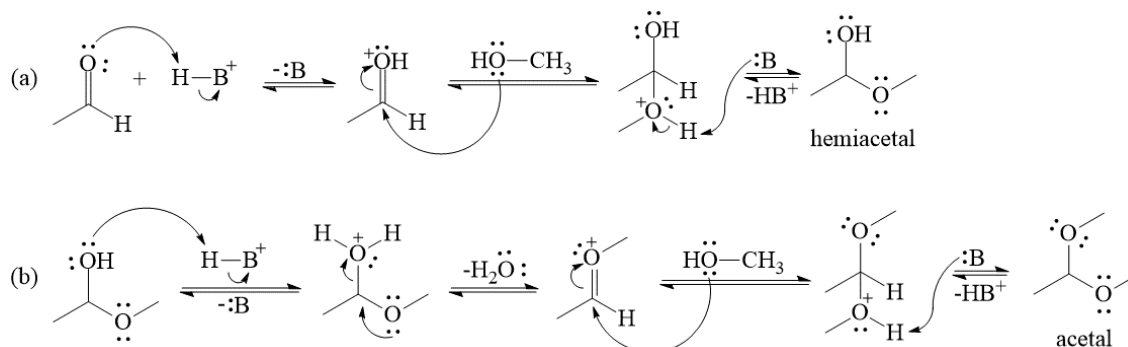


Figura 36 – Mecanismo de acetalização de aldeídos catalisada por ácido, formando um hemiacetal (a) e um acetal (b) [144]

Quando se utiliza um álcool, como por exemplo o etanol, como solvente nas reações de hidroformilação, é comum que a acetalização dos produtos ocorra em alguma extensão. Isso será verdade, principalmente, se o grupo formila estiver suficientemente desimpedido. Nesse tipo de sistema, a acetalização ocorre de maneira tandem com a hidroformilação, mas normalmente, os acetais são obtidos apenas como subprodutos. Se o produto de interesse for o acetal, é possível aumentar a extensão da acetalização pela adição de um catalisador ácido. Dessa forma, o grupo formila será ativado para a acetalização por meio da protonação do oxigênio carbonílico, o que aumenta a susceptibilidade do grupo ao ataque nucleofílico do álcool [145].

Para a obtenção de acetais que sejam alvos sintéticos específicos, pode-se adicionar um álcool específico ao meio de reação. Nesse tipo de sistema, o álcool não está presente como solvente, mas como reagente em excesso. Como o acetal, nesse caso, é o produto de interesse, a adição do catalisador ácido se faz necessária [146].

Na reação de hidroformilação/acetalização tandem, a estequiometria da etapa de acetalização é de uma molécula de aldeído para duas moléculas de álcool. Todavia, se o álcool utilizado apresentar mais de um grupo hidroxila, tais como os dióis, pode ocorrer a formação de um acetal cíclico se o diol estiver em uma proporção de 1 para 1, com a etapa de formação do acetal a partir do hemiacetal ocorrendo de maneira intramolecular (**Figura 37**). Os acetais cíclicos são conhecidos por possuírem importantes propriedades fragrantas, bem como aplicações como defensivos agrícolas e aditivos para combustíveis [147]. De particular interesse, acetais derivados da reação entre 1,3-dióis e aldeídos formados a partir de terpenos são utilizados como compostos da indústria de fragrâncias [148]. Contudo, não há, ainda, uma metodologia de obtenção desses acetais por um processo de hidroformilação/acetalização tandem.

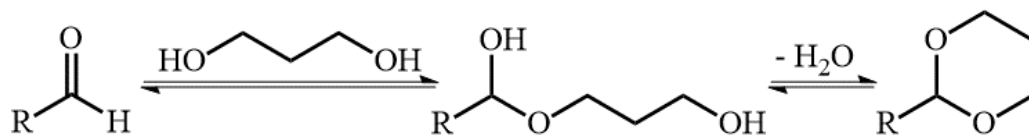


Figura 37 – Formação de acetais cíclicos a partir da acetalização de aldeídos com 1,3-dióis

5.2. Objetivo Específico

O objetivo desse capítulo foi desenvolver uma metodologia de obtenção de acetais cíclicos por meio da reação de hidroformilação/acetalização em tandem. Mais especificamente, objetivou-se desenvolver uma metodologia para a obtenção de acetais cíclicos derivados do limoneno e dos 1,3-dióis neopentilglicol (NPG), 2-etil-1,3-hexanodiol e 1,3-butanodiol.

5.3. Resultados e discussão

5.3.1. Hidroformilação/acetalização tandem do limoneno com 1,3-dióis

A hidroformilação do limoneno já foi extensivamente estudada pelo Grupo de Catálise Organometálica da UFMG [110, 149-151], assim como a hidroformilação/acetalização que ocorre quando se utiliza etanol como solvente [116] (**Figura 38a**). Sob condições de hidroformilação, o limoneno pode formar um aldeído monocarbonilado ou dicarbonilado [152] (**Figura 38b**). Além disso, na presença de um catalisador ácido, pode ocorrer a ciclização do aldeído monocarbonilado [115] (**Figura 38c**).

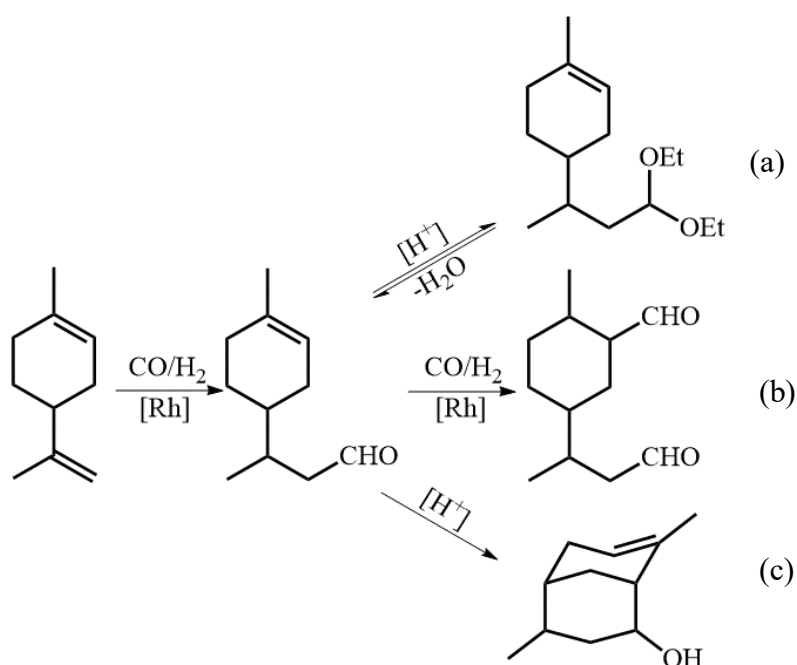


Figura 38 – Hidroformilação do limoneno e reações consecutivas: acetalização (a) [116], di-hidroformilação (b) [152] e ciclização (c) [115]

Os experimentos iniciais da hidroformilação/acetalização tandem do (*R*)-limoneno com 1,3-dióis foram realizados utilizando-se o [Rh(cod)(OMe)]₂ como precursor catalítico da hidroformilação e o *p*-toluenossulfonato de piridínio (PyH⁺TsO⁻) como catalisador ácido da acetalização. O estudo foi feito tendo como condição padrão (*R*)-limoneno (10 mmol), 1,3-diol (30 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ (0,005 mmol), PPh₃ (0,1 mmol), PyH⁺TsO⁻ (0,05 mmol), THF (17,5 mL), 80 °C, 40 bar (1 CO:1 H₂) e 24 h. Foram empregados os 1,3-dióis neopentilglicol (NPG) (**Figura 39a**), 2-etil-1,3-hexanodiol (**Figura 39b**) e 1,3-butanodiol (**Figura 39c**). Na

presença dos 1,3-dióis, após ocorrer a hidroformilação do (*R*)-limoneno (**5**), resultando na formação do aldeído **6**, pode ocorrer a hemiacetalização, com a formação de **7a-c**. Em seguida, ocorre a ciclização do hemiacetal com a formação dos acetais **8a-c**. Os resultados encontram-se na **Tabela 6**.

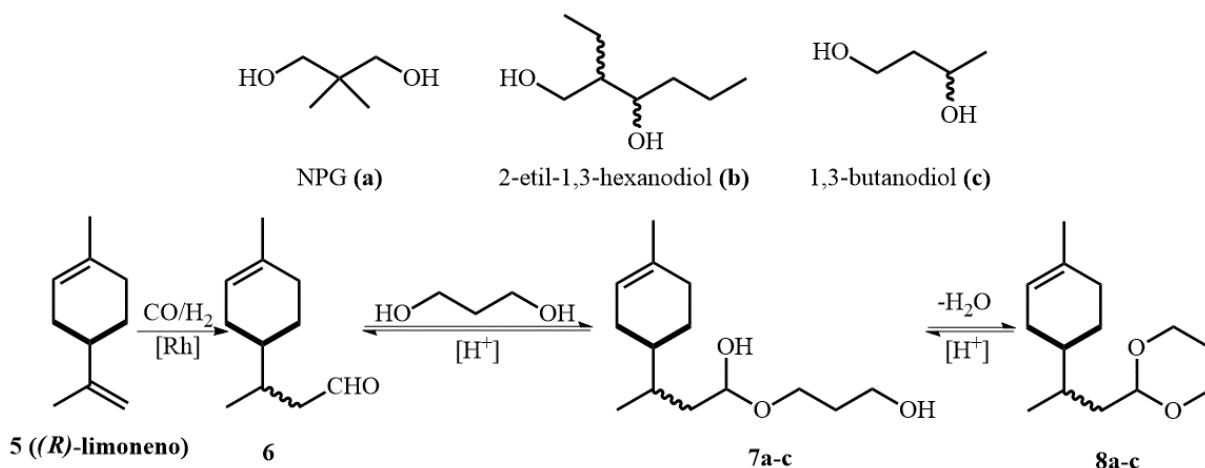


Figura 39 – Hidroformilação/acetalização tandem do (*R*)-limoneno com 1,3-dióis

Tabela 6 – Hidroformilação/acetalização tandem do (*R*)-limoneno com 1,3-dióis^a

Exp.	Diol	Conversão (%)	Rendimento (%)	
			6	8a-c
16	(a)	79	32	46
17	(b)	79	5	33+35+2
18	(c)	85	1	9+73

^aCondições: (*R*)-limoneno (10 mmol), diol:substrato = 3, [Rh(cod)(OMe)]₂ (0,005 mmol), PPh₃ (P/Rh = 10), PyH⁺TsO⁻ (0,05 mmol), 80 °C, 40 bar (1 CO:1 H₂), THF, V_{solv.} = 17,5 mL

Na presença do NPG (**experimento 16**), houve uma conversão de 79% de **5** após 24 h, com um rendimento para **8a** de 46%. Não foi observada a presença de **7a**, o que indica que a formação do acetal a partir do hemiacetal ocorre rapidamente. A análise por CG-EM indicou apenas um pico referente ao produto. Todavia, considerando-se que a reação partiu do isômero puro (*R*)-limoneno, é de se esperar a formação de dois estereoisômeros devido à formação de um centro estereogênico no acetal (**Figura 40**). Contudo, por se tratarem de enantiômeros, os produtos eluem com a mesma velocidade na coluna cromatográfica, sendo representados como um pico único no cromatograma. Os acetais obtidos são comercializados como produtos de interesse para indústria de fragrâncias [148].

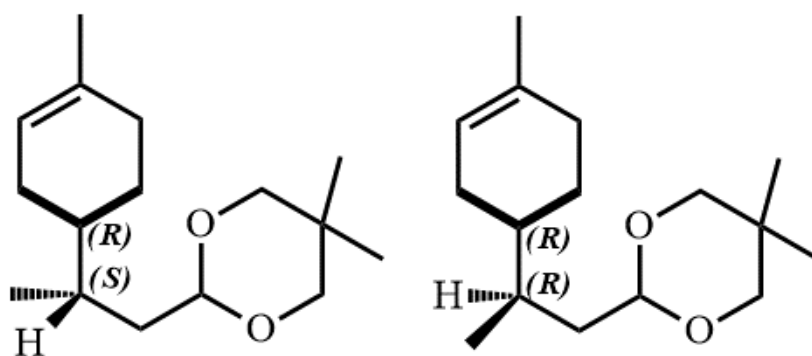


Figura 40 – Formas enantioméricas de **8a**

Utilizando-se o 2-etil-1,3-hexanodiol na reação de acetalização (**experimento 17**), a conversão também foi de 79%, mas o rendimento para os acetais (**8b**) foi consideravelmente maior. A análise por CG-EM identificou três picos relativos a acetais. Diferentemente do NPG, o 2-etil-1,3-hexanodiol (utilizado como mistura de isômeros) não é uma molécula simétrica, apresentando dois centros estereogênicos. Desta forma, os acetais apresentam quatro centros estereogênicos não definidos e um definido (este sendo o carbono quiral do isômero *(R)*-limoneno, que não altera sua estereoquímica ao longo da reação) (**Figura 41**). Portanto, um total de até 2^n estereoisômeros, em que n é o número de centros estereogênicos não definidos, é esperado. Ou seja, até 16 estereoisômeros são possíveis. Cada pico do cromatograma representa pares de enantiômeros que são diastereoisoméricos entre si. A distribuição de produtos indica que a formação de dois pares de enantiômeros é favorecida, sem, contudo, haver a formação preferencial entre um deles. É importante ressaltar que os produtos obtidos por este protocolo ainda não foram descritos na literatura.

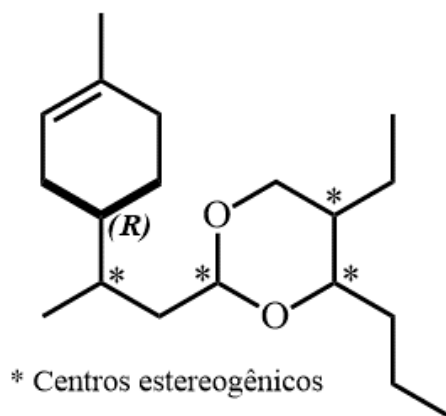
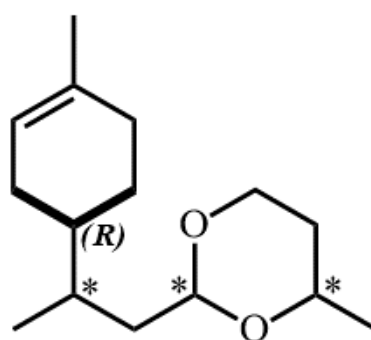


Figura 41 – Centros estereogênicos de **8b**

De maneira similar, o 1,3-butanodiol (**experimento 18**) resultou na formação de mais de um par de acetais enantioméricos (**8c**). Todavia, há um centro estereogênico a menos nos produtos, o que resulta em uma menor possibilidade de diferentes estereoisômeros ($n = 3$, $2^n = 8$) (**Figura 42**). Quatro picos foram observados no cromatograma. Os mais intensos, com tempos de retenção e intensidades muito próximos, foram obtidos com 73% de rendimento total. Os menos intensos, que também se apresentam com tempos de retenção e intensidades muito próximos, foram obtidos com 9% de rendimento total. Assim como os produtos obtidos com o 2-etil-1,3-hexanodiol, os acetais derivados do 1,3-butanodiol nunca foram descritos na literatura.



* Centros estereogênicos

Figura 42 – Centros estereogênicos de **8c**

Considerando-se que os acetais derivados do NPG são produtos comerciais utilizados na indústria de fragrâncias, foram realizados estudos da influência de vários parâmetros de reação na sua obtenção via hidroformilação/acetalização tandem. Foram feitos estudos da influência da temperatura, concentração do catalisador ácido, excesso de diol em relação ao limoneno e natureza do solvente. Além disso, foram feitos testes comparativos, em dois solventes, entre o sistema tandem e a acetalização do limonenal (**6**) obtido por hidroformilação e previamente purificado.

Inicialmente, avaliou-se influência da temperatura e os resultados encontram-se na **Figura 43**. Em toda a faixa estudada (80-120 °C), o aumento da temperatura influenciou de maneira significativa tanto a etapa de hidroformilação quanto a etapa de acetalização. A 80 °C, a conversão foi de 79%, com um rendimento para **6** de 32% e para **8a** de 46%. O aumento da temperatura para 100 °C, eleva a conversão para 94%, com rendimentos de **6** e **8a** de 11% e

83%, respectivamente. Aumentando-se ainda mais a temperatura, para 120 °C, há uma conversão quase total do substrato, de 99%, e acetalização quase completa de **6**, com um rendimento de 97% para o acetal.

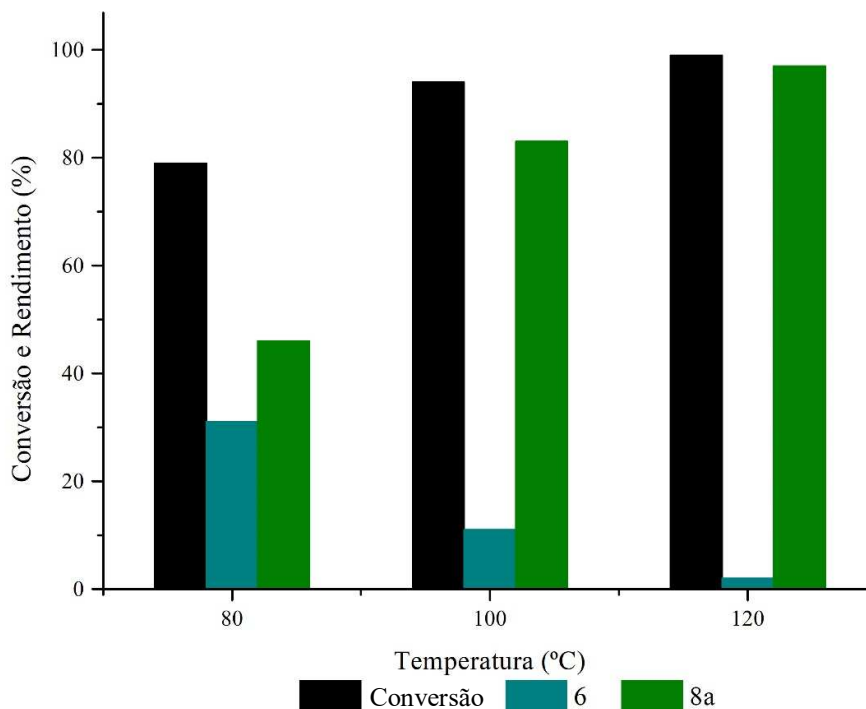


Figura 43 – Hidroformilação/acetalização tandem do (*R*)-limoneno com NPG: efeito da temperatura. Condições: (*R*)-limoneno (10 mmol), NPG, diol:substrato = 3, [Rh(cod)(OMe)]₂ (0,005 mmol), PPh₃ (P/Rh = 10), PyH⁺TsO⁻ (0,05 mmol), 40 bar (1 CO:1 H₂), THF, V_{solv.} = 17,5 mL.

O aumento da conversão de **5** é esperado com o aumento da temperatura, uma vez que a velocidade da reação de hidroformilação aumenta [153]. Todavia, nem sempre o mesmo efeito é observado na etapa de acetalização. Na última, quantidades apreciáveis de reagentes podem estar em equilíbrio com produtos, e o aumento da temperatura pode alterar a posição do equilíbrio. Portanto, o que determina o rendimento do produto de acetalização são fatores termodinâmicos que vão influenciar na posição do equilíbrio químico.

Em sistemas convencionais, em que a reação ocorre entre uma molécula do substrato e duas do álcool, há uma diminuição nos graus de liberdade do sistema com a reação de acetalização, uma vez que três moléculas são consumidas para formar duas (acetal e água). Com isso, há uma diminuição da entropia do sistema ($\Delta S < 0$), o que diminui a energia livre de Gibbs (ΔG se torna mais positiva, o que torna a reação menos favorável). Neste caso, o efeito benéfico

da temperatura dependerá de uma faixa ótima em que a variação de entalpia (ΔH , que é negativa e dependente da temperatura) e do produto da temperatura pela variação de entropia ($T\Delta S$) resultem em um aumento da energia livre de Gibbs (ΔG mais negativa), de acordo com a equação a seguir [155].

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Equação 3

Por outro lado, no sistema estudado, duas moléculas (aldeído e diol) são consumidas, resultando na formação de duas moléculas (acetal e água). Nesse caso, não há variação nos graus de liberdade do sistema, e não ocorre, portanto, uma diminuição entrópica. Desta forma, o efeito do aumento da temperatura é favorável para a reação de acetalização, resultando em um maior rendimento para os produtos.

Outro parâmetro estudado foi a influência do excesso de diol no meio. Os resultados encontram-se na **Figura 44**. Normalmente, este parâmetro é negligenciado nos estudos de hidroformilação/acetalização tandem, pois, em geral, o álcool é o solvente da reação. Desta forma, existem poucos dados na literatura sobre os efeitos da variação da quantidade do álcool.

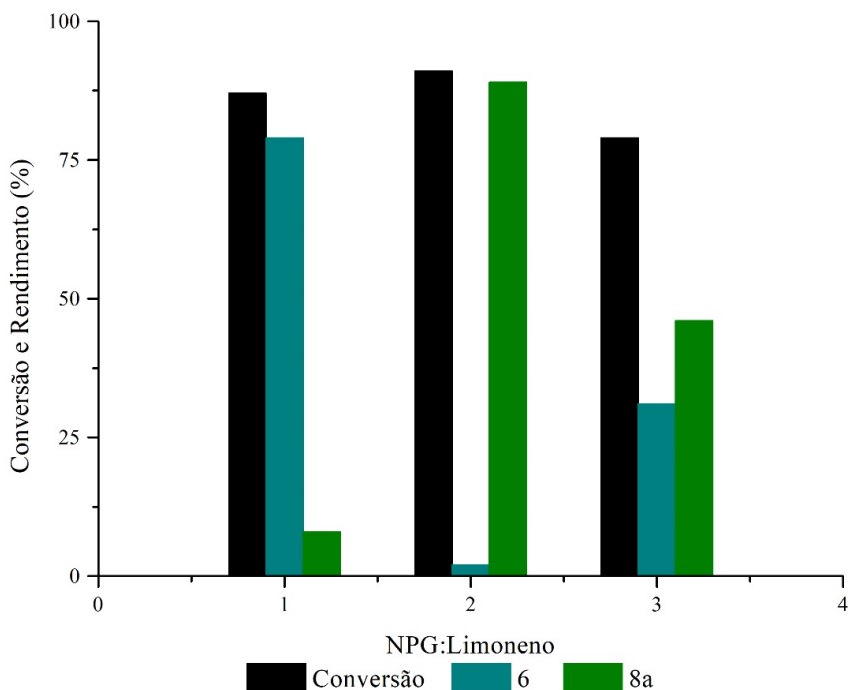


Figura 44 – Hidroformilação/acetalização tandem do (*R*)-limoneno com NPG: efeito do excesso de diol. Condições: (*R*)-limoneno (10 mmol), NPG, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ (0,005 mmol), PPh_3 (P/Rh = 10), PyH^+TsO^- (0,05 mmol), 80 °C, 40 bar (1 CO:1 H₂), THF, $V_{\text{solv.}} = 17,5$ mL

Quando se utilizou uma quantidade estequiométrica do diol, houve uma conversão de 87% de **5**, mas o rendimento para **8a** foi de apenas 8%. Neste caso, os equilíbrios de formação do acetal são afetados pelo rápido consumo do diol, deslocando-se no sentido de formação dos reagentes. Dessa forma, a formação do acetal não é favorecida, resultando em um baixo rendimento. O uso de um excesso de 2:1 do diol, em relação ao substrato muda consideravelmente a distribuição dos produtos. A conversão ainda é alta (91%), mas o rendimento de **8a** passa a ser de 89%, o que indica que o aumento da concentração do diol favorece o deslocamento dos equilíbrios de formação do acetal no sentido de formação do produto. Surpreendentemente, um aumento subsequente no excesso de diol reduz tanto a conversão (79%) quanto o rendimento para **8a** (46%). Neste caso, é provável que o excesso do diol, que começa a ter maior influência como cossolvente, interfira no andamento da reação.

A concentração do catalisador ácido também foi avaliada e os resultados encontram-se na **Tabela 7** e na **Figura 45**. A variação desse parâmetro é importante, pois ela permite avaliar se, sob as mesmas condições de reação e um mesmo período de tempo, a reação atingiu o equilíbrio químico ou não. A concentração do catalisador não deve afetar o equilíbrio químico de uma reação [155]. Portanto, se o aumento da concentração aumenta o rendimento do produto, isto indica que, na condição inicial, a reação não havia atingido o equilíbrio, mas estava ocorrendo lentamente. Por outro lado, a presença do catalisador ácido no meio pode promover reações indesejadas. Desta forma, é importante avaliar se o aumento de sua concentração favorece a formação de subprodutos.

Tabela 7 – Hidroformilação/Acetalização tandem do (*R*)-limoneno com neopentilglicol: ácido:ródio^a

Exp.	Ácido:Rh	%C	%Rendimento	
			6	8
16	5	79	32	46
19	10	91	0	91
20	20	89	0	89

^aCondições: (*R*)-limoneno (10 mmol), diol:substrato = 3, [Rh(cod)(OMe)₂] (0,005 mmol), PPh₃ (P/Rh = 10), PyH⁺TsO⁻, 80 °C, 40 bar (1 CO:1 H₂), THF, V_{solv.} = 17,5 mL

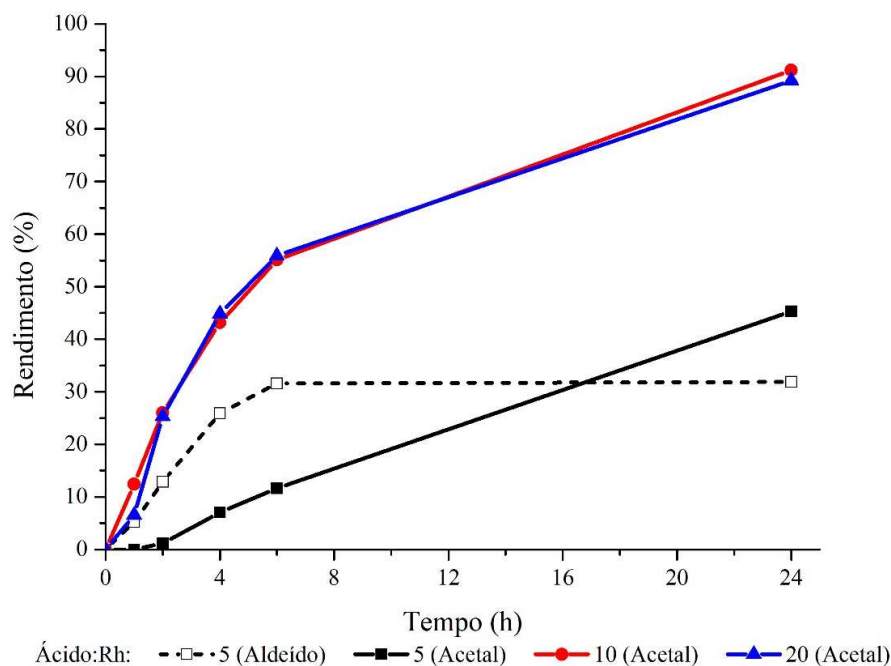


Figura 45 – Curvas cinéticas de rendimento na hidroformilação/acetalização tandem do (*R*)-limoneno com NPG: efeito da concentração de catalisador ácido. Condições vide Tabela 7.

Em todos os testes realizados, não foi observada a formação de subprodutos derivados de reações paralelas, tais como ciclização do aldeído. Na condição padrão, utilizou-se uma proporção em quantidade de substância de catalisador ácido em relação ao catalisador de hidroformilação de 5:1 (**experimento 16**). Após 24 h de reação, o rendimento para **8a** era de 46%, restando ainda 32% de **6**. Quando se aumentou o excesso de catalisador ácido a 10:1 (**experimento 19**), ocorreu um aumento significativo do rendimento de **8a** (91%). A curva cinética indica um grande aumento na velocidade da reação de acetalização. Durante o acompanhamento cinético, não foi observada, em nenhum dos tempos intermediários, a presença de **6**, o que indica que sua conversão em acetal ocorria rapidamente logo após a etapa de hidroformilação. Este resultado aponta para o fato de que, na presença de menor quantidade de catalisador ácido, o equilíbrio químico necessita de mais tempo para ser atingido. O aumento do excesso de catalisador ácido a 20:1 (**experimento 20**) não resultou em mudanças no perfil da reação, e a curva cinética é essencialmente a mesma. Isto, porém, já era de se esperar uma vez que a partir de um excesso de 10:1 já é possível perceber que a velocidade de formação do acetal depende apenas da velocidade da hidroformilação.

Com o objetivo de se avaliar se o mesmo efeito seria observado em diferentes temperaturas, estudou-se a variação do excesso de catalisador ácido a 100 °C (**Figura 46a**) e 120 °C (**Figura 46b**). Em ambas as temperaturas estudadas, é possível perceber que a maior

concentração de catalisador ácido promoveu um aumento significativo na velocidade da reação nas duas primeiras horas. Por outro lado, diferente do que foi observado a 80 °C, a partir de 4 h, a maior concentração de catalisador ácido passa a ter pouca influência sobre o andamento da reação. Após 24 h, o rendimento para **8a** é o mesmo, independente da concentração do catalisador ácido, o que indica que o equilíbrio químico é atingido mais rapidamente a maiores temperaturas.

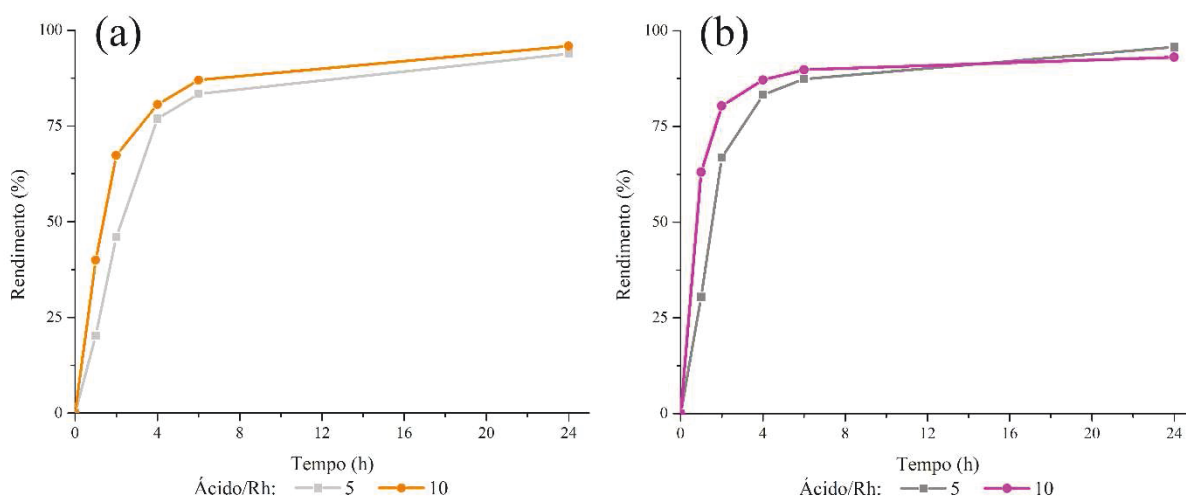


Figura 46 – Efeito da concentração do catalisador ácido em diferentes temperaturas: 100 °C (a) e 120 °C (b). Condições: (*R*)-limoneno (10 mmol), NPG, diol:substrato = 3, [Rh(cod)(OMe)]₂ (0,005 mmol), PPh₃ (P/Rh = 10), PyH⁺TsO⁻, 40 bar (1 CO:1 H₂), THF, V_{solv.} = 17,5 mL

Um fator que pode limitar a implementação de sistemas de hidroformilação/acetalização tandem é a diferença de solubilidade do substrato e do álcool em diferentes solventes. Em sistemas em que o álcool é o solvente, este aspecto tem pouca ou nenhuma influência. No entanto, para o sistema estudado, em que o álcool é um reagente em excesso, mas não é o solvente, é preciso levar este aspecto em consideração. No caso da reação entre limoneno e NPG, essa diferença fica evidente quando se avalia a polaridade dos compostos. Por ser um hidrocarboneto cíclico de tamanho reduzido, o limoneno é solúvel em todos os solventes orgânicos convencionais, tais como tolueno, éter dietílico e etanol. Todavia, a alta polaridade do NPG, resultante da presença de duas hidroxilas próximas, limita sua solubilidade em solventes de baixa polaridade. Por ser um sólido à temperatura ambiente, bem como nas condições de temperatura e pressão de trabalho (a temperatura de fusão do NPG é 129,1 °C a 1 atm) não é possível utilizá-lo como solvente. O **Quadro 5** mostra alguns testes de solubilidade realizados com o NPG em laboratório. Não foi testada a solubilidade do NPG em álcoois, pois,

para o sistema estudado, a presença de outros álcoois resultaria em reações paralelas indesejadas. O limoneno é solúvel em todos os solventes testados.

Quadro 5 – Teste de solubilidade do NPG em diferentes solventes^a

Solvente	Solubilidade
Anisol	Insolúvel
Clorofórmio	Solúvel
Dicloroetano (DCE)	Insolúvel
Dimetilcarbonato (DMC)	Solúvel sob aquecimento
Tetrahidrofurano (THF)	Solúvel
Tolueno	Insolúvel

^aTeste realizado adicionando-se pequena quantidade (ponta de espátula) a 20 mL de solvente.

Dentre os solventes testados, o NPG foi solúvel apenas em THF (utilizado em todos os estudos descritos anteriormente), clorofórmio e DMC (sob aquecimento). O clorofórmio é um solvente clorado ambientalmente inadequado, além de ser tóxico e carcinogênico [156]. Por esse motivo, não foi utilizado neste estudo. O DMC, por outro lado, é altamente recomendado por ser um solvente biodegradável e de baixa toxicidade, além de poder ser obtido por meio de processos seguros e ambientalmente adequados [157]. Por esse motivo, estudou-se a reação de hidroformilação/acetalização tandem do (*R*)-limoneno com NPG em DMC. O resultado encontra-se na **Figura 47**.

A reação realizada em DMC resultou em um maior rendimento para **8a** em todos os tempos de reação a partir de 2 h. Este resultado aponta para o fato de que o DMC é uma alternativa ambientalmente mais adequada para a reação, uma vez que é classificado como solvente verde (ambientalmente recomendado), enquanto o THF é classificado como solvente vermelho (ambientalmente não recomendado) [156-157].

Tendo em vista que as condições de reação necessárias para a ocorrência da etapa de hidroformilação são consideravelmente diferentes das condições necessárias para a etapa de acetalização, resolveu-se avaliar a eficiência do sistema tandem em comparação ao processo em duas etapas. Para isso, inicialmente foi realizada a hidroformilação do (*R*)-limoneno. Após a purificação do produto, foi realizada a etapa de acetalização em outro reator. A acetalização foi realizada tanto em THF quanto em DMC. Os resultados encontram-se na **Tabela 8**.

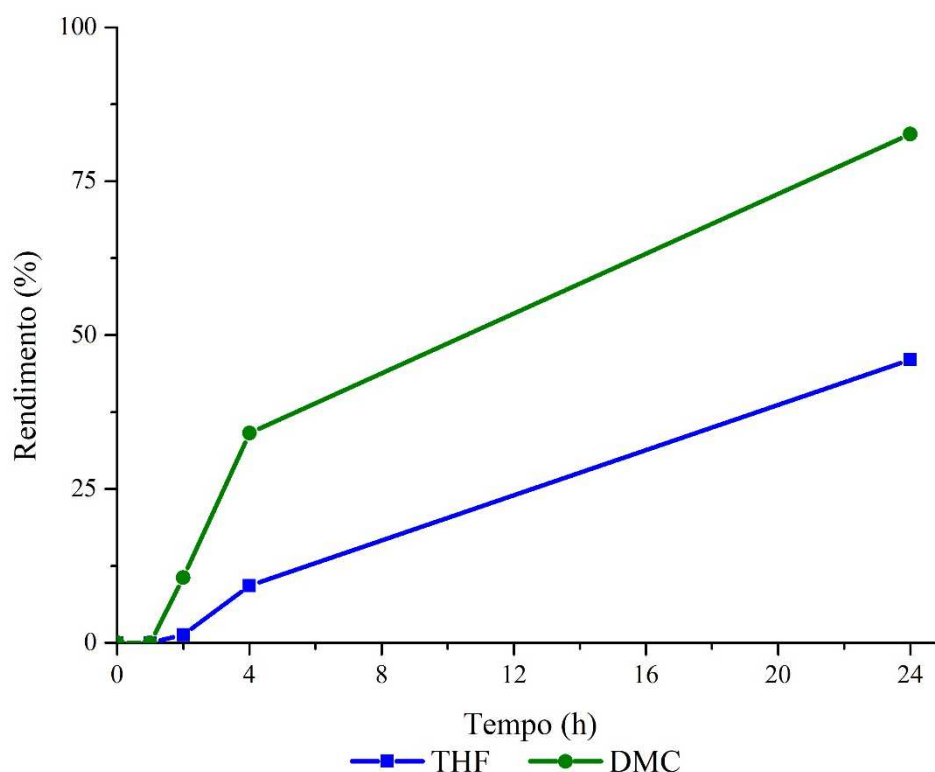


Figura 47 – Curvas cinéticas do rendimento de **8a** na hidroformilação/acetalização tandem do (*R*)-limoneno com NPG: efeito da natureza do solvente. Condições vide Tabela 8.

