

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

Jesus Alberto Avendaño Villarreal

**Sistemas Catalíticos para a Metátese, Carbonilação e Hidrogenação de Substratos  
de Origem Natural**

Belo Horizonte  
2021

UFMG/ICEx/DQ. 1.451<sup>a</sup>

T. 660<sup>a</sup>

Jesus Alberto Avendaño Villarreal

**Sistemas Catalíticos para a Metátese, Carbonilação e Hidrogenação de  
Substratos de Origem Natural**

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: Prof. Eduardo Nicolau dos Santos

Belo Horizonte

2021

Ficha Catalográfica

A951s Avendaño Villarreal, Jesus Alberto  
2021        Sistemas catalíticos para a metátese, carbonilação  
T        e hidrogenação de substratos de origem natural  
[manuscrito] / Jesus Alberto Avendaño Villarreal. 2021.  
[xix], 209 f. : il.

Orientador: Eduardo Nicolau dos Santos.

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

Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica - Teses. 2. Olefinas - Teses. 3. Metátese (Química) - Teses. 4. Produtos naturais - Teses. 5. Hidrogenação - Teses. 6. Catalisadores de paládio - Teses. 7. Catalisadores de platina - Teses. 8. Catalisadores - Teses. 9. Rutênio - Teses. 10. Ródio - Teses. I. Santos, Eduardo Nicolau dos, Orientador. II. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



**"Sistemas Catalíticos para a Metátese, Carbonilação e Hidrogenação de Substratos de Origem Natural "**

**Jesus Alberto Avendaño Villarreal**

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Eduardo Nicolau dos Santos - Orientador  
UFMG

Prof. Ângelo de Fátima  
UFMG

Profa. Camila Grossi Vieira  
UFOP

Profa. Katia Bernardo Gusmão  
UFRGS

Prof. Ricardo Gomes da Rosa  
UFRGS

Belo Horizonte, 16 de julho de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Nicolau dos Santos, Professor do Magistério Superior**, em 16/07/2021, às 18:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Katia Bernardo Gusmão, Usuário Externo**, em 16/07/2021, às 18:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Gomes da Rosa, Usuário Externo**, em 16/07/2021, às 18:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Camila Grossi Vieira, Usuário Externo**, em 16/07/2021, às 20:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Angelo de Fatima, Professor do Magistério Superior**, em 17/07/2021, às 12:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0834201** e o código CRC **AF31977D**.

Para mi madre Luz Marina mi padre  
Jesús Alberto y mis hermanas: Maria  
Alexandra, Carolina y Luz Katherine.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais Luz Marina e Jesús Alberto, minhas irmãs Alexandra, Carolina e Katherine, pelo amor incondicional, por sempre terem me apoiado nas minhas decisões, dar valor nos momentos de fraqueza e enfim, por tudo. Amo muito vocês.

Ao Prof. Eduardo, pela oportunidade de trabalhar com ele, pela parceria, ensinamentos e amizade que têm sido fundamentais nessa etapa de crescimento acadêmico e pessoal. Meu respeito e admiração.

À Profa. Elena pela oportunidade de trabalhar com ela e que também sempre me ofereceu seu apoio acadêmico e pessoal. Meu respeito e admiração.

Aos meus orientadores de graduação e mestrado, Prof. Ricardo (ULA-VE) e Prof. Márcio (UFV), parte essencial do meu caminho acadêmico andado.

As pessoas que com sua amizade e apoio têm sido uma peça chave nessa minha trilha de doutorado, Adelson, Alix, Artur, Evelyn, Fabio, Gabriel, Gabriela, Jesús, Jorge, Luis e Mauricio.

Aos meus times de rugby, Mérida Rugby Club (MRC) e Inconfidência Rugby Club (IRC), famílias nas quais tenho aprendido inúmeras qualidades as quais sempre tento implementar no meu andar acadêmico e pessoal.

A todos os companheiros do laboratório pela convivência e colaboração. Ao Artur, Kelley e Alexandra, pessoas que transmitiram seus conhecimentos técnicos no início do meu doutorado.

Ao pessoal técnico-administrativo e demais pessoas que com seu trabalho permitem o funcionamento do departamento de química.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

Muito obrigado!

*“O que incita ao trabalho é a convicção de que, se for suficientemente habilidoso, conseguirá solucionar um quebra-cabeças que ninguém até então resolveu ou, pelo menos, não resolveu tão bem” (Thomas S. Kuhn, A Estrutura das Revoluções Científicas, 1962).*



## RESUMO

No presente trabalho, foram desenvolvidas metodologias catalíticas para a transformação de olefinas de origem natural como  $\beta$ -pineno e 1-propenilbenzenos, em moléculas com alto valor agregado e com potenciais aplicações como agroquímicos, precursores de fármacos, fragrâncias e aromas ou monômeros na síntese de polímeros. Foram desenvolvidas metodologias de hidroformilação, metátese e hidroaminometilação (HAM) em fase homogênea com precursores catalíticos de rutênio e ródio. Além disso, foram desenvolvidos sistemas de hidrogenação de aldeídos e desidratação de álcoois em fase heterogênea, com catalisadores de paládio, rutênio, platina e alumina. Os processos foram aplicados em sistemas tandem ou *one-pot*.

Inicialmente foi desenvolvido um sistema de hidroformilação do estragol com uso do precursor catalítico  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  como alternativa ao uso de precursores catalíticos de ródio, os quais têm um valor elevado em comparação ao rutênio. Foram otimizados parâmetros de reação como temperatura, pressão, relação fósforo/rutênio, natureza dos ligantes, e solventes, obtendo rendimentos de até 71 % para aldeídos derivados do estragol, com a formação preferencial do aldeído linear.

Em um segundo sistema, foi estudada a metátese cruzada de 1-propenilbenzenos de origem natural com gás eteno (etenólise). Otimizando parâmetros de reação como natureza do catalisador, quantidade de catalisador, pressão de eteno, solvente e tempo de reação, foram obtidos rendimentos de até 99 % para estirenos funcionalizados, entre eles o 4-vinilanol, que tem uso potencial como defensivo agrícola seletivo, e 4-vinilguaiacol, produto usado como aroma na indústria de alimentos.

Uma vez estudados sistemas de hidroformilação e etenólise catalisados por rutênio, foi desenvolvido um sistema catalítico tandem assistido de etenólise–hidroformilação promovido com o uso de um único precursor catalítico de rutênio. Além disso, foi desenvolvido também um sistema *one-pot* com uso de precursores catalíticos de rutênio e ródio para etenólise–hidroformilação. Os sistemas tandem e *one-pot* foram aplicados na transformação seletiva de 1-propenilbenzenos em  $\alpha$ -arilaldeídos de interesse para seu uso como precursores de fármacos.

Com um enfoque *one-pot*, foi desenvolvido um sistema etenólise-HAM catalisado por rutênio e ródio na transformação seletiva de 1-propenilbenzenos em ariletilaminas, apresentando rendimentos finais de até 97 %, obtendo produtos com potencial atividade biológica.

Por último, foi realizada a homologação de  $\beta$ -pineno para a síntese diastereosseletiva de *cis*-vinilpinano através de sistemas de hidroformilação, hidrogenação e desidratação catalisados por ródio, platina e alumina.

O presente trabalho de tese foi estruturado em formato de capítulos. Na introdução, serão abordados os fundamentos das metodologias catalíticas aplicadas e a sua relação com a química verde. Seguidamente estão listados os objetivos do projeto e parte experimental. Os demais capítulos estão divididos pelas metodologias catalíticas empregadas, cada um com uma breve introdução descrevendo referências relevantes ao objeto de estudo.

**Palavras chave:** 1-propenilbenzenos,  $\beta$ -pineno, hidroformilação, metátese, hidroaminometilação, homologação de olefinas.

## ABSTRACT

In the present work, catalytic methodologies were developed to transform naturally occurring olefins, such as 1-propenylbenzenes and  $\beta$ -pinene, into valuable molecules with potential use as agrochemicals, pharmaceutical precursors and monomers. These methodologies are based on ruthenium and rhodium catalyst to promote metathesis, hydroformylation, and hydroaminomethylation (HAM) reactions in homogeneous media. Also, catalytic methodologies of aldehyde hydrogenation and alcohol dehydration were developed using palladium, ruthenium, platinum and alumina catalyst in heterogeneous media. These processes were applied in tandem and one-pot methodologies.

Initially, an estragole hydroformylation system was developed using the catalytic precursor  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  as an alternative to the use of more expensive rhodium precursor. Reaction parameters such as temperature, pressure, phosphorus/Ru ratio, ligands and solvents, were optimized, obtaining yields of 71 % for aldehydes derived from estragole, with the preferential formation of linear aldehyde.

In a second system, the cross-metathesis of naturally occurring 1-propenylbenzenes with ethylene gas (ethenolysis) was studied. By optimizing reaction parameters such as the nature of the catalyst, amount of catalyst, ethylene pressure, solvent and reaction time, yields of up to 99 % were obtained for functionalized styrenes, between these products are obtained 4-vinylanisole which has potential use as selective pesticide, and 4-vinylguaiacol used as flavor in industry.

Once ruthenium-catalyzed hydroformylation and ethenolysis systems have been studied, a tandem assisted ethenolysis-hydroformylation catalytic system has been developed using a single ruthenium pre-catalyst. A one-pot system was also developed with ruthenium and rhodium catalytic precursors for ethenolysis – hydroformylation. The tandem and one-pot systems were applied to the selective transformation of 1-propenylbenzenes into  $\alpha$ -arylaldehydes, molecules of interest as pharmaceutical precursors.

With a one-pot approach, an ethenolysis-HAM system catalyzed by ruthenium and rhodium was developed for the selective transformation of 1-propenylbenzenes into arylethylamines with final yields up to 97 % for products with potential biological activities.

Finally, an olefin homologation system for the diastereoselective synthesis of cis-vinylpinane from  $\beta$ -pinene was developed through hydroformylation, hydrogenation and dehydration reactions catalyzed by rhodium, platinum and alumina.

The present work was structured in chapter's format. In the introduction, the fundamentals of applied catalytic methodologies and their relation with green chemistry are described, next, the aims of the proposal are enunciated followed by the experimental chapter. The other chapters describe the catalytic methodologies applied, each one with a brief introduction of relevant references linked to the study proposal.

**Keywords:** 1-propenylbenzenes,  $\beta$ -pinene, hydroformylation, metathesis, hydroaminomethylation, olefin homologation.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diagrama de energia potencial de uma reação catalisada.....	22
<b>Figura 2.</b> Reação genérica de hidroformilação de olefinas.....	23
<b>Figura 3.</b> Esquema genérico de reações colaterais em condições de hidroformilação. .....	24
<b>Figura 4.</b> Produtos derivados da transformação de aldeídos. ....	24
<b>Figura 5.</b> Controle de regioseletividade e enantiosseletividade na hidroformilação de estireno. ....	26
<b>Figura 6.</b> Desenvolvimento histórico de ligantes orgânicos usados na hidroformilação em fase homogênea.....	26
<b>Figura 7.</b> Histórico de publicações acadêmicas relacionadas à hidroformilação .....	27
<b>Figura 8.</b> Evolução comparativa dos preços do Rh e Ru.....	28
<b>Figura 9.</b> Hidroformilação de 1-hexeno catalisada por Ru.....	28
<b>Figura 10.</b> Mecanismo catalítico da hidroformilação catalisada por $\text{Ru}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2$ .....	29
<b>Figura 11.</b> Ligantes usados na hidroformilação com complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{II})\text{Cp}^*]$ .30	
<b>Figura 12.</b> Síntese e estrutura do complexo formado com o uso de ligante fosfina substituído com um grupo imidazol. ....	30
<b>Figura 13.</b> Reação de metátese de olefinas. ....	31
<b>Figura 14.</b> Mecanismo de Chauvin para metátese de olefinas.....	31
<b>Figura 15.</b> Reações de metátese de olefinas .....	32
<b>Figura 16.</b> Catalisadores de metátese de olefinas.....	33
<b>Figura 17.</b> Transformação de oleato de metila via metátese de olefinas.....	34
<b>Figura 18.</b> Subdivisão da metátese cruzada de olefinas. ....	34
<b>Figura 19.</b> Classificação de processos one-pot. ....	35
<b>Figura 20.</b> Esquema de catálise dominó .....	36
<b>Figura 21.</b> Representação esquemática de processos tandem.....	37
<b>Figura 22.</b> Esquema genérico das reações sequenciais na HAM de olefinas. ....	38
<b>Figura 23.</b> Mecanismo de hidroformilação de olefinas catalisada por Rh.....	39
<b>Figura 24.</b> Mecanismo catalítico da hidrogenação catalisada por complexos neutros de Rh.....	40
<b>Figura 25.</b> Síntese via HAM do cinacalcet.....	41

<b>Figura 26.</b> Síntese via HAM do feniprano.....	41
<b>Figura 27.</b> Síntese de TCD-Diamina por HAM–divisão de aminas .....	42
<b>Figura 28.</b> 2-propenilbenzenos de origem natural .....	43
<b>Figura 29.</b> Fragrâncias comerciais que podem ser obtidas pela hidroformilação de olefinas.....	43
<b>Figura 30.</b> Síntese do metoxicinamato de octila por metátese de olefinas.....	44
<b>Figura 31.</b> Balanço comercial exportação/importação de óleos essenciais e perfumes no Brasil entre 1995 e 2018 .....	45
<b>Figura 32.</b> Equipamento MBRAUN MB-SPS-800 para purificação de solvente. ....	50
<b>Figura 33.</b> Equipamentos usados para manuseio em atmosfera inerte.....	54
<b>Figura 34.</b> Testes catalíticos em reator tipo autoclave. ....	55
<b>Figura 35.</b> Equipamentos usados em testes de desidratação do diidronopol.....	60
<b>Figura 36.</b> Equipamento Chromatotron®.....	61
<b>Figura 37.</b> Esquema representativo da hidroformilação do estragol e reações colaterais em condições de hidroformilação.....	66
<b>Figura 38.</b> Estrutura do pré-catalisador de rutênio. ....	66
<b>Figura 39.</b> Ligantes trifenilfosfina e fosfinas bidentadas. ....	70
<b>Figura 40.</b> Ligantes fosfinas.....	73
<b>Figura 41.</b> Metodologias catalíticas para síntese de estirenos funcionalizados.....	77
<b>Figura 42.</b> Sistemas para etenólise de propenilbenzenos. ....	78
<b>Figura 43.</b> Esquema genérico da etenólise do anetol.....	79
<b>Figura 44.</b> Pré-catalisadores usados na otimização da reação de etenólise.....	79
<b>Figura 45.</b> Curva cinética da reação de etenólise do anetol.....	82
<b>Figura 46.</b> Possível subproduto de reação colateral do isoeugenol em condições de etenólise.....	84
<b>Figura 47.</b> Síntese de arilaldeídos via da hidroformilação de estirenos.....	88
<b>Figura 48.</b> Síntese de $\alpha$ -aril-aldeídos a partir de 1-propenilbenzenos. ....	89
<b>Figura 49.</b> Síntese de aril-aldeídos a partir de anetol. ....	89
<b>Figura 50.</b> Esquema de sistema de reação sequencial etenólise-hidroformilação. ..	90
<b>Figura 51.</b> Etenólise – Hidroformilação tandem assistida do anetol. ....	91
<b>Figura 52.</b> Formação de intermediários catalíticos alquil-Rh na hidroformilação de estireno. ....	94
<b>Figura 53.</b> Síntese <i>one-pot</i> de aril-aldeídos.....	94

<b>Figura 54.</b> Efeito da concentração relativa dos precursores de rutênio e ródio na reação de hidroformilação.....	96
<b>Figura 55.</b> Variação da regioseletividade como dependência da relação P:Rh.....	98
<b>Figura 56.</b> Efeito da temperatura na cinética da reação de hidroformilação.....	99
<b>Figura 57.</b> Ariletilaminas presentes na vida cotidiana.....	105
<b>Figura 58.</b> Síntese catalítica de ariletilaminas. ....	106
<b>Figura 59.</b> Etenólise–HAM do Anetol com N-dibutilamina. ....	108
<b>Figura 60.</b> Equilíbrio entre complexos de ródio com diferente número de ligantes fósforo e relação com a taxa de reação na hidroformilação de olefinas.....	111
<b>Figura 61.</b> Efeito da temperatura na quimiosseletividade da reação .....	113
<b>Figura 62.</b> Efeito da temperatura de reação na regioseletividade de produtos.....	114
<b>Figura 63.</b> Esquema genérico da etenólise–HAM de 1-propenilbenzenos. ....	115
<b>Figura 64.</b> Esquema genérico da homologação de olefinas.....	127
<b>Figura 65.</b> Estruturas de $\alpha$ - e $\beta$ -pineno.....	128
<b>Figura 66.</b> Estruturas de +/- $\beta$ -pineno.....	128
<b>Figura 67.</b> Esquema de homologação do $\beta$ -pineno.....	129
<b>Figura 68.</b> Metodologias de síntese para o vinilpinano.....	129
<b>Figura 69.</b> Esquema de homologação do $\beta$ -pineno.....	130
<b>Figura 70.</b> Diastereosseletividade na hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno. ....	131
<b>Figura 71.</b> Esquema de hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno e reações colaterais. ....	133
<b>Figura 72.</b> Curvas cinéticas para a hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno com ligantes de fósforo (III).....	135
<b>Figura 73.</b> Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno com diferentes relações P:Rh. ....	137
<b>Figura 74.</b> Curvas cinéticas das reações de hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno com a variação de pressões parciais e totais dos gases. ....	139
<b>Figura 75.</b> Curvas cinéticas com o aumento da concentração do catalisador de ródio. ....	140
<b>Figura 76.</b> Reação de hidrogenação de 10-formilpinano.....	141
<b>Figura 77.</b> Esquema de desidratação de diidronopol. ....	144
<b>Figura 78.</b> Metátese cruzada de vinilpinano com acrilatos de alquila.....	147

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Efeito da temperatura no sistema de hidroformilação do estragol .....	67
<b>Tabela 2.</b> Efeito da pressão dos gases na hidroformilação do estragol .....	69
<b>Tabela 3.</b> Influência da relação P:Ru na hidroformilação de estragol .....	70
<b>Tabela 4.</b> Estudo de fosfinas bidentadas como ligantes na hidroformilação de estragol .....	71
<b>Tabela 5.</b> Efeito do solvente no sistema catalítico .....	72
<b>Tabela 6.</b> Estudo de ligantes com NMP como solvente no sistema catalítico .....	73
<b>Tabela 7.</b> Otimização de parâmetros de reação .....	80
<b>Tabela 8.</b> Etenólise de 1-propenilbenzenos .....	83
<b>Tabela 9.</b> Estudo de condições para a etenólise hidroformilação do anetol .....	92
<b>Tabela 10.</b> Estudo da concentração relativa dos catalisadores de Ru e Rh .....	95
<b>Tabela 11.</b> Efeito da relação P:Rh na reação de hidroformilação .....	97
<b>Tabela 12.</b> Efeito da temperatura na reação de hidroformilação .....	98
<b>Tabela 13.</b> One-pot etenólise-hidroformilação de 1-propenilbenzenos .....	100
<b>Tabela 14.</b> Etenólise–HAM do Anetol com N-dibutilamina .....	109
<b>Tabela 15.</b> Etenólise–HAM de alil-aromáticos com aminas secundárias .....	116
<b>Tabela 16.</b> Referências selecionada para hidroformilação de (-)- $\beta$ -pineno .....	131
<b>Tabela 17.</b> Influência de ligantes usados na hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno .....	133
<b>Tabela 18.</b> Avaliação do impacto da relação P:Rh no sistema catalítico .....	136
<b>Tabela 19.</b> Efeitos das pressões parciais CO:H <sub>2</sub> e pressão total no sistema de hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno .....	138
<b>Tabela 20.</b> Aumento da concentração do catalisador no sistema de hidroformilação .....	140
<b>Tabela 21.</b> Condições de hidrogenação do 10-formilpinano .....	142
<b>Tabela 22.</b> Parâmetros de reação em fluxo contínuo para desidratação de diidronopol .....	144
<b>Tabela 23.</b> Parâmetros de reação da metátese cruzada de vinilpinano e acrilato de metila .....	148



## LISTA DE ABREVIATURAS/ACRÔNIMOS

br	Banda alargada
CG	Cromatografia a gás
CG-MS	Cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas
cod	Ciclooctadieno
DCM	Diclorometano
dpba	2-(Difenilfosfino)- <i>N,N</i> -dimetilbenzilamina
dppb	1,4-bis(difenilfosfino)butano
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano
EM	Espectrometria de massas
HAM	Hidroaminometilação
IV	Espectroscopia na Região do Infravermelho
J	Constante de acoplamento
[M] <sup>+</sup>	Íon molecular
<i>m/z</i>	Relação massa sobre carga
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
<i>m</i> -TPPMS	Trifenilfosfino-3-monosulfonato de sódio
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
<i>o</i> -TPPMS	Trifenilfosfino-2-monosulfonato de sódio
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear
TBPP	Tris(2,4-di- <i>terc</i> -butilfenil)fosfito
TMS	Tetrametilsilano
TPPTS	Trifenilfosfino-3,3',3''-trisulfonato de sódio
USD	Dólar americano
δ	Deslocamento químico

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	20
1.1. Química verde e catálise.....	20
1.2. Hidroformilação de olefinas.....	23
1.3. Hidroformilação com rutênio .....	27
1.4. Metátese de olefinas .....	30
1.5. Catálise <i>one-pot</i> e tandem .....	35
1.6. Hidroaminometilação .....	37
1.7. Utilização de compostos de origem natural como insumos na indústria química	42
2. OBJETIVOS GERAIS .....	46
3. EXPERIMENTAL .....	47
3.1. Reagentes líquidos .....	47
3.2. Reagentes Sólidos.....	50
3.2.1. Síntese de reagentes sólidos.....	51
3.2.1.1. Precursor catalítico bis[(1,5-(ciclooctadieno)( $\mu$ -metóxi)ródio(I)] [Rh( $\mu$ - OMe)(cod)] <sub>2</sub> .....	51
3.2.1.2. Precursor catalítico Ru <sub>3</sub> (CO) <sub>12</sub> .....	53
3.2.1.3. Acetato de isoeugenol e acetato de propenil guaetol.....	53
3.3. Reagentes gasosos .....	54
3.4. Testes catalíticos .....	54
3.4.1. Testes catalíticos (hidroformilação com rutênio) .....	55
3.4.2. Testes catalíticos (etenólise).....	56
3.4.3. Testes catalíticos (etenólise-hidroformilação) .....	56
3.4.3.1. Procedimento I (etenólise-hidroformilação tandem).....	56
3.4.3.2. Procedimento II (etenólise-hidroformilação tandem).....	57
3.4.3.3. Procedimento III (etenólise-hidroformilação <i>one-pot</i> ).....	57
3.4.4. Testes catalíticos (etenólise-HAM).....	57
3.4.5. Testes catalíticos (homologação do $\beta$ -pineno).....	58
3.4.5.1. Hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno .....	58
3.4.5.2. Hidrogenação de 10-formilpinano .....	58
3.4.5.3. Desidratação de diidronopol.....	59
3.4.5.4. Metátese cruzada de vinilpinano com acrilatos e metila e etila.....	60

3.5. Separação dos produtos de reação .....	60
3.5.1. Produtos de reações de etenólise, etenólise-hidroformilação e metátese cruzada de vinilpinano com acrilatos de metila e etila .....	61
3.5.2. Produtos de reação etenólise-HAM.....	61
3.5.3. Produtos de hidroformilação de (-)- $\beta$ -pineno, hidrogenação de 10-formilpinano, e desidratação de diidronopol.....	62
3.6. Técnicas de análise .....	62
3.6.1. Ponto de fusão .....	62
3.6.2. Cromatografia a gás (CG) .....	62
3.6.3. Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) .....	63
3.6.4. Espectroscopia na região do infravermelho (IV) .....	63
3.6.5. Ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ .....	63
3.7. Análise de Resultados .....	64
4. HIDROFORMILAÇÃO DO ESTRAGOL CATALISADA POR COMPLEXOS DE RUTÊNIO.....	64
4.1. Introdução .....	64
4.2. Objetivos específicos .....	65
4.3. Resultados e discussão .....	66
4.3.1. Efeito da temperatura no sistema catalítico .....	67
4.3.2. Efeito da pressão sobre o sistema catalítico.....	68
4.3.3. Influência da razão fósforo – rutênio (P:Ru) no sistema catalítico .....	69
4.3.4. Estudo de fosfinas bidentadas (dppp, dppb).....	70
4.3.5. Efeito do solvente no sistema catalítico .....	71
4.3.6. Efeito de ligantes com NMP como solvente.....	72
4.4. Caracterização dos produtos .....	74
4.5. Conclusões .....	75
5. METÁTESE CRUZADA DE PROPENILBENZENOS COM GÁS ETENO CATALISADA POR RUTÊNIO.....	76
5.1. Introdução .....	76
5.2. Objetivos .....	78
5.3. Resultados e discussão .....	78
5.3.1. Otimização de parâmetros de reação .....	78

5.3.2. Etenólise de 1-propenilbenzenos.....	83
5.4. Caracterização dos produtos .....	84
5.5. Conclusões .....	87
6. SISTEMAS TANDEM-ASSISTIDO E <i>ONE-POT</i> PARA ETENÓLISE HIDROFORMILAÇÃO DE 1-PROPENILBENZENOS .....	88
6.1. Introdução .....	88
6.2. Objetivos .....	90
6.3. Resultados e discussão .....	91
6.3.1. Sistema tandem assistido para etenólise-hidroformilação do anetol catalisada por rutênio .....	91
6.3.2. Sistema <i>one-pot</i> para etenólise-hidroformilação de 1-propenilbenzenos catalisada por rutênio e ródio. ....	94
6.4. Caracterização dos produtos .....	101
6.5. Conclusões .....	104
7. SISTEMA <i>ONE-POT</i> PARA ETENÓLISE-HIDROAMINOMETILAÇÃO DE 1- PROPENILBENZENOS .....	105
7.1. Introdução .....	105
7.2. Objetivos .....	106
7.3. Resultados e discussão .....	107
7.3.1. Etenólise-HAM do anetol. ....	107
7.4. Caracterização dos produtos .....	118
7.5. Conclusões .....	126
8. HOMOLOGAÇÃO DO <i>B</i> -PINENO.....	127
8.1. Introdução .....	127
8.2. Objetivos .....	130
8.3. Resultados e discussão .....	130
8.3.1. Hidroformilação do $\beta$ -pineno .....	130
8.3.2. Uso de ligantes na hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno .....	132
8.3.3. Avaliação do impacto da relação P:Rh no sistema catalítico. ....	136
8.3.4. Efeito das pressões parciais CO:H <sub>2</sub> e pressão total no sistema catalítico. ....	138
8.3.5. Variação da concentração do precursor catalítico de ródio.....	139
8.4. Hidrogenação do 10-formilpinano .....	141
8.5. Desidratação de diidronopol. ....	143

8.6. Metátese cruzada do vinilpinano e acrilatos de metila.....	147
8.7. Caracterização dos produtos .....	149
8.8. Conclusões .....	152
9. CONCLUSÕES GERAIS .....	154
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	155
ANEXOS .....	166

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Química verde e catálise

A química verde ou química sustentável representa uma mudança no paradigma no conceito da eficiência de um processo, passando de um conceito tradicional focado principalmente no rendimento de um produto, para um conceito que leva em consideração a eliminação ou diminuição de rejeitos e que evita o uso de substâncias tóxicas ou perigosas. A Química Verde é um termo descrito por Paul Anastas (ANASTAS; KIRCHHOFF, 2002) da agência de proteção ambiental dos EUA (sigla em inglês: EPA) e se relaciona a processos que utilizam eficientemente matérias-primas (preferivelmente renováveis), reduzindo ao máximo a geração de rejeitos e evitando o uso de reagentes e solventes tóxicos na manufatura e aplicação de produtos químicos (SHELDON; ARENDS; HANEFELD, 2007).

Os fundamentos da química verde estão lastreados em 12 princípios, enunciados a seguir:

**“1. Prevenção:** Evitar a produção de rejeitos é melhor do que tratá-los após sua geração. **2. Economia atômica ou eficiência atômica:** Deve-se procurar estabelecer metodologias sintéticas que possam maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final. **3. Síntese de produtos menos perigosos:** Sempre que praticável, a síntese de um produto químico deve utilizar e gerar substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao meio ambiente. **4. Desenvolvimento de produtos seguros:** Os produtos químicos devem ser planejados de tal modo que realizem a função desejada e ao mesmo tempo não sejam tóxicos. **5. Solventes e auxiliares mais seguros:** O uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, secantes, etc.) precisa, sempre que possível, tornar-se desnecessário, e, quando utilizadas, estas substâncias devem ser inócuas. **6. Busca pela eficiência de energia:** A utilização de energia usada pelos processos químicos devido ao seu impacto ambiental e econômico deve ser minimizada. Se possível, os processos químicos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambientes. **7. Uso de fontes renováveis de matéria-prima:** Sempre que técnica- e economicamente viável, a utilização de matérias-primas renováveis deve

ser escolhida em detrimento de fontes não-renováveis. **8. Evitar a formação de derivados:** A derivatização desnecessária (uso de grupos de proteção, modificação temporária por processos físicos e químicos) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, pois estas etapas requerem reagentes e etapas adicionais que podem gerar rejeitos. **9. Catálise:** Processos catalíticos são melhores que processos estequiométricos. **10. Planejamento para a degradação:** Os produtos químicos precisam ser projetados de tal modo que, ao final de sua utilização, se fragmentem em produtos de degradação inócuos e não persistentes no meio ambiente. **11. Análise em tempo real para a prevenção da poluição:** Devem ser desenvolvidas metodologias analíticas que viabilizem um monitoramento e controle dentro do processo em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas. **12. Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes:** As substâncias, bem como a forma como são utilizadas em um processo químico, devem ser escolhidas a fim de minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios". (LENARDÃO *et al.*, 2003)

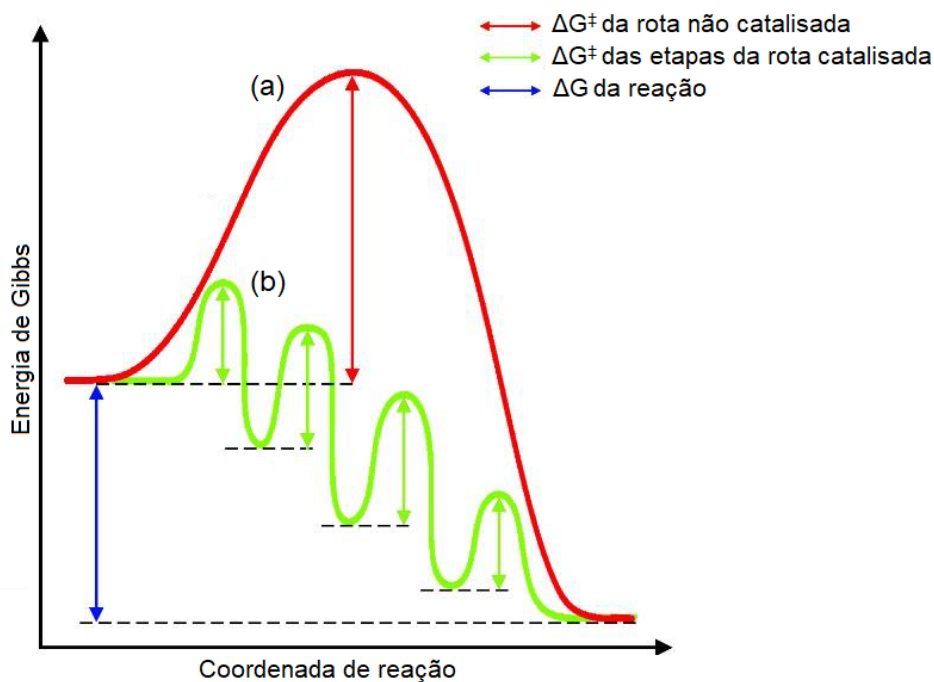
Na produção de compostos orgânicos, os rejeitos gerados são principalmente sais inorgânicos consequentes do uso de reagentes em forma estequiométrica, sendo este um problema recorrente na indústria de química fina e farmacêutica, já que de forma geral a síntese de produtos envolve processos de múltiplas etapas. Exemplos de metodologias com uso de reagentes em quantidades estequiométricas são a redução com metais (Na, Mg, Zn, Fe) e hidretos metálicos ( $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ), oxidação com  $\text{KMnO}_4$  ou reagentes de Cr(VI), além de uma variedade de reações como sulfonação, nitração, halogenação e diazotação que empregam quantidades estequiométricas de ácidos minerais ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , HF,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) e ácidos de Lewis ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{BF}_3$ )(SHELDON; ARENDS; HANEFELD, 2007).

Usando como guia os 12 princípios da química verde, uma solução para a substituição de metodologias de síntese com uso de reagentes em quantidades estequiométricas é a substituição dessas metodologias por alternativas de síntese com uso de catalisadores. Um dos maiores desafios na indústria de química fina é o desenvolvimento de processos com uso de  $\text{H}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , CO,  $\text{CO}_2$  e  $\text{NH}_3$  como fonte direta de H, O, C e N.

Antes do surgimento da definição da química verde, uma quantidade importante de processos industriais de refino de petróleo, produção de polímeros, entre outros tipos de indústrias, tem aplicado com grande sucesso o uso de processos catalíticos

na transformação de matérias-primas. Tecnologias como a síntese em larga escala de amônia e metanol seriam dificilmente possíveis sem o uso de catalisadores ativos e seletivos. A catálise representa uma tecnologia-chave para transformações químicas econômicas e energeticamente eficientes (DELIDOVICH; PALKOVITS, 2016).

O conceito de catálise foi introduzido há mais de 180 anos pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius. O catalisador é definido como qualquer substância que aumenta a velocidade de uma reação química, sem ser consumida e sendo regenerada ao final do processo. O catalisador participa da reação promovendo etapas reacionais alternativas ao processo não-catalisado que tenham menor energia de Gibbs de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ), sem afetar a energia de Gibbs da reação global ( $\Delta G$ ) (Figura 1).



**Figura 1.** Diagrama de energia potencial de uma reação catalisada.

O aumento observado na velocidade de uma reação pode ser tão significativo que, do ponto de vista prático, certas reações químicas não acontecem sem a presença de um catalisador. Atualmente, mais de 90 % dos processos químicos industriais envolvem transformações catalíticas (LUDWIG; SCHINDLER, 2017).

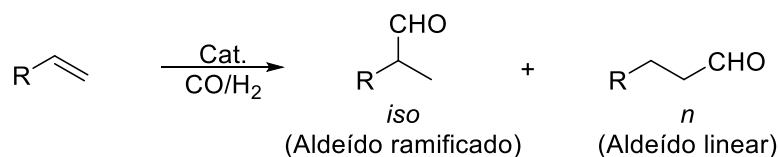
Existe uma grande variedade de tipos de catalisadores, incluindo enzimas e pequenas moléculas, porém, atualmente os catalisadores mais estudados e mais comumente empregados em síntese orgânica são aqueles que contêm metais de



transição. O domínio dos metais de transição na catálise é resultado de diversos fatores como eficiência, diferentes modos de reatividade, e controle preditivo de atividade e seletividade pela modificação destes com ligantes. Avanços na catálise com metais de transição incluem o desenvolvimento de hidrogenação e oxidação assimétricas catalisadas por rutênio e ósmio, metátese de olefinas catalisada por rutênio e molibdênio, e reações de acoplamento cruzado catalisado por paládio. Esses foram os temas dos prêmios Nobel em Química nos anos 2001, 2005 e 2010, respectivamente (ZHOU, QI-LIN, 2016).

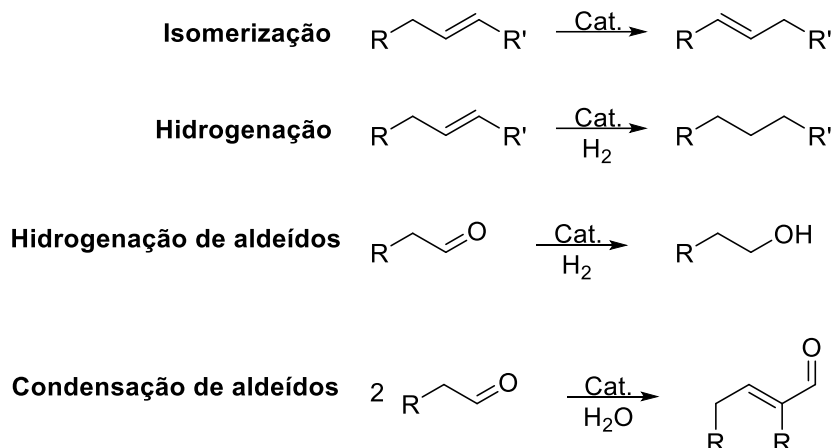
## 1.2. Hidroformilação de olefinas

Na indústria química, um dos exemplos de maior sucesso do uso de sistemas catalíticos promovidos por metais de transição é a hidroformilação de olefinas. No ano de 2012, cerca de 12 milhões de toneladas de produtos de hidroformilação foram produzidos mundialmente. A reação de hidroformilação foi descoberta por Otto Roelen em 1938, na companhia alemã Ruhrchemie AG (atual Oxea). A reação de hidroformilação consiste na adição de um grupo formila a uma ligação dupla carbono-carbono, com a possibilidade da formação de regioisômeros, denominados de aldeído linear (*n*) e ramificado (*iso*) (Figura 2). Pela regra de Keulemans, o grupo formila é adicionado preferivelmente ao carbono menos substituído, de modo que é favorecida a formação do aldeído linear (*n*) (BEHR; VORHOLT, 2017b).



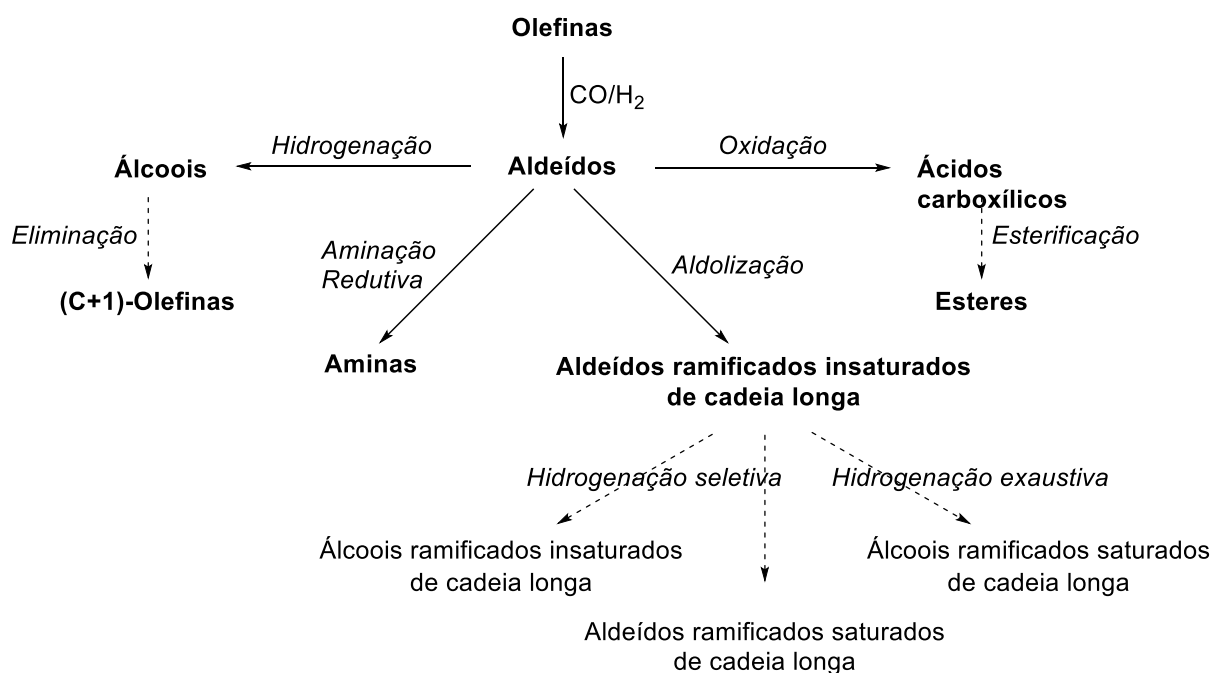
**Figura 2.** Reação genérica de hidroformilação de olefinas.

Na presença de metais de transição e gás de síntese (CO:H<sub>2</sub>), as olefinas podem sofrer reações indesejáveis além da hidroformilação. Essas reações podem ocorrer de forma concorrente (por exemplo hidrogenação e isomerização), ou sequencial (por exemplo hidrogenação do aldeído, condensação aldólica), como mostrado na Figura 3 (BEHR; VORHOLT, 2017b).



**Figura 3.** Esquema genérico de reações colaterais em condições de hidroformilação (BEHR; VORHOLT, 2017b).

Na indústria de hidroformilação, os aldeídos produzidos são usados como intermediários para a subsequente transformação em álcoois por hidrogenação, em ácidos carboxílicos por oxidação, ou aminas por aminação redutiva (Figura 4). Esses produtos derivados ainda podem ser transformados por outras reações, como desidratação de álcoois na obtenção de olefinas com um carbono adicional ao composto original, ou a esterificação de ácidos carboxílicos. Aldeídos lineares de cadeia curta podem ainda ser transformados em aldeídos ramificados de cadeia mais longa por condensação aldólica. (CORNILS *et al.*, 2017).



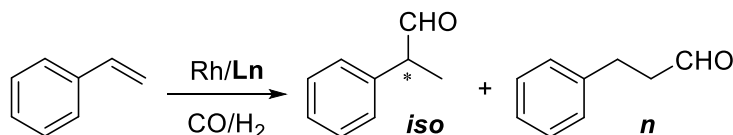
**Figura 4.** Produtos derivados da transformação de aldeídos (CORNILS *et al.*, 2017).

A reação de hidroformilação de olefinas em escala industrial é catalisada exclusivamente em fase homogênea por complexos do tipo  $[HM(CO)_xL_y]$ , em que L pode ser tanto CO como um ligante orgânico. A ordem de reatividade em complexos do tipo  $[HM(CO)_xL_y]$ , é a seguinte:



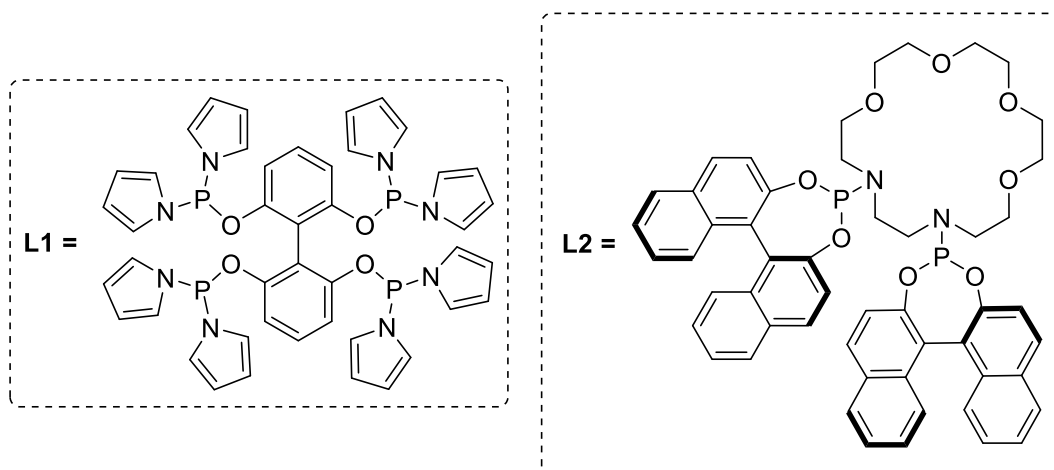
Atualmente, o ródio e o cobalto são os únicos metais usados para esta reação em nível industrial. Uma das grandes vantagens no uso do cobalto como catalisador é sua robustez frente à desativação por impurezas presentes na matéria-prima, porém, como desvantagem, sistemas baseados em cobalto requerem o uso de condições drásticas de reação. Processos de hidroformilação baseados em ródio são usados principalmente na transformação de olefinas de comprimento de cadeia  $\leq C_{10}$ , destacando-se que o ródio pode ser até 1000 vezes mais ativo que o cobalto. Como desvantagem, o preço do ródio é altamente inconstante, pois seu uso em conversores catalíticos para automóveis faz com que o preço do metal seja dependente desta indústria. Como exemplo, atualmente o valor do Rh supera os \$28.000 USD/Oz ("Price charts" <http://www.platinum.matthey.com/prices/price-charts>, acessado em 18/04/21). Apesar disso, aproximadamente 80 % do volume de produtos de hidroformilação são manufaturados usando o ródio como catalisador. (FRANKE; SELENT; BÖRNER, 2012).

A pesquisa em hidroformilação é associada diretamente ao desenvolvimento de ligantes, já que estes aumentam o desempenho do catalisador em aspectos como atividade, quimio-, regio- e estereosseletividade, além de melhorar a estabilidade dos complexos frente a uma diversidade de grupos funcionais e impurezas (água, álcoois, aldeídos, ácidos, etc.)(CORNILS *et al.*, 2017). Por exemplo, na hidroformilação de estireno, a regioseletividade e enantioseletividade podem ser controlados com uso de ligantes específicos (Figura 5) (YU *et al.*, 2009)(JIAO *et al.*, 2017).



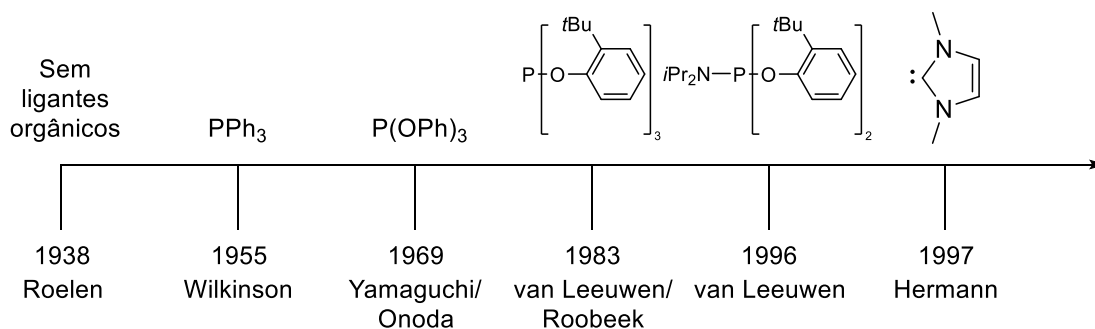
**L1** - Conversão = 98%. Seletividade: *iso* = 4%, *n* = 96% (YU et al., 2009)

**L2** - Conversão = >99%. Seletividade: *iso* = 97%, ee (*R*) = 70%; *n* = 3% (JIAO et al., 2017)



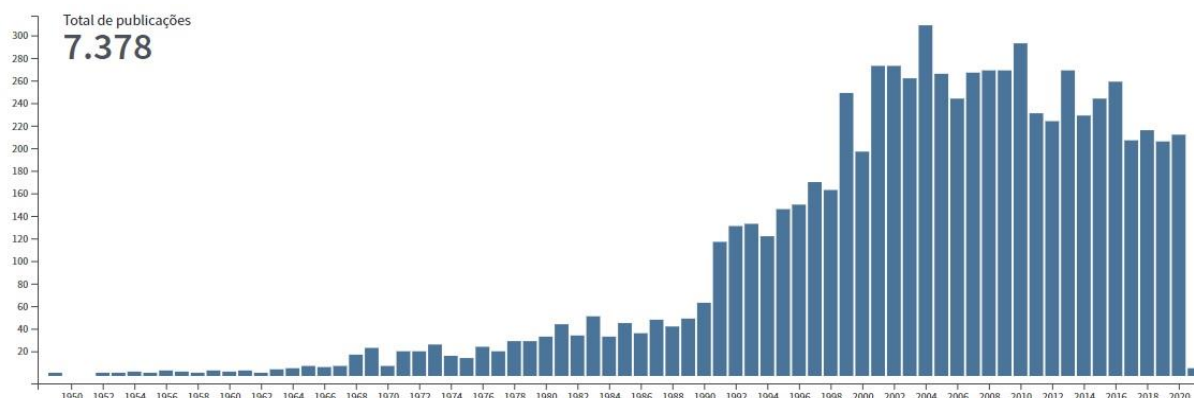
**Figura 5.** Controle de regioseletividade e enantioseletividade na hidroformilação de estireno.

Décadas depois da descoberta de Roelen, Geoffrey Wilkinson, em 1965, iniciou uma revolução na hidroformilação pela introdução de complexos de ródio e rutênio modificados por  $\text{PPh}_3$  (Figura 6). Poucos anos depois, foi relatada uma performance superior do catalisador pelo uso de ligantes do tipo fosfito como o  $\text{P}(\text{OPh})_3$ . Van Leeuwen e Roobeek introduziram a utilização de fosfitos volumosos que permitiram aumentar a estabilidade do ligante e a atividade catalítica. Atualmente, vários compostos, dentre os quais podemos destacar carbenos, aminas, arsinas, estibinas, têm sido avaliados como ligantes na reação de hidroformilação, porém, os compostos de fósforo trivalente têm demonstrado atividade catalítica superior (BÖRNER; FRANKE, 2016).



**Figura 6.** Desenvolvimento histórico de ligantes orgânicos usados na hidroformilação em fase homogênea.

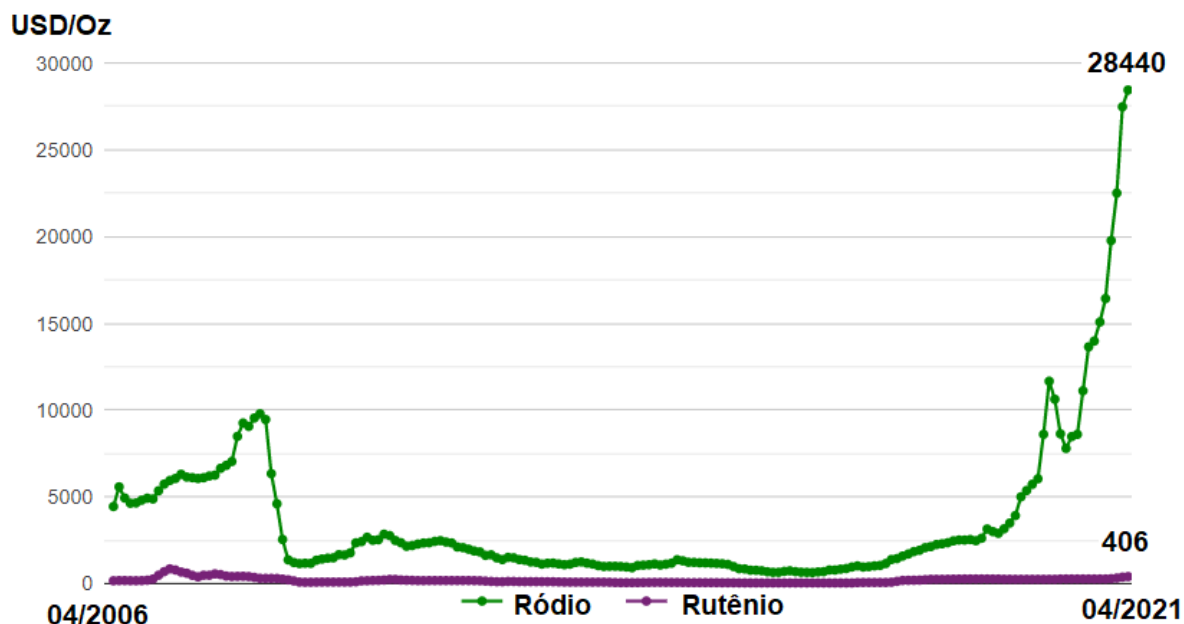
A hidroformilação é uma importante ferramenta de síntese em nível industrial. O desenvolvimento de metodologias de hidroformilação modernas e altamente especializadas se reflete no número de publicações associadas à hidroformilação nos últimos 25 anos (Figura 7). Isto mostra que, apesar de ter sido descoberta há mais de 80 anos, a hidroformilação ainda é uma área de pesquisa altamente atraente.



**Figura 7.** Histórico de publicações acadêmicas relacionadas à hidroformilação (Busca do termo “Hydroformylation”, (WEB OF SCIENCE, 2021). Acesso em 11/01/2021.)

### 1.3. Hidroformilação com rutênio

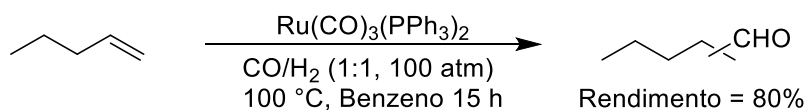
Devido às vantagens técnicas do uso de processos de hidroformilação baseados em ródio, a maioria dos esforços industriais e acadêmicos foram focados no desenvolvimento de novos catalisadores deste metal. Nos últimos anos, contudo, o consumo de ródio tem aumentado consideravelmente devido ao seu uso na indústria automotiva, conseqüentemente aumentando o preço deste metal (Figura 8).



**Figura 8.** Evolução comparativa dos preços do Rh e Ru) ("Price charts" <http://www.platinum.matthey.com/prices/price-charts>. Acesso em 18/04/21).

Na última década, a busca por metais alternativos como catalisadores em processos de hidroformilação tem aumentado significativamente, observando-se um interesse particular no rutênio (POSPECH *et al.*, 2013).

O primeiro sistema baseado no uso de rutênio como catalisador em reações de hidroformilação foi apresentado em 1965 por Wilkinson e colaboradores, no qual foram usados complexos de rutênio contendo ligantes fosfina (Figura 9) (EVANS *et al.*, 1965).

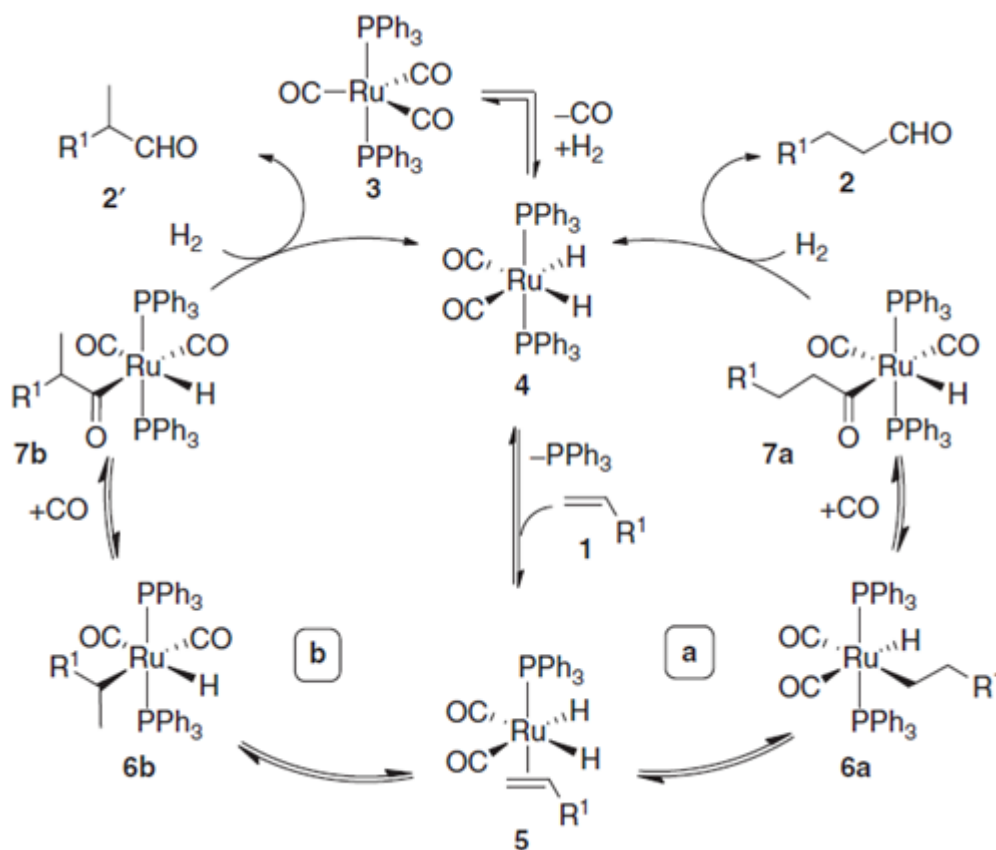


**Figura 9.** Hidroformilação de 1-hexeno catalisada por Ru (EVANS *et al.*, 1965).

O mecanismo catalítico na hidroformilação promovida pelo complexo  $\text{Ru(CO)}_3(\text{PPh}_3)_2$  foi estudado detalhadamente por Wilkinson e colaboradores, estabelecendo-se o complexo  $\text{H}_2\text{Ru(CO)}_2(\text{PPh}_3)_2$  como a espécie catalítica ativa. A Figura 10 mostra em detalhes o mecanismo de hidroformilação deste complexo.

A espécie  $\text{H}_2\text{Ru(CO)}_2(\text{PPh}_3)_2$  é formada pela adição oxidativa de uma molécula de hidrogênio e a dissociação de um CO no complexo  $\text{Ru(CO)}_3(\text{PPh}_3)_2$ . Esta é considerada a etapa limitante da reação. A dissociação de uma fosfina permite a

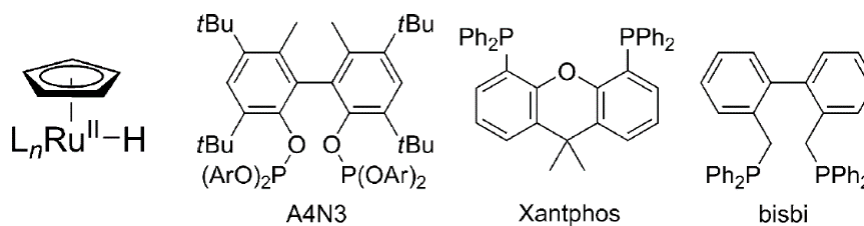
coordenação do alqueno **1**, formando-se assim o complexo **5**. Subsequentemente, ocorre a inserção migratória de um CO à ligação metal-alquil do intermediário **6**, formando-se a espécie acila **7**. Em seguida, a transferência de um segundo átomo de hidrogênio forma o produto desejado, em uma eliminação redutiva, com a regeneração do catalisador **4**. A coordenação de ligantes fosfinas aumenta a densidade eletrônica no centro metálico, gerando uma maior polarização da ligação Ru-H, a qual, somada aos efeitos estéricos do ligante, favorece a adição “*anti*-Markovnikov” para a formação do intermediário catalítico **6a**, assim, o caminho **a** é preferente ao caminho **b**, com o aldeído linear (**2**) sendo formado em maior proporção (Figura 10) (BÖRNER; FRANKE, 2016).



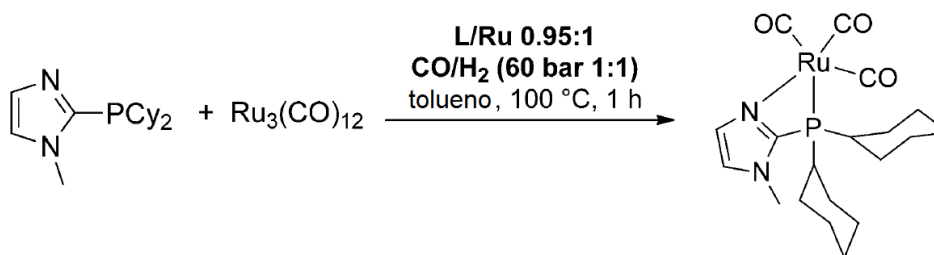
**Figura 10.** Mecanismo catalítico da hidroformilação catalisada por  $\text{Ru}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2$  (BÖRNER; FRANKE, 2016).

Desde os trabalhos apresentados por Wilkinson e colaboradores, diversos sistemas de hidroformilação baseados no uso de rutênio foram estudados. Alguns exemplos de destaque serão apresentados a seguir. Takahashi e colaboradores apresentam a hidroformilação regioseletiva de propeno e 1-deceno com complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{II})\text{Cp}^*]$  e ligantes bidentados (Figura 11) (TAKAHASHI *et al.*, 2012b).

Outros sistemas relevantes de hidroformilação/hidrogenação ou hidroaminometilação (HAM) com catalisadores de rutênio foram desenvolvidos por Beller e colaboradores. Os sistemas se baseiam no uso do *cluster*  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  como precursor catalítico, modificado com fosfinas substituídas com grupos imidazol (Figura 12), e foram aplicados em olefinas de interesse industrial (WU; FLEISCHER; JACKSTELL; BELLER, 2013) (FLEISCHER; WU; *et al.*, 2013) (LIU *et al.*, 2016).



**Figura 11.** Ligantes usados na hidroformilação com complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{II})\text{Cp}^*]$  (TAKAHASHI *et al.*, 2012b).



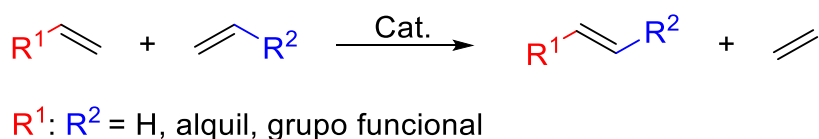
**Figura 12.** Síntese e estrutura do complexo formado com o uso de ligante fosfina substituído com um grupo imidazol (FLEISCHER; WU; *et al.*, 2013).

#### 1.4. Metátese de olefinas

A metátese de olefinas é uma reação que promove a redistribuição dos substituintes das ligações duplas C-C em olefinas, conseqüentemente, formando olefinas com diferentes substituintes quando comparados à olefina original (Figura 13). A reação é conhecida desde 1931, quando foi relatada a conversão térmica de propeno para eteno e buteno. Apesar da versão catalisada desta reação ser conhecida desde 1954, somente em 1967 foi apresentado o primeiro sistema catalítico ( $\text{WCl}_6/\text{EtAlCl}_2/\text{EtOH}$ ) com alta atividade em temperatura ambiente (KĘDZIOREK; GRELA, 2017).

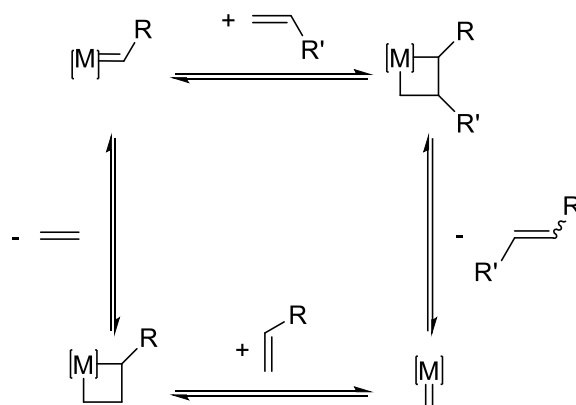


A metátese de olefinas tem ganhado importância na síntese de moléculas orgânicas complexas, competindo em certos aspectos com o acoplamento cruzado promovido por catalisadores de paládio na formação de ligações C-C. Por exemplo, na reação de metátese de olefinas não são consumidas quantidades estequiométricas de base, a qual é necessária para a regeneração da espécie catalítica ativa de paládio em sistemas de acoplamento cruzado. Neste aspecto, a metátese de olefinas é considerada um processo de química verde, que reduz etapas de síntese, com a geração de quantidades mínimas de rejeitos (GRELA, 2014).



**Figura 13.** Esquema geral para a reação de metátese de olefinas.

Em 1971, Hérrison e Chauvin propuseram o mecanismo aceito atualmente na metátese de olefinas catalisada por metais de transição (JEAN-LOUIS HÉRISSE; CHAUVIN, 1971). No mecanismo catalítico da reação de metátese de olefinas ocorre uma sequência reversível de cicloadições e eliminações, através da formação de espécies metal-alquilideno como espécie ativa, um intermediário metalaciclobutano, o que leva ao intercâmbio de alquilidenos entre duas moléculas de alquenos (Figura 14) (KĘDZIOREK; GRELA, 2017). O mecanismo proposto foi confirmado em estudos de substratos marcados isotopicamente, nos quais foi possível observar em solução intermediários de reação com catalisadores de titânio, tungstênio, molibdênio e rutênio.

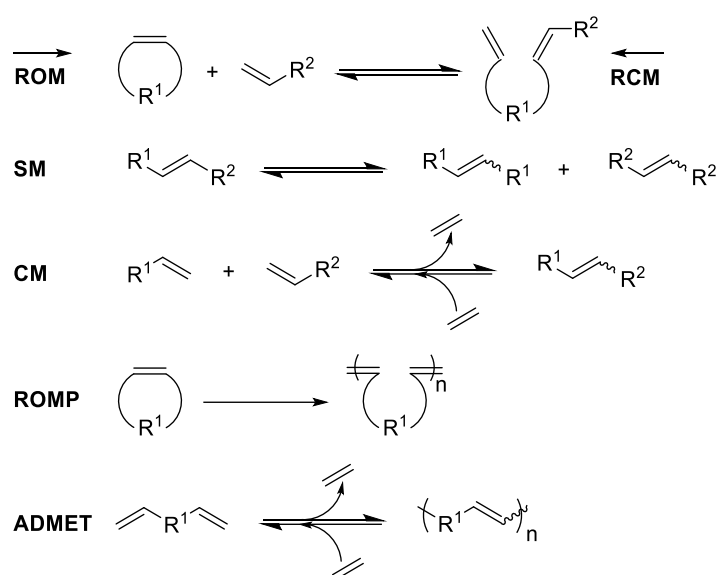


M = metal de transição  
R = H, alquil, grupo funcional

**Figura 14.** Mecanismo de Chauvin para metátese de olefinas (KĘDZIOREK; GRELA, 2017).

Um aspecto importante do mecanismo é a reversibilidade da reação de metátese. A remoção de um dos produtos de reação pode deslocar o equilíbrio para o produto desejado. O caráter reversível da reação também é responsável pela estereoquímica dos produtos, formando geralmente o produto com configuração *E* termodinamicamente mais estável. A estereosseletividade da reação por ser também influenciada por parâmetros como a natureza do catalisador, temperatura, solvente e a estrutura do substrato (KĘDZIOREK; GRELA, 2017).

Dependendo dos substratos iniciais, a reação de metátese de olefinas é classificada em diferentes subclasses (Figura 15).

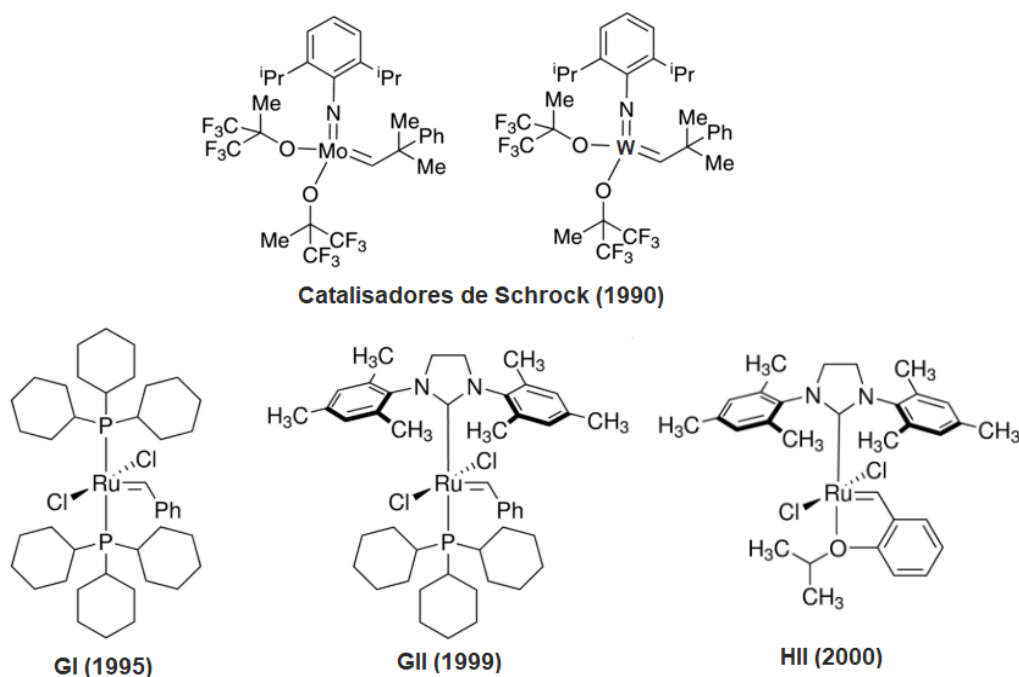


**Figura 15.** Reações de metátese de olefinas

A reação de metátese está dividida nas seguintes subclasses: metátese cruzada (*cross-metathesis*–**CM**); auto-metátese (*self-metathesis*–**SM**); metátese de fechamento de anel (*Ring-Closing Metathesis*–**RCM**); metátese com abertura de anel (*Ring-Opening Metathesis*–**ROM**); polimerização via metátese de dienos acíclicos (*Acyclic Diene Metathesis Polymerization*–**ADMET**); polimerização via metátese por abertura de anel (*Ring-Opening Metathesis Polymerization*–**ROMP**) (Figura 15) (FREDERICO; BROCKSON; BROCKSON, 2005).

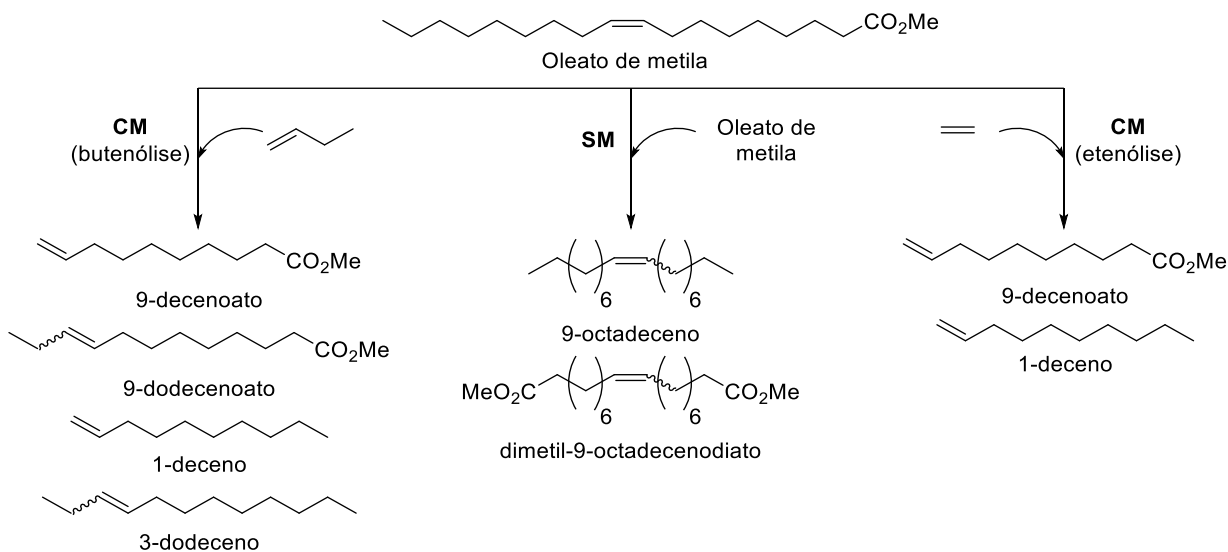
A diversificação de aplicações da reação de metátese está diretamente relacionada ao desenvolvimento de complexos isolados com ligantes alquilidenos, principalmente os complexos de tungstênio e molibdênio, desenvolvidos por Schrock, e de rutênio, desenvolvidos por Grubbs (**GI**). A modificação dos complexos de rutênio pela introdução de carbenos do tipo *N*-heterocíclico (NHC) proporcionou a síntese dos

complexos Grubbs de segunda geração (**GII**) e Hoveyda-Grubbs de segunda geração (**III**) (Figura 16). Esses complexos apresentam elevada atividade catalítica e tolerância frente a diversos grupos funcionais. Com estes avanços no *design* dos catalisadores, a reação de metátese de olefinas tornou-se atrativa como ferramenta de síntese orgânica, sendo usada amplamente na indústria química de *commodities*, e de química fina (MEIER; WECKHUYSEN; BRUIJNINCX, 2012).