Tabela 8 – Comparativo entre o sistema em duas etapas e o sistema tandem na hidroformilação/acetalização do (*R*)-limoneno com NPG

Exp.	Sistema	Tempo (h)	Solvente	% Rend. 8a
16	Tandem	24	THF	47
21 ^{a,b}	Duas etapas	24 + 6 ^c	THF	85
22	Tandem	24	DMC	83
23 ^{a,b}	Duas etapas	24 + 5 ^c	DMC	42

^a Condições da hidroformilação: (*R*)-limoneno (73,5 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ (0,037 mmol), PPh₃ (P/Rh = 10), 80 °C, 40 bar (1 CO:1 H₂), tolueno (30,0 mL), 24 h. ^b Condições da acetalização: **6** (10 mmol), diol:substrato = 3, PyH⁺TsO⁻ (0,05 mmol), 80 °C, V_{solv.} = 17,5 mL. ^c Somatório dos tempos necessários para a etapa de hidroformilação (24 h) mais a etapa de acetalização.

Os resultados indicam que a formação do acetal pode ser significativamente afetada pelo uso do sistema tandem. Além disso, o efeito da natureza do solvente fica ainda mais evidenciado quando se compara com os sistemas em duas etapas. Em THF, o rendimento do acetal foi quase duas vezes maior no sistema em duas etapas, quando comparado ao sistema tandem. Surpreendentemente, o oposto ocorreu quando se utilizou o DMC como solvente, e o rendimento no sistema em duas etapas foi reduzido à metade. Estes resultados evidenciam que a elucidação de sistemas tandem não é trivial, e que estudos de otimização fazem-se necessários.

5.3.2. Caracterização dos produtos

Os dados obtidos por CG-EM são listados a seguir (sinais mais intensos). Os espectros de massas encontram-se no **APÊNDICE I**.

Dados para **8a**: (M = 252 g/mol) m/z (abundância relativa) [fragmento característico]}: 251 (3) [M+ - •H], 207 (3), 177 (3), 165 (3), 149 (13), 148 (60), 133 (100), 121 (23), 106 (28), 95 (15), 93 (43), 79 (18), 69 (60), 55 (20) [retro Diels-Alder], 45 (23).

Dados para **8b**: (M = 294 g/mol) m/z (abundância relativa) [fragmento característico]}: 293 (2) [M+ - •H], 197 (2), 179 (1), 166 (9), 157 (6) [M+ - C₁₀H₁₇], 148(100), 133 (66), 121 (30), 106 (36), 93 (41), 81 (14), 69 (60), 68 (7) [retro Diels-Alder], 55 (31), 45 (1).

Dados para **8c**: (M = 238 g/mol) m/z (abundância relativa) [fragmento característico]}: 237 (3) [M+ - •H], 148 (79), 133 (100), 121 (28), 106 (25), 101 (32), 93 (38), 71 (33), 55 (75) [retro Diels-Alder], 44 (41).

Retro Diels-Alder: fragmentação característica de ciclohexenos, com formação de um dieno e um alceno.

5.4. Conclusão

A hidroformilação/acetalização tandem do (*R*)-limoneno com o 1,3-dióis foi estudada utilizando-se um sistema contendo $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$ como precursor catalítico da etapa de hidroformilação e PyH^+TsO^- como catalisador ácido da etapa de acetalização. Esta metodologia foi eficiente para a obtenção de acetais cíclicos derivados de um composto de origem natural. O produto obtido a partir do NPG é um composto comercial de grande interesse para a indústria de perfumaria. Os acetais obtidos a partir de 2-etil-1,3-hexanodiol e 1,3-butanodiol são inéditos. O sistema tandem tem como principal vantagem a economia de custos energéticos e de solventes nos processos de purificação de intermediários em sínteses em múltiplas etapas.

Para a síntese do acetal derivado do NPG, foram avaliadas as influências da temperatura, excesso do diol, concentração do catalisador ácido e natureza do solvente. A temperatura tem uma influência significativa, tanto no consumo do substrato, quanto no rendimento final do acetal. O aumento da temperatura de 80° C para 100 °C e, posteriormente, para 120 °C dobrou o rendimento final do acetal. É importante ressaltar que nem sempre este efeito é observado em reações convencionais de acetalização. Contudo, devido aos aspectos termodinâmicos particulares da acetalização com formação de acetais cíclicos, o aumento da temperatura beneficia o andamento da reação.

O uso do diol em quantidades estequiométricas não favorece a etapa de acetalização. É necessário utilizá-lo em excesso. Todavia, há um limite para que o aumento da concentração de diol no meio tenha um efeito benéfico. Em maiores quantidades, o diol começa a agir como cossolvente, o que pode interferir no andamento da reação.

A concentração do catalisador ácido também tem um efeito significativo no andamento da reação, sobretudo nas primeiras horas de reação. Este efeito é ainda mais evidente a baixas temperaturas, uma vez que a velocidade da reação é fortemente dependente da temperatura, mas aumenta consideravelmente com o aumento da concentração do catalisador.

Por fim, o uso do solvente DMC resultou em um maior rendimento para o acetal no sistema tandem, em comparação ao THF. Este resultado é interessante, pois o DMC é uma alternativa mais ambientalmente recomendada. Todavia, este efeito não foi observado quando a reação é realizada em duas etapas separadas, em que a acetalização foi realizada a partir do aldeído obtido por hidroformilação e previamente purificado. Isto evidencia o fato de que a otimização de sistemas desse tipo não é trivial e precisa ser estudada.

O estudo realizado ajuda a elucidar a influência de vários aspectos de reação em um processo que pode ser bastante interessante, tanto do ponto de vista ambiental, quanto do ponto de vista econômico. Desta maneira, obtém-se compostos de alto valor agregado por meio de um processo rápido, limpo e que minimiza gastos de reagentes e solventes em processos em múltiplos reatores.

6. Metátese cruzada/dehidrocloração/hidroformilação de 2-propenilbenzenos de ocorrência natural

6.1. Introdução

A distribuição de produtos em uma reação de hidroformilação depende fortemente da estrutura do substrato. Para olefinas terminais, espera-se a formação de pelo menos dois regioisômeros, um aldeído linear e um ramificado. Neste caso, a presença de substituintes volumosos ou de retiradores de elétrons vizinhos à ligação dupla pode privilegiar a formação de um dos isômeros. Por exemplo, na hidroformilação da ligação dupla terminal do limoneno, raramente se observa a formação do aldeído interno, a partir do carbono dissubstituído. Por outro lado, na hidroformilação de derivados do estireno, a formação do aldeído ramificado é privilegiada devido à conjugação com o anel aromático [158, 159].

Quando se trabalha com a hidroformilação de dienos conjugados, a distribuição de produtos pode se tornar bem mais complexa que no caso de olefinas terminais. Isto se deve ao fato de que existem pelo menos quatro posições susceptíveis a receberem o grupo formila. Desta forma, não apenas a formação de mais regioisômeros é possível, como também deve-se considerar a possibilidade de dihidroformilação. Outro aspecto importante é a possibilidade de isomerização ou hidrogenação da ligação dupla remanescente após a formação do aldeído [160]. Por exemplo, em um trabalho anterior do Grupo de Catálise Organometálica da UFMG, a hidroformilação do mirceno resultou em pelo menos nove aldeídos distintos [126].

Um outro fator que deve ser levado em consideração na hidroformilação de dienos conjugados é a baixa reatividade que esses compostos podem ter sob condições convencionais de hidroformilação. Ao longo do ciclo catalítico, podem ser formados intermediários com coordenação η^3 entre o substrato e o centro metálico (intermediários η^3 -alílicos) (**Figura 48**). Estes intermediários são estáveis, o que diminui a velocidade ou impede completamente a reação [161]. Mesmo a presença de dienos conjugados como impurezas no meio de reação pode inibir a hidroformilação de outras olefinas [162]. Este problema pode ser superado pela utilização de fosfinas básicas em grande excesso, como observado por Barros *et al.* (2008) na hidroformilação de monoterpênicos contendo ligações duplas conjugadas [163]. O excesso de ligantes favorece a formação de espécies contendo mais de uma fosfina, o que aumenta o impedimento estérico na esfera de coordenação do catalisador, favorecendo a formação do intermediário η^1 -alílico, necessária para que o ciclo da hidroformilação continue.

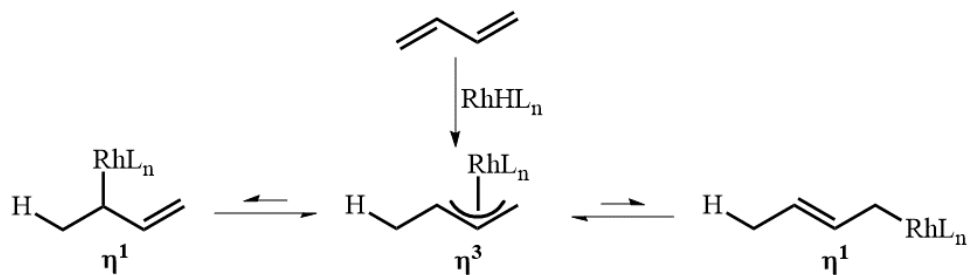


Figura 48 – Equilíbrio entre intermediários η^1 e η^3 na hidroformilação de dienos conjugados

Quando otimizada, a hidroformilação de dienos conjugados resulta em produtos de alto valor agregado, como no caso da hidroformilação do 1,3-butadieno resultando na formação do aldeído adípico, que pode ser uma alternativa econômica e ambientalmente mais favorável na síntese do ácido adípico e da hexametilenodiamina, precursores do nylon 6,6 [143]. Existem poucos relatos na literatura da hidroformilação de dienos conjugados lineares e terminais do tipo R-CH=CH-CH=CH₂. A maioria dos estudos existentes foca na hidroformilação do 1,3-pentadieno e do 1-fenilbutadieno [161, 164].

A ocorrência natural de dienos conjugados terminais do tipo R-CH=CH-CH=CH₂ é consideravelmente baixa. Este fragmento está presente apenas em alguns fosfolipídios de membranas lipídicas [165]. Todavia, a versatilidade química deste grupo funcional pode ser interessante se incorporada a compostos de origem natural. Desta forma, aliam-se as propriedades terapêuticas ou organolépticas destes compostos com as possibilidades sintéticas dos dienos conjugados terminais.

6.2. Objetivo Específico

O objetivo deste capítulo foi estudar a hidroformilação de dienos conjugados lineares derivados de compostos de origem natural. Especificamente, pretendeu-se:

- sintetizar 1-arylbutadienos conjugados a partir de compostos 2-propenilbenzenos, de ocorrência natural, por meio de uma sequência de metátese cruzada/dehidrocloração e;
- estudar e otimizar a hidroformilação destes 1-arylbutadienos.

6.3. Resultados e discussão

Este trabalho foi desenvolvido no *Institut des Sciences Chimiques de Rennes (ISCR)* da *Université de Rennes 1*, em um projeto de colaboração sob a coorientação dos doutores Christian Bruneau e Cédric Fischmeister.

6.3.1. Síntese dos 1-arilbutadienos

Os 1-arilbutadienos foram preparados a partir dos 2-propenilbenzenos de ocorrência natural estragol (**9a**), eugenol (**9b**) e safrol (**9c**), por meio de uma rota previamente publicada (**Figura 49, (a)**) [166]. A primeira etapa envolve a metátese cruzada do 2-propenilbenzeno com cloreto de alila. As condições foram baseadas em um protocolo para substratos similares e o catalisador Hoveyda-Grubbs de 2ª geração (HGII) (**Figura 49, (b)**) foi utilizado. Os cloretos alílicos (**10a-c**) resultantes foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel e os rendimentos isolados correspondentes são mostrados na **Tabela 9**. Até onde sabemos, estes produtos são inéditos. A segunda etapa foi a dehidrocloração do cloreto alílico catalisada por paládio. Os 1-arilbutadienos (**11a-c**) foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel e os rendimentos são mostrados na **Tabela 9**. Estes produtos já foram descritos na literatura [167-169].

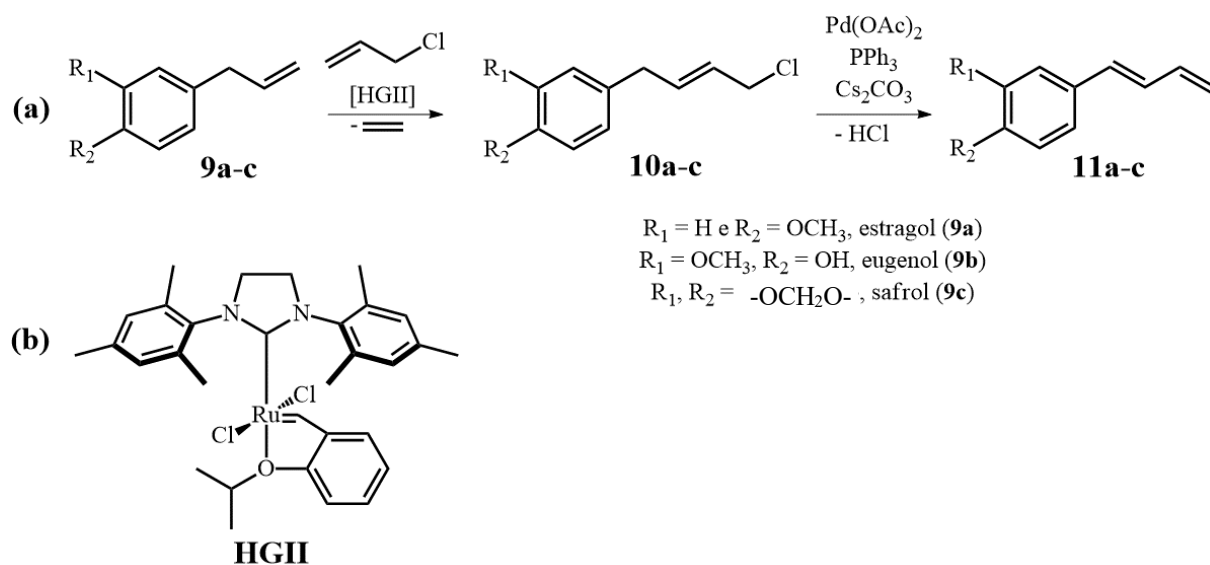


Figura 49 – Rota sintética dos 1-arilbutadienos (a) e estrutura do catalisador HGII (b).

Tabela 9 – Síntese de 1-arylbutadienos via metátese cruzada/dehidrocloração de 2-propenilbenzenos

Substrato	Rendimento Isolado (%)	
	10a-c ^a	11a-c ^b
9a	81	62
9b	71	47
9c	62	62

^aCondições: 9a-c (1,0 g), cloreto de alila (6 equiv.), HGII (2 mol%), diclorometano (20 mL), 40 °C, 15 h. ^bCondições: 10a-c (0,17 mol.L⁻¹, Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (10 mol%), Cs₂CO₃ (1,2 equiv.), acetonitrila, 90 °C, 17 h.

6.3.2. Hidroformilação dos 1-arylbutadienos

O estragol é o composto mais abundante da série e, por este motivo, seu dieno (**11a**) foi escolhido como substrato de hidroformilação nos primeiros estudos. Por motivos práticos, a quantificação dos produtos foi realizada por RMN de hidrogênio do produto bruto da mistura de reação. Dependendo do sistema catalítico, até 14 sinais foram observados na região do espectro referente aos aldeídos (δ 9.40 – 10.30 ppm), mas apenas quatro foram predominantes (**Figura 50**). Estes quatro sinais majoritários foram atribuídos aos compostos **12a**, **13a**, **14a** e **15a**. Até onde sabemos, **12a** e **13a** ainda não foram reportados. Eles foram isolados do meio de reação e totalmente caracterizados. Os aldeídos **14a** e **15a** já foram previamente descritos e seus sinais foram atribuídos de acordo com os dados da literatura [170, 171].

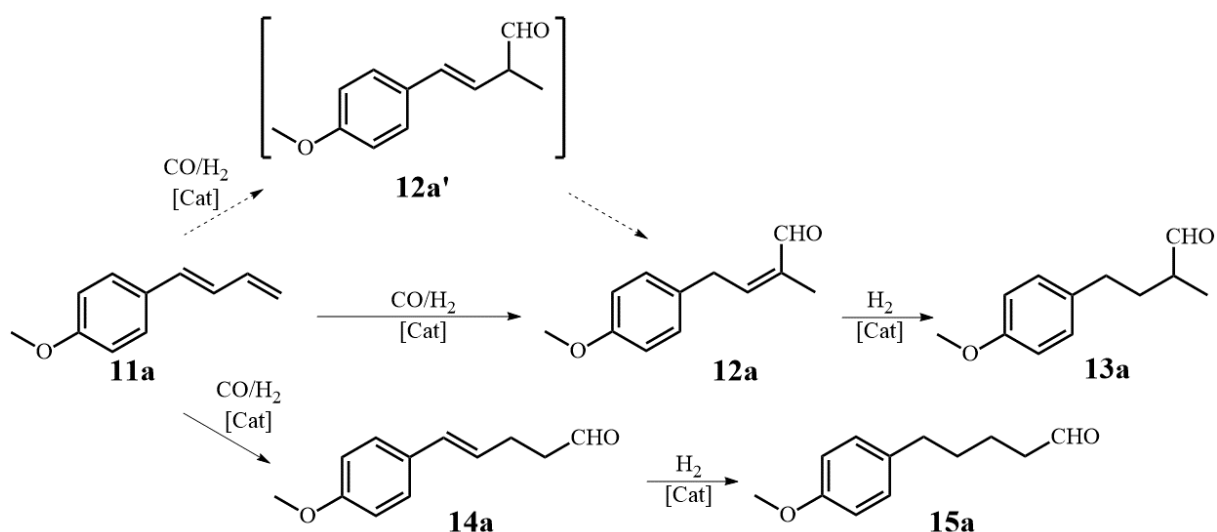


Figura 50 – Hidroformilação do 1-arylbutadieno derivado do estragol

Enquanto **14a** pode ser formado diretamente pela hidroformilação da ligação dupla terminal de **11a**, a formação de **12a** deve envolver uma migração da ligação dupla remanescente, que pode acontecer tanto durante o ciclo catalítico quanto como uma rápida isomerização subsequente do aldeído ramificado β,γ -insaturado (**12a'**). Todavia, em nenhum dos experimentos realizados a formação de **12a'** foi observada pelas técnicas analíticas empregadas. Por outro lado, sua formação não deve ser descartada uma vez que aldeídos similares a **12a'** foram reportados como produtos majoritários na hidroformilação de dienos semelhantes em outros tipos de sistemas catalíticos e sob condições reacionais diferentes (em particular, baixas temperaturas na faixa de 30-40 °C) [172]. Neste caso, sugere-se que a rápida isomerização de **12a'** em **12a** seja influenciada pela conjugação favorável das ligações duplas carbono-carbono e carbono-oxigênio.

A hidrogenação de **12a** e **14a** resulta na formação de **13a** e **15a**, respectivamente. Os sinais resultantes na região de aldeídos no espectro de RMN do produto bruto da reação foram somados e reportados como “outros”. A quantificação foi baseada na integração dos sinais em δ 3.75 – 3.90 ppm atribuídos aos hidrogênios dos grupos metoxila presentes em todos os produtos (100% da área = 3 H). O balanço de massa foi controlado pela comparação da soma da integração dos sinais dos aldeídos (1 H) e dos sinais de metoxila (3 H).

O (acetilacetonato)dicarbonilródio(I) ($[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$), um pré-catalisador de Rh(I) comumente utilizado em reações de hidroformilação, foi utilizado em conjunto com vários ligantes de fósforo. Foram empregados ligantes de fósforo representativos da classe das monofosfinas (PPh_3 e PBn_3), monofosfito (TBDP) e difosfinas quelantes com diferentes ângulos de quelatação (DPPE, DPPP e Xantphos) (**Figura 51**).

Os primeiros experimentos para a hidroformilação de **11a** foram feitos utilizando-se a fosfina convencional PPh_3 como ligante, a 100 °C, 40 bar (1 CO/1 H_2), P/Rh = 10, 24 h, mas a conversão do substrato foi muito baixa. Sob condições mais drásticas (100 °C, 80 bar (1 CO/1 H_2), P/Rh = 20, 48 h) foi possível obter uma conversão maior (92%), mas a seletividade individual dos aldeídos foi consideravelmente baixa e outros ligantes foram testados.

Os resultados para os experimentos com os demais ligantes na hidroformilação de **11a** encontram-se na **Tabela 10**. Empregando-se o ligante PBn_3 (**experimento 24**), mais volumoso e mais básico em comparação à PPh_3 , o substrato foi completamente convertido após 24 h, tendo **13a** como seu produto majoritário com 56% de seletividade. Empregando-se o TBDP como ligante (**experimento 25**), também ocorreu conversão completa do substrato após 24 h. Todavia, a seletividade foi baixa, resultando em uma mistura complexa de aldeídos.

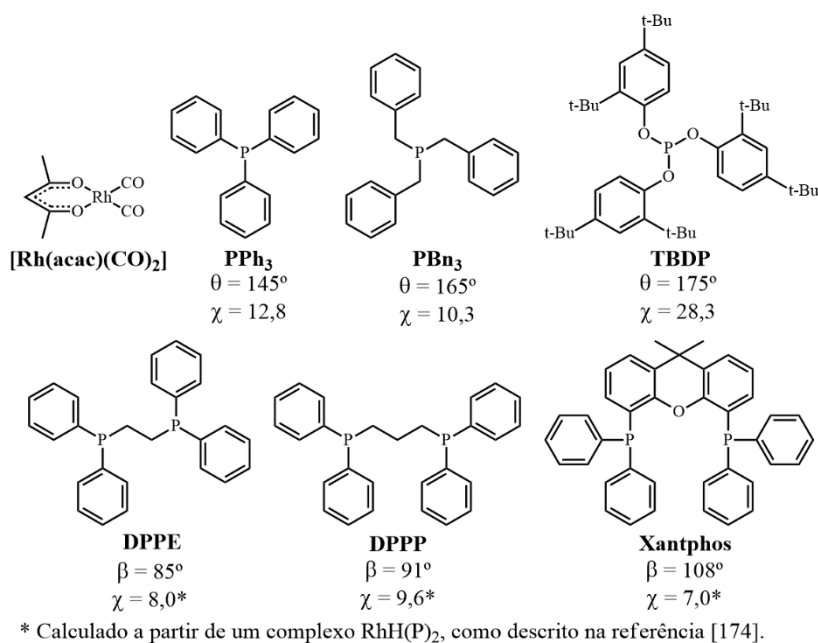


Figura 51 – Precursor catalítico e ligantes de fósforo utilizados na hidroformilação de **11a**

Tabela 10 – Hidroformilação de **11a**: influência da natureza do ligante^a

Exp.	Ligante	Conversão (%) ^b	Distribuição dos produtos (%) ^b				
			12a	13a	14a	15a	Outros^c
24	PBn ₃	100	0	56	1	6	37
25	TBDP	100	0	21	0	3	76
26	DPPE	100	0	91	3	0	6
27	DPPP	100	2	73	7	2	16
28	Xantphos	100	37	41	10	0	12

^aCondições: **11a** (1,0 mol.L⁻¹), [Rh(acac)(CO)₂] (0,5 mol%), P/Rh = 10, tolueno, 40 bar (1 CO/1 H₂), 24 h. ^bDeterminado por RMN ¹H, zero para quando não foi detectado pela técnica utilizada. ^cOutros aldeídos formados.

Em seguida, um conjunto de ligantes bidentados foi testado na hidroformilação de **11a**, uma vez que dados previamente reportados na literatura sugerem que o uso de difosfinas pode promover melhores resultados na hidroformilação de dienos conjugados em comparação aos ligantes monodentados [161, 173, 174]. Os ligantes empregados e seus respectivos ângulos de quelatação foram: DPPE (85°), DPPP (91°) e Xantphos (108°).

Na presença de DPPE (**experimento 26**), o ligante com menor ângulo de quelatação na série, não apenas uma conversão completa foi obtida após 24 h, mas também uma alta seletividade (91%) para **13a**. Desta forma, este sistema é bastante eficiente na hidroformilação/isomerização/hidrogenação tandem, como observado por Behr et al., empregando isopreno como substrato [174]. Por outro lado, o 1-arylbutadieno resultou em um

aldeído ramificado, diferentemente do isopreno, que resulta em aldeídos terminais. Este é um resultado importante do ponto de vista prático, considerando que este tipo de aldeído ramificado é difícil de ser obtido diretamente a partir de α -olefinas.

DPPP (**experimento 27**) é um ligante com propriedades eletrônicas semelhantes ao DPPE, mas com um ângulo de quelatação maior [175]. Apesar de ambos os sistemas terem apresentado as mesmas tendências, a seletividade da hidroformilação foi mais baixa no sistema com DPPP. Xantphos (**experimento 28**) é um ligante bidentado conhecido por promover a hidroformilação de α -olefinas catalisada por ródio com alta seletividade para aldeídos lineares [90]. Desta forma, uma alta seletividade para **14a** e **15a** poderia ser esperada na hidroformilação de **11a** na presença de Xantphos, mas isto não foi observado. Os aldeídos ramificados **12a** e **13a** foram os produtos majoritários, com seletividade combinada sendo similar à do sistema com DPPP. É importante notar que há uma menor tendência à hidrogenação do aldeído α,β -insaturado **12a** no sistema promovido por Xantphos, uma vez que, após 24 h, 37% deste aldeído está presente dentre os produtos. Isto ocorre, provavelmente, devido ao fato de que a coordenação da ligação dupla carbono-carbono trissubstituída em **12a** às espécies de ródio é mais difícil devido ao maior impedimento estérico causado por este ligante.

Os resultados obtidos são totalmente consistentes com os caminhos de reação representados na **Figura 52**, e estão em acordo com a proposta de Nozaki [172]. Apesar de haver outras possibilidades, a interação predominante entre **11a** e a espécie ativa de ródio (RhHL_n) ocorre pela ligação dupla carbono-carbono terminal. Pelo caminho A, o hidrogênio é transferido ao carbono na posição 3 da cadeia, levando a uma espécie Rh-alquil [**A**], que, após carbonilação e hidrogenólise, resulta no aldeído **14a**. Alternativamente, pelo caminho B, em que o hidrogênio é transferido ao carbono 4 da cadeia, ocorre a formação do intermediário bem mais estável η^3 -alílico [**B**]. Este intermediário não sofre diretamente a carbonilação/hidrogenólise, mas está em equilíbrio com o intermediário η^1 -alílico [**C**], que pode sofrer carbonilação/hidrogenólise. Os produtos formados inicialmente podem ainda ser transformados por isomerização da ligação dupla carbono-carbono e hidrogenação. Sob condições de hidroformilação catalisada por ródio, a hidrogenação só é o caminho majoritário quando a ligação dupla carbono-carbono está conjugada com a carbonila, e, portanto, a hidrogenação eficiente para a formação de **13a** em altos rendimentos deveria ser precedida da formação de **12a**. Da mesma forma, a formação de **15a** deveria ser precedida pela isomerização de **14a**.

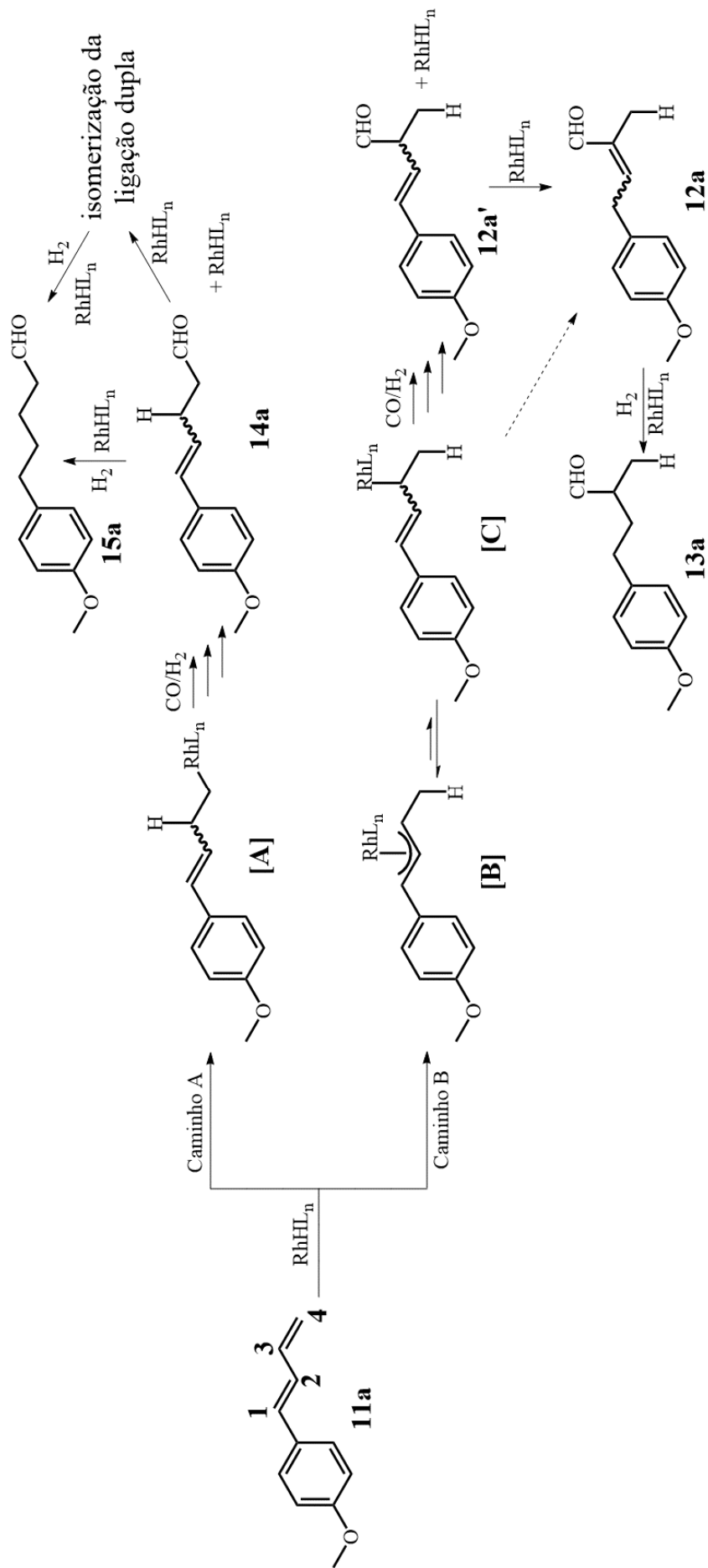


Figura 52 – Possíveis rotas de formação dos produtos obtidos na hidroformilação de **11a**.

Apesar de o equilíbrio entre **[B]** e **[C]** ser favorecido em direção ao primeiro, pode ser deslocado em direção ao segundo pelo aumento do impedimento estérico no ródio. Aumentando-se a concentração de certos ligantes, como PPh₃, pode ser o suficiente em alguns casos, mas aparentemente a presença do anel aromático conjugado em **[B]** aumenta a estabilidade deste intermediário não reativo, de forma que o uso de outros ligantes é necessário. PBN₃, um ligante mais volumoso e básico que PPh₃, atuou melhor como promotor da hidroformilação de **11a**, provavelmente, devido a um deslocamento no equilíbrio $\eta^3\text{-}\eta^1$ no sentido de formação de **[C]**.

Empregando-se TBDP como ligante ancilar, que também é volumoso e se liga fortemente a espécies de ródio, o mesmo efeito promotor na transformação do intermediário **[B]** em **[C]** foi observado. Todavia, este ligante resulta em um intermediário de ródio mais ácido, que é mais apto a promover a isomerização da ligação dupla carbono-carbono remanescente do que sua hidrogenação. Como resultado, uma mistura complexa de aldeídos isoméricos, com baixa seletividade individual, foi formada quando TBDP foi utilizado como ligante.

Fosfinas bidentadas, como DPPE, DPPP e Xantphos, favorecem a formação de espécies (difosfino)ródio que são mais estericamente impedidas e devem favorecer a formação da espécie **[C]**, em comparação às fosfinas monodentadas. É notável que a regioseletividade para os produtos ramificados (**12a** e **13a**) seja comparável para ambos DPPE e Xantphos, uma vez que o último é conhecido por favorecer produtos lineares (caminho A) em comparação a DPPP e DPPE, devido a fatores estéricos [90]. Esta evidência reforça a hipótese de que a hidroformilação de 1-arylbutadienos é influenciada pela formação do intermediário η^3 -alílico **[B]**, altamente estável, de forma que o caminho B se torna dominante na direção da reação. De qualquer forma, sob condições apropriadas, **12a** pode sofrer hidrogenação tandem para formar **13a** com excelentes rendimentos. DPPE é o ligante mais eficiente para este propósito, por formar um metalacido de cinco membros, que é mais estável. É importante ressaltar que, neste estudo, parâmetros clássicos utilizados para classificar os ligantes fosforados, mono e bidentados, tais como parâmetros de Tolman (χ e θ) e ângulo de quelatação (β), não são suficientes para explicar os resultados, que são, em muitos casos, inesperados. Isso evidencia a necessidade de estudos de otimização, mesmo com sistemas convencionais.

Considerando-se que o uso de DPPE e Xantphos permitiu os melhores rendimentos para **13a** e **12a**, respectivamente, estudos subsequentes foram realizados utilizando-se estes ligantes e os resultados encontram-se na **Tabela 11**. Nos **experimentos 26, 29 e 30**, o efeito da razão

em quantidade de substância P/Rh pode ser observado. Os sistemas com P/Rh = 5 e 10 (**experimento 29 e 26**, respectivamente) mostraram praticamente a mesma performance, mas com uma razão em quantidade de substância mais alta de 20 (**experimento 30**), a contribuição dos aldeídos lineares **14a** e **15a** na distribuição de produtos aumentou. Provavelmente, esse aumento no excesso de ligante promove, mesmo que em pequena extensão, a formação de espécies ativas do catalisador mais impedidas estericamente (contendo mais de um ligante de fósforo), o que favorece a formação do produto linear.

Tabela 11 – Hidroformilação de **11a** sob diferentes condições de reação^a

Exp.	Ligante	P/Rh	Temp. (°C)	%C ^b	Distribuição dos produtos (%) ^b				
					12a	13a	14a	15a	Outros ^c
26	DPPE	10	100	100	0	91	3	0	6
28	Xantphos	10	100	100	37	41	10	0	12
29	DPPE	5	100	100	0	87	4	0	9
30	DPPE	20	100	100	0	83	5	6	6
31	DPPE	10	80	100	13	73	7	0	7
32	DPPE	10	60	91	54	35	3	0	8
33	Xantphos	10	60	62	76	3	12	0	9
34	Xantphos ^d	10	60	89	74	2	13	0	11
35	DPPE ^e	10	100	100	0	88	4	3	5
36	DPPE ^f	10	100	100	0	85	6	3	6

^aCondições: **11a** (1,0 mol.L⁻¹), [Rh(acac)(CO)₂] (0,5 mol%), tolueno, 40 bar (1 CO/1 H₂), 24 h.

^bDeterminado por RMN ¹H, zero para quando não foi detectado pela técnica utilizada. ^cOutros aldeídos formados. ^d48 h. ^ep-Cimeno. ^fAnisol.

O efeito da temperatura da reação pode ser observado comparando-se os **experimentos 26, 31 e 32**. Apesar de a 80 °C (**experimento 31**) a conversão ter se completado após 24 h, uma quantidade significativa de aldeído ramificado permaneceu em sua forma não hidrogenada (**12a**). Este efeito foi ainda mais evidente na reação a 60 °C (**experimento 32**), em que **12a** foi o produto majoritário, mostrando claramente que maiores temperaturas favorecem a etapa de hidrogenação. Empregando-se o ligante Xantphos a 60 °C (**experimento 33**), **12a** correspondeu a 76% dos produtos a uma conversão de 62%. É interessante notar que, quando a reação foi prolongada a 48 h (**experimento 34**), a conversão aumentou a 89%, mas nenhuma mudança significativa na distribuição de produtos ocorreu, o que indica que a hidrogenação consecutiva não é relevante nestas condições. O aldeído **12a** foi, então, obtido com rendimento de 66%. É notável que a reação catalítica pode ser seletivamente direcionada para o aldeído insaturado **12a**

ou o aldeído saturado **13a** pela simples mudança de temperatura e do ligante auxiliar de fósforo, DPPE e Xantphos, respectivamente.

Apesar de o tolueno ser atualmente considerado um solvente aceitável, existem alguns problemas ambientais associados a este composto [156]. Em um estudo subsequente, foram testados outros solventes com melhores classificações ambientais que o tolueno na hidroformilação de **12a**. Recentemente, o p-cimeno foi utilizado com sucesso em reações de hidroformilação e metátese cruzada [125, 176]. Para a hidroformilação de **11a**, o sistema com p-cimeno (**experimento 35**) apresentou resultados catalíticos similares aos obtidos com tolueno (**experimento 26**). Por outro lado, o anisol tem uma classificação ambiental consideravelmente mais favorável que tolueno e mesmo em comparação ao p-cimeno, e foi reportado recentemente como um excelente solvente para a hidroformilação [177]. Apesar de a seletividade para o aldeído **13a** na reação em anisol (**experimento 36**) ter sido levemente menor que em tolueno, ainda foi razoavelmente alta (85% *versus* 91%). Desta forma, os solventes mais sustentáveis p-cimeno e anisol podem ser recomendados como possíveis alternativas ao tolueno para a hidroformilação/hidrogenação tandem de **11a** com o objetivo de se obter **13a** com alta seletividade.

Com o objetivo de se determinar a evolução da reação, um acompanhamento cinético foi realizado e os resultados encontram-se na **Figura 53**. O substrato foi completamente convertido após 4 h. A curva quase linear para o consumo do substrato até 100% mostrou uma independência da velocidade da reação em relação à concentração do substrato, o que sugere uma cinética de saturação, ou seja, a velocidade de formação dos produtos depende de uma etapa posterior à transformação inicial do substrato. É provável que esta etapa limitante seja a conversão do intermediário **[B]** em **[C]**, como representado na **Figura 52 (p. 82)**. Após 2 h, o produto predominante foi **12a**, junto com menores quantidades de **13a** e **14a**. Então, a concentração de **12a** começou a diminuir devido à sua conversão em **13a**, enquanto que a concentração de **14a** continuou a subir até 4 h, e então diminuiu. A ligeira diminuição da concentração de **14a** até 24 h ocorreu, provavelmente, devido à isomerização da ligação dupla carbono-carbono para formar outros aldeídos insaturados. Apenas depois de 24 h observou-se a formação de **15a**, provavelmente devido à hidrogenação de um isômero de **14a** α,β -insaturado, e não a partir da hidrogenação direta de **14a**. O aldeído **12a'** não foi observado em nenhum tempo de reação, mas este seria o precursor lógico da formação de **12a**, primeiramente formado pela hidroformilação Markovnikov da ligação dupla terminal, seguida de uma rápida isomerização.

O escopo de substratos para o processo de hidroformilação/hidrogenação tandem foi estendido a outros 1-arylbutadienos derivados de produtos naturais, eugenol (**9b**) e safrol (**9c**), e os resultados encontram-se na **Tabela 12**. Os produtos **12b-c** e **13b-c** obtidos destes substratos são compostos inéditos.

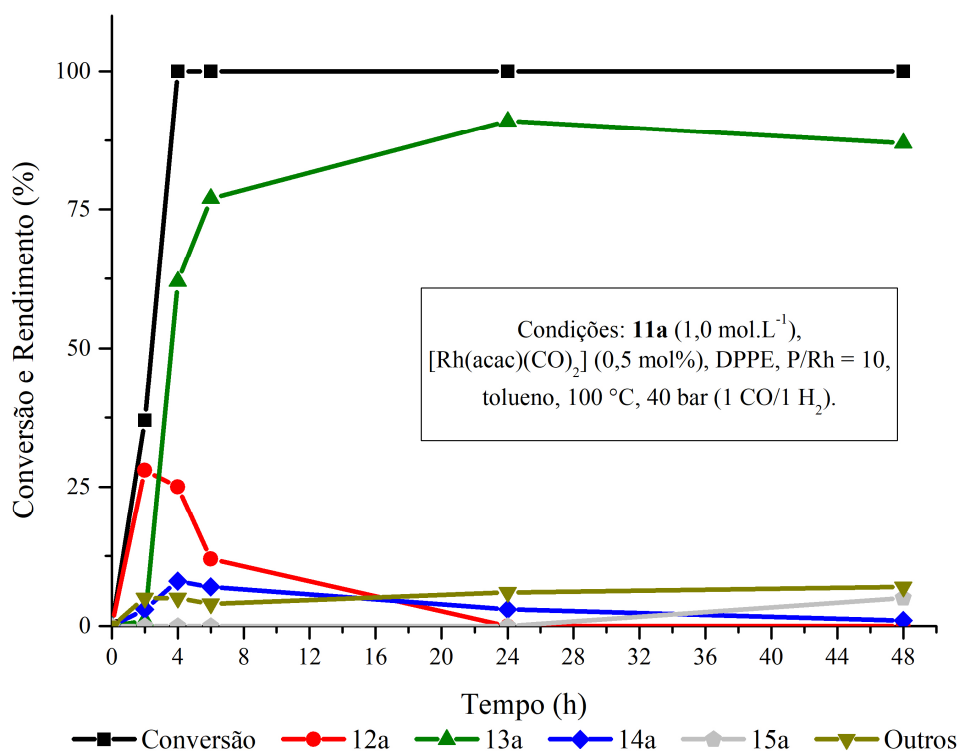


Figura 53 – Curvas cinéticas da hidroformilação de **11a**

Tabela 12 – Hidroformilação de 1-arylbutadienos **11a-c**

Exp.	Substrato	Ligante	%C ^b	Distribuição dos produtos (%) ^b				
				12a-c	13a-c	14a-c	15a-c	Outros ^c
26	11a	DPPE	100	0	91	3	0	6
28	11a	Xantphos	100	37	41	10	0	12
37	11b	DPPE	99	4	86	7	3	0
38	11b	Xantphos	80	45	42	13	0	0
39	11c	DPPE	100	0	92	5	3	0
40	11c	Xantphos	100	45	46	9	0	0

^aCondições: **11a-c** (1,0 mol.L⁻¹), [Rh(acac)(CO)₂] (0,5 mol%), P/Rh = 10, tolueno, 40 bar (1 CO/1 H₂), 24 h.
^bDeterminado por RMN ¹H, zero para quando não foi detectado pela técnica utilizada. ^cOutros aldeídos formados.

Como as ligações duplas do dieno de **11a** estão conjugadas com o anel aromático, era de se esperar uma influência dos substituintes do anel no resultado da reação, sobretudo na

posição *para*. Todavia, os efeitos dos substituintes não foram muito marcantes depois de 24 h para os sistemas promovidos por DPPE (**experimentos 26, 37 e 39**). A alta regioseletividade para o produto ramificado (**12a-c + 13a-c**) foi aproximadamente a mesma para os três substratos. A diferença de reatividade foi mais evidente para os sistemas promovidos por Xantphos (**experimentos 28, 38 e 40**). A velocidade de hidroformilação foi significativamente menor para **11b** quando comparado aos outros dois, uma vez que 80% de conversão foi atingida após 24 h, enquanto que uma conversão de 100% foi alcançada com os demais substratos. Por outro lado, as distribuições de produtos foram comparáveis. Novamente, é evidente que o sistema promovido por Xantphos foi menos eficiente para promover a hidrogenação de **12b-c** em **13b-c**, uma vez que restaram cerca de 45% de **12b-c** após 24 h.

6.3.3. Caracterização dos produtos

Os dados obtidos por CG-EM (sinais mais intensos) e RMN são listados a seguir. Os espectros encontram-se nos **APÊNDICES I e II**.

Dados para **10a** (M = 196 g/mol) [m/z (abundância relativa)]: 196 (41) [íon molecular], 161 (100), 147 (33), 134 (30), 121 (42), 115 (34), 108 (21), 91 (59), 77 (23), 65 (16), 51 (16).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.10 (m, 2 H, Ar), 6.85 (dt, 2 H, Ar), 5.98 (m, 1 H, Z-CH₂-CH=CH-Cl), 5.91 (m, 1 H, E-CH₂-CH=CH-Cl), 5.77 (m, 1 H, Z-CH₂-CH=CH-Cl), 5.66 (m, 1 H, E-CH₂-CH=CH-Cl), 4.20 (d, J = 6.9 Hz, 2 H, Z-CH₂-Cl), 4.05 (d, J = 7.1 Hz, 2 H, E-CH₂-Cl), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 3.42 (d, J = 6.1 Hz, 2 H, Z-CH₂-CH=CH-Cl), 3.34 (d, J = 6.6 Hz, 2 H, E-CH₂-CH=CH-Cl).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 158.3, 135.0, 131.5, 129.7, 127.1, 114.1, 55.4, 45.6, 37.7.

Dados para **10b** (M = 212 g/mol) [m/z (abundância relativa)]: 212 (57) [M⁺], 177 (40), 161 (15), 150 (19), 145 (59), 137 (34), 131 (49), 124 (19), 117 (100), 115 (56), 103 (26), 91 (24), 77 (27).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.85 (m, 1 H, Ar), 6.68 (m, 2 H, Ar), 5.94 (m, 1 H, CH₂-CH=CH-Cl), 5.79 (m, 1 H, Z-CH₂-CH=CH-Cl), 5.68 (m, 1 H, E-CH₂-CH=CH-Cl), 5.53 (s, 1 H, Ar-OH), 4.21 (dd, J = 5.5, 1.5 Hz, 2 H, Z-CH₂-Cl), 4.06 (dd, J = 3.0, 0.6 Hz, 2 H, E-

CH_2-Cl), 3.88 (s, 3 H, OCH_3), 3.41 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H, $Z-CH_2-CH=CH-Cl$), 3.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 2 H, $E-CH_2-CH=CH-Cl$).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 146.63, 144.23, 134.92, 131.32, 127.13, 121.33, 114.48, 111.24, 56.02, 45.21, 38.18$.

Dados para **10c** ($M = 210$ g/mol) [m/z (abundância relativa)]: 210 (47) [íon molecular], 175 (100), 161 (11), 148 (16), 145 (25), 135 (17), 131 (34), 117 (100), 103 (19), 91 (19), 77 (23), 51 (23).

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 6.75$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, Ar), 6.67 (m, 1H, Ar), 6.62 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H, Ar), 5.93 (s, 2 H, $O-CH_2-O$), 5.88 (m, 1 H, $CH_2-CH=CH-Cl$), 5.76 (m, 1H, $Z-CH_2-CH=CH-Cl$), 5.67 (m, 1H, $E-CH_2-CH=CH-Cl$), 4.18 (dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz, 2 H, $Z-CH_2-Cl$), 4.05 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 2H, $E-CH_2-Cl$), 3.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 2 H, $Z-CH_2-CH=CH-Cl$), 3.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 2 H, $E-CH_2-CH=CH-Cl$).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 147.84, 146.14, 134.61, 133.22, 127.25, 121.48, 109.18, 108.38, 100.99, 45.11, 38.20$.

Dados para **11a** ($M = 160$ g/mol) [m/z (abundância relativa)]: 160 (100) [íon molecular], 159 (62), 144 (76), 129 (77), 115 (84), 91 (46), 77 (12), 63 (23), 51 (20).

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 7.36$ (dt, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 2 H, Ar), 6.88 (dt, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 2 H, Ar), 6.69 (dd, $J = 15.1, 10.5$ Hz, 1 H, $CH=CH-CH=CH_2$), 6.54 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H, $CH=CH-CH=CH_2$), 6.51 (ddd, $J = 16.9, 10.5, 10.5$ Hz, 1 H, $CH=CH-CH=CH_2$), 5.30 (dd, $J = 16.9, 1.9$ Hz, 1 H, $CH=CH-CH=CH_{Htrans}$), 5.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, $CH=CH-CH=CH_{Hcis}$), 3.84 (s, 3 H, OCH_3).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 159.43, 137.51, 132.54, 130.06, 127.78, 116.54, 114.20, 55.38$.

Dados para **11b** ($M = 176$ g/mol) [m/z (abundância relativa)]: 176 (92) [íon molecular], 161 (23), 144 (51), 133 (35), 127 (29), 115 (100), 105 (32), 91 (21), 77 (41), 63 (16), 55 (34).

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 6.98-6.92$ (m, 2 H, Ar), 6.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, Ar), 6.67 (dd, $J = 15.6, 10.3$ Hz, 1 H, $CH=CH-CH=CH_2$), 6.52 (d, 1 H, $J = 15.7$ Hz, $CH=CH-CH=CH_2$), 6.51 (ddd, $J = 16.9, 10.1, 10.1$ Hz, 1 H, $CH=CH-CH=CH_2$), 5.66 (s, 1 H, OH), 5.31 (dd, $J = 16.8, 1.3$ Hz, 1 H, $CH=CH-CH=CH_{Htrans}$), 5.14 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H, $CH=CH-CH=CH_{Hcis}$), 3.95 (s, 3 H, OCH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 146.6, 145.6, 137.3, 132.8, 129.8, 127.6, 120.5, 116.5, 114.5, 108.1, 55.9$

Dados para **11c** ($M = 174$ g/mol) [m/z (abundância relativa)]: 174 (100) [íon molecular], 144 (39), 143 (24), 116 (64), 115 (99), 89 (16), 63 (12).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 6.97$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H, Ar), 6.86 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H, Ar), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, Ar), 6.65 (dd, $J = 15.6, 10.3$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.50 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.49 (ddd, $J = 13.1, 10.3, 10.3$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.98 (s, 2 H, OCH_2O), 5.31 (dd, $J = 17.5, 1.5$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CHH}_{\text{trans}}$), 5.15 (dd, $J = 9.9, 1.1$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CHH}_{\text{cis}}$).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 148.0, 147.3, 137.1, 132.5, 131.7, 128.0, 121.3, 116.9, 108.4, 105.5, 101.1$

Dados para **12a** ($M = 190$ g/mol) [m/z (abundância relativa)]: 190 (72) [íon molecular], 173(48), 161 (50), 146 (22), 131 (24), 121 (100), 115 (38), 91 (84), 82 (30), 77 (53), 65 (35), 53 (23), 51 (34).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 9.42$ (s, 1 H, CHO), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar), 6.61 (tq, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1 H, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.63 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H, $\text{Ar}-\text{CH}_2$), 1.86 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 195.3, 158.5, 152.8, 139.3, 130.2, 129.5, 114.4, 55.4, 34.4, 9.4$.

Dados para **13a** ($M = 192$ g/mol) [m/z (abundância relativa)]: 192 (6) [íon molecular], 134 (100), 121 (78), 91 (15), 77 (16).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 9.34$ (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, CHO), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 2.72-2.56 (m, 2 H, $\text{Ar}-\text{CH}_2$), 2.39 (hd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{CHO})-\text{CH}_3$), 2.06 (ddt, $J = 13.6, 9.2, 6.8$ Hz, 1 H, $\text{CHH}-\text{CH}(\text{CHO})-\text{CH}_3$), 1.66 (ddt, $J = 13.6, 9.2, 6.8$ Hz, 1 H, $\text{CHH}-\text{CH}(\text{CHO})-\text{CH}_3$), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 205.0, 158.1, 133.5, 129.4, 114.0, 55.4, 45.7, 32.5, 32.3, 13.5$.

Dados para **12b** (M = 206 g/mol) [m/z (abundância relativa)]: 206 (100) [íon molecular], 191 (39), 145 (97), 137 (54), 124 (30), 117 (71), 103 (14), 91 (36), 77 (33), 65 (22), 51 (28).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.42 (s, 1 H, *CHO*), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, Ar), 6.70 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1 H, Ar), 6.67 (s, 1 H, Ar), 6.61 (tq, J = 7.4, 1.3 Hz, 1 H, Ar- CH_2 -*CH*=), 5.72 (s, 1 H, *OH*), 3.87 (s, 3 H, *OCH*₃), 3.61 (d, J = 7.4 Hz, 2 H, Ar-*CH*₂), 1.86 (s, 3 H, *CH*₃).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 195.3, 152.9, 146.9, 144.6, 139.3, 130.0, 121.2, 114.8, 111.1, 56.0, 34.9, 9.4.

Dados para **13b** (M = 208 g/mol) [m/z (abundância relativa)]: 208 (16) [íon molecular], 190 (66), 188 (29), 175 (72), 150 (100), 145 (27), 137 (84), 135 (29), 115 (24), 91 (23), 77 (20), 55 (15), 44 (24).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.62 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, *CHO*), 6.83 (dd, J = 7.0 Hz, 1 H, Ar), 6.67 (m, 2 H, Ar), 5.56 (s, 1 H, *OH*), 3.87 (s, 3 H, *OCH*₃), 2.60 (m, 2 H, Ar-*CH*₂), 2.37 (hd, J = 6.9, 1.8 Hz, 1 H, *CH*(*CHO*)-*CH*₃), 2.03 (m, 1 H, *CHH-CH*(*CHO*)-*CH*₃), 1.64 (m, 1 H, *CHH-CH*(*CHO*)-*CH*₃), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3 H, *OCH*₃).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 205.0, 146.6, 144.0, 133.4, 121.0, 114.4, 111.1, 56.0, 45.7, 32.9, 32.6, 13.5.

Dados para **12c** (M = 204 g/mol) [m/z (abundância relativa)]: 204 (100) [íon molecular], 189 (45), 186 (20), 175 (30), 159 (10), 145 (80), 135 (65), 131 (30), 117 (65), 103 (12), 91 (25).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.41 (s, 1 H, *CHO*), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, Ar), 6.68-6.61 (m, 2 H, Ar), 6.57 (tq, J = 7.4, 1.3 Hz, 1 H, Ar- CH_2 -*CH*=), 5.93 (s, 2 H, *OCH*₂*O*), 3.59 (d, J = 7.4 Hz, 2 H, Ar-*CH*₂), 1.84 (s, 3 H, *CH*₃).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 195.2, 152.3, 148.1, 146.5, 139.5, 131.9, 121.4, 109.0, 108.6, 101.1, 34.9, 9.4.

Dados para **13c** (M = 206 g/mol) [m/z (abundância relativa)]: 206 (16) [íon molecular], 148 (100), 147 (18), 136 (16), 135 (84), 77 (23).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.61 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, CHO), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, Ar), 6.67 (d, J = 1.5 Hz, 1 H, Ar), 6.62 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1 H, Ar), 5.92 (s, 2 H, OCH₂O), 2.66-2.51 (m, 2 H, Ar-CH₂), 2.36 (hd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1 H, CH(CHO)-CH₃), 2.01 (ddt, J = 13.6, 9.1, 6.7 Hz, 1 H, CHH-CH(CHO)-CH₃), 1.62 (m, 1 H, CHH-CH(CHO)-CH₃), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 204.9, 147.8, 146.0, 135.3, 121.3, 108.9, 108.4, 101.0, 45.6, 32.9, 32.5, 13.5.

6.4. Conclusão

Compostos derivados de 2-propenilbenzenos de ocorrência natural foram transformados em 4-aryl-2-metilbutanais e 4-aryl-2-metilbutenais por meio de uma sequência catalítica envolvendo metátese cruzada, dehidrocloração e hidroformilação. Os produtos obtidos majoritariamente são aldeídos ramificados homólogos a compostos de grande interesse para a indústria de fragrâncias, mas que normalmente são dificilmente obtidos por hidroformilação.

A primeira etapa envolveu a síntese de 1-arylbutadienos a partir dos compostos 2-propenilbenzenos estragol, eugenol e safrol. Esta rota sintética permitiu a incorporação de dienos conjugados a compostos de origem natural de grande importância para a indústria de química fina, aumentando a versatilidade desses materiais como precursores sintéticos. Além disso, ao longo da rota foram obtidos, isolados e caracterizados três compostos inéditos.

Foi feito um amplo estudo de condições de reação na hidroformilação do 1-arylbutadieno derivado do estragol. Foram estudados parâmetros como a natureza do ligante de fósforo, a razão P/Rh, temperatura e solvente. Uma vez otimizadas as condições de reação, aumentou-se o escopo de substratos para os derivados do eugenol e do safrol.

Os resultados indicaram uma forte dependência do sistema em relação à natureza do ligante de fósforo empregado. Contudo, foi possível perceber que os parâmetros eletrônicos e estéricos clássicos utilizados para classificar ligantes fosforados não foram suficientes para explicar os resultados obtidos. A hidroformilação do dieno derivado do estragol empregando-se ródio/monofosfinas foi lenta e a seletividade foi baixa. Apenas por meio da utilização de difosfinas quelantes como ligantes ancilares sob concentração relativamente alta houve um aumento na atividade catalítica e na seletividade. Neste caso, os produtos majoritários foram aldeídos ramificados na posição 3 em relação ao anel aromático. Além disso, os resultados indicam que ocorre uma rápida isomerização da ligação dupla remanescente para a posição α,β , de maneira a se formar um enal. Por outro lado, na maioria dos casos estudados, o produto principal foi resultado de uma hidrogenação consecutiva da ligação dupla remanescente.

A seletividade foi altamente dependente da temperatura e da natureza do ligante. Utilizando-se DPPE a altas temperaturas, os aldeídos ramificados foram rapidamente hidrogenados em suas ligações duplas carbono-carbono remanescentes, e o produto majoritário foi obtido com excelentes rendimentos de mais de 90%. Empregando-se Xantphos como ligante ancilar, a hidrogenação da ligação dupla carbono-carbono não foi eficiente, sobretudo a baixas temperaturas, possibilitando a síntese dos enais intermediários com bons rendimentos (até

66%). É importante ressaltar que os aldeídos ramificados obtidos neste trabalho, tanto os insaturados quanto os saturados, são compostos inéditos.

As condições otimizadas da hidroformilação do 1-irilbutadieno derivado do estragol puderam ser aplicadas de maneira eficiente empregando-se solventes mais ambientalmente adequados ou utilizando-se outros substratos obtidos de maneira semelhante. Tanto o p-cimeno quanto o anisol foram eficientes para o processo, com conversões semelhantes e sem perda significativa de seletividade, quando comparado ao tolueno. No que diz respeito a outros substratos, a substituição do anel aromático não aparenta ter grande influência na seletividade do processo, apesar de a reação com o derivado do eugenol ter sido consideravelmente mais lenta que com os outros substratos testados.

A rota desenvolvida neste trabalho representa bem o grande potencial que a reação de hidroformilação tem enquanto ferramenta sintética. Por meio dela, foi possível incorporar novas funções orgânicas a compostos de origem natural conhecidos por suas propriedades terapêuticas e organolépticas, o que aumenta a versatilidade destes materiais.

7. Hidroformilação do estragol em sistema bifásico aquoso do tipo Rh/TPP@CCM

Este trabalho foi desenvolvido em uma colaboração com o grupo de pesquisa do professor Rinaldo Poli do *Laboratoire de Chimie de Coordination* (LCC) do *Centre National de la Recherche Scientifique* (CNRS/Toulouse/França).

7.1. Introdução

A reação de hidroformilação é uma ferramenta amplamente utilizada na indústria para obtenção de aldeídos de forma limpa e direta. Isto é possível, dentre outras razões, devido à alta eficiência dos complexos de ródio utilizados como catalisadores para a reação. Todavia, por se tratar de catálise em solução, normalmente o processo ocorre em meio homogêneo, o que resulta em problemas relacionados à separação e recuperação do catalisador. Neste tipo de sistema, normalmente os produtos são separados via destilação, o que submete a mistura a altas temperaturas, acarretando em uma possível degradação térmica do catalisador [178].

A eficiência dos catalisadores de ródio pode ser confirmada empiricamente, principalmente em comparação a outros metais utilizados no processo. Tomando-se como exemplo os catalisadores de cobalto, que são empregados em cerca de 20% dos processos industriais, os catalisadores de ródio chegam a ser até 10000 vezes mais ativos, sob as mesmas condições de reação [70, 73]. Além de exigirem condições drásticas de temperatura e pressão (até 190 °C e 300 atm), os catalisadores de cobalto ocasionam muitas reações paralelas, tais como hidrogenação do substrato ou do aldeído formado, além de acarretarem em problemas operacionais devido à possibilidade de deposição do metal que pode danificar os reatores [76, 179]. Por outro lado, o cobalto é um metal consideravelmente mais barato que o ródio, com o grama do primeiro custando cerca de US\$ 0,03 e do segundo custando cerca de US\$ 321,00¹ [180].

Apesar da grande eficiência catalítica, o uso do ródio na reação de hidroformilação pode tornar o processo inviável economicamente, principalmente se o catalisador não puder ser recuperado. Por isso, é imprescindível que técnicas eficientes de recuperação do catalisador sejam empregadas nas plantas industriais.

Uma metodologia que tem despertado grande interesse da indústria e de grupos de pesquisa para a hidroformilação com recuperação do catalisador é a heterogeneização dos

¹ Cotação realizada no dia 21/01/2020.

catalisadores em sistemas bifásicos (**Figura 54**). Nesse tipo de metodologia, o catalisador é “ancorado” em uma fase que, sob determinadas condições, permanece separada da fase contendo substrato e produtos. Dessa forma, ao final da reação, é possível recuperar a fase contendo o catalisador por meio de uma decantação, sem que seja necessário submeter o sistema a altas temperaturas para recuperar o catalisador [181]. A fase contendo o catalisador pode, então, ser reutilizada com adição de mais substrato.

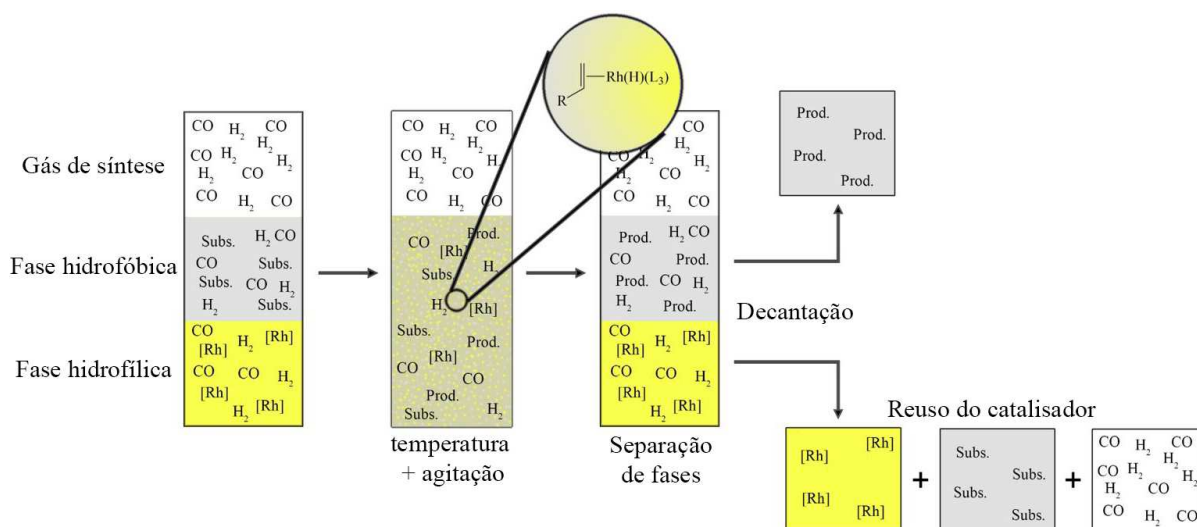


Figura 54 – Representação esquemática da hidrofomilação em sistema bifásico

O princípio de funcionamento dos sistemas bifásicos consiste no uso de um ligante de fósforo que possua uma estrutura capaz de interagir preferencialmente com uma fase na qual os produtos sejam insolúveis. Isso pode ser feito de diversas maneiras, mas a metodologia mais empregada é a de sistema bifásico líquido-líquido. Neste tipo de sistema, o catalisador se mantém separado da fase contendo os produtos devido à presença de um ligante de fósforo solúvel em solventes polares. O substrato e os produtos ficam na fase hidrofóbica, que deve estar separada da fase contendo o catalisador ao final da reação [182].

Existem atualmente diversas metodologias que aplicam o princípio da catálise bifásica líquido-líquido na hidrofomilação. Os principais desafios deste tipo de sistema são: a eficiência da transferência de fase do substrato, que deve ter um contato eficiente com o catalisador para que a reação aconteça; a reutilização eficiente do catalisador sem perda de atividade e; o controle de lixiviação do ródio para a fase hidrofóbica [183]. Apesar de ser um tema investigado por muitos grupos de pesquisa, ainda não há uma metodologia que elucide completamente tais limitações, sobretudo no que diz respeito à reutilização do catalisador sem perda de atividade.

Dentre as metodologias mais exploradas, a mais consagrada é a de sistemas bifásicos aquosos, em que a fase hidrofílica tem a água como solvente, enquanto a fase hidrofóbica é constituída por solventes imiscíveis em água, tais como tolueno e benzeno. A técnica mais aplicada envolve a utilização de fosfinas sulfonadas como ligantes para o catalisador de ródio. Neste contexto, o ligante mais comumente utilizado é a tris(3-sulfonatofenil)fosfina trissódica (TPPTS) (**Figura 55**) [184].

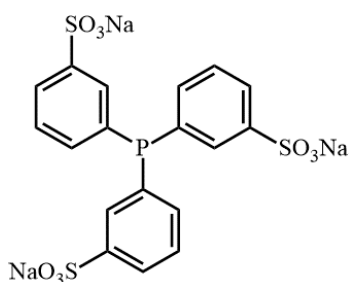


Figura 55 – Tris(3-sulfonatofenil)fosfina trissódica (TPPTS)

Em comparação à trifenilfosfina, utilizada em sistemas homogêneos, a TPPTS tende a ser menos ativa, porém mais seletiva para aldeídos lineares. A menor atividade deve-se às limitações relacionadas à transferência de fase intrínsecas aos sistemas bifásicos, bem como à maior energia de ativação necessária para a dissociação da TPPTS do ródio que deve ocorrer ao longo do ciclo catalítico [185]. Apesar disso, a eficiência na recuperação e reutilização do catalisador permite que essa metodologia seja utilizada industrialmente em vários processos. O mais notável é o processo Ruhrchemie-Rhône Poulenc de hidroformilação do propeno, com uma produção anual de cerca de oitocentas mil toneladas de aldeídos e derivados [184, 186].

A principal limitação que os sistemas bifásicos aquosos apresentam é a baixa solubilidade do substrato na fase aquosa, sobretudo para hidrocarbonetos maiores que C₅. A reação deve ocorrer na interface entre as fases, mas se o substrato é essencialmente insolúvel em água, o contato com o catalisador não é eficiente, e a reação não ocorre. Neste caso, é preciso adaptar o processo para que ocorra o aumento da área interfacial. Em geral, são utilizados agentes de transferência de massa, tais como surfactantes, ligantes anfífilicos ou cossolventes [73].

Os surfactantes mais utilizados são sais de cetiltrimetilamônio (cloreto, CTAC, e brometo, CTAB). Na hidroformilação bifásica aquosa do 1-dodeceno (**Figura 56a**), não há conversão na ausência do surfactante, mas uma pequena quantidade de CTAB resultou em uma conversão de 94% em 2 h de reação, com uma seletividade de 93% para aldeídos [187]. Um

efeito semelhante foi observado na hidroformilação do β -citroneleno (**Figura 56b**) [188] e do mirceno [107] (**Figura 56c**), utilizando-se CTAC. Apesar da eficiência desta metodologia, o uso de surfactantes pode resultar na formação de emulsões estáveis entre as fases, o que aumenta o tempo de separação e pode, ainda, resultar em perda de massa do catalisador. Além disso, substratos volumosos podem ficar retidos em micelas caso a concentração do surfactante seja maior do que a concentração micelar [107, 189].

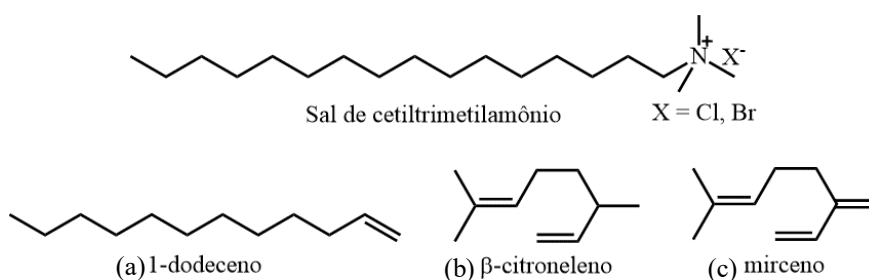


Figura 56 – Sal de cetiltrimetilamônio e substratos utilizados na hidroformilação bifásica: 1-dodeceno (a) [187], β -citroneleno (b) [188] e mirceno (c) [107]

Uma metodologia semelhante à dos surfactantes é a utilização de ligantes anfífilicos (**Figura 57a**), que atuam de maneira semelhante, mas estão diretamente ligados ao catalisador. A hidroformilação do 1-octeno na presença de tris[p-(10-p-sulfonatofenil-decil)fenil]fosfina chega a ser duas vezes mais rápida que com TPPTS, mas o sistema apresenta as mesmas limitações do sistema com surfactantes [190]. Uma metodologia mais recente que tem ganhado destaque é a utilização de ciclodextrinas (**Figura 57b**) que encapsulam o substrato transportando-o à fase aquosa. Esta metodologia tem apresentado como principais vantagens a rápida separação de fases e baixa perda de ródio por lixiviação [191, 192]. Por fim, a utilização de cossolventes também já foi explorada, como no caso da hidroformilação do 1-octeno utilizando-se misturas etanol/água como fase hidrofílica. Apesar do aumento significativo de atividade, há uma expressiva acetalização dos produtos [193].

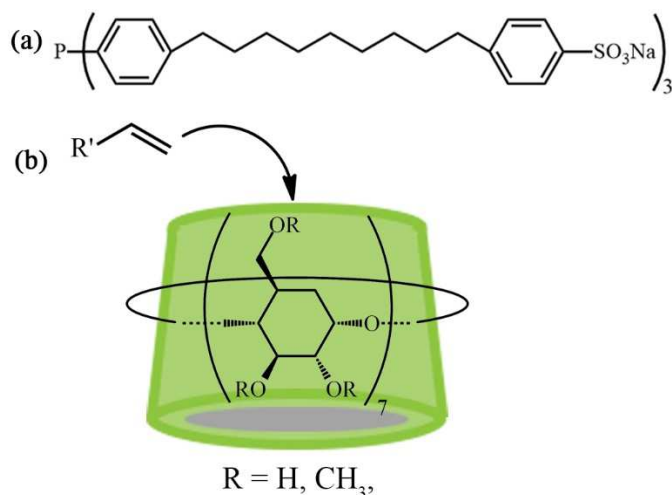


Figura 57 – Aditivos de transferência de fase para a hidroformilação bifásica aquosa: ligante anfifílico (a) [190] e ciclodextrina (b) [191, 192]

Apesar da eficiência na reutilização do catalisador apresentada pelos sistemas bifásicos aquosos, os problemas relacionados à transferência de fase continuam sendo o maior desafio da área. Algumas novas metodologias tentam abordar o problema de maneira a eliminar as limitações de transferência de fase, sem contudo perder a vantagem do sistema bifásico. A metodologia mais explorada tem sido a utilização de solventes termomórficos, que são insolúveis a temperatura ambiente, mas solúveis a temperatura da reação [194]. Na isomerização/hidroformilação tandem do 4-octeno, por exemplo, um sistema termomórfico formado por carbonatos cíclicos (solvente de polaridade alta), dodecano (solvente de polaridade baixa) e metilpirrolidona (solvente de polaridade intermediária) resultou em conversões de até 100% em 4 h de reação, com seletividades para o 1-nonanal de até 81%. Resfriando-se o sistema ao final de reação, ocorre a separação de fases, com o substrato na fase hidrofóbica. Essa metodologia, porém, pode apresentar uma perda de até 0,3% de ródio por lixiviação [195].