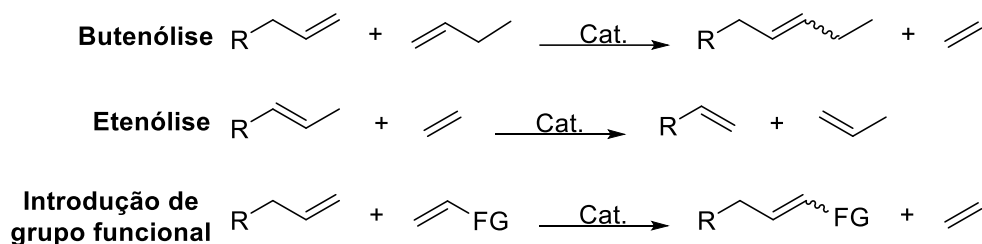
**Figura 16.** Catalisadores de metátese de olefinas (MEIER; WECKHUYSEN; BRUIJNINCX, 2012).

Um exemplo de destaque do uso da reação de metátese na indústria é a transformação de triglicerídeos de origem natural em hidrocarbonetos e ésteres de amplo uso na indústria química de *commodities*, como exemplificado na Figura 17. (CHIKKALI; MECKING, 2012).



**Figura 17.** Transformação de oleato de metila via metátese de olefinas (CHIKKALI; MECKING, 2012).

Uma subclasse de metátese de olefinas de interesse na química fina e na valorização de compostos de origem natural é a metátese cruzada. A metátese cruzada pode ser subdividida dependendo do produto final desejado, como o aumento da cadeia carbônica pela reação com gás buteno (butenólise), a redução da cadeia carbônica pela reação com gás eteno (etenólise), e introdução de grupos funcionais (FG) pela metátese cruzada com olefinas funcionalizadas (Figura 18).



**Figura 18.** Subdivisão da metátese cruzada de olefinas.

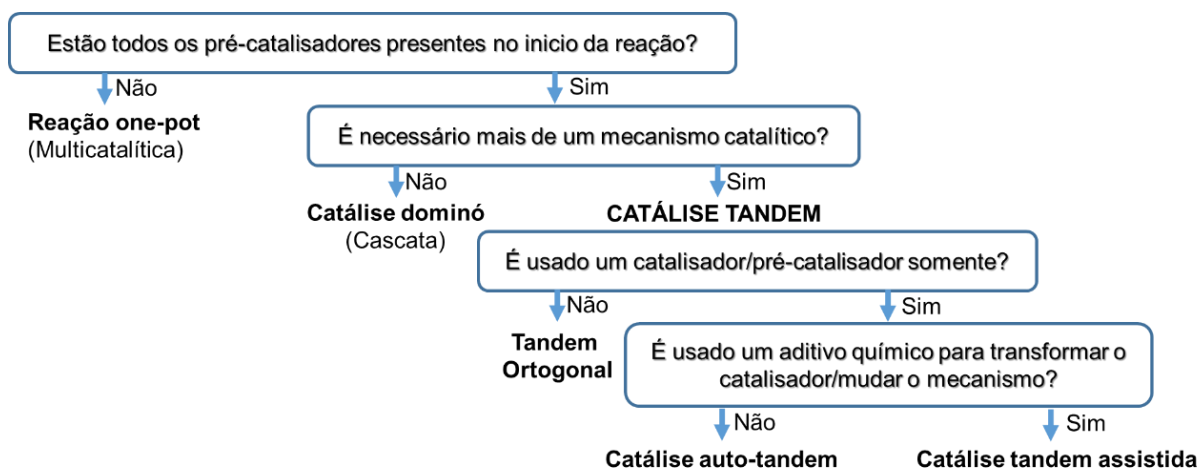
A etenólise destaca-se como uma ferramenta versátil para a clivagem de ligações duplas internas. Um dos exemplos de maior êxito da etenólise na indústria é a clivagem de 2-buteno para a produção de propeno. Uma estimativa para o ano de 2020 indicou que 25 % da produção mundial de propeno seria via reação de etenólise (PLOTKIN, 2016). A etenólise pode ser usada também na degradação de elastômeros como borracha natural, poliisopreno e polibutadieno, gerando como produto final oligômeros. Pode ainda ser usada para a formação de 1-deceno e metil-9-decenoato,

pela etenólise do oleato de metila proveniente de óleo de palma, soja, canola ou girassol (Figura 17). Outro exemplo de utilização é o reciclo de subprodutos formados, estilbenos formados pela autometátese de estirenos funcionalizados podem ser convertidos novamente em estirenos através da reação de etenólise. Estes exemplos entre outros, destacam a importância da etenólise como ferramenta de síntese (BIDANGE; FISCHMEISTER; BRUNEAU, 2016).

### 1.5. Catálise *one-pot* e tandem

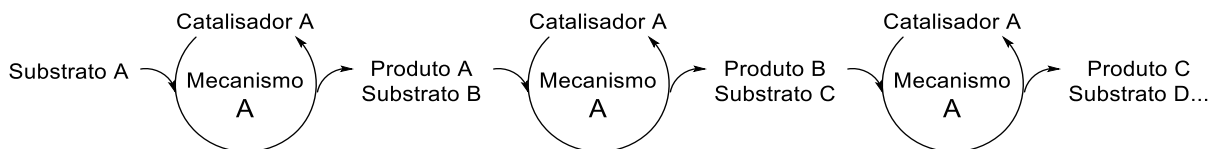
Os sistemas de síntese denominados como *one-pot* são aqueles nos quais diferentes processos químicos são realizados de forma sequencial em um mesmo reator.

Diversas terminologias podem ser aplicadas a reações de múltiplas etapas realizadas em um mesmo reator. Dentre essas reações, podemos destacar: reação em cascata, reações tandem, etc. Usando esse enfoque, são evitadas etapas de purificação de intermediários de síntese, minimizando a geração de rejeitos, diminuindo o tempo de reação e simplificando metodologias sintéticas, aspectos que são pilares da química verde (HAYASHI, YUJIRO, 2016). Quando nesse tipo de processo estão envolvidas transformações catalíticas, Fogg e dos Santos classificaram as reações como reações *one-pot*, catálise dominó (cascata) e catálise tandem, esta última subdividida em catálise tandem ortogonal, catálise auto-tandem, e catálise tandem assistida (Figura 19) (FOGG; DOS SANTOS, 2004).



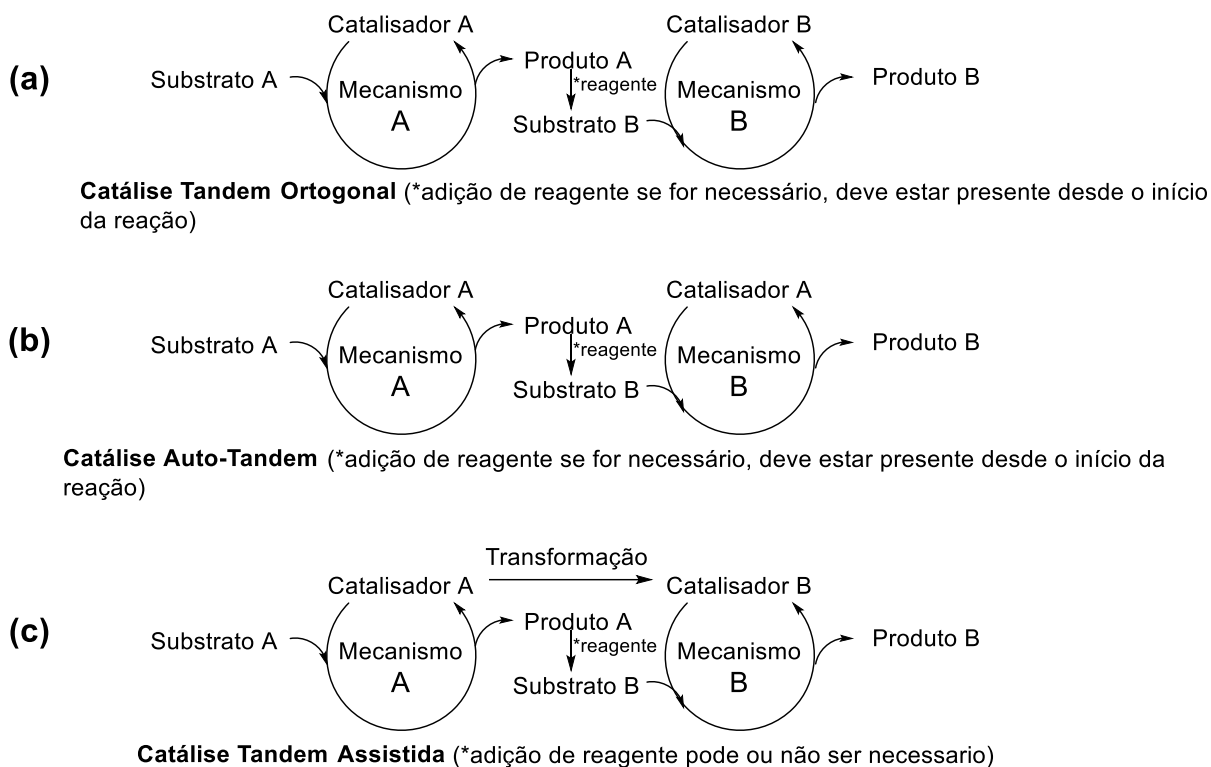
**Figura 19.** Classificação de processos *one-pot* (FOGG; DOS SANTOS, 2004).

Uma reação *one-pot* é definida como a modificação de uma estrutura química via dois processos catalíticos, com a adição do segundo catalisador somente depois de finalizada a primeira etapa catalítica. Na catálise dominó, todos os reagentes estão presentes no início da reação e ocorrem múltiplas transformações catalíticas, via um único mecanismo catalítico (Figura 20) (FOGG; DOS SANTOS, 2004).



**Figura 20.** Esquema de catálise dominó (FOGG; DOS SANTOS, 2004).

A catálise tandem descreve a transformação sequencial de um substrato via dois ou mais processos catalíticos com mecanismos diferentes. Na catálise tandem ortogonal, dois ou mais catalisadores/pré-catalisadores com funcionalidades diferentes estão presentes desde o início da reação e atuam simultaneamente (Figura 21, a). Na catálise auto-tandem estão envolvidos dois ou mais mecanismos catalíticos diferentes, os quais são promovidos por um único precursor catalítico sem a adição de reagentes adicionais aos presentes no início da reação (Figura 21, b). Na catálise tandem assistida, ocorre uma primeira transformação catalítica e posteriormente o catalisador é transformado pela adição de um reagente em uma nova espécie catalítica, a qual transforma o produto primário por um mecanismo catalítico diferente (Figura 21, c).



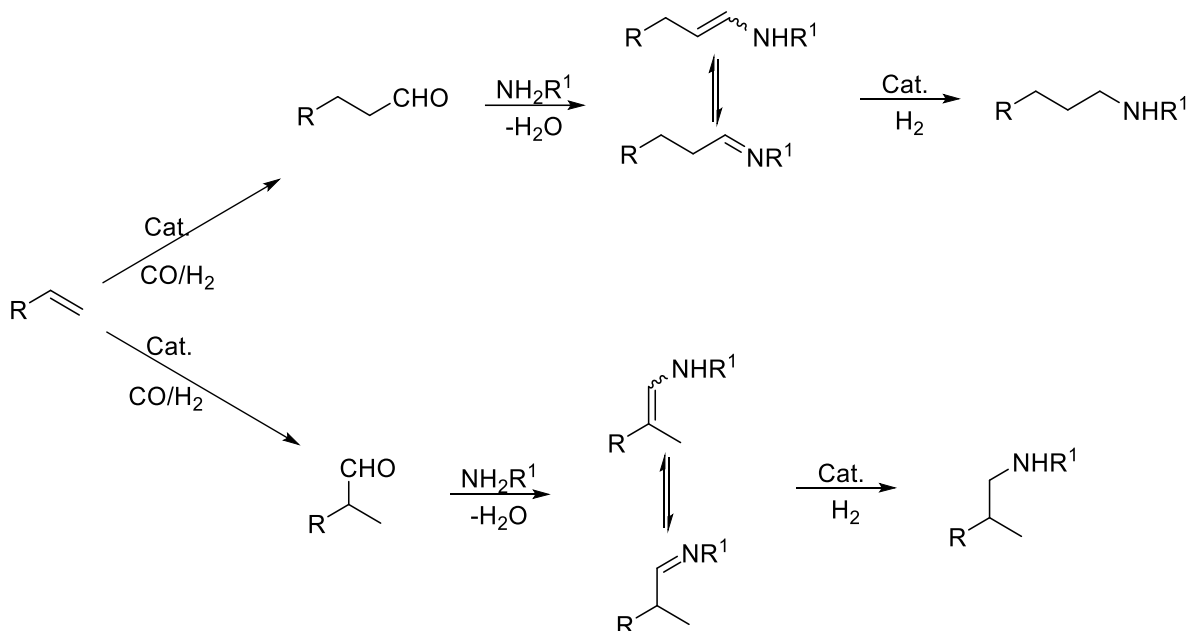
**Figura 21.** Representação esquemática de processos tandem (FOGG; DOS SANTOS, 2004).

Na literatura existe uma diversidade de sistemas catalíticos tandem aplicados na transformação de olefinas em moléculas complexas. Em condições de hidroformilação, destacam-se os processos de isomerização–hidroformilação, hidroformilação–hidrogenação, hidroformilação–acetalização, e HAM (hidroformilação–aminação redutiva) (BEHR *et al.*, 2014). Para sistemas tandem com transformações que incluem metátese de olefinas, os processos mais importantes envolvem isomerização–metátese, e metátese–hidrogenação (ZIELIŃSKI; GRELA, 2016).

## 1.6. Hidroaminometilação

A hidroaminometilação (HAM) é um processo catalítico para a síntese de aminas a partir de olefinas. A HAM é uma reação sequencial em três etapas que ocorre em cascata, em um mesmo reator e é considerada um exemplo de catálise tandem (FOGG; DOS SANTOS, 2004). A primeira etapa consiste na transformação da olefina em aldeído pela reação de hidroformilação. Em seguida, o aldeído proveniente da etapa anterior reage com uma amina (primária ou secundária),

formando assim uma imina/enamina. Na última etapa ocorre a hidrogenação da imina/enamina, gerando a sua amina correspondente (Figura 22). É importante destacar que tanto a primeira como a terceira etapa são catalisadas por complexos de ródio.



**Figura 22.** Esquema genérico das reações sequenciais na HAM de olefinas.

As aminas são componentes essenciais para a produção de solventes, corantes, monômeros, agroquímicos, medicamentos, entre outros. No ano de 2019 atingiram um valor global de \$13,4 USD bilhões em sua comercialização (“AMINES MARKET ANALYSIS”, 2020).

A hidroaminometilação de olefinas (HAM), é uma alternativa elegante que minimiza a geração de rejeitos e reduz etapas na síntese de aminas. Para serem viáveis, é necessário que os processos apresentem altos rendimentos e seletividade e que permitam a separação fácil de produtos associados com um reuso eficiente do catalisador (KALCK; URRUTIGOÏTY, 2018).

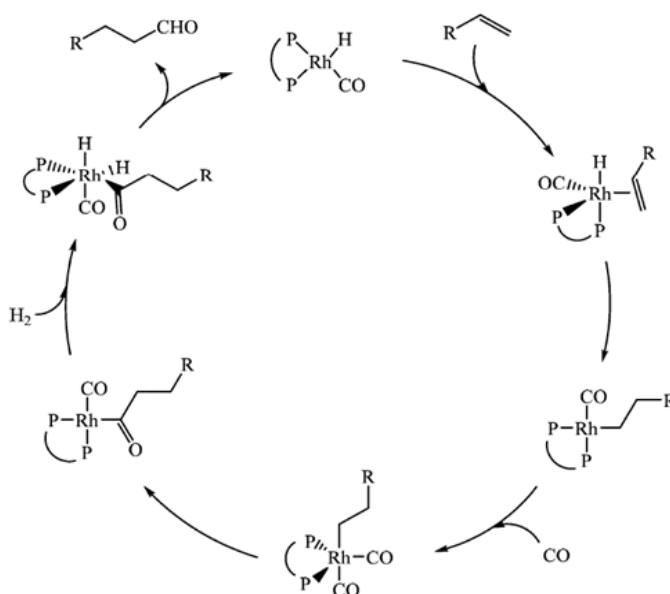
Nos primórdios, os processos HAM foram exclusivamente desenvolvidos em laboratórios de pesquisa industriais. O processo HAM foi desenvolvido por Reppe e colaboradores em 1943 nas instalações da I.G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft (atualmente BASF) para o desenvolvimento de processos para produção de propilamina a partir de eteno, amônia, água e monóxido de carbono na presença de  $Fe(CO)_5$ . Os reagentes eram usados em condições drásticas de temperatura e pressão ( $T > 300\text{ }^\circ\text{C}$ , 150 bar). Além de complexos de Fe, sais de outros metais como



Mn, Ni, Zn foram usados em procedimentos HAM, com uso de gás de síntese ( $\text{H}_2/\text{CO}$ ) em condições drásticas ( $P > 470$  bar).

Com o crescente sucesso desta reação na indústria, a pesquisa em processos HAM focou-se no uso em fase homogênea de complexos de ródio e cobalto. A partir da década de 1970, começaram-se a desenvolver processos em condições brandas ( $T < 120$  °C,  $P < 60$  bar), os quais eram principalmente baseados no uso de complexos de ródio modificados com ligantes do tipo fosfina. Desde os anos 1990, estudos detalhados do mecanismo catalítico e compreensão de variáveis como catalisador, solvente e substratos foram desenvolvidos principalmente pelos grupos de pesquisa de Kalck, Eilbracht, e, mais recentemente, pelos grupos de pesquisa de Beller e Behr (BÖRNER; FRANKE, 2016).

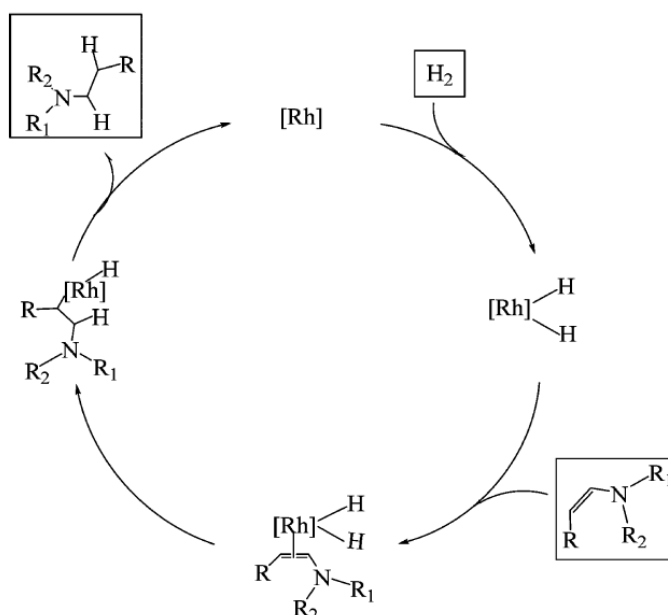
Para a hidroformilação promovida por complexos de ródio (Figura 23), geralmente a espécie catalítica ativa é o complexo quadrado planar  $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})\text{L}_2]$ , onde L geralmente é um ligante de fósforo. Na primeira etapa, ocorre a coordenação da olefina ao centro metálico, seguido da transferência de um hidrogênio, com a formação do intermediário metal-alquil. Posteriormente, uma molécula de CO é inserida no complexo, seguido da inserção migratória do CO na ligação metal-alquil, formando uma espécie quadrado planar metal-acila. Por último, ocorre a adição oxidativa de uma molécula de  $\text{H}_2$  ao centro metálico, e o aldeído é formado pela eliminação redutiva de um hidreto e o grupo acila, regenerando-se assim a espécie catalítica ativa (KALCK; URRUTIGOÏTY, 2018).



**Figura 23.** Mecanismo de hidroformilação de olefinas catalisada por Rh (KALCK; URRUTIGOÏTY, 2018).

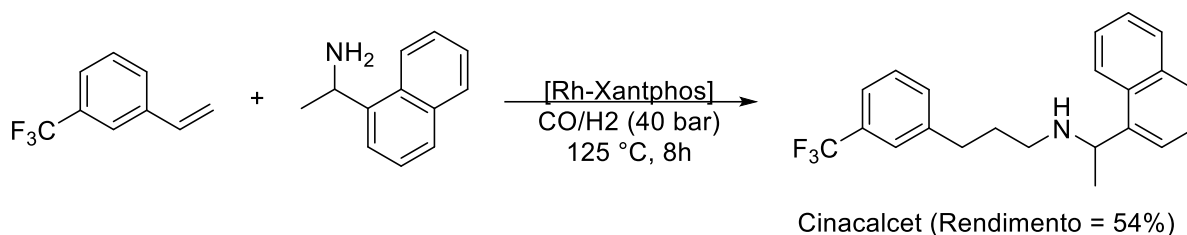
A amina (primária ou secundária) presente no meio reacional condensa com o aldeído formado na etapa de hidroformilação, gerando o correspondente intermediário enamina ou imina, o qual é hidrogenado cataliticamente por espécies de ródio.

Para complexos neutros de ródio, a hidrogenação da imina/enamina segue o mecanismo descrito na Figura 24. Na primeira etapa, ocorre a adição oxidativa do  $H_2$  ao centro metálico, seguida da formação de um complexo  $[Rh(H)_2(\text{enamina})]$ , e então é formada uma espécie metal-alquil pela transferência de um hidreto. Por último, ocorre a eliminação redutiva de um hidreto e o grupo alquil, formando-se o produto amina (Figura 24) (KALCK; URRUTIGOÏTY, 2018).



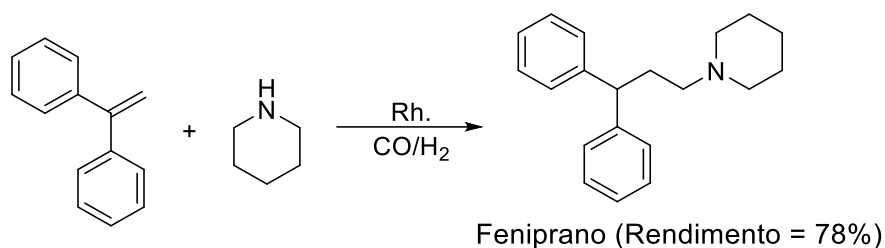
**Figura 24.** Mecanismo catalítico da hidrogenação catalisada por complexos neutros de Rh (KALCK; URRUTIGOÏTY, 2018).

Sistemas HAM foram utilizados na síntese de fármacos e moléculas com aplicações industriais. Por exemplo, o cinacalcet (conhecido também como mimpara), é um medicamento denominado como calcimimético indicado para o tratamento de hipercalcemia. O cinacalcet pode ser sintetizado pela reação de HAM catalisada com ródio, usando 3-trifluorometilestireno como substrato (Figura 25) (THIEL *et al.*, 2008).



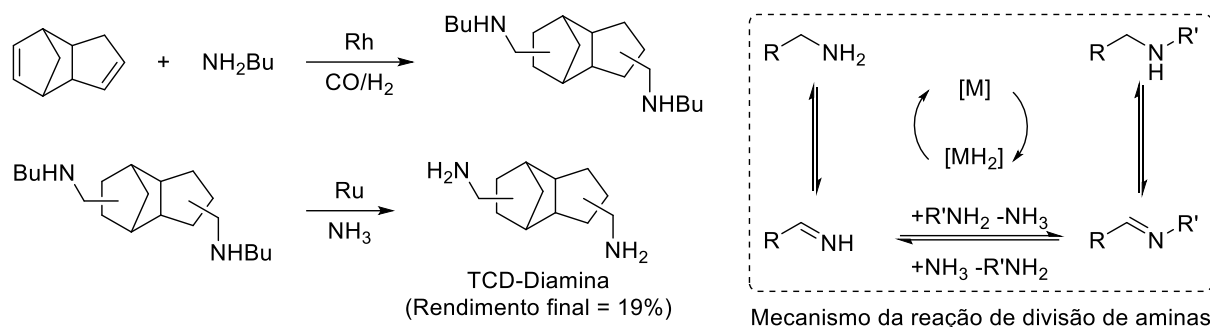
**Figura 25.** Síntese via HAM do cinacalcet (THIEL *et al.*, 2008).

O feniprano, um medicamento usado como espasmolítico e antialérgico, é produzido empregando-se HAM catalisada por ródio do substrato vinil-1,1-diareno (Figura 26) (BOTTEGHI *et al.*, 1995).



**Figura 26.** Síntese via HAM do feniprano (BOTTEGHI *et al.*, 1995).

Como exemplo de aplicações na química fina, a TCD-diamina (3(4),8(9)-*bis*(aminometil)tríciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decano), um intermediário de alto valor usado na produção de revestimentos de superfícies e de adesivos especiais, foi sintetizado a partir do dicitopentadieno pelo uso da HAM. No sistema catalítico foram empregados juntamente complexos de ródio e de rutênio. Primeiramente ocorre a HAM das duas duplas ligações do dicitopentadieno com *N*-butilamina catalisada por ródio, formando-se uma diamina secundária. A amina secundária reage com a amônia sequencialmente no mesmo reator, produzindo uma amina primária (divisão de aminas), em um processo catalisado pelos complexos de rutênio, formando-se assim a TCD-diamina (Figura 27) (FUCHS *et al.*, 2018).



**Figura 27.** Síntese de TCD-Diamina por HAM–divisão de aminas (FUCHS et al., 2018).

### 1.7. Utilização de compostos de origem natural como insumos na indústria química

Anualmente são produzidos entre 170 e 180 bilhões de toneladas de biomassa, as quais possuem um enorme potencial de utilização como recursos para a indústria química, porém, somente 4 % destes recursos são aproveitados (BEHR; VORHOLT, 2017a). Na atualidade, processos químicos em larga escala usam principalmente como matéria prima produtos derivados de petróleo, gás e carvão.

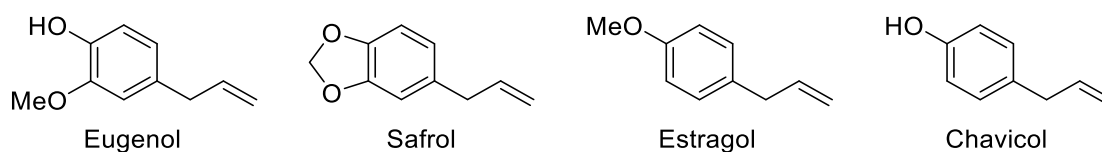
Para o aproveitamento de matérias primas de origem renovável, novas estratégias de aproveitamento devem ser desenvolvidas. Atualmente, a transformação de recursos renováveis é feita principalmente por três enfoques diferentes:

- A quebra do material até estruturas C<sub>1</sub>, e posterior uso em síntese de intermediários químicos clássicos.
- A síntese de blocos de construção química por derivatização de produtos renováveis.
- Uso direto da estrutura química do material renovável.

Dentre as matérias primas de origem renovável, os grupos de maior importância são os carboidratos, a lignina originada da madeira, as gorduras, os óleos e os terpenos. Estes grupos estão disponíveis em grandes quantidades e, atualmente, são principalmente usados na produção de energia. Para a utilização como matérias-primas na indústria química, faz-se necessário o desenvolvimento de novas técnicas de processamento, pois vários desses materiais têm grupos funcionais que impedem o emprego direto das metodologias atuais nos derivados da indústria do petróleo.

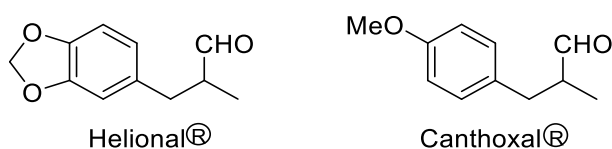
Dessa forma, a metátese, oxidação, hidroformilação, HAM e hidroesterificação de óleos vegetais e terpenos, são processos promissórios que permitem a transformação das unidades C=C que estes compostos possuem (MEIER; WECKHUYSEN; BRUIJNINCX, 2012).

Os 2-propenilbenzenos (Figura 28) são outra classe de produtos de origem natural que apresentam uma variedade de aplicações, especialmente na área de química fina. Este tipo de substâncias pode ser facilmente encontrado em óleos essenciais de plantas cultiváveis em países tropicais. Por exemplo, o eugenol possui um aroma característico de cravo-da-índia e pode ser isolado do óleo essencial do cravo-da-índia, canela, manjerição e folha de louro. O safrol pode ser isolado das plantas da família do sassafrás, que possui um aroma doce característico. O estragol e o chavicol podem ser extraídos do óleo essencial de manjerição e de bétetele, respectivamente (GUSEVSKAYA; JIMÉNEZ-PINTO; BÖRNER, 2014).



**Figura 28.** 2-propenilbenzenos de origem natural (GUSEVSKAYA; JIMÉNEZ-PINTO; BÖRNER, 2014).

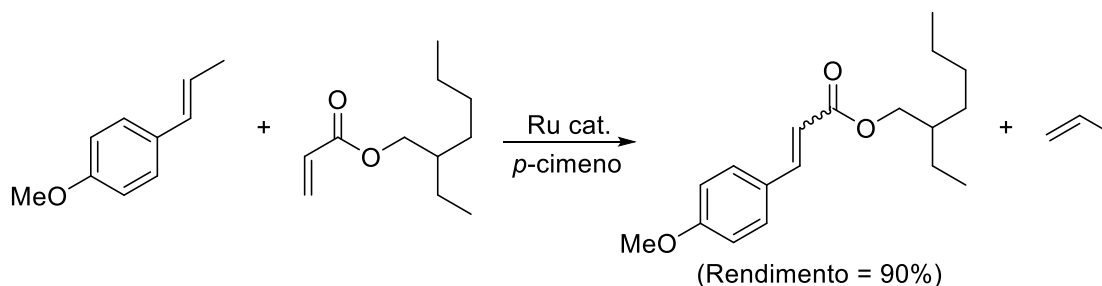
A hidroformilação destas plataformas químicas de origem natural dão acesso a aldeídos com numerosas aplicações como ingredientes de fragrâncias, gerando assim produtos de alto valor agregado. Por exemplo, as fragrâncias helional® e canthoxal® (Figura 29) podem ser obtidas pela hidroformilação regioseletiva do safrol e estragol, respectivamente (BARICELLI *et al.*, 2015).



**Figura 29.** Fragrâncias comerciais que podem ser obtidas pela hidroformilação de olefinas.

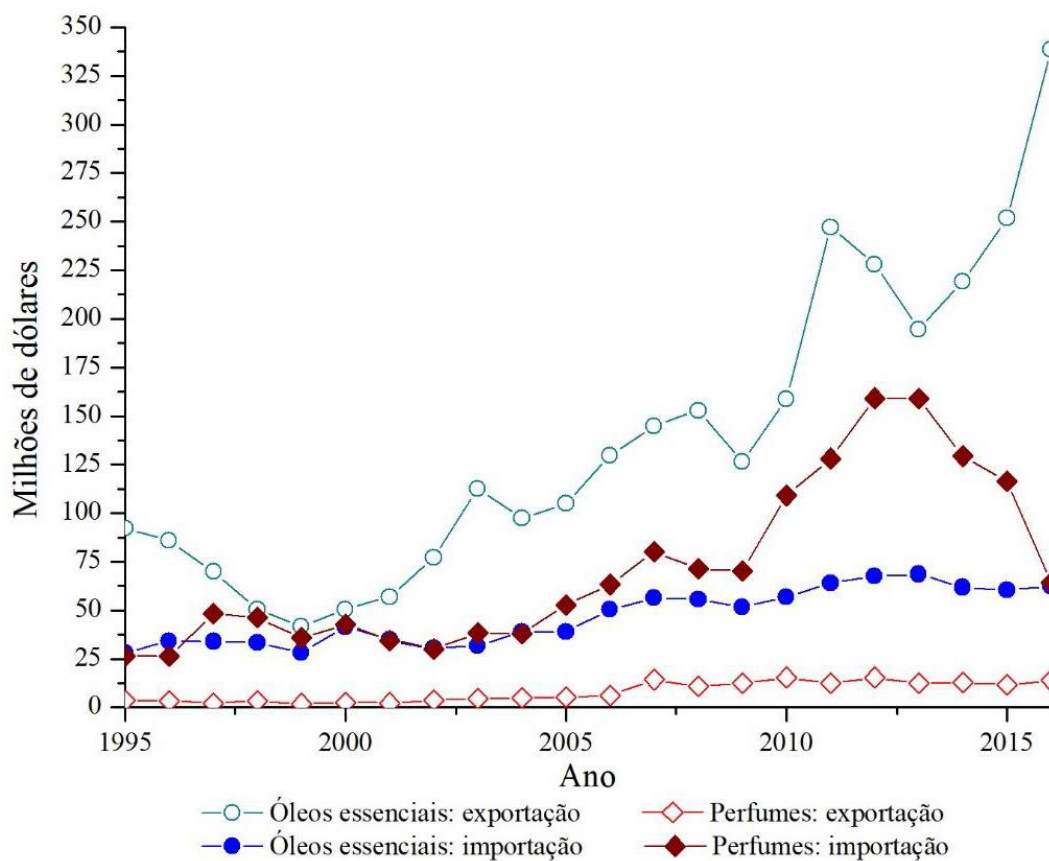
A reação de metátese aplicada na transformação de 1-propenilbenzenos de origem natural é outra estratégia valiosa para a obtenção de produtos com alto valor agregado. A metátese cruzada do anetol com acrilato de 2-etilhexila é uma rota

eficiente para a síntese de metoxicinamato de octila, ingrediente ativo usado em protetores solares e cosméticos (Figura 30) (LUMMISS *et al.*, 2012a). Esta transformação tem sido estudada também com uso de solventes verdes como o *p*-cimeno, tornando-se assim o processo mais sustentável do ponto de vista ambiental (GRANATO; SANTOS; DOS SANTOS, 2017).



**Figura 30.** Síntese do metoxicinamato de octila por metátese de olefinas.

Por suas características geográficas e climáticas, o Brasil possui um enorme potencial para a produção de recursos renováveis. No mercado mundial de óleos essenciais, o Brasil é atualmente o quinto maior exportador, apresentando um balanço comercial positivo em relação a exportações/importações. Ao se observar detidamente estas estatísticas, todavia, na área de produtos de especialidade derivados de óleos essenciais, como perfumes, o Brasil apresenta um balanço comercial negativo (Figura 31). Conclui-se, portanto, que é importante o desenvolvimento de tecnologias que permitam a transformação de matérias primas de origem renovável em produtos de alto valor agregado.



**Figura 31.** Balanço comercial exportação/importação de óleos essenciais e perfumes no Brasil entre 1995 e 2018 (“OEC: The Observatory of Economic Complexity”, <https://atlas.media.mit.edu/en/>. Acesso em: 11 fev. 2019).

## 2. OBJETIVOS GERAIS

O objetivo do presente trabalho é o desenvolvimento de sistemas catalíticos para a transformação de produtos de origem natural via reações de metátese e de hidroformilação. Os sistemas serão aplicados na transformação de propenilbenzenos e terpenos abundantes, como o  $\beta$ -pineno, em produtos de alto valor agregado e com potencial aplicação em áreas como química fina, farmacêutica e de polímeros. Mais especificamente, serão realizados:

- a) Estudo da hidroformilação do estragol catalisada por complexos de rutênio com o objetivo de compreender e otimizar condições de reação.
- b) Estudo da metátese cruzada de 1-propenilbenzenos e eteno (etenólise) promovida por catalisadores de rutênio para obtenção de estirenos funcionalizados.
- c) Desenvolvimento de um sistema catalítico tandem para a etenólise-hidroformilação de propenilbenzenos catalisada por rutênio.
- d) Desenvolvimento de uma rota catalítica *one-pot* para a etenólise de propenilbenzenos catalisada por complexos de rutênio seguida da hidroformilação catalisada por complexos de ródio.
- e) Desenvolvimento de uma rota catalítica para a homologação do  $\beta$ -pineno pelas reações sequenciais hidroformilação-hidrogenação-desidratação para obtenção de produtos com potenciais aplicações na indústria de polímeros, como por exemplo o vinilpinano.
- f) Explorar a funcionalização do vinilpinano via reação de metátese cruzada com acrilatos de metila e etila.



### 3. EXPERIMENTAL

#### 3.1. Reagentes Líquidos

- (-)- $\beta$ -pineno: o (-)- $\beta$ -pineno ((1S,5S)-6,6-Dimetil-2-metilenbicyclo[3.1.1]heptano) ( $\geq 99$  %, Sigma Aldrich) foi tratado sob atmosfera de argônio a 100 °C e agitação magnética com 5 %m/m de alumina neutra (ativada a 100 °C por 24 h) (tipo WN-3, Sigma-Aldrich) e 5 %m/m de Magnesol®, por um tempo de 4 h. Por último, o (-)- $\beta$ -pineno foi destilado em um equipamento Kugelrohr (Sigma-Aldrich) a 30 °C e pressão de 0,5 mmHg. O (-)- $\beta$ -pineno foi coletado e estocado sob atmosfera de argônio.
- 1,5-Ciclooctadieno (cod): o cod ( $\geq 98$  %, Fluka) foi usado sem purificação prévia.
- 4-Metilpiperidina: a 4-Metilpiperidina (96 %, Sigma-Aldrich) foi desareada com fluxo de argônio, e estocada em atmosfera de argônio.
- Acetona: a acetona ( $\geq 99,5$  %, Synth) foi usada sem purificação prévia.
- Acetonitrila (MeCN): a acetonitrila (Vetec, 99,8 %) foi desareada por 15 min com fluxo de argônio e estocada sob peneira molecular tipo Linde – 3 Å (Strem Chemicals) em atmosfera de argônio. A peneira molecular foi tratada a 300 °C por 24 h previamente ao seu uso.
- Ácido clorídrico (HCl): o ácido clorídrico (36,5 – 38 %, P.A., Vetec) foi usado sem tratamento prévio.
- Água: água tipo Milli-Q foi desareada por 15 min com fluxo de argônio e estocada sob atmosfera de argônio.
- Anetol: o anetol (*trans*-anetol,  $\geq 99$  %, FCC, Sigma-Aldrich) foi tratado sob atmosfera de argônio a 100 °C e agitação magnética com 5 %m/m de alumina neutra (ativada a 100 °C por 24 h, tipo WN-3, Sigma-Aldrich) e 5 %m/m de Magnesol®, por um tempo de 4 h. Por último, o anetol tratado foi destilado em um equipamento Kugelrohr (Sigma-Aldrich) a 60 °C e pressão de 1 mmHg, o anetol coletado foi estocado sob atmosfera de argônio.
- Anidrido acético: o anidrido acético foi usado sem tratamento prévio (ReagentPlus®,  $\geq 99$  %, Sigma-Aldrich).

- Diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): o solvente diclorometano (P.A, 99,5 %, Synth) foi usado sem purificação prévia.
- Estragol: o estragol (4-alilanol,  $\geq 99,8$  %, FCC, Sigma-Aldrich) foi tratado sob atmosfera de argônio a  $100$  °C e agitação magnética com 5 %m/m de alumina neutra (ativada a  $100$  °C por 24 h) (tipo WN-3, Sigma-Aldrich) e 5 %m/m de Magnesol®, por um tempo de 4 h. Finalmente, o estragol foi destilado em um equipamento Kugelrohr (Sigma-Aldrich) a  $55$  °C e pressão de 1 mmHg. O estragol foi coletado e estocado sob atmosfera de argônio.
- Etanol: o 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 h 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 Schlenk e mantido sob atmosfera de argônio.
- Etil acrilato: o acrilato de etila (99 %, Sigma Aldrich) foi tratado sob atmosfera de argônio a  $50$  °C e agitação magnética com 5 %m/m de alumina neutra (ativada a  $100$  °C por 24 h) (tipo WN-3, Sigma-Aldrich) e 5 %m/m de Magnesol®, por um tempo de 4 h. Por último, o etil acrilato foi destilado por destilação simples a  $100$  °C em atmosfera de argônio. O metil acrilato foi coletado e estocado sob atmosfera de argônio.
- Hidróxido de amônio ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ): o  $\text{NH}_4\text{OH}$  (P.A, 28 – 30 %, Quimex) foi usado sem purificação prévia.
- Isoeugenol: o isoeugenol (cis/trans-isoeugenol,  $\geq 99$  %, FCC, Sigma-Aldrich) foi tratado sob atmosfera de argônio a  $100$  °C e agitação magnética com 5 %m/m de alumina neutra (ativada a  $100$  °C por 24 h) (tipo WN-3, Sigma-Aldrich) e 5 %m/m de Magnesol®, por um tempo de 4 h. Por último, o isoeugenol tratado foi destilado em um equipamento Kugelrohr (Sigma-Aldrich) a  $95$  °C e pressão de 1 mmHg, o isoeugenol coletado foi estocado sob atmosfera de argônio.
- Metanol ( $\text{MeOH}$ ): o metanol (Anidro,  $\geq 99,8$  %, Sigma-Aldrich) foi tratado em um equipamento MBRAUN MB-SPS-800 (Figura 32), o solvente foi coletado e estocado sob atmosfera de argônio.

- Metil acrilato: o acrilato de metila (99 %, Sigma Aldrich) foi tratado sob atmosfera de argônio a 50 °C e agitação magnética com 5 %m/m de alumina neutra (ativada a 100 °C por 24 h) (tipo WN-3, Sigma-Aldrich) e 5 %m/m de Magnesol®, por um tempo de 4 h. Por último, o metil acrilato foi destilado por destilação simples a 80 °C em atmosfera de argônio. O metil acrilato foi coletado e estocado sob atmosfera de argônio.
- Metiliso Eugenol: o metiliso Eugenol (cis/trans-metiliso Eugenol, ≥ 98 %, FG, Sigma-Aldrich) foi tratado sob atmosfera de argônio a 100 °C e agitação magnética com 5 %m/m de alumina neutra (tipo WN-3, Sigma-Aldrich, ativada a 100 °C por 24 h) e 5 %m/m de Magnesol®, por um tempo de 4 h. Posteriormente, foi destilado em um equipamento Kugelrohr (Sigma-Aldrich) a 95 °C e pressão de 1 mmHg, o metiliso Eugenol coletado foi estocado sob atmosfera de argônio.
- Morfolina: a morfolina (99 %, Vetec) foi purificada por destilação simples em atmosfera de argônio, e estocada sob atmosfera de argônio.
- *N*-dibutilamina: a *N*-dibutilamina (98 %, Vetec) foi purificada por destilação simples em atmosfera de argônio, e estocada sob atmosfera de argônio.
- *N*-metil-2-pirrolidona (NMP): a *N*-metil-2-pirrolidona (ACS reagent, ≥ 99,0 %, Sigma-Aldrich) foi desareada por 15 min com fluxo de argônio e estocada sob peneira molecular Linde-3 Å (Strem Chemicals) em atmosfera de argônio. A peneira molecular foi secada a 300 °C por 24 h previamente ao seu uso.
- Tetraidrofurano (THF): o tetraidrofurano (Anidro, ≥ 99,0 %, Sigma-Aldrich) foi usado sem tratamento prévio.
- Tolueno: o tolueno (Anidro, ≥ 99,8 %, Sigma-Aldrich) foi tratado em um equipamento MBRAUN MB-SPS-800 (Figura 32) e o solvente estocado sob atmosfera de argônio.
- Undecano: o undecano (≥ 99 %, Sigma-Aldrich) foi desareado por 15 min com fluxo de argônio, e estocado sob peneira molecular Linde-3 Å (Strem Chemicals) em atmosfera de argônio. A peneira molecular foi secada a 300 °C por 24 h previamente ao seu uso.



**Figura 32.** Equipamento MBRAUN MB-SPS-800 para purificação de solvente.

O equipamento MBRAUN MB-SPS-800 contém uma coluna empacotada com catalisador de cobre para eliminação de oxigênio e uma coluna empacotada com sílica ativada para remoção de água, a purificação do solvente é realizada pelo fluxo do solvente através das colunas mencionadas em atmosfera de argônio.

### 3.2. Reagentes Sólidos

- 4-(Dimetilamino)piridina (ReagentPlus®, ≥ 99 %, Sigma-Aldrich).
- 2-(Difenilfosfino)-*N,N*-dimetilbenzilamina (dpba) (95 %, Sigma-Aldrich)
- 1,3-bis(Difenilfosfino)propano (dppp) (97 %, Sigma-Aldrich)
- 1,4-bis(Difenilfosfino)butano (dppb) (98 %, Strem Chemicals)
- Alumina (Esferas, 1,0/160, código 610110, Sasol)
- Bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) (P.A., ≥ 99 %, Neon)
- Carbetto de silício (200 mesh, Sigma-Aldrich)
- Cloreto de rutênio (III) RuCl<sub>3</sub>·*n*H<sub>2</sub>O (40 – 43 % Ru, Strem Chemicals)
- Hidróxido de potássio em pérolas, P.A., Vetec
- Lã de vidro (silanizada, Supelco)
- Paládio/Carbono (5 %m/m, Sigma-Aldrich)
- Platina/Carbono (5 %m/m, Sigma-Aldrich)

- Platina/Carbono (10 %m/m, Sigma-Aldrich)
- Precursor catalítico Grubbs I geração (GI), 97 %, Sigma-Aldrich
- Precursor catalítico Grubbs II geração (GII), 97 %, Sigma-Aldrich
- Precursor catalítico Hoveyda-Grubbs II geração (HII), 97 %, Sigma-Aldrich
- Precursor catalítico M73SIMes, Umicore.
- Precursor catalítico M73SIPr, Umicore
- Propenil guaetol: o propenil guaetol (trans-2-etoxi-5-(1-propenil)fenol,  $\geq 99$  %, FCC, FG, Sigma-Aldrich) foi tratado sob atmosfera de argônio a 100 °C e agitação magnética com 5 %m/m de alumina neutra (tipo WN-3, Sigma-Aldrich, ativada a 100 °C por 24 h) e 5 % m/m de Magnesol®, por um tempo de 4 h. Por último foi destilado em um equipamento Kugelrohr (Sigma-Aldrich) a 120 °C e pressão de 1 mmHg, o produto foi coletado e estocado sob atmosfera de argônio.
- Trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) (ReagentPlus®, 99 %, Sigma-Aldrich).
- Trifenilfosfino-3,3',3"-trisulfonato de sódio (TPPTS) (85 – 90 %, Strem Chemicals).
- Tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito (TBPP), 98 %, Sigma-Aldrich.

### 3.2.1. Síntese de reagentes sólidos

#### 3.2.1.1. Precursor catalítico bis[(1,5-(ciclooctadieno)( $\mu$ -metóxi)ródio(I)] [Rh( $\mu$ -OMe)(cod)]<sub>2</sub>

Inicialmente foi realizada a síntese do complexo [Rh( $\mu$ -Cl)(cod)]<sub>2</sub> como descrito na literatura (GIORDANO et al., 1990). Em uma caixa de luvas, sob atmosfera de argônio, 2,0 g de RhCl<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O foram pesados e transferidos para um tubo Schlenk contendo um agitador magnético. Ainda sob atmosfera inerte, foram adicionados ao tubo Schlenk 20 mL de uma solução degaseificada 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 aquecimento (80 °C) constantes sob fluxo contínuo de argônio. Ao final, o Schlenk foi resfriado em banho de gelo até a

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 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 um teste de ponto de fusão, decompondo-se entre 220 °C e 236 °C (lit.: 220 °C) (GIORDANO et al., 1990). O produto foi, ainda, caracterizado por meio de espectroscopia no infravermelho (IV) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H). IV (Nujol®, cm<sup>-1</sup>, (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 (CHATT; VENANZI, 1957): 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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) [(ppm), multiplicidade, J (Hz), integral)]. Experimental: 4,23 (s, 4H), 2,64 – 2,39 (m, 4H), 1,75 (q, 7,6, 4H): literatura (GIORDANO et al., 1990) (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 4,23 (s, 4H), 2,52 (m, 4H), 1,75 (m, 7,6, 4H)

A síntese do [Rh(μ-OMe)(cod)]<sub>2</sub> foi realizada como descrito na literatura (USON et al., 1985) a partir do complexo [Rh(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub>. Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados 175 mg de [Rh(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub>, 15 mL de diclorometano e uma barra magnética. Após dissolução completa do complexo, foram adicionados 15 mL de metanol e 40 mg de hidróxido de potássio. A mistura foi mantida sob agitação por 30 min a temperatura ambiente. Ao final, o solvente foi removido em um rotaevaporador 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 129 mg (rendimento 75 %) de um composto amarelo claro. O material foi submetido a um teste de ponto de fusão, decompondo-se entre 184 – 190 °C (lit.: 192 – 225 °C, (USON et al., 1985)). O produto também foi caracterizado por meio de espectroscopia no infravermelho (IV). IV (Nujol®, cm<sup>-1</sup>, (intensidade). Experimental: 3420; 1326; 1300; 1212; 1070; 998; 964; 874, 486: literatura (USON et al., 1985): 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).

### 3.2.1.2. Precursor catalítico Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>

A síntese do precursor catalítico dodecacarbonil-tri-rutênio (Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>) foi realizada de acordo com o descrito na literatura (BRUCE et al., 1989). Em um reator autoclave (100 mL) foram adicionados 2,54 g de RuCl<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O e 30 mL de metanol previamente tratado. O reator foi pressurizado até 65 bar de CO e aquecido até 125 °C com agitação magnética. Após 8 horas de reação, foi obtido um produto sólido alaranjado, o qual foi filtrado e posteriormente dissolvido em 400 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução foi centrifugada observando-se um precipitado azul escuro (RuO<sub>2</sub>), o líquido sobrenadante foi concentrado em um rotaevaporador a temperatura ambiente obtendo-se cristais alaranjados que foram separados por filtração e lavados com 3 porções de 5 mL de metanol frio. O produto foi mantido por 24 h em um dessecador a vácuo. Rendimento 1,53 g (71 %); espectroscopia na região do infravermelho (IV) (CsI), cm<sup>-1</sup>: (CO) 2054 (f), 2025 (f), 1998 (m), literatura (hexano): (CO) 2061 (f), 2031 (f), 2011 (f) (BRUCE et al., 1989). Temperatura de decomposição 150 – 152 °C, literatura 150 °C (RANKIN, 2009).

### 3.2.1.3. Acetato de isoeugenol e acetato de propenil guaetol

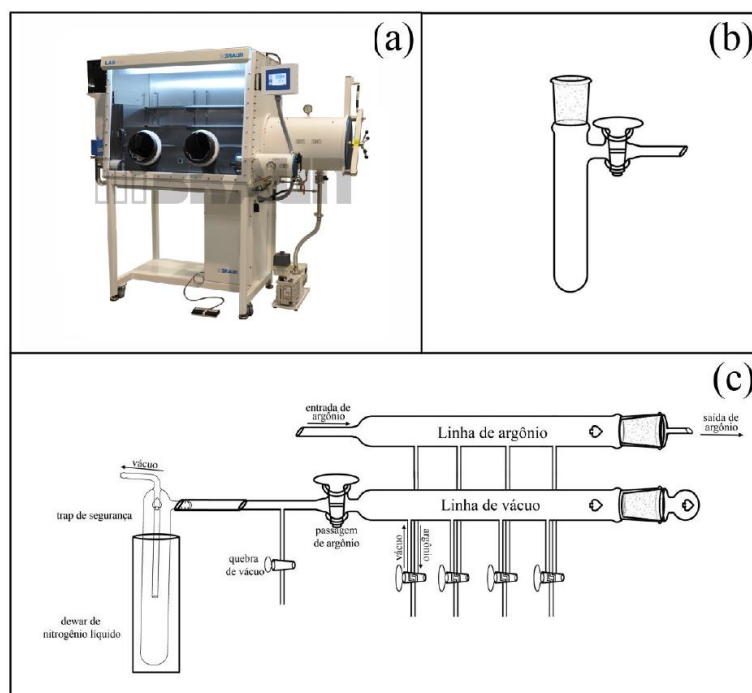
Os acetatos de foram sintetizados seguindo a metodologia descrita na literatura (DELOLO et al., 2020). Foram dissolvidos 10 mmol de substrato (isoeugenol, propenil guaetol) de fonte comercial em 100 mL de DCM com adição de 50 mmol de Ac<sub>2</sub>O e 10 mol% de DMAP, a solução foi então agitada com uso de agitador magnético a temperatura ambiente até a reação finalizar (o andamento da reação foi monitorada por CCD, 95 % hexano/5 % acetato de etila). Após o final da reação, foi adicionada uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> até a neutralização da solução, a fase orgânica foi então separada e foi adicionado MgSO<sub>4</sub> anidro, a solução foi filtrada e concentrada em um rotaevaporador obtendo cristais brancos para ambos produtos, os quais foram recristalizados em acetona (Rendimento 95 %). Os sólidos foram submetidos a três ciclos de vácuo/argônio e estocados em atmosfera de argônio.

### 3.3. Reagentes gasosos

- Eteno (3.0, 99,9 %, White Martins)
- Hidrogênio (99,999 %, Air Products)
- Monóxido de Carbono (99,5 %, White Martins)

### 3.4. Testes catalíticos

Os reagentes foram estocados sob atmosfera de argônio em uma caixa de luvas M-BRAUN, e manipulados com técnicas de Schlenk (Figura 33).

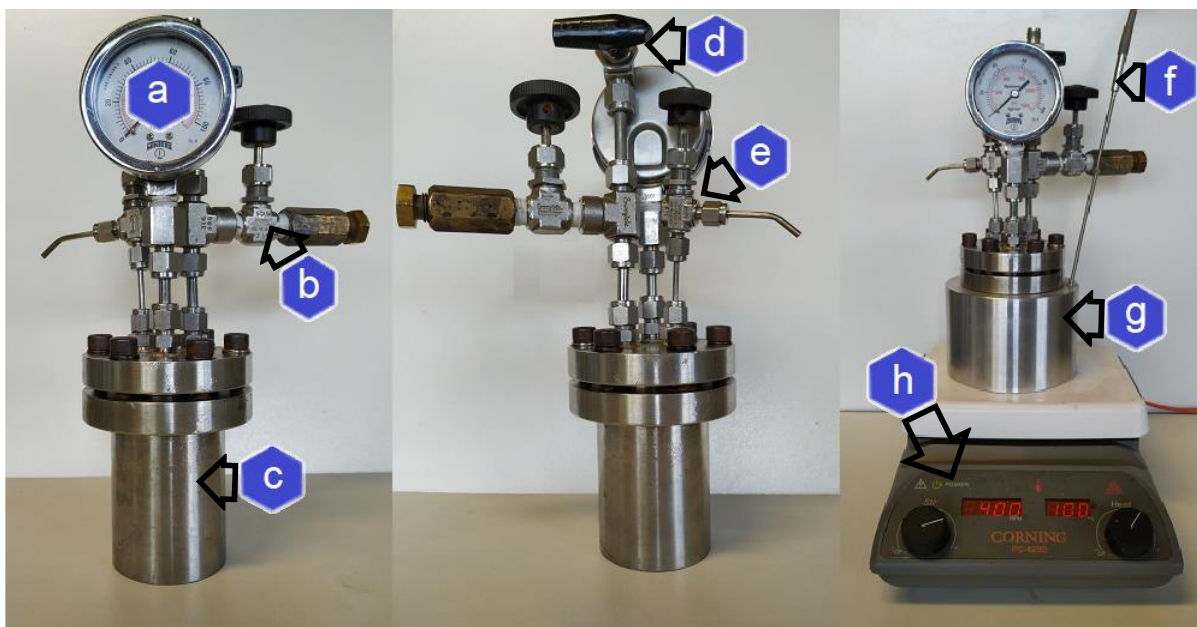


**Figura 33.** Equipamentos usados para manuseio em atmosfera inerte: (a) caixa de luvas, (b) tubo Schlenk e (c) linha de vácuo/argônio (linha Schlenk).

Os testes catalíticos foram realizados em reatores tipo autoclave (Figura 34) de aço inoxidável 316 equipado com um manômetro (Figura 34, a), uma entrada com válvula tipo agulha para pressurização (Figura 34, b), volume interno do reator de 100 mL (Figura 34, c), uma abertura com válvula tipo esfera para adição de reagentes líquidos (Figura 34, d) e um amostrador com válvula tipo agulha para retirada de alíquotas (Figura 34, e). Uma barra magnética revestida de PTFE foi colocada no interior do reator antes do início dos procedimentos. O reator aquecido em uma chapa



equipada com termopar (Figura 34, f), em uma camisa de alumínio (Figura 34, g), com controle de temperatura e agitação (Figura 34, h).



**Figura 34.** Testes catalíticos em reator tipo autoclave.

### 3.4.1. Testes catalíticos (hidroformilação com rutênio)

Em um teste catalítico padrão, os reagentes sólidos (ligante, precursor catalítico de rutênio) foram adicionados ao reator. O reator foi fechado e conectado a linha de vácuo/argônio, foram feitos 3 ciclos de vácuo/argônio. A partir de tubos Schlenk e sob atmosfera inerte, foram adicionados os reagentes líquidos (solvente, substrato e padrão interno). O reator foi conectado em uma linha de pressurização e pressurizado com pressões parciais de CO e H<sub>2</sub>. Por último, o reator foi colocado em uma chapa de aquecimento e agitação magnética, equipada com uma manta de alumínio e termopar para controle de temperatura. A reação foi monitorada periodicamente por retirada de alíquotas, e, uma vez finalizada a reação, o reator foi resfriado em um banho de água e despressurizado em uma capela com exaustor.

### **3.4.2. Testes catalíticos (etenólise)**

Em um teste catalítico padrão, na caixa de luvas foi preparada uma solução contendo solvente, substrato, padrão interno e precursor catalítico de rutênio. A solução foi transferida ao reator usando técnicas Schlenk, o reator foi então purgado 3 vezes e pressurizado com gás eteno. Por último, o reator foi aquecido em uma chapa de aquecimento e agitação magnética, equipada com uma manta de alumínio e termopar para controle de temperatura. A reação foi monitorada por retirada periódica de alíquotas. Uma vez finalizada a reação, o reator foi resfriado em um banho de água e despressurizado em uma capela com exaustor.

### **3.4.3. Testes catalíticos (etenólise-hidroformilação)**

O procedimento de etenólise foi realizado como descrito na seção anterior. Após finalizar-se a reação de etenólise, foram realizados procedimentos experimentais diferentes na etapa de hidroformilação.

#### **3.4.3.1. Procedimento I (etenólise-hidroformilação tandem)**

Após a etapa de etenólise, o reator foi purgado 3 vezes com argônio. Mantendo-se atmosfera inerte, foi adicionada uma solução contendo o ligante dpba. O reator foi purgado 3 vezes e pressurizado com uma mistura de  $\text{CO:H}_2 = 1:1$ , e o reator foi aquecido em uma chapa de aquecimento e agitação magnética, equipada com uma manta de alumínio e termopar para controle de temperatura. Por último, o reator foi resfriado e despressurizado em uma capela com exaustor, e a reação analisada por CG.

### **3.4.3.2. Procedimento II (etenólise-hidroformilação tandem)**

Após a etapa de etenólise, o reator foi purgado 3 vezes com argônio e, mantendo-se atmosfera inerte, foi adicionada uma solução contendo o aditivo especificado. O reator foi purgado 3 vezes e pressurizado com gás CO, aquecido em uma chapa de aquecimento e agitação magnética equipada com uma manta de alumínio e termopar para controle de temperatura. O reator foi então resfriado e despressurizado. Em atmosfera inerte, foi transferido ao reator uma solução contendo o ligante. O reator foi pressurizado com uma mistura de gases CO:H<sub>2</sub> = 1:1 e aquecido. Por último, o reator foi resfriado e despressurizado em uma capela com exaustor e a reação analisada por CG.

### **3.4.3.3. Procedimento III (etenólise-hidroformilação *one-pot*)**

Após a etapa de etenólise o reator foi purgado 3 vezes com argônio. Mantendo-se atmosfera inerte, foi adicionada uma solução contendo o ligante TBPP e precursor catalítico de ródio. O reator foi purgado 3 vezes e pressurizado com uma mistura de gases CO:H<sub>2</sub> = 1:1, o reator foi aquecido em uma chapa de aquecimento e agitação magnética, equipada com uma manta de alumínio e termopar para controle de temperatura. Por último, o reator foi resfriado e despressurizado em uma capela com exaustor e a reação analisada por CG.

### **3.4.4. Testes catalíticos (etenólise-HAM)**

O procedimento de etenólise foi realizado como descrito anteriormente. Após a etapa de etenólise, o reator foi purgado 3 vezes com argônio, e, mantendo-se atmosfera inerte, foi adicionada uma solução contendo a amina, o ligante TBPP e o precursor catalítico de ródio. O reator foi purgado 3 vezes com uma mistura de CO:H<sub>2</sub>, e pressurizado com pressões parciais de CO e H<sub>2</sub>, então o reator foi aquecido em uma chapa de aquecimento e agitação magnética, equipada com uma manta de alumínio

e termopar para controle de temperatura. Por último, o reator foi resfriado e despressurizado em uma capela com exaustor, e a reação analisada por CG.

### **3.4.5. Testes catalíticos (homologação do $\beta$ -pineno)**

A homologação do (-)- $\beta$ -pineno foi realizada através das reações de hidroformilação, hidrogenação de aldeídos e desidratação de álcoois.

#### **3.4.5.1. Hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno**

Em um teste catalítico padrão de hidroformilação, na caixa de luvas foi preparada uma solução contendo (-)- $\beta$ -pineno, padrão interno, precursor catalítico de ródio e ligante. A solução foi transferida ao reator usando técnicas Schlenk. Ao reator foi adaptado um transdutor de pressão acoplado a um registrador do tipo *Fieldlogger*. O reator foi pressurizado e aquecido em uma chapa de aquecimento e agitação magnética, equipada com uma manta de alumínio e termopar para controle de temperatura. Após 36h de reação, o reator foi resfriado em um banho de água e despressurizado em uma capela com exaustor.

#### **3.4.5.2. Hidrogenação de 10-formilpinano**

Para a varredura dos catalisadores suportados em carbono, em um frasco de 5 mL foram adicionados o substrato, catalisador e uma barra magnética, os frascos foram colocados dentro do copo do reator contendo uma camada de sílica para homogeneização da temperatura interna, o reator foi purgado 3 vezes, pressurizado com hidrogênio e aquecido em uma chapa de aquecimento e agitação magnética, equipada com uma manta de alumínio e termopar para controle de temperatura. Após 4h de reação, o reator foi resfriado em um banho de água e despressurizado em uma capela com exaustor.

Para a hidrogenação em escala de 128 mmol, o 10-formilpinano, catalisador e agitador magnético foram adicionados ao reator. Ao reator foi adaptado um sistema de medição de pressão, o reator foi purgado 3 vezes, pressurizado com hidrogênio e aquecido em uma chapa de aquecimento e agitação magnética, equipada com uma manta de alumínio e termopar para controle de temperatura. Após a reação ser finalizada, o reator foi resfriado em um banho de água e despressurizado em uma capela com exaustor.

### **3.4.5.3. Desidratação de diidronopol**

Os testes de desidratação de diidronopol foram realizados em uma coluna tubular de 1/4" (30 cm de comprimento, aço inox 316) empacotada com uma camada inicial de 4,4 g de carbeto de silício, 1,38 g de alumina e uma camada final 4,4g de carbeto de silício. As reações foram realizadas em um forno tubular (Figura 35a) equipado com termopar e controlador digital de temperatura modelo FE50RP (Figura 35b). O sistema de alimentação do substrato foi realizado com uma bomba de seringa modelo KDS 100 (Figura 35c) e conectado a uma tubulação 1/16" de aço inox 316. O controle de gás de arrastre (Argônio) foi realizado com um equipamento de controle de fluxo MKS tipo 247D (Figura 35d) conectado ao sistema.

Em um teste padrão, o forno tubular foi aquecido até 150 °C (5 °C/min) sob fluxo de argônio e mantido por um tempo de 1h para secagem da coluna, o reator foi então aquecido (5 °C/min) até a temperatura determinada e mantido por espaço de 1h sob fluxo de argônio, após o período de estabilização o substrato foi injetado no sistema. Na saída do sistema foi adaptado um condensador e o produto de reação foi analisado por cromatografia a gás.



**Figura 35.** Equipamentos usados em testes de desidratação do diidronopol.

#### **3.4.5.4. Metátese cruzada de vinilpinano com acrilatos de metila e etila**

As reações foram realizadas em atmosfera inerte com uso de técnicas Schlenk. Em um balão tritubulado conectado a um condensador foram adicionados: solvente (7 mL tolueno), substrato, par de metátese (acrilato) e barra magnética. A reação foi aquecida em banho de água em uma chapa com aquecimento e agitação magnética, equipada com termopar para controle de temperatura. Uma vez alcançada a temperatura de reação, foi adicionada uma solução contendo (3 mL) do precursor catalítico de rutênio com uma bomba de seringa modelo KDS 100 (Figura 35c) com um fluxo de  $1,5 \text{ mL.h}^{-1}$ .

### **3.5. Separação dos produtos de reação**

Os produtos de reação foram separados por diferentes metodologias dependendo do sistema catalítico empregado.

### 3.5.1. Produtos de reações de etenólise, etenólise-hidroformilação e metátese cruzada de vinilpinano com acrilatos de metila e etila

Os produtos derivados de reações de etenólise, etenólise-hidroformilação e metátese cruzada de vinilpinano com acrilatos de metila e etila foram purificados como descrito a seguir: a solução de reação foi passada por uma coluna contendo 1,5 g de alumina básica e 1,5 g de alumina ácida, posteriormente, o solvente foi destilado em um rotaevaporador e o resíduo contendo os produtos foi submetido a vácuo de 1 mmHg por um período de 1 h.

### 3.5.2. Produtos de reação etenólise-HAM

As aminas sintetizadas foram separadas do meio de reação por extração ácido-base e purificadas em um equipamento Chromatotron® (modelo 7924T, T-Squared Technology, Inc) (Figura 36), equipado com uma placa rotativa de 1 mm de espessura de sílica gel (high-purity grade, 60 Å, 5 – 40 µm, com binder e indicador de fluorescência, Sigma-Aldrich). Como fase móvel, foi usada uma solução 90 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 5 % Acetona: 5 % MeOH (10 % NH<sub>4</sub>OH), com fluxo de 2-3 mL.min<sup>-1</sup>. A separação foi monitorada com uma lâmpada UV (254-365nm)



**Figura 36.** Equipamento Chromatotron®.

### **3.5.3. Produtos de hidroformilação de (-)- $\beta$ -pineno, hidrogenação de 10-formilpinano, e desidratação de diidronopol**

Os produtos de reação foram purificados por destilação a vácuo (pressão = 0,5 mmHg). O 10-formilpinano foi destilado a uma temperatura de 45 °C, o diidronopol foi destilado a uma temperatura de 67 °C e o vinilpinano foi destilado a uma temperatura de 30 °C.

## **3.6. Técnicas de análise**

### **3.6.1. Ponto de fusão**

A temperatura de decomposição do complexo  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  foi determinada em um medidor de ponto de fusão digital Fisatom 430D.

### **3.6.2. Cromatografia a gás (CG)**

A análise e a quantificação dos resultados das reações foram feitas por cromatografia a gás em um equipamento Shimadzu GC-2010, gás de arrastre  $\text{H}_2$ , equipado com uma coluna apolar Rtx®-5MS (25 m, 0,25 mm D.I, 0,25  $\mu\text{m}$ ), e detector por ionização em chama (FID), com uso dos seguintes parâmetros: temperatura do injetor 320 °C, split 1:50; coluna: temperatura inicial 50 °C mantida por um tempo de 3 min, aquecimento de 20 °C/min até 310 °C, e mantido por 10 min; Temperatura do FID 320 °C, fluxo 0,89 mL/min.



### **3.6.3. Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM)**

A caracterização dos produtos de reação foi feita por cromatografia a gás em um equipamento Shimadzu GC-2010, gás de arrastre He, equipado com uma coluna apolar Rtx®-5MS (25 m, 0,25 mm D.I, 0,25 µm). Os parâmetros cromatógrafo a gás foram: temperatura do injetor 320 °C, split 1:50; coluna: temperatura inicial 50 °C mantida por um tempo de 3 min, aquecimento de 20 °C/min até 310 °C, e mantido por 10 min. O detector espectrômetro de massas QP2010-PLUS teve temperatura de interface 300 °C, temperatura da câmara de ionização 300 °C, e ionização por impacto eletrônico a 70 eV.

### **3.6.4. Espectroscopia na região do infravermelho (IV)**

Os espectros foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro Perkin Elmer FTIR modelo GX, localizado no Departamento de química/UFMG utilizando o intervalo de 4000-400 cm<sup>-1</sup>. As amostras foram preparadas utilizando o método nujol® ou em pastilhas de CsI.

### **3.6.5. Ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C**

Os produtos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, realizando-se as análises em um espectrômetro Bruker DRX-400 Avance, usando clorofórmio e metanol deuterado como solvente (CDCl<sub>3</sub>, 99,9 %D, Sigma-Aldrich; CD<sub>3</sub>OD, 99 %D, Sigma-Aldrich) e calibrados usando-se como referência o sinal residual do solvente.

### 3.7. Análise de Resultados

A conversão do substrato foi calculada com base na área inicial do substrato e levando em consideração a área do padrão interno, usando a seguinte equação.

$$\%C = \frac{Si - \frac{Pi}{Pf} \cdot Sf}{Si} \cdot 100$$

Si = área inicial substrato

Sf = área final substrato

Pi = área inicial padrão interno

Pf = área final padrão interno

O rendimento dos produtos foi calculado com base na área de cada produto e levando em consideração a área do padrão interno.

$$\%R = \frac{\frac{Pi}{Pf} \cdot Af}{Si} \cdot 100$$

Si = área inicial substrato

Af = área do produto

Pi = área inicial padrão interno

Pf = área final padrão interno

## 4. HIDROFORMILAÇÃO DO ESTRAGOL CATALISADA POR COMPLEXOS DE RUTÊNIO

### 4.1. Introdução

A hidroformilação de olefinas de origem natural, como os propenilbenzenos, que podem ser obtidos diretamente da biomassa, é uma estratégia interessante para a obtenção de produtos oxigenados com aplicação na indústria de química fina.

Aldeídos derivados de propenilbenzenos são usados como ingredientes de fragrâncias, além de serem intermediários na síntese de tetralonas e 2-metilindanonas substituídas, as quais são precursores na síntese de moléculas com atividade biológica importante (KOLLÁR; FARKAS; BÂTIU, 1997).