Uma proposta alternativa foi elaborada pelo grupo do professor Rinaldo Poli do *Laboratoire de Chimie de Coordination* (LCC) do *Centre National de la Recherche Scientifique* (CNRS/Toulouse/França). Nesta nova metodologia, é empregado um sistema contendo um nanorreator polimérico semipermeável composto por uma superfície (*shell*) hidrofílica e um núcleo (*core*) hidrofóbico. Este tipo de *core-shell nanorreator* funciona como uma micela que pode ser dispersa em fase aquosa e inchada com solvente orgânico, formando assim pequenas bolsas de solvente orgânico dispersas em uma fase aquosa. Nesta abordagem, utiliza-se o 4-difenilfosfinoestireno como copolímero, de forma que ao longo da cadeia polimérica presente no núcleo hidrofóbico estejam presentes grupos do tipo R-(C₆H₄)-P-(C₆H₅)₂ aptos a se

coordenarem a moléculas do catalisador de ródio. Desta forma, o catalisador fica ancorado no núcleo interno do polímero. Este sistema pode ser representado pela sigla Rh/TPP@CCM (*rhodium/triphenylphosphine core-cross-linked micelle*) (**Figura 20, p. 29**) [131].

A utilização do sistema Rh/TPP@CCM apresenta uma alternativa interessante aos sistemas bifásicos convencionais, pois, neste caso, o catalisador se encontra em um meio hidrofóbico, de forma que os problemas difusionais são minimizados. Ao longo da reação, ocorre uma transferência do substrato de uma fase orgânica externa ao nanorreator para dentro da micela, onde a hidroformilação ocorre. Em seguida, o produto retorna à fase orgânica externa e novas moléculas do substrato dão continuidade ao processo (**Figura 58**). Ao final da reação, ocorre a separação de fases, com as micelas dispersas na fase aquosa e o produto presente na fase orgânica externa, com uma pequena quantidade (cerca de 2%) retida no interior das micelas.

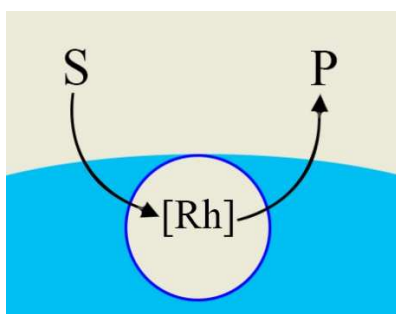


Figura 58 – Representação esquemática da reação de hidroformilação com o sistema Rh/TPP@CCM (adaptado de [131])

7.2. Objetivos

O objetivo deste capítulo foi a utilização do sistema Rh/TPP@CCM na hidroformilação de compostos de origem natural resultando na obtenção de aldeídos de interesse para indústria de fragrâncias.

Especificamente, objetivou-se:

- Testar a eficiência do sistema Rh/TPP@CCM na hidroformilação do estragol.
- Desenvolver uma técnica eficiente de separação de fases e reutilização do catalisador.

7.3. Resultados e discussão

7.3.1. Hidroformilação bifásica do estragol

Para testar a eficiência do sistema Rh/TPP@CCM, foi estudada inicialmente a reação de hidroformilação do estragol (**9**) sem tratamento prévio. Nessa reação, podem ser formados os aldeídos γ (linear, **17**) e β (ramificado, **18**). Além disso, pode ocorrer a isomerização do substrato ao composto 1-propenilbenzeno anetol (**16**) e sua hidroformilação, resultando nos aldeídos α (**19**) e β (**Figura 59**).

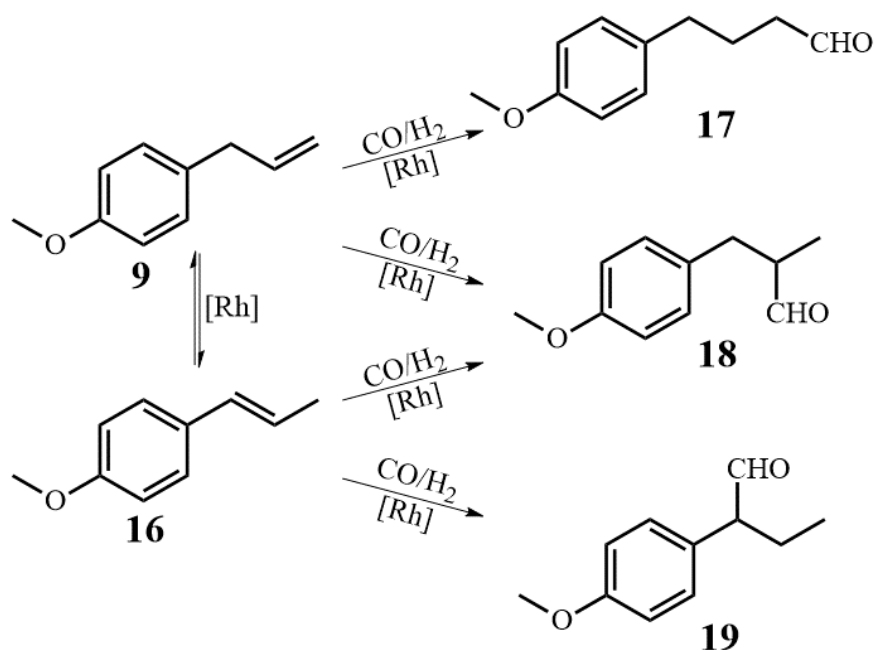


Figura 59 – Hidroformilação do estragol

Para o experimento inicial, os resultados encontram-se na **Tabela 13** e na **Figura 60**. Originalmente, o polímero é obtido em forma de látex, como uma suspensão homogênea em água. Porém, neste estudo, o material foi utilizado a partir de sua forma seca, após liofilização do látex. Por isso, antes do início da reação, foi preciso redispersá-lo em água, até que fosse novamente formada uma fase aquosa homogênea com um aspecto leitoso.

Tabela 13 – Hidroformilação bifásica aquosa do estragol por Rh/TPP@CCM^a

Exp.	t (min) ^d	%C	%S				l/r ^e
			16	17	18	19	
41 ^b	60	99	12	47	31	10	1,52
42 ^b	45	99	24	45	25	6	1,80
43 ^c	120	100	0	68	32	0	2,13

^aCondições: estragol (20 mmol), [Rh(cod)(OMe)₂] (5 μmol), tolueno (20 mL), 80 °C, 40 atm (1 CO:1 H₂), P/Rh = 5. ^b0,2049 g do polímero (eq. 0,05 mmol de P), água (10 mL). ^cSem polímero, com PPh₃.

^dTempo necessário para a curva da queda de pressão atingir um patamar. ^eRazão em quantidade de matéria entre 17 e 18.

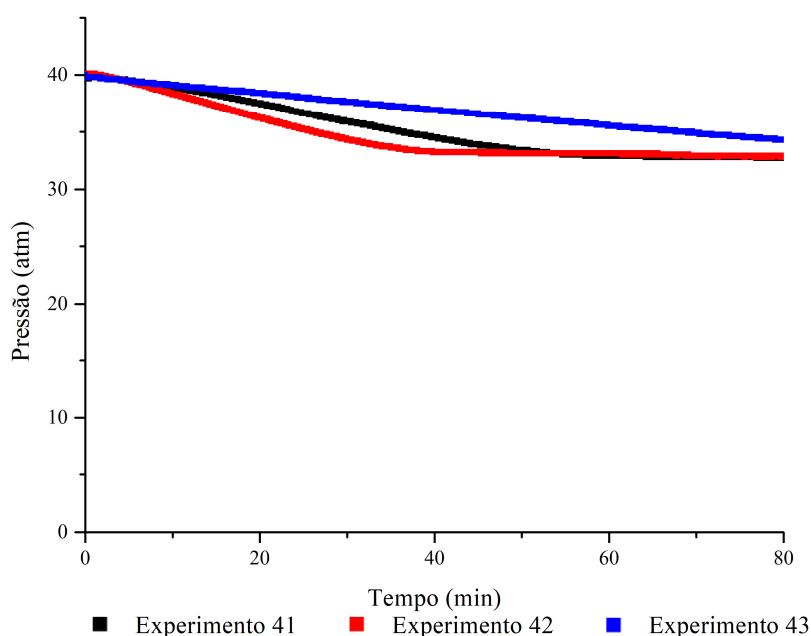


Figura 60 – Curvas de queda de pressão ao longo da reação de hidroformilação do estragol com Rh/TPP@CCM. Condições vide Tabela 13.

Em um primeiro momento (**experimento 41**), uma mistura contendo o polímero não disperso em água foi submetido ao ultrassom, a uma frequência de 40 Hz, por uma hora. Ao longo desse período, quase todo o material se dispersou em fase aquosa. Porém, ainda foi possível observar a permanência de pequenos aglomerados do polímero que não se desfizeram apenas com o ultrassom. Apenas na etapa seguinte, na qual se adiciona a solução do precursor catalítico em tolueno e se agita mecanicamente o sistema para promover o inchamento das micelas e a coordenação do ródio no polímero, foi possível observar a quebra desses pequenos aglomerados. A curva de queda de pressão indicou que o consumo de gás cessou após aproximadamente 60 minutos de reação. A análise da fase orgânica via CG indica que a

conversão do substrato foi de 99%, com uma seletividade para os produtos de hidroformilação de 88%. Porém, foi possível observar uma isomerização significativa do substrato, indicada pela formação de 12% de **16** e de 10% de **19**, originado apenas da hidroformilação do isômero. Além disso, a razão em quantidade de matéria entre **17** e **18** foi de 1,52, o que não é característico para esta reação, como pode ser observado no teste comparativo feito em sistema homogêneo utilizando trifenilfosfina como ligante e o substrato previamente tratado (**experimento 41 versus experimento 43**). Nesse caso, a razão linear para ramificado (l/r) é de 2,13, o que indica que parte do aldeído **18** formado no **experimento 41** veio da hidroformilação do isômero. Essa isomerização significativa pode ter ocorrido em decorrência da utilização do substrato sem tratamento prévio, devido à presença de peróxidos que resultam na formação de espécies catalíticas inadequadas para a hidroformilação e que favorecem a isomerização [87].

Para tentar promover uma melhor redispersão do polímero em fase aquosa, realizou-se um segundo experimento no qual o material foi submetido a uma agitação mecânica a 80 °C por uma hora (**experimento 42**). Nesse caso, foi possível observar a dispersão completa do polímero, sem que houvesse aglomerados resultantes. A curva de queda de pressão indicou que o consumo de gás cessou após aproximadamente 45 minutos de reação. Assim como no experimento anterior (**41**), houve uma conversão de 99% do substrato. Novamente, foi possível observar uma isomerização significativa de **9**, apesar de a hidroformilação de **16** ter ocorrido em menor escala. Isso resultou em uma maior razão l/r e formação menos significativa de **19**, em comparação ao **experimento 41**. A seletividade para **17** foi aproximadamente a mesma nos dois experimentos, o que indica que a hidroformilação de **9** ocorreu na mesma extensão. A diferença na distribuição de produtos deve-se à menor eficiência do sistema utilizado no **experimento 41** em hidroformilar **16**. É provável que a dispersão menos eficiente do polímero na fase aquosa no **experimento 41** tenha resultado na permanência de ródio dissolvido na fase orgânica. Como esta espécie não está coordenada a fosfinas, o impedimento estérico imposto a ela é menor, o que facilitaria a hidroformilação da ligação dupla interna de **16**. A espécie de ródio coordenada ao polímero, por outro lado, é mais impedida e, portanto, menos eficiente para a hidroformilação de **16**.

Para testar o reuso do catalisador, a partir do **experimento 42**, tentou-se coletar todo o conteúdo do reator por meio do amostrador, para que, então, fosse feita a separação de fases em um schlenk. Porém, ao longo do processo, houve uma perda significativa de massa da fase aquosa devido às características do polímero, que dificultam seu transporte. Grande parte do polímero ficou retida no amostrador ou nas paredes do schlenk e, por isso, não foi possível

recuperar de forma eficiente toda a fase aquosa para que fosse feito um teste de reuso comparativo. Dessa forma, resolveu-se testar outra metodologia de separação de fases. Além disso, de forma a minimizar a isomerização do substrato, nos testes seguintes, utilizou-se apenas o substrato tratado com celite[®] e magnesol[®], que removem os peróxidos nocivos ao catalisador. Para os novos experimentos realizados, regulou-se o alcance do amostrador de forma que ficassem retidos no reator 20 mL de solução. Por esse motivo, os volumes de fase aquosa e orgânica foram recalculados, em comparação aos experimentos anteriores, de forma que a fase aquosa ocupasse exatamente 20 mL. Os resultados encontram-se na **Tabela 14** e na **Figura 61**.

Tabela 14 – Hidroformilação bifásica aquosa do estragol por Rh/TPP@CCM: experimento 44 e reusos^a

Teste	t (min) ^b	%C	%S				1/r ^c
			16	17	18	19	
44	220	99	0	69	31	0	2,23
1º Reuso	300	99	tr.	68	32	0	2,13
2º Reuso	350	99	4	64	32	0	2,00
3º Reuso	350	99	16	54	28	2	1,93

^aCondições: estragol (20 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ (5 µmol), 0,2049 g do polímero (eq. 0,05 mmol de P), tolueno (20 mL), água (10 mL), 80 °C, 40 atm (1 CO:1 H₂), P/Rh = 5. ^bTempo necessário para a curva da queda de pressão atingir um patamar. ^cRazão em quantidade de matéria entre 17 e 18.

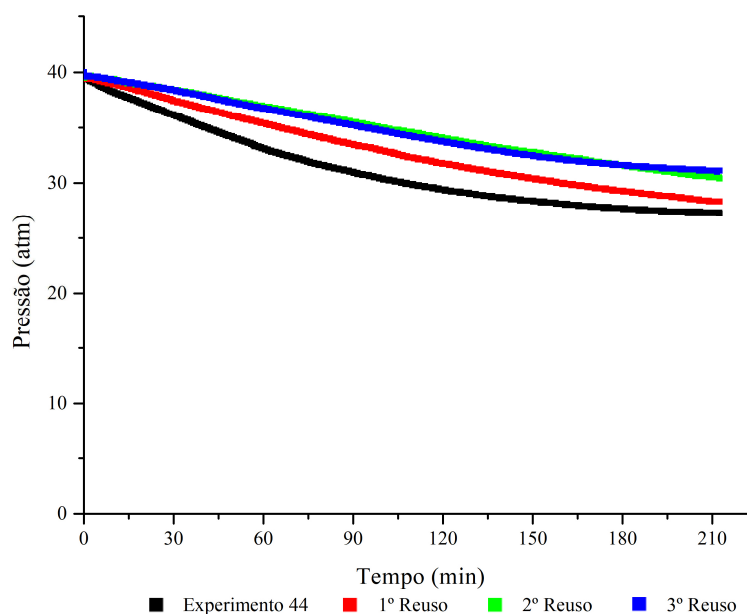


Figura 61 – Curvas de queda de pressão ao longo da reação de hidroformilação do estragol com Rh/TPP@CCM: experimento 44 e reusos. Condições vide Tabela 14.

Para o primeiro experimento (**44**), houve uma conversão de 99% do substrato com 100% de seletividade para **17** e **18** e uma razão l/r de 2,23. Essa distribuição de produtos é semelhante à encontrada para o experimento em sistema homogêneo (**experimento 43 versus experimento 44**). O uso do substrato previamente tratado indicou uma melhora significativa na eficiência do sistema para a hidroformilação. A curva de queda de pressão indicou que o consumo de gás cessou após aproximadamente 220 minutos de reação.

Para testar o reuso do catalisador, o reator foi mantido em repouso por 12 h, para que ocorresse uma separação inicial de fases, e, em seguida, aquecido a 80 °C por uma hora. A fase orgânica foi, então, coletada via amostrador e foi possível perceber a saída de pequena quantidade do polímero, o que pode ser justificado por uma possível turbulência ocorrida no interior do reator no momento em que a torneira do amostrador foi aberta, resultando em uma leve deformação da interface entre as fases orgânica e aquosa. Outra razão que pode justificar a saída de pequena parte da fase aquosa é o fato de que, como o polímero é inchado por fase orgânica, o volume total da fase aquosa aumenta, passando a ser um pouco maior que 20 mL, que é o volume não alcançado pelo amostrador e que fica retido no reator.

Após a remoção da fase orgânica, o reator foi recarregado com solvente, substrato e gás de síntese e o procedimento de hidroformilação e acompanhamento eletrônico do consumo de gás foi realizado novamente. Esse processo de remoção da fase orgânica e reuso do catalisador foi feito por mais duas vezes. Em cada etapa de separação de fases, houve a perda de uma pequena quantidade de fase aquosa.

No primeiro reuso (**Tabela 14, 1º Reuso**), os resultados foram semelhantes aos da primeira reação, com uma conversão de 99% e uma distribuição de produtos semelhante, apesar de a análise cromatográfica indicar a formação de uma pequena quantidade de isômero, equivalente a menos de 1% do total de produtos. Além disso, a reação foi consideravelmente mais lenta, como pode ser observado quando se compara a inclinação inicial das curvas de queda de pressão entre o **experimento 44** e o **1º reuso**. Essa diferença pode ser explicada devido à perda inicial de fase aquosa. Todavia, o sistema demonstrou conversão e distribuição de produtos comparáveis ao da reação original, indicando que o reuso ocorreu de forma eficiente.

Nos reusos subsequentes, foi possível observar que a isomerização começou a se tornar mais relevante. No segundo reuso (**Tabela 14, 2º Reuso**), houve a formação de 4% de **16**, sem que houvesse formação de **19**, o que pode indicar que a hidroformilação do isômero não ocorreu. No terceiro reuso (**Tabela 14, 3º Reuso**), o isômero foi formado em maior quantidade, e, ao final da reação, observou-se 16% de **16** com 2 % de **19**. Além disso, a razão l/r foi de 1,93,

indicando a formação de **18** via hidroformilação de **16**. Apesar de os reusos 2 e 3 terem apresentado uma cinética semelhante, eles foram ainda mais lentos que os experimentos anteriores. Esses resultados indicam que pode ter ocorrido lixiviação do catalisador para a fase orgânica, resultando em uma menor atividade do sistema. A isomerização também pode ser justificada por isso, já que, em fase orgânica, as espécies formadas não estão promovidas por ligantes de fósforo, o que favorece a isomerização.

Com o objetivo de minimizar a perda de fase aquosa na etapa de separação das fases, resolveu-se repetir o procedimento realizado no **experimento 44** e em seus reusos tomando-se o cuidado de coletar a fase orgânica lentamente, controlando-se a vazão do amostrador para que saísse gota a gota. Além disso, o reator foi mantido em repouso por um período de 36 h entre cada reuso. Os resultados encontram-se na **Tabela 15** e na **Figura 62**.

Tabela 15 – Hidroformilação bifásica aquosa do estragol por Rh/TPP@CCM: experimento 45 e reusos^a

Exp.	t (min) ^b	%C	%S				l/r ^c
			16	17	18	19	
45	220	94	2	77	21	0	3,67
1° Reuso	420	95	2	74	24	0	3,08
2° Reuso	480	91	3	76	21	0	3,62
3° Reuso	500	97	3	62	35	0	1,77
4° Reuso	650	97	2	62	36	0	1,72

^aCondições: estragol (20 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ (5 μmol), 0,2049 g do polímero (eq. 0,05 mmol de P), tolueno (20 mL), água (10 mL), 80 °C, 40 atm (1 CO:1 H₂), P/Rh = 5. ^bTempo necessário para a curva da queda de pressão atingir um patamar. ^cRazão em quantidade de matéria entre **17** e **18**.

No novo experimento realizado (**45**) percebeu-se que, apesar de a isomerização de **9** ocorrer já na reação original, com 2% de **16** formados, a seletividade para os produtos de hidroformilação de **9** é de 98%. A razão l/r apresentada é de 3,67, com uma seletividade inesperada de 77% para **17**. Esse resultado se repetiu nos dois testes de reuso subsequentes (**Tabela 15, 1° Reuso e 2° Reuso**), apesar de a reação ter se tornado cada vez mais lenta, mesmo que o novo procedimento de separação de fases tenha minimizado ao máximo a perda de fase aquosa.

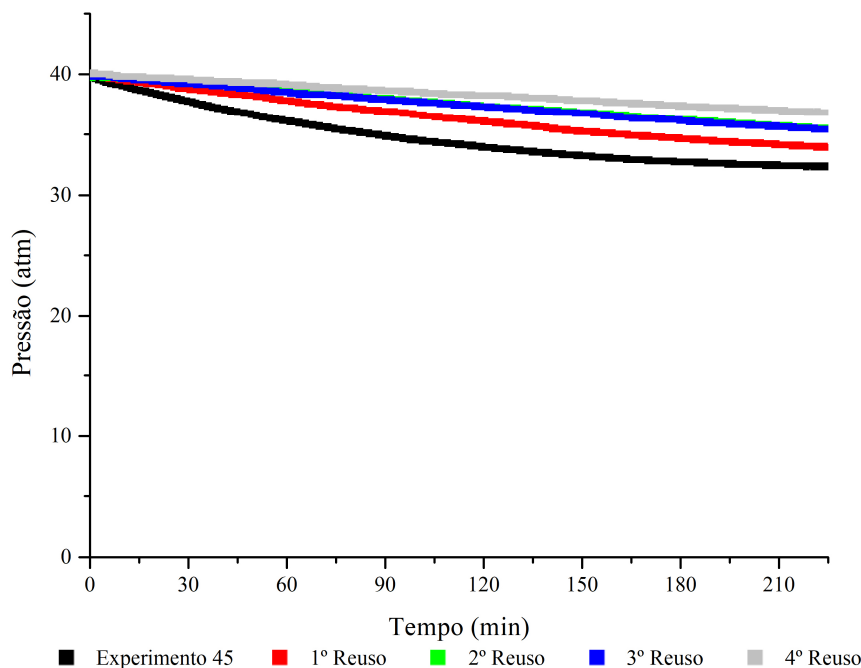


Figura 62 – Curvas de queda de pressão ao longo da reação de hidroformilação do estragol com Rh/TPP@CCM: experimento 45 e reusos. Condições vide Tabela 15.

A partir do terceiro reuso (**Tabela 15, 3º Reuso e 4º Reuso**), houve uma mudança significativa na distribuição de produtos, com uma mudança da razão l/r para 1,77 no 3º reuso e de 1,72 para o 4º reuso. Apesar disso, não houve isomerização significativa, em comparação aos testes anteriores. Essa mudança pode estar relacionada a alterações na esfera de coordenação do ródio, uma vez que estudos anteriores indicam que a razão l/r entre produtos da hidroformilação de compostos 2-propenilbenzenos está diretamente relacionada à natureza das espécies de ródio formadas no meio de reação [130, 196]. É importante salientar que com a metodologia utilizada no **experimento 45** e nos quatro reusos do catalisador, a seletividade total para aldeídos foi superior à de sistemas já reportados na literatura para hidroformilação de compostos 2-propenilbenzenos em sistemas bifásicos [197-199].

7.3.2. Caracterização dos produtos

Os dados obtidos por CG-EM são listados a seguir (picos mais intensos). Os espectros de massas encontram-se no **APÊNDICE I**.

Dados para **16** ($M = 148$ g/mol) m/z (abundância relativa) [fragmento característico]}: 148 (100) [íon molecular], 147, (53) [$M^+ - \cdot H$], 133 (24) [$M^+ - \cdot CH_3$], 121 (17), 117 (30) [$M^+ -$

$\cdot\text{OCH}_3$], 105 (20), 91 (16) [íon tropílio], 79 (13), 77 (20) [C_6H_5^+], 65 (4), 51 (7), 44 (1) [clivagem de McLafferty].

Dados para **17** ($M = 178$ g/mol) m/z (abundância relativa) [fragmento característico]}: 178 (11) [íon molecular], 135 (10) [$M^+ - \cdot\text{CH}_2\text{CHO}$], 134 (100) [$M^+ - \text{CH}_3\text{CHO}$], 121 (86) [$M^+ - \cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$], 91 (16) [íon tropílio], 77 (16) [C_6H_5^+], 65 (5), 51 (4), 44 (3) [clivagem de McLafferty].

Dados para **18** ($M = 178$ g/mol) m/z (abundância relativa) [fragmento característico]}: 178 (14) [íon molecular], 121 (100) [$M^+ - \cdot\text{CH}(\text{CHO})\text{CH}_3$], 108 (10), 91 (9) [íon tropílio], 77 (10) [C_6H_5^+], 65 (3), 51 (2), 44 (1) [clivagem de McLafferty].

Dados para **19** ($M = 178$ g/mol) m/z (abundância relativa) [fragmento característico]}: 178 (9) [íon molecular], 149 (94) [$M^+ - \cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$], 134 (6), 121 (100), 115 (6), 109 (4), 91 (31) [íon tropílio], 79 (6), 77 (17) [C_6H_5^+], 65 (9), 63 (5), 51 (7), 44 (1) [clivagem de McLafferty].

Clivagem de McLafferty: fragmentação característica de aldeídos, com a formação do íon [$\text{HC}(\text{OH})=\text{CH}_2$] $^+$, de $m/z = 44$.

7.4. Conclusão

O sistema Rh/TPP@CCM foi testado como catalisador na hidroformilação aquosa bifásica do composto de origem natural estragol. Foi desenvolvida uma metodologia de preparação do catalisador a partir do polímero seco e de um precursor catalítico de ródio. Além disso, foi desenvolvida uma metodologia para a separação de fases do sistema de forma a minimizar a perda mecânica de fase aquosa. Depois de estabelecido um protocolo adequado para a reação, o sistema foi utilizado na hidroformilação do substrato e foram feitos experimentos de reuso do catalisador por até quatro vezes.

A hidroformilação do estragol ocorreu de forma satisfatória por até 4 reusos do catalisador, apresentando altas seletividades (até 98%) para os produtos de hidroformilação, com uma isomerização de apenas 2%. Esse resultado é superior aos já descritos na literatura para outros sistemas bifásicos aplicados à hidroformilação de compostos 2-propenilbenzenos. A diminuição da velocidade da reação a cada reuso, apesar de não ser inesperada em sistemas bifásicos, indica que está ocorrendo perda de catalisador em alguma extensão. Ainda assim, os resultados demonstram que a maior parte do catalisador se mantém retida no sistema em sua forma mais seletiva para a hidroformilação, comprovando a eficiência do sistema.

A recuperação do catalisador de ródio na reação de hidroformilação é um aspecto essencial para tornar o processo, que apresenta inúmeras vantagens ambientais e sintéticas, economicamente viável. Nesse contexto, o sistema Rh/TPP@CCM se mostra como uma tecnologia promissora para suprir essa demanda, uma vez que é um sistema bifásico que permite a recuperação do catalisador sem as limitações dos sistemas bifásicos convencionais que apresentam problemas difusionais.

8. Considerações Finais

A hidroformilação é uma poderosa ferramenta para a inserção de novas funções orgânicas em olefinas. Seu valor como ferramenta sintética é comprovado por sua intensa utilização na indústria, sobretudo para os setores de química fina e perfumaria. Além disso, mesmo após mais de 80 anos desde sua descoberta, ela continua sendo objeto de estudo de muitos grupos de pesquisa que tentam elucidar alguns dos seus principais desafios, tais como a hidroformilação de substratos desafiadores e a recuperação eficiente do valioso ródio utilizado como catalisador.

Neste trabalho, foram exploradas diferentes potencialidades da reação de hidroformilação aplicada à valorização de compostos de origem natural. Estes compostos são conhecidos por apresentarem propriedades biológicas ou organolépticas importantes, o que os tornam de grande interesse para a indústria de química fina. A inserção da função aldeído por meio da reação de hidroformilação atribui aos compostos novas potencialidades, ampliando sua versatilidade de uso no preparo dos mais variados tipos de produtos.

Foram estabelecidos importantes avanços em algumas das áreas mais relevantes relacionadas ao tema. O trabalho com o valenceno apresentou o desafio da hidroformilação de ligações duplas altamente impedidas, o que pôde ser alcançado após o estudo de otimização. Esse estudo resultou, ainda, em três compostos inéditos. Por outro lado, estudos adicionais envolvendo a variação de outros parâmetros de reação podem ainda ser realizados para uma melhor compreensão e elucidação do sistema.

No estudo de hidroformilação/acetalização tandem do limoneno com 1,3-dióis, foi possível estabelecer um protocolo eficiente para a obtenção de compostos de grande interesse, aliado aos benefícios dos sistemas tandem. A otimização desse tipo de sistema não é trivial, mas a partir do estudo realizado, foi possível obter o produto de interesse com excelentes rendimentos. Além disso, o estudo também resultou na obtenção de pelo menos dois produtos inéditos. Futuramente, estudos focados na influência do solvente no meio poderão ser realizados para uma melhor compreensão da influência desse parâmetro.

A potencialidade da hidroformilação como ferramenta sintética foi explorada no estudo de metátese-cruzada/dehidrocloração/hidroformilação de 2-propenilbenzenos. Esse estudo apresentou como grande desafio a hidroformilação de dienos conjugados, que é uma área ainda pouco explorada devido às dificuldades relacionadas à baixa seletividade e reatividade que esses compostos apresentam. O estudo contribuiu para a elucidação de alguns aspectos

essenciais desse tipo de sistema, sobretudo no que diz respeito à influência da natureza do ligante de fósforo, uma vez que os resultados foram, em geral, inesperados considerando-se as influências eletrônicas e estéricas que esses ligantes normalmente exercem. Foi possível obter aldeídos ramificados com excelentes rendimentos, e é importante ressaltar que a obtenção desse tipo de produto via hidroformilação normalmente não é trivial. Além disso, pelo menos 14 novos produtos, sendo 3 resultantes da metátese cruzada e 11 resultantes da hidroformilação foram obtidos e caracterizados.

Finalmente, foram feitas contribuições na área de catálise bifásica por meio do estudo de hidroformilação do estragol no sistema Rh/TPP@CCM. Esse é um dos temas mais urgentes relacionados à hidroformilação, devido à escassez cada vez mais intensa do metal ródio, utilizado como catalisador da reação. A metodologia explorada nesse trabalho possibilitou a hidroformilação eficiente do estragol, com excelentes rendimentos para os aldeídos, mesmo após quatro reusos do catalisador. Por outro lado, é preciso ainda investigar as razões pelas quais o catalisador perde atividade a cada reuso.

A posição ocupada atualmente pelo Brasil no cenário da comercialização de compostos de origem natural e de produtos derivados destes é desfavorável, sobretudo, devido à falta de investimento tecnológico e científico na valorização dos compostos produzidos nacionalmente. Apesar disso, o país apresenta um grande potencial a ser explorado. Neste contexto, o desenvolvimento de metodologias de valorização de compostos de origem natural envolvendo, dentre outros, a hidroformilação, pode preencher a lacuna existente, reposicionando o Brasil de maneira mais competitiva neste cenário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. REINHARDT, C.; HOFFMANN, R. *Chemical Sciences in the 20th Century: Bridging Boundaries*. **2008**: Wiley.
2. EVERTS, S. Chemistry In Nazi Germany. **Chemical and Engineering News**, v. 91, n. 27, p. 30-33, **2013**.
3. HURSTHOUSE, A. Environmental Impact of the Chemical Industry. In: HEATON, A. (Ed.). *An Introduction to Industrial Chemistry*. Dordrecht: Springer Netherlands, **1996**, p. 251-288.
4. CLAIRBAUX, M. et al. Climate change could overturn bird migration: Transarctic flights and high-latitude residency in a sea ice free Arctic. **Scientific Reports**, v. 9, p. 17767, **2019**.
5. SHEIKH, A. Water quality changes and winter mortality of major carps (*Cyprinus carpio communis* and *Cyprinus carpio specularis*) in Mansar Lake (a Ramsar Site), Jammu, J&K, India. **Environment Conservation Journal**, v. 19, n. 1 e 2, p. 51-58, **2018**.
6. SUN, H. et al. Predicting impacts of future climate change and hydropower development towards habitats of native and non-native fishes. **Science of The Total Environment**, v. 707, p. 135419, **2020**.
7. PUETTMANN, M. et al., Life cycle assessment of biochar produced from forest residues using portable systems. **Journal of Cleaner Production**, v. 250, p. 119564, **2020**.
8. BOLIN, B., The Kyoto negotiations on climate change: A science perspective. **Science**, v. 279, n. 5349, p. 330-331, **1998**.
9. Sem autor. A seismic shift. **Nature**, v. 528, n. 7582, p. 307, **2015**.
10. NATIONS, U. *UNFCCC*. **2020**. Disponível em: <<https://unfccc.int/>>. Acesso em: 24 fev. 2020.
11. CENTI, G.; PERANTHONER, S. From Green to Sustainable Industrial Chemistry. In: CAVANI, F. et al (Ed.). *Sustainable Industrial Chemistry*. John Wiley & Sons, **2009**, p. 1-72.
12. ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 1, p. 301-312, **2010**.
13. CHORKENDORFF, I.; NIEMANTSVERDRIET, J. W. *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*. **2017**: Wiley.
14. ATKINS, P. et al. *Shriver and Atkins' Inorganic Chemistry*. **2010**: OUP Oxford.
15. LINDSTRÖM, B.; PETTERSSON, L. J. A Brief History of Catalysis. **CATTECH**, v. 7, p. 130-138, **2003**.

16. VAN LEEUWEN, P. W. N. M. *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*. **2004**: Springer Netherlands.
17. VANNICE, M. A. *Kinetics of Catalytic Reactions*. **2006**: Springer US.
18. CLARK, J. H. et al. Green chemistry and the biorefinery: A partnership for a sustainable future. **Green Chemistry**, v. 8, n. 10, p. 853-860, **2006**.
19. BEHR, A.; NEUBERT, P. *Applied Homogeneous Catalysis*. **2012**: Wiley.
20. KOZUCH, S.; MARTIN, J. M. L. "Turning Over" Definitions in Catalytic Cycles. **ACS Catalysis**, v. 2, n. 12, p. 2787-2794, **2012**.
21. CORNILS, B.; HERRMANN, W. A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. 2 ed. **2002**: Wiley-VCH.
22. NOBELPRIZE.ORG. *The Nobel Prize in Chemistry 2001*. **2020**. Disponível em: <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/summary/>>. Acesso em: 24 fev 2020.
23. NOBELPRIZE.ORG. *The Nobel Prize in Chemistry 2005*. **2020**. Disponível em: <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2005/summary/>>. Acesso em: 24 fev 2020.
24. NOBELPRIZE.ORG. *The Nobel Prize in Chemistry 2010*. **2020**. Disponível em: <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/>>. Acesso em: 24 fev 2020.
25. BILIA, A. R. et al. Plants Extracts Loaded in Nanocarriers: an Emergent Formulating Approach. **Natural Product Communications**, v. 13, n. 9, p. 1157-1160, **2018**.
26. PETERFALVI, A. et al. Much More Than a Pleasant Scent: A Review on Essential Oils Supporting the Immune System. **Molecules**, v. 24, n. 24, p. 4530, **2019**.
27. BALASUBRAMANIAN, N. Scented Oils and Perfumes. *Chemical Technology. Antiquity*, v. 1211, p. 219-244, **2015**.
28. SILVESTRE, W. P. et al. Pervaporation in the separation of essential oil components: A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 93, p. 42-52, **2019**.
29. AMARAL, M. S. S.; MARRIOTT, P. J. The Blossoming of Technology for the Analysis of Complex Aroma Bouquets A Review on Flavour and Odorant Multidimensional and Comprehensive Gas Chromatography Applications. **Molecules**, v. 24, n. 11, p. 2080, **2019**.
30. KOUZNETSOV, V. V. Essential Oils as Chemical Reagents in Heterocyclic Synthesis. **Natural Product Communications**, v. 14, n. 1, p. 91-96, **2019**.
31. AZIZ, Z. A. A. et al. Essential Oils: Extraction Techniques, Pharmaceutical And Therapeutic Potential - A Review. **Current Drug Metabolism**, v. 19, n. 13, p. 1100-1110, **2018**.