Para o propenilbenzeno estragol (1-metoxi-4-(prop-2-en-1-il)benzeno), a reação de hidroformilação já foi previamente investigada. Particularmente, o nosso grupo de pesquisa vem estudando uma variedade de ligantes, tais como fosfinas e fosfitos, na hidroformilação catalisada por ródio em fase homogênea, obtendo-se rendimentos de até 98 % para derivados aldeídos (OLIVEIRA *et al.*, 2015). Entretanto, sistemas catalíticos de rutênio aplicados para a hidroformilação de propenilbenzenos foram pouco explorados, principalmente devido ao fato de que são necessárias condições de temperatura e pressão maiores que as de sistemas catalisados por ródio.

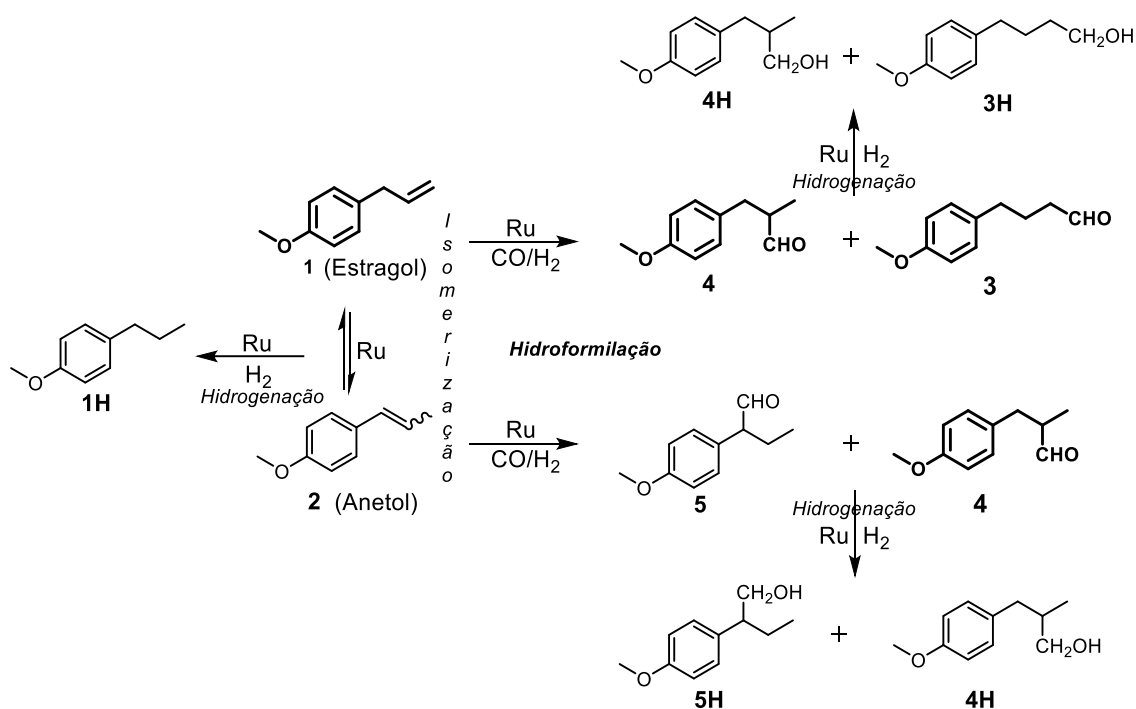
Na literatura podemos destacar o uso de um sistema catalítico bifásico catalisado por rutênio na hidroformilação de estragol e outros propenilbenzenos. Com o precursor  $[\text{HRu}(\text{CO})(\text{CH}_3\text{CN})(\text{TPPMS})_3][\text{BF}_4]$ , foram obtidos rendimentos de 29 % para os aldeídos (MELEAN *et al.*, 2011). Em um trabalho recente, foi relatado o uso do precursor catalítico  $\text{RuCl}_3$  em fase homogênea na hidroformilação de eugenol (molécula análoga ao estragol), com 48 % de rendimento para aldeídos em condições relativamente brandas de reação (100 °C, 50 bar ( $\text{CO}:\text{H}_2 = 1:1$ )) (JAGTAP; BHANAGE, 2018).

## 4.2. Objetivos específicos

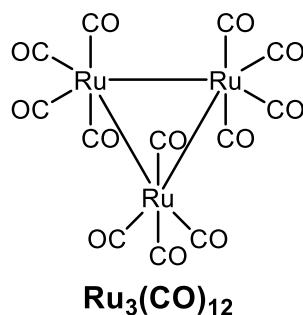
O principal objetivo do presente capítulo é avaliar e compreender o efeito de diversos parâmetros de reação na hidroformilação do estragol catalisada por rutênio em fase homogênea. Especificamente, serão avaliadas as condições de temperatura, de pressão, ligante de fósforo (III), relação P:Ru e solvente, com uso do precursor catalítico  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ . Esses estudos são também importantes para o desenvolvimento posterior de metodologias tandem envolvendo a reação de hidroformilação catalisada por rutênio.

### 4.3. Resultados e discussão

O estragol foi utilizado como substrato modelo na reação de hidroformilação (Figura 37) em fase homogênea com o uso de  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  (Figura 38) como precursor catalítico. Foram otimizados diversos parâmetros de reação, como temperatura, pressão, relação P:Ru, ligantes fosfinas e solvente.



**Figura 37.** Esquema representativo da hidroformilação do estragol e reações colaterais em condições de hidroformilação.



**Figura 38.** Estrutura do pré-catalisador de rutênio.

### 4.3.1. Efeito da temperatura no sistema catalítico

Inicialmente, foram realizados testes catalíticos a temperaturas de 100 °C e 130 °C (Tabela 1), seguindo condições semelhantes às reportadas anteriormente em estudos de hidroformilação com rutênio para olefinas terminais (FLEISCHER; WU; *et al.*, 2013).

Com uma temperatura de reação de 130 °C (Tabela 1, exp. 2), foi obtida uma conversão de 99 %, sendo o rendimento para aldeídos de 45 %, com uma relação entre o aldeído linear (**3**) e os ramificados (**4+5**) (*n/iso*) de 55/45. A principal reação concorrente no sistema foi a isomerização do estragol, obtendo 43 % de rendimento para o produto de isomerização (**2**) (Tabela 1, exp. 2), em menor quantidade identificaram-se os produtos de hidrogenação do estragol/anetol e dos aldeídos linear e ramificados (**1H**, **3H**, **4H**, **5H**).

Ao comparar os resultados, é evidente a necessidade de uma temperatura elevada para obtenção de rendimentos satisfatórios para os produtos de hidroformilação. Com uma temperatura de reação de 100 °C (Tabela 1, exp. 1) a conversão foi de 9 %, ou seja, significativamente menor ao resultado a 130 °C (99 %). Pode-se destacar também que na experiência a 100 °C tem-se principalmente a formação de isômeros e apenas traços do aldeído linear.

**Tabela 1.** Efeito da temperatura no sistema de hidroformilação do estragol <sup>a</sup>

Exp.	T (°C)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rendimento produtos (%) <sup>b</sup>		
			Anetol ( <b>2</b> )	Aldeídos ( <b>3/4/5</b> )	Outros <sup>c</sup>
1	100	9	6	1 (100/-/-)	2
2	130	99	43	45 (56/31/13)	11
3 <sup>d</sup>	130	5	4	1 (50/50/0)	0

<sup>a</sup> Condições de reação: estragol (4,0 mmol), undecano (2,0 mmol – padrão interno), Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> (8,0 x 10<sup>-3</sup> mmol), PPh<sub>3</sub> (26,4 x 10<sup>-3</sup> mmol), tolueno (10 mL), 60 bar (CO:H<sub>2</sub> = 1:1), 24 h. <sup>b</sup> Determinado por cromatografia a gás (CG). <sup>c</sup> Produtos de hidrogenação (1H, 3H, 4H, 5H). <sup>d</sup> Sem adição de Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> (teste branco).

Usando-se uma temperatura de 130 °C, foi realizado um teste branco do sistema (Tabela 1, exp. 3) observando-se uma conversão de 5 % com a formação preferencial de anetol (**2**). O resultado é inesperado e a conversão do substrato pode ser explicada pela possível contaminação das paredes do reator e/ou do agitador

magnético, como observado em trabalhos reportados na literatura (PENTSAK *et al.*, 2019). Para controlar este possível fenômeno, testes em branco foram realizados de forma periódica no andamento de estudos posteriores.

Os resultados obtidos nesta fase inicial de testes mostraram-se superiores aos reportados na literatura com uso de catalisadores de rutênio, obtendo-se rendimentos de 45 % (Tabela 1, exp. 2) para produtos de hidroformilação em comparação com 29 % no sistema reportado na literatura (MELEAN *et al.*, 2011). De modo geral, os sistemas de hidroformilação com rutênio requerem o uso de condições de reação mais drásticas que as de sistemas de hidroformilação com ródio (POSPECH *et al.*, 2013). Na literatura são reportados rendimentos de até 98 % para produtos de hidroformilação do estragol em sistemas catalíticos de ródio e temperatura de reação de 50 °C (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

#### **4.3.2. Efeito da pressão sobre o sistema catalítico**

Os resultados apresentados na Tabela 2 mostram o efeito da pressão total sobre o sistema catalítico. Quando usada uma pressão de 40 bar (Tabela 2, exp. 1), foi observada uma diminuição significativa da taxa de conversão do estragol, assim como o aumento da reação de isomerização, obtendo-se rendimento total para produtos de isomerização (**2**) de 47 % com 40 bar e de 43 % para uma pressão de 60 bar. Embora a diferença entre os rendimentos para produtos de isomerização não seja tão significativa, nas pressões avaliadas a quantidade de aldeídos formados diferencia-se substancialmente, já que a uma pressão 40 bar o rendimento para produtos de hidroformilação foi de 11 %, em comparação com uma pressão de 60 bar (Tabela 2, exp. 2), em que foi obtido um rendimento de 45% para aldeídos. Quando a pressão dos reagentes gasosos aumenta, a concentração destes na fase líquida aumenta proporcionalmente (DYSON; JESSOP, 2016). Este fato pode explicar o melhor desempenho do sistema a pressões elevadas.

**Tabela 2.** Efeito da pressão dos gases na hidroformilação do estragol <sup>a</sup>

Exp.	P (bar)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rendimento produtos (%) <sup>b</sup>		
			Anetol ( <b>2</b> )	Aldeídos ( <b>3/4/5</b> )	Outros <sup>c</sup>
1	40	61	47	11 (64/27/9)	3
2	60	99	43	45 (56/31/13)	11

<sup>a</sup> Condições de reação: estragol (4,0 mmol), undecano (2,0 mmol – padrão interno), Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> (8,0 x 10<sup>-3</sup> mmol), PPh<sub>3</sub> (26,4 x 10<sup>-3</sup> mmol), tolueno (10 mL), 130 °C, CO:H<sub>2</sub> = 1:1, 24 h. <sup>b</sup> Determinado por cromatografia a gás (CG). <sup>c</sup> Produtos de hidrogenação (1H, 3H, 4H, 5H).

#### 4.3.3. Influência da razão fósforo – rutênio (P:Ru) no sistema catalítico

De forma geral, a concentração do ligante em reações de hidroformilação influencia diretamente parâmetros como atividade, quimiosseletividade e regioseletividade. Em comparação com sistemas de hidroformilação com ródio, na hidroformilação com rutênio a atividade do catalisador pode ser comprometida com uso de excesso de ligante (BÖRNER; FRANKE, 2016). Por exemplo, usando-se uma razão P:Ru > 2 na hidroformilação de olefinas alifáticas com uso do precursor catalítico Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> e ligante do tipo fosfina-imidazol, a atividade do sistema diminui (FLEISCHER; WU; *et al.*, 2013).

Uma vez estabelecidas as melhores condições de temperatura e pressão, foi avaliada a relação P:Ru, usando PPh<sub>3</sub> como ligante em proporções de 1,1:1 tomando como referência o sistema catalisado por rutênio na hidroformilação de olefinas alifáticas reportado por Fleischer (FLEISCHER; WU; *et al.*, 2013), e uma proporção 5,5:1 usado em sistemas de hidroformilação com ródio para o estragol reportado por Oliveira (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Em 24h, para todos os sistemas, a conversão do estragol se aproximou a 100 %. As variações mais significativas podem ser observadas na quimiosseletividade da reação, os produtos de hidrogenação, indicados como outros na Tabela 3 (**1H**, **3H**, **4H**, **5H**), foram obtidos em maior quantidade na ausência de fosfina, e diminuem com o aumento da quantidade de fosfina. Com uma razão P:Ru de 5,5:1 e na ausência de ligante fosfina, é possível observar a diminuição na formação de aldeídos e o favorecimento da formação de isômeros. Com estes resultados, é possível presumir

que a formação de espécies de rutênio sem fosfinas e contendo mais de uma fosfina na esfera de coordenação favorecem a reação de isomerização.

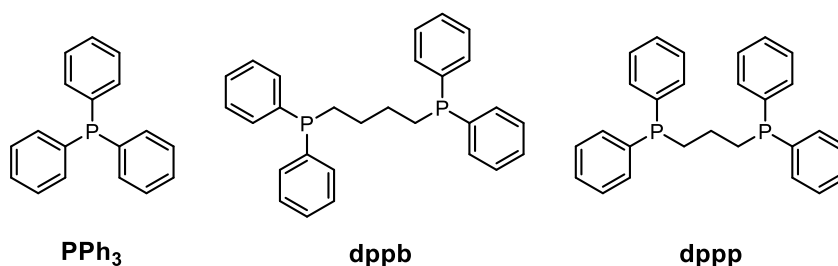
**Tabela 3.** Influência da relação P:Ru na hidroformilação de estragol <sup>a</sup>

Exp.	P:Ru	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rendimento produtos (%) <sup>b</sup>		
			Anetol ( <b>2</b> )	Aldeídos ( <b>3/4/5</b> )	Outros <sup>c</sup>
1	-	98	60	26 (66/24/10)	12
2	1,1:1	99	43	45 (56/31/13)	11
3	5,5:1	99	82	14 (79/14/7)	3

<sup>a</sup> Condições de reação: estragol (4,0 mmol), undecano (2,0 mmol – padrão interno), Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> (8,0 x 10<sup>-3</sup> mmol), PPh<sub>3</sub> (0-, 13,2 x 10<sup>-2</sup> mmol), tolueno (10 mL), 60 bar (CO:H<sub>2</sub> = 1:1), temperatura 130° C, 24 h. <sup>b</sup> Determinado por cromatografia a gás (CG). <sup>c</sup> Produtos de hidrogenação (1H, 3H, 4H, 5H).

#### 4.3.4. Estudo de fosfinas bidentadas (dppp, dppb)

O uso de fosfinas ou fosfitos bidentados como ligantes tem mostrado resultados satisfatórios em sistemas de hidroformilação com rutênio (TAKAHASHI *et al.*, 2012a). Neste sentido, foram avaliados os resultados obtidos com o uso da monofosfina PPh<sub>3</sub> (Tabela 4, exp. 1) e as fosfinas bidentadas 1,3-*bis*(difenilfosfino)propano (dppp) (Tabela 4, exp. 2) e 1,4-*bis*(difenilfosfino)butano (dppb) (Tabela 4, exp. 3) como ligantes no sistema catalítico (Figura 39).



**Figura 39.** Ligantes trifenilfosfina e fosfinas bidentadas.

Com o uso de fosfinas bidentadas, foi observado um aumento do produto de isomerização do substrato. Com uso de dppb, contudo, a formação de isômeros é menor que em comparação com a dppp. Esta diferença pode estar relacionada ao ângulo de quelatação da fosfina bidentada e seus efeitos na formação de



intermediários catalíticos. Embora a formação de aldeídos seja menor com o uso de fosfinas bidentadas, a seletividade para a formação do aldeído linear aumenta ligeiramente. Em estudos de hidroformilação de 1-hexeno com ródio e ligantes fosfinas bidentadas com estrutura  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$  (dppe:  $n = 2$ , dppp:  $n = 3$ , dppb:  $n = 4$ ), a atividade e seletividade do sistema aumenta de forma proporcional ao aumento da cadeia alquílica da fosfina bidentada (dppb>dppp>dppe). Este fenômeno pode ser associado ao maior ângulo de quelatação dos ligantes (dppe =  $85^\circ$ , dppp =  $91^\circ$ , dppb =  $98^\circ$ ) o que favorece a formação de espécies catalíticas intermediárias (isômeros de coordenação) mais ativas e seletivas para hidroformilação (ROSALES *et al.*, 2008).

**Tabela 4.** Estudo de fosfinas bidentadas como ligantes na hidroformilação de estragol <sup>a</sup>

Exp.	Ligante	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rendimento produtos (%) <sup>b</sup>		
			Anetol (2)	Aldeídos (3/4/5)	Outros <sup>c</sup>
1	PPh <sub>3</sub>	99	43	45 (56/31/13)	11
2	dppp	99	70	13 (62/31/7)	16
3	dppb	98	55	27 (67/30/3)	16

<sup>a</sup> Condições de reação: estragol (4,0 mmol), undecano (2,0 mmol – padrão interno),  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  ( $8,0 \times 10^{-3}$  mmol), ligante ( $26,4 \times 10^{-3}$  mmol), tolueno (10 mL), 60 bar (CO:H<sub>2</sub> = 1:1), temperatura 130° C, 24 h. <sup>b</sup> Determinado por cromatografia a gás (CG). <sup>c</sup> Produtos de hidrogenação (1H, 3H, 4H, 5H).

#### 4.3.5. Efeito do solvente no sistema catalítico

Diversos efeitos podem ser observados dependendo da natureza do solvente em um sistema catalítico. O uso de solventes influencia aspectos como solubilidade, transferência de massa, interação substrato-catalisador e estabilização de espécies intermediárias, entre outros aspectos, como consequência favorecendo ou diminuindo a eficiência de um processo catalítico (DYSON; JESSOP, 2016).

Em publicações anteriores (FLEISCHER *et al.*, 2013) (RODRIGUES *et al.*, 2017) quando usado *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) como solvente em reações de hidroformilação com rutênio, observou-se uma melhora no desempenho da reação. Com o uso deste solvente, também foi usado como aditivo a H<sub>2</sub>O, com o intuito de

favorecer a formação de espécies hidreto de rutênio, que é um intermediário-chave na hidroformilação de olefinas (KALCK *et al.*, 1991).

Observando os resultados de trabalhos anteriores, foi avaliado o uso do solvente NMP e água como aditivo no sistema catalítico desenvolvido. Quando comparados os resultados em tolueno e NMP nas condições otimizadas anteriormente (Tabela 5), podemos destacar principalmente dois aspectos que melhoram significativamente: Primeiro, a considerável diminuição do produto de isomerização (**2**) de 43 % em tolueno (Tabela 5, exp 1), para 17 % em NMP (Tabela 5, exp. 2). Além disso, a regioseletividade na formação do aldeído linear aumenta de 56 % em tolueno para 93 % em NMP. Destaque-se ainda que não foi observada a formação do aldeído **5** em NMP. Outra diferença importante pode ser observada na conversão do estragol, a qual diminuiu de 99 % para 60 % quando usado NMP como solvente, assim como a diminuição da formação de produtos de hidrogenação.

**Tabela 5.** Efeito do solvente no sistema catalítico <sup>a</sup>

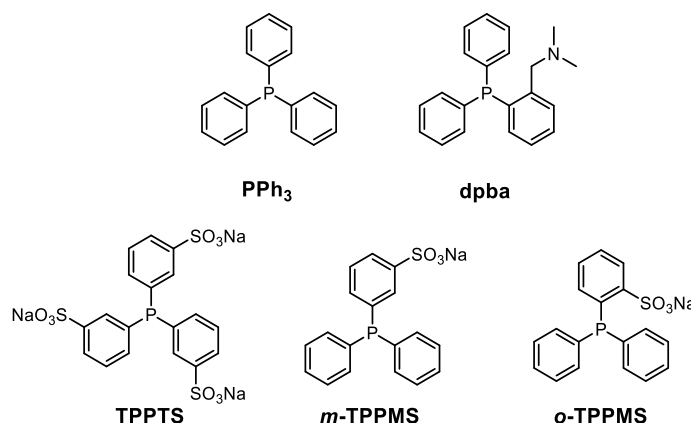
Exp.	Solvente	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rendimento produtos (%) <sup>b</sup>		
			Anetol ( <b>2</b> )	Aldeídos ( <b>3/4/5</b> )	Outros <sup>d</sup>
1	Tolueno	99	43	45 (56/31/13)	11
2 <sup>c</sup>	NMP	60	17	43 (93/7/-)	1

<sup>a</sup> Condições de reação: estragol (4,0 mmol), undecano (2,0 mmol – padrão interno), Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> (8,0 x 10<sup>-3</sup> mmol), PPh<sub>3</sub> (26,4 x 10<sup>-3</sup> mmol), solvente (10 mL), 60 bar (CO:H<sub>2</sub> = 1:1), temperatura 130 °C, 24 h. <sup>b</sup> Determinado por cromatografia a gás (CG). <sup>c</sup> Adição de 11,2 mmol de H<sub>2</sub>O. <sup>d</sup> Produtos de hidrogenação (1H, 3H, 4H, 5H).

#### 4.3.6. Efeito de ligantes com NMP como solvente

Na hidroformilação com rutênio existem relatos com ligantes fosfina que possuem nitrogênio em sua estrutura e podem formar complexos do tipo quelato (N, P). Essa classe de ligantes apresenta um melhor desempenho na hidroformilação de olefinas quando comparados com sistemas de ligantes fosfinas ou fosfitos sem a presença de outros grupos funcionais (FLEISCHER; WU; *et al.*, 2013)(WU; FLEISCHER; JACKSTELL; FRANKE; *et al.*, 2013).

Nesse sentido foram estudados diferentes ligantes do tipo fosfina que possuem na sua estrutura grupos funcionais amina ou sulfonato (Figura 40). Comparados aos ligantes estudados neste trabalho até o momento, esses ligantes possuem a capacidade de formar complexos do tipo quelato N, P no caso do ligante dpba e do tipo N, O com os ligantes *m*-TPPTS/TPPMS e *o*-TPPMS. Estes ligantes podem alterar aspectos estéricos e eletrônicos das espécies catalíticas formadas *in situ*.



**Figura 40.** Ligantes fosfinas

**Tabela 6.** Estudo de ligantes com NMP como solvente no sistema catalítico <sup>a</sup>

Exp	Ligante	Conv. % <sup>b</sup>	Rendimento produtos (%) <sup>b</sup>		
			Anetol ( <b>2</b> )	Aldeídos ( <b>3/4/5</b> )	Álcoois ( <b>3H/4H/5H</b> )
1	PPh <sub>3</sub>	60	17	43 (93/7/-)	-
2	<i>m</i> -TPPMS	80	19	49 (90/10/-)	1 (100/-/-)
3	<i>o</i> -TPPMS	79	26	14 (80/13/7)	38 (93/7/-)
4	TPPTS	93	24	61 (92/8/-)	1 (100/-/-)
5	dpba	98	22	71 (90/7/3)	-

<sup>a</sup> Condições de reação: estragol (4,0 mmol), undecano (2,0 mmol – padrão interno), Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> (8,0 x 10<sup>-3</sup> mmol), ligante (26,4 x 10<sup>-3</sup> mmol), aditivo (H<sub>2</sub>O, 11,2 mmol) NMP (10 mL), 60 bar (CO:H<sub>2</sub> = 1:1), temperatura 130° C, 24 h. <sup>b</sup> Determinado por cromatografia a gás (CG).

Dentre os dados apresentados na Tabela 6, vários podem ser destacados, por exemplo, o aumento das taxas de conversão e maior rendimento para produtos de hidroformilação com o uso dos ligantes sulfonados (Tabela 6, exp. 2-4) e o ligante dpba (Tabela 6, exp. 5), quando comparado com resultados obtidos com PPh<sub>3</sub>.

Um fator importante a ser considerado é o caráter básico dos ligantes. De forma geral, na hidroformilação com rutênio, a atividade do sistema catalítico aumenta com a diminuição da capacidade doadora σ do ligante de fósforo (III) (BÖRNER; FRANKE, 2016) (JENCK *et al.*, 1988). Este fato explica a melhora na atividade do sistema com

o uso de ligantes sulfonados, especificamente com o ligante TPPTS, que apresenta o menor caráter sigma doador dentre os ligantes usados.

Como mencionado anteriormente, outro efeito que influencia a atividade e seletividade do sistema é a capacidade dos ligantes para formar intermediários tipo quelato. Ao comparar os resultados entre os ligantes *m*-TPPMS e *o*-TPPMS (Tabela 6, exp. 2 e 3) observamos diferenças significativas na seletividade dos produtos: com o ligante *o*-TPPMS, foi observada uma formação elevada de álcoois, provavelmente devido à formação de um intermediário quelato do tipo P-O, o qual é favorecido pela geometria do ligante *o*-TPPMS em comparação com o ligante *m*-TPPMS.

A formação de intermediários catalíticos do tipo quelato com os átomos doadores P, N do ligante dpba também pode explicar o aumento significativo na conversão e rendimento do sistema, com o uso deste ligante foram obtidos os melhores resultados em relação a rendimento e seletividade para aldeídos.

#### 4.4. Caracterização dos produtos

Os principais produtos de reação foram previamente reportados (FRANCES; THOREZ; KALCK, 1984) e foram identificados por GC/EM, apresentando fragmentos característicos semelhantes aos reportados.

- 4-(4-metoxifenil)butanal (**3**): (M = 178 g/mol)

**EM** {*m/z* (abundância relativa) [fragmento característico]}: 178 (10) [M]<sup>+</sup>; 135 (10) [M – CH<sub>2</sub>CHO]<sup>+</sup>; 134 (100) [M – CH<sub>3</sub>CHO]<sup>+</sup>; 121 (87) [M – CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO]<sup>+</sup>; 119 (11); 91 (18) [íon tropílio]; 78 (14); 77 (19) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>; 65 (5).

- 3-(4-metoxifenil)-2-metilpropanal (**4**): (M = 178 g/mol)

**EM** {*m/z* (abundância relativa) [fragmento característico]}: 178 (11) [M]<sup>+</sup>; 122 (10); 121 (100) [M – CH(CHO)CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; 108 (7), 91 (10) [íon tropílio]; 78 (8); 77 (12) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>; 65 (8); 51 (1).

- 2-(4-metoxifenil)butanal (**5**): (M = 178 g/mol)

**EM** {*m/z* (abundância relativa) [fragmento característico]}: 178 (8) [M]<sup>+</sup>; 150 (10); 149 (88) [M – CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; 122 (8); 121 (100) [M – CH(CHO)CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; 91 (28) [íon tropílio]; 78 (8); 77 (14) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 65 (9), 63 (5), 51 (7), 44 (1) [rearranjo de McLafferty].

- 4-(4-metoxifenil)butan-1-ol (**3H**): (M = 180 g/mol)

**EM** {*m/z* (abundância relativa) [fragmento característico]}: 180 (17) [M]<sup>+</sup>; 134 (12) [M – CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH]<sup>+</sup>; 122 (9); 121 (100) [M – CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH]<sup>+</sup>; 119 (2); 99 (3); 91 (11) [íon tropílio]; 78 (7); 77 (10) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>; 65 (4).

#### 4.5. Conclusões

O sistema catalítico para a hidroformilação do estragol com uso do precursor catalítico Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> apresentou os melhores resultados para a síntese de aldeídos usando condições de temperatura 130 °C, pressão 60 bar (CO:H<sub>2</sub> = 1:1), NMP como solvente e ligante dpba. Nestas condições, foram obtidos rendimentos para aldeídos de até 71 % com regiosseletividade preferencial na formação do aldeído linear (90 %). Os resultados são superiores em comparação com outros sistemas catalíticos de rutênio para hidroformilação do estragol encontrados na literatura, que apresentam rendimentos de 29 % para aldeídos com regiosseletividade de 66 % para o aldeído linear (MELEAN *et al.*, 2011).

A razão P:Ru desempenha um papel fundamental na quimiosseletividade do sistema. Com a razão P:Ru > 1,1:1 ou o uso das fosfinas bidentadas (dppp, dppb) foi observado o favorecimento da reação paralela de isomerização do substrato dando origem ao Anetol. Por outro lado, o uso do solvente NMP diminui significativamente a reação de isomerização, aumentando a quimiosseletividade do sistema e favorecendo também a regiosseletividade para o aldeído linear.

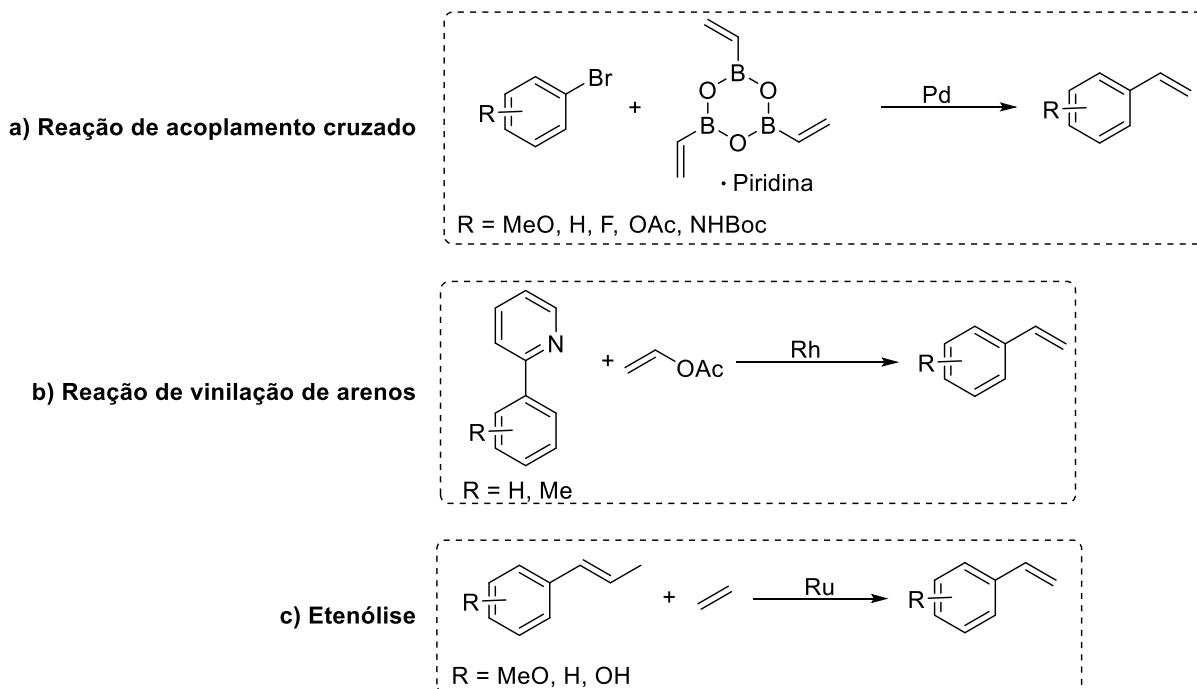
Com o uso do ligante *o*-TPPMS, observou-se uma elevada formação de álcool (**7**) produto da hidrogenação do aldeído, sugerindo a influência do grupo sulfonato na posição orto do ligante na hidrogenação do aldeído.

## 5. METÁTESE CRUZADA DE PROPENILBENZENOS COM GÁS ETENO CATALISADA POR RUTÊNIO.

### 5.1. Introdução

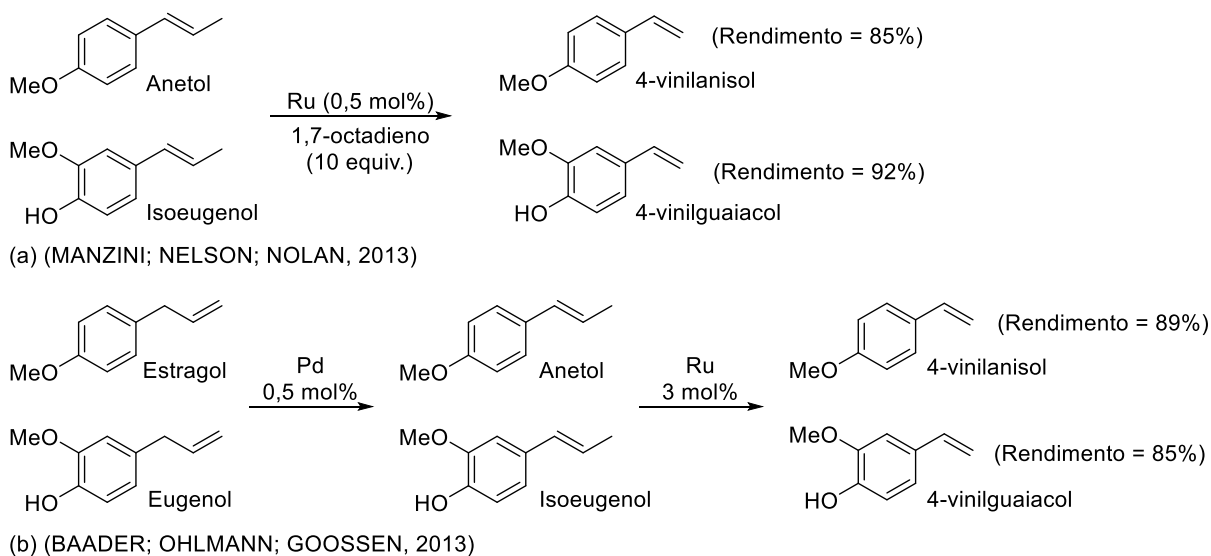
Na indústria química, estirenos funcionalizados são de grande interesse como intermediários na síntese de fármacos (FERRÉ-FILMON *et al.*, 2005), monômeros na síntese de polímeros (HIRAO; LOYKULNANT; ISHIZONE, 2002), fragrâncias e aromas. Recentemente, foi descoberto que a molécula 4-vinilanisol é um feromônio responsável pela formação de enxames de gafanhotos da espécie *Locusta migratoria*, possibilitando o uso deste estireno no controle biológico de pragas (GUO *et al.*, 2020).

Existem diversas rotas catalíticas para a síntese de estirenos funcionalizados com uso de metais de transição como catalisador. Dentre estas metodologias, podemos destacar o acoplamento cruzado entre aril eletrófilos e reagentes vinilborônicos catalisado por paládio (Figura 41, a) (COLEMAN; O'SHEA, 2003)(ALACID; NÁJERA, 2009), sistemas catalisados por ródio para a vinilação de ligações C-H de arenos com reagentes vinilacetatos (OTLEY; ELLMAN, 2015) ou vinilsilanos (ZHOU, JUN *et al.*, 2018) (Figura 41, b). No entanto, essas metodologias apresentam desvantagens, pois são necessárias quantidades estequiométricas de bases nas reações de acoplamento cruzado e co-catalisadores na vinilação de arenos, além de gerar como subprodutos espécies organometálicas de boro e silício.



**Figura 41.** Metodologias catalíticas para síntese de estirenos funcionalizados.

Um enfoque interessante do ponto de vista econômico e ambiental é a transformação de propenilbenzenos de origem natural em estirenos funcionalizados pela metátese cruzada com eteno (Figura 41, c). Essa metodologia foi investigada previamente na etenólise direta de 1-propenilbenzenos com o uso de 1,7-octadieno como fonte de eteno (Figura 42, a) (MANZINI; NELSON; NOLAN, 2013). Entretanto, este sistema apresenta limitações, como o uso de 10 equivalentes de 1,7-octadieno em relação ao substrato na etenólise. Um sistema tandem isomerização-etenólise (BAADER; OHLMANN; GOOSSEN, 2013) (Figura 42, b) foi empregado na transformação de 2-propenilbenzenos, obtendo-se altos rendimentos para estirenos funcionalizados. Um fator limitante foi o uso de elevadas quantidades de catalisador de rutênio no sistema isomerização/etenólise (3 mol %) (BAADER; OHLMANN; GOOSSEN, 2013). Portanto, há a necessidade de melhorar essas metodologias.



**Figura 42.** Sistemas para etenólise de propenilbenzenos.

## 5.2. Objetivos

O principal objetivo do presente capítulo é desenvolver condições para que a etenólise de 1-propenilbenzenos seja realizada com pequena concentração do catalisador e elevado número de rotações, obtendo-se os estirenos correspondentes em alto rendimento. Mais especificamente:

- Otimizar condições de reação (natureza do catalisador, solvente, tempo de reação), usando como substrato-modelo o anetol.
- Avaliar o escopo de aplicações utilizando-se diversos 1-propenilbenzenos.

## 5.3. Resultados e discussão

### 5.3.1. Otimização de parâmetros de reação

Na reação de etenólise do anetol (Figura 43) podem ser formados dois produtos: o 4-vinilanisol (**6**), e o produto de auto metátese do anetol 4,4'-dimetoxiestilbeno (**2AM**). Um dos desafios na reação de etenólise é evitar a formação do produto de auto metátese (**2AM**).





**Tabela 7.** Otimização de parâmetros de reação <sup>a</sup>

Exp.	Pré-catalisador [mol%]	Solvente	P. Eteno (bar)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rendimento <sup>b</sup> <b>1</b> (%)
1	GI [1,0]	THF	10	5	3
2	GII [1,0]	THF	10	30	26
3	III [1,0]	THF	10	99	94
4	M73SIMes [1,0]	THF	10	89	88
5	M73IPr [1,0]	THF	10	99	97
6	M73IPr [1,0]	NMP	10	5	4
7	M73IPr [1,0]	Tolueno	10	99	99
8	M73IPr [1,0]	Tolueno	5	99	99
9	M73IPr [0,5]	Tolueno	5	99	99
10	M73IPr [0,1]	Tolueno	5	97	96
11	M73IPr [0,05]	Tolueno	5	97	96
12	M73IPr [0,01]	Tolueno	5	88	87
13 <sup>[c]</sup>	M73IPr [0,05]	Tolueno	5	97	96
14 <sup>[c, d]</sup>	M73IPr [0,05]	Tolueno	5	81	80

<sup>a</sup> Condições de reação: anetol (2,50 mmol), undecano (1,25 mmol – padrão interno), solvente (10 mL), 60 °C, 16 h. <sup>b</sup> Determinado por cromatografia a gás (CG). <sup>c</sup> 2 h. <sup>d</sup> Anetol não tratado.

Inicialmente foram avaliados os precursores catalíticos GI e GII (Tabela 7, exp. 1 e 2), os quais apresentam na sua estrutura ligantes PCy<sub>3</sub> (Figura 44). Com o uso destes pré-catalisadores em THF, foram obtidas baixas taxas de conversão e rendimento para o produto de etenólise (**6**), observando também a formação do produto de autometátese do anetol (**2AM**). Estudos de mecanismos de decomposição dos catalisadores de metátese têm demonstrado que fosfinas dissociadas do precursor catalítico podem atacar o intermediário metal-metilideno, o qual é formado no ciclo catalítico. O ataque nucleofílico da fosfina a este intermediário forma um sal de fosfônio que participa em diversos mecanismos de decomposição do catalisador (LUMMISS *et al.*, 2014).

Com os precursores tipo Hoveyda-Grubbs HII e M73SIPr (Tabela 7, exp. 3-5) em THF, foram obtidos rendimentos de 94 % e 97 %, respectivamente, do produto 4-vinilanisol (**6**), com uma formação minoritária do produto **2AM**. Um resultado inesperado foi obtido com o precursor M73SIMes (Tabela 7, exp. 4), já que a única variação em relação ao precursor HII é a presença do grupo retirador NHCO<sub>2</sub>Pr no

ligante isopropoxiestireno (Figura 44), porém foi obtido um alto rendimento (88 %) do produto de etenólise (**10**) em relação aos precursores GI e GII.

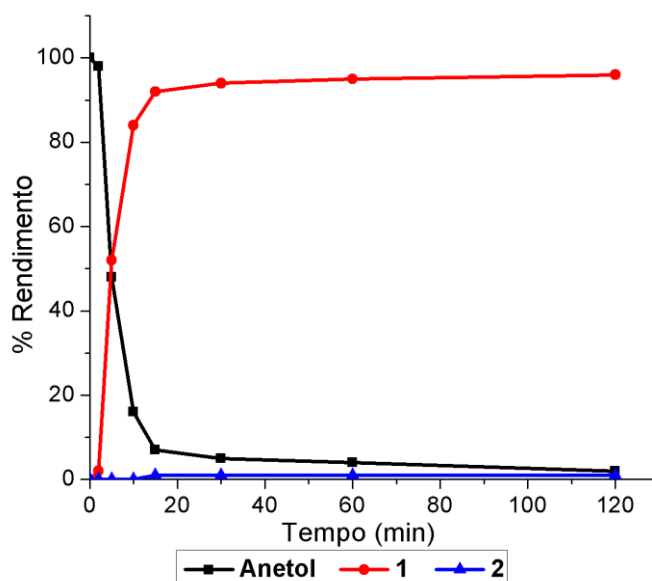
Uma vez que os melhores resultados foram obtidos com o precursor catalítico M73SIPr, e visando estudos posteriores no desenvolvimento de um sistema tandem etenólise-hidroformilação, foi feita a avaliação dos solventes NMP e tolueno (Tabela 7, exp. 6 e 7), nos quais a hidroformilação do estragol com rutênio (Capítulo 4) apresentou o melhor desempenho.

De forma geral, o uso de solventes que se possam coordenar com o centro metálico é evitado nas reações de metátese. Na literatura, é demonstrado que o uso deste tipo de solventes leva à formação de espécies não reativas para este tipo de catálise (COLLINS, 2015). O solvente NMP foi testado na etenólise do anetol, porém, na reação com o uso deste solvente, foi obtido um baixo rendimento para o produto **6** (Tabela 7, exp. 6). Em tolueno (Tabela 7, exp. 7) foi obtido o melhor resultado, com rendimento de 99 % para o produto de metátese **6**, sem a formação do produto de autometátese **2AM**.

Em tolueno foi feita uma avaliação da pressão de eteno no sistema, reduzindo-se a pressão do gás de 10 bar para 5 bar (Tabela 7, exp. 7 e 8). Foi possível observar que a diminuição da pressão não altera a eficiência do sistema. Testes a menores pressões foram evitados, pois uma menor pressão de eteno pode deslocar o equilíbrio do sistema, favorecendo a formação do produto de autometátese (**2AM**) (BIDANGE; FISCHMEISTER; BRUNEAU, 2016).

O próximo parâmetro otimizado foi a quantidade de catalisador usada na reação. Foi reduzido o uso do catalisador em até 100 vezes (Tabela 7, exp 12 vs. 7), com o uso de uma concentração de catalisador de 0,01 mol%, o rendimento para o produto **6** diminuiu para 87 %, mas o número de ciclos realizados pelo catalisador chega a 8700, um número promissor para aplicações na química fina. Na experiência 11 da tabela 7, foi usada uma quantidade de 0,05 mol%, que apresenta um melhor balanço entre quantidade de catalisador e rendimento, obtendo-se 96 % do produto **10**.

Em relação ao tempo de reação, foi feito o acompanhamento cinético da reação de etenólise (Figura 45). Foi observado que, com um tempo de reação de 15 min, o sistema atingiu uma conversão de 93 %, em 2 h a reação se estabiliza com uma conversão de 97 % e um rendimento para o produto **6** de 96 %. Estes resultados não apresentam variação com um tempo de reação de 16 h.



**Figura 45.** Curva cinética da reação de etenólise do anetol (Tabela 7, exp. 13).

Também foi avaliado o impacto da pureza do substrato no catalisador. Com o uso de anetol não tratado (Tabela 7, exp. 14), a formação do produto de etenólise **6**, diminuiu em 16 %. A presença de impurezas em níveis de ppm ou ppb, como peróxidos, água e oxigênio, causa a diminuição na atividade do catalisador (HIGMAN; LUMMISS; FOGG, 2016), assim, a purificação prévia do substrato é essencial para alcançar o melhor desempenho do sistema catalítico.

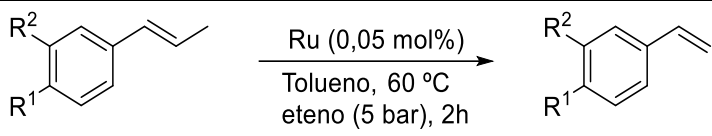
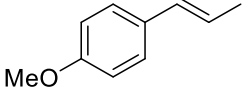
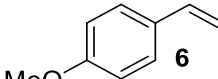
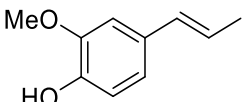
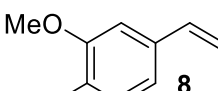
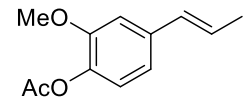
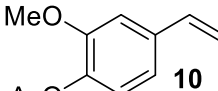
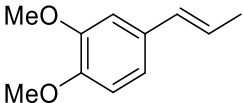
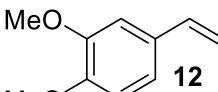
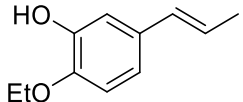
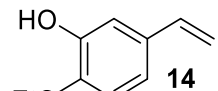
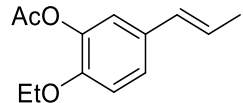
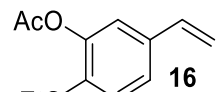
Os resultados obtidos na otimização do sistema catalítico apresentam uma melhora significativa em relação às condições previamente relatadas na literatura (BAADER; OHLMANN; GOOSSEN, 2013). Foi empregada uma quantidade de catalisador que representa uma diminuição de 60 a 300 vezes (3 mol% vs. 0,05-0,01 mol%) com uso do tolueno como solvente, um tempo de reação menor (16 h vs. 2 h), e houve obtenção de um rendimento maior para o produto de interesse (96 %, vs. 89 %). Vale ressaltar, entretanto, que, no sistema descrito por Goossen, foi usado simultaneamente o  $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{tBu}_3\text{P})]_2$ , um catalisador para a isomerização de 2-propenilbenzenos a 1-propenilbenzenos. Os ligantes fosfinas do catalisador de paládio podem se dissociar e acelerar a inativação do catalisador de rutênio usado na metátese. (LUMMISS *et al.*, 2014).

O sistema catalítico desenvolvido foi também aplicado na transformação de outros 1-propenilbenzenos.

### 5.3.2. Etenólise de 1-propenilbenzenos

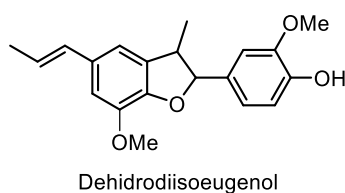
Usando as condições otimizadas previamente, o sistema catalítico foi aplicado na transformação dos substratos 1-propenilbenzenos isoeugenol, metiliseugenol, acetato de isoeugenol, propenilguaetol e acetato de propenilguaetol, obtendo-se os resultados mostrados na Tabela 8.

**Tabela 8.** Etenólise de 1-propenilbenzenos <sup>a</sup>

Exp	Substrato	Rendimento <sup>b</sup>
		
1	 Anetol ( <b>2</b> )	 <b>6</b> 96 %
2	 Isoeugenol ( <b>7</b> )	 <b>8</b> 97 %
3	 Acetato de isoeugenol ( <b>9</b> )	 <b>10</b> 97 %
4	 Meiliseugenol ( <b>11</b> )	 <b>12</b> 96 %
5	 Propenilguaetol ( <b>13</b> )	 <b>14</b> 97 %
6	 Acetato de propenilguaetol ( <b>15</b> )	 <b>16</b> 95 %

<sup>a</sup> Condições de reação: substrato (2,50 mmol), undecano (1,25 mmol – padrão interno), M73SIPr (0,05 mol% – 1,25 μmol), tolueno (10 mL), 60 °C, 2 h. <sup>b</sup> Determinado por cromatografia a gás (CG).

Pela etenólise dos substratos 1-propenilbenzenos foram obtidos rendimentos superiores a 95 % dos estirenos respectivos. A etenólise do isoeugenol apresenta um desafio adicional aos comentados anteriormente. No sistema reportado na literatura (BAADER; OHLMANN; GOOSSEN, 2013), o isoeugenol pode sofrer uma reação de dimerização formando o produto dehidrodiisoeugenol (Figura 46). Entretanto, este produto não foi identificado no sistema avaliado para isoeugenol e os produtos de autometátese foram formados em pequenas quantidades (<1 %).

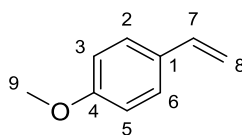


**Figura 46.** Possível subproduto de reação colateral do isoeugenol em condições de etenólise.

#### 5.4. Caracterização dos produtos

Os principais produtos de reação foram identificados por GC/EM apresentando fragmentos característicos e caracterizados por  $^1\text{H-RMN}$  e  $^{13}\text{C-RMN}$  (Espectros encontram-se no anexo I).

- 4-Vinilanisol (1-etenil-4-metoxibenzeno, **6**) ( $M = 134,18 \text{ g/mol}$ ).

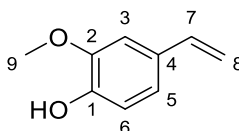


**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa) [fragmento característico]: 135 (10)  $[\text{M}+1]^+$ ; 134, (100)  $[\text{M}]^+$ ; 119 (59); 120 (5); 91 (45); 89 (5); 77 (6); 65 (21); 63 (7); 51 (5).

**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,35 (d,  $J = 8,8 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 6,86 (d,  $J = 8,8 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 6,66 (dd,  $J = 10,8 \text{ Hz}$ ,  $J = 17,6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 5,61 (dd,  $J = 0,8 \text{ Hz}$ ,  $J = 17,6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{C}^8\text{H}^a$ ), 5,12 (dd,  $J = 0,8 \text{ Hz}$ ,  $J = 10,8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{C}^8\text{H}^b$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{C}^9\text{H}_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 159,60 ( $\text{C}^4$ ), 136,44 ( $\text{C}^7$ ), 130,67 ( $\text{C}^1$ ), 127,58 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^6$ ), 114,13 ( $\text{C}^8$ ), 111,75 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ ), 55,47 ( $\text{C}^9$ ). Os dados analíticos correspondem com a literatura (AHMAD *et al.*, 2009).

- 4-Vinilguaiacol (4-etenil-2-metoxifenol, **8**) (M = 150,18 g/mol)

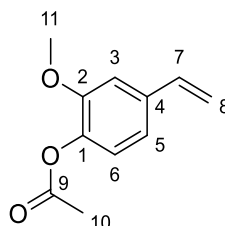


**EM** (IE, 70 eV) { $m/z$  (intensidade relativa) [fragmento característico]}: 151 (10) [M+1]<sup>+</sup>; 150, (100) [M]<sup>+</sup>; 136 (8); 135 (59); 107 (37); 91 (11); 79 (13); 78 (8); 77 (32); 51 (7).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6,97-6,81 (m, 3H, C<sup>3</sup>H, C<sup>5</sup>H, C<sup>6</sup>H), 6,62 (dd,  $J = 10,8$  Hz,  $J = 17,6$  Hz, 1H, C<sup>7</sup>H), 5,85 (s, 1H, OH), 5,57 (dd,  $J = 0,6$  Hz,  $J = 17,6$  Hz, 1H, C<sup>8</sup>H<sup>A</sup>), 5,11 (dd,  $J = 0,6$  Hz,  $J = 10,8$  Hz, 1H, C<sup>8</sup>H<sup>B</sup>), 3,82 (s, 3H, C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 146,73 (C<sup>2</sup>), 145,73 (C<sup>1</sup>), 136,74 (C<sup>7</sup>), 130,35 (C<sup>4</sup>), 120,11 (C<sup>5</sup>), 114,53 (C<sup>6</sup>), 111,46 (C<sup>8</sup>), 108,18 (C<sup>3</sup>), 55,87 (C<sup>9</sup>). Os dados analíticos correspondem com a literatura (NOMURA *et al.*, 2005).

- 4-etenil-2-metoxifenil acetato (**10**) (M = 192,11 g/mol)

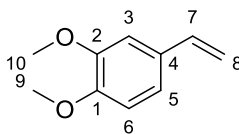


**EM** (IE, 70 eV) { $m/z$  (intensidade relativa) [fragmento característico]}: 192 (4) [M]<sup>+</sup>, 151 (10), 150 (100), 136 (5), 135 (54), 107 (19), 91 (5), 78 (6), 77 (12), 52 (5).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,01-6,96 (m, 3H, C<sup>3</sup>H, C<sup>5</sup>H, C<sup>6</sup>H), 6,67 (dd,  $J = 10,9$  Hz,  $J = 17,6$  Hz, 1H, C<sup>7</sup>H), 5,68 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H, C<sup>8</sup>H<sup>A</sup>), 5,23 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H, C<sup>8</sup>H<sup>B</sup>), 3,83 (s, 3H, C<sup>11</sup>H<sub>3</sub>), 2,30 (s, 3H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 169,2 (C<sup>9</sup>), 151,24 (C<sup>2</sup>), 139,58 (C<sup>1</sup>), 136,82 (C<sup>4</sup>), 136,44 (C<sup>7</sup>), 122,92 (C<sup>6</sup>), 119,08 (C<sup>5</sup>), 114,25 (C<sup>8</sup>), 110,04 (C<sup>3</sup>), 55,97 (C<sup>11</sup>), 20,81 (C<sup>10</sup>). Os dados analíticos correspondem com a literatura (SNIDER; GRABOWSKI, 2006).

- 3,4-Dimetoxiestireno (4-etenil-1,2-dimetoxibenzeno, **12**) (M = 164,20 g/mol)

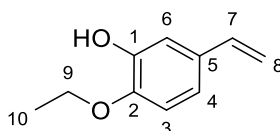


**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 165 (11) [M+1]<sup>+</sup>; 164 (100) [M]<sup>+</sup>; 149 (41); 121 (16); 103 (22); 93 (11); 91 (30); 78 (13); 77 (25); 65 (7).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6,95-6,71 (m, 3H, C<sup>3</sup>H, C<sup>5</sup>H, C<sup>6</sup>H), 6,61 (dd, *J* = 10,8 Hz, *J* = 17,6 Hz, 1H, C<sup>7</sup>H), 5,57 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, C<sup>8a</sup>H), 5,10 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, C<sup>8b</sup>H), 3,84 (s, 3H, C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>, 3H), 3,81 (s, 3H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 149,0 (C<sup>2</sup>), 148,91 (C<sup>1</sup>), 136,44 (C<sup>7</sup>), 130,61 (C<sup>4</sup>), 119,37 (C<sup>5</sup>), 111,65 (C<sup>8</sup>), 110,94 (C<sup>3</sup>), 108,43 (C<sup>6</sup>), 55,75 (C<sup>10</sup>), 55,66 (C<sup>9</sup>). Os dados analíticos correspondem com a literatura (NOMURA *et al.*, 2005).

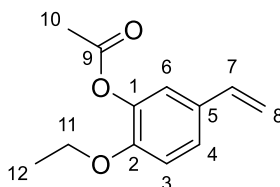
- 5-etenil-2-etoxifenol (**14**) (M = 192.21 g/mol)



**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,06 (d, *J* = 2,1, 1H, C<sup>6</sup>H), 6,85 (dd, *J* = 2,1 Hz, *J* = 8,3 Hz, 1H, C<sup>4</sup>H), 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, C<sup>3</sup>H), 6,61 (dd, *J* = 10,8 Hz, *J* = 17,6 Hz, 1H, C<sup>7</sup>H), 5,71 (s, 1H, OH), 5,60 (dd, *J* = 0,8 Hz, *J* = 17,6 Hz, 1H, C<sup>8H<sup>a</sup></sup>), 5,13 (dd, *J* = 0,8 Hz, *J* = 10,8 Hz, 1H, C<sup>8H<sup>b</sup></sup>), 4,09 (q, *J* = 7,0, 2H, C<sup>9</sup>H<sub>2</sub>), 1,43 (t, *J* = 7,0, 3H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 145,93 (C<sup>2</sup>), 145,89 (C<sup>1</sup>), 136,51 (C<sup>7</sup>), 131,43 (C<sup>5</sup>), 118,96 (C<sup>4</sup>), 112,15 (C<sup>8</sup>), 111,77 (C<sup>6</sup>), 111,53 (C<sup>3</sup>), 64,68 (C<sup>9</sup>), 14,99 (C<sup>10</sup>).

- 5-etenil-2-etoxifenil acetato (**16**) (M = 206.24 g/mol)



**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,18 (dd, *J* = 2,2, *J* = 8,5, 1H, C<sup>4</sup>H), 7,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, C<sup>6</sup>H), 6,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, C<sup>3</sup>H), 6,60 (dd, *J* = 10,9 Hz, *J* = 17,6 Hz, 1H, C<sup>7</sup>H), 5,58 (dd, *J* = 0,6, *J* = 17,6, 1H, C<sup>8H<sup>a</sup></sup>), 5,14 (dd, *J* = 0,6 Hz, *J* = 10,9 Hz, 1H, C<sup>8H<sup>b</sup></sup>), 4,03 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, C<sup>11</sup>H<sub>2</sub>), 2,29 (s, 3H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub>), 1,43 (t, *J* = 7,0, 3H, C<sup>12</sup>H<sub>3</sub>).



<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 169,15 (C<sup>9</sup>), 150,24 (C<sup>2</sup>), 140,30 (C<sup>1</sup>), 135,75 (C<sup>7</sup>), 130,98 (C<sup>5</sup>), 125,12 (C<sup>4</sup>), 120,26 (C<sup>6</sup>), 113,40 (C<sup>3</sup>), 112,65 (C<sup>8</sup>), 64,53 (C<sup>11</sup>), 20,72 (C<sup>10</sup>), 14,83 (C<sup>12</sup>). O produto não está reportado na literatura.

## 5.5. Conclusões

Na varredura dos catalisadores para etenólise, ficou demonstrado que os catalisadores GI e GII levaram a conversões e rendimento insatisfatórios para o produto desejado. Esses resultados sugerem que a presença de triciclohexilfosfina como ligante nestes precursores pode induzir mecanismos de decomposição do intermediário catalítico metal-metilideno, o que compromete a atividade do sistema.

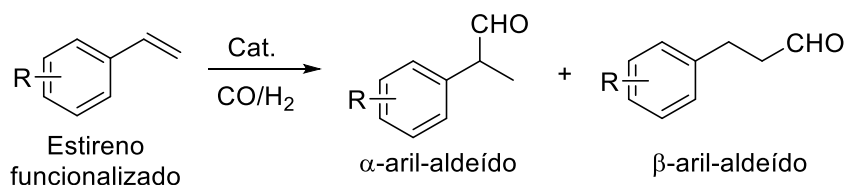
Resultados satisfatórios puderam ser obtidos com o uso do catalisador M73SIPr. Com uso de 0,05 mol% de catalisador o produto vinilanol (**6**) foi formado em 96 % de rendimento em condições reacionais relativamente brandas (60 °C, 5 bar de gás eteno) em tolueno, com um tempo de reação de 2 h. Este resultado é de especial interesse devido às possíveis aplicações do 4-vinilanol para o controle biológico de enxames de gafanhotos.

O estudo levou a melhoria significativa em relação ao sistema descrito na literatura: a quantidade de catalisador foi diminuída em mais de 60 vezes, obtendo-se um rendimento maior e em um tempo de reação menor. Além disso, empregando-se as condições otimizadas para o anetol obtiveram-se resultados satisfatórios na etenólise de diferentes 1-propenilbenzenos, obtendo-se rendimentos superiores a 95 %. Dentre os produtos sintetizados, além do 4-vinilanol, destaca-se o 4-vinilguaiacol (**8**), usado como aditivo na indústria de alimentos, e os estirenos 5-etenil-2-etoxifenol (**14**) e 5-etenil-2-etoxifenil acetato (**16**), produtos inéditos.

## 6. SISTEMAS TANDEM-ASSISTIDO E *ONE-POT* PARA ETENÓLISE-HIDROFORMILAÇÃO DE 1-PROPENILBENZENOS

### 6.1. Introdução

Compostos  $\alpha$ - e  $\beta$ -aril-aldeídos são uma importante classe de compostos usados como intermediários nas indústrias de *commodities* (ROSS, 1986), farmacêutica (BOTTEGHI; MARCHETTI; DEL PONTE, 1997)(WHITEKER; COBLEY, 2012) e de química fina (BAUMANN; VOGT; BRÄSE, 2007)(MARTÍN; BUCHWALD, 2007). Uma rota sintética direta e eficiente para a síntese de  $\alpha$ - e  $\beta$ -aril-aldeídos é a hidroformilação de estirenos (Figura 47).



**Figura 47.** Síntese de arilaldeídos via hidroformilação de estirenos.

Na literatura é reportada uma variedade de metodologias catalíticas para a hidroformilação de estirenos funcionalizados, principalmente com o uso de complexos de ródio como catalisador (YU *et al.*, 2009) (DORO; REEK; VAN LEEUWEN, 2010) (AGHMIZ *et al.*, 2002). De forma geral, contudo, estirenos funcionalizados costumam ter um custo elevado, o que limita a aplicação industrial da hidroformilação destes substratos.

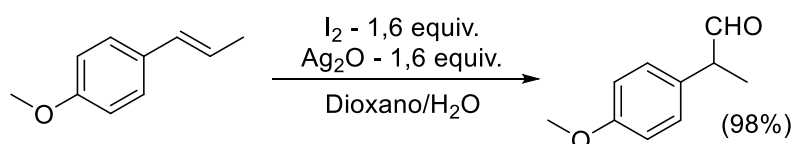
Uma alternativa para superar essa limitação seria gerar o estireno pela etenólise de 1-propenilbenzenos, seguido da hidroformilação em processos denominados *one-pot*.

Envolvendo a reação de hidroformilação, são conhecidos diversos processos tandem ou *one-pot*, destacando-se metodologias de Isomerização-hidroformilação e hidroformilação-hidrogenação, as quais são aplicadas em escala industrial (BÖRNER; FRANKE, 2016). A reação de metátese de olefinas também tem sido explorada em metodologias tandem ou *one-pot*, como por exemplo isomerização-metátese, e metátese-hidrogenação (ZIELIŃSKI; GRELA, 2016). Metodologias *one-pot* usando

reações de metátese e hidroformilação de forma sucessiva, até onde se sabe, não foram exploradas previamente. Existem relatos na literatura de processos envolvendo as reações de metátese e hidroformilação, porém estes estudos envolvem etapas de separação entre as duas reações (BRECKWOLDT; VAN DER GRYP, 2018)(BRECKWOLDT *et al.*, 2019).

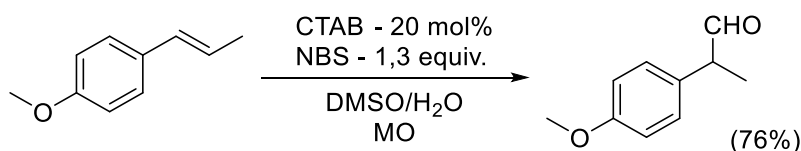
Com uma metodologia tandem ou *one-pot* etenólise-hidroformilação, seria possível a síntese de  $\alpha$ - e  $\beta$ -aril-aldeídos partindo-se de 1-propenilbenzenos como substratos.

A síntese direta de aril-aldeídos foi relatada usando-se 1-propenilbenzenos como substratos. Kikuchi e colaboradores apresentaram o rearranjo oxidativo de 1-propenilbenzenos pela reação com iodo e óxido de prata usando como solvente dioxano/água com rendimentos de até 98 % (Figura 48) (KIKUCHI; KOGURE; TOYODA, 1984).



**Figura 48.** Síntese de  $\alpha$ -aril-aldeídos a partir de 1-propenilbenzenos.

Em outro sistema reportado por Abhisek e colaboradores, foi descrita a síntese de aril-aldeídos partindo de 1-propenilbenzenos. Esta reação é feita com *N*-bromosuccinimida (NBS), um agente de transferência de fase brometo de cetiltrimetilamônia (CTAB), em água/DMSO usando radiação micro-ondas (MO), obtendo rendimentos para os aldeídos de até 86 % (Figura 49) (SHARMA *et al.*, 2009).

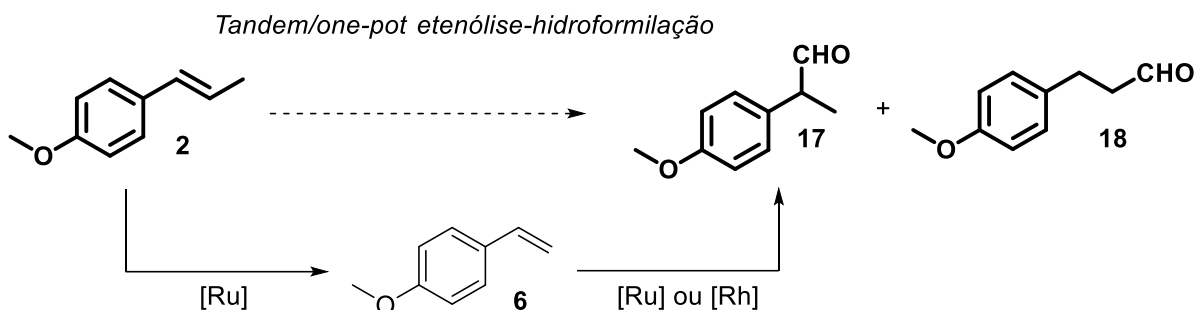


**Figura 49.** Síntese de aril-aldeídos a partir de anetol.

As desvantagens das propostas descritas é principalmente o uso de reagentes ambientalmente problemáticos em quantidades estequiométricas ou em excesso, como por exemplo Ag<sub>2</sub>O e *N*-bromosuccinimida.

Sendo a substituição de reações estequiométricas por metodologias catalíticas um dos pilares da química verde, nossa proposta envolve a transformação de 1-

propenilbenzenos de origem natural em aril-aldeídos através das reações sucessivas etenólise-hidroformilação catalisadas por rutênio em um sistema tandem assistido e rutênio-ródio em um processo *one-pot* (Figura 50).



**Figura 50.** Esquema de sistema de reação sequencial etenólise-hidroformilação.

A estratégia proposta representa uma interessante ferramenta para a valorização de produtos de origem natural. Tomando o anetol como referência, a valorização pode ser exemplificada pelo valor inicial do anetol (2) de \$161 USD/100 mL, para o intermediário 4-vinilanisol (6) \$1.164 USD/100 g, e finalmente os produtos de hidroformilação 2-(4-metoxifenil)propanal (17) \$29.526 USD/100 g, e 3-(4-metoxifenil)propanal (18) \$14.500 USD/100 g (“Sigma Aldrich Catalog” <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/>. Acesso em 19/02/2019).

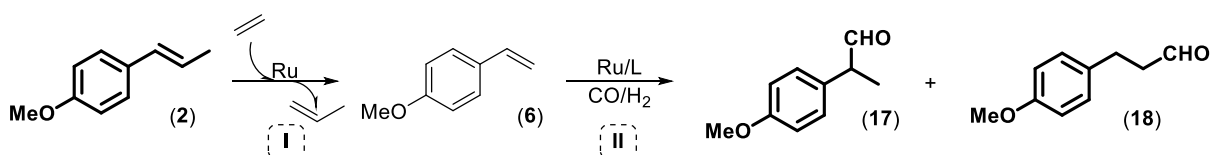
## 6.2. Objetivos

Usando como referência as condições de reação avaliadas anteriormente na hidroformilação e etenólise de propenilbenzenos catalisada por precursores de rutênio, os objetivos do presente capítulo são o desenvolvimento de um sistema tandem para a etenólise-hidroformilação catalisada por um único precursor catalítico de rutênio, e o desenvolvimento de um sistema *one-pot* etenólise-hidroformilação com uso de catalisadores de rutênio e ródio como ferramentas para valorização de produtos biorrenováveis 1-propenilbenzenos.

### 6.3. Resultados e discussão

#### 6.3.1. Sistema tandem assistido para etenólise-hidroformilação do anetol catalisada por rutênio

Nossos primeiros esforços para realização da sequência mostrada na Figura 51 foram baseados apenas no uso de Ru em ambas as etapas. Nesta estratégia, após a etapa de etenólise, o próprio catalisador de rutênio empregado na etenólise foi modificado *in situ*, gerando assim espécies que pudessem promover a reação de hidroformilação dos produtos de etenólise (Figura 51). O anetol foi usado como substrato modelo para o desenvolvimento do sistema tandem assistido etenólise-hidroformilação, com o uso de um único pré-catalisador de rutênio. Foram usados como referência os parâmetros de reações otimizados anteriormente nos estudos de hidroformilação com rutênio (Efeito de ligantes com NMP como solvente) e etenólise do anetol (Etenólise de 1-propenilbenzenos). Para este sistema foi utilizado uma quantidade de catalisador de 1 mol % com o intuito de assegurar a transformação quantitativa do anetol, evitando a competição de olefinas anetol (2) e 4-vinilanisol (6) na etapa de hidroformilação.



**Figura 51.** Etenólise – Hidroformilação tandem assistida do anetol.

Ainda que nos estudos de etenólise do anetol o solvente tolueno tenha apresentado os melhores resultados, os primeiros esforços no desenvolvimento da metodologia foram realizados usando THF como solvente. O THF é um solvente polar que permite o uso de aditivos como água e HCl, os quais promovem a formação de complexos contendo ligantes hidreto que são intermediários catalíticos chave na reação de hidroformilação (KALCK *et al.*, 1991).

Na experiência 1 Tabela 9, após a etapa de etenólise, o reator foi purgado com gás de síntese (CO:H<sub>2</sub>) e pressurizado nas condições de hidroformilação (60 bar, CO:H<sub>2</sub> = 1:1, 130 °C) (Procedimento I (etenólise-hidroformilação tandem)). Após 24 h

de reação não foi observada a formação de nenhum produto de hidroformilação. Dessa forma, foi descartada a possibilidade do uso direto do complexo de rutênio resultante da etapa de etenólise para a hidroformilação do produto intermediário vinilanisol (**6**). A partir desse resultado, a modificação *in situ* do complexo de rutênio foi adotada como estratégia para a etapa de hidroformilação (Procedimento II (etenólise-hidroformilação tandem)).

**Tabela 9.** Estudo de condições para a etenólise hidroformilação do anetol <sup>a</sup>

#	Solvente	P. CO (bar)	Aditivo (qtd)	C. % <sup>b</sup>	R. % ( <b>17+18</b> ) <sup>e</sup>	(17/18)
1	THF	-	-	0	-	
2 <sup>c</sup>	THF	-	-	6	6	(67/33)
3 <sup>c,d</sup>	THF	65	HCl (1 mol%)	5	5	(60/40)
4 <sup>c,d</sup>	THF	65	H <sub>2</sub> O (2,8 equiv)	19	18	(84/16)
5 <sup>c,d</sup>	Tolueno	65	NMP (10 mL)	4	4	(50/50)
6 <sup>c,d</sup>	Tolueno	65	MeOH (10 mL)	36	36	(81/19)

<sup>a</sup> Condições. Etenólise I: anetol (**2**) 2,5 mmol, undecano 1,25 mmol (padrão interno), pré-catalisador (M72SIPr) 1 mol%, solvente (10 mL), eteno 5 bar, 2 h, 60 °C, rendimento **6** = 97 % (THF), 99 % (Tolueno). Hidroformilação II: CO:H<sub>2</sub> = 1:1, 60 bar, 130 °C, 24 h. <sup>b</sup> C. = conversão, determinado por cromatografia gasosa na base do intermediário **6**. <sup>c</sup> Adição de ligante (dpba) 1,1 mol%, <sup>d</sup> Pré-tratamento CO (65 bar), 20h, 125 °C. <sup>e</sup> R. = rendimento final em relação ao substrato anetol (**2**), determinado por cromatografia gasosa.