32. LUBBE, A.; VERPOORTE, R. Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials. **Industrial Crops and Products**, v. 34, n. 1, p. 785-801, **2011**.
33. LUMMISS, J. A. M. et al. Chemical Plants: High-Value Molecules from Essential Oils. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 46, p. 18889-18891, **2012**.
34. BIZZO, H. R.; HOVELL, A. M. C.; REZENDE, C. M. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. **Química Nova**, v. 32, p. 588-594, **2009**.
35. NATIONS, U. *UN Comtrade: International Trade Statistics*. **2020**. Disponível em: <<https://comtrade.un.org/data/>>. Acesso em 24 fev. 2020.
36. SANTOS, A. S. *Oleos Essenciais: Uma Abordagem Economica e Industrial*. **2011**: Interciência.
37. DEMAIN, A. L.; FANG, A. The Natural Functions of Secondary Metabolites. In: FIECHTER, A. (Ed.). *History of Modern Biotechnology I*. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, **2000**, p. 1-39.
38. BREITMAIER, E., Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones. **2006**: Wiley.
39. MIZIORKO, H.M. Enzymes of the mevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 505, n. 2, p. 131-143, **2011**.
40. ERMAN, W.F. *Chemistry of the Monoterpenes: An Encyclopedic Handbook*. **1985**: M. Dekker.
41. KIRK-OTHMER. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology: Composites Materials to Detergency*. **1993**: John Wiley & Sons.
42. KIYAMA, R. Estrogenic terpenes and terpenoids: Pathways, functions and applications. **European Journal of Pharmacology**, v. 815, p. 405-415, **2017**.
43. SELL, C. *The Chemistry of Fragrances: From Perfumer to Consumer*. **2006**: Royal Society of Chemistry.
44. STEPANYUK, A.; KIRSCHNING, A. Synthetic terpenoids in the world of fragrances: Iso E Super (R) is the showcase. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 15, p. 2590-2602, **2019**.
45. CHEN, X.; ZHANG, C.; LINDLEY, N. D. Metabolic Engineering Strategies for Sustainable Terpenoid Flavor and Fragrance Synthesis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Ahead of print, **2019**.
46. WOJTUNIK-KULESZA, K. A. et al. Natural Monoterpenes: Much More than Only a Scent. **Chemistry & Biodiversity**, v. 16, n. 12, n. p., **2019**.
47. MAHIZAN, N. A. et al. Terpene Derivatives as a Potential Agent against Antimicrobial Resistance (AMR) Pathogens. **Molecules**, v. 24, n. 14, p. 2631, **2019**.

48. HORTELANO, S. et al. Current status of terpenoids as inflammasome inhibitors. **Biochemical Pharmacology**, v. 172, p. 113739, **2020**.
49. MONTEIRO, J. L. F.; VELOSO, C. O. Catalytic conversion of terpenes into fine chemicals. **Topics in Catalysis**, v. 27, n. 1-4, p. 169-180, **2004**.
50. VERZERA, A. et al. Biological lemon and sweet orange essential oil composition. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 19, n. 6, p. 544-548, **2004**.
51. RUIZ, B.; FLOTATS, X. Citrus essential oils and their influence on the anaerobic digestion process: An overview. **Waste Management**, v. 34, n. 11, p. 2063-2079, **2014**.
52. LOPERA, D. L. G. *Technical feasibility of carvone production from limonene or carveol using the catalytic system FePcCl₁₆-SBA15/TBHP*. **2016**. Dissertação (Mestrado em Chemical Engineering) – Engineering Faculty, Universidad de Antioquia, Medellín – Colômbia.
53. MARTIN-LUENGO, M. A. et al. Synthesis of p-cymene from limonene, a renewable feedstock. **Applied Catalysis B-Environmental**, v. 81, n. 3-4, p. 218-234, **2008**.
54. WHITEKER, G. T.; COBLEY, C. J. Applications of Rhodium-Catalyzed Hydroformylation in the Pharmaceutical, Agrochemical, and Fragrance Industries. In: BELLER, M.; BLASER, H-U. (Ed.). *Organometallics as Catalysts in the Fine Chemical Industry*. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, **2012**, p. 35-46.
55. BARICELLI, P.J. et al. Rhodium catalyzed aqueous biphasic hydroformylation of naturally occurring allylbenzenes in the presence of water-soluble phosphorus ligands. **Applied Catalysis A-General**, v. 490, p. 163-169, **2015**.
56. GANG, D.R. et al. An Investigation of the Storage and Biosynthesis of Phenylpropenes in Sweet Basil. **Plant Physiology**, v. 125, n. 2, p. 539-555, **2001**.
57. BOOTH, A. B. *Method of obtaining essentially pure estragole*. Patente nº US3408405A, **1968**.
58. GRANATO, A. V. *Valorização de Propenilbenzenos de Origem Natural a Partir da Metátese Cruzada*. **2018**. Tese (Doutorado em Ciências – Química) – Departamento de Química/Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
59. SONGSIANG, U. et al. Bioactive constituents from the stems of *Dalbergia parviflora*. **Fitoterapia**, v. 80, n. 7, p. 427-431, **2009**.
60. ITO, C. et al. New cinnamylphenols from *Dalbergia* species with cancer chemopreventive activity. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 12, p. 1574-1577, **2003**.
61. HIGMAN, C.S.; DE ARAUJO, M. P.; FOGG, D. E. Tandem catalysis versus one-pot catalysis: ensuring process orthogonality in the transformation of essential-oil

- phenylpropenoids into high-value products via olefin isomerizationmetathesis. **Catalysis Science & Technology**, v. 6, n. 7, p. 2077-2084, **2016**.
62. MOOKHERJEE, B. D. et al., *Use Of Schiff Base Reaction Product Of Methyl Anthranilate And Canthoxal In Augmenting Or Enhancing Aroma Or Taste Of Foodstuff Or Chewing Gum*. Patente n° US4840801A, **1989**.
 63. ENDERS, D.; BACKES, M. First asymmetric synthesis of both enantiomers of Tropional (R) and their olfactory evaluation. **Tetrahedron-Asymmetry**, v. 15, n. 11, p. 1813-1817, **2004**.
 64. JAGTAP, S. A.; BHANAGE, B. M. Rhodium/Phosphine catalysed selective hydroformylation of biorenewable olefins. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 32, n. 9, n. p., **2018**.
 65. HORVATH, A. et al. Ring-Closing Metathesis on Commercial Scale: Synthesis of HCV Protease Inhibitor Simeprevir. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 8, p. 4932-4939, **2019**.
 66. KUTSUMURA, N. et al. Total Synthesis of 3-epi-Juruenolide C. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 67, n. 6, p. 594-598, **2019**.
 67. DONG, J. J.; BROWNE, W. R.; FERINGA, B. L. Palladium-Catalyzed anti-Markovnikov Oxidation of Terminal Alkenes. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 54, n. 3, p. 734-744, **2015**.
 68. DURRANI, J. T. CLARKE, M. L. Asymmetric Hydroformylation, Hydroxycarbonylation and Alkoxy carbonylation for Stereoselective Synthesis. In: ANDRUSHKO, V.; ANDRUSHKO, N. (Ed.). *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*. John Wiley & Sons, **2013**, p. 395-420.
 69. LVR-INDUSTRIEMUSEUM. *75 Jahre Oxo-Synthese*. **2020**. Disponível em: <https://industriemuseum.lvr.de/de/ausstellungen/ausstellungsarchiv/75_jahre_oxo_synthese/75_jahre_oxo_synthese_1.html>. Acesso em 14 jul. 2020.
 70. FRANKE, R.; SELENT, D.; BORNER, A. Applied Hydroformylation. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 11, p. 5675-5732, **2012**.
 71. FREY, G .D. 75 Years of oxo synthesis - The success story of a discovery at the OXEA Site Ruhrchemie. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 754, p. 5-7, **2014**.
 72. EVANS, D.; OSBORN, J. A.; WILKINSON, G. Hydroformylation of Alkenes By Use of Rhodium Complex Catalysts. **Journal of the Chemical Society A -Inorganic Physical Theoretical**, v, 12, p. 3133, **1968**.
 73. SHARMA, S. K.; JASRA, R. V. Aqueous phase catalytic hydroformylation reactions of alkenes. **Catalysis Today**, v. 247, p. 70-81, **2015**.
 74. TROST, B. M., The Atom Economy - A Search For Synthetic Efficiency. **Science**, v. 254, n. 5037, p. 1471-1477, **1991**.

75. NEVES, A. C. B. et al. Immobilized Catalysts for Hydroformylation Reactions: A Versatile Tool for Aldehyde Synthesis. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 32, p. 6309-6320, **2012**.
76. GUSEVSKAYA, E. V.; JIMENEZ-PINTO, J.; BORNER, A. Hydroformylation in the Realm of Scents. **Chemcatchem**, v. 6, n. 2, p. 382-411, **2014**.
77. BBC. *Chanel No 5: The story behind the classic perfume*. **2011**. Disponível em: <<https://www.bbc.com/news/world-13565155>>. Acesso em 24 fev. 2020.
78. ABATE, A. et al. Biocatalysed synthesis of the enantiomers of the floral odorant Florhydral (R). **Tetrahedron-Asymmetry**, v. 13, n. 8, p. 899-904, **2002**.
79. DUPONT, J.; SILVA, S. M.; DE SOUZA, R. F. Mobile phase effects in Rh/sulfonated phosphine/molten salts catalysed the biphasic hydroformylation of heavy olefins. **Catalysis Letters**, v. 77, n. 1-3, p. 131-133, **2001**.
80. BLUMENTHAL, J. H. *Procédé Pour La Préparation D'alpha-méthylène- Et Alpha-méthylaldéhydes Et -alcools Et De Leurs Dérivés, Et Produits Ainsi Obtenus*. Patente n° FR1508854A, **1968**.
81. SURBURG, H.; PANTEN, J. *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*. **2016**: Wiley.
82. GIRAUDI, E.; URECH, P. *Polysubstituted norcaranes*. Patente n° EP0266648A2, **1987**.
83. FRATER, G.; BAJGROWICZ, J. A.; KRAFT, P. Fragrance chemistry. **Tetrahedron**, v. 54, n. 27, p. 7633-7703, **1998**.
84. KRAFT, P., et al.; Odds and trends: Recent developments in the chemistry of odorants. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 39, n. 17, p. 2981-3010, **2000**.
85. RUDOLPH, J. et al. *C17-alcohol Mixture*. Patente n° WO2009/124979A1, **2009**.
86. CROZET, D.; URRUTIGOITY, M.; KALCK, P. Recent Advances in Amine Synthesis by Catalytic Hydroaminomethylation of Alkenes. **Chemcatchem**, v. 3, n. 7, p. 1102-1118, **2011**.
87. VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; CLAVER, C. *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*. Springer Netherlands, **2000**.
88. LI, W.; ZHANG, X. Chiral Phosphines and Diphosphines, in Phosphorus(III) Ligands. In: Kamer, P. C. J.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M. (Ed.). *Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*. John Wiley & Sons, **2012**, p. 384.
89. BHADURI, S.; MUKESH, D. *Homogeneous Catalysis: Mechanism and Industrial Applications*. 1 ed. New York: John Wiley & Sons, **2000**, p. 256.

90. KRANENBURG, M. et al. New Diphosphine Ligands Based On Heterocyclic Aromatics Inducing Very High Regioselectivity In Rhodium-Catalyzed Hydroformylation - Effect Of The Bite Angle. **Organometallics**, v. 14, n. 6, p. 3081-3089, **1995**.
91. NOONAN, G. M. et al. An Asymmetric Hydroformylation Catalyst that Delivers Branched Aldehydes from Alkyl Alkenes. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 51, n. 10, p. 2477-2480, **2012**.
92. KLOSS, S. et al. Effects of Substitution Pattern in Phosphite Ligands Used in Rhodium-Catalyzed Hydroformylation on Reactivity and Hydrolysis Stability. **Catalysts**, v. 9, n. 12, p. 1036, **2019**.
93. KAMER, P. C. J.; REEK, J. N. H.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M. Rhodium Phosphite Catalysts. In: VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; CLAVER, C. (Ed.). *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*. Dordrecht: Springer Netherlands, **2002**, p. 35-62.
94. TOLMAN, C. A. Steric Effects Of Phosphorus Ligands In Organometallic Chemistry And Homogeneous Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 77, n. 3, p. 313-348, **1977**.
95. TRICAS, H.; DIEBOLT, O.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M. Bulky monophosphite ligands for ethene hydroformylation. **Journal of Catalysis**, v. 298, p. 198-205, **2013**.
96. BARTIK, T. et al. The Effect Of Substitutions On The Basicity Of Phosphorus Ligands In $R_3P-Ni(CO)_3$ Complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 272, n. 1, p. 29-41, **1984**.
97. CROUS, R. et al. Rhodium hydride formation in the presence of a bulky monophosphite ligand: a spectroscopic and solid-state investigation. **Dalton Transactions**, v. 6, p. 1108-1116, **2005**.
98. ZUIDEMA, E. et al. Phenoxaphosphine-Based Diphosphine Ligands: Synthesis and Application in the Hydroformylation Reaction. **Organometallics**, v. 29, n. 5, p. 1210-1221, **2010**.
99. VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; FREIXA, Z. Bite Angle Effects of Diphosphines in Carbonylation Reactions. In: KOLLÁR, L. (Ed.). *Modern Carbonylation Methods*. John Wiley & Sons, **2008**, p. 1-25.
100. FREIXA, Z.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M. Bite angle effects in diphosphine metal catalysts: steric or electronic? **Dalton Transactions**, v. 10, p. 1890-1901, **2003**.
101. BOHNEN, H. W.; CORNILS, B. Hydroformylation of alkenes: An industrial view of the status and importance. **Advances in Catalysis**, v. 47, p. 1-64, **2002**.
102. CORNILS, B. et al. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Four Volumes*. **2017**: Wiley.
103. BOTTEGHI, C. et al. Advances In The Hydroformylation Of Olefins Containing Functional-Groups. **Journal of Molecular Catalysis**, v. 40, n. 2, p. 129-182, **1987**.

104. GUSEVSKAYA, E. V. et al. Platinum/tin catalyzed hydroformylation of naturally occurring monoterpenes. **Journal of Molecular Catalysis A-Chemical**, v. 152, n. 1-2, p. 15-24, **2000**.
105. HAGEN, J.; LEHMANN, R.; BANSEMIR, K. *Verwendung Von Aldehyden Als Antimikrobielle Wirkstoffe*. Patente n° DE2914090A1, **1980**.
106. HAGEN, J.; BRUNS, K. *Verfahren Zur Herstellung Von Aldehyden Und Verwendung Der Verfahrensprodukte Als Riechstoffe*. DE2849742A1, **1980**.
107. BARROS, H. J. V. et al. Biphasic hydroformylation of monoterpenes employing Rh /TPPTS/CTAC: the role of the substrate in the mass transfer between the phases. **Applied Catalysis A-General**, v. 278, n. 1, p. 57-63, **2004**.
108. KOLLÁR, L.; BÓADI, G. Asymmetric hydroformylation of mono- and sesquiterpenes. **Chirality**, v. 7, n. 3, p. 121-127, **1995**.
109. KOLLAR, L. et al. Hydroformylation of Chiral Terpenes With PtCl(SnCl₃)-(bis-phosphine) as Catalyst. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 385, n. 1, p. 147-152, **1990**.
110. BARROS, H. J. V. et al. Rhodium catalyzed hydroformylation of conjugated dienes: Remarkable accelerative effect of triphenylphosphine. **Catalysis Communications**, v. 8, n. 5, p. 747-750, **2007**.
111. CIPRES, I., et al., Carbon-Monoxide as a Building Block For Organic-Synthesis Part III: Selective Hydrocarbonylation Of Monoterpenes To Give Potentially Biologically-Active Aldehydes. **Journal of Molecular Catalysis**, v. 66, n. 3, p. 399-407, **1991**.
112. MARCHETTI, M.; PAGANELLI, S.; VIEL, E. Hydroformylation of functionalized olefins catalyzed by SiO₂-tethered rhodium complexes. **Journal of Molecular Catalysis A-Chemical**, v. 222, n. 1-2, p. 143-151, **2004**.
113. VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; ROOBEEK, C. F. Hydroformylation of Less Reactive Olefins With Modified Rhodium Catalysts. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 258, n. 3, p. 343-350, **1983**.
114. BEHR, A.; WINTZER, A. Hydroaminomethylation of the Renewable Limonene with Ammonia in an Aqueous Biphasic Solvent System. **Chemical Engineering & Technology**, v. 38, n. 12, p. 2299-2304, **2015**.
115. VIEIRA, C. G. et al. Synthesis of Fragrance Ingredients by Tandem Hydroformylation-Cyclization of Limonene Catalyzed by Rhodium Complexes and Pyridinium p-Toluenesulphonate. **Chemcatchem**, v. 4, n. 6, p. 795-801, **2012**.
116. Vieira, C.G. et al. Tandem hydroformylation-acetalization of para-menthenic terpenes under non-acidic conditions. **Applied Catalysis A-General**, v. 380, n. 1-2, p. 125-132, **2010**.
117. Himmele, W.; Siegel, H. Hydroformylierung von α -pinen. **Tetrahedron Letters**, v. 17, n. 12, p. 907-910, **1976**.

118. DE FREITAS, M. C. et al. Synthesis of Fragrance Compounds from Biorenewables: Tandem Hydroformylation-Acetalization of Bicyclic Monoterpenes. *Chemcatchem*, v. 5, n. 7, p. 1884-1890, **2013**.
119. DOS SANTOS, E. N.; PITTMAN, C. U.; TOGHIANI, H. Hydroformylation of α - and β -pinene catalysed by rhodium and cobalt carbonyls. *Journal of Molecular Catalysis*, v. 83, n. 1, p. 51-65, **1993**.
120. DA SILVA, J. G., et al. Rhodium catalyzed hydroformylation of monoterpenes containing a sterically encumbered trisubstituted endocyclic double bond under mild conditions. *Applied Catalysis A-General*, v. 326, n. 2, p. 219-226, **2007**.
121. BARROS, H. J. V. et al. Rhodium catalyzed hydroformylation of beta-pinene and camphene: effect of phosphorous ligands and reaction conditions on diastereoselectivity. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 671, n. 1-2, p. 150-157, **2003**.
122. SIEGEL, H.; HIMMELE, W. Synthesis Of Intermediates By Rhodium-Catalyzed Hydroformylation. *Angewandte Chemie-International Edition*, v. 19, n. 3, p. 178-183, **1980**.
123. TIJANI, J.; EL ALI, B. Rhodium-catalyzed hydroformylation of olefins: Effect of [bis(2,4-di-tert-butyl) pentaerythritol] diphosphite (alkanox P-24) on the regioselectivity of the reaction. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 692, n. 16, p. 3492-3497, **2007**.
124. CHALCHAT, J. C. Hydroformylations of some monoterpenes and sesquiterpenes from essential oils. *Flavour and Fragrance Journal*, v. 6, n. 3, p. 179-182, **1991**.
125. FARIA, A. C. et al. New scents using eco-friendly solvents: Oxo synthesis of aldehydes from caryophyllane sesquiterpenes. *Catalysis Today*, p. 1-10, **2018**.
126. FOCA, C. M. et al. Hydroformylation of myrcene: metal and ligand effects in the hydroformylation of conjugated dienes. *New Journal of Chemistry*, v. 27, n. 3, p. 533-539, **2003**.
127. SIROL, S.; KALCK, P. Hydroformylation of optically pure monoterpenes catalyzed by dinuclear thiolato-bridged rhodium complexes. *New Journal of Chemistry*, v. 21, n. 10, p. 1129-1137, **1997**.
128. BENAÏSSA, M. et al. Hydroformylation of linalool in a supported aqueous phase catalyst by immobilized rhodium complex: kinetic study. *Catalysis Today*, v. 79, n. 1-4, p. 419-425, **2003**.
129. BELLER, M. et al. Catalytic Markovnikov and anti-Markovnikov functionalization of alkenes and alkynes: Recent developments and trends. *Angewandte Chemie-International Edition*, v. 43, n. 26, p. 3368-3398, **2004**.
130. DA SILVA, A. C. et al. Rhodium-catalyzed hydroformylation of allylbenzenes and propenylbenzenes: effect of phosphine and diphosphine ligands on chemo- and

- regioselectivity. **Journal of Molecular Catalysis A-Chemical**, v. 179, n. 1-2, p. 133-141, **2002**.
131. ZHANG, X. W. et al. Core-Shell Nanoreactors for Efficient Aqueous Biphasic Catalysis. **Chemistry-a European Journal**, v. 20, n. 47, p. 15505-15517, **2014**.
 132. GIORDANO, G.; CRABTREE, R. H. Di- μ -chloro-bis(η^4 -1,5-cyclooctadiene)dirhodium(I). **Inorganic Syntheses**, v. 28, p. 88-90, **1990**.
 133. CHATT, J.; VENANZI, L. M. Olefin co-ordination compounds. Part VI. Diene complexes of rhodium(I). **Journal of the Chemical Society**, p. 4735-4741, **1957**.
 134. USON, R., et al. Dinuclear Methoxy, Cyclooctadiene, and Barrelene Complexes Of Rhodium(I) And Iridium(I). **Inorganic Syntheses**, v. 23, p. 126-127, **1985**.
 135. DOSOKY, N. S.; SETZER, W. N. Biological Activities and Safety of *Citrus spp.* Essential Oils. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 7, p. 1966, **2018**.
 136. AISSOU, M. et al. Limonene as an agro-chemical building block for the synthesis and extraction of bioactive compounds. **Comptes Rendus Chimie**, v. 20, n. 4, p. 346-358, **2017**.
 137. ABREU, I. et al. Natural Occurrence of Aldol Condensation Products in Valencia Orange Oil. **Journal of Food Science**, v. 82, n. 12, p. 2805-2815, **2017**.
 138. KOLWEK, J. et al. Cell-free one-pot conversion of (+)-valencene to (+)-nootkatone by a unique dye-decolorizing peroxidase combined with a laccase from *Funalia trogii*. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, v. 45, p. 89-101, **2018**.
 139. VAN ROOY, A. et al. Rhodium-catalysed hydroformylation of branched 1-alkenes; Bulky phosphite vs triphenylphosphine as modifying ligand. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 507, n. 1-2, p. 69-73, **1996**.
 140. COSTA, G. N. et al. Highly efficient Rh(I)/tris-binaphthyl monophosphite catalysts for hydroformylation of sterically hindered alkyl olefins. **Journal of Molecular Catalysis A-Chemical**, v. 416, p. 73-80, **2016**.
 141. FOGG, D. E.; DOS SANTOS, E. N. Tandem catalysis: a taxonomy and illustrative review. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 248, n. 21-24, p. 2365-2379, **2004**.
 142. KHAN, S. R.; BHANAGE, B. M. Selective hydroformylation-acetalization of various olefins using simple and efficient Rh-phosphinite complex catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 45, p. 5998-6001, **2013**.
 143. MORMUL, J. et al. Synthesis of Adipic Acid, 1,6-Hexanediamine, and 1,6-Hexanediol via Double-n-Selective Hydroformylation of 1,3-Butadiene. **Acs Catalysis**, v. 6, n. 5, p. 2802-2810, **2016**.
 144. CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. *Organic Chemistry*. **2012**: OUP Oxford.

145. FERNANDEZ, E. et al. Consecutive catalytic hydroformylation-acetalization of glucal derivatives with rhodium-phosphite and pyridinium toluene-p-sulfonate as catalysts: the influence of protecting groups. **Chemical Communications**, v. 17, p. 1803-1804, **1998**.
146. NORINDER, J.; RODRIGUES, V.; BORNER, A. Tandem hydroformylation-acetalization with a ruthenium catalyst immobilized in ionic liquids. **Journal of Molecular Catalysis A-Chemical**, v. 391, p. 139-143, **2014**.
147. GORBUNOV, D. N. et al. Synthesis of cyclic acetals by hydroformylation of oct-1-ene in the presence of polyols. **Russian Chemical Bulletin**, v. 64, n. 4, p. 943-947, **2015**.
148. LAPPE, P. D. et al. *Riechstoffe auf Basis cyclischer Acetale*. Patente n° EP1316553B1, **2005**.
149. BARROS, H. J. V. et al. Biphasic hydroformylation of monoterpenes employing Rh/TPPTS/CTAC: the role of the substrate in the mass transfer between the phases. **Applied Catalysis A-General**, v. 278, n. 1, p. 57-63, **2004**.
150. DIAS, A. D. et al. Convenient one-pot synthesis of 4,8-dimethyl-bicyclo 3.3.1 non-7-en-2-ol via platinum/tin catalyzed hydroformylation/cyclization of limonene. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 1, p. 41-44, **1997**.
151. MELO, D. S.; PEREIRA, S. S.; DOS SANTOS, E. N. An efficient method for the transformation of naturally occurring monoterpenes into amines through rhodium-catalyzed hydroaminomethylation. **Applied Catalysis A-General**, v. 411, p. 70-76, **2012**.
152. FRANKE, R. et al. *Oxo derivatives of limonene*. Patente n° WO2014135413A1, **2014**.
153. BORNER, A.; FRANKE, R. *Hydroformylation: Fundamentals, Processes, and Applications in Organic Synthesis*. 2016: Wiley-VCH.
154. BROWN, T. L. et al. *Química: a ciência central*. 2005: PRENTICE HALL BRASIL.
155. HANEFELD, U.; LEFFERTS, L. *Catalysis: An Integrated Textbook for Students*. 2018: Wiley.
156. PRAT, D.; HAYLER, J.; WELLS, A. A survey of solvent selection guides. **Green Chemistry**, v. 16, n. 10, p. 4546-4551, **2014**.
157. PYO, S. H. et al. Dimethyl carbonate as a green chemical. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 5, p. 61-66, **2017**.
158. SHAIKH, M. N. et al. The rhodium complex of bis(diphenylphosphinomethyl) dopamine-coated magnetic nanoparticles as an efficient and reusable catalyst for hydroformylation olefins. **New Journal of Chemistry**, v. 39, n. 9, p. 7293-7299, **2015**.
159. PONGRÁCZ, P. et al. Rhodium-catalyzed hydroformylation in γ -valerolactone as a biomass-derived solvent. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 847, p. 140-145, **2017**.

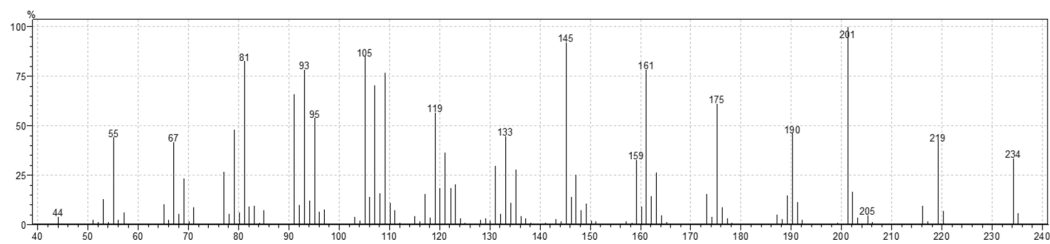
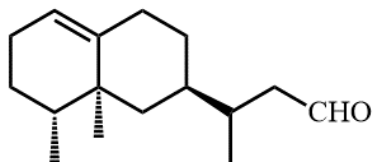
160. BRONGER, R. P. J.; KAMER, P. C. J.; VOGT, D. Hydroformylation of alkenes. In: VAN LEEUWEN, P. W. N. M. (Ed.). *Science of Synthesis: C-1 Building Blocks in Organic Synthesis*. Georg Thieme Verlag, **2014**, p. 23-62.
161. NEUBERT, P.; FUCHS, S.; BEHR, A. Hydroformylation of piperylene and efficient catalyst recycling in propylene carbonate. **Green Chemistry**, v. 17, n. 7, p. 4045-4052, **2015**.
162. WALCZUK, E. B.; KAMER, P. C. J.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M. Dormant States of Rhodium Hydroformylation Catalysts: Carboalkoxyrhodium Complex Formed from Enones in the Alkene Feed. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, n. 38, p. 4665-4669, **2003**.
163. BARROS, H. J. V. et al. Hydroformylation of monoterpene polyenes: Effect of the conjugation of double bonds on reactivity. **Organometallics**, v. 27, n. 17, p. 4523-4531, **2008**.
164. NELSEN, E. R.; BREZNY, A. C.; LANDIS, C. R. Interception and Characterization of Catalyst Species in Rhodium Bis(diazaphospholane)-Catalyzed Hydroformylation of Octene, Vinyl Acetate, Allyl Cyanide, and 1-Phenyl-1,3-butadiene. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 44, p. 14208-14219, **2015**.
165. BINDER, H.; GUTBERLET, T.; ANIKIN, A. Biaxial ordering of terminal diene groups in lipid membranes: an infrared linear dichroism study. **Journal of Molecular Structure**, v. 510, n. 1-3, p. 113-129, **1999**.
166. BILEL, H., et al. Terminal conjugated dienes via a ruthenium-catalyzed cross-metathesis/elimination sequence: application to renewable resources. **Catalysis Science & Technology**, v. 4, n. 7, p. 2064-2071, **2014**.
167. RINAOLO, V. J. et al. Diene Synthesis by the Reductive Transposition of 1,2-Allenols. **Synlett**, v. 30, n. 18, p. 2073-2076, **2019**.
168. AL-HUNITI, M. H. et al. Palladium-Catalyzed Chemoselective Protodecarboxylation of Polyenoic Acids. **Organic Letters**, v. 20, n. 23, p. 7375-7379, **2018**.
169. CAO, Y. C. et al. Selective synthesis of secondary benzylic (Z)-allylboronates by Fe-catalyzed 1,4-hydroboration of 1-aryl-substituted 1,3-dienes. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 1, n. 9, p. 1101-1106, **2014**.
170. NIE, Y.; CHEN, J.; ZHANG, W. Rh(I)-catalyzed ring-opening of cyclobutanols via C-C bond activation: Synthesis of cis-olefin with a remote aldehyde. **Tetrahedron**, v. 75, n. 39, p. 130563, **2019**.
171. PANDEY, G.; LAHA, R.; MONDAL, P. K. Heterocyclization involving benzylic C(sp³)-H functionalization enabled by visible light photoredox catalysis. **Chemical Communications**, v. 55, n. 65, p. 9689-9692, **2019**.
172. HORIUCHI, T. et al. Asymmetric hydroformylation of conjugated dienes catalyzed by chiral phosphine-phosphite-Rh(I) complex. **Tetrahedron**, v. 53, n. 23, p. 7795-7804, **1997**.

173. VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; ROOBEEK, C. F. The Hydroformylation Of Butadiene Catalyzed By Rhodium Diphosphine Complexes. **Journal of Molecular Catalysis**, v. 31, n. 3, p. 345-353, **1985**.
174. BEHR, A.; REYER, S.; TENHUMBERG, N. Selective hydroformylation-hydrogenation tandem reaction of isoprene to 3-methylpentanal. **Dalton Transactions**, v. 40, n. 44, p. 11742-11747, **2011**.
175. KEGL, T. R. et al. Computational Characterization of Bidentate P-Donor Ligands: Direct Comparison to Tolman's Electronic Parameters. **Molecules**, v. 23, n. 12, p. 3176, **2018**.
176. GRANATO, A. V.; SANTOS, A. G.; DOS SANTOS, E. N. p-Cymene as Solvent for Olefin Metathesis: Matching Efficiency and Sustainability. **Chemsuschem**, v. 10, n. 8, p. 1832-1837, **2017**.
177. DELOLO, F. G.; DOS SANTOS, E. N.; GUSEVSKAYA, E. V. Anisole: a further step to sustainable hydroformylation. **Green Chemistry**, v. 21, n. 5, p. 1091-1098, **2019**.
178. LI, C. et al. A mini review on strategies for heterogenization of rhodium-based hydroformylation catalysts. **Frontiers of Chemical Science and Engineering**, v. 12, p. 113-123, **2018**.
179. RUDOLPH, J.; PAPP, R. *Method for removing cobalt deposits in a high-pressure olefin hydroformylation reactor*. Patente n° US20160265084A1, **2016**.
180. INFOMINE.COM. *Commodity and Metal Prices*. 2020. Disponível em: <<http://www.infomine.com/investment/metal-prices/>>. Acesso em 24 fev. 2020.
181. DE, C. et al. A review of biphasic hydroformylation for long chain substrates. **Research on Chemical Intermediates**, v. 39, n. 8, p. 3463-3474, **2013**.
182. KARAKHANOV, E. A.; MAKSIMOV, A. L. Biphasic catalysis in petrochemical processes. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 79, n. 6, p. 1370-1383, **2009**.
183. WARMELING, H. et al. Kinetic investigation of lean aqueous hydroformylation - An engineer's view on homogeneous catalysis. **Chemical Engineering Journal**, v. 326, p. 298-307, **2017**.
184. KOHLPAINTNER, C. W.; FISCHER, R. W.; CORNILS, B. Aqueous biphasic catalysis: Ruhrchemie/Rhone-Poulenc oxo process. **Applied Catalysis A-General**, v. 221, n. 1-2, p. 219-225, **2001**.
185. HORVÁTH, I. T.; LANTOS, D. Organometallic Chemistry in Aqueous and Biphasic Media. In: MINGOS, D. M. P.; CRABTREE, R. H. (Ed.). *Comprehensive Organometallic Chemistry III*. Oxford: Elsevier, **2007**, p. 823-845.
186. GMBH, O. *OXEA*. 2020 Disponível em: <<https://www.oxea-chemicals.com/en.html>> Acesso em 24 fev. 2020.

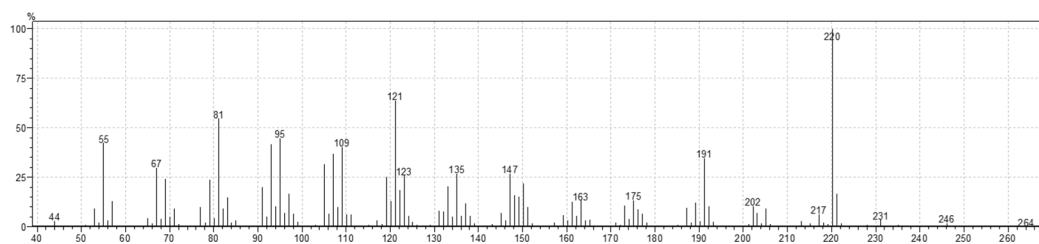
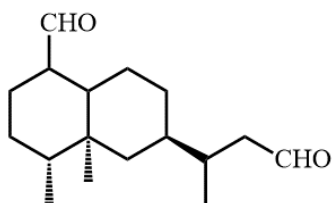
187. WANG, X. et al. Hydroformylation of high olefin in biphasic catalytic system: effect of electronic and steric factor of phosphine ligands. **Catalysis Communications**, v. 5, n. 12, p. 739-741, **2004**.
188. VIEIRA, C. G. et al. Synthesis of fragrance compounds from renewable resources: the aqueous biphasic hydroformylation of acyclic terpenes. **Catalysis Science & Technology**, v. 5, n. 2, p. 960-966, **2015**.
189. OBRECHT, L.; KAMER, P. C. J.; LAAN, W. Alternative approaches for the aqueous-organic biphasic hydroformylation of higher alkenes. **Catalysis Science & Technology**, v. 3, n. 3, p. 541-551, **2013**.
190. HANSON, B. E.; DING, H.; KOHLPAINNER, C. W. Amphiphilic phosphines for catalysis in the aqueous phase. **Catalysis Today**, v. 42, n. 4, p. 421-429, **1998**.
191. HAPIOT, F. et al. Rhodium-catalyzed hydroformylation promoted by modified cyclodextrins: Current scope and future developments. **Current Organic Synthesis**, v. 5, n. 2, p. 162-172, **2008**.
192. HAPIOT, F., et al. Hydroformylation in Aqueous Biphasic Media Assisted by Molecular Receptors. In: TADDEI, M.; MANN, A. (Ed.). *Hydroformylation for Organic Synthesis*. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, **2013**. p. 49-78.
193. PURWANTO, P.; DELMAS, H. Gas-Liquid-Liquid Reaction-Engineering - Hydroformylation Of 1-Octene Using A Water-Soluble Rhodium Complex Catalyst. **Catalysis Today**, v. 24, n. 1-2, p. 135-140, **1995**.
194. BEHR, A. Organic–Organic Biphasic Catalysis: Thermomorphic Solvent Systems. In: CORNILS, B. et al. (Ed.). *Multiphase Homogeneous Catalysis*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2005**, p. 327-329.
195. BEHR, A.; OBST, D.; TURKOWSKI, B. Isomerizing hydroformylation of trans-4-octene to n-nonanal in multiphase systems: acceleration effect of propylene carbonate. **Journal of Molecular Catalysis A-Chemical**, v. 226, n. 2, p. 215-219, **2005**.
196. FREIXA, Z. et al. Evidence of a rhodium catalytic species containing a bridging 1,2-diphosphine in styrene hydroformylation. **Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions**, v. 18, p. 3245-3251, **1999**.
197. MELEAN, L. G. et al. Biphasic hydroformylation of substituted allylbenzenes with water-soluble rhodium or ruthenium complexes. **Applied Catalysis A-General**, v. 394, p. 117-123, **2011**.
198. BARICELLI, P. J. et al. Biphasic Hydrogenation and Hydroformylation of Natural Olefins with a Binuclear Rhodium Complex in Ionic Liquid/Toluene. **Journal of Chemistry and Chemical Engineering**, v. 7, p. 299-305, **2013**.
199. JAGTAP, S. A. et al. Highly regio-selective hydroformylation of biomass derived eugenol using aqueous biphasic Rh/TPPTS/CDs as a greener and recyclable catalyst. **Molecular Catalysis**, v. 436, p. 157-163, **2017**.