Na experiência 2 (Tabela 9), em seguida à etapa de etenólise, foi adicionado o ligante dpba ao reator em uma proporção de 1,1:1 P:Ru. Após 24 h de reação, foi observada a conversão de 6 % do 4-vinilanisol (**6**) para produtos de hidroformilação (**17+18**). O resultado sugere que a presença do ligante fosfina pode gerar a formação de um intermediário cataliticamente ativo para a hidroformilação, porém com uma baixa conversão e rendimento.

A estratégia adotada a seguir foi a realização de um tratamento prévio à etapa de hidroformilação (Procedimento II (etenólise-hidroformilação tandem)). Estudos do mecanismo catalítico de hidroformilação com Ru demonstraram que a espécie cataliticamente ativa envolve um intermediário com a presença de ligantes CO, hidreto e fosfina (SANCHEZ-DELGADO; BRADLEY; WILKINSON, 1976). Procurando a formação de um intermediário com ligantes CO e H, e considerando a metodologia de síntese do complexo Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> (BRUCE *et al.*, 1989) usado nos estudos prévios de hidroformilação com rutênio, após a etapa de etenólise foi adicionado ao reator uma solução de THF (10 mL) contendo HCl (Tabela 9, exp. 3) e H<sub>2</sub>O (Tabela 9, exp. 4), os

quais são promotores da formação de espécies hidreto de rutênio (KALCK *et al.*, 1991). Uma vez adicionada a solução, o reator foi pressurizado com 65 bar de CO a 125 °C por 20 h. O reator foi então despressurizado, uma solução contendo o ligante dpba foi adicionada ao sistema e o reator foi levado a condições de hidroformilação.

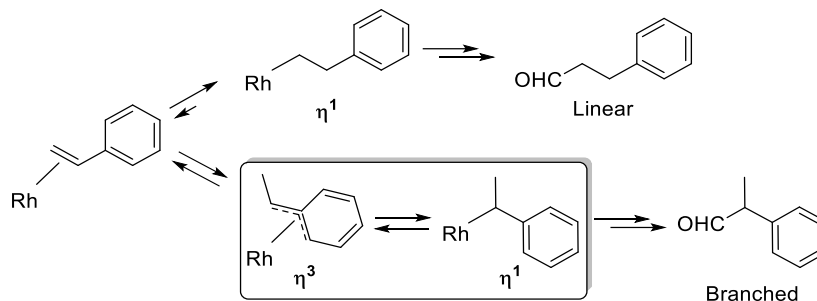
Na experiência 3 (Tabela 9), as modificações realizadas na metodologia não representaram uma diferença significativa em relação ao uso do ligante dpba (Tabela 9, exp. 2) sem tratamento prévio do sistema antes da etapa de hidroformilação. Quando foi usado H<sub>2</sub>O como promotor de possíveis espécies hidreto de rutênio, foi observada uma melhoria significativa no desempenho do sistema, obtendo-se um rendimento de 18 % para aldeídos com a formação preferencial do aldeído ramificado.

Na experiência 5 da tabela 9, foi adotado um enfoque diferente. Primeiramente, a reação de etenólise foi feita em tolueno e o tratamento prévio com pressão de CO foi realizado com a adição de 10 mL de NMP. Neste solvente (NMP) foi observado o melhor desempenho do sistema de hidroformilação do estragol com rutênio (Efeito de ligantes com NMP como solvente). Após a etapa de tratamento com CO, foi adicionado o ligante dpba e realizada a reação de hidroformilação. Com estas condições o sistema foi pouco ativo para a hidroformilação do vinilanol (6), obtendo-se apenas 4 % de aldeídos.

Na experiência 6 (Tabela 9) a etapa de etenólise foi feita em tolueno, e o tratamento com CO foi feito com adição de 10 mL de MeOH. Na presença de álcoois e base, os catalisadores de metátese decompõem-se e formam espécies carbonil-hidreto de Ru (NELSON *et al.*, 2014), espécies que podem ser ativas na hidroformilação de olefinas. Com o uso do metanol na etapa de tratamento com CO e a posterior adição do ligante dpba, foram obtidos os melhores resultados para a hidroformilação do 4-vinilanol (6), obtendo-se um rendimento de 36 % de produtos de hidroformilação (17+18), observando-se uma regiosseletividade preferencial para o aldeído ramificado (17).

Na hidroformilação de substratos estirenos com ródio como catalisador, a regiosseletividade é preferencial para o aldeído ramificado devido à formação de um intermediário catalítico  $\eta^3$ -benzil-Rh em equilíbrio com o intermediário  $\eta^1$ -alquil-Rh ramificado. A formação do intermediário que leva ao aldeído ramificado é favorecida em comparação com a formação do intermediário  $\eta^1$ -alquil-Rh linear. Como consequência o aldeído ramificado é formado em maior proporção (Figura 52) (DEL RÍO *et al.*, 2000)(BOYMANS *et al.*, 2013). Esta tendência é também observada no

presente estudo quando a hidroformilação é mais significativa. Com uso de catalisador de rutênio, a formação de um intermediário  $\eta^3$ -benzil-Ru também deve ser favorecida, dando origem ao aldeído ramificado preferencialmente.



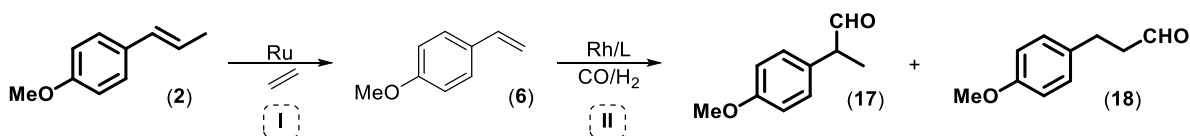
**Figura 52.** Formação de intermediários catalíticos alquil-Rh na hidroformilação de estireno.

Embora com conversão e número de rotações para a hidroformilação modestas, o sistema desenvolvido mostrou-se promissor, uma vez que o mesmo pré-catalisador pode ser usado para as duas etapas em um sistema catalítico que pode ser classificado como tandem assistido (FOGG; DOS SANTOS, 2004).

### 6.3.2. Sistema *one-pot* para etenólise-hidroformilação de 1-propenilbenzenos catalisada por rutênio e ródio.

Devido às dificuldades em se converter o catalisador de rutênio para metátese em catalisador de hidroformilação, buscou-se metodologias alternativas. Foi estudada uma metodologia *one-pot* etenólise-hidroformilação com uso de catalisadores de rutênio e ródio.

Após a etapa de etenólise, o reator foi despressurizado e purgado com argônio. Em seguida, foi adicionada uma solução contendo o ligante e precursor catalítico de ródio. Então, o reator foi pressurizado com  $H_2/CO$  e aquecido até a temperatura de reação (Figura 53).



**Figura 53.** Síntese *one-pot* de aril-aldeídos.

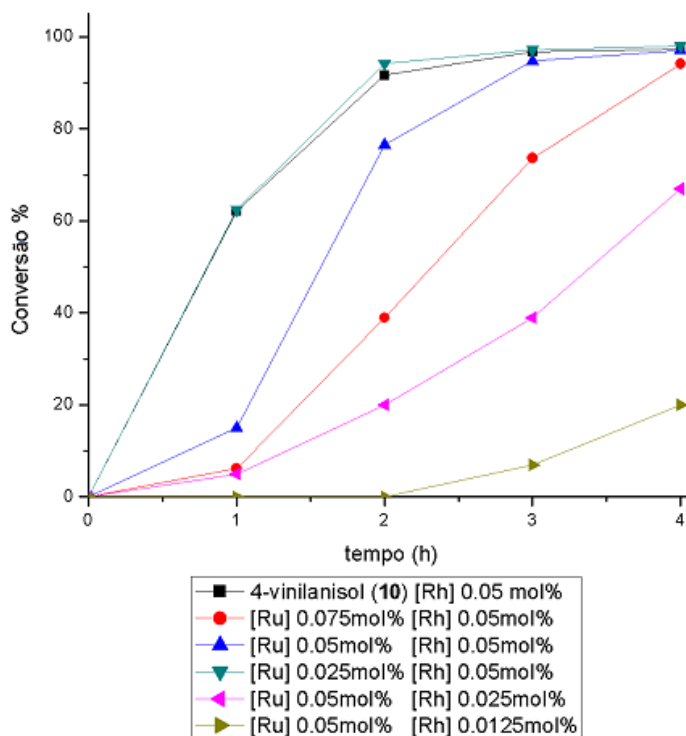


Como mencionado anteriormente, na hidroformilação a adição de ligantes pode ser um fator determinante para o sucesso da transformação, pois os ligantes alteram de forma dramática a reatividade do centro metálico pela modificação de aspectos eletrônicos e estéricos das espécies catalíticas (BÖRNER; FRANKE, 2016). Com o uso de ródio como catalisador, destaca-se o uso de ligantes de fósforo trivalentes como fosfinas ou fosfitos, sendo o fosfite tris(2,4-di-*t*-butil-fenil)fosfite (TBPP) um ligante de referência (KAMER; REEK; VAN LEEUWEN, 2005). Com o uso desse ligante foram feitos estudos iniciais para observar a compatibilidade das reações na sequência *one-pot* (Tabela 10, Figura 54).

**Tabela 10.** Estudo da concentração relativa dos catalisadores de Ru e Rh <sup>a</sup>

#	[Ru] mol%	C. I % <sup>b</sup>	R. (6) % <sup>c</sup>	[Rh] mol%	C. II % <sup>d</sup>	R. % (17+18) <sup>c</sup>	17/18
1 <sup>e</sup>	-	-	-	0,05	97	97	93/7
2	0,075	97	96	0,05	95	91	91/9
3	0,05	97	96	0,05	96	92	91/9
4	0,025	90	89	0,05	98	87	92/8
5	0,05	97	96	0,025	67	65	92/8
6	0,05	97	96	0,0125	20	19	91/9

<sup>a</sup> Condições. Etenólise I: Anetol (**2**) 2,5 mmol, [Ru] M73SIPr 0,075 - 0,025 mol%, eteno 5 bar, tolueno 10 mL, 60 °C, 2 h. Hidroformilação II: [Rh(μ-OMe)(COD)]<sub>2</sub> 0,025 - 0,00625 mol%, TBPP P:Rh = 5, CO:H<sub>2</sub> = 1:1 40 bar, 60 °C, 4 h. <sup>b</sup> C I = conversão em relação ao substrato **2**; <sup>d</sup> C II = conversão em relação ao intermediário **6**; <sup>c</sup> R = rendimento em relação ao substrato **2**. Conversão e rendimentos foram determinados por cromatografia gasosa com uso de undecano como padrão interno. <sup>e</sup> 4-vinilanol como substrato na reação de hidroformilação.



**Figura 54.** Efeito da concentração relativa dos precursores de rutênio e ródio na reação de hidroformilação.

Com uso de 4-vinilanisol (**6**) de fonte comercial, foi realizada a reação de hidroformilação como referência. Em 4 horas de reação foi obtida uma conversão de 97 % e com uma regioseletividade de 93/7 preferencial para o aldeído ramificado (**17**) (Tabela 10, exp. 1).

Na sequência *one-pot* observamos que as reações são compatíveis. Quando 0,05mol % de ródio é adicionado, não se observou diferença significativa na conversão e seletividade após 4 horas de reação. O aldeído ramificado foi o regioisômero majoritário (Tabela 10, exp. 2-4).

Quando foi diminuída a quantidade do catalisador de ródio para 0,025 e 0,0125 mol% (Tabela 10, exp. 5 e 6), foi observado que, com 4 horas de reação, ocorre uma diminuição importante nas taxas de conversão na hidroformilação. Este resultado é esperado, visto que em maiores concentrações do catalisador proporcionalmente é formada uma maior quantidade de espécies ativas.

Observando a cinética da reação de hidroformilação (Figura 54), é importante destacar que, quando a concentração do catalisador de rutênio é maior em relação ao catalisador de Rh, existe um período de indução para o catalisador de ródio, o qual aumenta de forma proporcional ao excesso de catalisador de rutênio presente

inicialmente. Neste sentido, a formação de espécies de ródio com ligantes dissociados do precursor catalítico de rutênio na etapa de etenólise é uma boa hipótese para o observado, visto que certos carbenos N-heterocíclicos formam espécies de ródio pouco ativas na hidroformilação.

Para a avaliação de outros parâmetros de reação de hidroformilação foram usadas concentrações de 0,05 mol% de rutênio para a reação de etenólise e 0,05 mol% de ródio.

**Tabela 11.** Efeito da relação P:Rh na reação de hidroformilação <sup>a</sup>

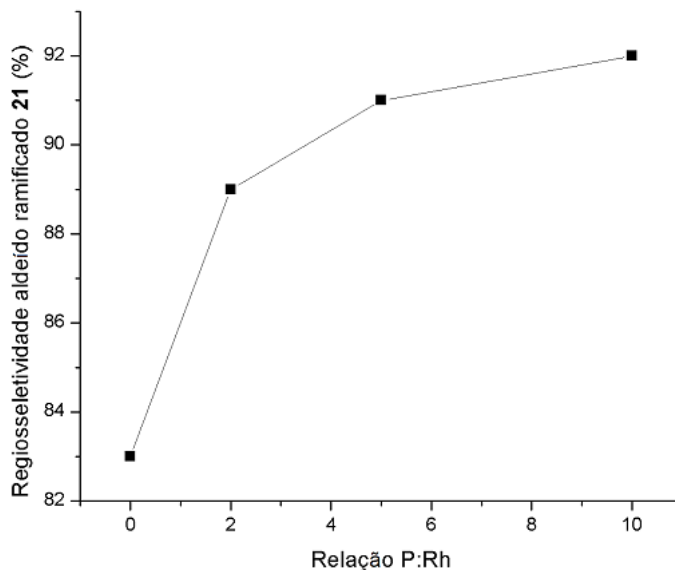
#	C. I % <sup>b</sup>	R. % (6) <sup>c</sup>	P:Rh	C. II % <sup>d</sup>	R. % (17+18) <sup>c</sup>	17/18
1			-	66	63	84/16
				98*	94*	83/17*
2	97	96	2:1	96	92	89/11
3			5:1	96	92	91/9
4			10:1	98	94	92/8

<sup>a</sup> Condições. Etenólise I: Anetol (**2**) 2,5 mmol, [Ru] M73SIPr 0,05 mol%, eteno 5 bar, tolueno 10 mL, 60 °C, 2 h. Hidroformilação II: [Rh( $\mu$ -OMe)(COD)]<sub>2</sub> 0,025 mol%, ligante TBPP, CO:H<sub>2</sub> = 1:1 40 bar, 60 °C, 4 h. <sup>b</sup> C I = conversão em relação ao substrato **2**; <sup>d</sup> C II = conversão em relação ao intermediário **6**; <sup>c</sup> R = rendimento em relação ao substrato **2**. Conversão e rendimentos foram determinados por cromatografia a gás com uso de undecano como padrão interno. \*24 h.

Com uso do ligante TBPP foi avaliada a relação P:Rh, parâmetro importante na reação de hidroformilação. Para esse estudo, primeiramente a reação de hidroformilação foi avaliada sem adição de ligante e, subsequentemente, com relações P:Rh de 2:1, 5:1 e 10:1 respectivamente (Tabela 11 e Figura 55).

Sem adição de ligante, após 4 horas de reação foi obtida uma conversão de 66 % para o intermediário vinil (**6**) com a formação seletiva dos aldeídos, observando uma distribuição de regioisômeros de 84/16, preferencial para o aldeído ramificado **17**. A adição de ligante não apenas acelera a velocidade de reação, como também aumenta a regioseletividade para o aldeído ramificado de forma proporcional ao aumento da relação P:Rh estudada (Figura 55). Com relações maiores P:Rh, aumenta-se a probabilidade de formação de espécies catalíticas contendo um ou mais ligantes de fósforo na esfera de coordenação do metal, modificando-se assim parâmetros eletrônicos e estéricos dos intermediários catalíticos, como consequência, alterando-se a regioseletividade da reação (BÖRNER; FRANKE, 2016). Com uso de relações P:Rh de 5:1 e 10:1, os parâmetros de conversão e regioseletividade não

mostram diferença significativa após 4 horas, e, tendo como princípio a redução do uso de substâncias auxiliares, a relação P:Rh = 5:1 foi escolhida para avaliar o efeito da temperatura.



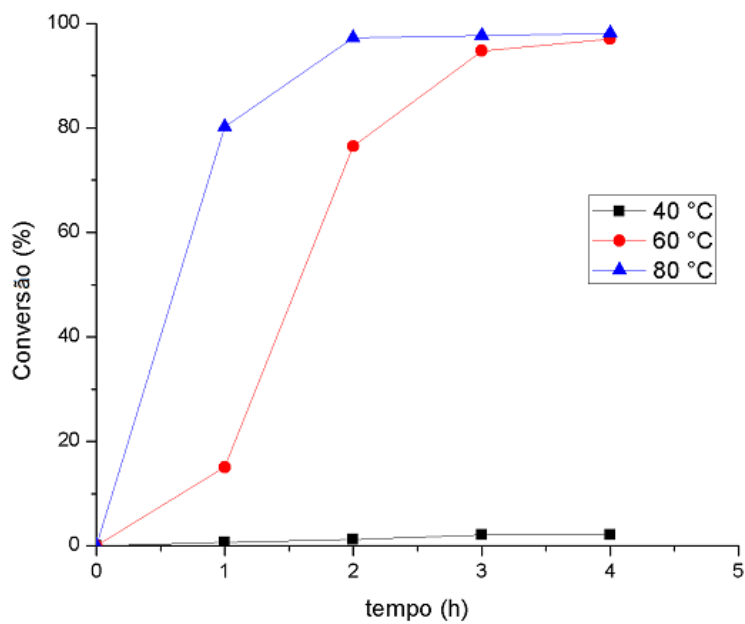
**Figura 55.** Variação da regiosseletividade como dependência da relação P:Rh.

Ao avaliar o efeito da temperatura na reação de hidroformilação (Tabela 12 e Figura 56), foi observado um aumento da regiosseletividade para a formação do aldeído ramificado em baixas temperaturas. A formação do intermediário alquil-Rh é determinante na regiosseletividade, e, em temperaturas baixas, esta etapa é irreversível, contudo, com o aumento da temperatura, a formação deste intermediário passa a ser reversível, o que explica um aumento da formação do aldeído linear (ZHENG *et al.*, 2013)(LAZZARONI *et al.*, 1989).

**Tabela 12.** Efeito da temperatura na reação de hidroformilação <sup>a</sup>

#	C. I % <sup>b</sup>	R. % (6) <sup>c</sup>	T (°C)	C. II % <sup>d</sup>	R. % (17+18) <sup>c</sup>	17/18
1			40	2	2	100/-
	97	96		94*	90*	94/6*
2			60	96	92	91/9
3			80	98	94	82/18

<sup>a</sup> Condições. Etenólise I: Anetol (2) 2,5 mmol, [Ru] M73SIPr 0,05 mol%, eteno 5 bar, tolueno 10 mL, 60 °C, 2 h. Hidroformilação II: [Rh(μ-OMe)(COD)]<sub>2</sub> 0,025 mol%, ligante TBPP (P:Rh = 5:1), CO:H<sub>2</sub> = 1:1 40 bar, 4 h. <sup>b</sup> C I = conversão em relação ao substrato 2; <sup>d</sup> C II = conversão em relação ao intermediário 6; <sup>c</sup> R = rendimento em relação ao substrato 2. Conversão, rendimentos e regiosseletividade foram determinados por cromatografia gasosa com uso de undecano como padrão interno. \*24h.



**Figura 56.** Efeito da temperatura na cinética da reação de hidroformilação.

Uma vez otimizadas as condições de reação de hidroformilação ( $[Rh] = 0,05$  mol%, P:Rh = 5:1,  $T = 60^{\circ}\text{C}$ ), outros substratos 1-propenilbenzenos foram transformados em seus aldeídos análogos pela metodologia *one-pot* desenvolvida (Tabela 13).

**Tabela 13.** *One-pot* etenólise-hidroformilação de 1-propenilbenzenos <sup>a</sup>

#	Substrato	C. I % <sup>b</sup>	R. % <sup>c</sup>	C. II % <sup>d</sup>	R. % (iso+n) <sup>c</sup>	iso/n
1		97	 96	96	 92%	91/9
2		98	 97	97	 95	95/5
3		97	 97	98	 95	92/8
4		97	 96	98	 95	92/8
5		97	 97	98	 95	95/5
6		95	 95	97	 92	92/8

<sup>a</sup> Condições. Etenólise I: Substrato 2,5 mmol, [Ru] M73SIPr 0,05 mol%, eteno 5 bar, tolueno 10 mL, 60 °C, 2 h. Hidroformilação II: [Rh(μ-OMe)(COD)]<sub>2</sub> 0,025 mol%, ligante TBPP (P:Rh = 5:1), CO:H<sub>2</sub> = 1:1 40 bar, 4 h. . <sup>b</sup> C I = conversão em relação ao substrato; <sup>d</sup> C II = conversão em relação ao intermediário estireno; <sup>c</sup> R = rendimento em relação ao substrato. Conversão, rendimentos e regioseletividade foram determinados por cromatografia gasosa com uso de undecano como padrão interno.

A presença de grupos funcionais como hidroxí, metoxi, etoxi e acetoxi em posições *meta* e *para* na estrutura dos 1-propenilbenzenos não teve influência significativa na performance do sistema, obtendo-se conversões elevadas em relação ao intermediário vinil respectivo (> 96 %) com a formação seletiva dos aldeídos. O efeito da substituição de diferentes grupos funcionais em posição *para* na hidroformilação de estirenos funcionalizados com uso de precursores catalíticos de ródio e PPh<sub>3</sub> como ligante foi avaliada anteriormente (HAYASHI, TERUYUKI; TANAKA; OGATA, 1981)(KASINATHAN *et al.*, 2011). Nestes estudos, a presença de grupos retiradores de elétrons aumenta a regioseletividade em favor da formação do aldeído ramificado, porém, com o uso de ligantes diferentes de PPh<sub>3</sub>, os resultados

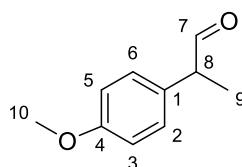
não são conclusivos em relação ao efeito do grupo funcional em posição *para* de estirenos funcionalizados (HAMZA; BLUM, 2007)(CHEN *et al.*, 2005)(CHRISTENSEN *et al.*, 2015).

Dentre os diferentes aldeídos sintetizados pela metodologia desenvolvida, os produtos **21**, **25** e **27** são produtos inéditos que, ao serem oxidados para seus respectivos ácidos carboxílicos, possuem potencial atividade como anti-inflamatórios não esteroides.

#### 6.4. Caracterização dos produtos

Os principais produtos de reação foram identificados por GC/EM apresentando fragmentos característicos e caracterizados por  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN (Espectros encontram-se no anexo I). A caracterização dos produtos estirenos **6**, **8**, **10**, **12**, **14** e **16** estão descritos na seção 5.4.

- 2-(4-metoxifenil)propanal (**17**) M  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2 = 164,20$  g/mol

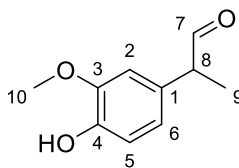


**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa) $\}$ : 164 (8)  $[\text{M}]^+$ , 136 (10), 135 (100), 120 (8), 105 (26), 103 (13), 91 (14), 79 (16), 77 (13), 65 (5).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9,62 (d,  $J = 1,4$ , 1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 7,10 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 6,89 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3,78 (s, 3H,  $\text{C}^{10}\text{H}$ ), 3,56 (bq,  $J = 7,0$  Hz, 1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 1,39 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{C}^9\text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 201,29 ( $\text{C}^7$ ), 159,17 ( $\text{C}^4$ ), 129,72 ( $\text{C}^1$ ), 129,49 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^6$ ), 114,65 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ ), 55,42 ( $\text{C}^{10}$ ), 52,27 ( $\text{C}^8$ ), 14,79 ( $\text{C}^9$ ). Os dados analíticos correspondem à literatura (BAUMANN; VOGT; BRÄSE, 2007)

- 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propanal (**19**) M  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3 = 180,20$  g/mol

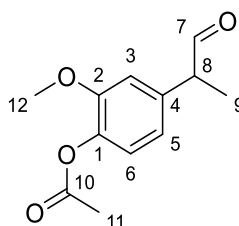


**EM** (IE, 70 eV) { $m/z$  (intensidade relativa)}: 180 (18)  $[M]^+$ , 152 (10), 151 (100), 136 (7), 119 (31), 107 (5), 91 (44), 79 (7), 77 (9), 65 (7).

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9,62 (d,  $J = 1,51$  Hz, 1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 6,0 (d,  $J = 8,07$  Hz, 1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 6,71 (dd,  $J = 1,97$  Hz,  $J = 8,07$  Hz, 1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 6,64 (d,  $J = 1,97$  Hz, 1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 5,59 (br s, 1H, OH), 3,87 (s, 3H,  $\text{C}^{10}\text{H}_3$ ), 3,54 (dq,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 7,0$  Hz, 1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 1,39 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{C}^9\text{H}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 201,32 ( $\text{C}^7$ ), 147,17 ( $\text{C}^3$ ), 145,33 ( $\text{C}^4$ ), 129,53 ( $\text{C}^1$ ), 121,45 ( $\text{C}^5$ ), 115,08 ( $\text{C}^6$ ), 110,75 ( $\text{C}^2$ ), 56,15 ( $\text{C}^{10}$ ), 52,83 ( $\text{C}^8$ ), 14,83 ( $\text{C}^9$ ). Os dados analíticos de EM correspondem à literatura (SHARMA *et al.*, 2009)

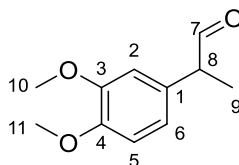
- 2-metoxi-4-(1-oxopropan-2-il)fenil acetato (**21**) M  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4 = 222,24$  g/mol



**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9,64 (d,  $J = 1,13$  Hz, 1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 7,00 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 6,76 (m, 2H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{C}^{12}\text{H}_3$ ), 3,59 (br q,  $J = 7,1$ , 1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 2,28 (s, 3H,  $\text{C}^{11}\text{H}_3$ ), 1,41 (d,  $J = 7,1$ , 3H,  $\text{C}^9\text{H}_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 200,86 ( $\text{C}^7$ ), 169,19 ( $\text{C}^{10}$ ), 151,64 ( $\text{C}^2$ ), 139,30 ( $\text{C}^1$ ), 136,66 ( $\text{C}^4$ ), 123,43 ( $\text{C}^6$ ), 120,65 ( $\text{C}^5$ ), 112,47 ( $\text{C}^3$ ), 56,06 ( $\text{C}^{12}$ ), 52,98 ( $\text{C}^8$ ), 20,80 ( $\text{C}^1$ ), 14,77 ( $\text{C}^9$ ). Os dados analíticos correspondem à literatura (PEREZ *et al.*, 2019).

- 2-(3,4-dimetoxifenil)propanal (**23**) M  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3 = 194,24$  g/mol



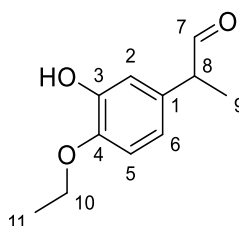
**EM** (IE, 70 eV) { $m/z$  (intensidade relativa)}: 194 (16)  $[M]^+$ , 166 (12), 165 (100), 150 (21), 135 (8), 134 (9), 105 (11), 91 (11), 79 (9), 77 (10).



**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9,60 (d,  $J = 1,46$  Hz, 1H, C<sup>7</sup>H), 6,83 (d,  $J = 8,18$  Hz, 1H, C<sup>5</sup>H), 6,71 (dd,  $J = 2,01$  Hz,  $J = 8,10$  Hz, 1H, C<sup>6</sup>H), 6,64 (d,  $J = 2,01$  Hz, 1H, C<sup>2</sup>H), 3,88 (coupled signal, 6H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub>, C<sup>11</sup>H<sub>3</sub>), 3,52 (dq,  $J = 1,24$  Hz,  $J = 7,1$  Hz, 1H, C<sup>8</sup>H), 1,37 (d,  $J = 7,08$  Hz, 3H, C<sup>9</sup>H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 201,07 (C<sup>7</sup>), 149,51 (C<sup>4</sup>), 148,58 (C<sup>3</sup>), 130,11 (C<sup>1</sup>), 120,56 (C<sup>5</sup>), 11,74 (C<sup>6</sup>) 111,42 (C<sup>2</sup>), 56,00 (C<sup>10</sup>, C<sup>11</sup>), 55,99 (C<sup>10</sup>, C<sup>11</sup>), 52,61 (C<sup>8</sup>), 14,67 (C<sup>9</sup>). Os dados analíticos correspondem à literatura (SHARMA *et al.*, 2009).

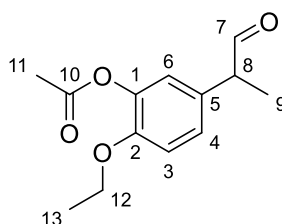
- 2-(4-etoxi-3-hidroxifenil)propanal (**25**) M C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> = 194,24 g/mol



**<sup>1</sup>H-RMN**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9,59 (d,  $J = 1,45$  Hz, 1H, C<sup>7</sup>H), 6,80 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, C<sup>5</sup>H), 6,76 (d,  $J = 2,1$ , 1H, C<sup>2</sup>H), 6,63 (dd,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 8,2$ , 1H, C<sup>6</sup>H), 5,91 (br s, 1H, OH), 4,06 (q,  $J = 7,0$ , 2H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 3,48 (br q,  $J = 7,0$ , 1H, C<sup>8</sup>H), 1,40 (t,  $J = 7,0$ , 3H, C<sup>11</sup>H<sub>3</sub>), 1,35 (d,  $J = 7,0$ , 3H, C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 201,30 (C<sup>7</sup>), 146,35 (C<sup>3</sup>), 145,41 (C<sup>4</sup>), 130,68 (C<sup>1</sup>), 119,89 (C<sup>6</sup>), 114,55 (C<sup>2</sup>), 112,16 (C<sup>5</sup>), 64,67 (C<sup>10</sup>), 52,37 (C<sup>8</sup>), 14,92 (C<sup>11</sup>), 14,57 (C<sup>9</sup>). O produto não está reportado na literatura.

- 2-etoxi-5-(1-oxopropan-2-il)fenil acetato (**27**) M C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> = 236,27 g/mol



**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9,59 (d,  $J = 1,37$  Hz, 1H, C<sup>7</sup>H), 6,98 (dd,  $J = 2,1$ ,  $J = 8,4$  Hz, 1H, C<sup>4</sup>H), 6,91 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H, C<sup>3</sup>H), 6,86 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H, C<sup>6</sup>H), 4,00 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H, C<sup>12</sup>H<sub>2</sub>), 3,52 (br q,  $J = 7,1$  Hz, 1H, C<sup>8</sup>H), 2,26 (s, 3H, C<sup>11</sup>H<sub>3</sub>), 1,36 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H, C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>), 1,34 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H, C<sup>13</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 200,87 (C<sup>7</sup>), 168,96 (C<sup>10</sup>), 149,97 (C<sup>2</sup>), 140,51 (C<sup>1</sup>), 129,99 (C<sup>5</sup>), 126,61 (C<sup>4</sup>), 122,68 (C<sup>6</sup>), 114,01

(C<sup>3</sup>), 64,52 (C<sup>12</sup>), 51,97 (C<sup>8</sup>), 20,63 (C<sup>11</sup>), 14,79 (C<sup>9</sup>), 14,55 (C<sup>13</sup>). O produto não está reportado na literatura.

## 6.5. Conclusões

Diversas alternativas foram adotadas para o desenvolvimento de um sistema catalítico tandem ou *one-pot* para a etenólise-hidroformilação do anetol.

No sistema tandem com uso de um único precursor catalítico de rutênio, os melhores resultados foram encontrados com a combinação de duas condições. Com o uso de H<sub>2</sub>O como aditivo e o tratamento prévio a hidroformilação com CO no solvente THF, foi obtido um rendimento de 19 % para aldeídos. Quando foi adicionado MeOH previamente à pressurização com CO, usando-se como solvente tolueno, os rendimentos para aldeídos foram de 36 %. Embora a conversão do substrato não seja alta, é importante destacar que a reação é altamente quimiosseletiva, uma vez que não são observados produtos de reação paralela. Além disso, a reação ocorre com regioseletividade preferencial para a formação do aldeído ramificado.

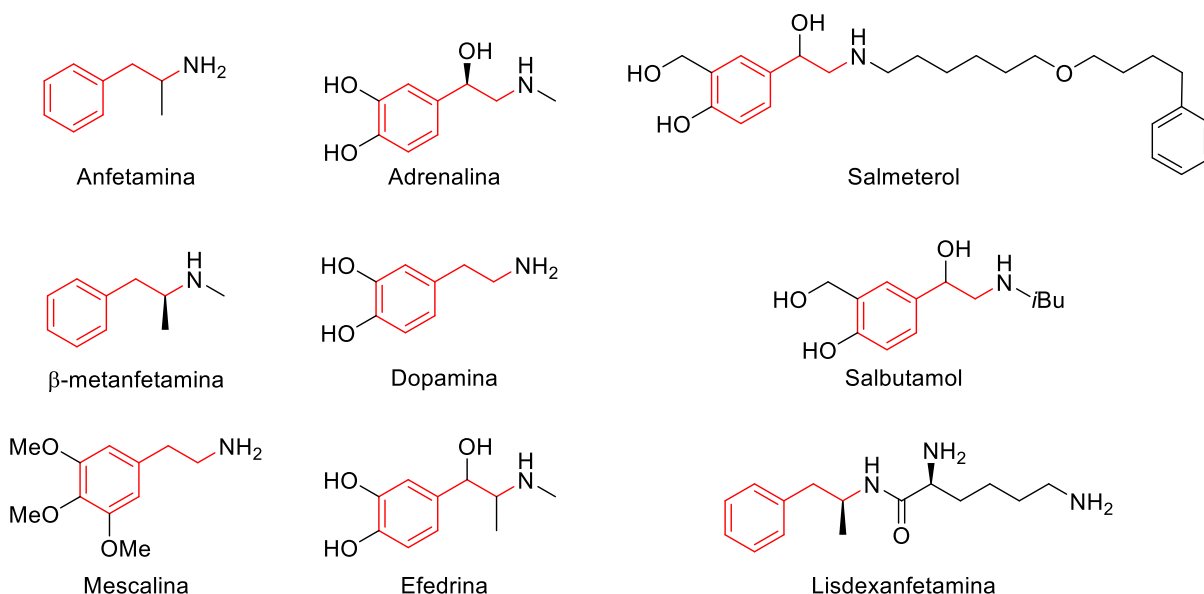
Foi desenvolvida uma metodologia *one-pot* com uso de catalisador de rutênio para etenólise e um catalisador de ródio para a reação de hidroformilação. O ajuste de parâmetros de reação, como a relação de concentração entre os catalisadores de rutênio e ródio, relação P:Rh, e temperatura de reação de hidroformilação, permitiu a obtenção de  $\alpha$ -arilaldeídos com rendimentos superiores a 85 % (>92 % para  $\alpha/\beta$ -arilaldeídos), usando-se como substratos 1-propenilbenzenos de origem biorrenovável.

O sistema desenvolvido representa o primeiro relato de um processo catalítico *one-pot* envolvendo reações de metátese (etenólise) e hidroformilação, obtendo-se, dentre os produtos, dois inéditos, com uso potencial no desenvolvimento de fármacos anti-inflamatórios não esteroides.

## 7. SISTEMA ONE-POT PARA ETENÓLISE-HIDROAMINOMETILAÇÃO DE 1-PROPENILBENZENOS

### 7.1. Introdução

As ariletilaminas representam um bloco de construção de alto interesse na síntese química e na indústria farmacêutica. Os derivados do tipo ariletilaminas são compostos ativos em uma variedade de fármacos, estimulantes e compostos com atividade biológica. Exemplos da presença deste esqueleto podem ser encontrados em estimulantes, como anfetamina,  $\beta$ -metilanfetamina e mescalina (Figura 57), e em neurotransmissores, como adrenalina, dopamina e efedrina (Figura 57). Em medicamentos, esta estrutura encontra-se presente em fármacos como salbutamol e salmeterol, usados no tratamento da asma, ou lisdexanfetamina, composto ativo do fármaco Venvanse, usado para o tratamento do transtorno de déficit de atenção (Figura 57).

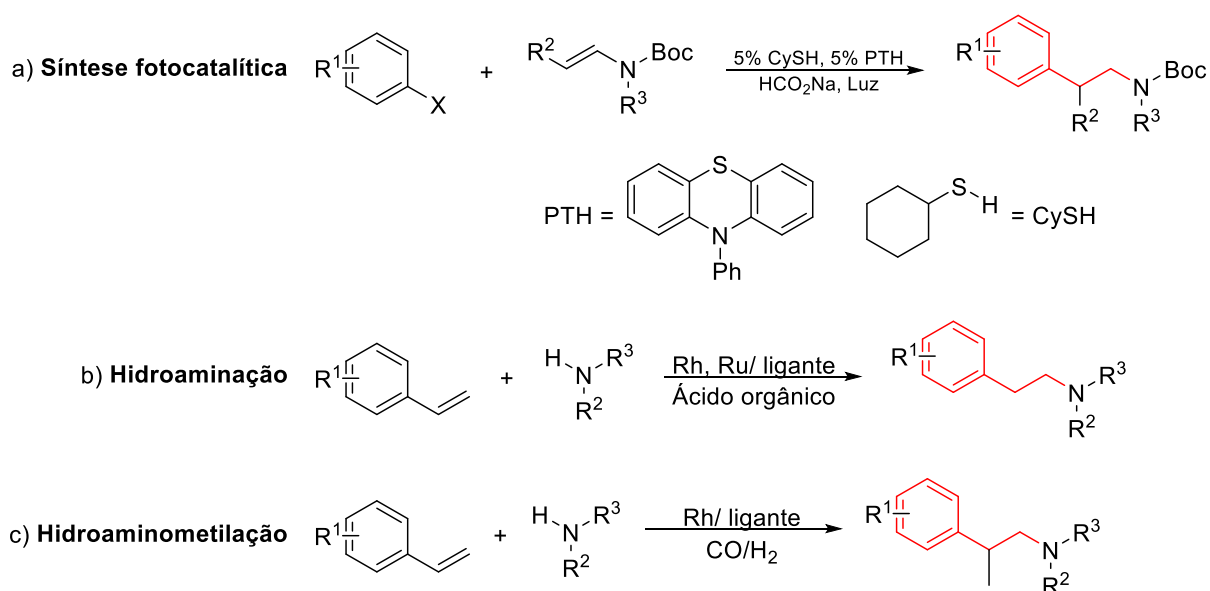


**Figura 57.** Ariletilaminas presentes na vida cotidiana.

Devido à importância e diversidade de aplicações desta família de compostos, enfoques distintos têm sido aplicados como metodologias de síntese. Destacam-se dentre eles sistemas catalíticos para a obtenção de ariletilaminas. O uso de

catalisadores orgânicos, na presença de luz, promove a reação entre vinil-aminas e aril-haletos para a formação de ariletilaminas (Figura 58, a) (BOYINGTON *et al.*, 2019). Usando estirenos como substratos, dois enfoques de destaque são: a hidroaminação de estirenos catalisada por rutênio ou ródio (Figura 58, b) (UTSUNOMIYA; HARTWIG, 2004) (UTSUNOMIYA *et al.*, 2003), e a HAM de estirenos, catalisada por ródio (Figura 58, c) (ROUTABOUL *et al.*, 2005) (CROZET *et al.*, 2014).

A transformação de 1-propenilbenzenos em estirenos funcionalizados, e a subsequente HAM destes, formando-se assim produtos do tipo ariletilaminas, é uma rota atraente do ponto de vista de sustentabilidade.



**Figura 58.** Síntese catalítica de ariletilaminas.

## 7.2. Objetivos

O presente capítulo tem como objetivo o desenvolvimento de um sistema *one-pot* etenólise-HAM usando precursores catalíticos de rutênio e ródio para a transformação de 1-propenilbenzenos de origem natural em ariletilaminas com potencial atividade biológica.

### 7.3. Resultados e discussão

O sistema *one-pot* etenólise-HAM foi estudado inicialmente usando anetol e *N*-dibutilamina como substratos modelo (Figura 59).

Primeiro é realizada a reação de etenólise catalisada por rutênio do anetol, com a formação do produto vinilanol (6). O sistema é purgado com argônio e são adicionados no meio de reação a *N*-dibutilamina, o precursor catalítico de ródio, ligante fosfito e o sistema é levado a condições de HAM.

Em condições de HAM, a reação ocorre em etapas (Figura 59). Primeiramente ocorre a hidroformilação do vinilanol (2), catalisada por ródio, para a formação de aldeídos (17 e 18), depois ocorre a condensação do aldeído com uma amina secundária para a formação de enaminas (29E e 30E), e por último a hidrogenação das enaminas catalisada por Rh/Ru resulta na formação dos produtos ariletilaminas (29 e 30). É importante destacar que neste sistema podem ocorrer diversas reações paralelas, principalmente a hidrogenação do substrato e intermediários.

#### 7.3.1. Etenólise-HAM do anetol.

Para o desenvolvimento deste sistema, foram tomadas como referência as condições otimizadas para a etenólise do anetol (Etenólise de 1-propenilbenzenos) e na etapa de HAM foram usadas condições semelhantes às estudadas no nosso grupo de pesquisa para a HAM de propenilbenzenos de origem natural (OLIVEIRA; SANTOS; DOS SANTOS, 2012) (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Em uma primeira fase, para a etapa de HAM, foram avaliados os impactos de fatores como: quantidade de catalisador de metátese, uso e quantidade do ligante *tris*(2,4-*di-terc*-butilfenil)fosfito (TBPP), relação H<sub>2</sub>:CO, temperatura de reação, e natureza do ligante. Os resultados obtidos estão listados na Tabela 14.

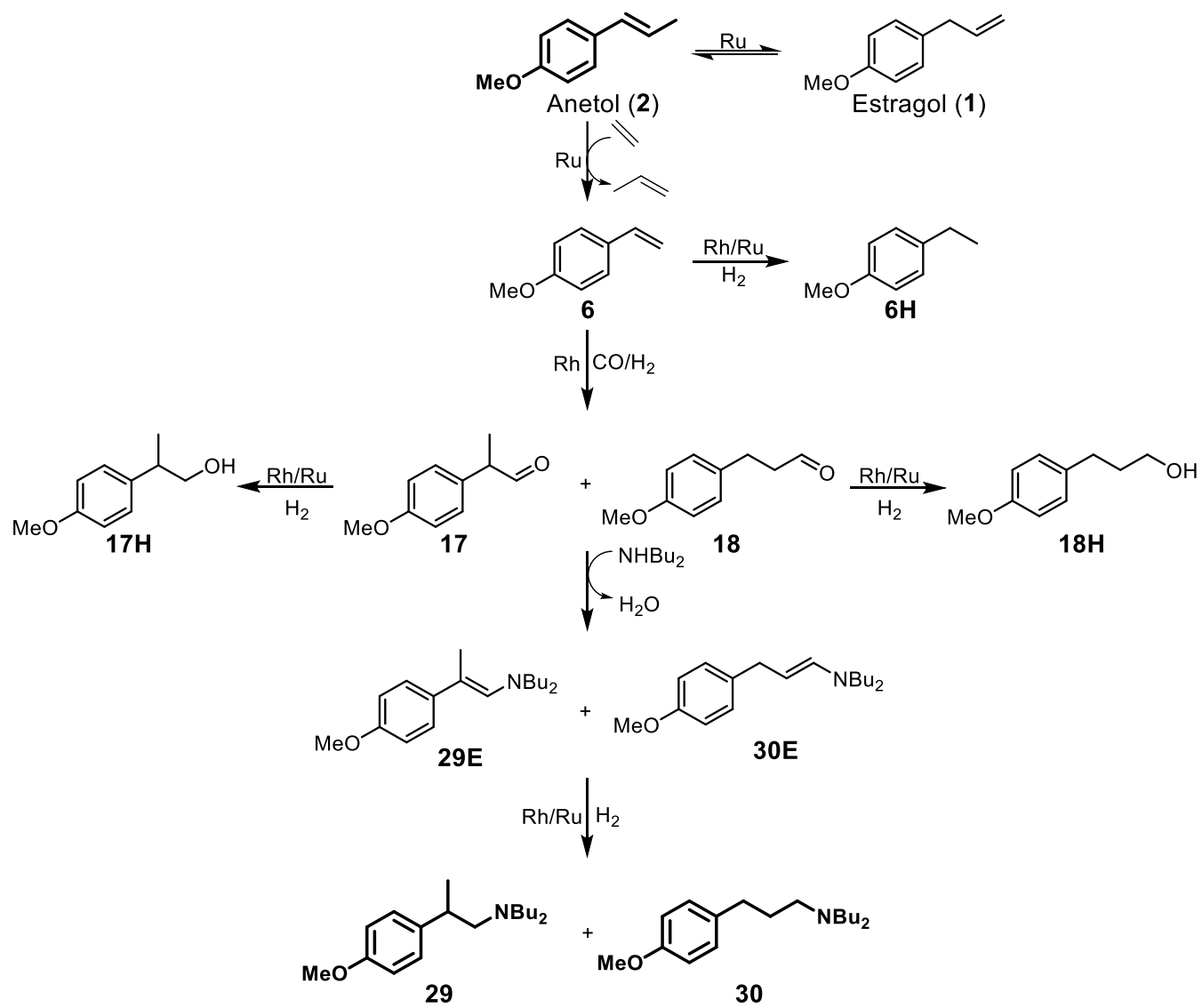


Figura 59. Etenólise–HAM do Anetol com N-dibutilamina.

**Tabela 14.** Etenólise–HAM do Anetol com N-dibutilamina <sup>a</sup>

Exp.	[Ru] mol%	P:Rh	Lig.	T. (°C)	CO:H <sub>2</sub> (bar)	C. [%] <sup>b</sup>	Rendimento produtos [%] (iso/n) <sup>b</sup>				
							<b>6H</b>	Aldeídos (17/18)	Álcoois (17H/18H)	Enaminas (29E/30E)	Aminas (29/30)
1 <sup>c</sup>	-	5:1	TBPP	100	15:45	>99	3	-	6 (100/-)	5 (60/40)	<b>80</b> (69:31)
2	0,5	-	-	100	15:45	80	2	19 (95/5)	-	1 (-/100)	<b>43</b> (49:51)
3	0,25	-	-	100	15:45	97	1	14 (93/7)	-	12 (33/67)	<b>59</b> (54:46)
4	0,1	-	-	100	15:45	96	1	6 (100/-)	1 (100/-)	2 (50/50)	<b>67</b> (60:40)
5	0,05	-	-	100	15:45	95	1	-	1 (100/-)	2 (50/50)	<b>72</b> (67:33)
6	0,05	2,5:1	TBPP	100	15:45	95	1	5 (100/-)	5 (100/-)	3 (67/33)	<b>68</b> (78:22)
7	0,05	5:1	TBPP	100	15:45	97	-	-	5 (100/-)	4 (75/25)	<b>80</b> (84:16)
8	0,05	7,5:1	TBPP	100	15:45	96	1	13 (69/31)	1 (100/-)	4 (75/25)	<b>67</b> (81:19)
9	0,05	5:1	TBPP	100	20:40	98	3	2 (100/-)	2 (100/-)	4 (100/-)	<b>80</b> (83:17)
10	0,05	5:1	TBPP	100	12:48	96	1	1 (100/-)	3 (100/-)	4 (75/25)	<b>77</b> (82:18)
11	0,05	5:1	TBPP	80	15:45	96	-	7 (100/-)	14 (100/-)	1 (100/-)	<b>49</b> (85:15)
12	0,05	5:1	TBPP	120	15:45	>99	1	-	2 (100/-)	-	<b>97</b> (78:22)
13	0,05	5:1	PPh <sub>3</sub>	100	15:45	99	-	47(100/-)	3(100/-)	21 (19/81)	<b>23</b> (48:52)
14	0,05	5:1	PCy <sub>3</sub>	100	15:45	96	-	52(75/25)	6 (67/33)	4 (50/50)	<b>25</b> (72:28)

<sup>a</sup> Condições de reação: etenólise [Anetol 2,5 mmol, precursor catalítico Ru (M73SIPr), eteno 5 bar, 60 °C, 2 h, tolueno (10 mL), [rendimento **6** = 99 % (0,5 mol% Ru), 96 % (0,1 mol% Ru), 96% (0,05 mol% Ru)]; HAM [Dibutilamina 3,125 mmol, precursor catalítico Rh [Rh(μ-OMe)(COD)]<sub>2</sub> 0,05 mol%, 24 h]. <sup>b</sup> Conversão, rendimento e regioseletividade foram calculados por cromatografia a gás, com o uso de undecano como padrão interno, os resultados foram calculados a partir do produto da etenólise (vinilanol (**6**)). <sup>c</sup> Substrato inicial 2,5 mmol vinilanol (Sigma-Aldrich).

Como primeira experiência para avaliar o comportamento do sistema, foi realizada a HAM do vinilanol (6) obtido de fonte comercial (Tabela 14, exp. 1). Nas condições iniciais, a conversão foi completa, obtendo-se um rendimento para aminas de 80% (Tabela 10, exp. 1) com a formação preferencial da amina ramificada (29), observando-se 9 % de produtos de hidrogenação do substrato e aldeídos (6H, 17H, 18H), e, em menor proporção, 5 % de enaminas (29E, 30E). A regioseletividade na reação HAM é determinada na etapa de hidroformilação, e, como mencionado anteriormente, a hidroformilação de estirenos ocorre com regioseletividade preferencial para a formação do produto ramificado (Figura 52).

Nas experiências 2-5, foi avaliado o impacto da quantidade do catalisador de metátese (M73SIPr) no desempenho do catalisador de Rh na etapa de HAM. Os testes foram feitos sem adição de ligante para avaliar, entre outros aspectos, a regioseletividade da reação. Como primeiro ponto a se destacar, quando foi usada uma quantidade de catalisador de metátese de 0,5 mol%, a qual representa uma proporção de 5:1 Ru:Rh, a conversão do intermediário 6 foi de 80 %. O resultado sugere que uma quantidade elevada do catalisador de metátese em relação ao catalisador de HAM interfere na conversão da olefina em aldeído, assim como também parece alterar o equilíbrio na condensação entre a amina e o aldeído, já que ao final da reação ainda se observou uma quantidade elevada de aldeído (19 %). Como observado no capítulo anterior no sistema *one-pot* etenólise-hidroformilação, a formação de espécies de ródio com ligantes dissociados do precursor catalítico de rutênio na etapa de etenólise é uma hipótese que pode explicar o fenômeno observado, uma vez que certos carbenos N-heterocíclicos formam espécies de ródio pouco ativas na hidroformilação.

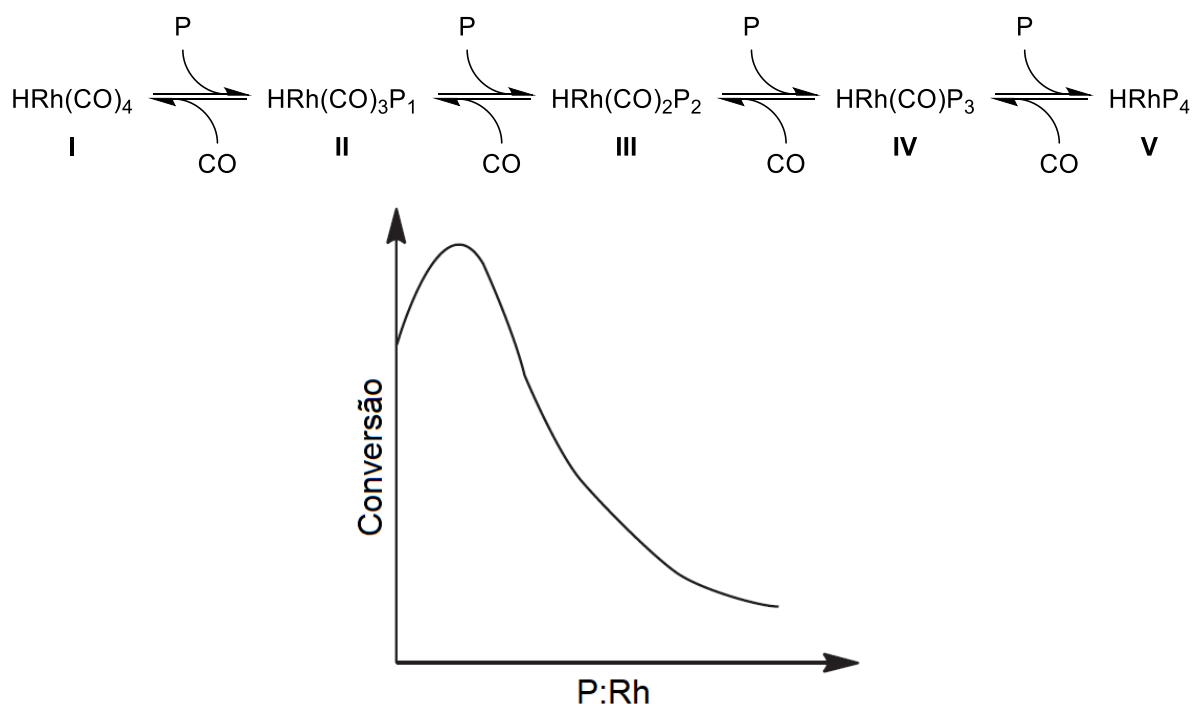
Com a diminuição na quantidade do catalisador de metátese (Tabela 14 exp. 3-5), ocorre um aumento na conversão da reação no geral, com o aumento do rendimento na formação de aminas. A quantidade de aldeído presente ao final da reação também diminuiu proporcionalmente com a diminuição da quantidade do catalisador de metátese. Assim o melhor rendimento nesta etapa para aminas (29+30 = 72 %) foi obtido com o uso de 0,05 mol% de catalisador de metátese, e com a presença minoritária de produtos de hidrogenação (2 %).

Na experiência 2, quando a formação de aminas é de 43 %, a relação da amina ramificada para a linear é praticamente igual (29/30 = 49/51), porém, o aldeído restante na reação é quase totalmente aldeído ramificado. Este fato é explicado pela



reatividade dos aldeídos, uma vez que a reação entre o aldeído linear e a amina procede com uma velocidade maior que com o isômero ramificado devido ao menor impedimento estérico (KALCK; URRUTIGOÏTY, 2018).

Depois de estudado o impacto da quantidade de catalisador usado na etapa de etenólise na HAM, foi avaliado o uso do ligante TBPP e a relação molar P:Rh. Nas experiências 6-8 (Tabela 14), com o uso do ligante TBPP a conversão do intermediário **6** manteve-se alta (96 %). De modo geral, foi observado um aumento da regioseletividade para a formação do produto ramificado. Com uma relação P:Rh de 5:1 (Tabela 14, exp. 7) foram obtidos os melhores resultados, tendo um rendimento para aminas de 80 %, com uma proporção de 84:16 de produto ramificado (**29**) para o produto linear (**30**). Este comportamento condiz com o relatado na literatura, encontrando que entre outros aspectos, a relação P:Rh altera o equilíbrio entre complexos de ródio (Figura 60), os quais podem conter um ou vários ligantes de fósforo coordenados ao centro metálico. Esta relação tem um impacto direto na taxa de reação, por isso, para cada sistema, é importante verificar a relação P:Rh adequada para obter o melhor desempenho (BÖRNER; FRANKE, 2016).



**Figura 60.** Equilíbrio entre complexos de ródio com diferente número de ligantes fósforo e relação com a taxa de reação na hidroformilação de olefinas (BÖRNER; FRANKE, 2016).

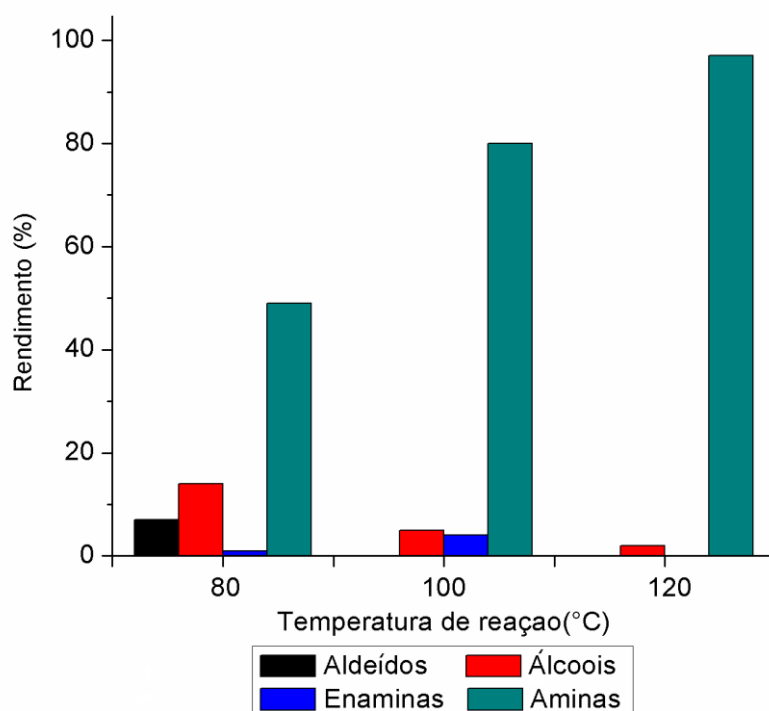
Outro aspecto avaliado no sistema foi a relação H<sub>2</sub>:CO (Tabela 14. Exp. 7, 9 e 10). Esta relação tem um impacto direto na formação de complexos do tipo Rh–H e

na quantidade de CO ligados ao centro metálico (Figura 60), intermediários chave no processo de hidroformilação da olefina e na hidrogenação da enamina (FRANKE; SELENT; BÖRNER, 2012) (FABRELLO *et al.*, 2010). Foram usadas pressões parciais de 12:48 (1:4), 15:45 (1:3), e 20:40 (1:2) bar de CO:H<sub>2</sub> (Tabela 14, exp. 7, 9 e 10). A variação deste parâmetro não teve um impacto significativo no resultado da reação, observando-se conversão, rendimento e regioseletividade semelhantes em cada uma das experiências.

Dentre os parâmetros de reação, a temperatura influencia aspectos como velocidade, quimiosseletividade e regioseletividade. A energia térmica é necessária para superar a energia de ativação da formação de intermediários e produtos no ciclo catalítico (SRIVASTAVA *et al.*, 2005).

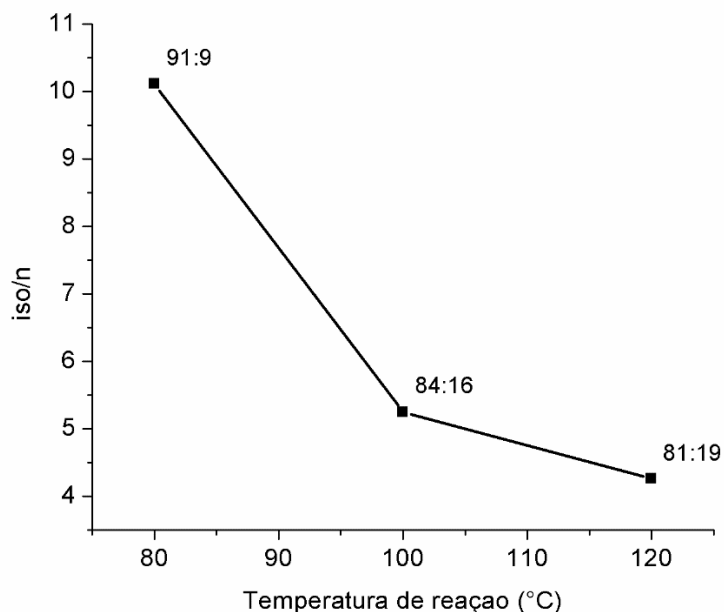
No sistema estudado foi avaliado o efeito da temperatura usando-se condições entre 80 °C e 120 °C (Tabela 14, exp. 7, 11 e 12). Nestas experiências, a conversão do substrato não foi apreciavelmente afetada, obtendo-se conversões acima de 96 %.

Quando usadas aminas secundárias volumosas na HAM, uma das etapas lentas da reação é a condensação da amina com o aldeído, o equilíbrio desta reação é deslocado pela hidrogenação da enamina para amina (BAIG; KALCK, 1992). A 80 °C, a quimiosseletividade da reação foi um parâmetro diretamente afetado, observando-se a formação de 14 % de álcoois, 49 % de aminas, e ainda, depois de 24 h de reação, 7 % de aldeídos que não reagiram com a amina (Tabela 14, exp. 11; Figura 61). Com uma temperatura de 80 °C a hidrogenação da enamina ocorre lentamente em comparação com as experiências a 100 °C e 120 °C (Tabela 14, exp 11 vs. 7 e 12). Entretanto, a hidrogenação do aldeído ocorre de forma mais lenta quando comparada ao processo de hidrogenação da enamina.



**Figura 61.** Efeito da temperatura na quimiosseletividade da reação (Tabela 14, exp 1, 7 e 12).

Outro aspecto a destacar da influência da temperatura na reação é a regioseletividade. Como comentado anteriormente, a regioseletividade da reação é determinada na etapa de hidroformilação, e para o caso de estirenos, ocorre a formação preferencial do aldeído ramificado (YU *et al.*, 2009). Em temperaturas menores, o efeito de estabilidade termodinâmica do intermediário benzil-ródio que leva a formação do aldeído ramificado é mais evidente, observando-se que a relação total entre produtos ramificados (*iso*) e linear (*n*), é igual a 90:10 quando usada uma temperatura de 80 °C *versus* 79:21 em 120 °C (Figura 62, Tabela 14, exp 1, 7 e 12).



**Figura 62.** Efeito da temperatura de reação na regioseletividade de produtos (Tabela 14, exp 1, 7 e 12).

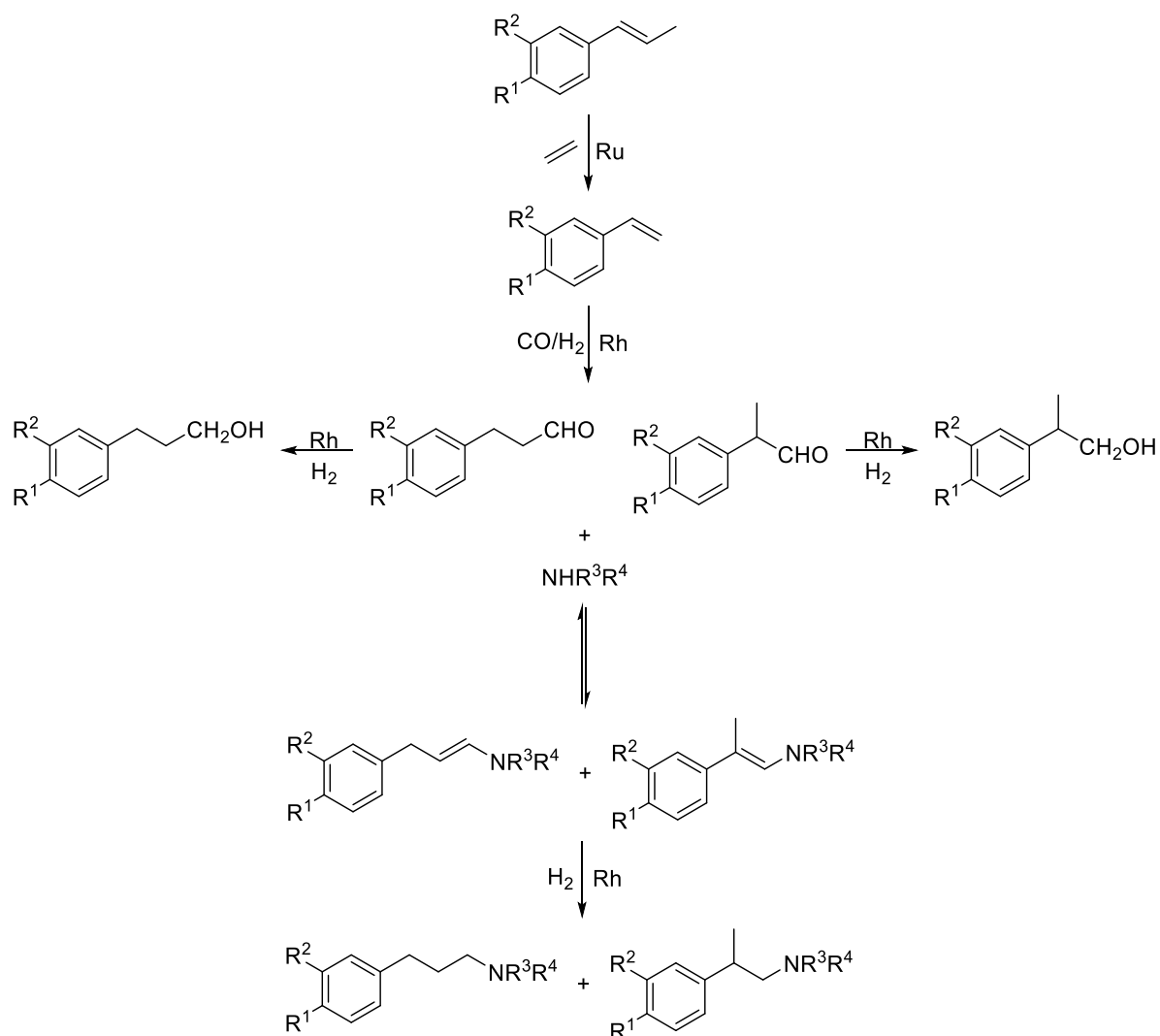
Dentre os efeitos da temperatura na reação, a consequência mais importante foi o rendimento total de aminas. Este foi de 49 %, 80 % e 97 % em 80 °C, 100 °C e 120 °C, respectivamente (Tabela 14, exp. 11, 7 e 12). O aumento da temperatura leva a uma aceleração da reação de hidrogenação da enamina e diminui a hidrogenação do aldeído. Deste modo, a 120 °C as reações concorrentes como a hidrogenação dos aldeídos não são competitivas, observando-se apenas a formação de 2 % de álcoois, e o caminho preferencial é o que resulta na formação de aminas.

Neste ponto, é importante discutir um fenômeno observado quando a reação não é completa. Com exceção da reação a 120 °C (Tabela 14, exp. 12), o balanço de massa não é fechado pela análise cromatográfica, ou seja, a quantidade de produtos formados é inferior à de substrato reagido. Este fato pode ser explicado pela formação de produtos com elevada massa molecular que não eluem nas condições cromatográficas utilizadas. Considerando-se que o meio é básico, pode-se esperar a ocorrência de condensação aldólica, levando a aldeídos de maior massa molar.

Por último, foi avaliada a natureza do ligante, em que foram realizadas experiências com os ligantes  $\text{PPh}_3$  e  $\text{PCy}_3$  (Tabela 14, exp. 13 e 14). Estes ligantes possuem um caráter mais básico, sendo doadores de densidade eletrônica  $\sigma$  mais eficientes e aceptores  $\pi$  menos efetivos do que o ligante TBPP. Desta maneira, são

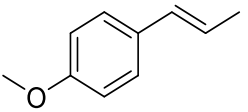
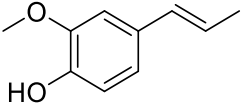
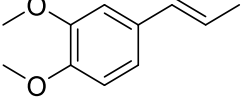
alteradas as propriedades eletrônicas do complexo de ródio formado, o que têm um impacto direto na eficiência da reação. Com o uso destes ligantes, a conversão do substrato não é significativamente alterada, porém o sistema apresenta-se pouco eficiente na etapa de hidrogenação da enamina, obtendo-se rendimentos de 23 % e 25 % (Tabela 14 exp. 13 e 14) de aminas em 24 h de reação e uma quantidade significativa de aldeído remanescente na reação (47 % – PPh<sub>3</sub>, 52 % – PCy<sub>3</sub>).

Para estender a aplicação do processo desenvolvido, foram usados como substratos iniciais os produtos alil-aromáticos de origem natural anetol, isoeugenol e metiliseugenol, com o uso das aminas secundárias dibutilamina, morfolina, e 4-metilpiperidina (Figura 63). As reações foram realizadas com as condições previamente otimizadas.



**Figura 63.** Esquema genérico da etenólise–HAM de 1-propenilbenzenos.

**Tabela 15.** Etenólise–HAM de alil-aromáticos com aminas secundárias <sup>a</sup>

Exp.	Substrato	Amina	C. [%] <sup>b</sup>	Rendimento produtos [%] ( <i>iso/n</i> ) <sup>b</sup>				
				Hd	Aldeído	Álcool	Enamina	Amina
1		Di- <i>N</i> -butilamina	>99	1	-	2 (100/-)	-	<b>97</b> (78/22)
2		Morfolina	>99	-	1 (100/-)	1 (100/-)	3 (100/-)	<b>87</b> (86/14)
3 <sup>c</sup>		4-metil-piperidina	98	2	9 (100/-)	2 (100/-)	4 (75/25)	<b>61</b> (82/18)
4		Di- <i>N</i> -butilamina	>99	1	1 (100/-)	1 (100/-)	3 (67/33)	<b>82</b> (79/21)
5		Morfolina	>99	-	2 (100/-)	1 (100/-)	3 (67/33)	<b>85</b> (80/20)
6 <sup>c</sup>		4-metil-piperidina	>99	-	3 (100/-)	1 (100/-)	4 (50/50)	<b>73</b> (81/19)
7		Di- <i>N</i> -butilamina	>99	-	1 (100/-)	3(100/-)	9 (60/40)	<b>77</b> (79/21)
8		Morfolina	>99	-	1 (100/-)	1 (100/-)	4 (75/25)	<b>86</b> (80:20)
9		4-metil-piperidina	>99	1	12 (100/-)	1 (100/-)	1 (100/-)	<b>64</b> (75/25)

<sup>a</sup> Condições de reação: etenólise [substrato 2,5 mmol, precursor catalítico Ru (M73SIPr) 0,05 mol%, eteno 5 bar, 60 °C, 2 h, tolueno (10 mL), rendimento etenólise para estirenos derivados de: anetol (**6**) 96 %, isoeugenol (**8**) 97 %, metiliseugenol (**12**) 96 %; HAM [Amina 3,125 mmol, precursor catalítico Rh [Rh(μ-OMe)(COD)]<sub>2</sub> 0,05 mol%, ligante [(2,4-di-*t*BuPhO)<sub>3</sub>P] 0,5 mol% (TBPP), CO:H<sub>2</sub> 15:45 bar, 10 mL tolueno, temperatura 120 °C, 24 h]. <sup>b</sup> Conversão, rendimento e regioseletividade foram calculados por cromatografia a gás com o uso de undecano como padrão interno, os resultados foram calculados a partir do produto da etenólise. <sup>c</sup> Temperatura 100 °C.

Na reação de HAM, diversos fatores influenciam o desempenho do sistema. As aminas, por serem bases de Lewis, possuem capacidade de coordenar ao centro metálico, de forma que as propriedades ou eficiência do catalisador podem ser alteradas. Outros aspectos na reatividade das aminas devem ser levados em consideração neste tipo de catálise. Por exemplo, são relevantes a basicidade e nucleofilicidade das aminas. Além disso, na condensação de aminas com aldeídos, aminas secundárias são menos reativas do que aminas primárias, especialmente na condensação com aldeídos ramificados devido a efeitos estéricos.

De modo geral, para os três substratos avaliados, as reações com *N*-dibutilamina e morfolina apresentaram os melhores resultados, obtendo-se rendimentos maiores que 80 % para os produtos de interesse. Com o uso de 4-metilpiperidina, os rendimentos foram inferiores em comparação com as outras aminas avaliadas (Tabela 15, exp. 3, 6, e 9). As experiências 3 e 6 (Tabela 15) foram realizadas em uma temperatura de 100 °C, temperatura na qual foram observados maiores rendimentos do que a 120 °C, sugerindo que, além da natureza da reatividade das aminas neste tipo de catálise, uma possível decomposição do produto formado não pode ser descartada a temperaturas de reação alta.

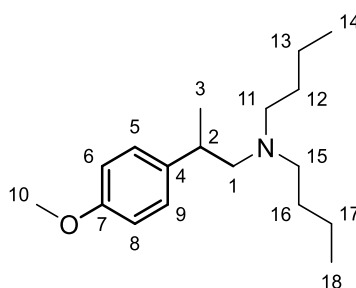
A substituição no anel aromático dos propenilbenzenos parece ter uma ligeira influência na reatividade, uma vez que os melhores rendimentos foram obtidos com o uso de anetol como substrato inicial.

A aplicação do sistema desenvolvido para propenilbenzenos de origem natural com aminas secundárias apresentou altos rendimentos, comparáveis com os reportados na literatura para a HAM de estirenos funcionalizados (ROUTABOUL *et al.*, 2005) (LI *et al.*, 2013) (VILLA-MARCOS; XIAO, 2015). No sistema aqui apresentado ocorre um processo catalítico adicional (etenólise) que permite a transformação de produtos de origem natural em moléculas com potencial atividade biológica de alto valor agregado. Por este processo foram obtidas 18 substâncias, das quais 14 foram reportadas pela primeira vez no presente trabalho.

#### 7.4. Caracterização dos produtos

Os principais produtos de reação foram identificados por GC/EM, apresentando fragmentos característicos e caracterizados por  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN (Espectros encontram-se no anexo I). A caracterização dos produtos estirenos **6**, **8** e **12**, estão descritos na seção 5.4. A caracterização dos produtos aldeídos **17**, **19** e **23** estão descritos na seção 5.4

- Dibutil[2-(4-metoxifenil)propil]amina (**29**), M  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}$  = 277,45 g/mol

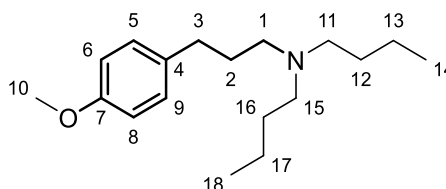


**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa) $\}$ : 277 (0,05)  $[\text{M}]^+$ ; 149 (5); 143 (11); 142 (100); 140 (6); 121 (7); 100 (41), 98 (5); 58 (6), 57 (5), 44 (5).

**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 7,11 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H,  $\text{C}^5\text{H C}^9\text{H}$ ), 6,83 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H,  $\text{C}^6\text{H C}^8\text{H}$ ), 3,77 (s, 3H,  $\text{C}^{10}\text{H}_3$ ), 2,87 – 2,75 (m, 1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 2,57 – 2,26 (m, 6H,  $\text{C}^1\text{H}_2 \text{C}^{11}\text{H}_2 \text{C}^{16}\text{H}_2$ ), 1,44 – 1,15 (m, 11H,  $\text{C}^3\text{H}_3 \text{C}^{12}\text{H}_2 \text{C}^{13}\text{H}_2 \text{C}^{16}\text{H}_2 \text{C}^{17}\text{H}_2$ ), 0,87 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 6H,  $\text{C}^{14}\text{H}_3 \text{C}^{18}\text{H}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 157,99 ( $\text{C}^7$ ), 138,99 ( $\text{C}^4$ ), 128,26 ( $\text{C}^5 \text{C}^9$ ), 113,83 ( $\text{C}^6 \text{C}^8$ ), 62,92 ( $\text{C}^1$ ), 55,43 ( $\text{C}^{10}$ ), 54,55 ( $\text{C}^{11} \text{C}^{15}$ ), 37,87 ( $\text{C}^2$ ), 29,45 ( $\text{C}^{12} \text{C}^{16}$ ), 20,84 ( $\text{C}^{13} \text{C}^{17}$ ), 20,25 ( $\text{C}^3$ ), 14,32 ( $\text{C}^{14} \text{C}^{18}$ ).

- Dibutil[3-(4-metoxifenil)propil]amina (**30**), M  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}$  = 277,45 g/mol



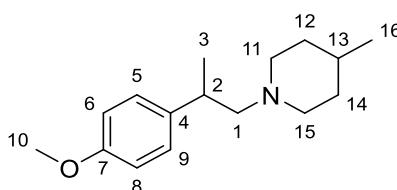
**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa) $\}$ : 277 (4)  $[\text{M}]^+$ ; 235 (4); 234 (21); 143 (7); 142 (63), 121 (17); 101 (7); 100 (100); 58 (20); 57 (6), 44 (10).



**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, C<sup>5</sup>H C<sup>9</sup>H), 6,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, C<sup>6</sup>H C<sup>8</sup>H), 3,68 (s, 3H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub>), 2,53 – 2,35 (m, 8H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub> C<sup>3</sup>H<sub>2</sub> C<sup>11</sup>H<sub>2</sub> C<sup>15</sup>H<sub>2</sub>), 1,75 – 1,63 (m, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 1,41 – 1,29 (m, 4H, C<sup>12</sup>H<sub>2</sub> C<sup>16</sup>H<sub>2</sub>), 1,29 – 1,17 (m, 4H, C<sup>13</sup>H<sub>2</sub> C<sup>17</sup>H<sub>2</sub>), 0,85 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H, C<sup>14</sup>H<sub>3</sub> C<sup>18</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 159,57 (C<sup>7</sup>), 135,24 (C<sup>4</sup>), 130,45 (C<sup>5</sup> C<sup>9</sup>), 114,96 (C<sup>6</sup> C<sup>8</sup>), 55,79 (C<sup>10</sup>), 54,91 (C<sup>11</sup> C<sup>15</sup>), 54,25 (C<sup>1</sup>), 33,84 (C<sup>3</sup>), 29,46 (C<sup>12</sup> C<sup>16</sup>), 29,06 (C<sup>2</sup>), 21,90 (C<sup>13</sup> C<sup>17</sup>), 14,49 (C<sup>14</sup> C<sup>18</sup>).

- 1-[2-(4-metoxifenil)propil]-4-metilpiperidina (**31**), M C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO = 263,38 g/mol

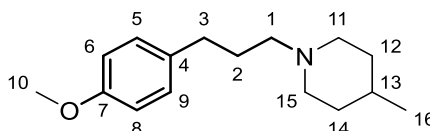


**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 247 (0,05) [M]<sup>+</sup>, 134 (1); 121 (3); 113 (8); 112 (100); 110 (9); 91 (3); 77 (2); 70 (14); 69 (7); 55 (3); 44 (15).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, C<sup>5</sup>H C<sup>9</sup>H), 6,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, C<sup>6</sup>H C<sup>8</sup>H), 3,77 (s, 3H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub>), 3,04 – 2,70 (m, 3H, C<sup>2</sup>HC<sup>11</sup>HH C<sup>15</sup>HH), 2,49 – 2,30 (m, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2,07 – 1,90 (m, 1H, C<sup>11</sup>HH), 1,90 – 1,75 (m, 1H, C<sup>15</sup>HH), 1,65 – 1,48 (m, 2H, C<sup>12</sup>HH C<sup>14</sup>HH), 1,34 – 1,18 (m, 6H, C<sup>3</sup>H<sub>3</sub> C<sup>12</sup>HHC<sup>13</sup>HC<sup>14</sup>HH), 0,88 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, C<sup>16</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 158,02 (C<sup>7</sup>), 138,89 (C<sup>4</sup>), 128,22 (C<sup>5</sup> C<sup>9</sup>), 113,89 (C<sup>6</sup> C<sup>8</sup>), 67,02 (C<sup>1</sup>), 55,50 (C<sup>11</sup>), 55,42 (C<sup>3</sup>), 53,63 (C<sup>15</sup>), 36,85 (C<sup>2</sup>), 34,53 – 34,45 (C<sup>12</sup> – C<sup>14</sup>), 31,04 (C<sup>13</sup>), 22,10 (C<sup>16</sup>), 20,50 (C<sup>3</sup>).

- 1-[3-(4-metoxifenil)propil]-4-metilpiperidina (**32**), M C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO = 263,38 g/mol



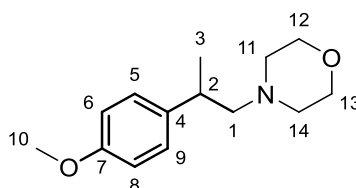
**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 247 (5) [M]<sup>+</sup>, 121 (6), 113 (8), 112 (100), 110 (5), 96 (3), 91 (2), 70 (10), 69 (5), 55 (3), 44 (11).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,07 (d, *J* = 8,5, 2H, C<sup>5</sup>H C<sup>9</sup>H), 6,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, C<sup>6</sup>H C<sup>8</sup>H), 3,76 (s, 3H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub>), 2,86 (brd, *J* = 11,6 Hz, 2H, C<sup>11</sup>HHC<sup>15</sup>HH), 2,54 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2,34 – 2,27 (m, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 1,91 – 1,82 (m, 2H, C<sup>11</sup>HH C<sup>15</sup>HH),

1,82 – 1,73 (m, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 1,59 (brd, *J* = 13,6, 2H, C<sup>12</sup>HH C<sup>14</sup>HH), 1,32 – 1,19 (m, 3H, C<sup>12</sup>HHC<sup>13</sup>HC<sup>14</sup>HH), 1,25 (d, *J* = 6,35 Hz, 3H, C<sup>16</sup>H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 157,91 (C<sup>7</sup>), 134,58 (C<sup>4</sup>), 129,45 (C<sup>5</sup> C<sup>9</sup>), 113,92 (C<sup>6</sup> C<sup>8</sup>), 58,74 (C<sup>1</sup>), 55,47 (C<sup>10</sup>), 54,25 (C<sup>11</sup> C<sup>15</sup>), 34,54 (C<sup>12</sup> C<sup>14</sup>), 33,21 (C<sup>3</sup>), 31,06 (C<sup>13</sup>), 29,19 (C<sup>2</sup>), 22,11 (C<sup>16</sup>).

- 4-(2-(4-metoxifenil)propil)morfolina (**33**), M C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> = 235,33 g/mol



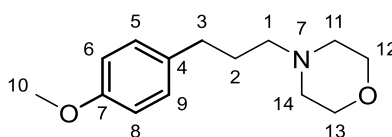
**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 235 (0,1) [M]<sup>+</sup>, 135 (3), 121 (2), 101 (7), 100 (100), 98 (2), 91 (3), 77 (2), 72 (3), 70 (5), 56 (10).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, C<sup>5</sup>H C<sup>9</sup>H), 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, C<sup>6</sup>H C<sup>8</sup>H), 3,77 (s, 3H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub>), 3,69 – 3,61 (m, 4H, C<sup>12</sup>H<sub>2</sub> C<sup>13</sup>H<sub>2</sub>), 2,96 – 2,82 (m, 1H, C<sup>2</sup>H), 2,50 – 2,29 (m, 6H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub> C<sup>11</sup>H<sub>2</sub> C<sup>14</sup>H<sub>2</sub>), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, C<sup>3</sup>H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 158,08 (C<sup>7</sup>), 138,24 (C<sup>4</sup>), 128,16 (C<sup>5</sup> C<sup>9</sup>), 113,91 (C<sup>6</sup> C<sup>8</sup>), 67,15 (C<sup>12</sup> C<sup>13</sup>), 66,91 (C<sup>1</sup>), 55,39 (C<sup>10</sup>), 54,17 (C<sup>11</sup> C<sup>14</sup>), 36,34 (C<sup>2</sup>), 20,28 (C<sup>3</sup>).

Os dados analíticos correspondem à literatura (LI *et al.*, 2013)

- 4-[3-(4-metoxifenil)propil]morfolina (**34**), M C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> = 235,33 g/mol



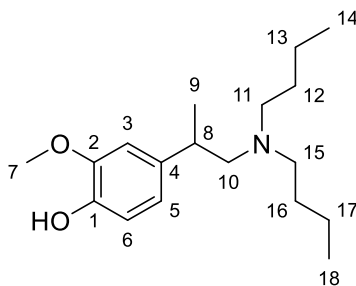
**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 235 (9) [M]<sup>+</sup>, 148 (8), 147(4), 127 (2), 121 (7); 101 (6), 100 (100), 91 (3), 77 (3), 70 (4), 56 (6).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, C<sup>5</sup>H C<sup>9</sup>H), 6,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, C<sup>6</sup>H C<sup>8</sup>H), 3,76 (s, 3H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub>), 3,70 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H, C<sup>12</sup>H<sub>2</sub> C<sup>13</sup>H<sub>2</sub>), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2,47 – 2,37 (m, 4H, C<sup>11</sup>H<sub>2</sub> C<sup>14</sup>H<sub>2</sub>), 2,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 1,83 – 1,70 (m, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 157,97 (C<sup>7</sup>), 134,25 (C<sup>4</sup>), 129,45 (C<sup>5</sup> C<sup>9</sup>), 113,95 (C<sup>6</sup> C<sup>8</sup>), 67,13 (C<sup>12</sup> C<sup>13</sup>), 58,52 (C<sup>1</sup>), 55,45 (C<sup>10</sup>), 53,89 (C<sup>11</sup> C<sup>14</sup>), 32,86 (C<sup>3</sup>), 28,56 (C<sup>2</sup>).

Os dados analíticos correspondem à literatura (LI *et al.*, 2013)

- 4-[1-(dibutilamino)propan-2-il]-2-metoxifenol (**35**), M C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub> = 293,45 g/mol

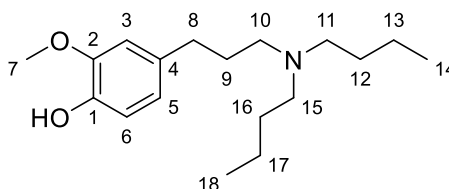


**EM** (IE, 70 eV) { $m/z$  (intensidade relativa)}: 292 (0,2) [M-H]<sup>+</sup>, 150 (8), 143 (11), 142 (100), 135 (7), 100 (48); 98 (9), 86 (6), 58 (9), 57 (8), 44 (12).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 6,82 (d,  $J = 7,9$ , 1H, C<sup>6</sup>H), 6,72 – 6,66 (m, 2H, C<sup>3</sup>H C<sup>5</sup>H), 5,27 (br s, 1H, OH), 3,87 (s, 3H, C<sup>7</sup>H<sub>3</sub>), 2,86 – 2,72 (m, 1H, C<sup>8</sup>H), 2,54 – 2,26 (m, 6H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub> C<sup>11</sup>H<sub>2</sub> C<sup>15</sup>H<sub>2</sub>), 1,42 – 1,18 (m, 11H, C<sup>9</sup>H<sub>3</sub> C<sup>12</sup>H<sub>2</sub> C<sup>13</sup>H<sub>2</sub> C<sup>16</sup>H<sub>2</sub> C<sup>17</sup>H<sub>2</sub>), 0,88 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6H, C<sup>14</sup>H<sub>3</sub> C<sup>18</sup>H<sub>3</sub>),

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 146,49 (C<sup>2</sup>), 143,94 (C<sup>1</sup>), 138,87 (C<sup>4</sup>), 119,82 (C<sup>5</sup>), 114,37 (C<sup>6</sup>), 110,16 (C<sup>3</sup>), 62,95 (C<sup>10</sup>), 56,00 (C<sup>7</sup>), 54,51 (C<sup>11</sup> C<sup>15</sup>), 38,42 (C<sup>8</sup>), 29,44 (C<sup>12</sup> C<sup>16</sup>), 20,83 (C<sup>13</sup> C<sup>17</sup>), 20,39 (C<sup>9</sup>), 14,28 (C<sup>14</sup> C<sup>18</sup>).

- 4-[3-(dibutylamino)propil]-2-metoxifenol (**36**), M C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub> = 293,45 g/mol

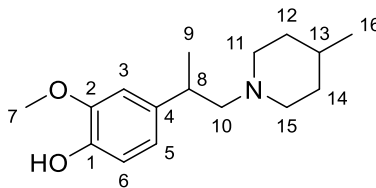


**EM** (IE, 70 eV) { $m/z$  (intensidade relativa)}: 293 (4) [M]<sup>+</sup>, 250 (17); 143 (6), 142 (57), 137 (7); 104 (6); 101 (7); 100 (100); 98 (5); 58 (14); 44 (7).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 6,79 (d,  $J = 8,0$ , 1H, C<sup>6</sup>H), 6,67 (d,  $J = 1,8$ , 1H, C<sup>3</sup>H), 6,64 (dd,  $J = 1,8$ ,  $J = 8,0$ , 1H, C<sup>5</sup>H), 4,94 (br s, 1H, OH), 3,84 (s, 3H, C<sup>7</sup>H<sub>3</sub>), 2,60 – 2,35 (m, 8H, C<sup>8</sup>H<sub>2</sub> C<sup>10</sup>H<sub>2</sub> C<sup>11</sup>H<sub>2</sub> C<sup>15</sup>H<sub>2</sub>), 1,84 – 1,69 (m, 2H, C<sup>9</sup>H<sub>2</sub>), 1,48 – 1,35 (m, 4H, C<sup>12</sup>H<sub>2</sub> C<sup>16</sup>H<sub>2</sub>), 1,32 – 1,23 (m, 4H, C<sup>13</sup>H<sub>2</sub> C<sup>17</sup>H<sub>2</sub>), 0,88 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6H, C<sup>14</sup>H<sub>3</sub> C<sup>18</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 146,69 (C<sup>2</sup>), 143,97 (C<sup>1</sup>), 134,15 (C<sup>4</sup>), 121,05 (C<sup>5</sup>), 114,47 (C<sup>6</sup>), 111,20 (C<sup>3</sup>), 56,05 (C<sup>7</sup>), 53,79 (C<sup>11</sup> C<sup>15</sup>), 53,52 (C<sup>10</sup>), 33,54 (C<sup>8</sup>), 28,72 (C<sup>9</sup> C<sup>12</sup> C<sup>16</sup>), 20,90 (C<sup>13</sup> C<sup>17</sup>), 14,22 (C<sup>14</sup> C<sup>18</sup>).

- 2-metoxi-4-[1-(4-metilpiperidina-1-il)propan-2-il]fenol (**36**), M C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> = 263,38 g/mol

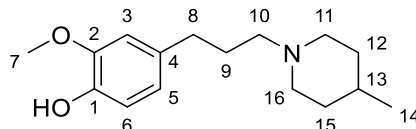


**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 263 (0,05) [M]<sup>+</sup>, 150 (3), 135 (3), 113 (9), 112 (100), 110 (5), 91 (2), 70 (11), 69 (6), 55 (3), 44 (14).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, C<sup>6</sup>H), 6,70 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, C<sup>3</sup>H), 6,66 (dd, *J* = 1,8 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H, C<sup>5</sup>H), 3,84 (s, 3H, C<sup>7</sup>H<sub>3</sub>), 2,94 – 2,78 (m, 3H, C<sup>8</sup>HC<sup>11</sup>HH C<sup>15</sup>HH), 2,47 – 2,38 (m, 2H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 2,03 – 1,92 (m, 1H, C<sup>11</sup>HH), 1,90 – 1,79 (m, 1H, C<sup>15</sup>HH), 1,55 (br d, *J* = 8,0 Hz, 2H, C<sup>12</sup>HH C<sup>14</sup>HH), 1,31 – 1,18 (m, 6H, C<sup>9</sup>H<sub>3</sub> C<sup>12</sup>HHC<sup>13</sup>HC<sup>14</sup>HH), 0,88 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, C<sup>16</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 146,76 (C<sup>2</sup>), 144,13 (C<sup>1</sup>), 138,54 (C<sup>4</sup>), 119,66 (C<sup>5</sup>), 114,62 (C<sup>6</sup>), 110,16 (C<sup>3</sup>), 67,05 (C<sup>10</sup>), 55,95 (C<sup>7</sup>), 55,34 (C<sup>11</sup>), 53,78 (C<sup>15</sup>), 37,36 (C<sup>8</sup>), 34,41 – 34,32 (C<sup>12</sup> – C<sup>14</sup>), 30,98 (C<sup>13</sup>), 22,03 (C<sup>16</sup>), 20,75 (C<sup>9</sup>).

- 2-metoxi-4-[3-(4-metilpiperidin-1-il)propil]fenol (**37**), M C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> = 263,38 g/mol

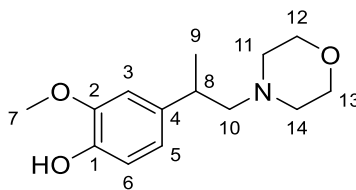


**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 263 (5) [M]<sup>+</sup>, 248 (5), 142 (9); 113 (9), 112 (100), 100 (10), 98 (5), 91 (15), 77 (5), 70 (13), 55 (7), 44 (26).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: : 6,78 (d, *J* = 8,0, 1H, C<sup>6</sup>H), 6,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, C<sup>3</sup>H), 6,63 (dd, *J* = 1,8 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H, C<sup>5</sup>H), 3,84 (s, 3H, C<sup>7</sup>H<sub>3</sub>), 2,92 (brd, *J* = 11,3 Hz, 2H, C<sup>11</sup>HH C<sup>16</sup>HH), 2,53 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, C<sup>8</sup>H<sub>2</sub>), 2,42 – 2,31 (m, 2H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 2,00 – 1,89 (m, 2H, C<sup>11</sup>HH C<sup>16</sup>HH), 1,88 – 1,77 (m, 2H, C<sup>9</sup>H<sub>2</sub>), 1,65 – 1,57 (m, 2H, C<sup>12</sup>HHC<sup>15</sup>HH), 1,39 – 1,26 (m, 3H, C<sup>12</sup>HHC<sup>13</sup>HC<sup>15</sup>HH), 0,90 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, C<sup>14</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 146,67 (C<sup>2</sup>), 143,98 (C<sup>1</sup>), 134,05 (C<sup>4</sup>), 121,10 (C<sup>5</sup>), 114,43 (C<sup>6</sup>), 111,21 (C<sup>3</sup>), 58,47 (C<sup>10</sup>), 56,07 (C<sup>7</sup>), 54,11 (C<sup>11</sup> C<sup>16</sup>), 34,11 (C<sup>12</sup> C<sup>15</sup>), 33,66 (C<sup>8</sup>), 30,88 (C<sup>13</sup>), 28,82 (C<sup>9</sup>), 21,97 (C<sup>14</sup>).

- 2-metoxi-4-[1-(morfolin-4-il)propan-2-il]fenol (**38**), M C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> = 251,33 g/mol

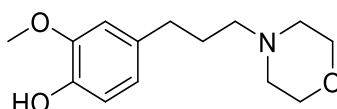


**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 251 (0,2) [M]<sup>+</sup>; 165 (4), 150 (6), 143 (10), 142 (100), 137 (4), 135 (5); 100 (51), 98 (8), 58 (9), 57 (7), 44 (10).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6,73 – 6,63 (m, 2H, C<sup>3</sup>H C<sup>5</sup>H), 5,62 (br s, 1H, OH), 3,86 (s, 3H, C<sup>7</sup>H<sub>3</sub>), 3,72 – 3,62 (m, 4H, C<sup>12</sup>H<sub>2</sub> C<sup>13</sup>H<sub>2</sub>), 2,98 – 2,76 (m, 1H, C<sup>8</sup>H), 2,53 – 2,29 (m, 6H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub> C<sup>11</sup>H<sub>2</sub> C<sup>14</sup>H<sub>2</sub>), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>).

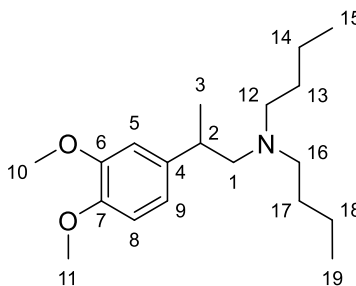
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 146,61 (C<sup>2</sup>), 144,12 (C<sup>1</sup>), 138,16 (C<sup>4</sup>), 119,78 (C<sup>5</sup>) 114,48 (C<sup>6</sup>), 110,04 (C<sup>3</sup>), 67,16 (C<sup>12</sup> C<sup>13</sup>), 66,96 (C<sup>10</sup>), 56,08 (C<sup>7</sup>), 54,23 (C<sup>11</sup> C<sup>14</sup>), 36,96 (C<sup>8</sup>), 20,40 (C<sup>9</sup>).

- 2-metoxi-4-[3-(morfolin-4-il)propil]fenol (**39**), M C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> = 251,33 g/mol



**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 251 (2) [M]<sup>+</sup>, 251 (2), 250 (13), 143 (5), 142 (50), 137 (7), 104 (5), 101 (7), 100 (100), 98 (6), 58 (17), 57 (5).

- Dibutil[2-(3,4-dimetoxifenil)propil]amina (**40**), M C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub> = 307,48 g/mol

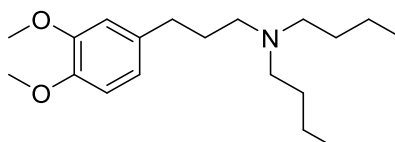


**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 307 (0,04) [M]<sup>+</sup>, 179 (4), 165 (3), 143 (10), 142 (100), 140 (6), 100 (40), 98 (5), 58 (5), 57 (4), 44 (5).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, C<sup>8</sup>H), 6,75 – 6,69 (m, 2H, C<sup>9</sup>H C<sup>5</sup>H), 3,86 (s, 3H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub>), 3,83 (s, 3H, C<sup>11</sup>H<sub>3</sub>), 2,84 – 2,72 (m, 1H, C<sup>2</sup>H), 2,51 – 2,26 (m, 6H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub> C<sup>12</sup>H<sub>2</sub> C<sup>16</sup>H<sub>2</sub>), 1,39 – 1,17 (m, 11H, C<sup>3</sup>H<sub>3</sub> C<sup>13</sup>H<sub>2</sub> C<sup>14</sup>H<sub>2</sub> C<sup>17</sup>H<sub>2</sub> C<sup>18</sup>H<sub>2</sub>), 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H, C<sup>15</sup>H<sub>3</sub> C<sup>19</sup>H<sub>3</sub>).

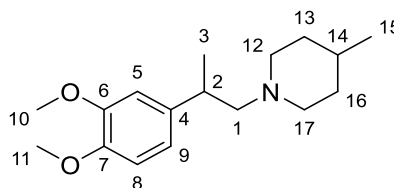
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 148,85 (C<sup>6</sup>), 147,36 (C<sup>7</sup>), 139,63 (C<sup>4</sup>), 119,11 (C<sup>9</sup>), 111,31 (C<sup>8</sup>), 110,96 (C<sup>5</sup>), 62,90 (C<sup>1</sup>), 56,08 (C<sup>11</sup>), 55,99 (C<sup>10</sup>), 54,54 (C<sup>12</sup> C<sup>16</sup>), 38,38 (C<sup>2</sup>), 29,52 (C<sup>13</sup> C<sup>17</sup>), 20,82 (C<sup>14</sup> C<sup>18</sup>), 20,29 (C<sup>3</sup>), 14,30 (C<sup>15</sup> C<sup>19</sup>).

- N-butil-N-(3-(3,4-dimetoxifenil)propil)butan-1-amina (**41**), M C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub> = 307,48 g/mol



Produto não isolado. **EM** {*m/z* (intensidade relativa) [fragmento característico]}: 264 (1) [M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 165 (2) [C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 151 (3) [C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>], 143 (10), 142 (100) [C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N]<sup>+</sup>, 100 (43) [C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>], 98 (4), 91 (3), 77 (1), 58 (5), 57 (4), 44 (5).

- 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-metilpiperidina (**42**), M C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> = 277,41 g/mol

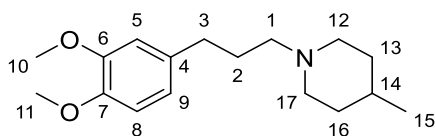


**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 277 (0,06) [M]<sup>+</sup>, 165 (1), 113 (8), 112 (100), 110 (9), 91 (2), 77 (1), 70 (11), 69 (5), 55 (3), 44 (13).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6,82 – 6,63 (m, 3H, C<sup>5</sup>HC<sup>8</sup>HC<sup>9</sup>H), 3,90 – 3,77 (m, 6H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub> C<sup>11</sup>H<sub>3</sub>), 2,97 – 2,70 (m, 3H, C<sup>2</sup>HC<sup>12</sup>HH C<sup>17</sup>HH), 2,46 – 2,31 (m, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2,03 – 1,90 (m, 1H, C<sup>12</sup>HH), 1,89 – 1,75 (m, 1H, C<sup>17</sup>HH), 1,62 – 1,47 (m, 2H, C<sup>13</sup>HH C<sup>16</sup>HH), 1,36 – 1,10 (m, 6H, C<sup>3</sup>H<sub>3</sub> C<sup>13</sup>HHC<sup>14</sup>HC<sup>16</sup>HH), 0,87 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, C<sup>15</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 148,90 (C<sup>6</sup>), 147,41 (C<sup>7</sup>), 139,47 (C<sup>4</sup>), 119,00 (C<sup>9</sup>), 111,32 (C<sup>8</sup>), 110,92 (C<sup>5</sup>), 66,92 (C<sup>1</sup>), 56,04 – 56,01 (C<sup>10</sup> C<sup>11</sup>), 55,48 (C<sup>12</sup>), 53,63 (C<sup>17</sup>), 37,32 (C<sup>2</sup>), 34,54 (C<sup>13</sup>), 34,44 (C<sup>16</sup>), 30,98 (C<sup>14</sup>), 22,06 (C<sup>15</sup>), 20,44 (C<sup>3</sup>).

- 1-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-metilpiperidina (**43**), M C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> = 277,41 g/mol

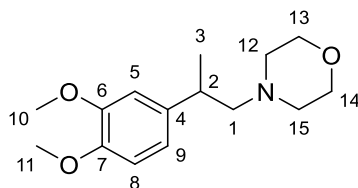


**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: (%) : 277 (5) [M]<sup>+</sup>; 207 (4); 151 (4); 113 (9); 112 (100); 110 (5); 92 (6); 91 (13); 70 (10); 69 (6); 44 (17)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, C<sup>8</sup>H), 6,71 – 6,66 (m, 2H, C<sup>5</sup>H C<sup>9</sup>H), 3,83 (d, *J* = 5,3 Hz, 6H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub> C<sup>11</sup>H<sub>3</sub>), 2,89 (brd, *J* = 11,7 Hz, 2H, C<sup>12</sup>HH C<sup>17</sup>HH), 2,54 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2,37 – 2,31 (m, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 1,97 – 1,86 (m, 2H, C<sup>12</sup>HH C<sup>17</sup>HH), 1,86 – 1,76 (m, 2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 1,64 – 1,55 (m, 2H, C<sup>13</sup>HH C<sup>16</sup>HH), 1,33 – 1,25 (m, 3H, C<sup>13</sup>HH C<sup>14</sup>H C<sup>16</sup>HH), 0,89 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H, C<sup>15</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 149,03 (C<sup>6</sup>), 147,37 (C<sup>7</sup>), 134,96 (C<sup>4</sup>), 120,34 (C<sup>9</sup>), 112,01 (C<sup>5</sup>), 111,48 (C<sup>8</sup>), 58,54 (C<sup>1</sup>), 56,13 – 56,00 (C<sup>10</sup> C<sup>11</sup>), 54,14 (C<sup>12</sup> C<sup>17</sup>), 34,25 (C<sup>13</sup> C<sup>16</sup>), 33,59 (C<sup>3</sup>), 30,92 (C<sup>14</sup>), 28,85 (C<sup>2</sup>), 21,98 (C<sup>15</sup>).

- 4-[2-(3,4-dimetofenil)propil]morfolina (**44**), M C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> = 265,35 g/mol.

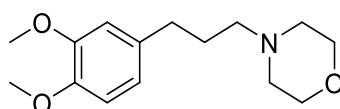


**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 265 (0,2) [M]<sup>+</sup>, 165 (2), 101 (7), 100 (100), 98 (2), 91 (2), 77 (2), 72 (2), 70 (4), 56 (8), 44 (1).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, C<sup>8</sup>H), 6,73 – 6,68 (m, 2H, C<sup>5</sup>H C<sup>9</sup>H), 3,82 (d, *J* = 11,6 Hz, 6H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub> C<sup>11</sup>H<sub>3</sub>), 3,66 – 3,59 (m, 4H, C<sup>13</sup>H<sub>2</sub> C<sup>14</sup>H<sub>2</sub>), 2,91 – 2,77 (m, 1H, C<sup>2</sup>H), 2,45 – 2,30 (m, 6H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub> C<sup>12</sup>H<sub>2</sub> C<sup>15</sup>H<sub>2</sub>), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, C<sup>3</sup>H<sub>3</sub>),

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 148,84 (C<sup>6</sup>), 147,27 (C<sup>7</sup>), 138,80 (C<sup>4</sup>), 118,94 (C<sup>9</sup>) 111,27 (C<sup>8</sup>), 110,75 (C<sup>5</sup>), 67,10 (C<sup>13</sup> C<sup>14</sup>), 66,78 (C<sup>1</sup>), 55,94 – 55,92 (C<sup>10</sup> C<sup>11</sup>), 54,11 (C<sup>12</sup> C<sup>15</sup>), 36,76 (C<sup>2</sup>), 20,11 (C<sup>3</sup>).

- 4-(3-(3,4-dimetoxifenil)propil)morfolina (**45**), M C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> = 265,35 g/mol.



**EM** {*m/z* (intensidade relativa) [fragmento característico]}: 264 (1) [M-1]<sup>+</sup>; 179 (3) [C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; 151 (3) [C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; 143 (11); 142 (100); 140 (4); 101 (3); 100 (49) [C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NO]<sup>+</sup>; 98 (4); 91 (4) [íon tropílio]; 58 (6); 57 (4); 44(7).

## 7.5. Conclusões

Foi desenvolvida uma metodologia *one-pot* para a etenólise-HAM de propenilbenzenos de origem natural. Na primeira etapa, foram otimizadas as condições do sistema *one-pot* usando-se como substrato-modelo o anetol e a dibutilamina como par de condensação.

Diversos fatores influenciam na eficiência do sistema, sendo a etapa chave do processo a hidrogenação da enamina intermediária. Esta etapa depende de fatores como: relação Ru:Rh, temperatura, relação P:Rh, e natureza do ligante de fósforo.

Os melhores resultados foram obtidos usando-se 0,05 mol% de Ru na etapa de etenólise e 0,1 mol% de Rh na etapa de HAM, com o uso de TBPP como ligante numa relação 5:1 em relação ao Rh. Com estas condições, em tolueno a 120 °C, foi obtido um rendimento de 97 % para aminas, com regiosseletividade preferencial para a amina ramificada.

Esse processo foi aplicado na transformação dos propenilbenzenos de origem natural anetol, isoeugenol e metiliseugenol, com as aminas secundárias dibutilamina, morfolina e 4-metilpiperidina. Foram obtidos rendimentos superiores a 80 % com o uso das aminas dibutilamina e morfolina. Com a 4-metilpiperidina, foi observada uma reatividade menor, ainda assim obtendo-se rendimentos superiores a 60 % com os diferentes substratos usados.

Com este sistema, foram obtidas 18 aminas derivadas de substratos de origem natural, as quais possuem potencial atividade biológica, sendo que das 18 aminas sintetizadas, 14 são moléculas sobre as quais não existem relatos na literatura.

O sistema desenvolvido representa o primeiro exemplo de reações sucessivas aplicando metátese e HAM, que, aplicado a substratos de origem natural, permite a síntese de moléculas complexas, e com alto potencial para o uso em química fina.

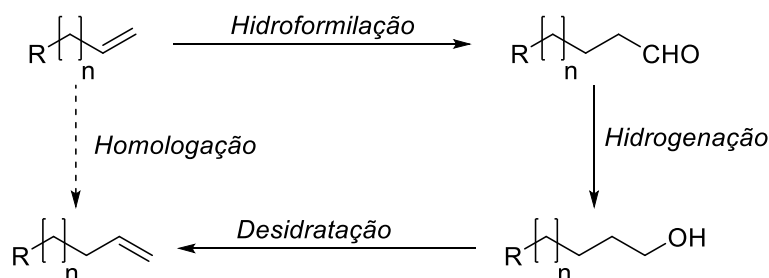


## 8. HOMOLOGAÇÃO DO $\beta$ -PINENO

### 8.1. Introdução

As olefinas terminais têm um amplo uso na indústria petroquímica, sendo classificadas de acordo com o número de carbonos, como olefinas leves (C2 – C4) ou olefinas pesadas (C6 – C16). As olefinas leves são usadas principalmente na produção de polietileno de alta (PEAD) e baixa densidade (PEBD), enquanto as olefinas pesadas são usadas como co-monômeros na produção de PEBD, de álcoois plastificantes e alquilaminas (FARRELL *et al.*, 2012) (WEGENKA *et al.*, 2016). Como exemplo, o 1-octeno é usado na produção de PEBD, álcoois plastificantes e lubrificantes, pelo qual sua demanda tem aumentado de forma consistente nos últimos anos (KIM *et al.*, 2019). Uma das rotas usadas industrialmente para a síntese de 1-octeno é a homologação de 1-hepteno. De forma geral, a homologação de olefinas é um processo de obtenção de olefinas do tipo  $C_{n+1}$  a partir de olefinas  $C_n$ .

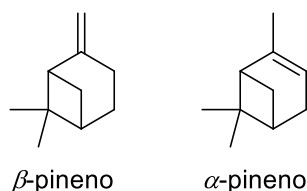
Entre os diferentes métodos de homologação de olefinas para a produção de 1-octeno destaca-se o método de conversão empregado pela Sasol Synfuels. Este processo é baseado na hidroformilação de 1-hepteno para octanaldeído, hidrogenação do aldeído para álcool e desidratação do álcool para a síntese final de 1-octeno (Figura 64). O processo Sasol é realizado em uma planta com capacidade de produção anual de 100.000 toneladas (VAN LEEUWEN; CLÉMENT; TSCHAN, 2011).



**Figura 64.** Esquema genérico da homologação de olefinas.

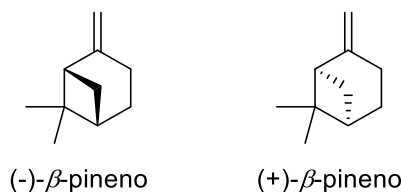
Na área de química verde, a homologação de olefinas se apresenta como uma potencial ferramenta para a valorização de compostos abundantes derivados da biomassa, como por exemplo o  $\beta$ -pineno.

O  $\beta$ -pineno, uma das olefinas de origem natural mais abundantes, e o  $\alpha$ -pineno são os constituintes principais de óleos de terebintina (Figura 65). Estes óleos são obtidos como subprodutos em processos de polpação de celulose (MASTEN; HANEKE, 2002). A produção anual de óleo de terebintina é de aproximadamente 330.000 toneladas (NIE *et al.*, 2014), sendo usada principalmente como solvente industrial e na produção de energia pela queima do óleo em usinas. O Brasil é o maior exportador mundial de óleo de terebintina, com uma cota de mercado de \$81,4 USD milhões no ano de 2018 (“Turpentine”, 2021), motivo pelo qual sua valorização é de grande interesse.



**Figura 65.** Estruturas de  $\alpha$ - e  $\beta$ -pineno.

O  $\beta$ -pineno é encontrado em resinas e óleos essenciais como (-)- $\beta$ -pineno ((1*S*,5*S*)-6,6-Dimetil-2-metilenbicyclo[3.1.1]heptano) e/ou (+)- $\beta$ -pineno ((1*R*,5*R*)-6,6-Dimetil-2-metilenbicyclo[3.1.1]heptano) (Figura 66). Estes enantiômeros, dependendo da sua fonte de obtenção, existem como misturas racêmicas ou em formas enantiomericamente puras (SILVA, ANA CRISTINA RIVAS DA *et al.*, 2012), sendo o (-)- $\beta$ -pineno o enantiômero mais comum.



**Figura 66.** Estruturas de +/-  $\beta$ -pineno.

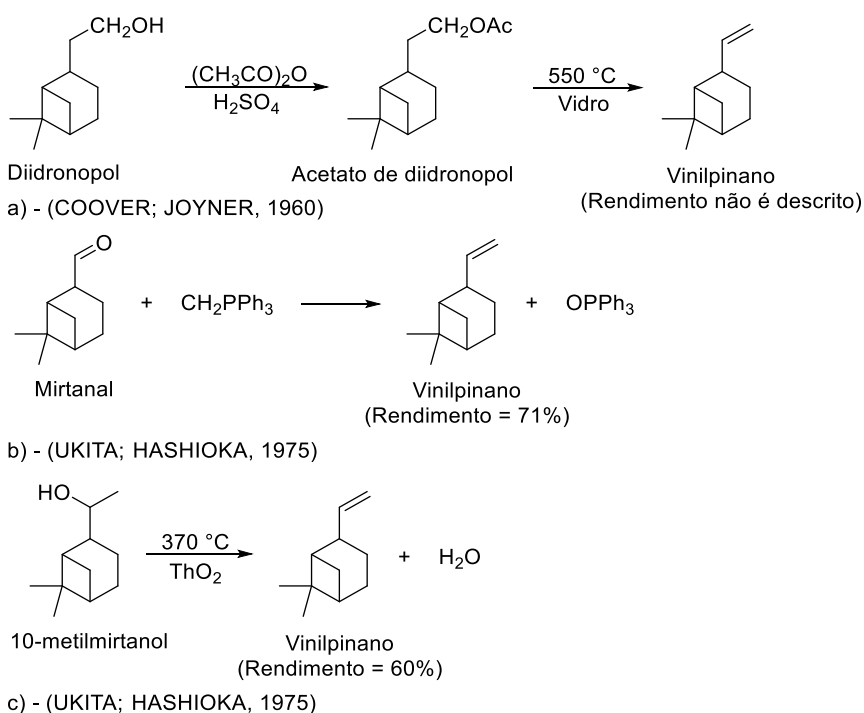
O  $\beta$ -pineno, pela sua abundância e seu baixo custo relativo, tem sido objeto de estudo em diversas áreas, como na síntese de fragrâncias (DE FREITAS *et al.*, 2013), e como auxiliar quiral em síntese (CODY; BOECKMAN, 2012), destacando-se seu uso com um enfoque de química verde na síntese de polímeros (GANDINI, 2011) e na

síntese de solventes verdes (YARA-VARÓN *et al.*, 2016). Todavia, a homologação do  $\beta$ -pineno para a síntese de vinilpinano (2-etenil-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptano) (Figura 67) não foi explorada previamente.



**Figura 67.** Esquema de homologação do  $\beta$ -pineno.

O vinilpinano foi reportado na década de 1960 em duas patentes, que apresentam o método de obtenção deste composto e seu uso como monômero e comonômero na fabricação de fibras sintéticas (COOVER; JOYNER, 1960) (NEWTON H, 1965). A síntese do vinilpinano descrita é realizada pela acilação do diidronopol seguida da pirólise do acetato intermediário a 550 °C (Figura 68, a).

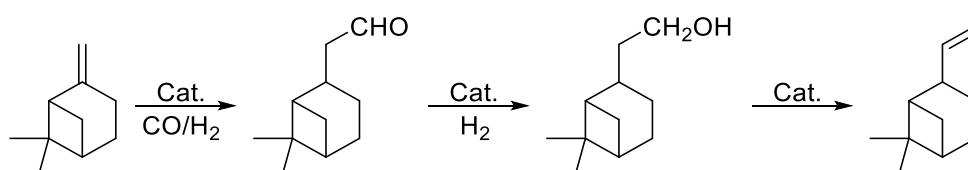


**Figura 68.** Metodologias de síntese para o vinilpinano.

Somente dois métodos alternativos para a síntese do vinilpinano foram encontrados na literatura consultada. Estes consistem na reação de Wittig, entre um ileto de fósforo e mirtanal (Figura 68, b) (UKITA; HASHIOKA, 1975) e a desidratação

de 10-metilmirtanol sob óxido de tório a 370 °C. (Figura 68, c) (UKITA; HASHIOKA, 1975).

Fica, portanto, evidente que as rotas sintéticas do vinilpinano, envolvem o uso de substratos de maior custo e menor disponibilidade em comparação com o  $\beta$ -pineno (Figura 68, a e c); o uso de reagentes estequiométricos em etapas intermediárias (Figura 68, b). Como rota alternativa, propõe-se a homologação do  $\beta$ -pineno em etapas sucessivas de hidroformilação, hidrogenação e desidratação, todas elas catalíticas (Figura 69), em sistemas livres de solventes.



**Figura 69.** Esquema de homologação do  $\beta$ -pineno.

## 8.2. Objetivos

O objetivo principal deste capítulo é o desenvolvimento de um sistema livre de solventes para a homologação do  $\beta$ -pineno, otimizando parâmetros de reação para hidroformilação do  $\beta$ -pineno, hidrogenação do aldeído intermediário e a desidratação do álcool. Como objetivo secundário, é proposta a funcionalização do produto vinilpinano, através de reação de metátese cruzada com acrilatos de metila e etila.

## 8.3. Resultados e discussão

### 8.3.1. Hidroformilação do $\beta$ -pineno

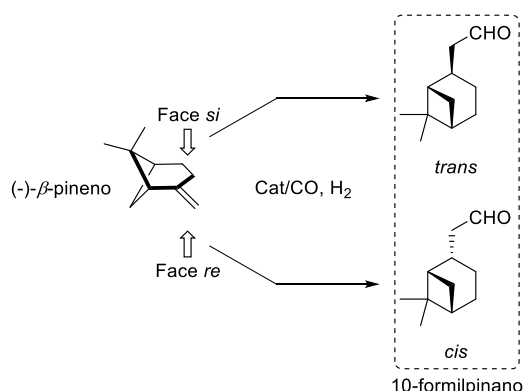
A hidroformilação do  $\beta$ -pineno foi explorada com uso de catalisadores de platina-estanho (GUSEVSKAYA *et al.*, 2000), cobalto (DOS SANTOS, EDUARDO N; PITTMAN; TOGHIANI, 1993) e, de forma mais intensiva, com uso de ródio (trabalhos selecionados são descritos na Tabela 16).

**Tabela 16.** Referências selecionada para hidroformilação de (-)- $\beta$ -pineno

P. Cat. ([Rh])	L (P:Rh)	P	T °C	C. % (sol, t)	R %( <i>cis/trans</i> )	Ref
RhCl(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (0,015 mol%)	PPh <sub>3</sub> (100:1)	200	130	(THF, 2)	67	1
Rh <sub>6</sub> CO <sub>16</sub> (2.1 mol%)	Sem ligante	41	60	19 (DCE, 17)	19 (79/19)	2
Rh <sub>4</sub> CO <sub>12</sub> (4 mol%)	PPh <sub>3</sub> (100:1)	60	125	96 (Tol, 5)	92 (94/6)	3
[Rh(COD)(OAc)] <sub>2</sub> (0,75 mol%)	Sem ligante	90	100	98 (Bzn, 4)	45 (11/89)	4
	PPh <sub>3</sub> (2,5:1)	90	60	55 (Bzn, 20)	44 (94/6)	
		90	100	68 (Bzn, 4)	59 (79/21)	
	TBPP (2,5:1)	90	60	99 (Bzn, 20)	81 (91/9)	
		90	100	99 (Bzn, 4)	62 (45/55)	
[Rh(COD)(bipy)]BF <sub>4</sub> (0,1 mol%)	Sem ligante	80	80	99 (DCM, 24)	51 (10/90)	5

P. Cat. = precursor catalítico, L = ligante, (P:Rh) = relação fósforo:ródio, P = pressão (bar) (CO:H<sub>2</sub> = 1:1), C = conversão, sol = solvente, t = tempo (h), THF = tetraidrofurano, DCE = dicloroetano, Tol = tolueno, Bzn = benzeno, DCM = diclorometano, R = rendimento. Ref. 1 – (HAGEN; LEHMANN; BANSEMIR, 1980), 2 – (DOS SANTOS, EDUARDO N; PITTMAN; TOGHIANI, 1993), 3 – (AZZARONI *et al.*, 1996), 4 – (BARROS *et al.*, 2003), 5 – (RIBEIRO; DONNICI; DOS SANTOS, 2006)

Na hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno dois diastereoisômeros são formados: o (1*S*,2*S*,5*S*)-10-formilpinano (*cis*) e o (1*S*,2*R*,5*S*)-10-formilpinano (*trans*) (*cis/trans* em relação à dimetila geminal do biciclo) (Figura 70).

**Figura 70.** Diastereosseletividade na hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno.

A diastereosseletividade da reação para a formação preferencial de um dos isômeros depende da aproximação do catalisador à olefina: a aproximação pela face superior tem como resultado a formação do *trans*-10-formilpinano e a aproximação

pela face inferior tem como resultado a formação do *cis*-10-formilpinano (Figura 70) (SILVA, VALBER D *et al.*, 2007). Aspectos estéricos e eletrônicos controlam a aproximação preferencial do catalisador e podem ser modificados com uso de ligantes auxiliares ou condições de reação. Estas variáveis foram analisadas de forma detalhada por estudos de cálculo computacional (SILVA, VALBER D *et al.*, 2007) e análises de RMN (AZZARONI *et al.*, 1996) (KALCK; URRUTIGOÏTY, 2004).

A hidroformilação do  $\beta$ -pineno foi realizada com uso de vários precursores catalíticos de ródio, ligantes de fósforo (III) e condições de reação. Resultados selecionados destes estudos estão resumidos na tabela 16.

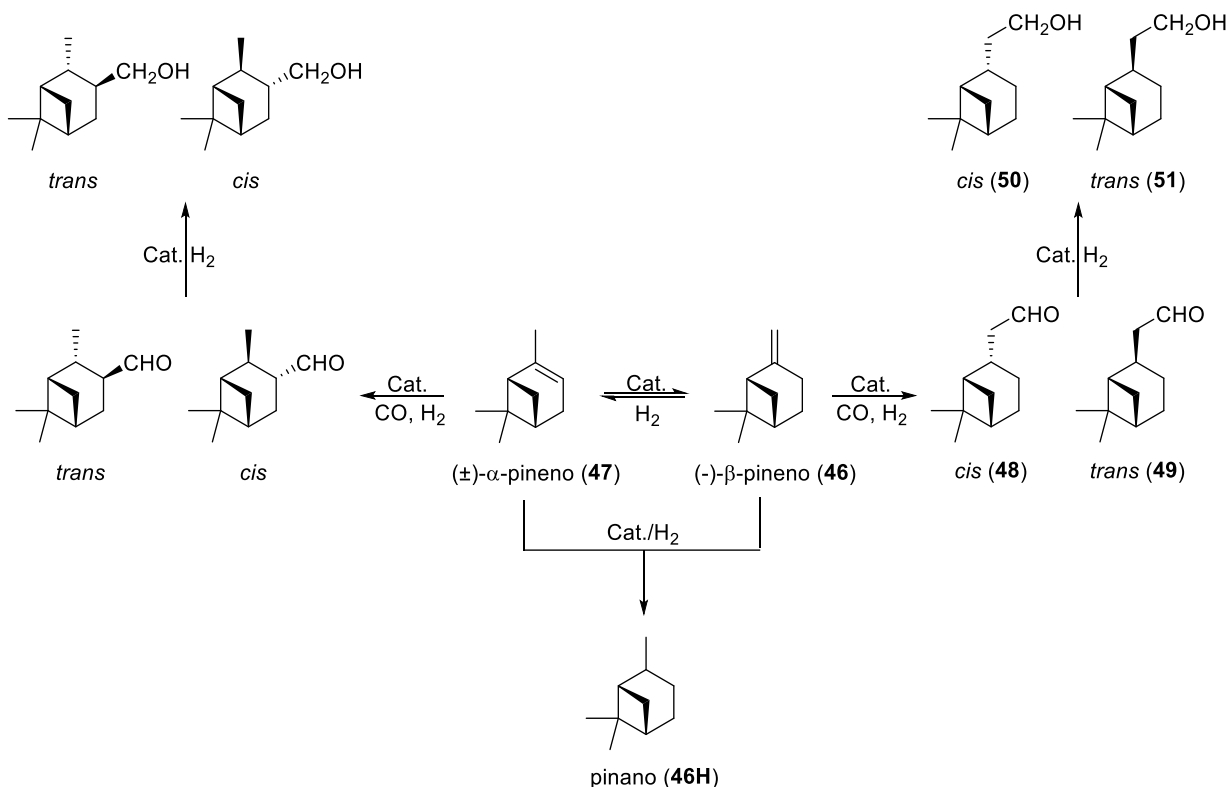
Usando como referências as condições descritas em trabalho anterior (BARROS *et al.*, 2003), foram feitos os estudos iniciais no desenvolvimento de um sistema livre de solvente para hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno. Outras condições de reação descritas foram descartadas devido ao uso excessivo de catalisador (AZZARONI *et al.*, 1996) ou condições drásticas de reação: pressão CO:H<sub>2</sub> = 200 bar, temperatura = 125 °C (HAGEN; LEHMANN; BANSEMIR, 1980).

### 8.3.2. Uso de ligantes na hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno

Em condições de hidroformilação, podem ocorrer reações secundárias. Com o (-)- $\beta$ -pineno como substrato, ocorrem reações de isomerização formando  $\alpha$ -pineno, o qual pode também formar produtos de hidroformilação. Ainda pode ocorrer a hidrogenação da olefina com a formação de pinano e hidrogenação dos aldeídos formando os álcoois correspondentes (Figura 71). Por estes motivos, um controle eficiente das condições de reação é importante para a quimiosseletividade dos produtos.

A hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno (Figura 71) foi realizada sem adição de solvente, sem uso de ligante (Tabela 17, exp. 1), com o uso de PPh<sub>3</sub> (Tabela 17, exp. 2) ou TBPP (Tabela 17, exp. 3). A PPh<sub>3</sub> e o TBPP são ligantes de fósforo (III) comerciais de baixo custo. O uso de ligantes auxiliares de fósforo (III) foi explorado em detalhe na hidroformilação do  $\beta$ -pineno, e foi observado que a atividade, a quimiosseletividade e a diastereosseletividade da reação são modificadas

significativamente com o uso de ligantes, os quais alteram propriedades estéricas e eletrônicas dos intermediários organometálicos no ciclo catalítico (BARROS *et al.*, 2003).



**Figura 71.** Esquema de hidroformilação do (-)-β-pineno e reações colaterais.

**Tabela 17.** Influência de ligantes usados na hidroformilação do (-)-β-pineno <sup>a</sup>

Exp.	L. (P:Rh = 10)	Conv. % <sup>b</sup>	Rendimento % <sup>b</sup>				<i>cis/trans</i> <sup>b</sup>
			47	46H	48 ( <i>cis</i> )	49 ( <i>trans</i> )	
1	Sem ligante	3	3	0	0	0	-
2	PPh <sub>3</sub>	27	0	0	25	2	92/8
3	TBPP	82	8	2	68	4	94/4

<sup>a</sup> Condições de reação: (-)-β-pineno (32 mmol), undecano (2,37 mmol – padrão interno), precursor catalítico [Rh(μ-OMe)(COD)]<sub>2</sub> (2,0x10<sup>-3</sup> mmol) ([Rh] = 0,0125 mol%), ligante (0,04 mmol: PPh<sub>3</sub>, TBPP = [(2,4-*di*-<sup>t</sup>buPhO)<sub>3</sub>P]), 60 bar (CO:H<sub>2</sub> = 1:1), temperatura 60 °C, 36 h. <sup>b</sup> Determinado por cromatografia a gás (CG).

Após 36 horas de reação, foi obtida uma conversão de 3 % na experiência sem uso de ligante (Tabela 17, exp. 1), com PPh<sub>3</sub> como ligante foi obtida uma conversão de 27 % (Tabela 17, exp. 2) e com uso de TBPP uma conversão de 82 % (Tabela 17, exp 3). Foi usada uma proporção de catalisador de 0,0125 mol%, que é uma quantidade relativamente baixa em relação aos sistemas descritos na literatura.

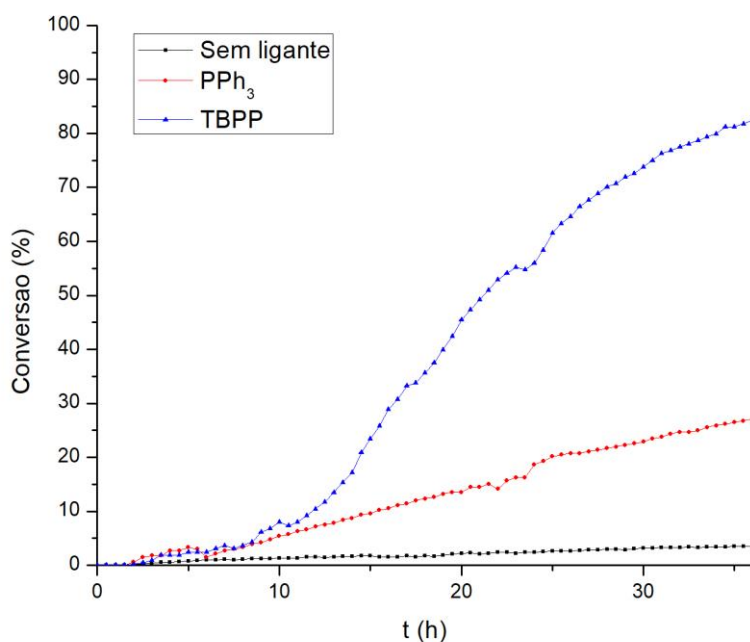
No sistema não promovido (sem uso de ligantes) (Tabela 17, exp. 1), a reação de isomerização do (-)- $\beta$ -pineno é a principal reação com a formação do isômero  $\alpha$ -pineno (**47**). O uso de PPh<sub>3</sub> ou TBPP como auxiliares levou a resultados muito melhores, o que oferece um exemplo notável da importância de ligantes de fósforo como promotores na hidroformilação. O ligante PPh<sub>3</sub> tem um ângulo de cone de 145° e é um ligante mais básico, com capacidade doadora  $\sigma$  maior em comparação com o TBPP. Por outro lado, o ligante TBPP tem maior caráter aceptor  $\pi$  e um ângulo de cone maior (175°).

Com uso do ligante PPh<sub>3</sub>, após 36 horas de reação foi obtida uma conversão de 27 % com a formação seletiva de aldeídos e uma diastereosseletividade preferencial na formação do aldeído **48** (Tabela, exp. 2). Com o uso de TBPP como ligante, ocorre um aumento importante na atividade do sistema, observando-se uma conversão de 82 % do substrato em 36 horas de reação, com um rendimento para aldeídos de 72 % (**48+49**) e uma diastereosseletividade preferencial na formação do aldeído **48** (*cis*, 93 %). No período, cada átomo de ródio produziu em média 6.500 moléculas de produtos, o que é um excelente resultado considerando as condições brandas de temperatura empregadas. Em comparação com o sistema promovido por PPh<sub>3</sub>, a quimiosseletividade na formação de aldeídos diminuiu, observando-se a formação do isômero  $\alpha$ -pineno (**47**, rendimento 8 %) e, em menor proporção, hidrogenação do substrato com a formação de pinano (**46H**).

A diastereosseletividade preferencial na reação para a formação do aldeído **48** (*cis*) é consequência da aproximação do catalisador à face inferior (menos impedida estericamente) do (-)- $\beta$ -pineno. Surpreendentemente, a diferença de volume entre o TBPP e a PPh<sub>3</sub>, parece não afetar de forma significativa a diastereosseletividade do sistema. Isto porque a espécie ativa contém apenas um ligante de fósforo (BARROS *et al.*, 2003), e assim mesmo o ligante mais volumoso não ocupa mais que um ângulo de 180°, deixando livre a face por onde se coordena o substrato.

O acompanhamento cinético das reações (Figura 72) foi realizado pelo monitoramento do consumo de gás (CO:H<sub>2</sub>) (Hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno).





**Figura 72.** Curvas cinéticas para a hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno com ligantes de fósforo (III).

Em relação às curvas cinéticas das reações, podemos observar um impacto significativo do uso de ligantes de fósforo na atividade do sistema, espécies catalíticas mais ativas no sistema são aquelas promovidas pelo uso do ligante TBPP. Outro efeito importante a se destacar é o período de indução do catalisador, destacando-se que, nas primeiras duas horas de reação, não é observada atividade nos sistemas reacionais. A espécie ativa tem a fórmula geral  $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})_2(\text{L})]$ ,  $\text{L} = \text{CO}$ ,  $\text{PPh}_3$  ou TBPP e deve ser formada pela adição oxidativa de hidrogênio seguida da eliminação redutiva de metanol no dímero  $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(\text{COD})_2]$ , um processo relativamente lento a  $60^\circ\text{C}$ . A coordenação prévia do ligante de fósforo parece ser fundamental na etapa de adição oxidativa do hidrogênio e a grande concentração do substrato pode ser prejudicial a esta coordenação.

### 8.3.3. Avaliação do impacto da relação P:Rh no sistema catalítico.

Com o uso do ligante TBPP foram feitos estudos do impacto da relação P:Rh no sistema catalítico usando relações de 5:1 até 100:1 (Tabela 18).

**Tabela 18.** Avaliação do impacto da relação P:Rh no sistema catalítico <sup>a</sup>

Exp.	P:Rh	Conv. % <sup>b</sup>	Rendimento % <sup>b</sup>				<i>cis/trans</i>
			<b>47</b>	<b>46H</b>	<b>48 (cis)</b>	<b>49 (trans)</b>	
1	5	82	10	4	61	7	90/10
2	10	82	8	2	67	5	93/7
3	20	88	8	2	73	5	94/6
4	40	89	8	2	75	4	95/5
5	60	90	8	1	77	4	95/5
6	80	91	8	0	79	4	95/5
7	100	91	8	0	79	4	95/5

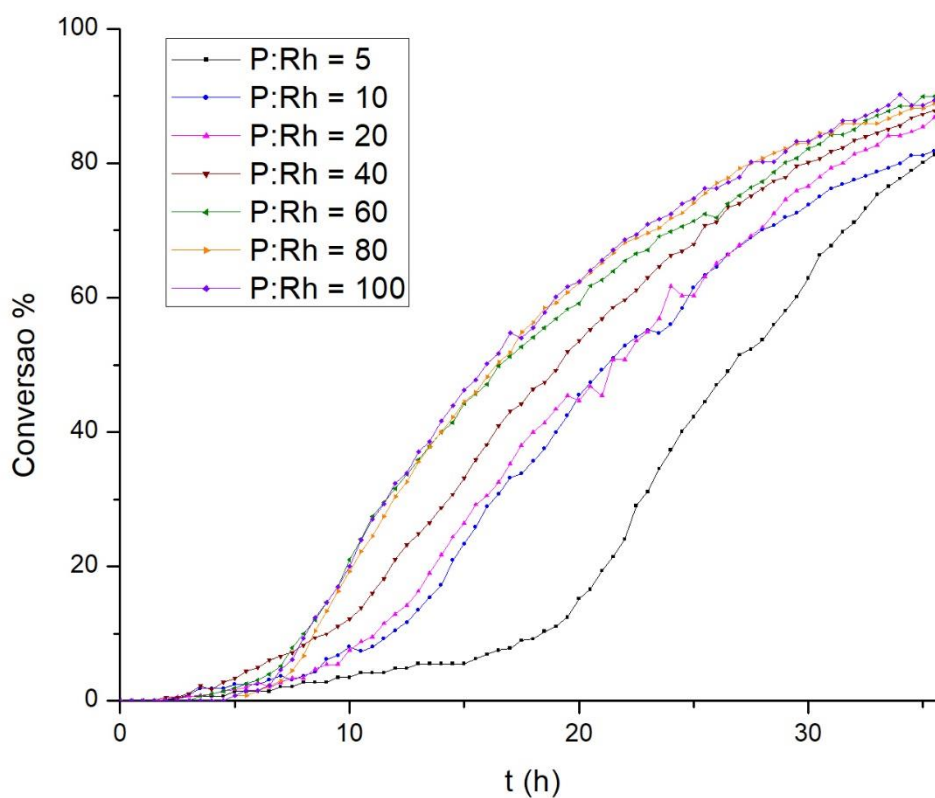
<sup>a</sup> Condições de reação: (-)- $\beta$ -pineno (32 mmol), undecano (2,37 mmol – padrão interno), precursor catalítico  $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(\text{COD})_2]$  ( $2,0 \times 10^{-3}$  mmol) ( $[\text{Rh}] = 0,0125$  mol%), ligante (TBPP =  $[(2,4\text{-}di\text{-}^t\text{buPhO})_3\text{P}]$ ), 60 bar ( $\text{CO:H}_2 = 1:1$ ), temperatura 60 °C, 36 h. <sup>b</sup> Determinado por cromatografia a gás (CG).

Como mencionado em capítulos anteriores, a concentração do ligante altera o equilíbrio nas várias espécies catalíticas de ródio contendo um ou mais ligantes de fósforo na esfera de coordenação do metal, e, como consequência, tem um impacto direto na atividade do sistema (BÖRNER; FRANKE, 2016).

Na avaliação da relação P:Rh no sistema de hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno livre de solvente, os melhores resultados em relação à atividade, quimiosseletividade e diastereosseletividade foram obtidos com uso de uma relação de P:Rh = 80 e 100. Com o aumento da relação P:Rh de 5 até 80 é possível notar uma leve diminuição da proporção do isômero  $\alpha$ -pineno, a supressão da reação de hidrogenação da olefina e um aumento da diastereosseletividade para o aldeído *cis* (**55**).

Pelo acompanhamento cinético (Figura 73) fica claro que o aumento da concentração do ligante TBPP influencia principalmente o período de indução, no qual cerca de 10 % do substrato é convertido. Para uma relação P:Rh de 5, são necessárias 20 h, para relações de 10 e 20, cerca de 12h, para relações acima de 60, cerca de 8 h. No intervalo de conversão entre 10 % e 50 %, as inclinações das curvas são bastante semelhantes, indicando a mesma natureza e quantidade da espécie

cataliticamente ativa. Em conversões superiores a 50 %, pode-se notar uma diminuição da inclinação quando a proporção de ligante aumenta, sugerindo uma competição entre o ligante de fósforo e o substrato pelos sítios de coordenação do catalisador.



**Figura 73.** Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno com diferentes relações P:Rh.

Para a avaliação de outros parâmetros de reação foi escolhida uma relação P:Rh = 80, relação com a qual foi obtida uma diastereosseletividade maior para o aldeído **55**.

### 8.3.4. Efeito das pressões parciais CO:H<sub>2</sub> e pressão total no sistema catalítico.

Outros aspectos relevantes que incidem na atividade, quimiosseletividade e régio-, diastereo- e enantiosseletividade de sistemas de hidroformilação são a pressão total do sistema. O aumento da pressão total ou parcial dos gases hidrogênio e monóxido de carbono não só aumenta a concentração desses reagentes na fase líquida como favorece a transferência de massas entre a fase líquida e gasosa (BÖRNER; FRANKE, 2016). Em relação aos aspectos mencionados, foram variadas pressões parciais de CO:H<sub>2</sub> de 2:1, 1:1, 1:2 e 1:3, assim como a pressão total da mistura de gases no sistema, sendo os resultados apresentados na Tabela 19.

**Tabela 19.** Efeitos das pressões parciais CO:H<sub>2</sub> e pressão total no sistema de hidroformilação do (-)-β-pineno <sup>a</sup>

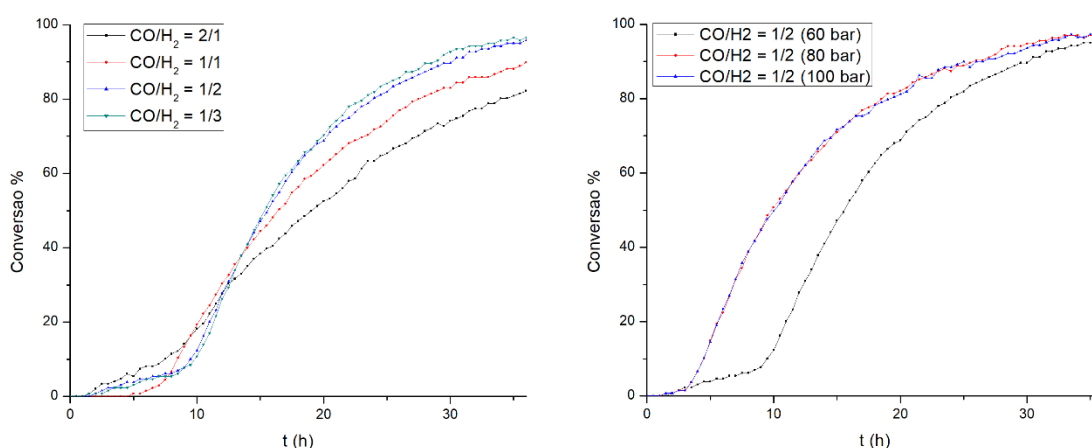
Exp	CO:H <sub>2</sub>	P. Total (bar)	C. % <sup>b</sup>	Rendimento % <sup>b</sup>			<i>cis/trans</i> <sup>b</sup>
				<b>47</b>	<b>48 (cis)</b>	<b>49 (trans)</b>	
1	2/1	60	82	7	71	4	95/5
2	1/1	60	91	8	79	4	95/5
3	1/2	60	96	9	83	4	95/5
4	1/3	60	96	11	81	4	95/5
5	1/2	80	97	7	87	3	97/3
6	1/2	100	97	7	87	3	97/3

<sup>a</sup> Condições de reação: (-)-β-pineno (32 mmol), undecano (2,37 mmol – padrão interno), precursor catalítico [Rh(μ-OMe)(COD)]<sub>2</sub> (2,0x10<sup>-3</sup> mmol)([Rh] = 0,0125 mol%), ligante TBPP (0,32 mmol, P:Rh = 80), temperatura 60 °C, 36 h. <sup>b</sup> Determinado por cromatografia gasosa (CG).

Com a variação das pressões parciais dos gases, diversos fenômenos acontecem: a atividade do sistema catalítico diminui quando usado excesso de CO em relação a H<sub>2</sub> (Tabela 19, experimentos 1 e 2), percebe-se uma diminuição da conversão após 36h, o que sugere uma influência maior das espécies sem ligante de fósforo no resultado da catálise. O aumento da pressão parcial de H<sub>2</sub> em relação a CO leva a um discreto, mas consistente, aumento na proporção de produto de isomerização (Tabela 19, exp. 1-4), o que pode ser explicado pelo fato de que a eficiência da carbonilação depende da concentração deste gás na fase líquida.