APÊNDICE I – Espectros de Massas dos Produtos

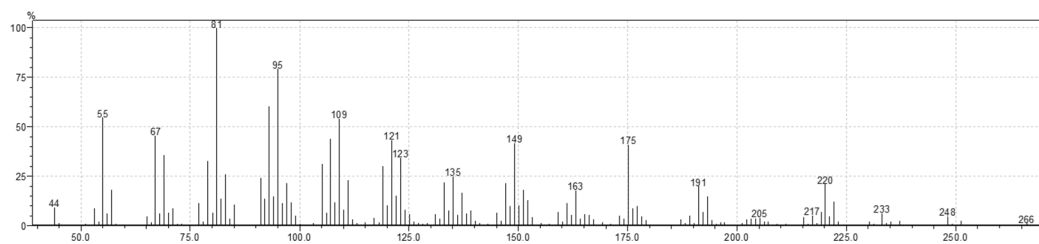
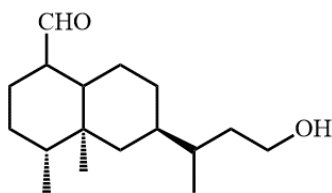
Produto 2



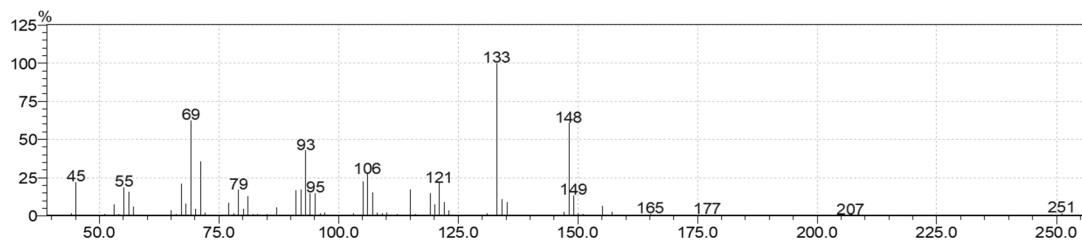
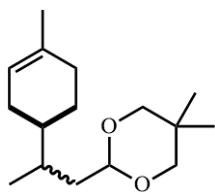
Produto 3



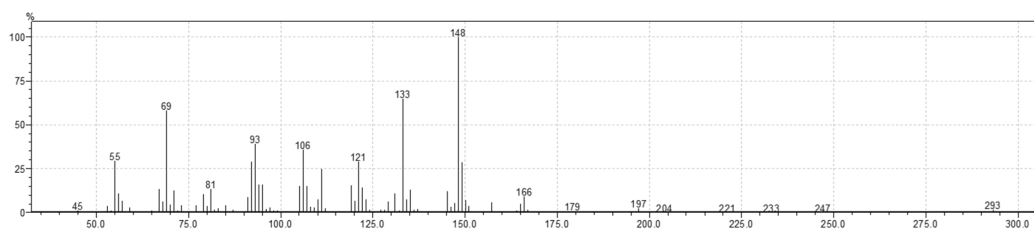
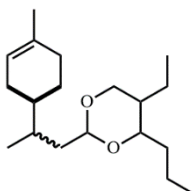
Produto 4'



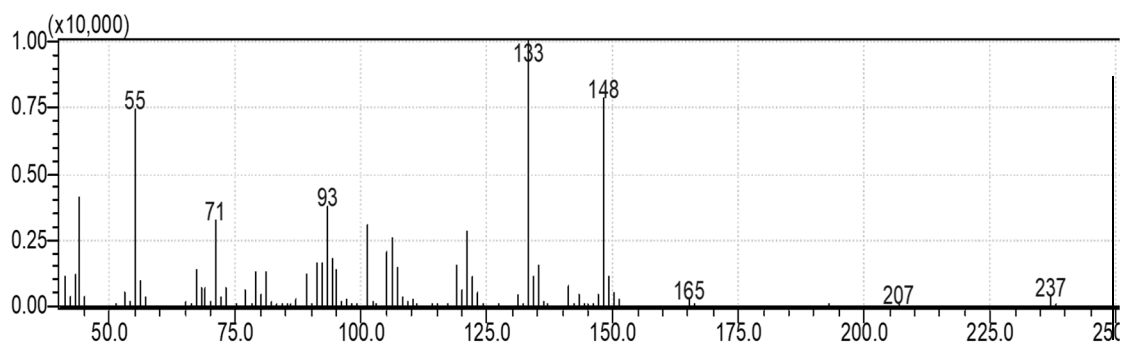
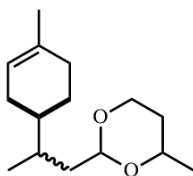
Produto 8a



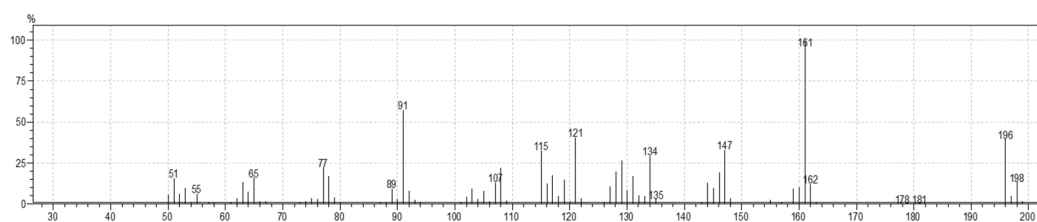
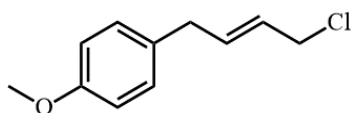
Produto 8b



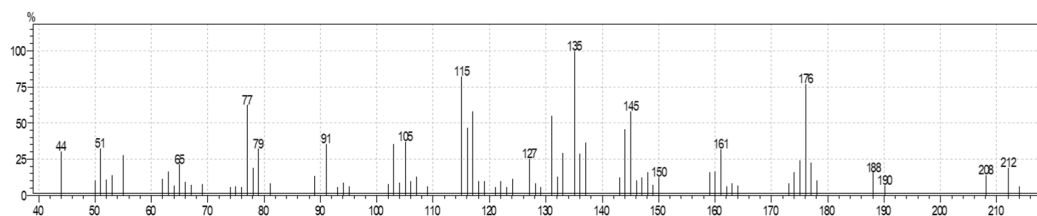
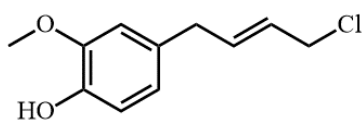
Produto 8c



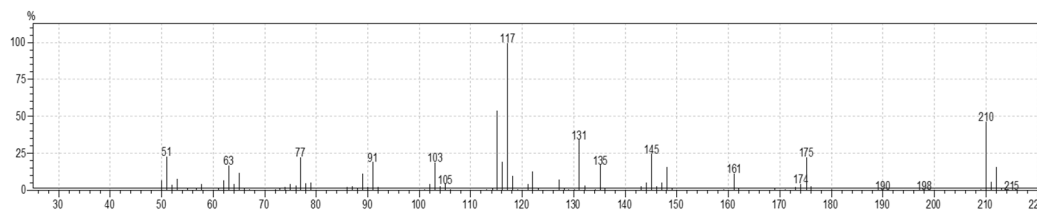
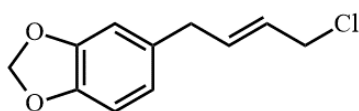
Produto 10a



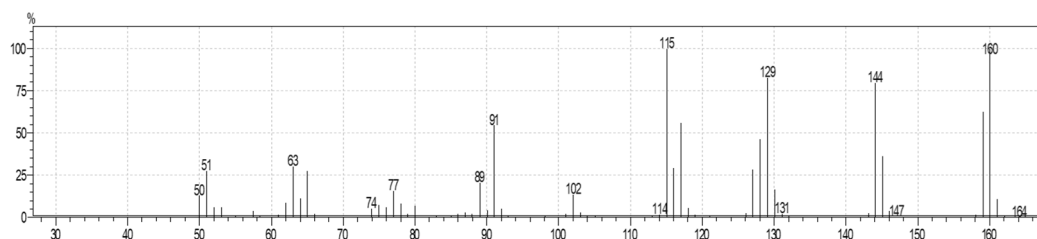
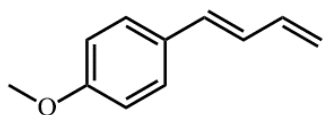
Produto 10b



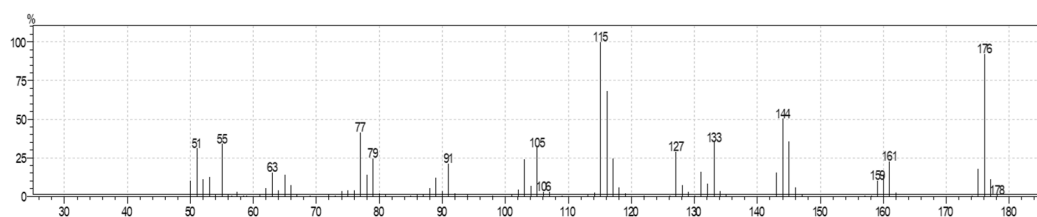
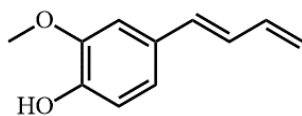
Produto 10c



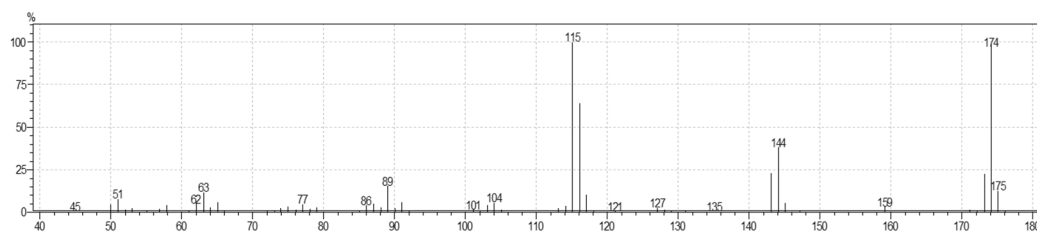
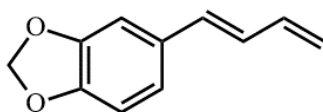
Produto 11a



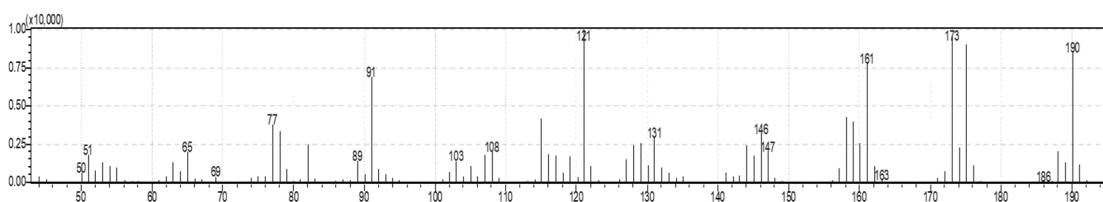
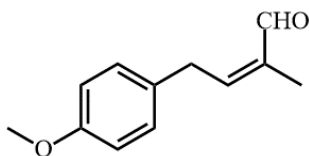
Produto 11b



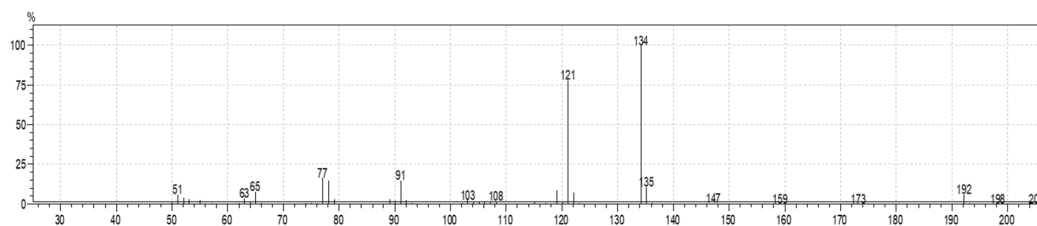
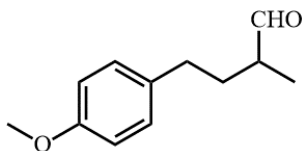
Produto 11c



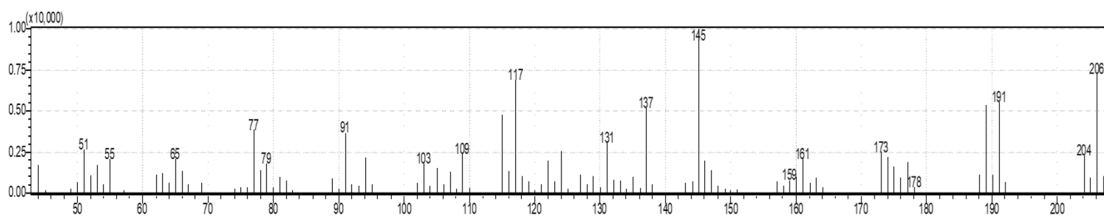
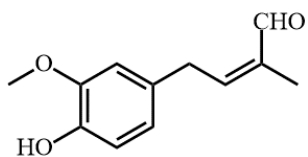
Produto 12a



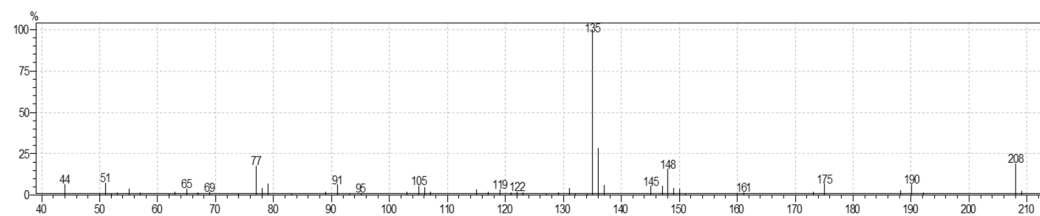
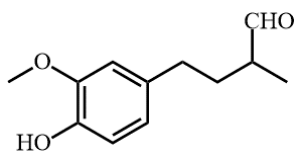
Produto 13a



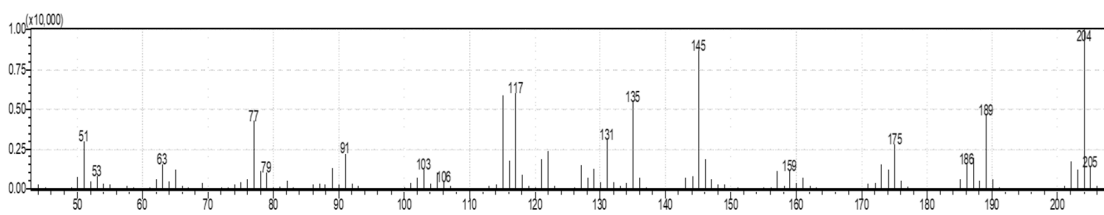
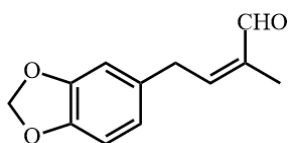
Produto 12b



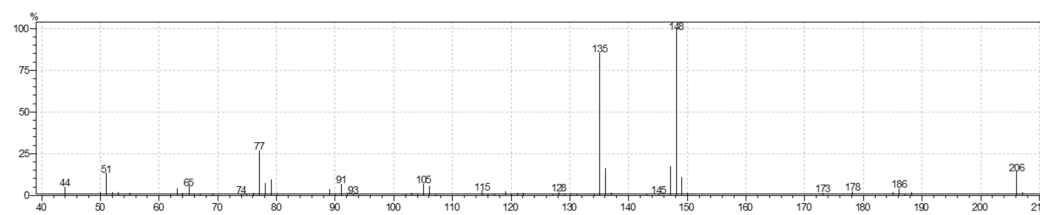
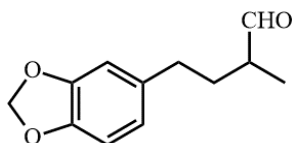
Produto 13b



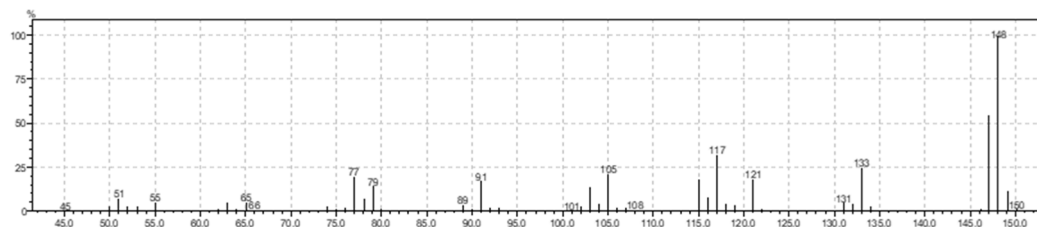
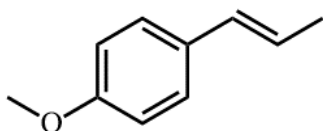
Produto 12c



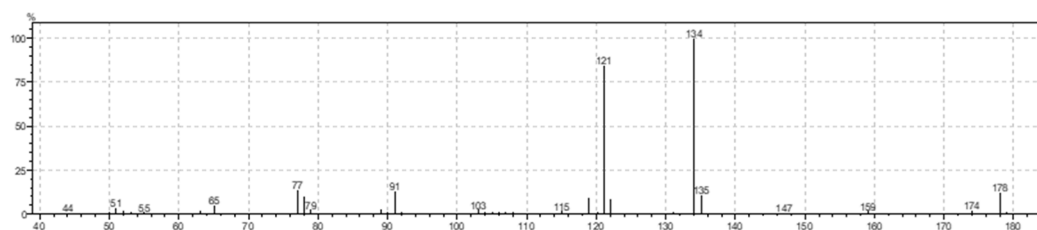
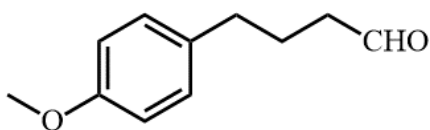
Produto 13c



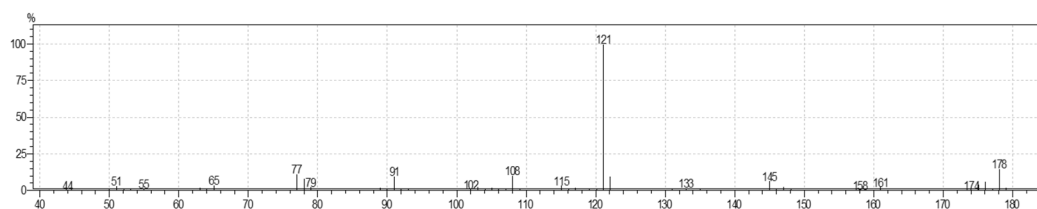
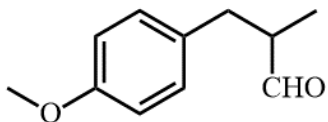
Produto 16



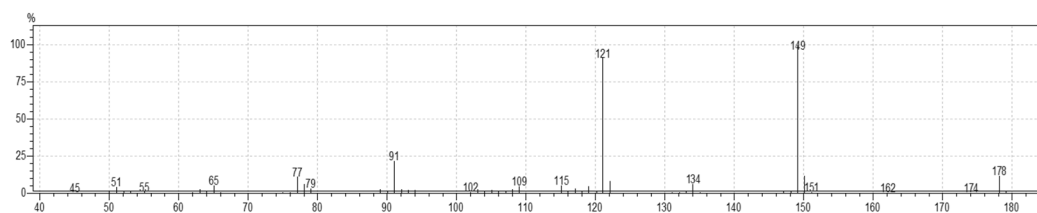
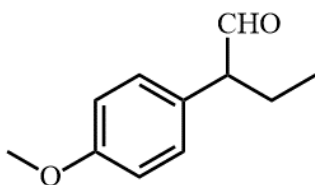
Produto 17



Produto 18



Produto 19

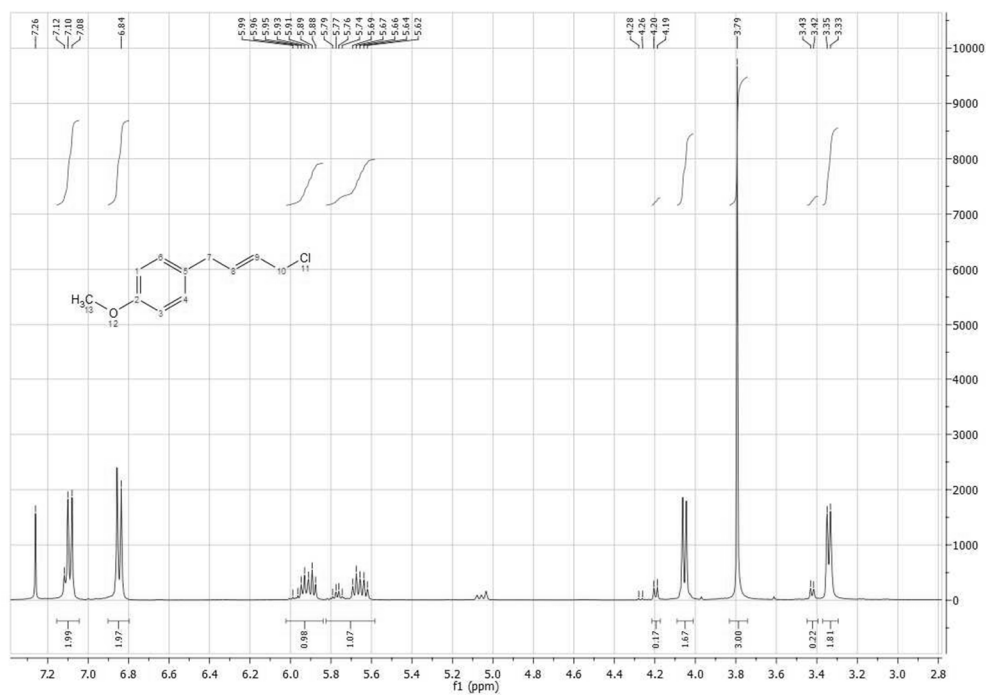


APÊNDICE II – Espectros de RMN dos Produtos

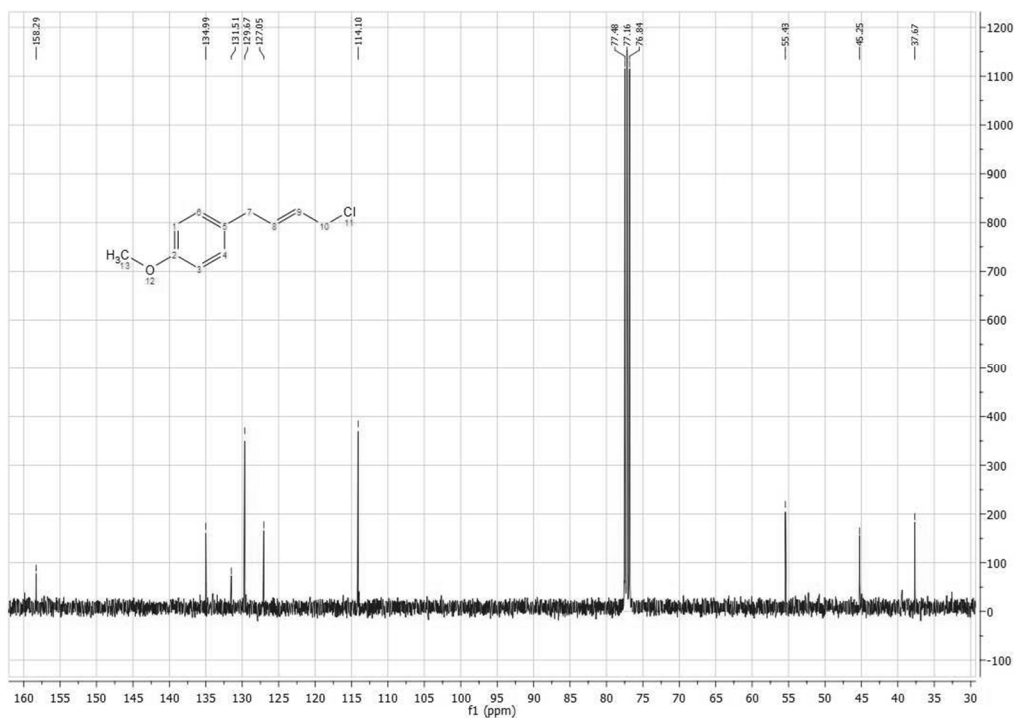
Experimentos realizados em CDCl_3 , a 25°C , em um equipamento de 400 MHz.