Usando uma relação de pressões parciais CO:H<sub>2</sub> de 1:2, foi avaliado o efeito da pressão total dos gases no sistema (Tabela 19, exp. 5 e 6): ocorre um discreto aumento na proporção de aldeídos, assim como um aumento na seletividade para o produto cis.

Os aspectos cinéticos desta variação podem ser melhor apreciados pela análise das curvas cinéticas mostradas na Figura 74. Mantendo-se a pressão total inicial em 60 bar, fica evidente que a pressão parcial de hidrogênio influencia não só no período de indução, mas também aumenta a taxa de reação após 10 % de conversão. A diminuição da taxa de reação em conversões mais elevadas com proporção de CO maiores indica claramente que uma maior proporção de hidrogênio acelera a reação, sugerindo que a etapa de adição oxidativa de hidrogênio é cineticamente relevante nesta região.



**Figura 74.** Curvas cinéticas das reações de hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno com a variação de pressões parciais e totais dos gases.

Com o aumento da pressão total dos gases de 60 para 80 bar, o período de indução do catalisador diminui de forma expressiva, mas a taxa de reação é pouco afetada (Figura 74, 80 e 100 bar) após 10 % de conversão.

### 8.3.5. Variação da concentração do precursor catalítico de ródio.

Usando condições de reação otimizadas (pressão 80 bar, relação CO:H<sub>2</sub> = 1:2, ligante TBPP, relação P:Rh = 80), foi avaliada a concentração do precursor catalítico de ródio e seu impacto no sistema (Tabela 20, Figura 75).

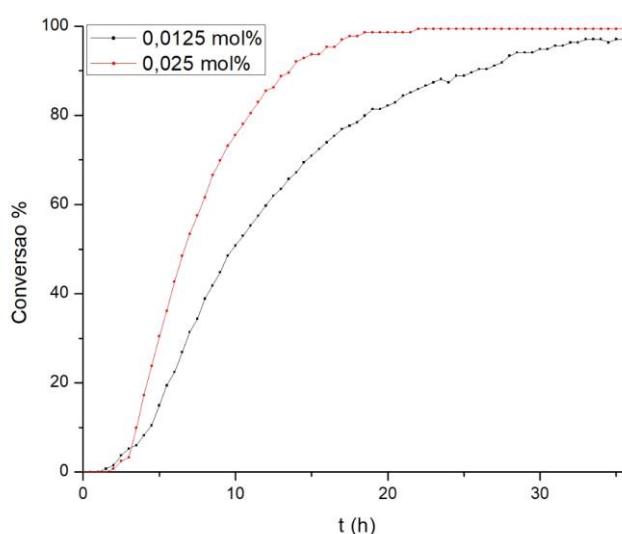
**Tabela 20.** Aumento da concentração do catalisador no sistema de hidroformilação <sup>a</sup>

Exp.	[Rh]	Conv. <sup>b</sup>	Rendimento % <sup>b</sup>			<i>cis/trans</i>
			<b>47</b>	<b>48 (cis)</b>	<b>49 (trans)</b>	
1	0,0125	97	7	87	3	97/3
2	0,025	99	7	89	3	97/3

<sup>a</sup> Condições de reação: (-)- $\beta$ -pineno (32 mmol), undecano (2,37 mmol – padrão interno), precursor catalítico  $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(\text{COD})]_2$ , ligante TBPP (P:Rh = 80), temperatura 60 °C, 36 h.

<sup>b</sup> Determinado por cromatografia gasosa (CG).

Com o aumento da concentração do catalisador, a velocidade da reação aumenta devido à formação de uma maior quantidade de espécies catalíticas ativas, tomando como referência uma conversão de 90 % do substrato, esta é atingida com 26 h de reação com uma concentração de ródio de 0,0125 mol%, e em 14 h de reação com uma concentração de 0,025 mol% (Figura 75). O aumento da velocidade de reação ocorre sem variações significativas da quimio- e diastereosseletividade do sistema.

**Figura 75.** Curvas cinéticas com o aumento da concentração do catalisador de ródio.

As condições de reação otimizadas no sistema desenvolvido para a hidroformilação do (-)- $\beta$ -pineno representam melhoras significativas em comparação com sistemas de referência na literatura. Neste trabalho, não se utilizou solventes, utilizou-se mais baixa proporção de catalisador e condições relativamente mais brandas de reação (CO:H<sub>2</sub> 80 bar, T = 60 °C). Além disso, foi obtida alta

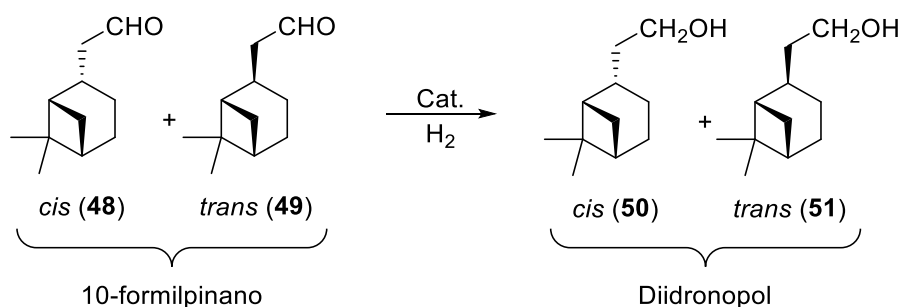
quimiosseletividade para aldeídos (Tabela 20, **55+56** = 92 %, exp 2), e elevada diastereosseletividade para o aldeído *cis* (97 %).

Os aldeídos obtidos foram purificados por destilação a vácuo com uma pureza de 98 % (cromatografia a gás, *cis/trans* = 94/6) e usados na etapa subsequente da homologação do  $\beta$ -pineno (hidrogenação de aldeído).

#### 8.4. Hidrogenação do 10-formilpinano

A hidrogenação de aldeídos alifáticos para obtenção de álcoois é uma reação de interesse industrial. Esta reação pode ser realizada empregando-se catalisadores homogêneos ou heterogêneos com metais de transição como rutênio, ródio, cobalto, níquel, entre outros (TORRES *et al.*, 2015). Em escala industrial, são usados de forma preferencial catalisadores heterogêneos, destacando-se o uso de catalisadores do tipo Níquel Raney (NISHIMURA, 2001), porém, o uso deste catalisador apresenta limitantes na sua aplicação em escala de laboratório devido a problemáticas no manuseio por ser um reagente pirofórico. Neste sentido, podem ser usados catalisadores heterogêneos alternativos como paládio, rutênio e platina suportados em carvão ativado.

Visando realizar a rota da homologação do  $\beta$ -pineno, foi realizada a hidrogenação dos aldeídos **48**, **49** (*cis/trans*- 10-formilpinano) para seus respectivos álcoois **50**, **51** (*cis/trans*- diidronopol) (Figura 76). Para a varredura inicial de catalisadores na hidrogenação de aldeídos, foram escolhidos catalisadores de paládio, rutênio e platina suportados em carvão ativado (5 % p/p), e usados com uma proporção de 5 % em massa em relação ao substrato, sem adição de solventes (Tabela 21).



**Figura 76.** Reação de hidrogenação de 10-formilpinano.

**Tabela 21.** Condições de hidrogenação do 10-formilpinano <sup>a</sup>

Exp.	Cat.	P. H <sub>2</sub> (bar)	T (°C)	Conv. % <sup>b</sup>	R. % (50+51) <sup>b</sup>	<i>cis/trans</i> <sup>b</sup>
1	Pd/C (5 %m/m)	20	60	9	4	94/6
2	Pd/C (5 %m/m)	20	80	11	5	94/6
3	Pd/C (5 %m/m)	40	60	9	5	94/6
4	Pd/C (5 %m/m)	40	80	23	9	94/6
5	Ru/C (5 %m/m)	20	60	52	46	94/6
6	Ru/C (5 %m/m)	20	80	51	34	94/6
7	Ru/C (5 %m/m)	40	60	86	72	94/6
8	Ru/C (5 %m/m)	40	80	94	71	94/6
9	Pt/C (5 %m/m)	20	60	21	21	94/6
10	Pt/C (5 %m/m)	20	80	25	25	94/6
11	Pt/C (5 %m/m)	40	60	42	42	94/6
12	Pt/C (5 %m/m)	40	80	46	46	94/6
13 <sup>c</sup>	Pt/C (10 %m/m)	40	80	98	93	94/6

<sup>a</sup> Condições de reação: 10-formilpinano (*cis/trans* = 94/6) (1,5 mmol), undecano (0,15 mmol – padrão interno), catalisador 25 mg, 5 h. <sup>b</sup> Determinado por cromatografia a gás (CG). <sup>c</sup> 10-formilpinano (128 mmol), Pt/C (10 %m/m) 1,05 g.

Na literatura não foram encontradas metodologias para a hidrogenação do 10-formilpinano, por este motivo, foram avaliadas condições de pressão H<sub>2</sub> de 20 e 40 bar, e temperaturas de 60 °C e 80 °C para os três catalisadores selecionados.

O catalisador de paládio foi o menos ativo nas condições avaliadas (Tabela 21, exp. 1-4), observando-se os melhores resultados com uso deste catalisador em condições de reação de 80 °C e 40 bar H<sub>2</sub> (Tabela 21, exp. 4). O sistema de hidrogenação catalisado por paládio foi pouco seletivo, com rendimentos baixos para álcoois e com uma perda de massa atribuída à formação de produtos de reação de alto peso molecular não detectáveis por cromatografia a gás, os quais podem ser formados através de reações subsequentes de condensação entres os aldeídos ou de formação de acetais.

Com o uso do catalisador de rutênio (Tabela 21, exp. 5 – 8), foram obtidos os melhores resultados em relação a atividade, com conversões de até 94 % a 80 °C e 40 bar H<sub>2</sub> (Tabela 21, exp 8), porém, a formação de subprodutos de reação é também um limitante para o uso deste catalisador, sendo que o balanço de massas



cromatográfico não é fechado, o que indica a formação de produtos de maior massa molar.

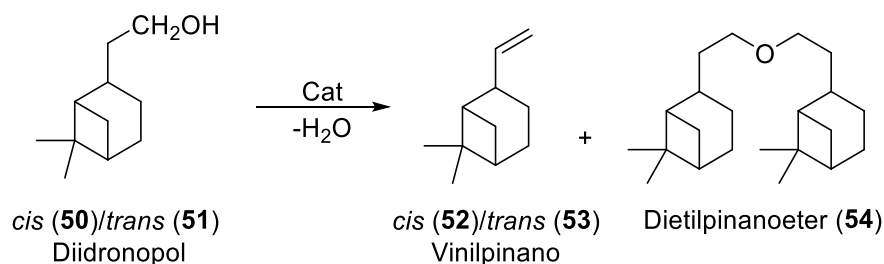
A hidrogenação dos aldeídos com uso do catalisador de platina (Tabela 21, exp. 9–12) foi seletiva para formação dos álcoois (**50/51**), obtendo-se o melhor resultado em relação a conversão com uma temperatura de 80 °C e pressão de 40 bar de H<sub>2</sub>. Nas melhores condições de hidrogenação com platina, foi usado o catalisador Pt/C (10 %m/m) (Tabela 21, exp. 13) utilizando-se uma quantidade de substrato de 20 g (128 mmol), este foi convertido em 98% após 15 horas de reação, com um rendimento de 93 % para os álcoois **50** e **51**.

Com o uso dos catalisadores selecionados e nas condições reacionais aplicadas, a diastereosseletividade dos produtos álcoois foi mantida em relação ao substrato aldeído. O produto foi purificado por destilação a vácuo (**50+51** = 99 %, *cis/trans* = 94/6), estocado em atmosfera inerte e usado na reação de desidratação de álcoois para a obtenção do vinilpinano.

### **8.5. Desidratação de diidronopol.**

Na indústria petroquímica, olefinas como eteno ou 1-octeno são obtidas pela desidratação de álcoois primários (etanol, 1-octanol), de preferência a desidratação é realizada com uso de  $\gamma$ -alumina como catalisador ácido em fase vapor em temperaturas de entre 300 – 500 °C (ZHANG; YU, 2013)(KIM *et al.*, 2019).

Como última etapa na homologação do  $\beta$ -pineno, foi desenvolvida uma metodologia de desidratação do diidronopol (Figura 77) com uso de alumina comercial (Esferas, 1,0/160, código 610110, Sasol) como catalisador em fase vapor. Condições de reação como taxa de alimentação do substrato, temperatura de reação e fluxo de gás de arrastre foram controladas e avaliadas em relação à conversão e seletividade dos produtos (Tabela 22) usando-se condições iniciais de referência na literatura para desidratação de 1-dodecanol (330 °C, 1,45 g/h) (WALKER, 1949), álcool primário com massa molecular semelhante ao dihidronopol.



**Figura 77.** Esquema de desidratação de diidronopol.

**Tabela 22.** Parâmetros de reação em fluxo contínuo para desidratação de diidronopol <sup>a</sup>

Exp.	Fluxo Ar (mL/min)	T (°C)	C. % <sup>a</sup>	Rendimento % <sup>a</sup>		
				52+53 (52/53)	54	Outros
1	80	330	100	25 (72/28)	0	75
2	80	330	81	51 (86/14)	14	16
3	70	330	93	68 (87/13)	0	25
4	60	330	99	69 (88/12)	0	30
5	50	330	100	79 (88/12)	0	21
6	50	310	87	58 (92/8)	7	22
7	50	350	100	59 (88/12)	0	41
8	50	330	100	82 (88/12)	0	18
9	50	330	100	86 (88/12)	0	14

<sup>a</sup> Fluxo substrato = 1,5 mL/h. Substrato (50+51, 50/51 = 94/6), Ar = Argônio. <sup>a</sup> Resultados determinados por cromatografia a gás.

A desidratação de álcoois catalisada por ácidos pode gerar éteres (via desidratação parcial) ou olefinas (via desidratação completa). Um importante fato a se mencionar sobre a alumina usada como catalisador ácido, é que esta substância contém sítios ácidos de Brønsted e Lewis, de modo que os sítios ácidos de Lewis são os responsáveis em forma predominante pela desidratação parcial ou total dos álcoois, e os sítios ácidos de Brønsted são responsáveis por reações colaterais como desidrogenação do álcool, dimerização, isomerização, rearranjos esqueléticos, entre outras reações (NEL; DE KLERK, 2009).

No sistema reacional, após aquecimento e estabilização da temperatura (a temperatura de reação foi mantida por 1h antes da injeção do substrato), o substrato foi injetado no sistema e foi analisada a fase orgânica do produto obtido após 1h de fluxo do substrato. A seguir, foi observada a formação do produto de interesse, porém

com um baixo rendimento (Tabela 22, exp. 1), bem como a formação de outros produtos de reação não identificados, os quais presumivelmente são produtos de reações paralelas promovidas pelos sítios ácidos de Brønsted do catalisador. A diastereosseletividade entre os produtos de interesse *cis/trans* vinilpinano muda em relação a distribuição de diastereoisômeros do substrato álcool, esta variação pode ser atribuída a processos de isomerização promovidos pela natureza ácida do catalisador.

Após duas horas de fluxo do substrato na coluna de reação, foi coletada uma nova alíquota e a fase orgânica foi analisada (Tabela 22, exp 2). Após este tempo, nas mesmas condições ocorre uma diminuição na conversão do substrato e o perfil dos produtos muda completamente. O produto de interesse é obtido com um rendimento maior, ocorre a formação de éter derivado da desidratação parcial do álcool, diminuindo a quantidade de produtos colaterais de reação. A mudança no perfil do produto pode estar relacionada a desativação dos sítios ácidos de Brønsted do catalisador. Como subproduto da reação de desidratação, água é formada e pode ser adsorvida, desativando parcialmente os sítios ácidos Brønsted (MAKGOBA *et al.*, 2006).

Após 2 horas de fluxo do substrato no sistema, foi diminuída a vazão de gás de arrastre e mantida por 1h à vazão especificada (Tabela 22, exp 3-5), a diminuição do gás de arrastre aumenta o tempo de residência do substrato no catalisador, e, por consequência, aumenta a conversão do álcool e os rendimentos aumentam para a formação do produto de interesse vinilpinano (**52+53**), observando-se também um aumento na diastereosseletividade entre os produtos (*cis/trans*-vinilpinano).

A temperatura do reator foi alterada (Tabela 22, exp 6 e 8) após estabilização da temperatura, e, com 1h de fluxo do substrato, foi coletada uma alíquota e analisada. Com a diminuição de 20 °C da temperatura de reação (Tabela 22, exp. 6), a conversão do substrato e rendimento para o produto de interesse diminuem com um aumento da formação do produto éter. Este resultado é esperado, já que a energia de ativação para a desidratação parcial do álcool com formação do produto éter é menor em relação à energia de ativação da reação de desidratação total do álcool (NEL; DE KLERK, 2007), como consequência, a diminuição da temperatura aumenta a formação de éter no sistema. Com o aumento da temperatura para 350 °C (Tabela 22, exp. 7) e após 1h de fluxo de substrato no sistema, foi retirada uma alíquota e analisada. A conversão do substrato foi completa, entretanto, com diminuição

importante no rendimento para o produto de interesse, observando-se um aumento na formação de produtos de reação paralelas.

Depois das experiências iniciais e otimização parcial de parâmetros do sistema catalítico, o reator foi resfriado e desligado. Na experiência 8 (Tabela 22) o sistema foi acondicionado novamente usando condições de reação nas quais foram obtidos os melhores resultados (Fluxo Ar 50 mL/min, 330 °C, fluxo substrato 1,5 mL/h). Foi analisado o produto obtido após 1h de fluxo do substrato no sistema, constatou-se que o rendimento para o produto de interesse aumentou sem variações de conversão e diastereosseletividade, e o reator foi resfriado e desligado novamente.

Um novo teste de reuso foi realizado sem variações nas condições de reação (Tabela 22, exp. 9), após 1h de fluxo de substrato pelo sistema, a fração orgânica foi analisada, observando-se um aumento importante no rendimento (86 %) para o produto vinilpinano. Nestas condições, o sistema foi usado até obter-se um volume de produto de 15 mL. Em sistemas de desidratação de álcoois catalisados por alumina, uma variedade de fatores pode afetar a reatividade e seletividade do catalisador, como por exemplo a presença de água (WISCHERT *et al.*, 2012), ou contaminantes, como silício (MAKGOBA *et al.*, 2006), que, com um tempo de uso prolongado, modificam propriedades físicas e químicas do catalisador (KIM *et al.*, 2019).

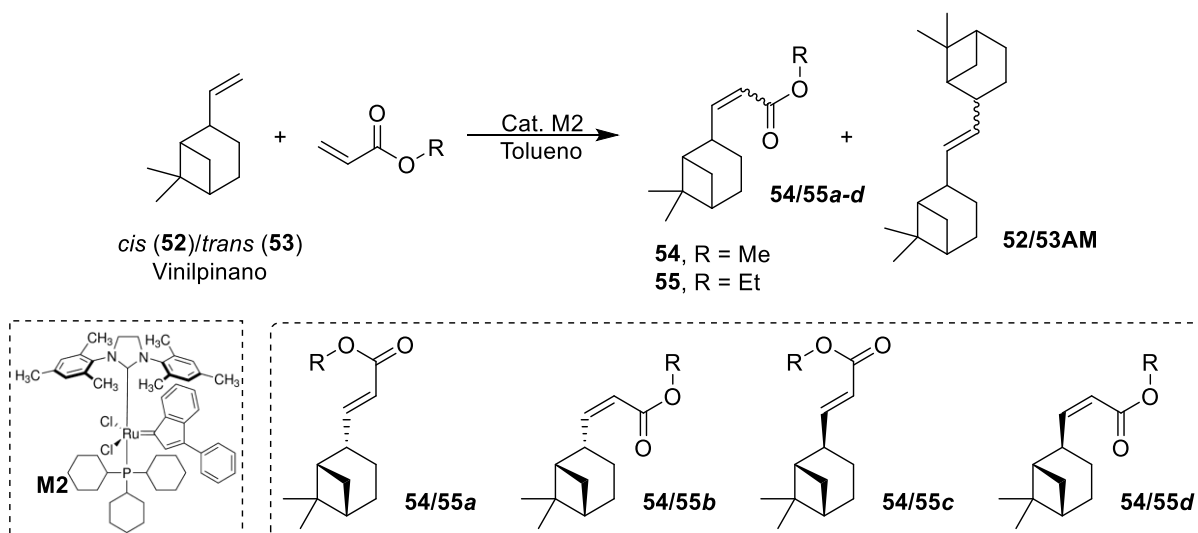
O produto de reação obtido no teste de reuso nas condições descritas na experiência 9 (Tabela 22) foi purificado por destilação a pressão reduzida, obtendo-se um líquido incolor com uma pureza de 92 % e diastereosseletividade de 88/12 (*cis/trans*) (resultados determinados por cromatografia a gás), o qual foi usado como substrato em reações de metátese cruzada de olefinas.

No sistema de desidratação do álcool diidronopol em fluxo contínuo catalisado por  $\gamma$ -alumina, foram obtidas conversões e seletividade para olefinas semelhantes aos reportados na literatura para outros álcoois primários com uso de condições de reação semelhantes (conversão >90 %, seletividade olefinas >90 %) (NEL; DE KLERK, 2009). Condições de operação do sistema catalítico foram avaliados parcialmente e uma otimização sistemática precisa ser realizada para melhorar parâmetros de quimiosseletividade e diastereosseletividade do processo.

## 8.6. Metátese cruzada do vinilpinano e acrilatos de metila

A metátese de olefinas é uma ferramenta que permite a funcionalização e valorização de plataformas químicas derivadas da biomassa, por exemplo, na transformação de olefinas em ésteres conjugados, os quais são importantes nas indústrias de perfumaria e cosméticos (BILEL *et al.*, 2012)(LUMMISS *et al.*, 2012b).

Para explorar metodologias de funcionalização do produto derivado da homologiação do  $\beta$ -pineno (vinilpinano), foram realizadas reações de metátese cruzada do vinilpinano com acrilato de metila e etila (Figura 78). Foram usadas como referências metodologias de síntese de ésteres a partir da metátese cruzada de acrilatos de metila e etila com 2-propenilbenzenos (Catalisador M2 (1 mol%), 4 equivalentes acrilato, tolueno, 70 °C) (SANTOS, ALEXANDRA G *et al.*, 2017).



**Figura 78.** Metátese cruzada de vinilpinano com acrilatos de alquila.

Na reação de metátese cruzada entre o vinilpinano e acrilatos, além dos produtos de interesse, podem ser formados produtos secundários, como o dímero **52/53AM** (produto de autometátese), por isso é importante avaliar parâmetros de reação no desenvolvimento de uma metodologia eficiente e seletiva. A partir das condições descritas na literatura, foram otimizados parâmetros de reação como temperatura e concentração do precursor catalítico, avaliando-se a conversão e seletividade da reação (Tabela 23).

**Tabela 23.** Parâmetros de reação da metátese cruzada de vinilpinano e acrilato de metila <sup>a</sup>

Exp.	[Ru] (mol% )	T (°C)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Seletividade (%) <sup>b</sup>	
				54 ou 55(a/b/c/d)	52/53AM
1	[M2] 1,0	70	88	97 (82/4/12/2)	3
2	[M2] 0,5	70	91	99 (82/5/12/1)	1
3	[M2] 0,1	70	18	99 (81/5/12/2)	1
4	[M2] 0,5	50	97	98 (81/3/13/3)	2
5	[M2] 0,5	30	14	92 (82/5/8/5)	8
6 <sup>c</sup>	[M2] 0,5	50	93	99 (83/4/12/1)	1

<sup>a</sup> Condições de reação: vinilpinano (**52+53**) 0,5 mmol, acrilato de metila 2 mmol, <sup>c</sup> acrilato de etila 2 mmol, undecano 0,5 mmol (padrão interno), tolueno 10 mL (solvente), 4 h. <sup>b</sup> Determinado por cromatografia a gás.

Nas experiências 1-3 (Tabela 23) foi avaliada a concentração do precursor catalítico. Com uso de 1 mol% de catalisador (Tabela 23, exp. 1), foi obtida uma conversão de 88 % e uma seletividade para o produto de interesse de 97 %. Com a diminuição da concentração do catalisador para 0,5 mol% (Tabela 23, exp. 2), a conversão do substrato teve um leve aumento até 91 %, com uma melhora na seletividade da reação para o produto de interesse **54** (99 %).

O uso em excesso de acrilato em relação ao catalisador inibe a reação de autometátese do substrato (CHATTERJEE *et al.*, 2003), assim, ao diminuir a concentração do catalisador com um aumento na proporção acrilato:[Ru] a reação é mais seletiva para a formação do produto de metátese cruzada. Ao diminuir para 0,1 mol% a concentração do catalisador, a conversão do substrato diminuiu de forma expressiva (Tabela 23, exp. 3), uma alta concentração do acrilato em relação ao catalisador pode também promover uma rápida desativação do catalisador pela formação de espécies instáveis Ru-alquilideno (CHATTERJEE *et al.*, 2000), explicando-se assim a diminuição da conversão do substrato.

Outro parâmetro avaliado no sistema foi a temperatura de reação (Tabela 23, exp. 2-5). Usando-se uma temperatura de reação de 50 °C (Tabela 23, exp. 4) foi observado um aumento na conversão do substrato, e uma leve diminuição para 98 % na seletividade do produto de interesse. Quando a temperatura do sistema foi diminuída para 30 °C (Tabela, exp. 5) a atividade do sistema diminuiu para 14 % com um aumento da formação do produto de autometátese **52/53AM**.

A seletividade em sistemas de metátese de olefinas pode ser controlada entre outros fatores pela temperatura de reação (YAMAMOTO *et al.*, 2003). Em nosso sistema, com a diminuição da temperatura, aumenta a seletividade para a formação do produto de autometátese. A atividade do sistema também está relacionada com a temperatura: a 70 °C, a decomposição do catalisador pode ser mais rápida em comparação a uma temperatura de 50 °C, o que explica a obtenção de melhores rendimentos a 50 °C. Já com uma temperatura de 30 °C, a conversão diminui drasticamente, indicando a diminuição na formação de espécies catalíticas ativas, como observado em sistemas de metátese de olefinas com uso de acrilatos como par de metátese (MIAO *et al.*, 2011).

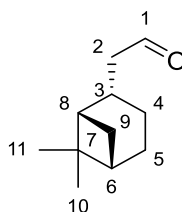
Nas condições otimizadas, foi realizada a metátese cruzada entre vinilpinano e acrilato de etila (Tabela, exp. 6). Com uso do par de metátese acrilato de etila não houve variações significativas em relação a conversão e seletividade, com uma conversão do substrato de 93 % e seletividade para o produto de interesse de 99 %.

A funcionalização do vinilpinano em derivados ésteres pela reação de metátese cruzada com acrilatos é uma das possibilidades de funcionalização do vinilpinano para obtenção de novas moléculas com potenciais aplicações na área de química fina.

## 8.7. Caracterização dos produtos

Os principais produtos de reação foram identificados por GC/EM, apresentando fragmentos característicos e caracterizados por <sup>1</sup>H-RMN e <sup>13</sup>C-RMN (Espectros encontram-se no anexo I).

- (1S,2S,5S)-6,6-Dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il-etanal (**48**), M C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O = 166,26 g/mol



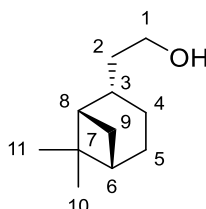
**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 166 (1) [M]<sup>+</sup>, 123 (33), 122 (54), 107 (45), 93 (31), 82 (46), 81 (55), 79 (100), 69 (68), 67 (73).

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9,67 (t,  $J = 2,1$  Hz, 1H,  $\text{C}^1\text{HO}$ ), 2,68 – 2,56 (m, 1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 2,56 – 2,43 (m, 2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 2,36 – 2,26 (m, 1H,  $\text{C}^9\text{HH}$ ), 2,10 – 1,97 (m, 1H,  $\text{C}^4\text{HH}$ ), 1,97 – 1,76 (m, 4H,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 1,47 – 1,35 (m, 1H,  $\text{C}^4\text{HH}$ ), 1,15 (s, 3H,  $\text{C}^{10}\text{H}_3$ ), 0,98 (s, 3H,  $\text{C}^{11}\text{H}_3$ ), 0,94 (d,  $J = 9,7$ , 1H,  $\text{C}^9\text{HH}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 200,09 ( $\text{C}^1$ ), 52,22 ( $\text{C}^2$ ), 46,50 ( $\text{C}^8$ ), 41,27 ( $\text{C}^6$ ), 38,87 ( $\text{C}^7$ ), 35,24 ( $\text{C}^3$ ), 33,60 ( $\text{C}^9$ ), 28,13 ( $\text{C}^{10}$ ), 26,34 ( $\text{C}^5$ ), 23,37 ( $\text{C}^{11}$ ), 22,22 ( $\text{C}^4$ ).

Os dados analíticos correspondem com a literatura (CHAPADO *et al.*, 2009).

- (1*S*,2*S*,5*S*)-2-(6,6-Dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il)etanol (**50**), M  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O} = 168,28$  g/mol



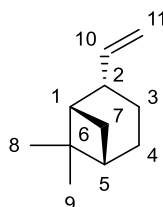
**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa)}: 168 (1)  $[\text{M}]^+$ , 123 (46), 107 (91), 95 (44), 82 (84), 81 (81), 79 (89), 69 (100), 67 (89), 55 (90).

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3,68 – 3,54 (m, 2H,  $\text{C}^1\text{H}_2\text{OH}$ ), 2,35 – 2,34 (m, 1H,  $\text{C}^9\text{HH}$ ), 1,97 – 1,79 (m, 1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 2,01 – 1,73 (m, 5H,  $\text{C}^4\text{HH}$ ,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 1,65 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 1,50 – 1,39 (m, 1H,  $\text{C}^4\text{HH}$ ), 1,15 (s, 3H,  $\text{C}^{10}\text{H}_3$ ), 0,98 (s, 3H,  $\text{C}^{11}\text{H}_3$ ), 0,87 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H,  $\text{C}^9\text{HH}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 61,87 ( $\text{C}^1$ ), 46,62 ( $\text{C}^8$ ), 41,63 ( $\text{C}^6$ ), 40,92 ( $\text{C}^2$ ), 38,91 ( $\text{C}^7$ ), 37,68 ( $\text{C}^3$ ), 33,82 ( $\text{C}^9$ ), 28,38 ( $\text{C}^{10}$ ), 26,64 ( $\text{C}^5$ ), 23,45 ( $\text{C}^{11}$ ), 22,56 ( $\text{C}^4$ ).

Os dados analíticos correspondem com a literatura (CHAPADO *et al.*, 2009).

- Etenil-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptano (**52**), M  $\text{C}_{11}\text{H}_{18} = 150,27$  g/mol



**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa)}: 150 (1)  $[\text{M}]^+$ , 107 (100), 95 (75), 93 (52), 91 (28), 82 (30), 81 (35), 79 (98), 67 (68), 55 (62).

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5,97 (ddd,  $J = 17,1$  Hz,  $J = 10,3$  Hz,  $J = 7,1$  Hz, 1H,  $\text{C}^{10}\text{H}$ ), 4,90 (dt,  $J = 17,1$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H,  $\text{C}^{11}\text{HH}$ ), 4,85 (dt,  $J = 10,3$  Hz,  $J = 1,7$  Hz,

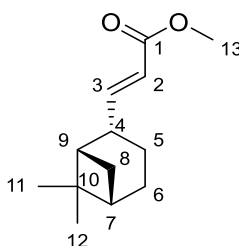


1H, C<sup>11</sup>HH), 2,76 – 2,66 (m, 1H, C<sup>2</sup>H), 2,36 – 2,28 (m, 1H, C<sup>7</sup>HH, ), 2,01 – 1,91 (m, 3H, C<sup>1</sup>H, C<sup>3</sup>HH, C<sup>4</sup>HH), 1,91 – 1,83 (m, 2H, C<sup>5</sup>H, C<sup>4</sup>HH), 1,69 – 1,60 (m, 1H, C<sup>3</sup>HH), 1,18 (s, 3H, C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>), 0,99 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, C<sup>7</sup>HH), 0,96 (s, 3H, C<sup>8</sup>H<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 145,89 (C<sup>10</sup>), 112,29 (C<sup>11</sup>), 47,15 (C<sup>1</sup>), 44,92 (C<sup>2</sup>), 41,37 (C<sup>5</sup>), 38,88 (C<sup>6</sup>), 32,73 (C<sup>7</sup>), 28,12 (C<sup>9</sup>), 26,33 (C<sup>4</sup>), 23,70 (C<sup>8</sup>), 21,28 (C<sup>3</sup>).

Os dados analíticos correspondem com a literatura (UKITA; HASHIOKA, 1975).

- Metil (2*E*)-3-[(1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il]prop-2-enoato (**54a**), M C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> = 208,30 g/mol



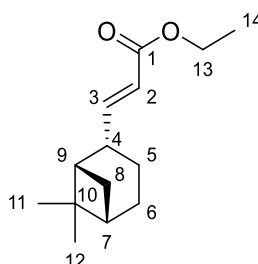
**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 208 (1) [M]<sup>+</sup>, 165 (41), 133 (48), 107 (62), 105 (49), 93 (100), 91 (46), 79 (60), 67 (40), 55 (64).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,08 (dd, *J* = 15,8 Hz, *J* = 6,6 Hz, 1H, C<sup>3</sup>H), 5,70 (dd, *J* = 15,8 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H), 3,68 (s, 3H, C<sup>13</sup>H<sub>3</sub>), 2,90 – 2,81 (m, 1H, C<sup>4</sup>H), 2,37 – 2,29 (m, 1H, C<sup>8</sup>HH), 2,05 – 1,93 (m, 3H, C<sup>9</sup>H, C<sup>5</sup>HH, C<sup>6</sup>HH), 1,90 – 1,84 (m, 2H, C<sup>7</sup>H, C<sup>6</sup>HH), 1,72 – 1,64 (m, 1H, C<sup>5</sup>HH), 1,16 (s, 3H, C<sup>12</sup>H<sub>3</sub>), 1,02 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H, C<sup>8</sup>HH), 0,91 (s, 3H, C<sup>11</sup>H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 167,68 (C<sup>1</sup>), 156,01 (C<sup>3</sup>), 118,99 (C<sup>2</sup>), 51,52 (C<sup>13</sup>), 46,36 (C<sup>9</sup>), 42,98 (C<sup>4</sup>), 41,08 (C<sup>7</sup>), 38,81 (C<sup>10</sup>), 32,14 (C<sup>8</sup>), 27,75 (C<sup>12</sup>), 25,89 (C<sup>6</sup>), 23,65 (C<sup>11</sup>), 20,45 (C<sup>5</sup>).

Os dados analíticos correspondem à literatura (TROST *et al.*, 1974)

- Etil (2*E*)-3-{6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il}prop-2-enoato (**55a**), M C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> = 222,33 g/mol



**EM** (IE, 70 eV) { $m/z$  (intensidade relativa)}: 222 (1) [M]<sup>+</sup>, 133 (60), 107 (76), 105 (53), 93 (100), 91 (47), 81 (62), 79 (72), 67 (55), 55 (84).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7,08 (dd,  $J = 15,8$  Hz,  $J = 6,6$  Hz, 1H, C<sup>3</sup>H), 5,70 (dd,  $J = 15,8$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, 1H, C<sup>2</sup>H), 4,15 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H, C<sup>13</sup>H<sub>2</sub>), 2,92 – 2,81 (m, 1H, C<sup>4</sup>H), 2,38 – 2,29 (m, 1H, C<sup>8</sup>HH), 2,07 – 1,91 (m, 3H, C<sup>9</sup>H, C<sup>5</sup>HH, C<sup>6</sup>HH), 1,91 – 1,84 (m, 2H, C<sup>7</sup>H, C<sup>6</sup>HH), 1,73 – 1,65 (m, 1H, C<sup>5</sup>HH), 1,26 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, C<sup>14</sup>H<sub>3</sub>), 1,17 (s, 3H, C<sup>12</sup>H<sub>3</sub>), 1,03 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H, C<sup>8</sup>HH), 0,92 (s, 3H, C<sup>11</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 167,34 (C<sup>1</sup>), 155,73 (C<sup>3</sup>), 119,39 (C<sup>2</sup>), 60,31 (C<sup>2</sup>), 46,36 (C<sup>9</sup>), 42,99 (C<sup>4</sup>), 41,12 (C<sup>7</sup>), 38,84 (C<sup>10</sup>), 32,18 (C<sup>8</sup>), 27,77 (C<sup>12</sup>), 25,93 (C<sup>6</sup>), 23,65 (C<sup>11</sup>), 20,48 (C<sup>5</sup>), 14,48 (C<sup>5</sup>).

## 8.8. Conclusões

Foi desenvolvida uma metodologia eficiente para a homologação do  $\beta$ -pineno pelas reações sequenciais hidroformilação-hidrogenação-desidratação em condições livres de solvente, obtendo-se ao final do processo um rendimento de 74 % de vinilpinano a partir do  $\beta$ -pineno.

A otimização de parâmetros de reação na etapa de hidroformilação permitiu a síntese do produto 10-formilpinano em um sistema com conversões de até 99 % do (-)- $\beta$ -pineno, com um rendimento de até 92 % para aldeídos e uma alta diastereosseletividade (97/3) para o isômero *cis*, em 23 horas de reação em condições de reação livres de solventes, com uso de pequenas quantidades de catalisador (0,025 mol%) e com uso de uma quantidade de substrato de 32 mmol.

O produto 10-formilpinano foi seletivamente hidrogenado para o álcool diidronopol com uma conversão de 98 % e rendimento de 93 % para o álcool sem variações na diastereosseletividade dos produtos, em uma reação livre de solventes, com uso de 128 mmol de substrato.

O diidronopol foi transformado em vinilpinano pela desidratação do álcool em fase vapor com uso de  $\gamma$ -alumina como catalisador, a conversão do substrato foi total com um rendimento para o vinilpinano de até 86 %, o que representa seletividades semelhantes ou superiores a sistemas reportados na literatura para desidratação de álcoois de cadeia longa (C6-C20), porém parâmetros de reação ainda devem ser

melhorados para evitar a isomerização do produto *cis* para o produto *trans*, uma vez que foi observada a diminuição da relação de diastereoisômeros em relação ao álcool de partida.

Foi explorada uma rota de funcionalização para o vinilpinano via metátese cruzada de olefinas com uso de acrilato de metila e etila, para a obtenção de ésteres derivados, com potencial uso na área de química fina. Os ésteres foram obtidos com uma alta conversão do substrato (93-97 %) e uma seletividade de 99 %, destacando-se a síntese do derivado éster etílico que não está reportada na literatura.

A homologação do  $\beta$ -pineno em vinilpinano é uma interessante estratégia para a valorização de olefinas abundantes, de baixo custo e provenientes de fontes biorrenováveis por processos de química verde, com uso de ferramentas de catálise homogênea e heterogênea em sistemas livres de solventes. Os produtos obtidos através destas estratégias têm potenciais aplicações em áreas como síntese de biopolímeros, intermediários quirais em sínteses enantiosseletivas importantes na indústria farmacêutica, assim como um uso potencial em áreas de química fina.

## 9. CONCLUSÕES GERAIS

Foram desenvolvidas metodologias para a transformação de olefinas derivadas da biomassa (1-propenilbenzenos,  $\beta$ -pineno) em moléculas que possuem comprovada atividade biológica, como o vinilanol, ou em moléculas com potencial atividade biológica, potenciais aplicações como precursores de fármacos, monômeros para síntese de polímeros ou fragrâncias.

As metodologias desenvolvidas foram baseadas em reações catalíticas de metátese e hidroformilação, as quais foram aplicadas em sistemas tandem ou *one-pot*, como a etenólise de 1-propenilbenzenos para síntese de estirenos funcionalizados, etenólise-hidroformilação para síntese de arilaldeídos a partir de 1-propenilbenzenos, ou etenólise-HAM para síntese de ariletilaminas a partir de 1-propenilbenzenos.

As metodologias de etenólise e etenólise-hidroformilação apresentaram rendimentos superiores a 90 % para estirenos e aldeídos derivados de 1-propenilbenzenos, destacando-se que foram sintetizados dois estirenos e dois aldeídos que nunca foram reportados na literatura.

No sistema etenólise-HAM foram sintetizadas 18 aminas com rendimentos entre 59 % e 93 % a partir de 1-propenilbenzenos. Das aminas sintetizadas, 15 não estão reportadas na literatura.

Foi realizada a homologação de (-)- $\beta$ -pineno, olefina abundante e de baixo custo, pelas reações sequenciais hidroformilação-hidrogenação-desidratação catalisadas com ródio, platina e alumina, com um enfoque de química verde em reações livres de solventes. O produto de homologação do (-)- $\beta$ -pineno, o vinilpinano, foi sintetizado com um rendimento de 74 % a partir do (-)- $\beta$ -pineno com uma diastereosseletividade de 88/12 (*cis/trans*). O vinilpinano foi funcionalizado através de reações de metátese cruzada com acrilatos de metila, obtendo-se rendimentos >92 % para ésteres derivados do vinilpinano.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGHMIZ, Ali *et al.* Rhodium-catalysed asymmetric hydroformylation of vinylarenes with chiral P,N-ligands based on DIOP skeleton. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v. 184, n. 1, p. 111–119, 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1381116901005192>>.

AHMAD, Kartini *et al.* A FeCl<sub>3</sub>-promoted highly atropodistereoselective cascade reaction: synthetic utility of radical cations in indolostilbene construction. *Tetrahedron*, Referencia do 4-metoxystyrene, v. 65, n. 7, p. 1504–1516, 2009.

ALACID, Emilio; NÁJERA, Carmen. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Potassium Alkenyltrifluoroborates with Organic Halides in Aqueous Media. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 74, n. 6, p. 2321–2327, 20 mar. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jo802356n>>.

AMINES MARKET ANALYSIS. *Coherent market insights*. [S.l.: s.n.], 2020. Disponível em: <<https://www.coherentmarketinsights.com/market-insight/amines-market-4008>>. Acesso em: 20 dez. 2020.

ANASTAS, Paul T; KIRCHHOFF, Mary M. Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry. *Accounts of Chemical Research*, v. 35, n. 9, p. 686–694, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ar010065m>>.

AZZARONI, Fabrizio *et al.* Catalytic hydroformylation of (1S,5S) -( - ) - and (1R,5R) -( + ) - $\beta$ -pinene: Stereoselective synthesis and spectroscopic characterization of (1S,2R,5S) -, (1S,2S,5S) -, (1R,2R,5R) - and (1R,2S,5R) -10-formylpinane. *Journal of Organometallic Chemistry*, 1996.

BAADER, Sabrina; OHLMANN, Dominik M; GOOSSEN, Lukas J. Isomerizing Ethenolysis as an Efficient Strategy for Styrene Synthesis. *Chemistry – A European Journal*, v. 19, n. 30, p. 9807–9810, 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/chem.201301336>>.

BAIG, Thierry; KALCK, Philippe. One-pot synthesis of amines by aminomethylation of alkenes catalysed by dinuclear rhodium complexes under mild conditions. *J. Chem. Soc. {,} Chem. Commun.*, n. 18, p. 1373–1374, 1992. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C39920001373>>.

BARICELLI, Pablo 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.

BARROS, Humberto 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, p. 150–157, 2003. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022328X03000986>>.

BAUMANN, Thomas; VOGT, Henning; BRÄSE, Stefan. The proline-catalyzed asymmetric amination of branched aldehydes. *European Journal of Organic Chemistry*, Referencia aldeido anetol 3d, n. 2, p. 266–282, 2007.

BEHR, Arno *et al.* Towards resource efficient chemistry: tandem reactions with renewables. *Green Chemistry*, v. 16, n. 3, p. 982–1006, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C3GC41960F>>.

BEHR, Arno; VORHOLT, Andreas J. Introduction. *Homogeneous Catalysis with Renewables*. [S.l.]: Springer, Cham, 2017a. Disponível em: <[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-54161-7\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-54161-7_1)>.

BEHR, Arno; VORHOLT, Andreas J. *Homogeneous Catalysis with Renewables*. 1. ed. [S.l.]: Springer International Publishing, 2017b.

BIDANGE, Johan; FISCHMEISTER, Cédric; BRUNEAU, Christian. Ethenolysis: A Green Catalytic Tool to Cleave Carbon–Carbon Double Bonds. *Chemistry – A European Journal*, v. 22, n. 35, p. 12226–12244, 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/chem.201601052>>.

BILEL, Hallouma *et al.* Eugenol as a renewable feedstock for the production of polyfunctional alkenes via olefin cross-metathesis. *RSC Advances*, v. 2, n. 25, p. 9584–9589, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C2RA21638H>>.

BÖRNER, Armin; FRANKE, Robert. *Hydroformylation Fundamentals, Processes, and Applications in Organic Synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH, 2016.

BOTTEGHI, Carlo *et al.* New Synthetic Route to Pharmacologically Active 1-(N,N-dialkylamino)-3,3-diarylpropanes via Rhodium-Catalyzed Hydroformylation of 1,1-Diarylethenes. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 60, n. 20, p. 6612–6615, 1995. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jo00125a061>>.

BOTTEGHI, Carlo; MARCHETTI, Mauro; DEL PONTE, Gino. *Contribuições recentes da reação de hidroformilação na síntese de produtos farmacêuticos: parte II*. *Química Nova*. [S.l.]: scielo . , 1997

BOYINGTON, Allyson J *et al.* A Catalytic Strategy for Regioselective Arylethylamine Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, v. XX, n. XX, p. XXXX, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jacs.9b01077>>.

BOYMANS, Evert *et al.* Rh-catalyzed linear hydroformylation of styrene. *Dalton Transactions*, v. 42, n. 1, p. 137–142, 2013.

BRECKWOLDT, Nicholas C.C. *et al.* Kinetic evaluation of the hydroformylation of the post-metathesis product 7-tetradecene using a bulky phosphite-modified rhodium catalyst. *Reaction Chemistry and Engineering*, v. 4, n. 4, p. 695–704, 2019.

BRECKWOLDT, Nicholas C.C.; VAN DER GRYP, Percy. Hydroformylation of post-metathesis product using commercial rhodium-based catalysts. *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, v. 125, n. 2, p. 689–705, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11144-018-1441-x>>.

BRUCE, M I *et al.* *Polynuclear Ruthenium Complexes. Inorganic Syntheses, Inorganic Syntheses*. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/9780470132579.ch45>>. , 1 jan. 1989

CHAPADO, Laura *et al.* *Synthesis and Olfactory Evaluation of Bulky Moiety-Modified Analogues to the Sandalwood Odorant Polysantol®*. *Molecules*. [S.l.: s.n.]. , 2009

CHATT, J; VENANZI, L M. 955. Olefin co-ordination compounds. Part VI. Diene complexes of rhodium(I). *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, n. 0, p. 4735–4741, 1957. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/JR9570004735>>.

CHATTERJEE, Arnab K *et al.* A General Model for Selectivity in Olefin Cross Metathesis. *Journal of the American Chemical Society*, v. 125, n. 37, p. 11360–11370, 1 set. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja0214882>>.

CHATTERJEE, Arnab K *et al.* Synthesis of Functionalized Olefins by Cross and Ring-Closing Metatheses. *Journal of the American Chemical Society*, v. 122, n. 15, p. 3783–3784, 1 abr. 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja9939744>>.

CHEN, Austin C. *et al.* Synthesis, structure determination, and hydroformylation activity of N-heterocyclic carbene complexes of rhodium. *Canadian Journal of Chemistry*, v. 83, n. 6–7, p. 943–957, 2005.

CHIKKALI, Samir; MECKING, Stefan. Refining of Plant Oils to Chemicals by Olefin Metathesis. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 51, n. 24, p. 5802–

5808, 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.201107645>>.

CHRISTENSEN, Stig Holden *et al.* Hydroformylation of olefins and reductive carbonylation of aryl halides with syngas formed *ex situ* from dehydrogenative decarbonylation of hexane-1,6-diol. *Organic and Biomolecular Chemistry*, v. 13, n. 3, p. 938–945, 2015.

CODY, J A; BOECKMAN, R K. 3.3 Terpene Derived Auxiliaries: Camphor and Pinene Derived Auxiliaries. In: CARREIRA, ERICK M; YAMAMOTO, HISASHI B T - COMPREHENSIVE CHIRALITY (Org.). . Amsterdam: Elsevier, 2012. p. 42–105. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080951676003037>>.

COLEMAN, Claire M; O'SHEA, Donal F. New Organolithium Addition Methodology to Diversely Functionalized Indoles. *Journal of the American Chemical Society*, v. 125, n. 14, p. 4054–4055, 1 abr. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja034283h>>.

COLLINS, Shawn K. Solvent and Additive Effects on Olefin Metathesis. *Handbook of Metathesis*. [S.l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2015. p. 343–377. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9783527674107.ch12>>.

COOVER, Harry W (Eastman Kodak); JOYNER, Frederick (Eastman Kodak). *Dyeable alpha-olefin Fibers Containing Polyvinyl Acetal Resins*. . United States: [s.n.], 1960

CORNILS, Boy *et al.* Hydroformylation. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. [S.l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2017. p. 23–90. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9783527651733.ch2>>.

CROZET, Delphine *et al.* Hydroaminomethylation of Styrene Catalyzed by Rhodium Complexes Containing Chiral Diphosphine Ligands and Mechanistic Studies: Why Is There a Lack of Asymmetric Induction? *ACS Catalysis*, v. 4, n. 2, p. 435–447, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/cs400906b>>.

DE FREITAS, Marina C *et al.* Synthesis of Fragrance Compounds from Biorenewables: Tandem Hydroformylation–Acetalization of Bicyclic Monoterpenes. *ChemCatChem*, v. 5, n. 7, p. 1884–1890, 1 jul. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/cctc.201200948>>.

DEL RÍO, Inmaculada *et al.* Mechanistic study of the hydroformylation of styrene catalyzed by the rhodium/BDPP system. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 608, n. 1–2, p. 115–121, 2000.

DELIDOVICH, I; PALKOVITS, R. Catalytic versus stoichiometric reagents as a key concept for Green Chemistry. *Green Chem.*, v. 18, n. 3, p. 590–593, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5GC90070K>>.

DELOLO, Fábio G *et al.* One-pot hydroformylation/O-acylation of propenylbenzenes for the synthesis of polyfunctionalized fragrances. *Catalysis Today*, 2020. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920586120302479>>.

DORO, Franco; REEK, Joost N H; VAN LEEUWEN, Piet W N M. Isostructural Phosphine–Phosphite Ligands in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydroformylation. *Organometallics*, v. 29, n. 20, p. 4440–4447, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/om100250r>>.

DOS SANTOS, Eduardo N; PITTMAN, Charles U; TOGHIANI, Hossein. Hydroformylation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -pinene catalysed by rhodium and cobalt carbonyls. *Journal of Molecular Catalysis*, v. 83, n. 1, p. 51–65, 1993. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030451029387006T>>.

DYSON, Paul J; JESSOP, Philip G. Solvent effects in catalysis: rational improvements of catalysts via manipulation of solvent interactions. *Catal. Sci. Technol.*, v. 6, n. 10, p. 3302–3316, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5CY02197A>>.

EVANS, D. *et al.* Homogeneous Hydrogenation and Hydroformylation using Ruthenium Complexes. *Nature*, v. 208, n. 5016, p. 1203–1204, 1965. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/2081203b0>>.

FABRELLO, Amandine *et al.* Mechanistic analysis of the transition metal-catalyzed hydrogenation of imines and functionalized enamines. *Coordination Chemistry Reviews*, Inorganic Reaction Mechanisms, v. 254, n. 3, p. 273–287, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854509002185>>.

FARRELL, Luann *et al.* Developments in Linear Alpha Olefin (LAO) Comonomer Technologies for Polyethylene. *Luann M. Farrell, ChemSystems PERP Program*, 2012.

FERRÉ-FILMON, Karine *et al.* Stereoselective Synthesis of (E)-Hydroxystilbenoids by Ruthenium-Catalyzed Cross-Metathesis. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 2005, n. 15, p. 3319–3325, 2005. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejoc.200500068>>.

FLEISCHER, Ivana; DYBALLA, Katrin Marie; *et al.* From olefins to alcohols: Efficient and regioselective ruthenium-catalyzed domino hydroformylation/reduction sequence. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 52, n. 10, p. 2949–2953, 2013.

FLEISCHER, Ivana; WU, Lipeng; *et al.* Towards the development of a selective ruthenium-catalyzed hydroformylation of olefins. *Chemistry - A European Journal*, v. 19, n. 32, p. 10589–10594, 2013.

FOGG, Deryn E; DOS SANTOS, Eduardo N. *Tandem catalysis: A taxonomy and illustrative review. Coordination Chemistry Reviews*. [S.l.: s.n.], 2004

FRANCES, J M; THOREZ, Alain; KALCK, Philippe. Selective hydroformylation of various allyl- and propenyl-benzenes issued from the biomass. Comparison of the activity of [RhH(CO) (PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] with a new catalyst precursor [Rh<sub>2</sub>(μ-S-t-Bu)<sub>2</sub>(CO)<sub>2</sub>(P(OMe)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. *New journal of chemistry*, v. 8, n. 4, p. 213–216, 1984. Disponível em: <<https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=9613937>>.

FRANKE, Robert; SELENT, Detlef; BÖRNER, Armin. Applied hydroformylation. *Chemical Reviews*, v. 112, n. 11, p. 5675–5732, 2012.

FREDERICO, Daniel; BROCKSOM, Ursula; BROCKSOM, Timothy John. A reação de metátese de olefinas: Reorganização e ciclização de compostos orgânicos. *Quimica Nova*, v. 28, n. 4, p. 692–702, 2005.

FUCHS, Sarah *et al.* Synthesis of primary amines via linkage of hydroaminomethylation of olefins and splitting of secondary amines. *Applied Catalysis A: General*, v. 550, p. 198–205, 2018. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926860X1730532X>>.

GANDINI, Alessandro. The irruption of polymers from renewable resources on the scene of macromolecular science and technology. *Green Chemistry*, v. 13, n. 5, p. 1061–1083, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C0GC00789G>>.

GIORDANO, G *et al.* *Di-μ-Chloro-Bis(η<sup>4</sup>-1,5-Cyclooctadiene)-Dirhodium(I). Inorganic Syntheses*, Inorganic Syntheses. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/9780470132593.ch22>>. , 1 jan. 1990

GRANATO, Artur V; SANTOS, Alexandra G; DOS SANTOS, Eduardo N. p-



Cymene as Solvent for Olefin Metathesis: Matching Efficiency and Sustainability. *ChemSusChem*, v. 10, n. 8, p. 1832–1837, 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cssc.201700116>>.

GRELA, Karol. *Olefin Metathesis: theory and practice*. [S.l.: s.n.], 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/9781118711613.ch15>>.

GUO, Xiaojiao *et al.* 4-Vinylanisole is an aggregation pheromone in locusts. *Nature*, v. 584, n. 7822, p. 584–588, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2610-4>>.

GUSEVSKAYA, Elena V *et al.* Platinum/tin catalyzed hydroformylation of naturally occurring monoterpenes. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v. 152, n. 1, p. 15–24, 2000. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1381116999002642>>.

GUSEVSKAYA, Elena V; JIMÉNEZ-PINTO, Jhonny; BÖRNER, Armin. Hydroformylation in the Realm of Scents. *ChemCatChem*, v. 6, n. 2, p. 382–411, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cctc.201300474>>.

HAGEN, Jens; LEHMANN, Rudolf; BANSEMIR, Klaus. *Use of aldehydes as microbicides*. Germany: [s.n.], 1980

HAMZA, Khalil; BLUM, Jochanan. Highly selective hydroformylation of vinylarenes to branched aldehydes by [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> entrapped in ionic liquid modified silica sol-gel. *European Journal of Organic Chemistry*, n. 28, p. 4706–4710, 2007.

HAYASHI, Teruyuki; TANAKA, Masato; OGATA, Ikuei. Hydroformylation of p-substituted styrenes catalyzed by rhodium-triphenylphosphine complexes. *Journal of Molecular Catalysis*, v. 13, n. 3, p. 323–330, 1981. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0304510281850791>>.

HAYASHI, Yujiro. Pot economy and one-pot synthesis. *Chemical science*, v. 7, n. 2, p. 866–880, fev. 2016.

HIGMAN, Carolyn S; LUMMISS, Justin A M; FOGG, Deryn E. Olefin Metathesis at the Dawn of Implementation in Pharmaceutical and Specialty-Chemicals Manufacturing. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 55, n. 11, p. 3552–3565, 7 mar. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/anie.201506846>>.

HIRAO, Akira; LOYKULNANT, Surapich; ISHIZONE, Takashi. Recent advance in living anionic polymerization of functionalized styrene derivatives. *Progress in Polymer Science*, v. 27, n. 8, p. 1399–1471, 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079670002000163>>.

JAGTAP, Samadhan A; BHANAGE, Bhalchandra M. Rhodium/Phosphine catalysed selective hydroformylation of biorenewable olefins. *Applied Organometallic Chemistry*, e4478 AOC-18-0332.R1, v. 32, n. 9, p. e4478, 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/aoc.4478>>.

JEAN-LOUIS HÉRISSON, Par; CHAUVIN, Yves. Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène. II. Télomérisation des oléfines cycliques en présence d'oléfines acycliques. *Die Makromolekulare Chemie*, v. 141, n. 1, p. 161–176, 1971. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/macp.1971.021410112>>.

JENCK, Jean *et al.* Dinuclear ruthenium complexes as active catalyst precursors for the low pressure hydroformylation of alkenes into aldehydes. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, n. 21, p. 1428–1430, 1988. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C39880001428>>.

JIAO, Yunzhe *et al.* Ligand effects in rhodium-catalyzed hydroformylation with bisphosphines: steric or electronic? *Catalysis Science & Technology*, v. 7, n. 6, p. 1404–1414, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C6CY01990K>>.

KALCK, Philippe *et al.* Novel dinuclear  $\mu$ -carboxylatoruthenium complexes for the low pressure hydroformylation of terminal alkenes. *Journal of Molecular Catalysis*, v. 67, n. 1, p. 19–27, 1991.

KALCK, Philippe; URRUTIGOÏTY, Martine. Asymmetric catalysis induced by the substrate itself. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 248, n. 21, p. 2193–2200, 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854504001079>>.

KALCK, Philippe; URRUTIGOÏTY, Martine. Tandem Hydroaminomethylation Reaction to Synthesize Amines from Alkenes. *Chemical Reviews*, v. 118, n. 7, p. 3833–3861, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00667>>.

KAMER, Paul C.J.; REEK, Joost N.H.; VAN LEEUWEN, Piet W.N.M. Rhodium Catalyzed Hydroformylation. *Mechanisms in Homogeneous Catalysis: A Spectroscopic Approach*. [S.l.: s.n.], 2005. .

KASINATHAN, Sivarajan *et al.* Syngas-mediated C-C bond formation in flow: Selective rhodium-catalysed hydroformylation of styrenes. *Synlett*, n. 18, p. 2648–2651, 2011.

KĘDZIOREK, Mariusz; GRELA, Karol. Metathesis. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. [S.l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2017. p. 1333–1364. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9783527651733.ch24>>.

KIKUCHI, Haruhiko; KOGURE, Katsura; TOYODA, Masashi. A FACILE PREPARATION OF 2-ARYLPROPIONALDEHYDE FROM 1-ARYL-1-PROPENE. *Chemistry Letters*, v. 13, n. 3, p. 341–344, 1984. Disponível em: <<https://doi.org/10.1246/cl.1984.341>>.

KIM, Young-eun *et al.* Production of linear  $\alpha$ -olefin 1-octene via dehydration of 1-octanol over Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst. *Fuel*, v. 256, p. 115957, 2019. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016236119313092>>.

KOLLÁR, László; FARKAS, Edit; BÂTIU, Joan. Synthesis of aryl-butanal isomers by hydroformylation of substituted allylbenzene and propenylbenzene. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v. 115, n. 2, p. 283–288, 29 jan. 1997. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1381116996002865>>. Acesso em: 2 mar. 2018.

LAZZARONI, Raffaello *et al.* Regioselectivity in the rhodium-catalyzed hydroformylation of styrene as a function of reaction temperature and gas pressure. *Journal of Molecular Catalysis*, v. 50, n. 1, p. 1–9, 1989.

LENARDÃO, Eder João *et al.* “Green chemistry”: os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa . *Química Nova* . [S.l.]: scielo . , 2003

LI, Shengkun *et al.* Rhodium-Catalyzed Highly Regioselective Hydroaminomethylation of Styrenes with Tetrakisphosphorus Ligands. *Organic Letters*, v. 15, n. 12, p. 3078–3081, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ol4012635>>.

LIU, Jie *et al.* From Internal Olefins to Linear Amines: Ruthenium-Catalyzed Domino Water-Gas Shift/Hydroaminomethylation Sequence. *ACS Catalysis*, v. 6, n. 2, p. 907–912, 2016.

LUDWIG, Jacob R; SCHINDLER, Corinna S. Catalyst: Sustainable Catalysis. *Chem*, v. 2, n. 3, p. 313–316, 2017. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451929417300839>>.

LUMMISS, Justin 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, 2012a.

LUMMISS, Justin 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, 2012b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja310054d>>.

LUMMISS, Justin A M *et al.* Donor-Induced Decomposition of the Grubbs Catalysts: An Intercepted Intermediate. *Organometallics*, v. 33, n. 23, p. 6738–6741, 8 dez. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/om501011y>>.

MAKGOBA, N P *et al.* Silication of  $\gamma$ -alumina catalyst during the dehydration of linear primary alcohols. *Applied Catalysis A: General*, v. 297, n. 2, p. 145–150, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926860X05006824>>.

MANZINI, Simone; NELSON, David J.; NOLAN, Steven P. A highly active cationic ruthenium complex for alkene isomerisation: A Catalyst for the synthesis of high value molecules. *ChemCatChem*, 2013.

MARTÍN, Rubén; BUCHWALD, Stephen L. A general method for the direct  $\alpha$ -arylation of aldehydes with aryl bromides and chlorides. *Angewandte Chemie - International Edition*, 2007.

MASTEN, Scott; HANEKE, Karen E. *Turpentine (Turpentine Oil, Wood Turpentine, Sulfate Turpentine, Sulfite Turpentine)*. Disponível em: <[https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem\\_background/exsumpdf/turpentine\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/turpentine_508.pdf)>.

MEIER, Michael A. R.; WECKHUYSEN, Bert M.; BRUIJNINCX, Pieter C. A. (Org.). *Organometallics and Renewables*. 1. ed. [S.l.]: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012.

MELEAN, Luis G. *et al.* Biphasic hydroformylation of substituted allylbenzenes with water-soluble rhodium or ruthenium complexes. *Applied Catalysis A: General*, v. 394, n. 1–2, p. 117–123, 2011.

MIAO, X *et al.* Ruthenium–alkylidene catalysed cross-metathesis of fatty acid derivatives with acrylonitrile and methyl acrylate: a key step toward long-chain bifunctional and amino acid compounds. *Green Chemistry*, v. 13, n. 10, p. 2911–2919, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C1GC15569E>>.

NEL, Reinier J J; DE KLERK, Arno. Dehydration of C5–C12 Linear 1-Alcohols over  $\eta$ -Alumina to Fuel Ethers. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 48, n. 11, p. 5230–5238, 3 jun. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ie801930r>>.

NEL, Reinier J J; DE KLERK, Arno. Fischer–Tropsch Aqueous Phase Refining by Catalytic Alcohol Dehydration. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 46, n. 11, p. 3558–3565, 1 maio 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ie061555r>>.

NELSON, David J *et al.* Key processes in ruthenium-catalysed olefin metathesis. *Chemical Communications*, v. 50, p. 10355–10375, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/c4cc02515f>>.

NEWTON H, Shearer. *2-vinyl-6, 6-dimethylnorpinane and polymers thereof*. . United States: [s.n.], 1965

NIE, Genkuo *et al.* HPW/MCM-41 catalyzed isomerization and dimerization of pure pinene and crude turpentine. *Catalysis Today*, v. 234, p. 271–277, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920586113006627>>.

NISHIMURA, Shigeo. *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*. [S.l.]: John Wiley and Sons, 2001.

NOMURA, Eisaku *et al.* Rapid base-catalyzed decarboxylation and amide-forming reaction of substituted cinnamic acids via microwave heating. *Green*

*Chemistry*, Referencia do Isoeugenol e metil isoeugenol estirenos, v. 7, n. 12, p. 863–866, 2005.

OECD: *The Observatory of Economic Complexity*. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://atlas.media.mit.edu/en/>>. Acesso em: 11 fev. 2019. , [S.d.]

OLIVEIRA, Kelley C B *et al.* Phospholes as efficient ancillaries for the rhodium-catalyzed hydroformylation and hydroaminomethylation of estragole. *Applied Catalysis A: General*, v. 497, p. 10–16, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926860X15001210>>.

OLIVEIRA, Kelley C B; SANTOS, Alexandra G; DOS SANTOS, E N. Hydroaminomethylation of eugenol with di-n-butylamine catalyzed by rhodium complexes: Bringing light on the promoting effect of Brønsted acids. *Applied Catalysis A: General*, v. 445–446, p. 204–208, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926860X1200556X>>.

OTLEY, Kate D; ELLMAN, Jonathan A. An Efficient Method for the Preparation of Styrene Derivatives via Rh(III)-Catalyzed Direct C–H Vinylation. *Organic Letters*, v. 17, n. 5, p. 1332–1335, 6 mar. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00340>>.

PENTSAK, Evgeniy O *et al.* Phantom Reactivity in Organic and Catalytic Reactions as a Consequence of Microscale Destruction and Contamination-Trapping Effects of Magnetic Stir Bars. *ACS Catalysis*, v. 9, n. 4, p. 3070–3081, 5 abr. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acscatal.9b00294>>.

PEREZ, Jose M. *et al.* Funneling aromatic products of chemically depolymerized lignin into 2-pyrone-4,6-dicarboxylic acid with: Novosphingobium aromaticivorans. *Green Chemistry*, referencia acetato de isoeugenil, v. 21, n. 6, p. 1340–1350, 2019.

PLOTKIN, Jeffrey S. *The Propylene Quandary*. American Chemical Society. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.acs.org/content/acs/en/pressroom/cutting-edge-chemistry/the-propylene-quandary.html>>. Acesso em: 13 fev. 2019. , 2016

POSPECH, Jola *et al.* *Alternative metals for homogeneous catalyzed hydroformylation reactions*. *Angewandte Chemie - International Edition*. [S.l.: s.n.]. , 2013

“Price charts” <http://www.platinum.matthey.com/prices/price-charts> acessado em 18/04/21. Disponível em: <<http://www.platinum.matthey.com/prices/price-charts>>. Acesso em: 18 abr. 2021.

RANKIN, David W H. CRC handbook of chemistry and physics, 89th edition, edited by David R. Lide. *Crystallography Reviews*, v. 15, n. 3, p. 223–224, 1 jul. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/08893110902764125>>.

RIBEIRO, Paulo E A; DONNICI, Claudio L; DOS SANTOS, Eduardo N. Cationic rhodium(I) complexes containing 4,4'-disubstituted 2,2'-bipyridines: A systematic variation on electron density over the metal centre. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 691, n. 9, p. 2037–2043, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022328X06000477>>.

RODRIGUES, Claudia *et al.* Hydroformylation-hydrogenation and hydroformylation-acetalization reactions catalyzed by ruthenium complexes. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v. 426, p. 586–592, 2017.

ROSALES, Merlin *et al.* A Comparative Study of the 1-Hexene Hydroformylation Either Under Syngas Conditions or with Paraformaldehyde Catalyzed by Rhodium/Diphosphine Systems. *Catalysis Letters*, v. 126, n. 3, p. 367–370, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10562-008-9633-z>>.

ROSS, Julian. Ullman's encyclopedia of industrial chemistry. 1986, [S.l.: s.n.],

1986.

ROUTABOUL, Lucie *et al.* An improved protocol for the selective hydroaminomethylation of arylethylenes. *Tetrahedron Letters*, v. 46, n. 43, p. 7401–7405, 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403905018563>>.

SANCHEZ-DELGADO, Roberto a.; BRADLEY, John S; WILKINSON, Geoffrey. Further studies on the homogeneous hydroformylation of alkenes by use of ruthenium complex catalysts. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, n. 5, p. 399, 1976.

SANTOS, Alexandra G *et al.* Overcoming Catalyst Decomposition in Acrylate Metathesis : Polyphenol Resins as Enabling Agents for PCy<sub>3</sub>-Stabilized Metathesis Catalysts Overcoming Catalyst Decomposition in Acrylate Metathesis : Poly- phenol Resins as Enabling Agents for PCy<sub>3</sub> -Stabilize. 2017.

SHARMA, Abhishek *et al.* Water-promoted cascade synthesis of  $\alpha$ -arylaldehydes from arylalkenes using N-halosuccinimides: An avenue for asymmetric oxidation using Cinchona organocatalysis. *Chemical Communications*, Ref aldeídos Metlso e Iso (ms), n. 35, p. 5299–5301, 2009.

SHELDON, Roger Arthur; ARENDS, Isabel W C E; HANEFELD, Ulf. *Green Chemistry and Catalysis*. Weinheim: Wiley-VCH, 2007.

*Sigma Aldrich Catalog*. Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/buildingblock/product/enamine/ena388700307?lang=en&region=US>>. Acesso em: 19 fev. 2019.

SILVA, Ana Cristina Rivas Da *et al.* *Biological Activities of  $\alpha$ -Pinene and  $\beta$ -Pinene Enantiomers*. *Molecules*. [S.l: s.n.]. , 2012

SILVA, Valber D *et al.* On the origin of diastereofacial selectivity in the interaction of  $\beta$ -pinene with rhodium carbonyl: A density functional study. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, v. 816, n. 1, p. 109–117, 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166128007002564>>.

SNIDER, Barry B.; GRABOWSKI, James F. Synthesis of the 5-hydroxymethyl-6-aryl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one natural products descurainin and cartorimine. *Tetrahedron*, Referencia do estireno do Aclsoeugenol, v. 62, n. 22, p. 5171–5177, 2006.

SRIVASTAVA, Vivek K *et al.* Kinetic Studies on the Hydroformylation of 1-Hexene Using RhCl(AsPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> as a Catalyst. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 44, n. 6, p. 1764–1771, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ie049746m>>.

TAKAHASHI, Kohei *et al.* Ruthenium/C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>/bisphosphine- or bisphosphite-based catalysts for normal-selective hydroformylation. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 51, n. 18, p. 4383–4387, 2012a.

TAKAHASHI, Kohei *et al.* Ruthenium/C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>/Bisphosphine- or Bisphosphite-Based Catalysts for normal-Selective Hydroformylation. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 51, n. 18, p. 4383–4387, 2012b. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.201108396>>.

THIEL, Oliver *et al.* *Methods of synthesizing cinacalcet and salts thereof*. . US: [s.n.]. Disponível em: <<https://patentimages.storage.googleapis.com/7d/16/58/b10b0d24ec6b8f/WO2009002427A2.pdf>>. , 2008

TORRES, Galina Morales *et al.* Production of alcohols via hydroformylation. *Catalysis Science & Technology*, v. 5, n. 1, p. 34–54, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C4CY01131G>>.

TROST, Barry M *et al.* New Synthetic reactions. Alkylative elimination. *Journal of the American Chemical Society*, v. 96, n. 22, p. 7165–7167, 1 out. 1974. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja00829a089>>.

*Turpentine*. Disponível em: <<https://oec.world/en/profile/hs92/turpentine>>.

UKITA, Minoru; HASHIOKA, Yoshito. Syntheses of cis-and trans-2-Vinyl-6, 6-dimethylnorpinanes. *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, v. 33, n. 9, p. 698–701, 1975.

USON, R *et al.* Dinuclear Methoxy, Cyclooctadiene, and Barrelene Complexes of Rhodium(I) and Iridium(I). *Inorganic Syntheses*, Inorganic Syntheses. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/9780470132548.ch25>>. , 1 jan. 1985

UTSUNOMIYA, Masaru *et al.* Rhodium-Catalyzed Anti-Markovnikov Hydroamination of Vinylarenes. *Journal of the American Chemical Society*, v. 125, n. 19, p. 5608–5609, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja0293608>>.

UTSUNOMIYA, Masaru; HARTWIG, John F. Ruthenium-Catalyzed Anti-Markovnikov Hydroamination of Vinylarenes. *Journal of the American Chemical Society*, v. 126, n. 9, p. 2702–2703, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja031542u>>.

VAN LEEUWEN, Piet W N M; CLÉMENT, Nicolas D; TSCHAN, Mathieu J.-L. New processes for the selective production of 1-octene. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 255, n. 13, p. 1499–1517, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854510002225>>.

VILLA-MARCOS, Barbara; XIAO, Jianliang. Metal and organo-catalysed asymmetric hydroaminomethylation of styrenes. *Chinese Journal of Catalysis*, v. 36, n. 1, p. 106–112, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1872206714602461>>.

WALKER, Charles A. Vapor-Phase Dehydration of Dodecanol over Alumina. *Industrial & Engineering Chemistry*, v. 41, n. 11, p. 2640–2644, 1 nov. 1949. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ie50479a059>>.

WEB OF SCIENCE. *Web of Science*. Disponível em: <[https://apps.webofknowledge.com/WOS\\_GeneralSearch\\_input.do?product=WOS&search\\_mode=GeneralSearch&SID=D2KUQGheoXMysMKYgou&preferencesSaved=](https://apps.webofknowledge.com/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=D2KUQGheoXMysMKYgou&preferencesSaved=)>. Acesso em: 11 jan. 2021.

WEGENKA, M *et al.* Light Linear Alpha Olefin Market Study. Special Report Prospectus. *can be found under <https://cdn.ihs.com/www/pdf/IHS-Chemical-Linear-Alpha-Olefin-SRProspectus.pdf>*, 2016.

WHITEKER, Gregory T.; COBLEY, Christopher J. Applications of rhodium-catalyzed hydroformylation in the pharmaceutical, agrochemical, and fragrance industries. *Topics in Organometallic Chemistry*, 2012.

WISCHERT, Raphael *et al.*  $\gamma$ -Alumina: The Essential and Unexpected Role of Water for the Structure, Stability, and Reactivity of “Defect” Sites. *Journal of the American Chemical Society*, v. 134, n. 35, p. 14430–14449, 5 set. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja3042383>>.

WU, Lipeng; FLEISCHER, Ivana; JACKSTELL, Ralf; BELLER, Matthias. Efficient and Regioselective Ruthenium-catalyzed Hydroaminomethylation of Olefins. 2013.

WU, Lipeng; FLEISCHER, Ivana; JACKSTELL, Ralf; FRANKE, Robert; *et al.* Ruthenium-Catalyzed Hydroformylation/Reduction of Olefins to Alcohols: Extending the Scope to Internal Alkenes. *Journal of the American Chemical Society*, v. 135, n. 38, p. 14306–14312, 2013.

YAMAMOTO, Kana *et al.* Effects of temperature and concentration in some ring

closing metathesis reactions. *Tetrahedron Letters*, v. 44, n. 16, p. 3297–3299, 2003. Disponible em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004040390300618X>>.

YARA-VARÓN, E *et al.* Solvent from forestry biomass. Pinane a stable terpene derived from pine tree byproducts to substitute n-hexane for the extraction of bioactive compounds. *Green Chemistry*, v. 18, n. 24, p. 6596–6608, 2016. Disponible em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C6GC02191C>>.

YU, Shichao *et al.* Highly Regioselective Hydroformylation of Styrene and Its Derivatives Catalyzed by Rh Complex with Tetrakisphosphorus Ligands. *Organic Letters*, v. 11, n. 1, p. 241–244, 1 jan. 2009. Disponible em: <<https://doi.org/10.1021/ol802479y>>.

ZHANG, Minhua; YU, Yingzhe. Dehydration of Ethanol to Ethylene. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 52, n. 28, p. 9505–9514, 17 jul. 2013. Disponible em: <<https://doi.org/10.1021/ie401157c>>.

ZHENG, Cong Ye *et al.* Rhodium/bisphosphite catalytic system for hydroformylation of styrene and its derivatives. *Applied Organometallic Chemistry*, v. 27, n. 8, p. 474–478, 2013.

ZHOU, Jun *et al.* Rhodium(III)-Catalyzed C—H Vinylation of Arenes: Access to Functionalized Styrenes. *Chinese Journal of Chemistry*, v. 36, n. 12, p. 1143–1146, 2018. Disponible em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cjoc.201800354>>.

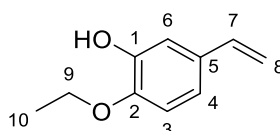
ZHOU, Qi-Lin. Transition-Metal Catalysis and Organocatalysis: Where Can Progress Be Expected? *Angewandte Chemie International Edition*, v. 55, n. 18, p. 5352–5353, 2016. Disponible em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.201509164>>.

ZIELIŃSKI, Grzegorz K; GRELA, Karol. Tandem Catalysis Utilizing Olefin Metathesis Reactions. *Chemistry – A European Journal*, v. 22, n. 28, p. 9440–9454, 2016. Disponible em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/chem.201505136>>.

## ANEXOS

### 1. CARACTERIZAÇÃO PRODUTOS DE ETENÓLISE DE PROPENILBENZENOS ([CAPÍTULO 5](#))

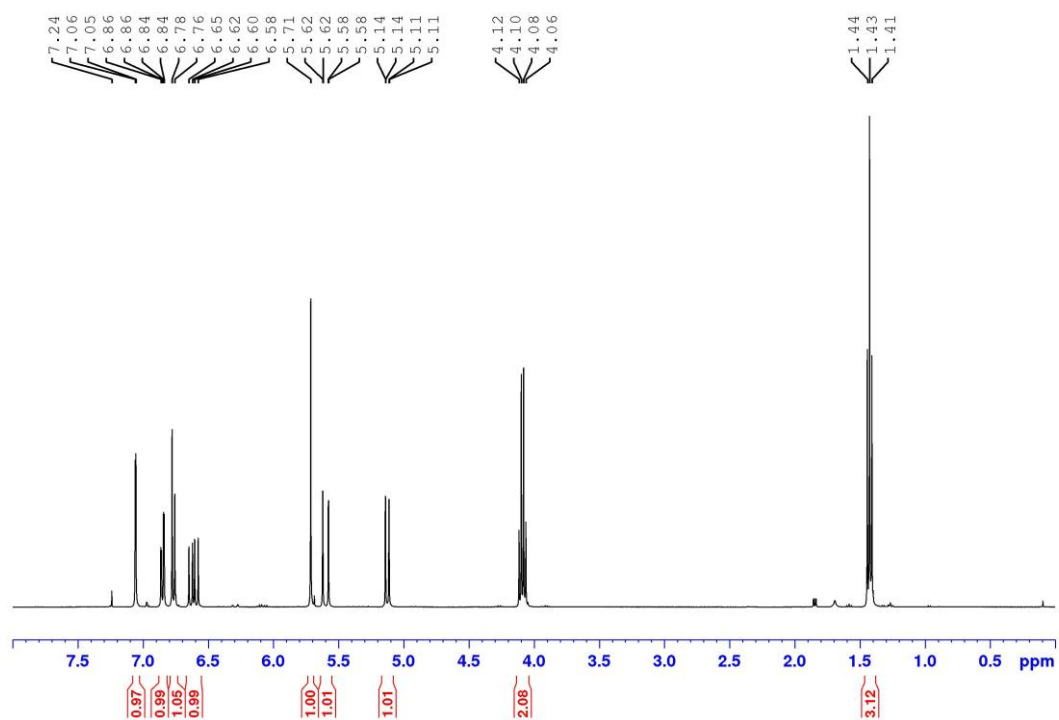
- Produto 14: 5-etenil-2-etoxifenol (M  $C_{10}H_{12}O_2 = 164.20$  g/mol)



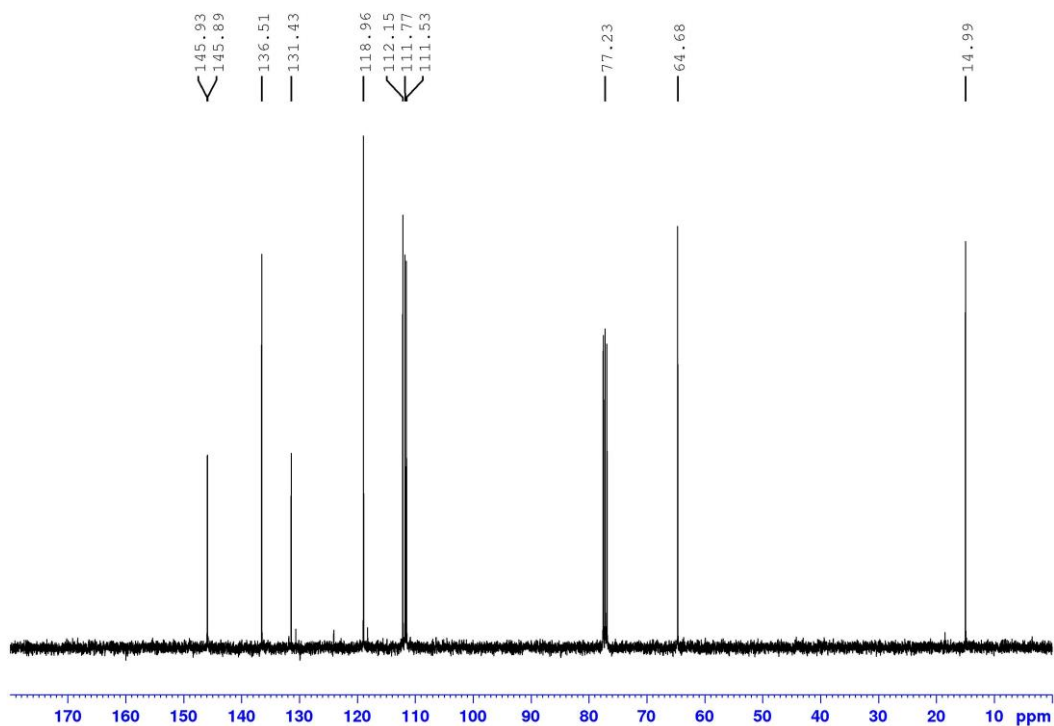
**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,06 (d,  $J = 2,1$ , 1H,  $C^6H$ ), 6,85 (dd,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 8,3$  Hz, 1H,  $C^4H$ ), 6,77 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H,  $C^3H$ ), 6,61 (dd,  $J = 10,8$  Hz,  $J = 17,6$  Hz, 1H,  $C^7H$ ), 5,71 (s, 1H, OH), 5,60 (dd,  $J = 0,8$  Hz,  $J = 17,6$  Hz, 1H,  $C^8H^a$ ), 5,13 (dd,  $J = 0,8$  Hz  $J = 10,8$  Hz, 1H,  $C^8H^b$ ), 4,09 (q,  $J = 7,0$ , 2H,  $C^9H_2$ ), 1,43 (t,  $J = 7,0$ , 3H,  $C^{10}H_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 145,93 ( $C^2$ ), 145,89 ( $C^1$ ), 136,51 ( $C^7$ ), 131,43 ( $C^5$ ), 118,96 ( $C^4$ ), 112,15 ( $C^8$ ), 111,77 ( $C^6$ ), 111,53 ( $C^3$ ), 64,68 ( $C^9$ ), 14,99 ( $C^{10}$ ).



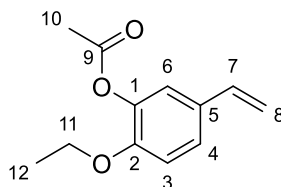


**Figura A1.**  $^1\text{H}$  RMN de 5-etenil-2-etoxifenol **14** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



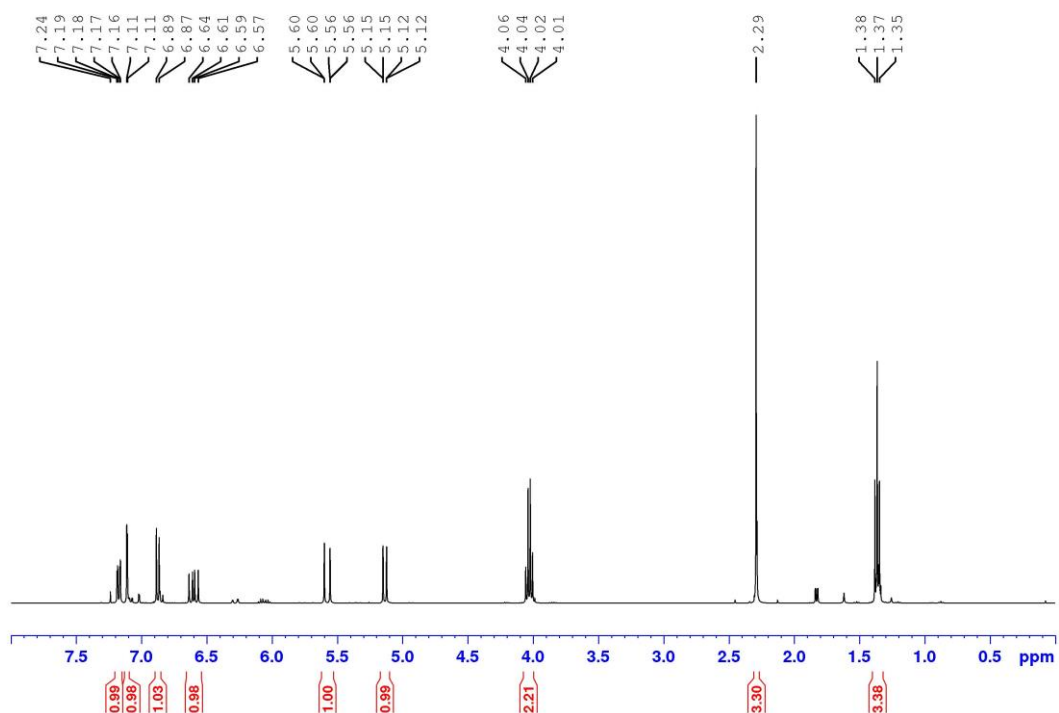
**Figura A2.**  $^{13}\text{C}$ -RMN de 5-etenil-2-etoxifenol **14** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- Produto **16**: 5-etenil-2-etoxifenil acetato (M  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3 = 206.24$  g/mol)



**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,18 (dd,  $J = 2,2$ ,  $J = 8,5$ , 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 7,11 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 6,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 6,60 (dd,  $J = 10,9$  Hz,  $J = 17,6$  Hz, 1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 5,58 (dd,  $J = 0,6$ ,  $J = 17,6$ , 1H,  $\text{C}^8\text{H}^a$ ), 5,14 (dd,  $J = 0,6$  Hz,  $J = 10,9$  Hz, 1H,  $\text{C}^8\text{H}^b$ ), 4,03 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{C}^{11}\text{H}_2$ ), 2,29 (s, 3H,  $\text{C}^{10}\text{H}_3$ ), 1,43 (t,  $J = 7,0$ , 3H,  $\text{C}^{12}\text{H}_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 169,15 ( $\text{C}^9$ ), 150,24 ( $\text{C}^2$ ), 140,30 ( $\text{C}^1$ ), 135,75 ( $\text{C}^7$ ), 130,98 ( $\text{C}^5$ ), 125,12 ( $\text{C}^4$ ), 120,26 ( $\text{C}^6$ ), 113,40 ( $\text{C}^3$ ), 112,65 ( $\text{C}^8$ ), 64,53 ( $\text{C}^{11}$ ), 20,72 ( $\text{C}^{10}$ ), 14,83 ( $\text{C}^{12}$ ).



**Figura A3.**  $^1\text{H-RMN}$  de 5-etenil-2-etoxifenil acetato **16** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

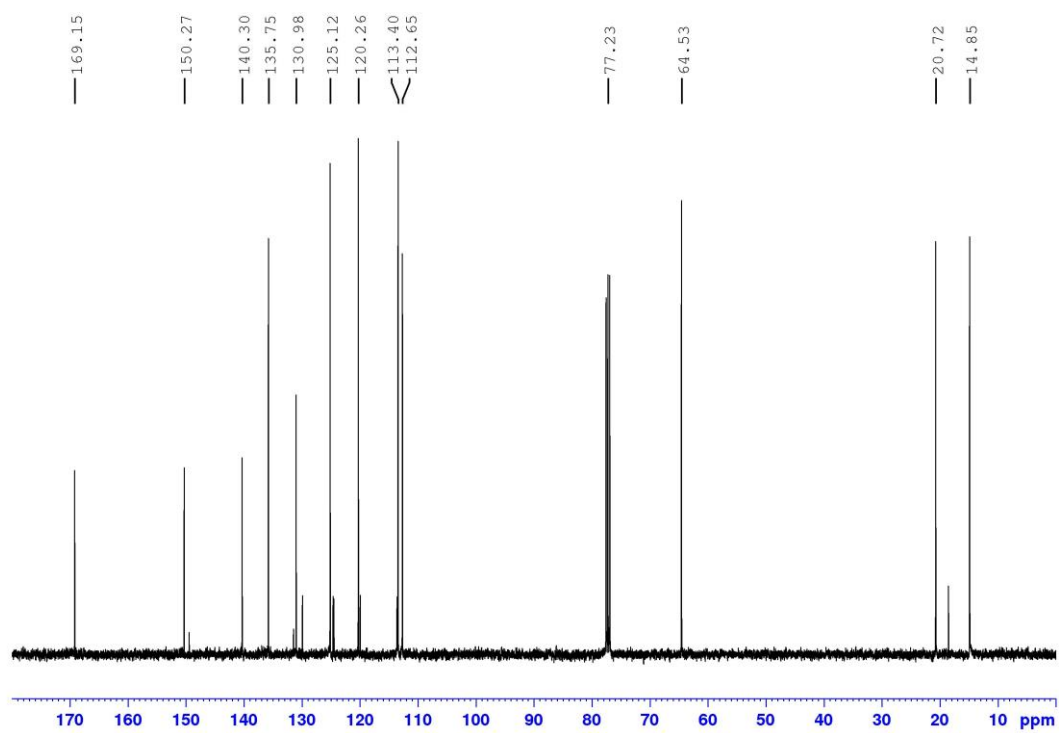
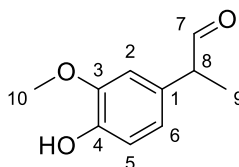


Figura A4.  $^{13}\text{C}$ -RMN de 5-etenil-2-etoxifenil acetato **16** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## 2. CARACTERIZAÇÃO PRODUTOS DE ETENÓLISE HIDROFORMILAÇÃO DE 1-PROPENILBENZENOS ([CAPÍTULO 6](#))

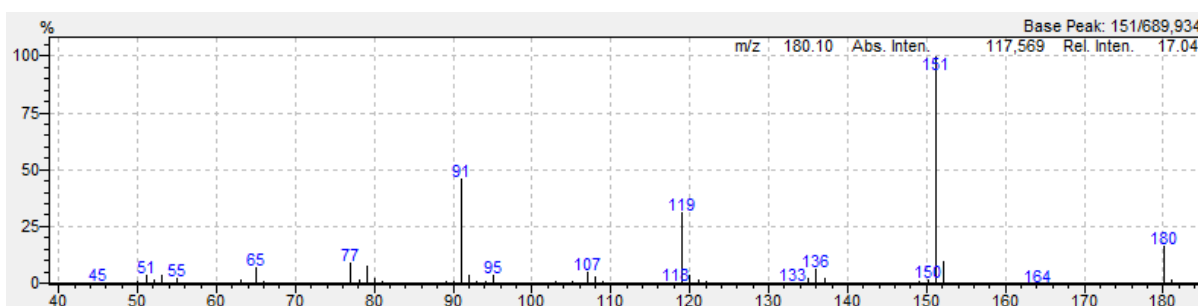
- Produto **19**: 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propanal (M  $C_{10}H_{12}O_3 = 180,20$  g/mol)



**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa) $\}$ : 180 (18)  $[M]^+$ , 152 (10), 151 (100), 136 (7), 119 (31), 107 (5), 91 (44), 79 (7), 77 (9), 65 (7).

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 9,62 (d,  $J = 1,51$  Hz, 1H,  $C^7H$ ), 6,0 (d,  $J = 8,07$  Hz, 1H,  $C^5H$ ), 6,71 (dd,  $J = 1,97$  Hz,  $J = 8,07$  Hz, 1H,  $C^6H$ ), 6,64 (d,  $J = 1,97$  Hz, 1H,  $C^2H$ ), 5,59 (br s, 1H, OH), 3,87 (s, 3H,  $C^{10}H_3$ ), 3,54 (dq,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 7,0$  Hz, 1H,  $C^8H$ ), 1,39 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $C^9H$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 201,32 ( $C^7$ ), 147,17 ( $C^3$ ), 145,33 ( $C^4$ ), 129,53 ( $C^1$ ), 121,45 ( $C^5$ ), 115,08 ( $C^6$ ), 110,75 ( $C^2$ ), 56,15 ( $C^{10}$ ), 52,83 ( $C^8$ ), 14,83 ( $C^9$ ). Os dados analíticos de EM correspondem com a literatura (SHARMA *et al.*, 2009)



**Figura A5.** Espectro de massas de 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propanal **19** (IE, 70 eV)

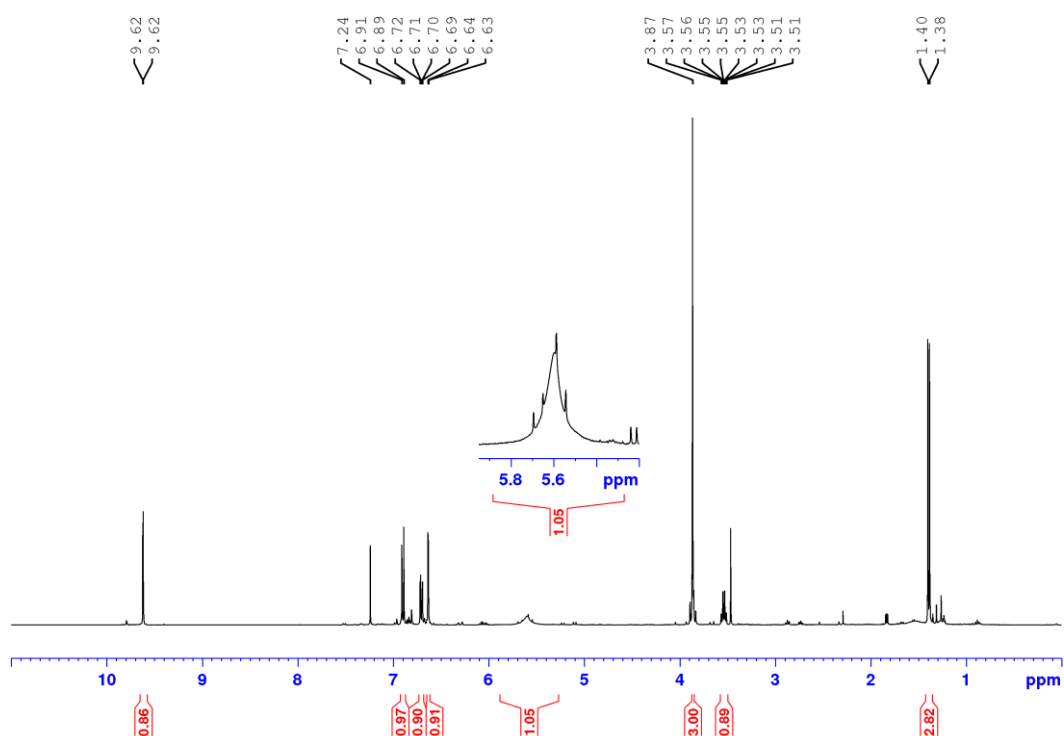


Figura A6.  $^1\text{H}$ -RMN de 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propanal **19** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

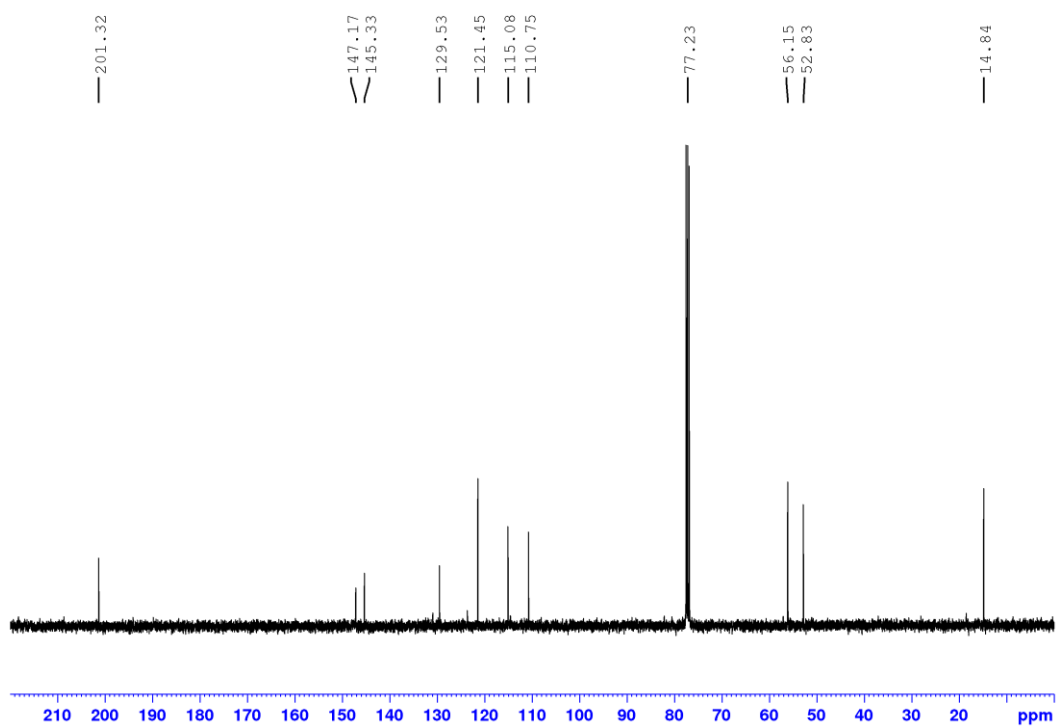
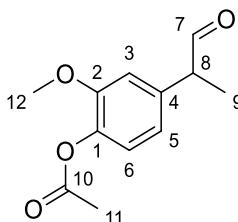


Figura A7.  $^{13}\text{C}$ -RMN de 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propanal **19** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

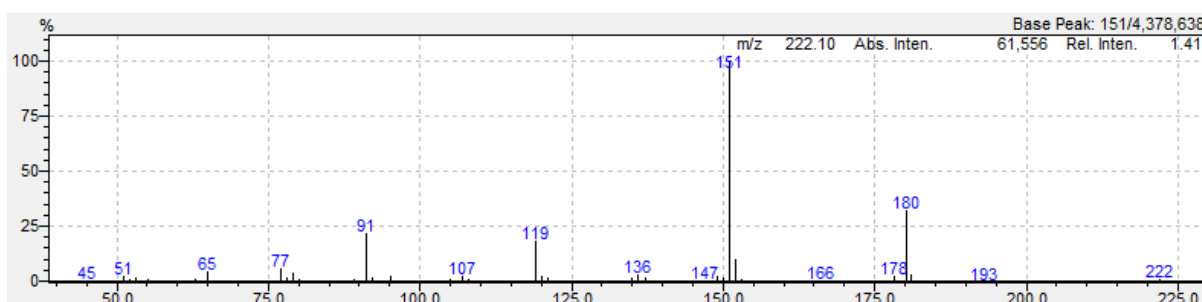
- Produto **21**: 2-metoxi-4-(1-oxopropan-2-il)fenil acetato (M  $C_{12}H_{14}O_4 = 222,24$  g/mol)



**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa)}: 222 (1)  $[M]^+$ , 181 (4), 180 (33), 152 (11), 151 (100), 136 (3), 119 (18), 91 (22), 79 (5), 77 (6).

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 9,64 (d,  $J = 1,13$  Hz, 1H,  $C^7H$ ), 7,00 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H,  $C^6H$ ), 6,76 (m, 2H,  $C^3H$ ,  $C^5H$ ), 3,80 (s, 3H,  $C^{12}H_3$ ), 3,59 (br q,  $J = 7,1$ , 1H,  $C^8H$ ), 2,28 (s, 3H,  $C^{11}H_3$ ), 1,41 (d,  $J = 7,1$ , 3H,  $C^9H_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 200,86 ( $C^7$ ), 169,19 ( $C^{10}$ ), 151,64 ( $C^2$ ), 139,30 ( $C^1$ ), 136,66 ( $C^4$ ), 123,43 ( $C^6$ ), 120,65 ( $C^5$ ), 112,47 ( $C^3$ ), 56,06 ( $C^{12}$ ), 52,98 ( $C^8$ ), 20,80 ( $C^1$ ), 14,77 ( $C^9$ ). O produto não está reportado na literatura.



**Figura A8.** Espectro de massas de 2-metoxi-4-(1-oxopropan-2-il)fenil acetato **27** (IE, 70 eV)

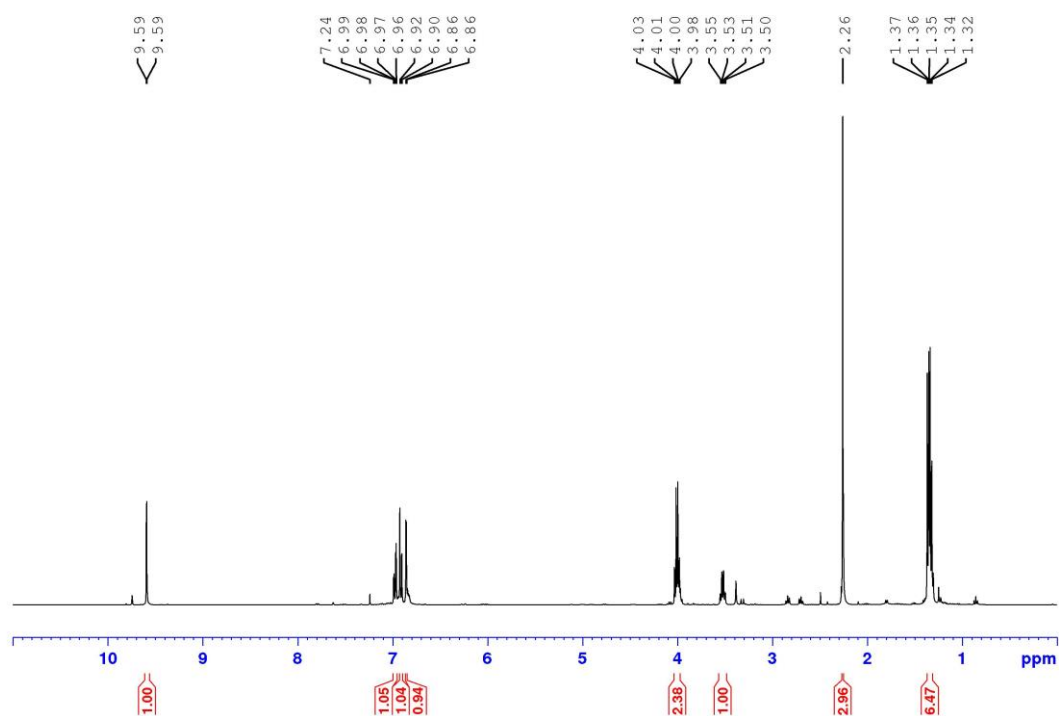


Figura A9.  $^1\text{H}$ -RMN de 2-metoxi-4-(1-oxopropan-2-il)fenil acetato 27 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

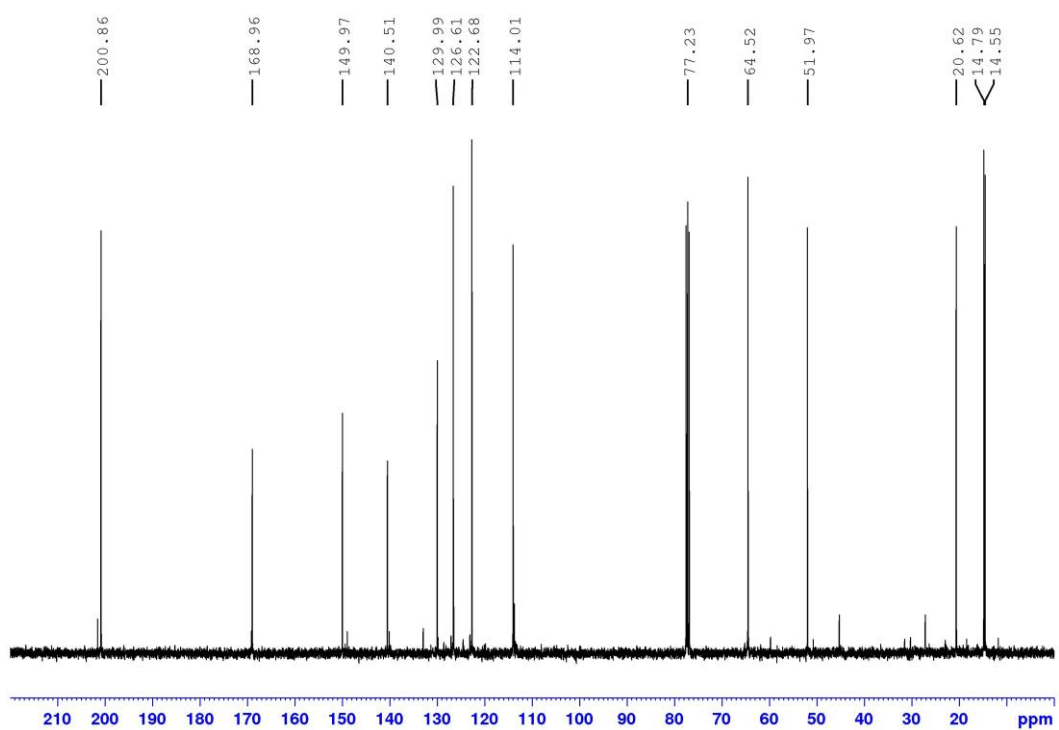
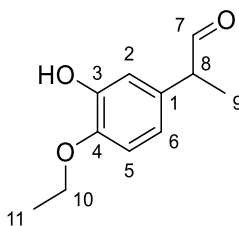


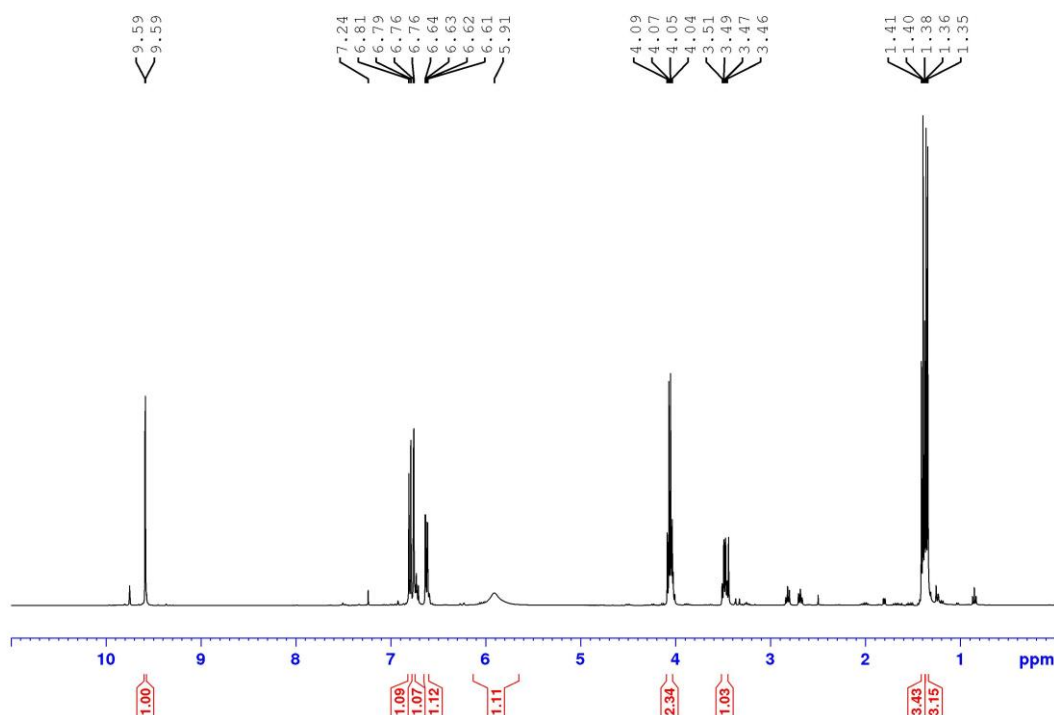
Figura A10.  $^{13}\text{C}$ -RMN de 2-metoxi-4-(1-oxopropan-2-il)fenil acetato 27 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- Produto **25**: 2-(4-etoxi-3-hidroxifenil)propanal (M  $C_{11}H_{14}O_3 = 194,24$  g/mol)



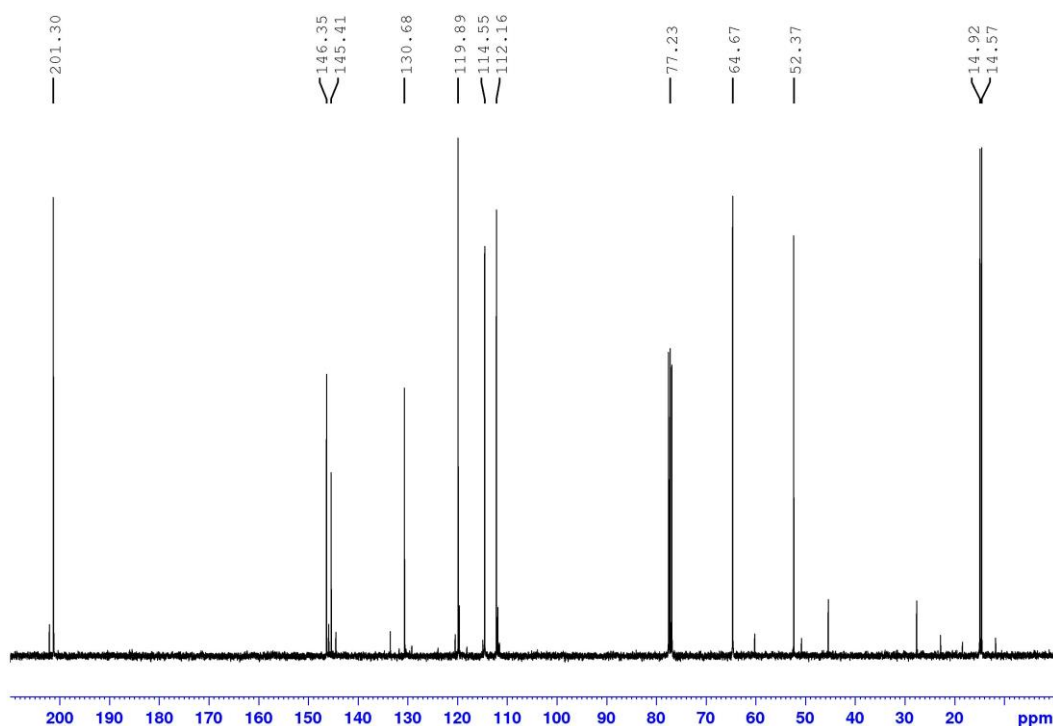
**$^1H$ -RMN**(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 9,59 (d,  $J = 1,45$  Hz, 1H,  $C^7H$ ), 6,80 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H,  $C^5H$ ), 6,76 (d,  $J = 2,1$ , 1H,  $C^2H$ ), 6,63 (dd,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 8,2$ , 1H,  $C^6H$ ), 5,91 (br s, 1H, OH), 4,06 (q,  $J = 7,0$ , 2H,  $C^{10}H_2$ ), 3,48 (br q,  $J = 7,0$ , 1H,  $C^8H$ ), 1,40 (t,  $J = 7,0$ , 3H,  $C^{11}H_3$ ), 1,35 (d,  $J = 7,0$ , 3H,  $C^9H_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 201,30 ( $C^7$ ), 146,35 ( $C^3$ ), 145,41 ( $C^4$ ), 130,68 ( $C^1$ ), 119,89 ( $C^6$ ), 114,55 ( $C^2$ ), 112,16 ( $C^5$ ), 64,67 ( $C^{10}$ ), 52,37 ( $C^8$ ), 14,92 ( $C^{11}$ ), 14,57 ( $C^9$ ).



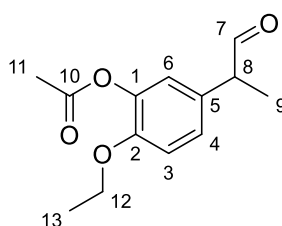
**Figura A11.**  $^1H$ -RMN de 2-(4-etoxi-3-hidroxifenil)propanal **25** (400 MHz,  $CDCl_3$ )





**Figura A12.**  $^{13}\text{C}$ -RMN de 2-(4-etoxi-3-hidroxifenil)propanal **25** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- Produto **27**: 2-etoxi-5-(1-oxopropan-2-il)fenil acetato (M  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$  = 236,27 g/mol)



$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9,59 (d,  $J = 1,37$  Hz, 1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 6,98 (dd,  $J = 2,1$ ,  $J = 8,4$  Hz, 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 6,91 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 6,86 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 4,00 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H,  $\text{C}^{12}\text{H}_2$ ), 3,52 (br q,  $J = 7,1$  Hz, 1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 2,26 (s, 3H,  $\text{C}^{11}\text{H}_3$ ), 1,36 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{C}^9\text{H}_3$ ), 1,34 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H,  $\text{C}^{13}\text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 200,87 ( $\text{C}^7$ ), 168,96 ( $\text{C}^{10}$ ), 149,97 ( $\text{C}^2$ ), 140,51 ( $\text{C}^1$ ), 129,99 ( $\text{C}^5$ ), 126,61 ( $\text{C}^4$ ), 122,68 ( $\text{C}^6$ ), 114,01 ( $\text{C}^3$ ), 64,52 ( $\text{C}^{12}$ ), 51,97 ( $\text{C}^8$ ), 20,63 ( $\text{C}^{11}$ ), 14,79 ( $\text{C}^9$ ), 14,55 ( $\text{C}^{13}$ ). O produto não está reportado na literatura.

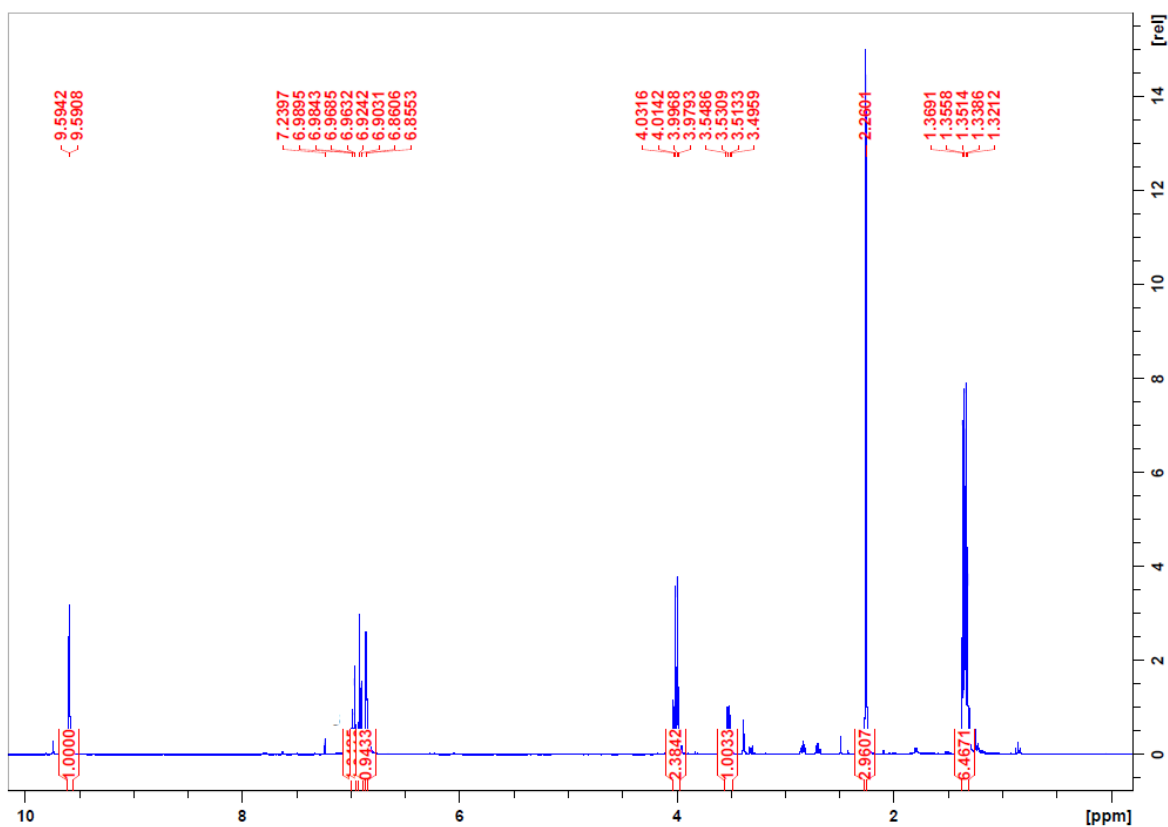


Figura A13.  $^1\text{H}$ -RMN 2-etoxi-5-(1-oxopropan-2-il)fenil acetato **27** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

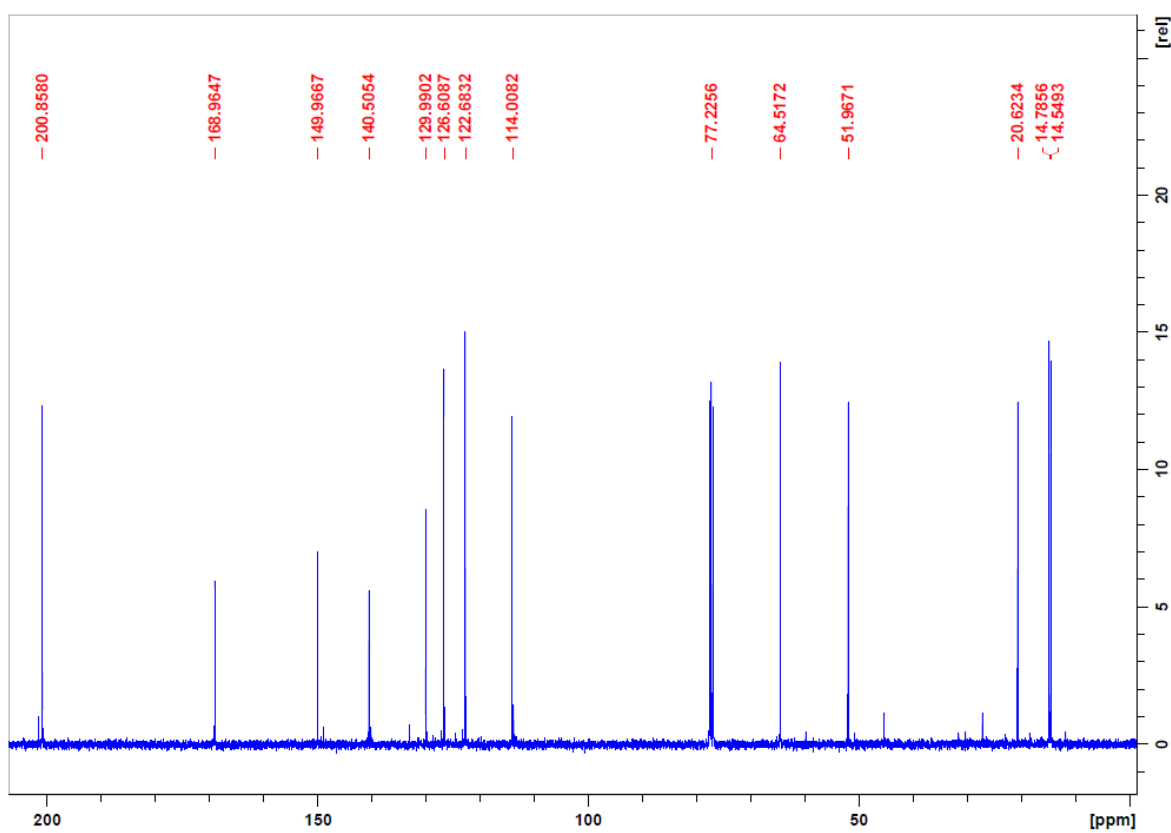
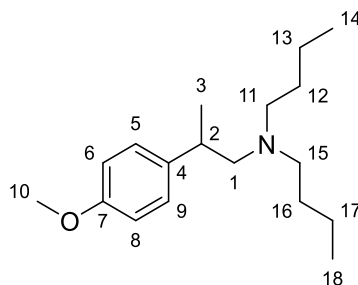


Figura A14.  $^{13}\text{C}$ -RMN 2-etoxi-5-(1-oxopropan-2-il)fenil acetato **27** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

### 3. CARACTERIZAÇÃO PRODUTOS DE ETENÓLISE HAM DE 1-PROPENILBENZENOS ([CAPÍTULO 7](#))

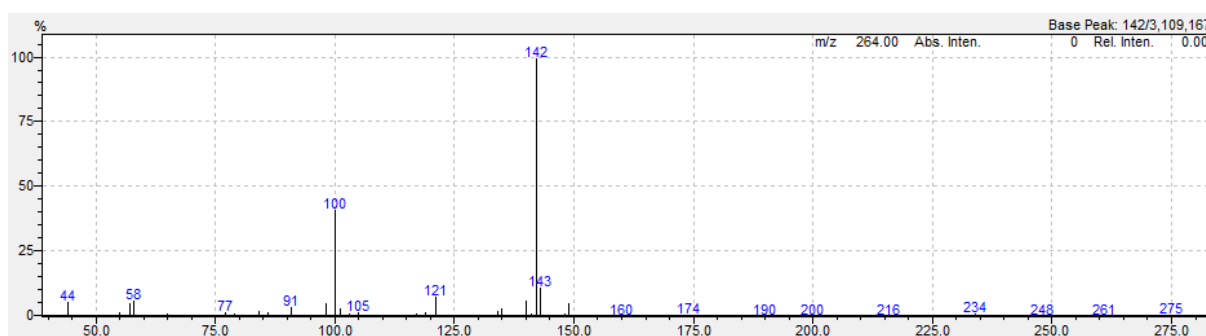
- Produto **29**: Dibutil[2-(4-metoxifenil)propil]amina (M  $C_{18}H_{31}NO = 277,45$  g/mol)



**EM** (IE, 70 eV) { $m/z$  (intensidade relativa)}: 277 (0,05)  $[M]^+$ ; 149 (5); 143 (11); 142 (100); 140 (6); 121 (7); 100 (41), 98 (5); 58 (6), 57 (5), 44 (5).

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm: 7,11 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $C^5H C^9H$ ), 6,83 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $C^6H C^8H$ ), 3,77 (s, 3H,  $C^{10}H_3$ ), 2,87 – 2,75 (m, 1H,  $C^2H$ ), 2,57 – 2,26 (m, 6H,  $C^1H_2 C^{11}H_2 C^{16}H_2$ ), 1,44 – 1,15 (m, 11H,  $C^3H_3 C^{12}H_2 C^{13}H_2 C^{16}H_2 C^{17}H_2$ ), 0,87 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6H,  $C^{14}H_3 C^{18}H_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 157,99 ( $C^7$ ), 138,99 ( $C^4$ ), 128,26 ( $C^5 C^9$ ), 113,83 ( $C^6 C^8$ ), 62,92 ( $C^1$ ), 55,43 ( $C^{10}$ ), 54,55 ( $C^{11} C^{15}$ ), 37,87 ( $C^2$ ), 29,45 ( $C^{12} C^{16}$ ), 20,84 ( $C^{13} C^{17}$ ), 20,25 ( $C^3$ ), 14,32 ( $C^{14} C^{18}$ ).



**Figura A15.** Espectro de massas de Dibutil-[2-(4-metoxifenil)propil]amina **29** (IE, 70 eV)

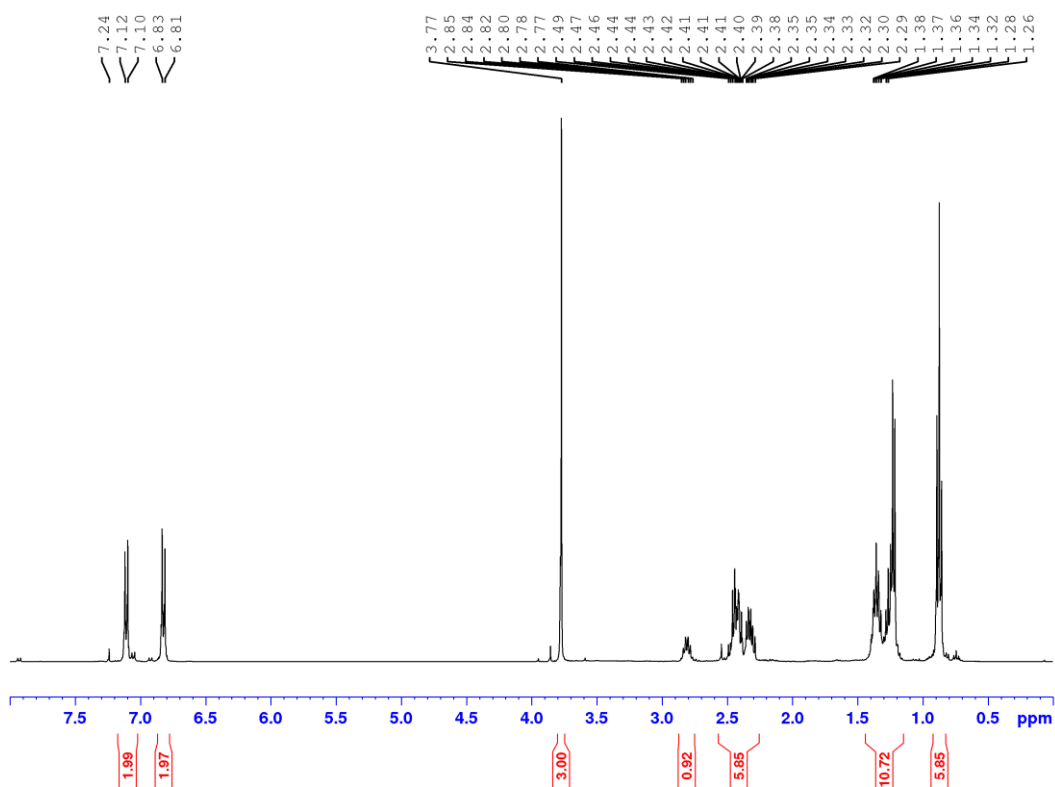


Figura A16.  $^1\text{H}$ -RMN de Dibutil-[2-(4-metoxifenil)propil]amina **29** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

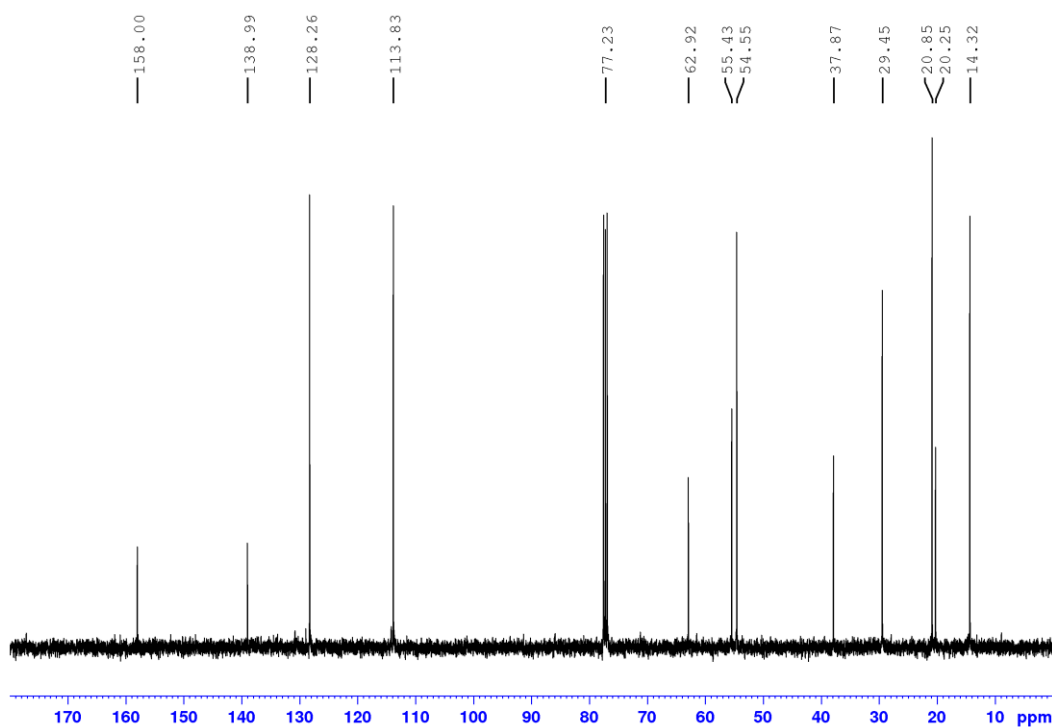
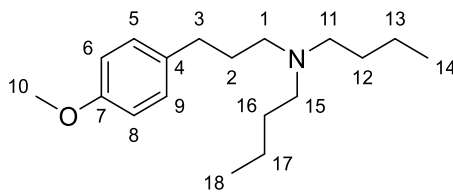


Figura A17.  $^{13}\text{C}$ -RMN de Dibutil-[2-(4-metoxifenil)propil]amina **29** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

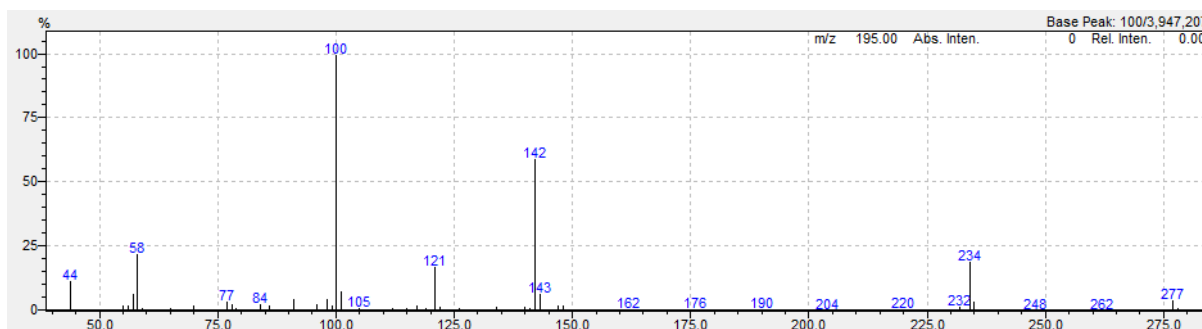
- Produto **30**: Dibutil[3-(4-metoxifenil)propil]amina (M  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}$  = 277,45 g/mol)



**EM** (IE, 70 eV) { $m/z$  (intensidade relativa)}: 277 (4)  $[M]^+$ ; 235 (4); 234 (21); 143 (7); 142 (63), 121 (17); 101 (7); 100 (100); 58 (20); 57 (6), 44 (10).

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 7,02 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $\text{C}^5\text{H C}^9\text{H}$ ), 6,75 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $\text{C}^6\text{H C}^8\text{H}$ ), 3,68 (s, 3H,  $\text{C}^{10}\text{H}_3$ ), 2,53 – 2,35 (m, 8H,  $\text{C}^1\text{H}_2 \text{C}^3\text{H}_2 \text{C}^{11}\text{H}_2 \text{C}^{15}\text{H}_2$ ), 1,75 – 1,63 (m, 2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 1,41 – 1,29 (m, 4H,  $\text{C}^{12}\text{H}_2 \text{C}^{16}\text{H}_2$ ), 1,29 – 1,17 (m, 4H,  $\text{C}^{13}\text{H}_2 \text{C}^{17}\text{H}_2$ ), 0,85 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6H,  $\text{C}^{14}\text{H}_3 \text{C}^{18}\text{H}_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 159,57 ( $\text{C}^7$ ), 135,24 ( $\text{C}^4$ ), 130,45 ( $\text{C}^5 \text{C}^9$ ), 114,96 ( $\text{C}^6 \text{C}^8$ ), 55,79 ( $\text{C}^{10}$ ), 54,91 ( $\text{C}^{11} \text{C}^{15}$ ), 54,25 ( $\text{C}^1$ ), 33,84 ( $\text{C}^3$ ), 29,46 ( $\text{C}^{12} \text{C}^{16}$ ), 29,06 ( $\text{C}^2$ ), 21,90 ( $\text{C}^{13} \text{C}^{17}$ ), 14,49 ( $\text{C}^{14} \text{C}^{18}$ ).



**Figura A18.** Espectro de massas de Dibutil[3-(4-metoxifenil)propil]amina 30 (IE, 70 eV)

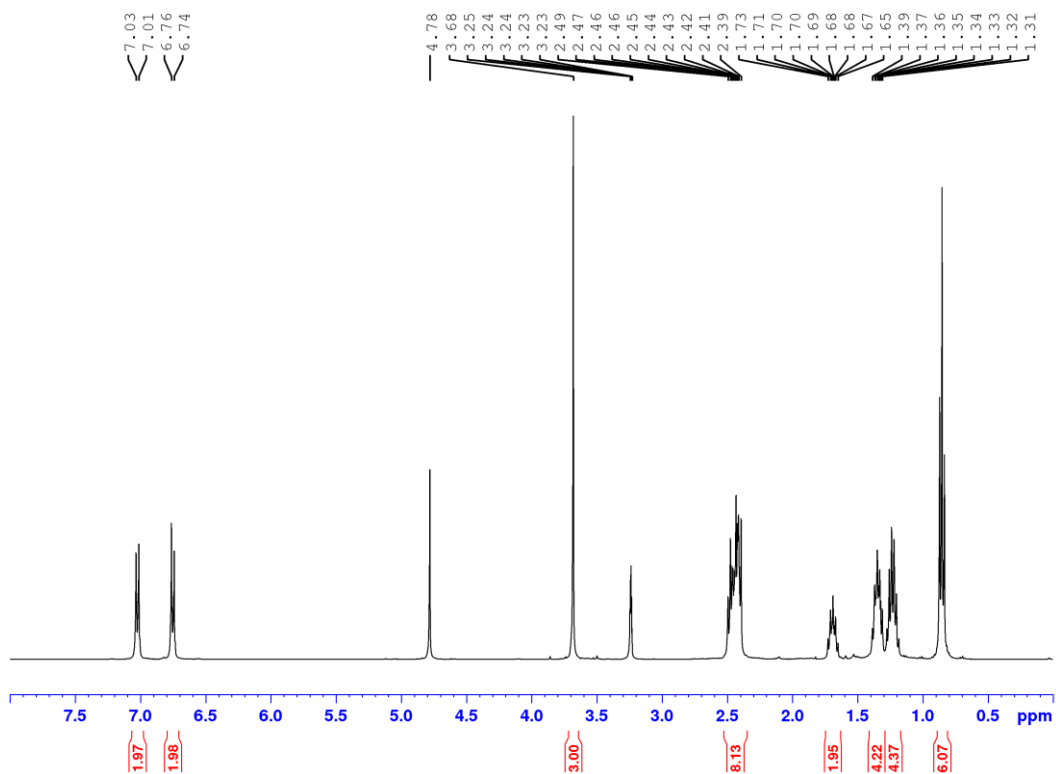


Figura A89.  $^1\text{H}$ -RMN de Dibutil[3-(4-metoxifenil)propil]amina **30** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

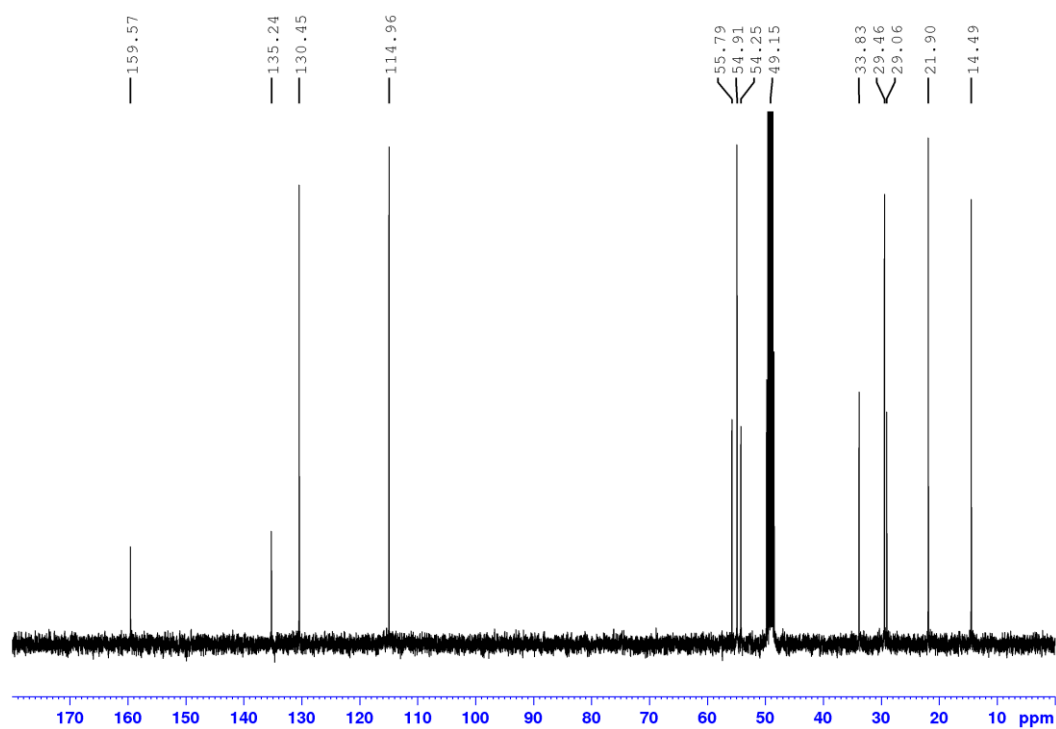
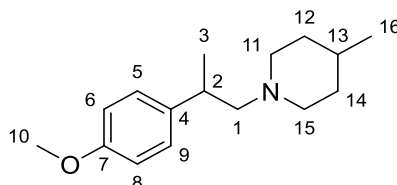


Figura A20.  $^{13}\text{C}$ -RMN de Dibutil[3-(4-metoxifenil)propil]amina **30** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

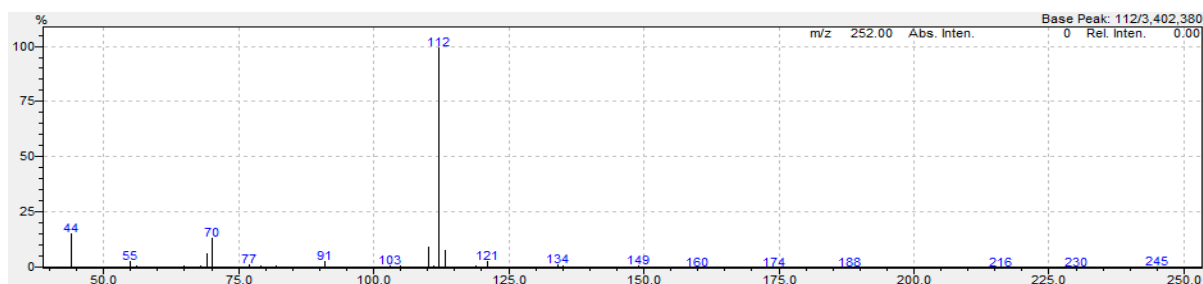
- Produto **31**: 1-[2-(4-metoxifenil)propil]-4-metilpiperidina (M  $C_{16}H_{25}NO = 263,38$  g/mol)



**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa) $\}$ : 247 (0,05)  $[M]^+$ , 134 (1); 121 (3); 113 (8); 112 (100); 110 (9); 91 (3); 77 (2); 70 (14); 69 (7); 55 (3); 44 (15).

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,11 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $C^5H C^9H$ ), 6,82 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $C^6H C^8H$ ), 3,77 (s, 3H,  $C^{10}H_3$ ), 3,04 – 2,70 (m, 3H,  $C^2HC^{11}HH C^{15}HH$ ), 2,49 – 2,30 (m, 2H,  $C^1H_2$ ), 2,07 – 1,90 (m, 1H,  $C^{11}HH$ ), 1,90 – 1,75 (m, 1H,  $C^{15}HH$ ), 1,65 – 1,48 (m, 2H,  $C^{12}HH C^{14}HH$ ), 1,34 – 1,18 (m, 6H,  $C^3H_3 C^{12}HHC^{13}HC^{14}HH$ ), 0,88 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H,  $C^{16}H_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 158,02 ( $C^7$ ), 138,89 ( $C^4$ ), 128,22 ( $C^5 C^9$ ), 113,89 ( $C^6 C^8$ ), 67,02 ( $C^1$ ), 55,50 ( $C^{11}$ ), 55,42 ( $C^3$ ), 53,63 ( $C^{15}$ ), 36,85 ( $C^2$ ), 34,53 – 34,45 ( $C^{12} - C^{14}$ ), 31,04 ( $C^{13}$ ), 22,10 ( $C^{16}$ ), 20,50 ( $C^3$ ).