10a

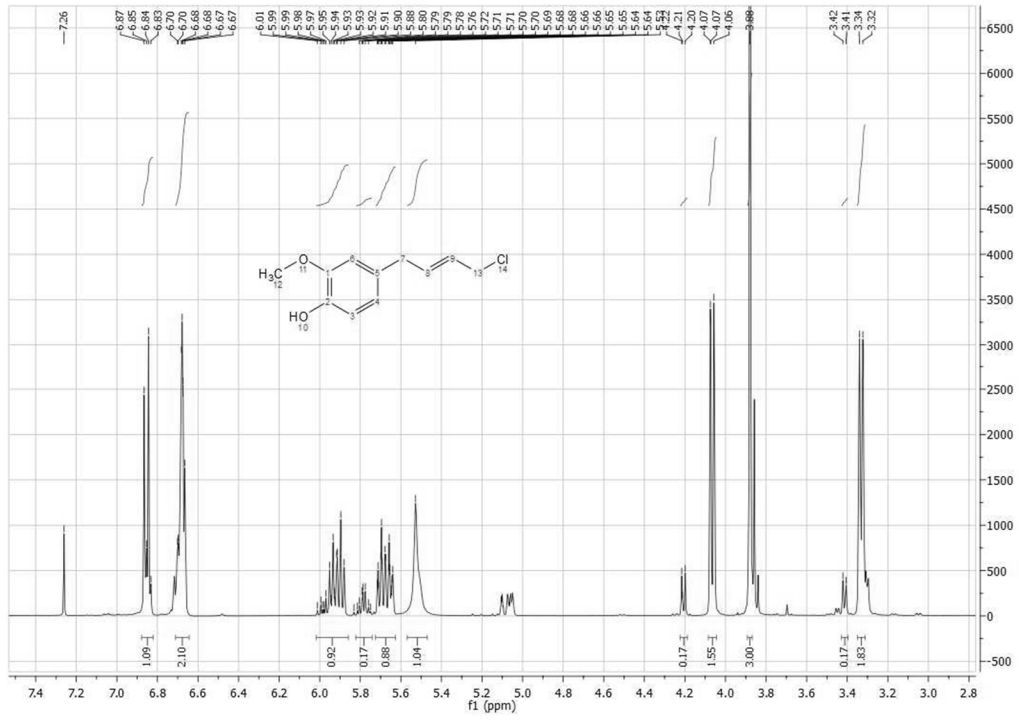
^1H



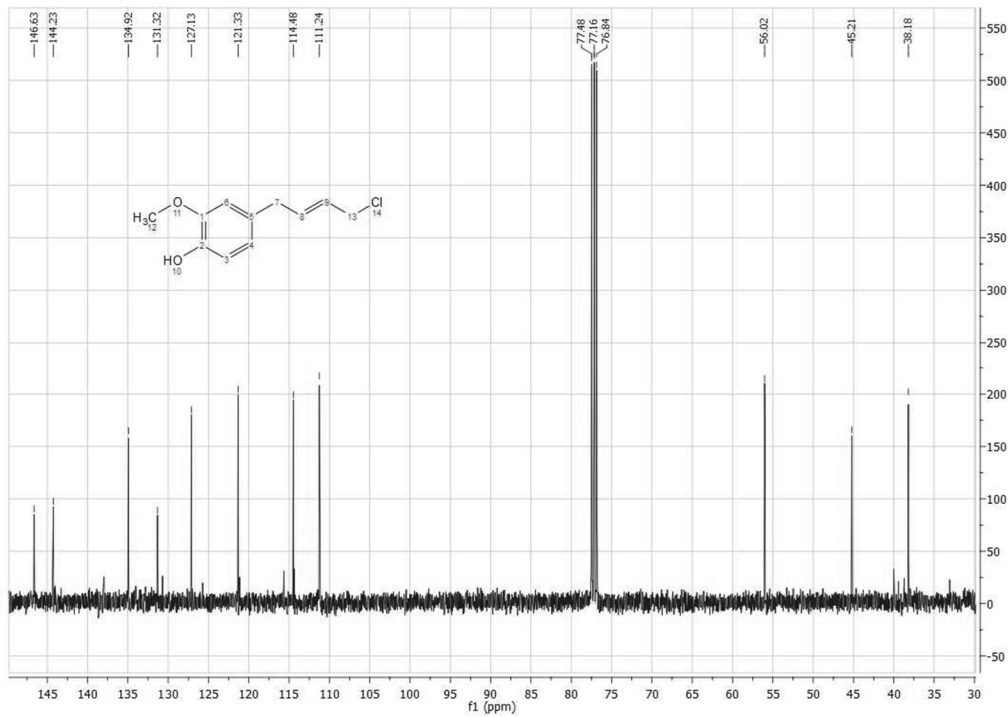
^{13}C



10b
¹H

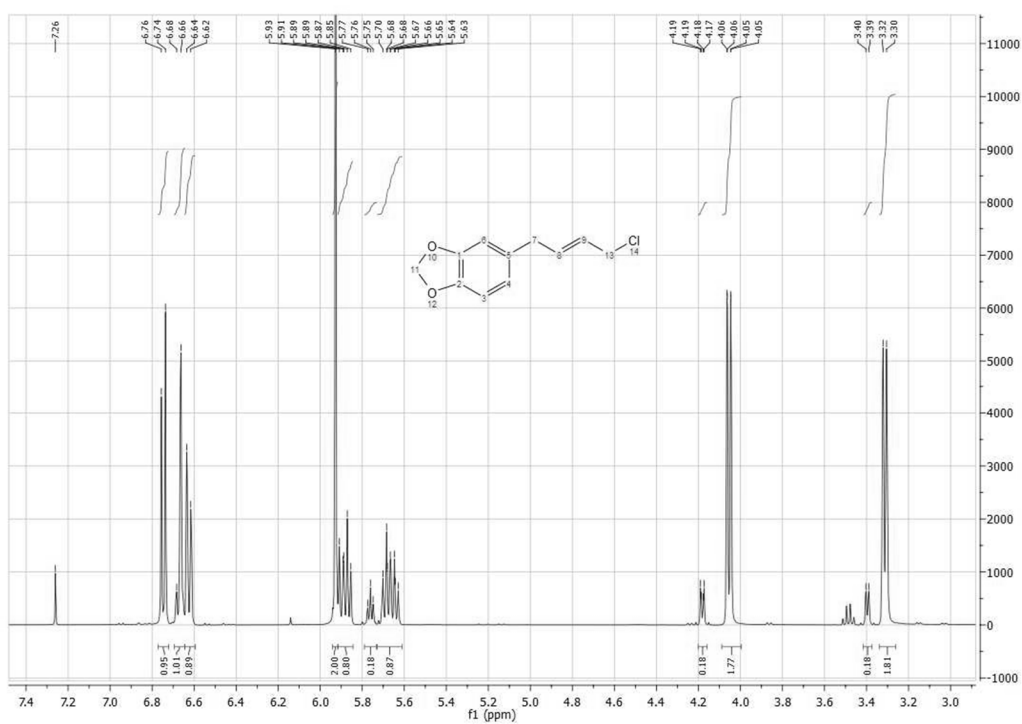


¹³C

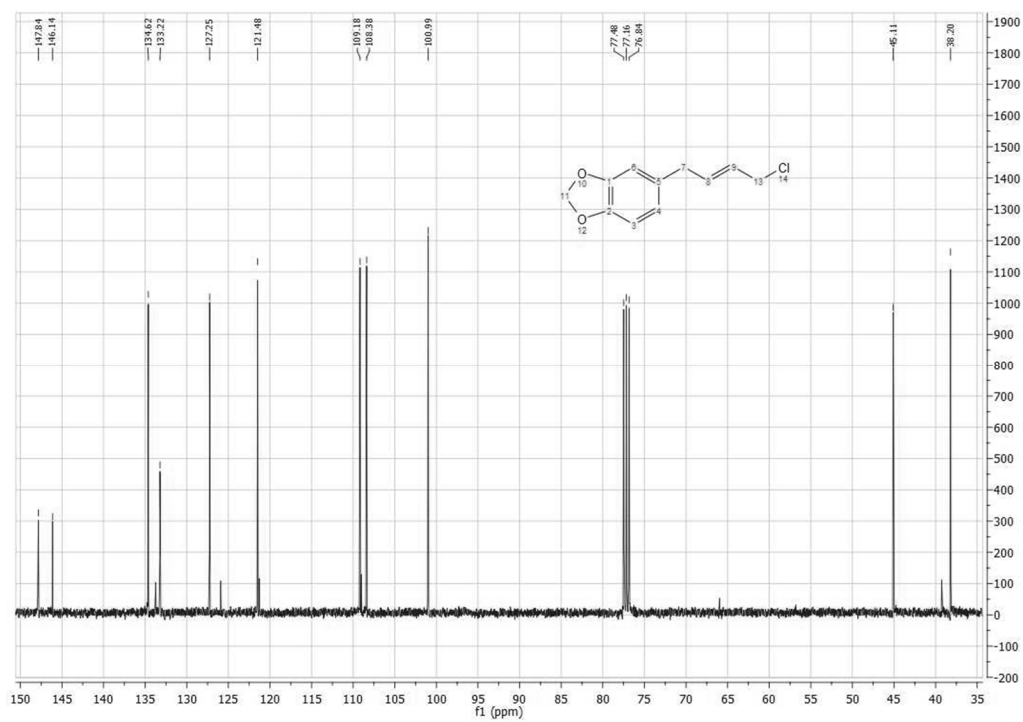


10c

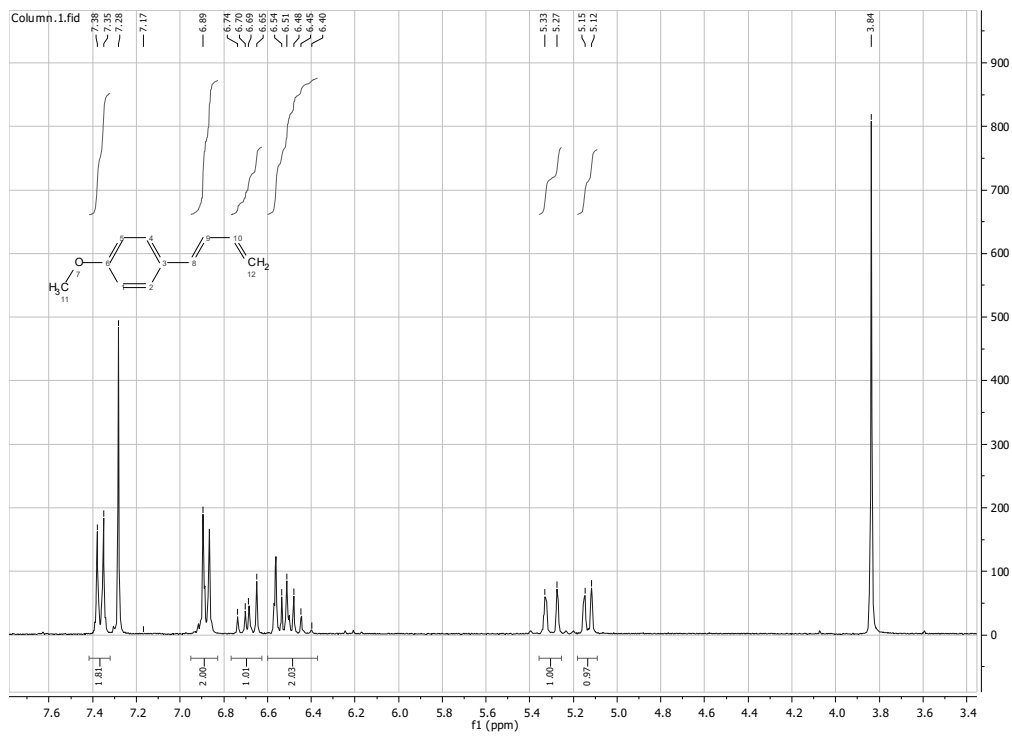
^1H



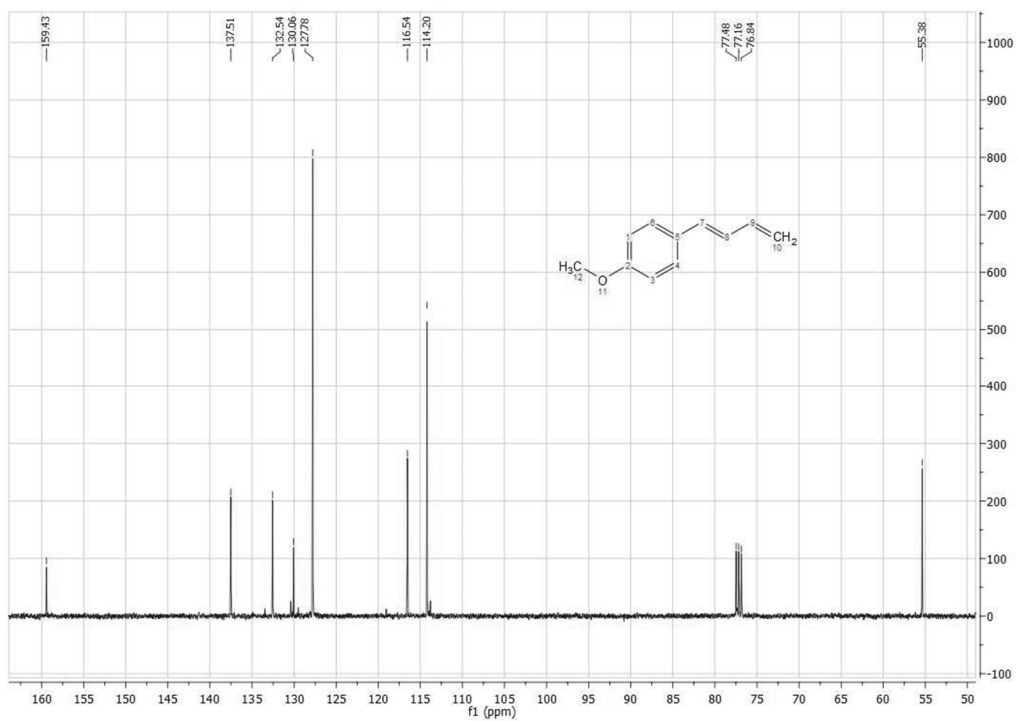
^{13}C



11a
¹H

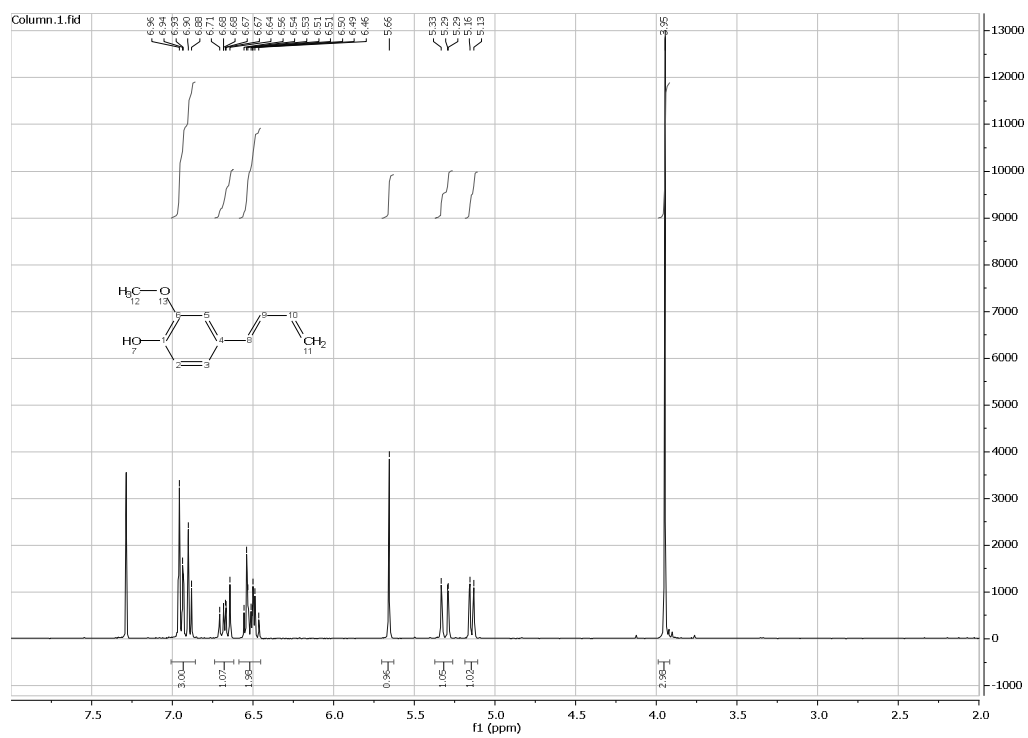


¹³C

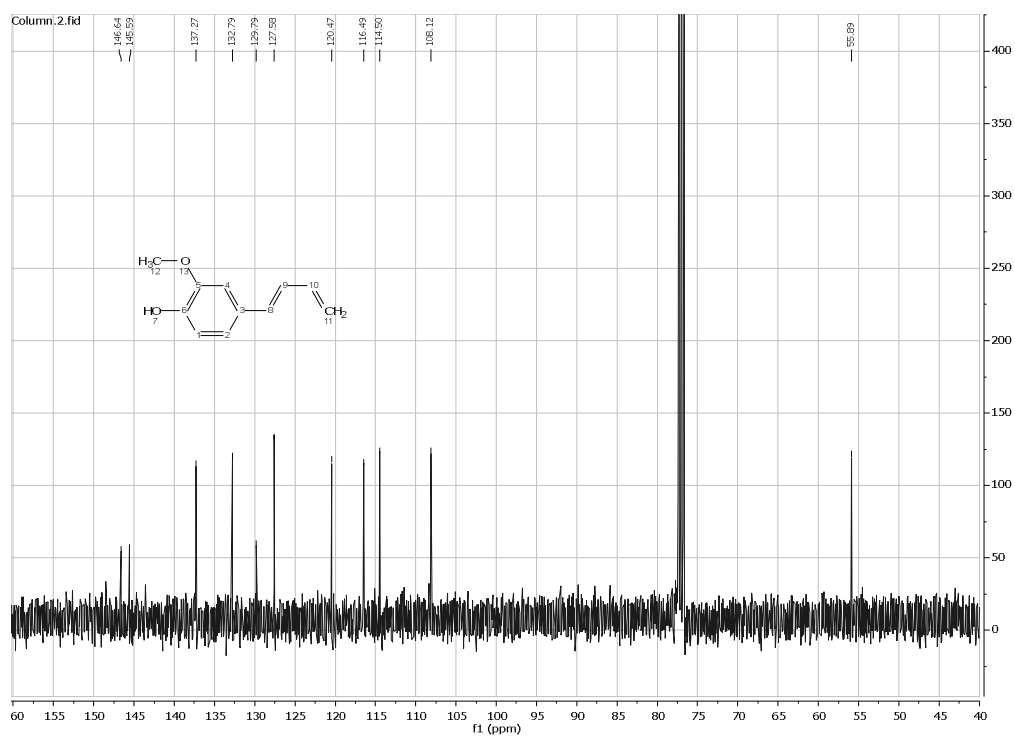


11b

^1H

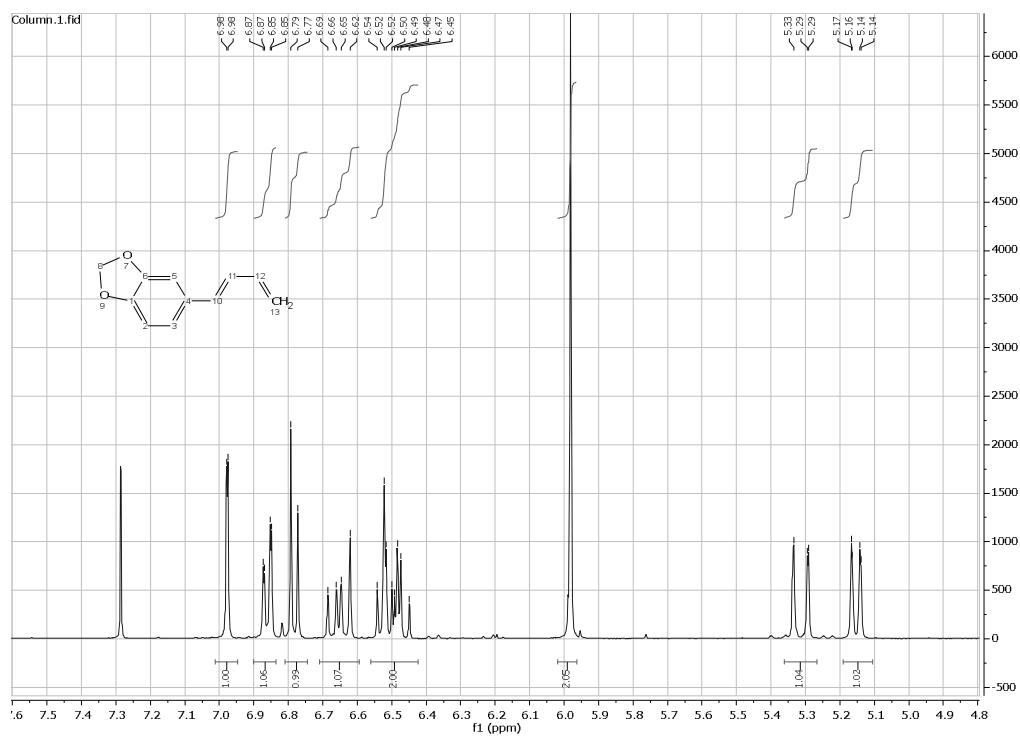


^{13}C

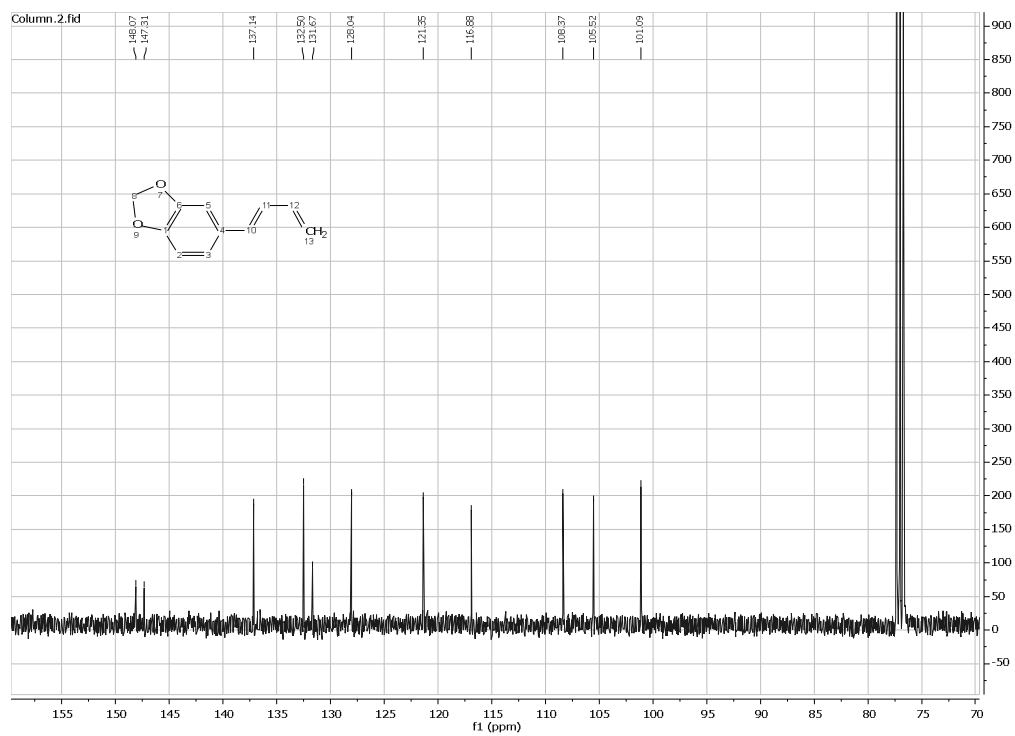


11c

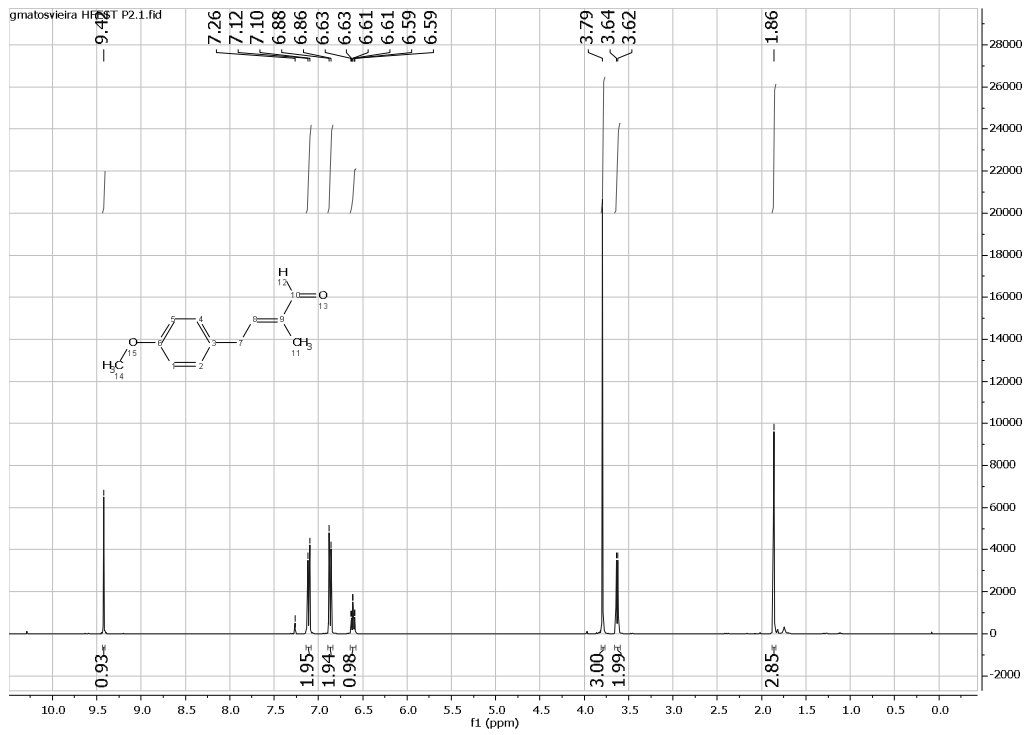
¹H



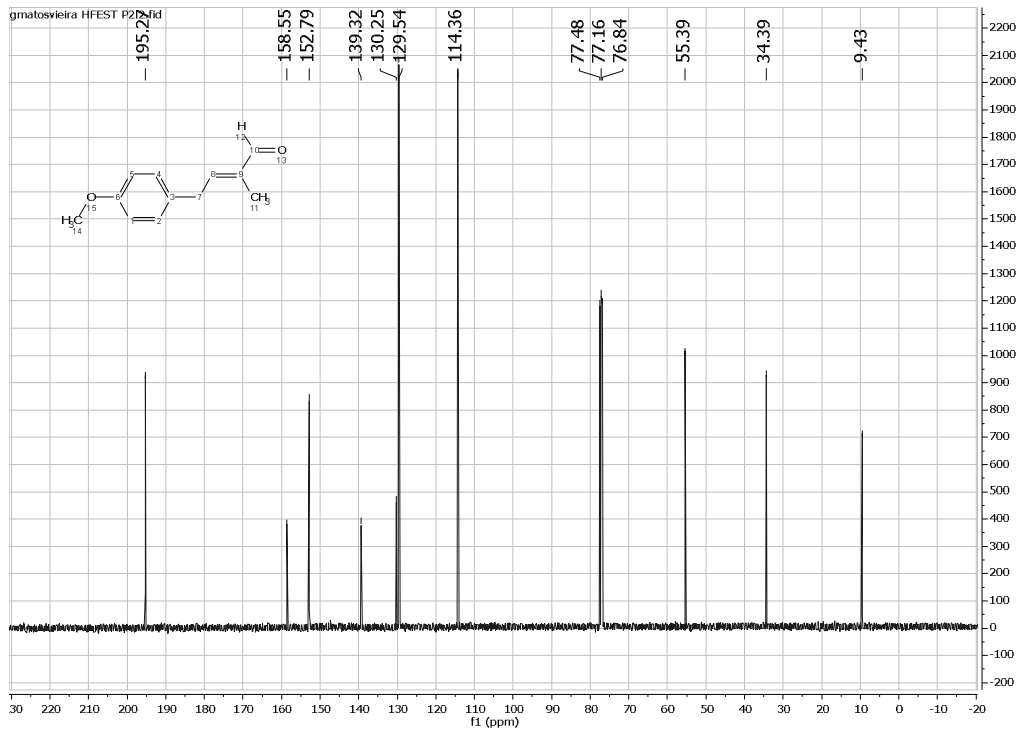
¹³C



12a
¹H

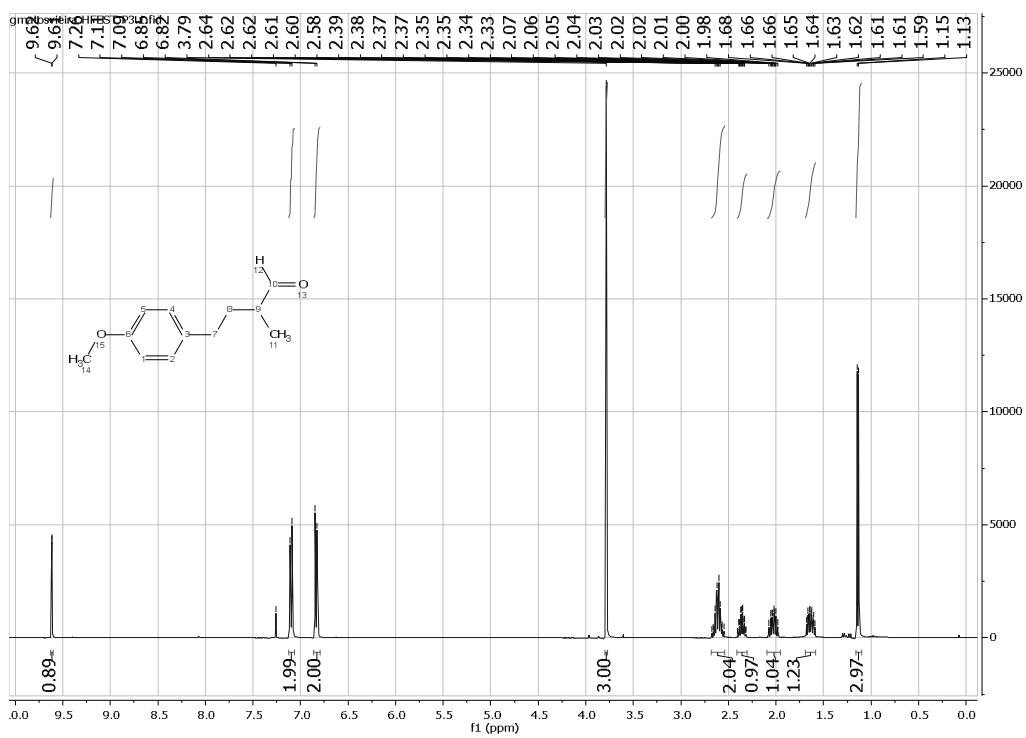


13C

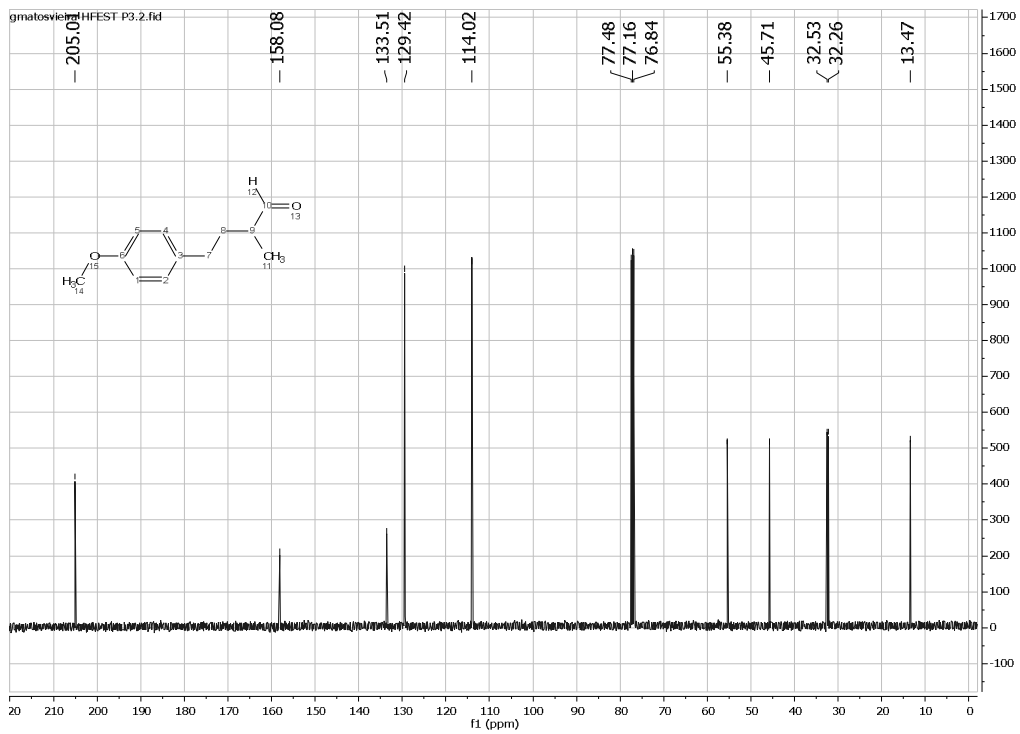


13a

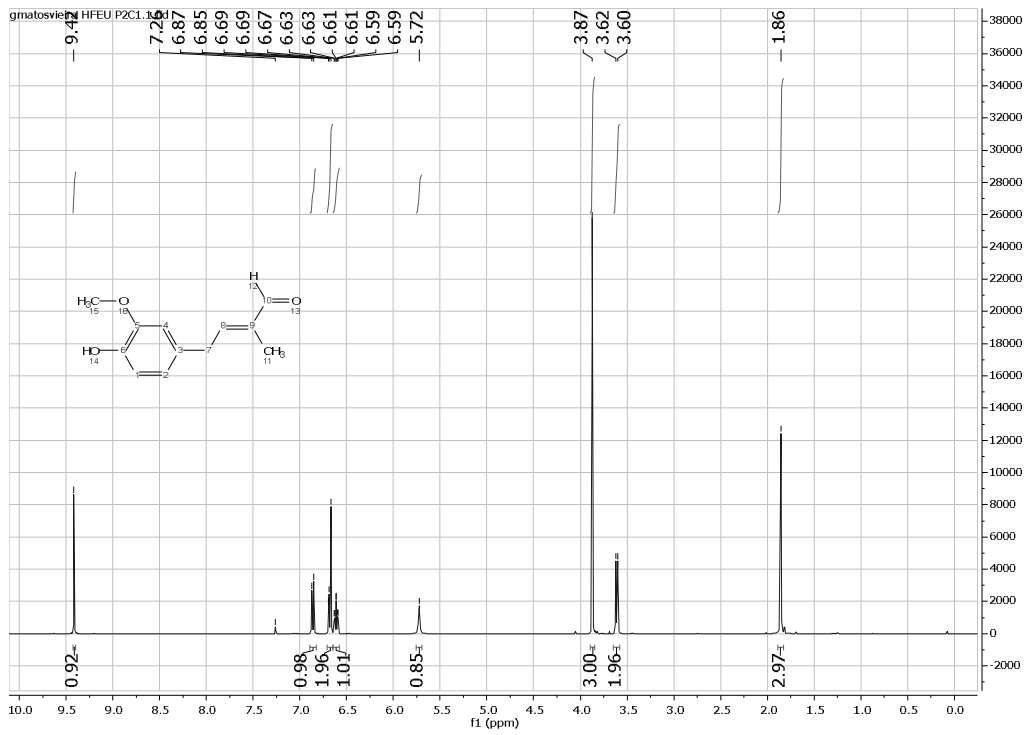
¹H



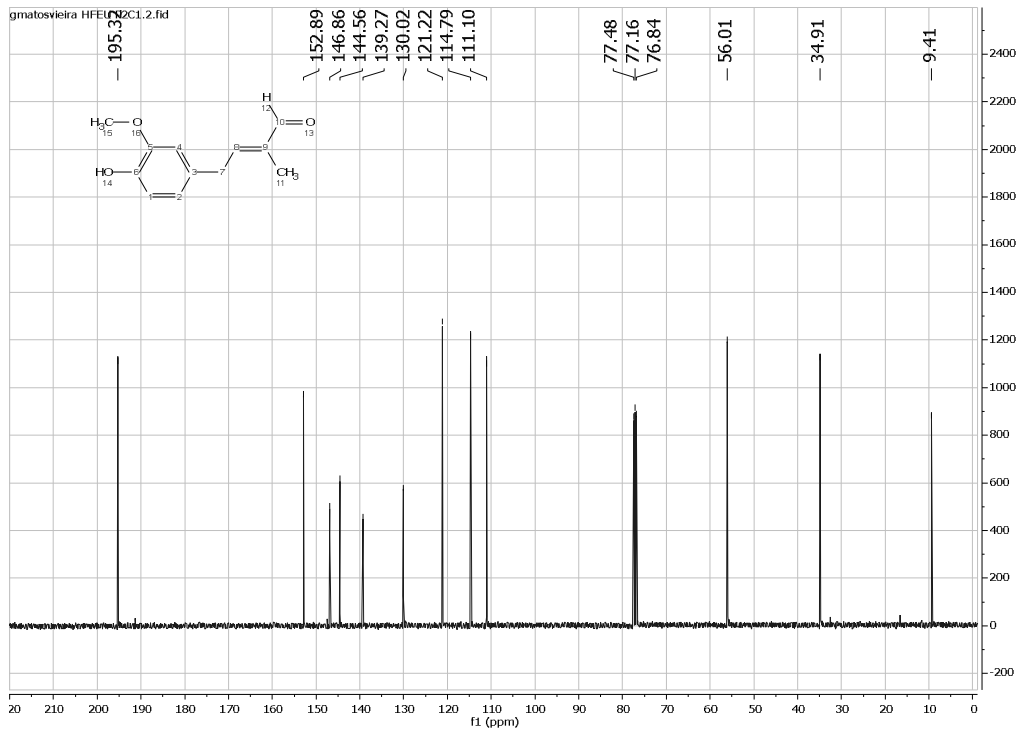
¹³C



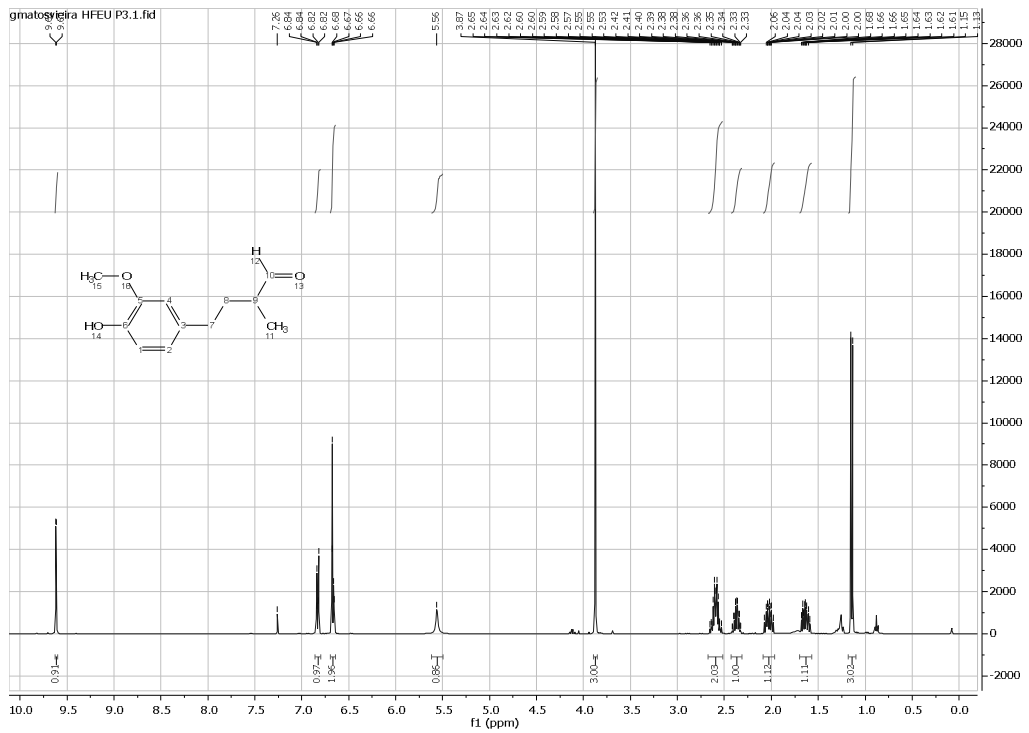
12b
¹H



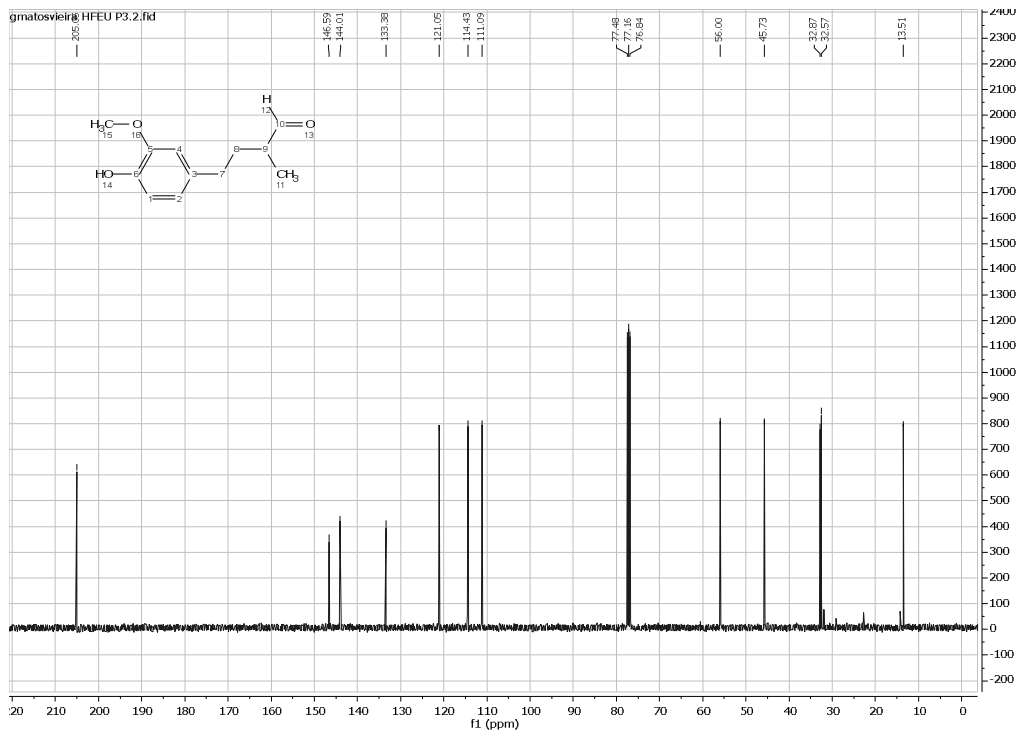
13C



13b
¹H

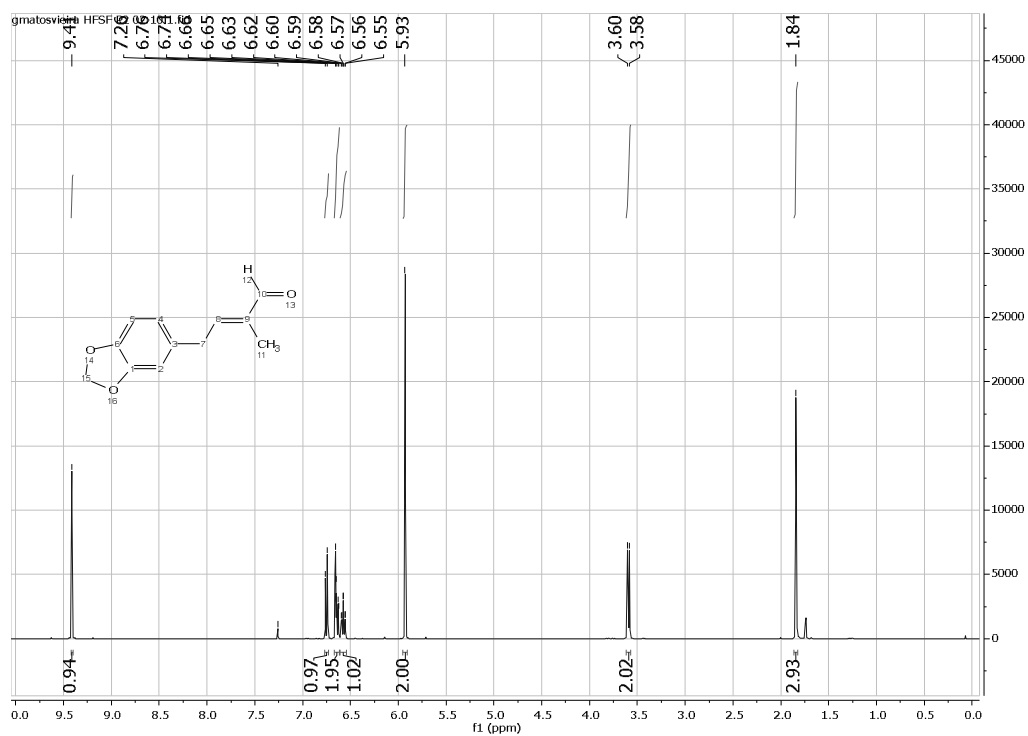


13C

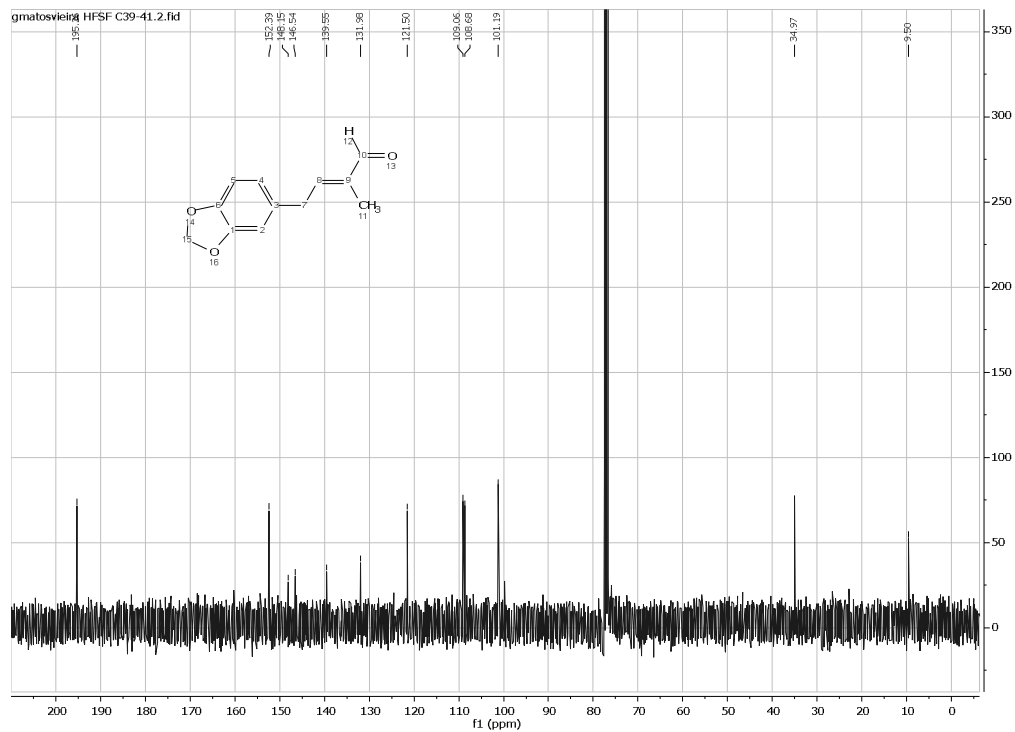


12c

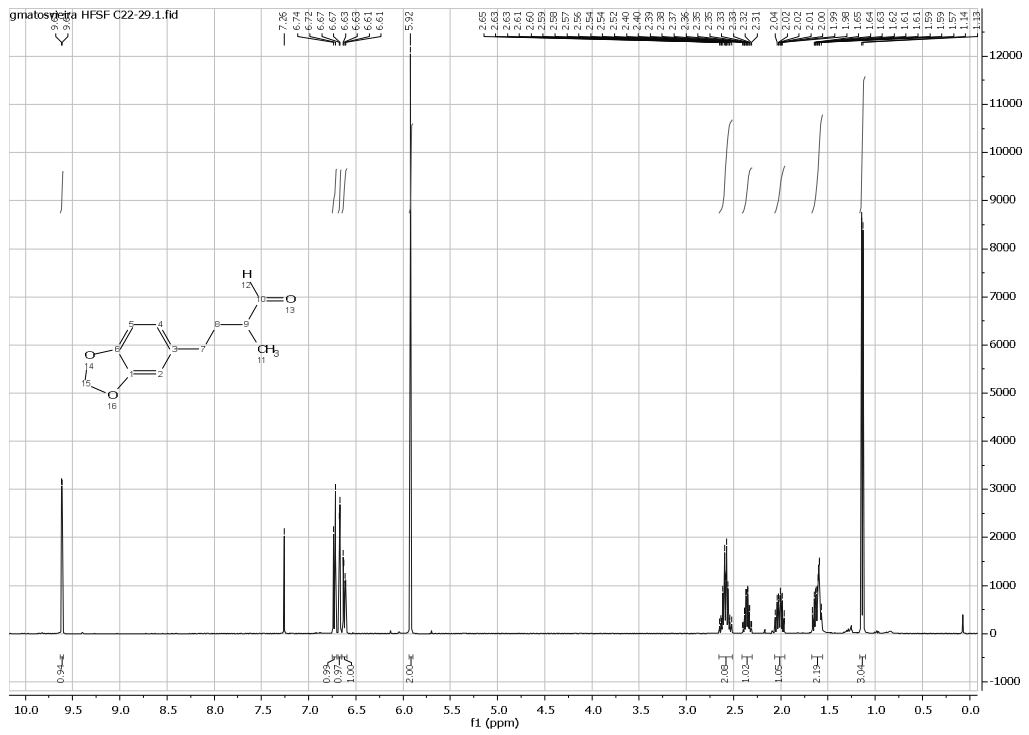
¹H



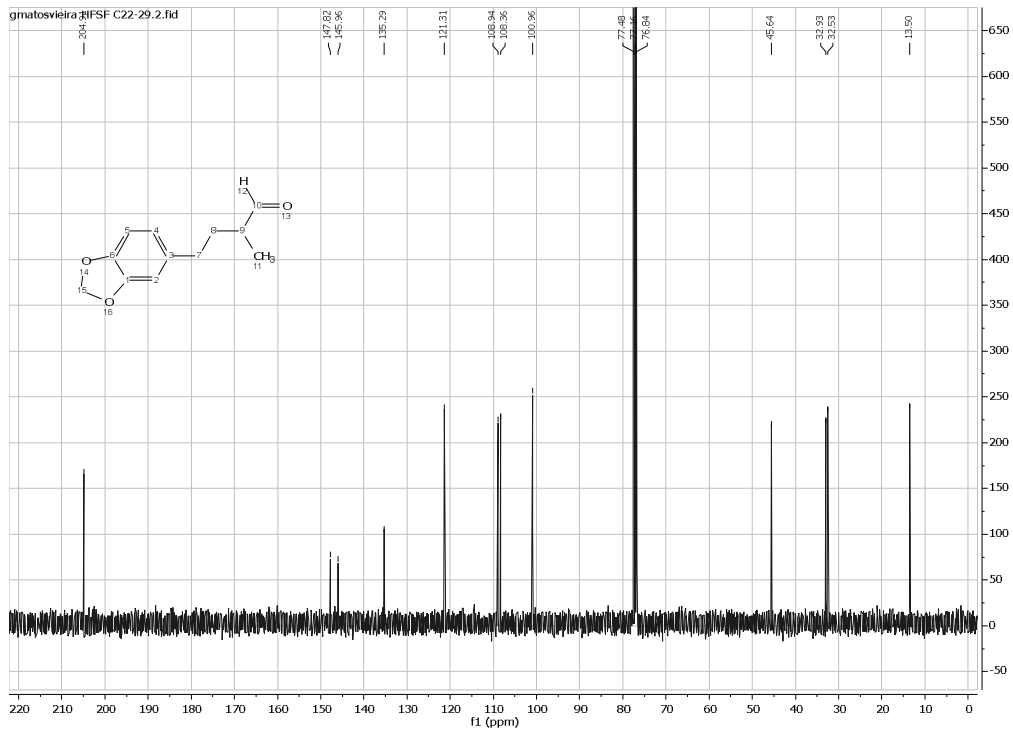
¹³C



13c
1H

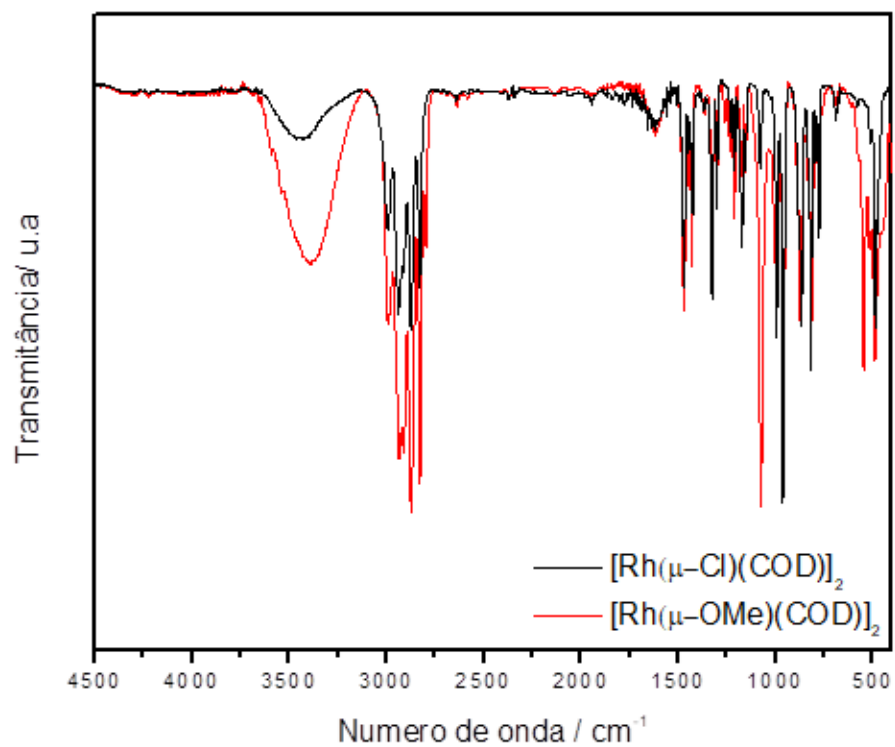


13C

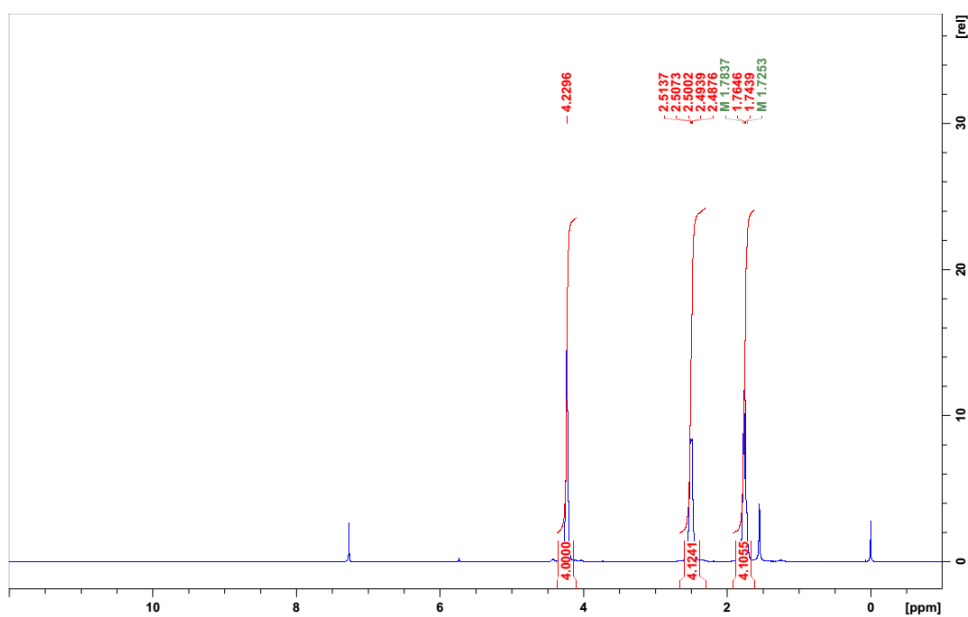


APÊNDICE III – Espectros de RMN e IV dos Complexos de Ródio

a) Espectros na região do Infravermelho

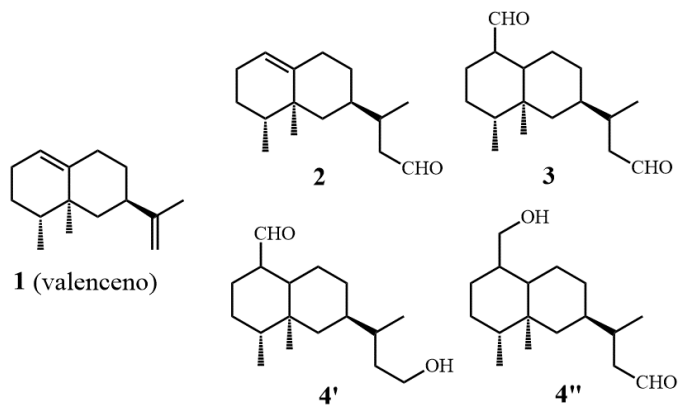


b) Espectro de ¹H RMN do $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$

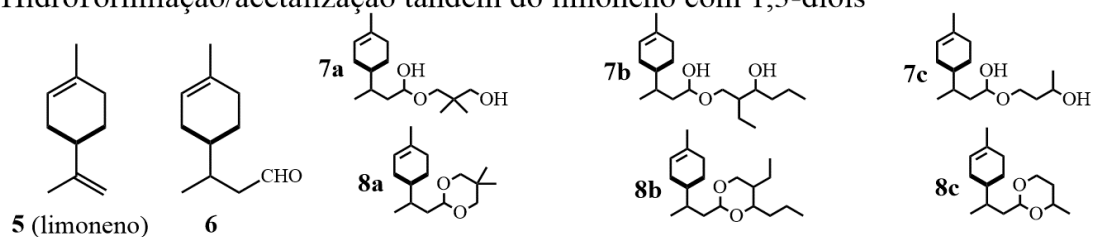


APÊNDICE IV – Estruturas dos Produtos Obtidos

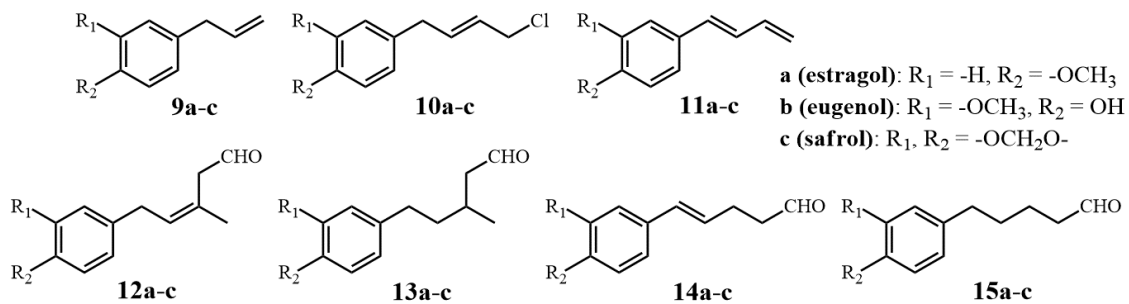
Hidroformilação do valenceno



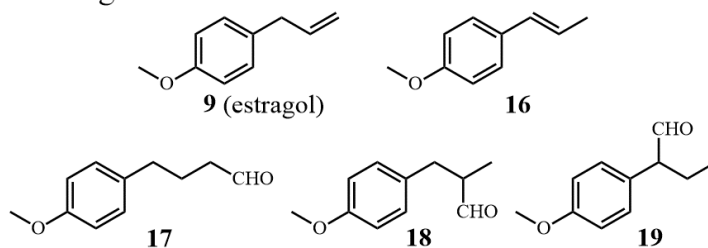
Hidroformilação/acetalização tandem do limoneno com 1,3-dióis



Metátese cruzada/dehidrocloração/hidroformilação de propenil aromáticos

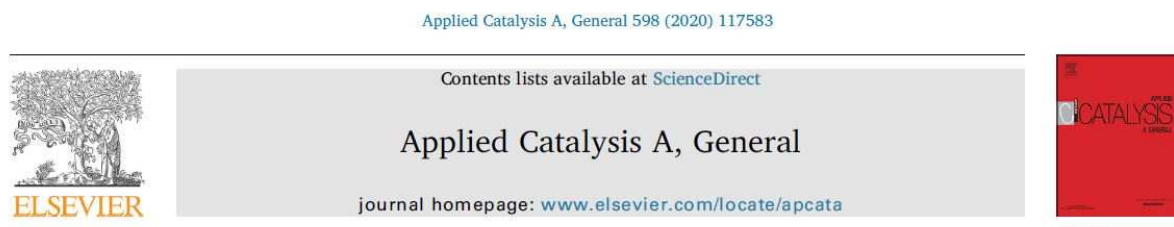


Hidroformilação do estragol



APÊNDICE V – Publicações

i. Artigo publicado em periódico



Tandem hydroformylation/isomerization/hydrogenation of bio-derived 1-arylbutadienes for the regioselective synthesis of branched aldehydes



Gabriel M. Vieira^a, Artur V. Granato^a, Elena V. Gusevskaya^a, Eduardo N. dos Santos^{a,*}, Pierre H. Dixneuf^b, Cédric Fischmeister^b, Christian Bruneau^{b,*}

^a Departamento de Química – ICEX, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^b Univ Rennes, CNRS, ISCR (Institut des Sciences Chimiques de Rennes) - UMR6226, 35000 Rennes, France

ii. Resumos publicados em anais de Congressos

- VIEIRA, G. M.; dos SANTOS, E. N.; GUSEVSKAYA, E. V.; MANOURY, E.; CHEN, S.; GAYET, F.; POLI, R. Aqueous biphasic hydroformylation of estragole using a core cross-linked micelle nanoreactor. 6^o Simposio Latinoamericano de Química de Coordinación y Organometálica, 2017, Puerto Iguazú, Misiones, Argentina.
- VIEIRA, G. M.; de PAULO, R. S.; dos SANTOS, E. N.; GUSEVSKAYA, E. V. Novel fragrance aldehydes via hydroformylation of the bio renewable valencene. 41^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2018, Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil. (Selecionado para Sessão Coordenada)
- VIEIRA, G. M.; MONTEIRO, A. C.; GUSEVSKAYA, E. V.; dos SANTOS, E. N. Direct conversion of bio renewable limonene into a fragrance acetal via tandem hydroformylation/acetalization. 14th European Congress on Catalysis, 2019, Aachen, Alemanha.

iii. Manuscrito em preparação

Hydroformylation of estragole using a rhodium functionalized core-cross-linked micelle polymer nanoobject

Gabriel M. Vieira^a, Eduardo N. dos Santos^{a*}, Elena V. Gusevskaya^a, Eric Manoury^b, Si Chen^b, Florence Gayet^b, Rinaldo Poli^b

^a Chemistry Department-ICEX, Federal University of Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Laboratoire de Chimie de Coordination, CNRS, UPS, INPT, 205 route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex 4, France

* Corresponding author. Tel.: +553134095743; fax: +553134095700

E-mail address: nicolau@ufmg.br (E.N. dos Santos)

Abstract

Catalyst recovery is one of the most important issues to be addressed for an efficient industrial application of rhodium catalyzed hydroformylation, due to the high price of the metal. Aqueous biphasic approaches provide a way of recovering the catalyst, while avoiding thermal loss. Rhodium catalyzed aqueous biphasic hydroformylation of estragole was studied using a phosphorus functionalized core-cross-linked micelle polymer as nanoreactor (Rh/TPP@CCM). The aldehydes were obtained as major products (up to 98% yield), with a linear to branched ratio of 3,67. The catalyst was subsequently recycled four times, with no loss in chemoselectivity. This new approach presents an alternative to traditional aqueous biphasic systems that usually show major mass transport limitations.

Keywords: hydroformylation, propenylaromatic, aldehyde, rhodium catalyst, biphasic system, polymer, nanoreactor

1. Introduction

Naturally occurring 2-propenylaromatics represent an important class of compounds with a variety of applications as synthetic precursors in fine chemical industry^[1]. The hydroformylation of these compounds results in aldehydes with high added values and relevant biological and fragrant properties^[2]. It is a clean and efficient way of obtaining these compounds, with minimal production of rejects.

In rhodium catalyzed hydroformylation, 2-propenylaromatics can be transformed in two isomeric aldehydes (branched and linear), depending on the position in which the formyl group is added to the double C-C terminal bond. Other concurrent reactions can also occur, such as isomerization or hydrogenation, but the products are of less value than the aldehydes.

Hydroformylation is normally a homogeneous process, usually catalysed by a phosphine promoted rhodium complex^[3]. Although the reaction can be performed using cheaper metals, such as cobalt and ruthenium, rhodium is the metal of excellence due to the milder conditions of operation and the less occurrence of undesired reactions^[4]. However, the catalyst loss during product separation represents a major issue that can compromise the industrial application of the process^[5].

Aqueous biphasic hydroformylation is a powerful tool to avoid catalyst degradation. The rhodium complex is anchored in a water soluble material containing a phosphine site, while the substrate is dissolved in an organic phase. At the end of the reaction, the catalyst can be recovered by decantation, with no thermal loss^[6]. Despite the advantages of this methodology, the development of an efficient biphasic system that improves or at least retains the activity of the homogeneous counterpart is very challenging. For instance, substrate mass transfer can be a problem, since the substrate must be sufficiently soluble in the aqueous phase in order to the catalyst reach it^[7].

Several groups have shown interest in aqueous biphasic hydroformylation and each new methodology reported introduces different ways of dealing with the mass transfer problem^[4; 8-10]. Baricelli et al (2015) reported the hydroformylation of 2-propenylaromatics using sulphonated phosphines as ligands. In order to overcome mass transport between phases, they employed cationic surfactants. The aldehyde chemoselectivity in the hydroformylation of estragole was 89%^[11].

The use of additives to improve mass transfer introduces a new problem due to the formation of stable emulsions that prevents an efficient phase separation^[12]. In order to avoid this issue, a different approach consists in reproducing a homogeneous environment from a biphasic system. An interesting methodology employs thermomorphic components in the

biphasic system. The two phases, originally immiscible at room temperature, become completely miscible at the reaction temperature and the system turns into a homogeneous phase^[13]. Gaide et al (2016) employed a system composed by water and 1-butanol, which are immiscible at room temperature, but become completely miscible in temperatures above 106 °C. They reported the efficiency of the system in the hydroformylation of long chain esters insoluble in water, such as methyl 10-undecenoate. The aldehyde chemoselectivity was 81%, with three efficient recycles of the catalyst^[14]. Despite the efficiency of this approach, finding an optimal pair of temperature-dependent miscible solvents and a proper substrate can be very difficult. In addition, the required higher temperatures can result in an extensive catalyst leaching and lower chemoselectivities.

In recent years, Poli et al (2014) have shown interest in a new methodology in which polymeric micelle nanoreactors are used in rhodium catalyzed biphasic hydroformylation. In this approach, a water-borne phosphine functionalized core-cross-linked micelle (TPP@CCM), consisting of a hydrophobic core and a hydrophilic shell, is employed as support to the rhodium catalyst. While dispersed in the aqueous phase, the polymer is swelled by an organic solvent and the rhodium catalyst is anchored in the phosphorus sites present in the hydrophobic core. During the reaction, the substrate goes from an outer organic phase into the micelle, where the hydroformylation occurs in an essentially organic environment, and the products return to the outer organic phase. At the end of the reaction, the phase separation occurs, with up to 98% of the products present in the organic phase (the remaining 2% is retained inside the micelle). This methodology showed a high efficiency in the hydroformylation of very low water soluble substrates, such as 1-octene, which normally does not react well in aqueous biphasic hydroformylation due to major mass-transfer problems^[15].

In this article, we report the hydroformylation of the naturally occurring 2-propenylaromatic compound estragole, employing the TPP@CCM system in an aqueous biphasic approach. The products are aldehydes with important application in the fragrance industry. The system showed a higher efficiency when compared to other aqueous biphasic methodologies employed to the same reaction previously reported in literature. The high aldehyde chemoselectivity (up to 95%) was maintained after four recycles of the catalyst.

2. Experimental

Estragole (Sigma-Aldrich, 97%) was treated with 2,5% wt. Magnesol[®] and 1,5% wt. celite[®] and distilled under argon. Toluene (Sigma-Aldrich, 99,8%, anhydrous) was passed in a silica column and maintained under argon atmosphere. [Rh(cod)(OMe)]₂ (cod = 1,5-cyclooctadiene) was synthesized according to the procedure described in Uson et al. (1985)^[16]. The preparation of the phosphorus functionalized polymeric nano object was previously reported by our group^[15].

During catalyst preparation and catalytic runs, all reagents were manipulated under argon atmosphere. A dried mass of 0,2049 g of the polymer (P amount of aprox. 50 μ mol) was placed in a schlenk glass and dispersed in 20 mL of deaerated and deionized water under constant temperature (80 °C) and stirring for 1 h. Subsequently, 20 mL of a toluene solution containing 5 μ mol of [Rh(cod)(OMe)]₂ were transferred to the schlenk and the mixture was placed under constant stirring for 1 h. The two-phase system was then transferred to a stainless steel Parr reactor equipped with a transducer for gas uptake and a substrate reservoir. 20 mmol of estragole were added to the substrate reservoir and the reactor was then pressurized with 40 atm of syngas (1 CO:1 H₂). For catalyst activation, the reactor was placed under constant temperature (80 °C) and stirring for 1 h. After that, the substrate reservoir was opened, the substrate was added to the catalyst medium, and the gas uptake measure started.

The reaction progress was evaluated by the gas uptake curve. Once the internal pressure of the reactor stabilized, the heating and stirring were removed and the reactor was kept still for 36 h. In order to improve phase separation, after this resting period, the reactor was heated to 80 °C for 1 h. Then, the organic phase was collected, drop by drop, through the reactor sampler. Conversion and selectivity of the reaction were evaluated by gas chromatography analysis, using a GC - Shimadzu 2010 equipment using a Rtx[®]-5MS capillary column and a FID detector. The identity of the products was confirmed by a GC-MS Shimadzu QP2010-Plus instrument (70 eV).

For the recycling tests, the reactor was depressurized to a slightly supra-atmospheric pressure and then purged with argon. 20 mL of toluene were subsequently added and to the reactor and another batch of 20 mmol of estragole were added to the substrate reservoir. The same procedures of catalyst activation, gas uptake and phase separation were applied in every recycle.

Compound 2 (EI, 70 eV): m/z (%) [characteristic fragment]: 148 (100) [M⁺], 147, (53) [M⁺ - ·H], 133 (24) [M⁺ - ·CH₃], 121 (17), 117 (30) [M⁺ - ·OCH₃], 105 (20), 91 (16) [tropylium], 79 (13), 77 (20) [C₆H₅⁺], 65 (4), 51 (7), 44 (1) [McLafferty cleavage].

Compound 3 (EI, 70 eV): m/z (%) [characteristic fragment]: 178 (11) [M+], 135 (10) [M+ - ·CH₂CHO], 134 (100) [M+ - CH₃CHO], 121 (86) [M+ - ·CH₂CH₂CHO], 91 (16) [tropylium], 77 (16) [C₆H₅+], 65 (5), 51 (4), 44 (3) [McLafferty cleavage].

Compound 4 (EI, 70 eV): m/z (%) [characteristic fragment]: 178 (14) [M+], 121 (100) [M+ - ·CH(CH₃)CHO], 108 (10), 91 (9) [tropylium], 77 (10) [C₆H₅+], 65 (3), 51 (2), 44 (1) [McLafferty cleavage].

Compound 5 (EI, 70 eV): m/z (%) [characteristic fragment]: 178 (9) [M+], 149 (94) [M+ - ·CH₂CH₃], 134 (6), 121 (100), 115 (6), 109 (4), 91 (31) [tropylium], 79 (6), 77 (17) [C₆H₅+], 65 (9), 63 (5), 51 (7), 44 (1) [McLafferty cleavage].

3. Results and Discussion

Under hydroformylation conditions, estragole (1) can be isomerized to anethol (2) and both the substrate and its isomer can be hydroformylated, resulting in the c (3), b (4) or a (5) aldehydes (Fig. 1).

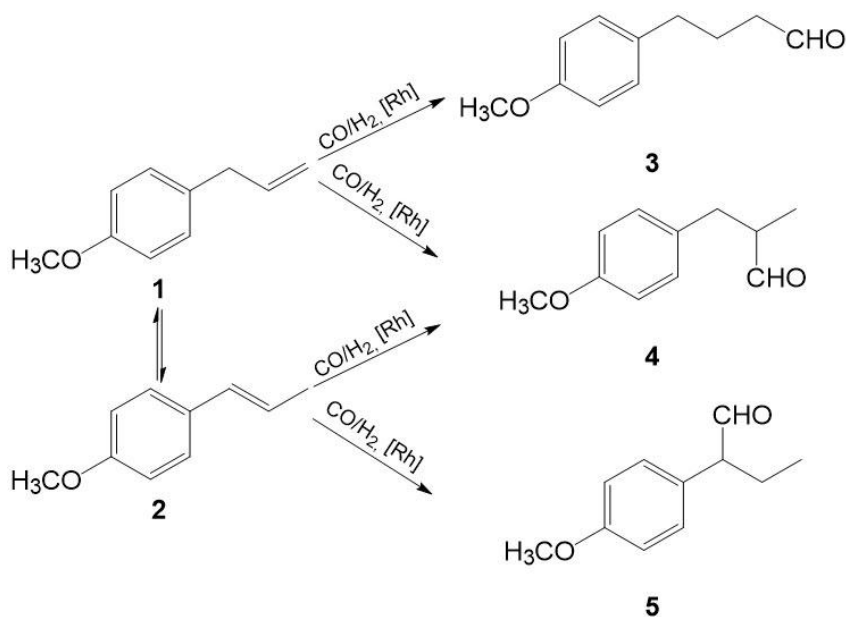


Fig. 1 - Hydroformylation of estragole and anethol.

The Rh/TPP@CCM system was employed in the hydroformylation of estragole and the results are shown in Table 1. The catalytic efficiency of the biphasic system can be compared with its homogeneous counterpart, containing a triphenylphosphine modified rhodium catalyst. Fig. 2 shows the gas uptake curves of the biphasic and homogeneous tests.

Table 1 - Hydroformylation of estragole using Rh/TPP@CCM and comparison with the homogeneous system^a

Test	t (min) ^d	%C	Products Distribution			l/b ^e
			2	3	4	
1 ^b	220	94	2	77	21	3,67
2 ^c	120	100	0	68	32	2,13

^a Conditions: estragole (20 mmol), [Rh(cod)(OMe)₂] (5 mmol), toluene (20 mL), 80 °C, 40 atm (1 CO: 1 H₂), P/Rh = 5. ^b 0.2049 g of polymer (eq. 0.05 mmol of P), water (20 mL). ^c PPh₃. ^d Time needed for stabilization of the gas uptake curve. ^e Molar ratio between 3 and 4.

In the biphasic system (table 1, test 1), the reaction ended after 220 min, with 94% conversion and an aldehyde selectivity of 98%. The remaining of the substrate consumed formed the isomer anethol (2). The small amount of isomer observed indicated a good stability of the rhodium complex promoted by the nano object. No formation of the □ aldehyde (5) was observed. Compared with the homogeneous system (table 1, test 2), the Rh/TPP@CCM system showed lower activity, which is expected due to the greater steric hindrance caused by the polymeric backbone of the micelle. In contrast, the biphasic system resulted in a higher regioselectivity toward the linear aldehyde, with a linear to branched ratio of 3.67.

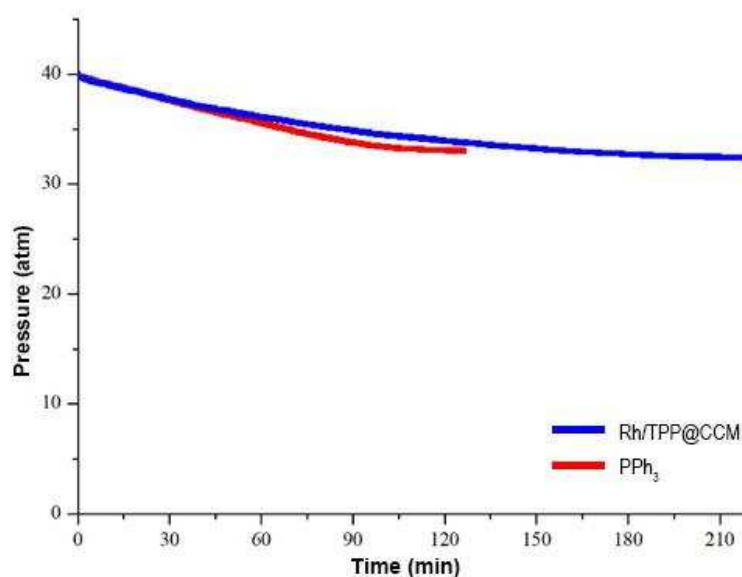


Fig. 2 - Gas uptake curves for the aqueous biphasic hydroformylation of estragole using Rh/TPP@CCM and for the homogeneous hydroformylation using PPh₃.

Once the catalytic efficiency of the Rh/TPP@CCM in the hydroformylation of estragole was confirmed, the catalyst recycling was evaluated (table 2). The catalyst was recycled four times. The gas uptake curves are shown in Fig. 3.

Table 2 - Recycling of the Rh/TPP@CCM in the aqueous biphasic hydroformylation of estragole^a

Test	t (min) ^b	%C	Products distribution				l/b ^c
			2	3	4	5	
1	220	94	2	77	21	0	3.67
1 st Rec	420	95	2	74	24	0	3.08
2 nd Rec	480	91	3	76	21	0	3.62
3 rd Rec	500	97	3	62	35	0	1.77
4 th Rec	650	97	2	62	36	0	1.72

^a Conditions: estragole (20 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ (5 mmol), 0.2049 g of polymer (eq. 0.05 mmol of P), toluene (20 mL), water (20 mL), 80 °C, 40 atm (1 CO: 1 H₂), P/Rh = 5. ^b Time needed for stabilization of the gas uptake curve. ^c Molar ratio between 3 and 4.

After recycling the catalyst, the aldehyde chemoselectivity was maintained. However, after the 3rd recycle, there was a change in the regioselectivity of the reaction, and the linear to branched ratio dropped to 1.77 and 1.72 in the 3rd and 4th recycles, respectively. The recycling tests also show a drop in the activity of the system after each recycle, as indicated by the reaction time.

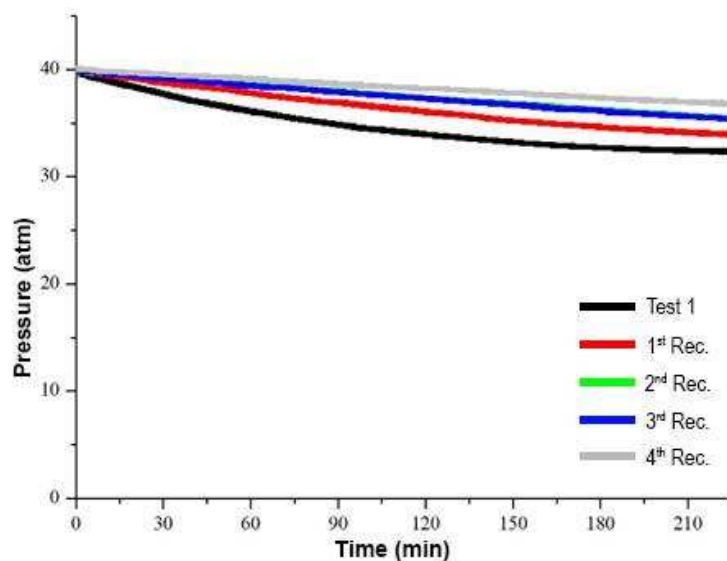


Fig. 3 - Gas uptake curves for the recycling tests of the Rh/TPP@CCM in the aqueous biphasic hydroformylation of estragole.

The drop in the catalytic activity during the recycles, although not unexpected, suggested a partial deactivation of the catalyst during phase separation, probably due to leaching to organic phase. On the other hand, the little isomerization indicates that the remaining coordinated rhodium still is in its stable form (not oxidized).

4. Conclusions

The hydroformylation of estragole was studied employing the Rh/TPP@CCM system in an aqueous biphasic approach. A methodology of preparation of the catalyst using the polymer in its solid dried state and a rhodium pre-catalyst was developed. The system showed high conversion and chemoselectivity toward the aldehydes when compared to the homogeneous (PPh_3) and traditional aqueous biphasic (TPPTS) systems. The linear to branched ratio was surprisingly high.

After an efficient first application of the catalytic system, the catalyst was recycled four times, with no chemoselectivity loss, which indicates that the system is efficient to keep the rhodium active species in its stable form. However, a constant drop in activity could be observed after each recycle. It is possible that the rhodium catalyst is leaching to the organic phase during phase separation, therefore further studies are necessary.

Acknowledgments

CAPES and FAPEMIG are thanked for financial support provided. CNPq is thanked for GMV scholarship.

References

- [1] Higman, C. S.; De Araujo, M. P.; Fogg, D. E. *Catal. Sci. & Technol.*, **2016**, *6*, 2077-2084.
- [2] Baricelli, P. J.; Melean, L. G.; Rodriguez, M.; dos Santos, M.; Escalante, E. *J. Chem. & Chem. Eng.*, **2013**, *7*, 299-305.
- [3] Van Leewen, P. W. N. M.; Claver, C. *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, Ed. Springer Netherlands, **2000**, 286 p.
- [4] Sharma, S. K.; Jasra, R. V. *Catal. Today*, **2015**, *247*, 70-81.
- [5] Li, C.; Wang, W.; Yan, L.; Ding, Y. *Front. Chem. Sci. & Eng.*, **2018**, *12*, 113-123.
- [6] De, C.; Saha, R.; Ghosh, S. K.; Ghosh, A.; Mukherjee, K.; Bhattacharyya, S. S.; Saha, B. *Res. Chem. Interm.*, **2013**, *39*, 3463-3474.
- [7] Chen, S.; Cardozo, A. F.; Julcour, C. Blanco, J. F.; Barthe, L.; Gayet, F.; Lansalot, M.; D'Agosto, F.; Delmas, H.; Manoury, E.; Poli, R. *Polymer*, **2015**, *72*, 327-335.
- [8] Karakhanov, E.A.; Maksimov, A.L. *Russ. J. Gen. Chem.*, **2009**, *79*, 1370-1383.
- [9] Warmeling, H.; Hafki, D.; von Söhnen, T.; Vorholt, A. *J. Chem. Eng. J.*, **2017**, *326*, 298-307.
- [10] Wang, X. *J. Flow Chem.*, **2015**, *5*, 125-132.
- [11] Baricelli, P. J.; Rodriguez, M.; Melean, L. G.; Alonso, M. M.; Borusiak, M.; Rosales, M.; Gonzalez, B.; de Oliveira, K. C. B.; Gusevskaya, E. V.; dos Santos, E. N. *Appl. Catal. A-General*, **2015**, *490*, 163-169.
- [12] Barros, H. J. V.; Hanson, B. E.; Gusevskaya, E. V.; dos Santos, E. N. *Appl. Catal. A-General*, **2004**, *278*, 57-63.
- [13] Behr, A.; Roll, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, *239*, 180-184.
- [14] Gaide, T.; Dreimann, J. M.; Behr, A.; Vorholt, A. *Angewandte Chemie Int. Ed.*, **2016**, *55*, 2924-2928
- [15] Zhang, X.; Cardozo, A. F.; Chen, S.; Zhang, W.; Julcour, C.; Lansalot, M.; Blanco, J. F.; Gayet, F.; Delmas, H.; Charleux, B.; Manoury, E.; D'Agosto, F.; Poli, R. *Chem. – A Euro. J.*, **2014**, *20*, 15505-15512

[16] Uson, R.; Oro, L. A.; Cabeza, J. A.; Bryndza, H. E.; Stepro, M. P. *Inorg. Synth.*, **1985**, *23*, 126-127