**Figura A21.** Espectro de massas de 1-[2-(4-metoxifenil)propil]-4-metilpiperidina 31 (IE, 70 eV)

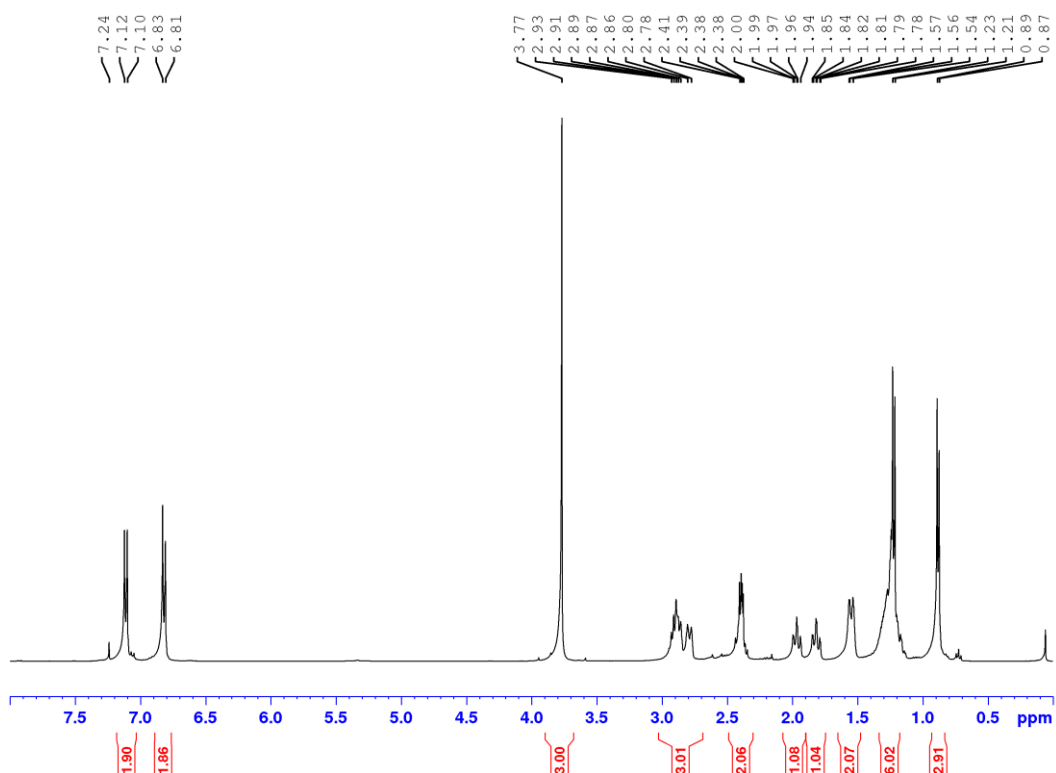


Figura A 22.  $^1\text{H}$ -RMN de 1-[2-(4-metoxifenil)propil]-4-metilpiperidina 31 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

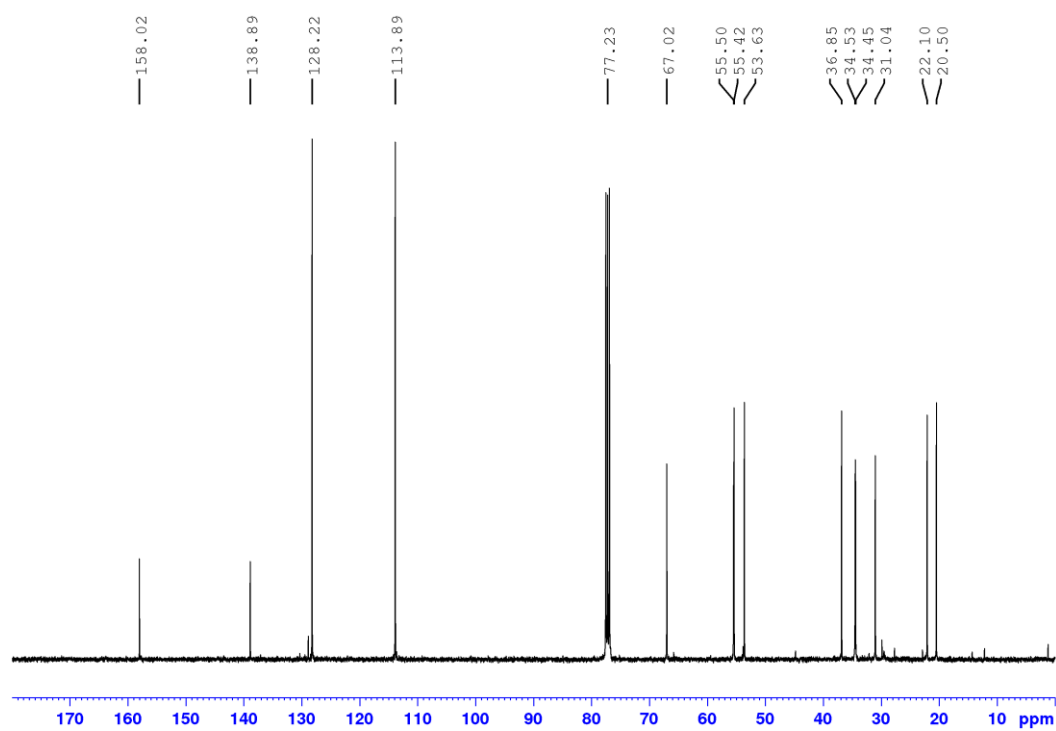
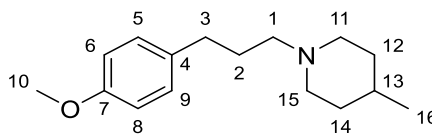


Figura A23.  $^{13}\text{C}$ -RMN de 1-[2-(4-metoxifenil)propil]-4-metilpiperidina 31 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



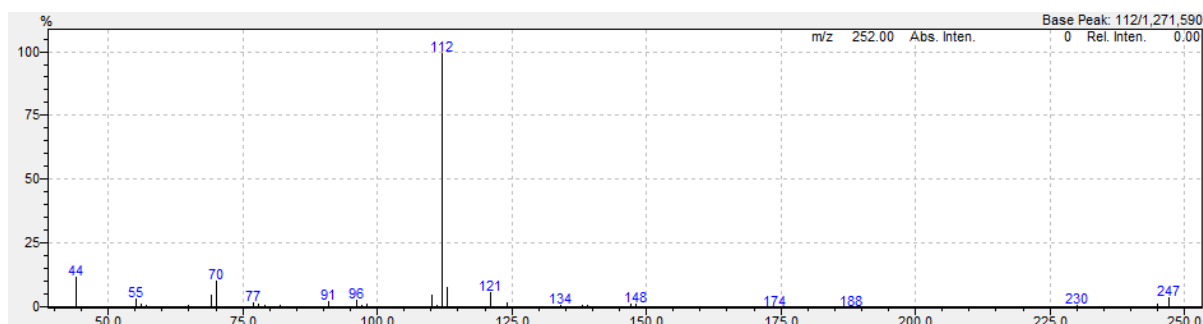
- Produto **32**: 1-[3-(4-metoxifenil)propil]-4-metilpiperidina (M  $C_{16}H_{25}NO = 263,38$  g/mol)



**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa)}: 247 (5)  $[M]^+$ , 121 (6), 113 (8), 112 (100), 110 (5), 96 (3), 91 (2), 70 (10), 69 (5), 55 (3), 44 (11).

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,07 (d,  $J = 8,5$ , 2H,  $C^5H C^9H$ ), 6,80 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H,  $C^6H C^8H$ ), 3,76 (s, 3H,  $C^{10}H_3$ ), 2,86 (brd,  $J = 11,6$  Hz, 2H,  $C^{11}HHC^{15}HH$ ), 2,54 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H,  $C^3H_2$ ), 2,34 – 2,27 (m, 2H,  $C^1H_2$ ), 1,91 – 1,82 (m, 2H,  $C^{11}HH C^{15}HH$ ), 1,82 – 1,73 (m, 2H,  $C^2H_2$ ), 1,59 (brd,  $J = 13,6$ , 2H,  $C^{12}HH C^{14}HH$ ), 1,32 – 1,19 (m, 3H,  $C^{12}HHC^{13}HC^{14}HH$ ), 1,25 (d,  $J = 6,35$  Hz, 3H,  $C^{16}H_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 157,91 ( $C^7$ ), 134,58 ( $C^4$ ), 129,45 ( $C^5 C^9$ ), 113,92 ( $C^6 C^8$ ), 58,74 ( $C^1$ ), 55,47 ( $C^{10}$ ), 54,25 ( $C^{11} C^{15}$ ), 34,54 ( $C^{12} C^{14}$ ), 33,21 ( $C^3$ ), 31,06 ( $C^{13}$ ), 29,19 ( $C^2$ ), 22,11 ( $C^{16}$ ).



**Figura A24.** Espectro de massas 1-[3-(4-metoxifenil)propil]-4-metilpiperidina 32 (IE, 70 eV)

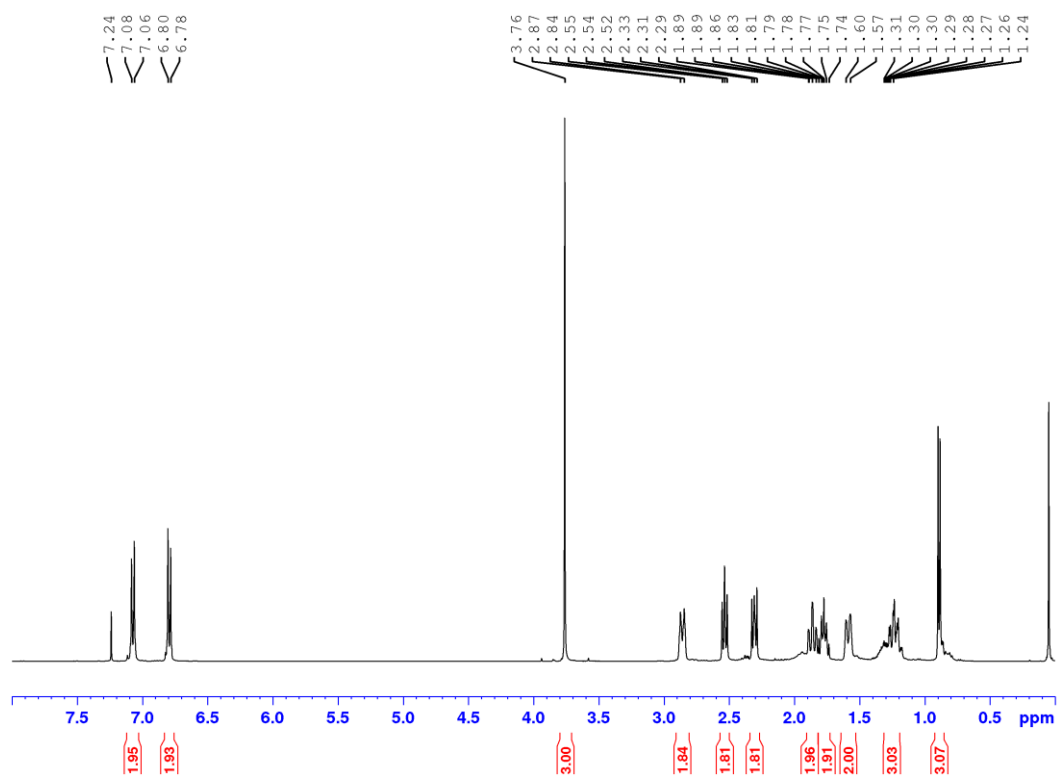


Figura A25.  $^1\text{H}$ -RMN de 1-[3-(4-metoxifenil)propil]-4-metilpiperidina **32** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

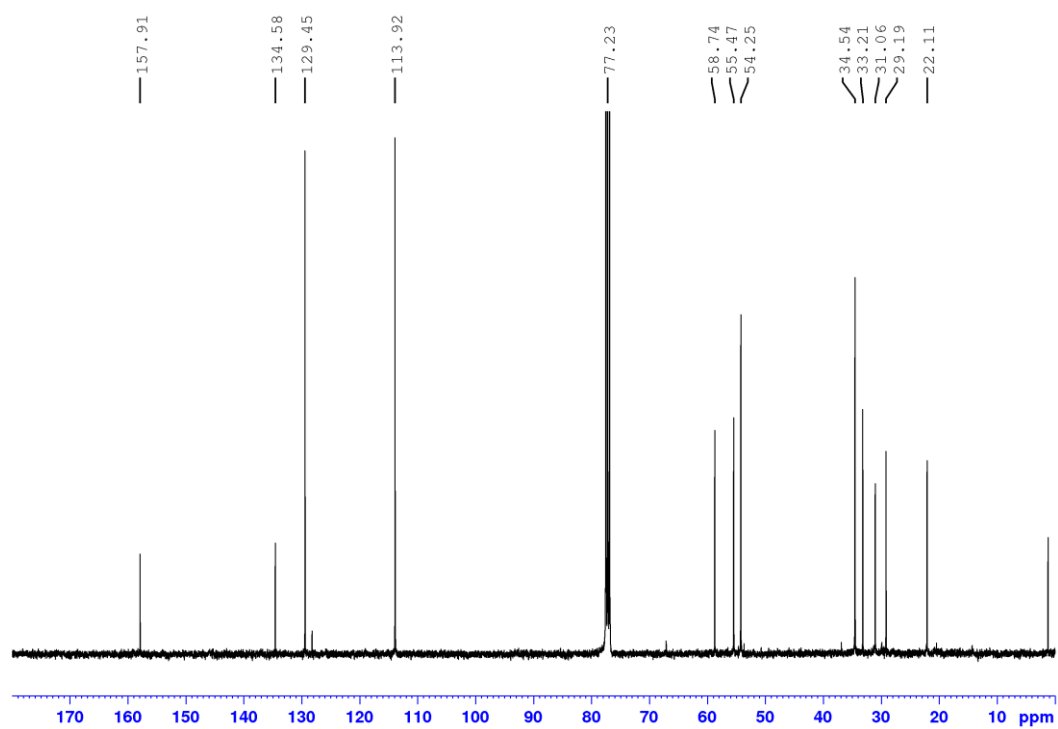
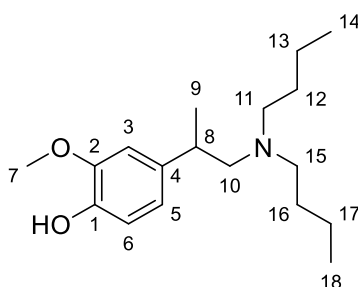


Figura A26.  $^{13}\text{C}$ -RMN de 1-[3-(4-metoxifenil)propil]-4-metilpiperidina **32** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

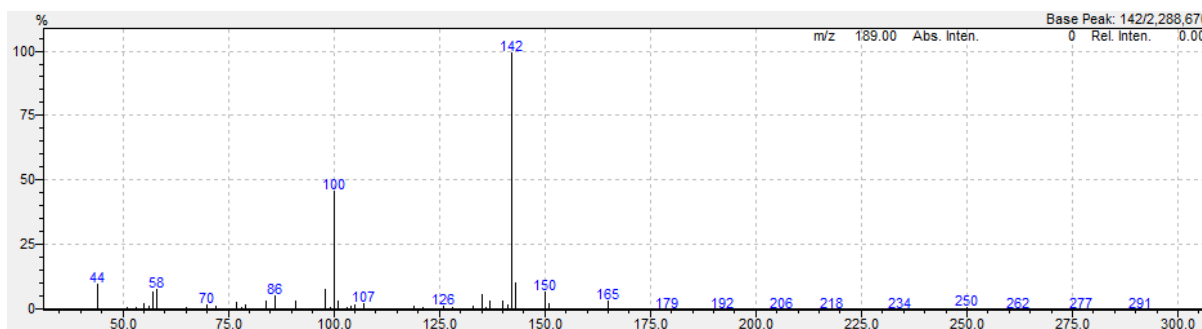
- Produto **35**: 4-[1-(dibutilamino)propan-2-il]-2-metoxifenol (M  $C_{18}H_{31}NO_2 = 293,45$  g/mol)



**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa) $\}$ : 292 (0,2)  $[M-H]^+$ , 150 (8), 143 (11), 142 (100), 135 (7), 100 (48); 98 (9), 86 (6), 58 (9), 57 (8), 44 (12).

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 6,82 (d,  $J = 7,9$ , 1H,  $C^6H$ ), 6,72 – 6,66 (m, 2H,  $C^3H$   $C^5H$ ), 5,27 (br s, 1H, OH), 3,87 (s, 3H,  $C^7H_3$ ), 2,86 – 2,72 (m, 1H,  $C^8H$ ), 2,54 – 2,26 (m, 6H,  $C^{10}H_2C^{11}H_2C^{15}H_2$ ), 1,42 – 1,18 (m, 11H,  $C^9H_3C^{12}H_2C^{13}H_2C^{16}H_2C^{17}H_2$ ), 0,88 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6H,  $C^{14}H_3C^{18}H_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 146,49 ( $C^2$ ), 143,94 ( $C^1$ ), 138,87 ( $C^4$ ), 119,82 ( $C^5$ ), 114,37 ( $C^6$ ), 110,16 ( $C^3$ ), 62,95 ( $C^{10}$ ), 56,00 ( $C^7$ ), 54,51 ( $C^{11}$   $C^{15}$ ), 38,42 ( $C^8$ ), 29,44 ( $C^{12}$   $C^{16}$ ), 20,83 ( $C^{13}$   $C^{17}$ ), 20,39 ( $C^9$ ), 14,28 ( $C^{14}$   $C^{18}$ ).



**Figura A27.** Espectro de massas 4-[1-(dibutilamino)propan-2-il]-2-metoxifenol 35 (IE, 70 eV)

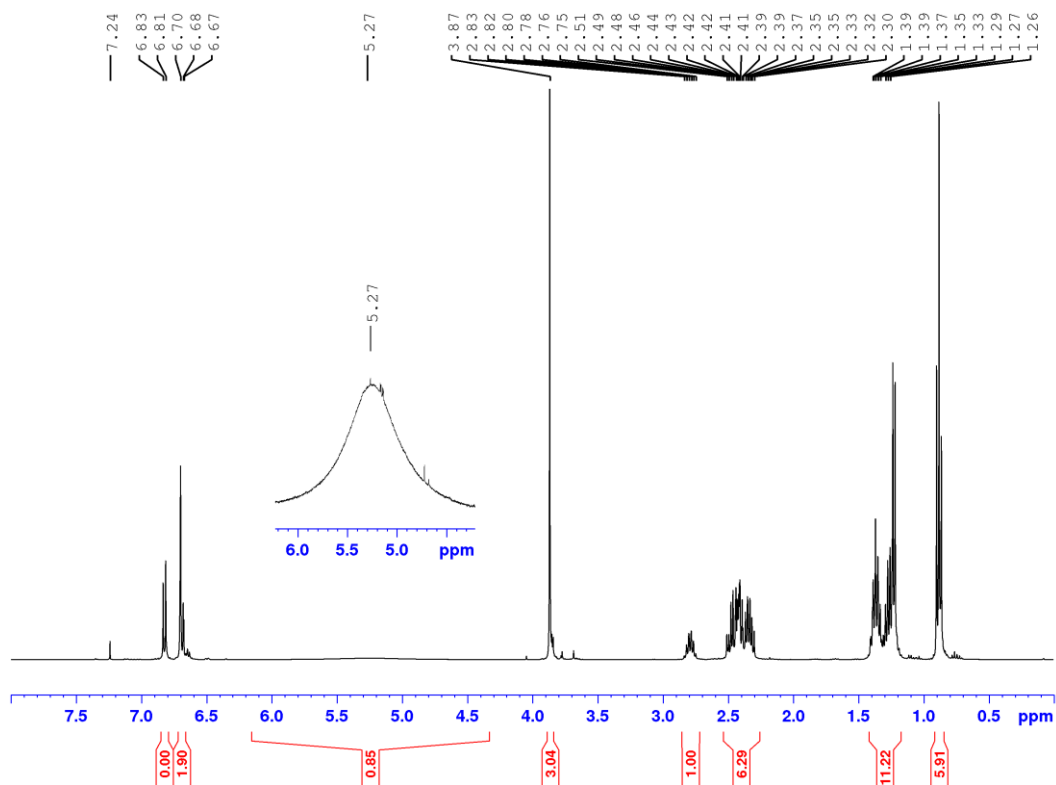


Figura A28.  $^1\text{H}$ -RMN de 4-[1-(dibutilamino)propan-2-il]-2-metoxifenol **35** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

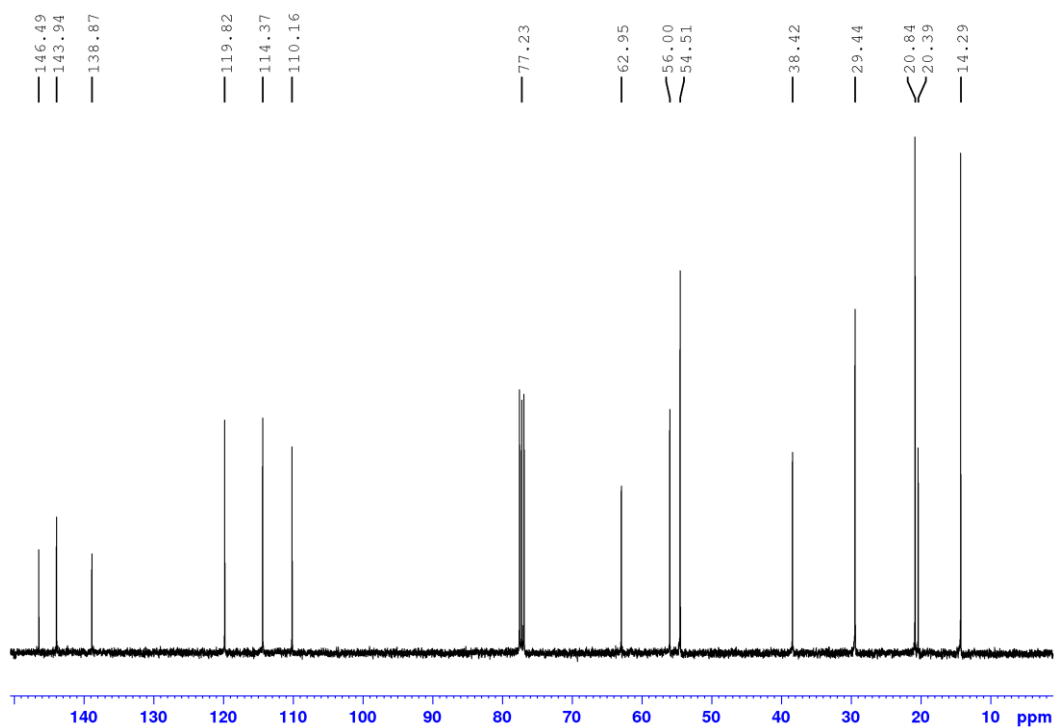
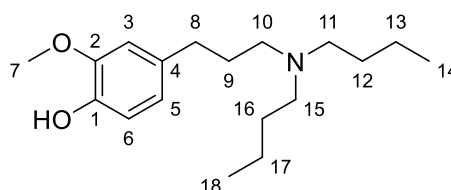


Figura A29.  $^{13}\text{C}$ -RMN de 4-[1-(dibutilamino)propan-2-il]-2-metoxifenol **35** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

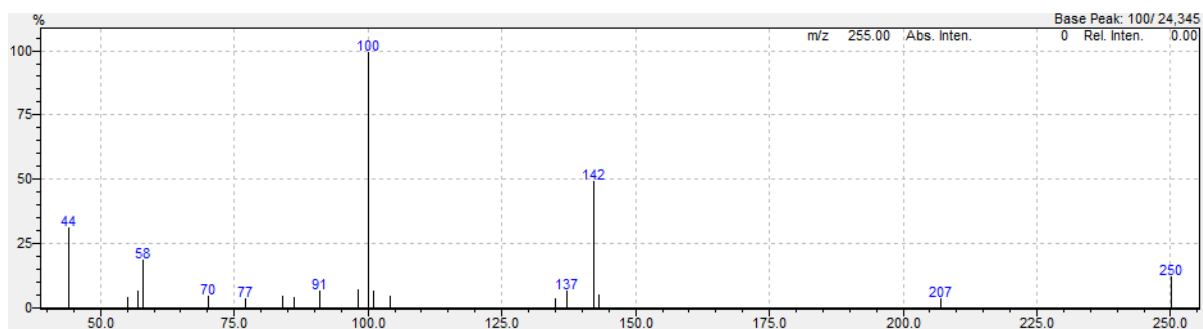
- Produto **36**: 4-[3-(dibutilamino)propil]-2-metoxifenol (M  $C_{18}H_{31}NO_2 = 293,45$  g/mol)



**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa)}: 293 (4)  $[M]^+$ , 250 (17); 143 (6), 142 (57), 137 (7); 104 (6); 101 (7); 100 (100); 98 (5); 58 (14); 44 (7).

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 6,79 (d,  $J = 8,0$ , 1H,  $C^6H$ ), 6,67 (d,  $J = 1,8$ , 1H,  $C^3H$ ), 6,64 (dd,  $J = 1,8$ ,  $J = 8,0$ , 1H,  $C^5H$ ), 4,94 (br s, 1H, OH), 3,84 (s, 3H,  $C^7H_3$ ), 2,60 – 2,35 (m, 8H,  $C^8H_2C^{10}H_2C^{11}H_2C^{15}H_2$ ), 1,84 – 1,69 (m, 2H,  $C^9H_2$ ), 1,48 – 1,35 (m, 4H,  $C^{12}H_2C^{16}H_2$ ), 1,32 – 1,23 (m, 4H,  $C^{13}H_2C^{17}H_2$ ), 0,88 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6H,  $C^{14}H_3C^{18}H_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 146,69 ( $C^2$ ), 143,97 ( $C^1$ ), 134,15 ( $C^4$ ), 121,05 ( $C^5$ ), 114,47 ( $C^6$ ), 111,20 ( $C^3$ ), 56,05 ( $C^7$ ), 53,79 ( $C^{11}C^{15}$ ), 53,52 ( $C^{10}$ ), 33,54 ( $C^8$ ), 28,72 ( $C^9C^{16}$ ), 20,90 ( $C^{13}C^{17}$ ), 14,22 ( $C^{14}C^{18}$ ).



**Figura A30.** Espectro de massas 4-[3-(dibutilamino)propil]-2-metoxifenol **36** (IE, 70 eV)

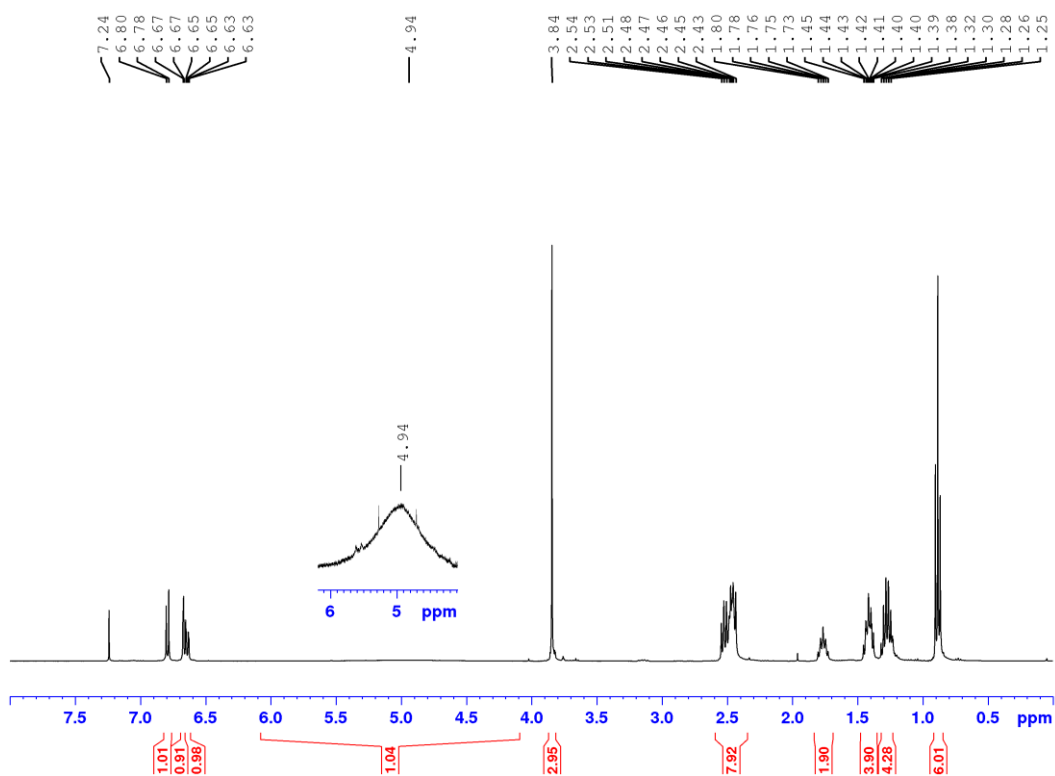


Figura A31.  $^1\text{H}$ -RMN de 4-[3-(dibutilamino)propil]-2-metoxifenol **36** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

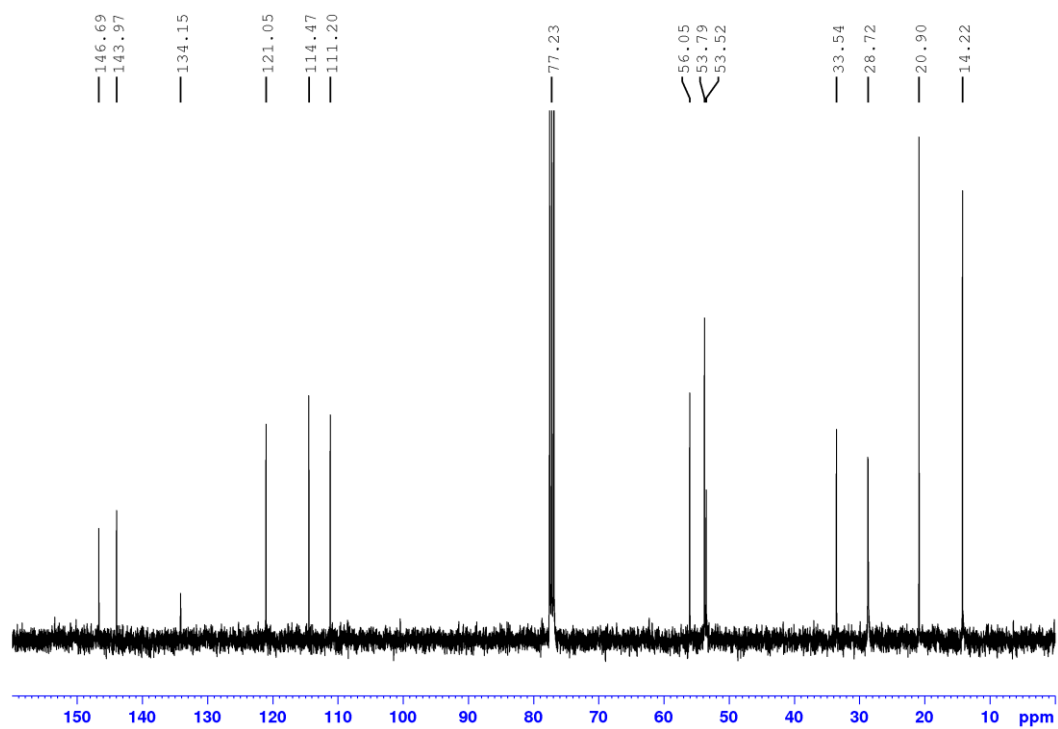
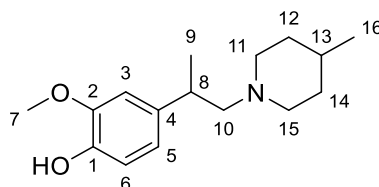


Figura A32.  $^{13}\text{C}$ -RMN de 4-[3-(dibutilamino)propil]-2-metoxifenol **36** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

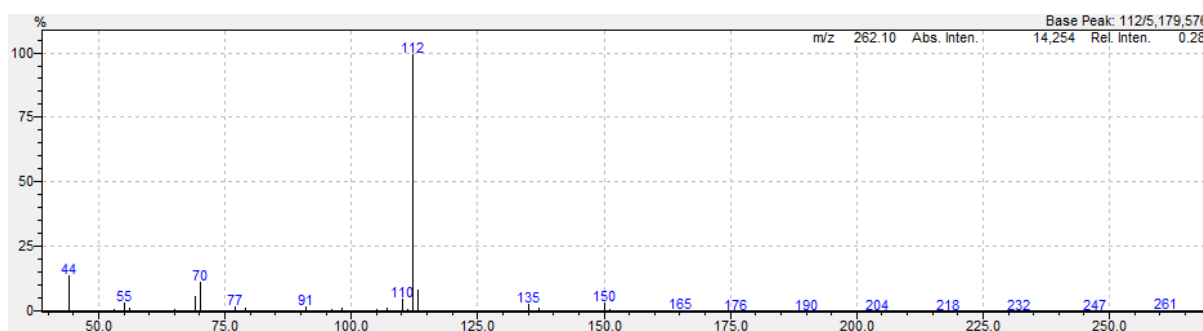
- Produto **37**: 2-metoxi-4-[1-(4-metilpiperidina1-il)propan-2-il]fenol (M  $C_{16}H_{25}NO_2$  = 263,38 g/mol)



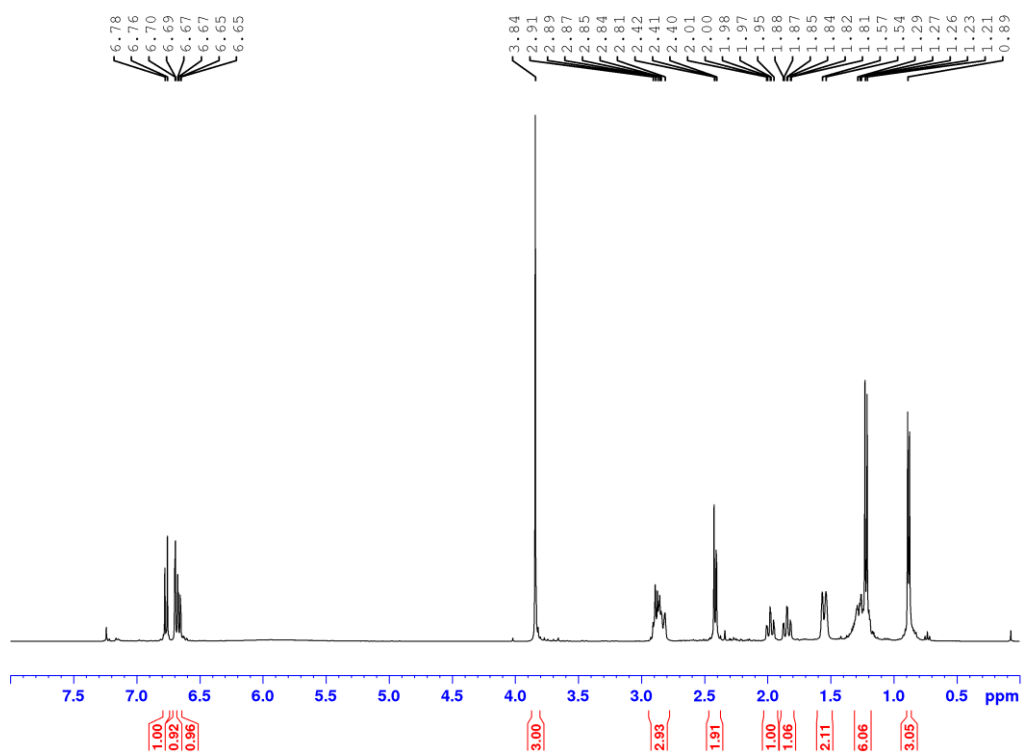
**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa) $\}$ : 263 (0,05)  $[M]^+$ , 150 (3), 135 (3), 113 (9), 112 (100), 110 (5), 91 (2), 70 (11), 69 (6), 55 (3), 44 (14).

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 6,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H,  $C^6H$ ), 6,70 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H,  $C^3H$ ), 6,66 (dd,  $J = 1,8$  Hz,  $J = 8,0$  Hz, 1H,  $C^5H$ ), 3,84 (s, 3H,  $C^7H_3$ ), 2,94 – 2,78 (m, 3H,  $C^8HC^{11}HH C^{15}HH$ ), 2,47 – 2,38 (m, 2H,  $C^{10}H_2$ ), 2,03 – 1,92 (m, 1H,  $C^{11}HH$ ), 1,90 – 1,79 (m, 1H,  $C^{15}HH$ ), 1,55 (br d,  $J = 8,0$  Hz, 2H,  $C^{12}HH C^{14}HH$ ), 1,31 – 1,18 (m, 6H,  $C^9H_3 C^{12}HHC^{13}HC^{14}HH$ ), 0,88 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H,  $C^{16}H_3$ ).

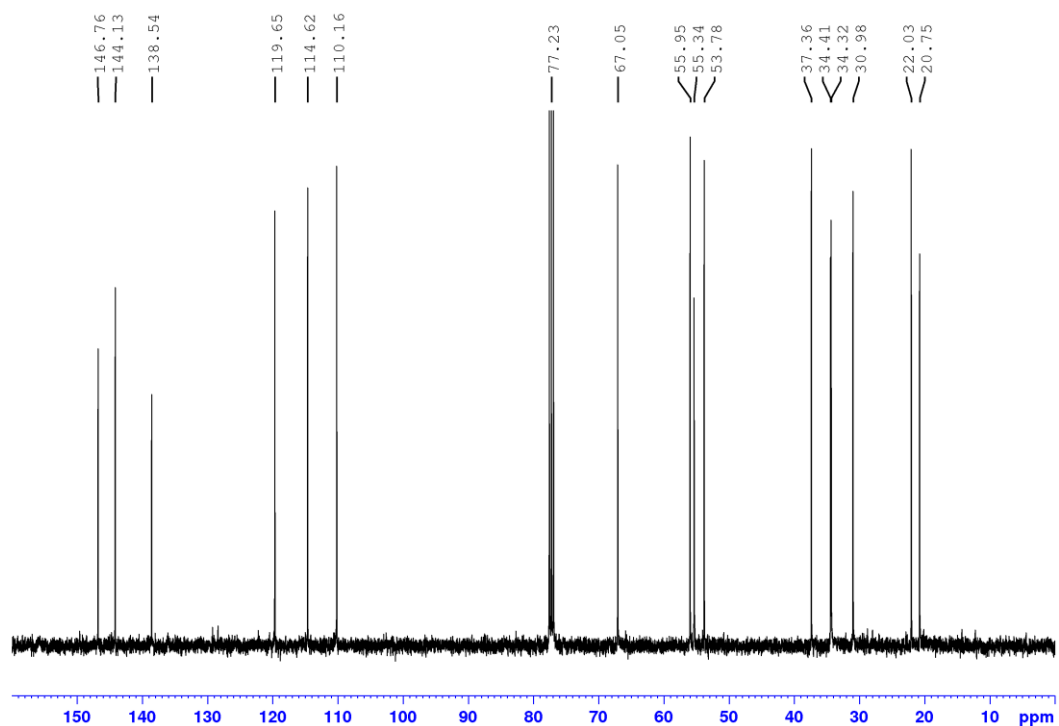
**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 146,76 ( $C^2$ ), 144,13 ( $C^1$ ), 138,54 ( $C^4$ ), 119,66 ( $C^5$ ), 114,62 ( $C^6$ ), 110,16 ( $C^3$ ), 67,05 ( $C^{10}$ ), 55,95 ( $C^7$ ), 55,34 ( $C^{11}$ ), 53,78 ( $C^{15}$ ), 37,36 ( $C^8$ ), 34,41 – 34,32 ( $C^{12} - C^{14}$ ), 30,98 ( $C^{13}$ ), 22,03 ( $C^{16}$ ), 20,75 ( $C^9$ ).



**Figura A33.** Espectro de massas 2-metoxi-4-[1-(4-metilpiperidina1-il)propan-2-il]fenol 37 (IE, 70 eV)



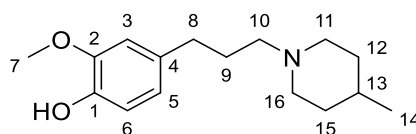
**Figura A34.**  $^1\text{H}$ -RMN de 2-metoxi-4-[1-(4-metilpiperidina-1-il)propan-2-il]fenol **37** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figura A35.**  $^{13}\text{C}$ -RMN de 2-metoxi-4-[1-(4-metilpiperidina-1-il)propan-2-il]fenol **37** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



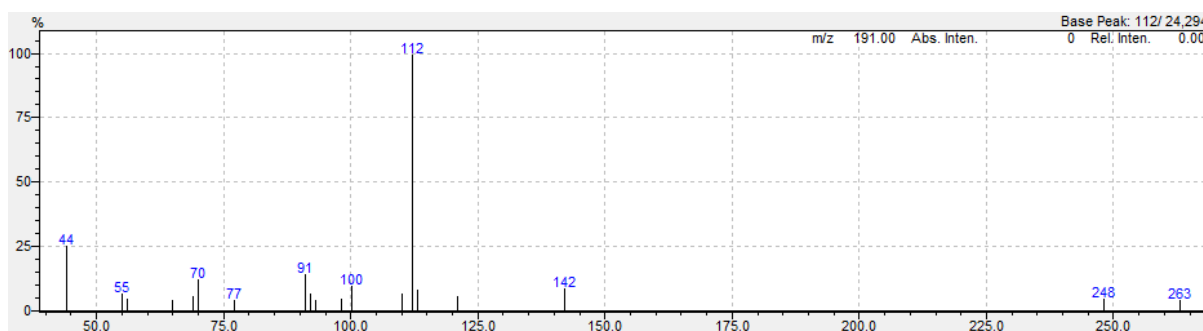
- Produto **38**: 2-metoxi-4-[3-(4-metilpiperidin-1-il)propil]fenol (M  $C_{16}H_{25}NO_2 = 263,38$  g/mol)



**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa)}: 263 (5)  $[M]^+$ , 248 (5), 142 (9); 113 (9), 112 (100), 100 (10), 98 (5), 91 (15), 77 (5), 70 (13), 55 (7), 44 (26).

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: : 6,78 (d,  $J = 8,0$ , 1H,  $C^6H$ ), 6,67 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H,  $C^3H$ ), 6,63 (dd,  $J = 1,8$  Hz,  $J = 8,0$  Hz, 1H,  $C^5H$ ), 3,84 (s, 3H,  $C^7H_3$ ), 2,92 (brd,  $J = 11,3$  Hz, 2H,  $C^{11}HH C^{16}HH$ ), 2,53 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $C^8H_2$ ), 2,42 – 2,31 (m, 2H,  $C^{10}H_2$ ), 2,00 – 1,89 (m, 2H,  $C^{11}HHC^{16}HH$ ), 1,88 – 1,77 (m, 2H,  $C^9H_2$ ), 1,65 – 1,57 (m, 2H,  $C^{12}HHC^{15}HH$ ), 1,39 – 1,26 (m, 3H,  $C^{12}HHC^{13}HC^{15}HH$ ), 0,90 (d,  $J = 5,9$  Hz, 3H,  $C^{14}H_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 146,67 ( $C^2$ ), 143,98 ( $C^1$ ), 134,05 ( $C^4$ ), 121,10 ( $C^5$ ), 114,43 ( $C^6$ ), 111,21 ( $C^3$ ), 58,47 ( $C^{10}$ ), 56,07 ( $C^7$ ), 54,11 ( $C^{11} C^{16}$ ), 34,11 ( $C^{12} C^{15}$ ), 33,66 ( $C^8$ ), 30,88 ( $C^{13}$ ), 28,82 ( $C^9$ ), 21,97 ( $C^{14}$ ).



**Figura A36.** Espectro de massas 2-metoxi-4-[3-(4-metilpiperidin-1-il)propil]fenol **38** (IE, 70 eV)

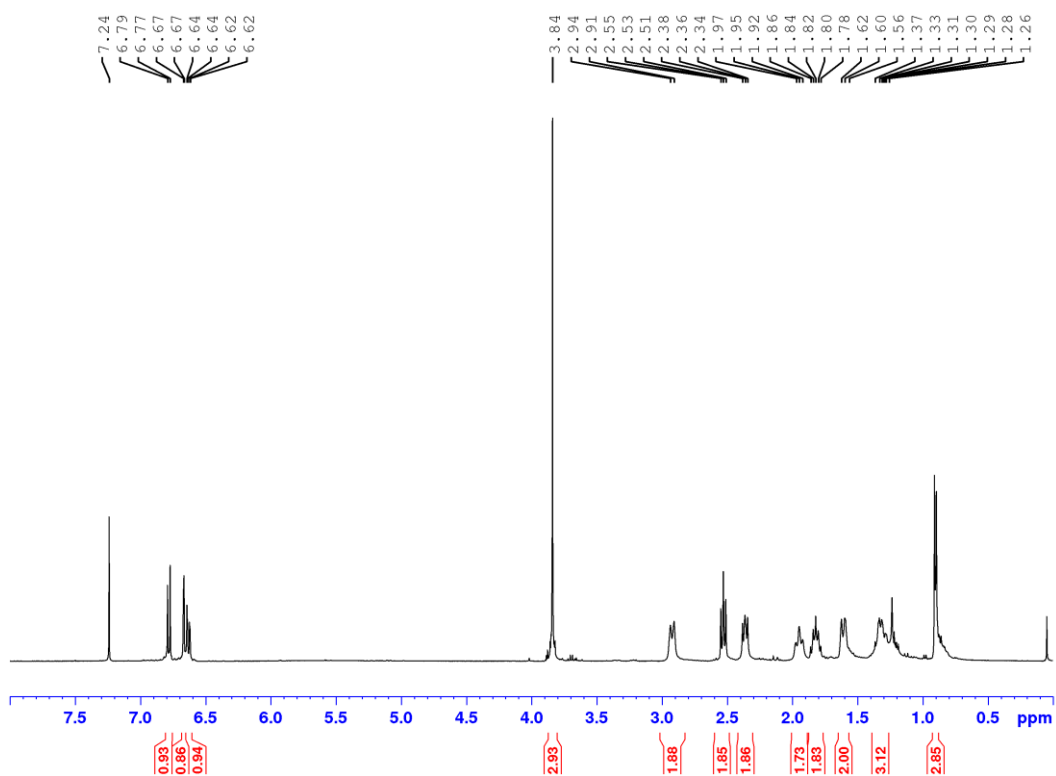


Figura A37.  $^1\text{H}$ -RMN de 2-metoxi-4-[3-(4-metilpiperidin-1-il)propil]fenol **38** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

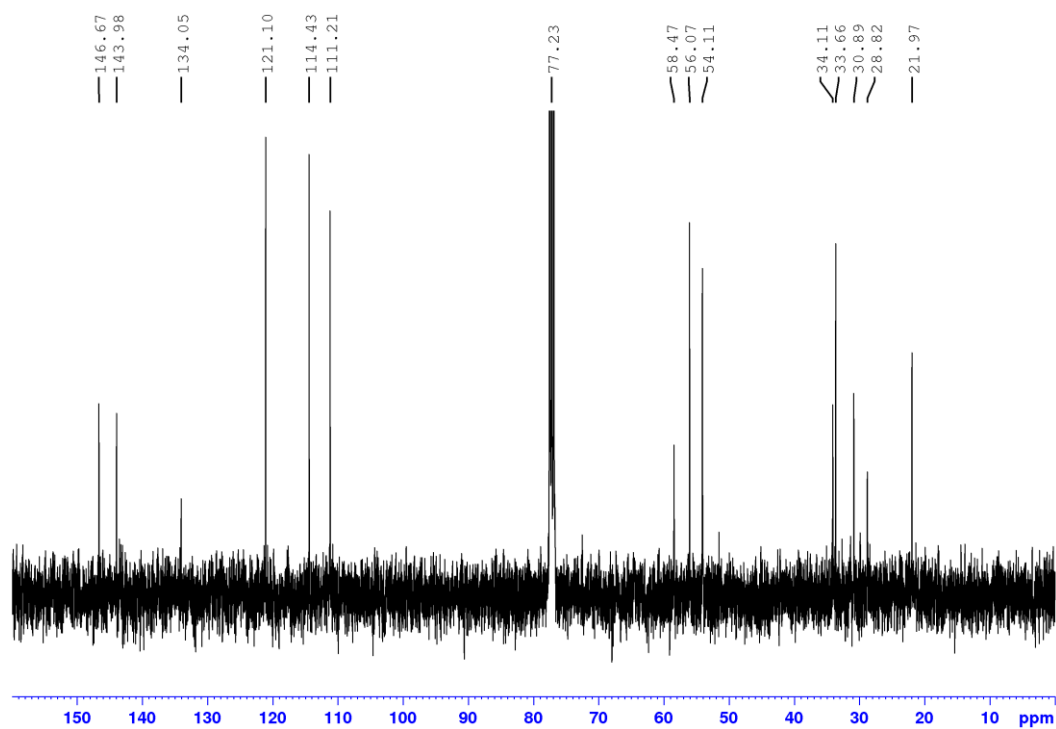
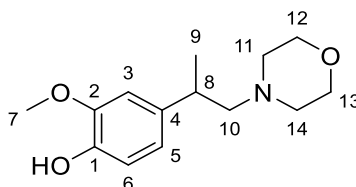


Figura A38.  $^{13}\text{C}$ -RMN de 2-metoxi-4-[3-(4-metilpiperidin-1-il)propil]fenol **38** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

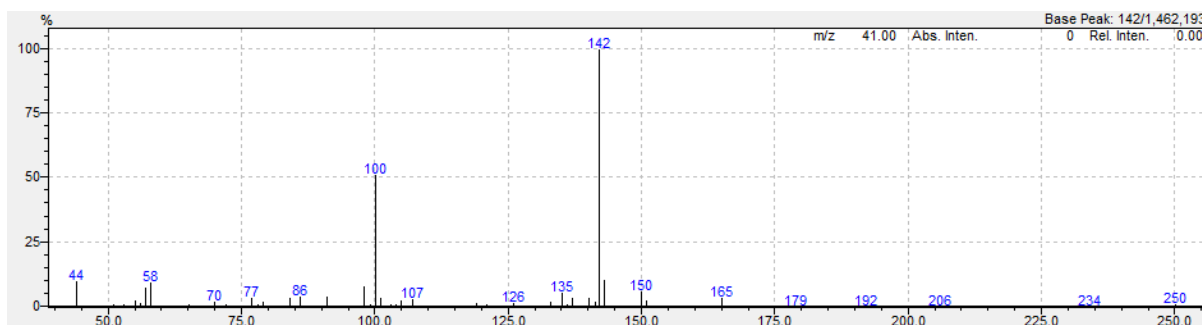
- Produto **39**: 2-metoxi-4-[1-(morfolin-4-il)propan-2-il]fenol (M  $C_{14}H_{21}NO_3 = 251,33$  g/mol)



**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa): 251 (0,2)  $[M]^+$ ; 165 (4), 150 (6), 143 (10), 142 (100), 137 (4), 135 (5); 100 (51), 98 (8), 58 (9), 57 (7), 44 (10).

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 6,73 – 6,63 (m, 2H,  $C^3H C^5H$ ), 5,62 (br s, 1H, OH), 3,86 (s, 3H,  $C^7H_3$ ), 3,72 – 3,62 (m, 4H,  $C^{12}H_2 C^{13}H_2$ ), 2,98 – 2,76 (m, 1H,  $C^8H$ ), 2,53 – 2,29 (m, 6H,  $C^{10}H_2 C^{11}H_2 C^{14}H_2$ ), 1,23 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H,  $C^9H_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 146,61 ( $C^2$ ), 144,12 ( $C^1$ ), 138,16 ( $C^4$ ), 119,78 ( $C^5$ ), 114,48 ( $C^6$ ), 110,04 ( $C^3$ ), 67,16 ( $C^{12} C^{13}$ ), 66,96 ( $C^{10}$ ), 56,08 ( $C^7$ ), 54,23 ( $C^{11} C^{14}$ ), 36,96 ( $C^8$ ), 20,40 ( $C^9$ ).



**Figura A39.** Espectro de massas 2-metoxi-4-[1-(morfolin-4-il)propan-2-il]fenol 39 (IE, 70 eV)

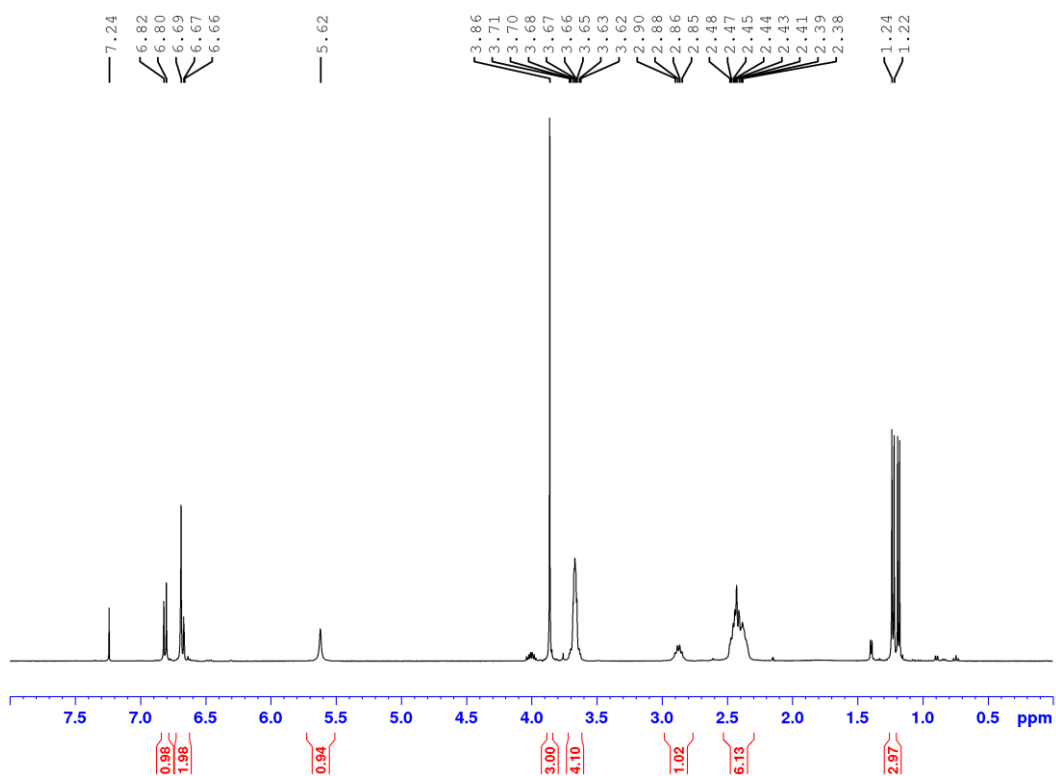


Figura A40.  $^1\text{H}$ -RMN de 2-metoxi-4-[1-(morfolin-4-il)propan-2-il]fenol **39** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

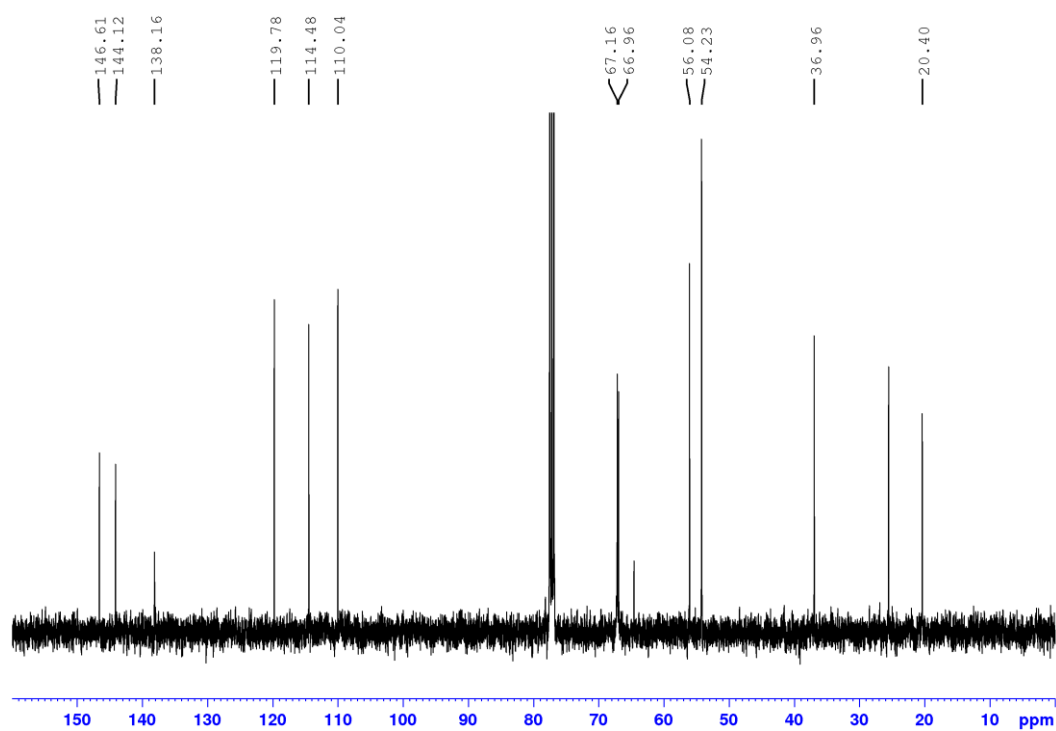
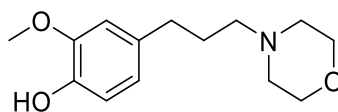
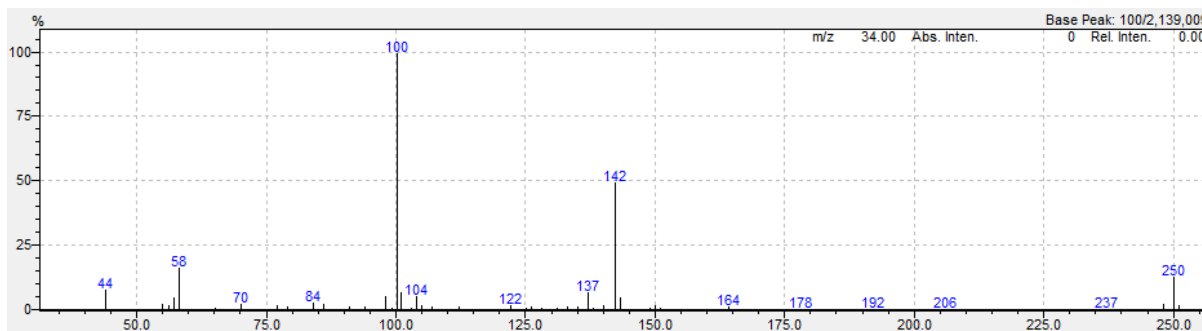


Figura A41.  $^{13}\text{C}$ -RMN de 2-metoxi-4-[1-(morfolin-4-il)propan-2-il]fenol **39** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- Produto **40**: 2-metoxi-4-[3-(morfolin-4-il)propil]fenol (M  $C_{14}H_{21}NO_3 = 251,33$  g/mol)

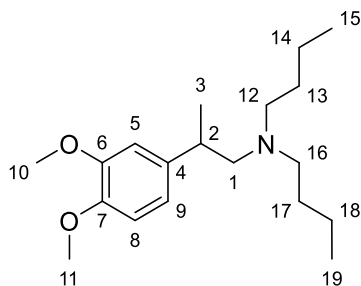


**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 251 (2) [M]<sup>+</sup>, 251 (2), 250 (13), 143 (5), 142 (50), 137 (7), 104 (5), 101 (7), 100 (100), 98 (6), 58 (17), 57 (5).



**Figura A42.** Espectro de massas 2-metoxi-4-[3-(morfolin-4-il)propil]fenol 40 (IE, 70 eV)

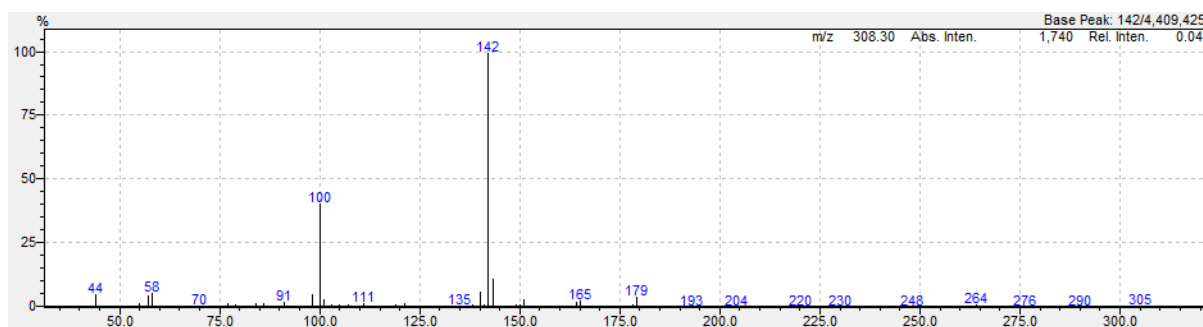
- Produto **41**: Dibutil[2-(3,4-dimetoxifenil)propil]amina (M  $C_{19}H_{33}NO_2 = 307,48$  g/mol)



**EM** (IE, 70 eV) { $m/z$  (intensidade relativa)}: 307 (0,04)  $[M]^+$ , 179 (4), 165 (3), 143 (10), 142 (100), 140 (6), 100 (40), 98 (5), 58 (5), 57 (4), 44 (5).

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 6,78 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H,  $C^8H$ ), 6,75 – 6,69 (m, 2H,  $C^9H$   $C^5H$ ), 3,86 (s, 3H,  $C^{10}H_3$ ), 3,83 (s, 3H,  $C^{11}H_3$ ), 2,84 – 2,72 (m, 1H,  $C^2H$ ), 2,51 – 2,26 (m, 6H,  $C^1H_2$   $C^{12}H_2$   $C^{16}H_2$ ), 1,39 – 1,17 (m, 11H,  $C^3H_3$   $C^{13}H_2$   $C^{14}H_2$   $C^{17}H_2$   $C^{18}H_2$ ), 0,86 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H,  $C^{15}H_3$   $C^{19}H_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 148,85 ( $C^6$ ), 147,36 ( $C^7$ ), 139,63 ( $C^4$ ), 119,11 ( $C^9$ ), 111,31 ( $C^8$ ), 110,96 ( $C^5$ ), 62,90 ( $C^1$ ), 56,08 ( $C^{11}$ ), 55,99 ( $C^{10}$ ), 54,54 ( $C^{12}$   $C^{16}$ ), 38,38 ( $C^2$ ), 29,52 ( $C^{13}$   $C^{17}$ ), 20,82 ( $C^{14}$   $C^{18}$ ), 20,29 ( $C^3$ ), 14,30 ( $C^{15}$   $C^{19}$ ).



**Figura A43.** Espectro de massas Dibutil[2-(3,4-dimetoxifenil)propil]amina **41** (IE, 70 eV)

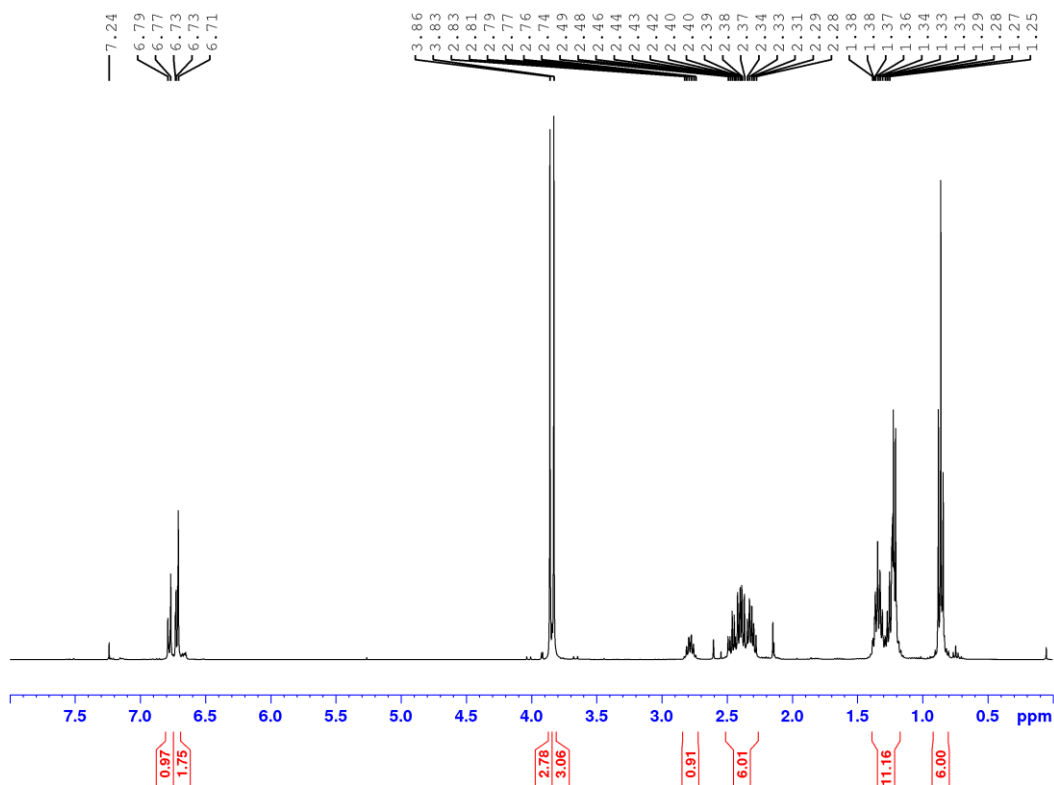


Figura A44.  $^1\text{H}$ -RMN de Dibutil[2-(3,4-dimetoxifenil)propil]amina **41** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

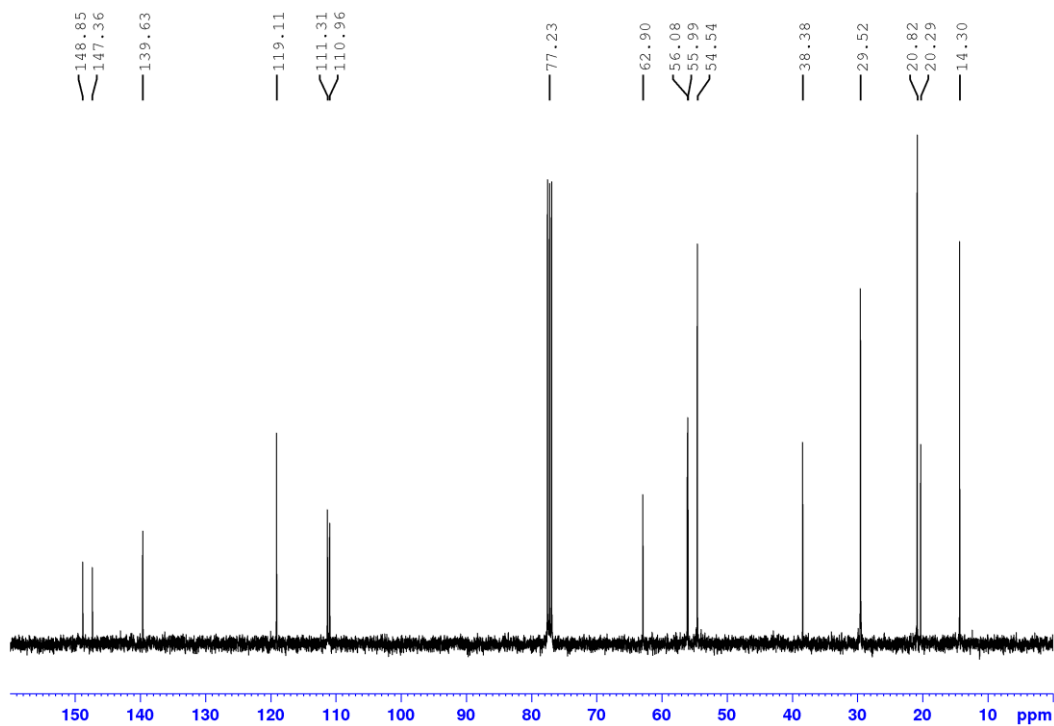
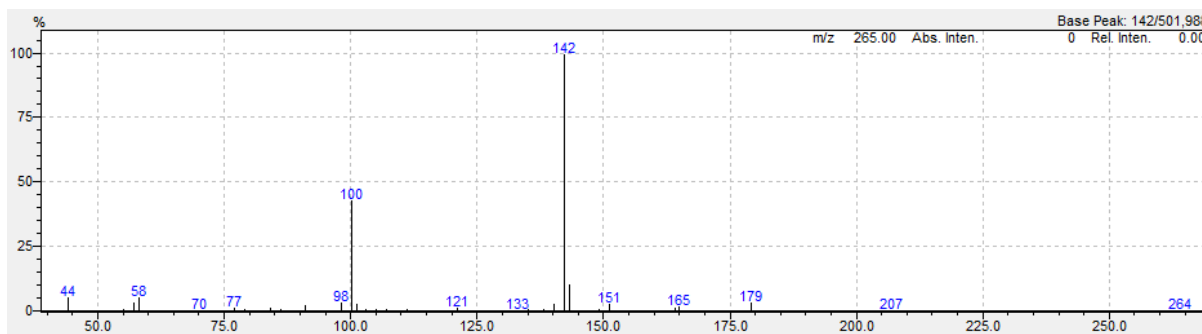
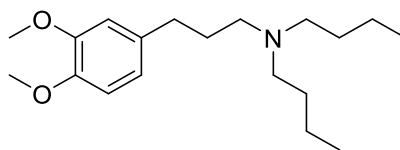


Figura A45.  $^{13}\text{C}$ -RMN de Dibutil[2-(3,4-dimetoxifenil)propil]amina **41** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

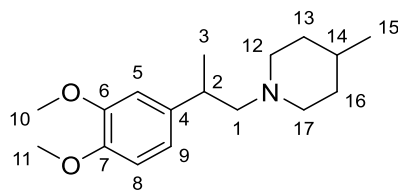
- Produto **42**: N-butil-N-(3-(3,4-dimetoxifenil)propil)butan-1-amina (M  $C_{19}H_{33}NO_2$  = 307,48 g/mol)



**Figura A46.** Espectro de massas N-butil-N-(3-(3,4-dimetoxifenil)propil)butan-1-amina **42** (IE, 70 eV)

- Produto **43**: 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-metilpiperidina (M  $C_{17}H_{22}NO_2$  = 277,41 g/mol)

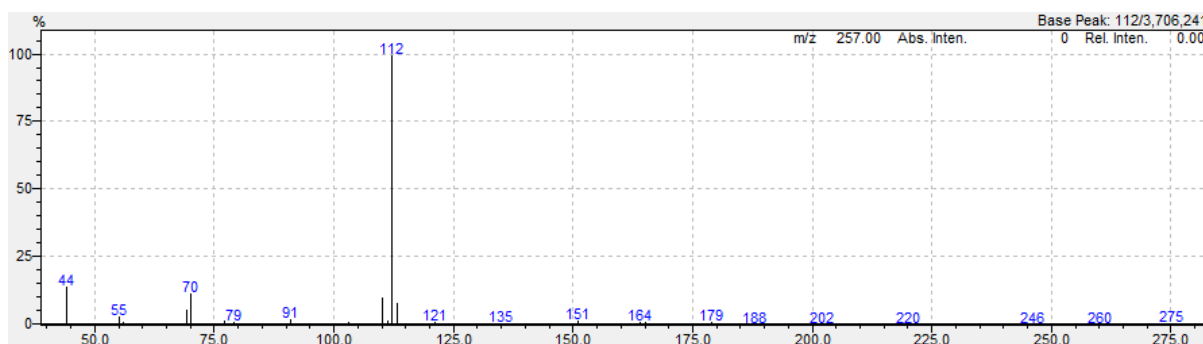




**EM** (IE, 70 eV) { $m/z$  (intensidade relativa)}: 277 (0,06) [M]<sup>+</sup>, 165 (1), 113 (8), 112 (100), 110 (9), 91 (2), 77 (1), 70 (11), 69 (5), 55 (3), 44 (13).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 6,82 – 6,63 (m, 3H, C<sup>5</sup>H C<sup>8</sup>H C<sup>9</sup>H), 3,90 – 3,77 (m, 6H, C<sup>10</sup>H<sub>3</sub> C<sup>11</sup>H<sub>3</sub>), 2,97 – 2,70 (m, 3H, C<sup>2</sup>H C<sup>12</sup>HH C<sup>17</sup>HH), 2,46 – 2,31 (m, 2H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>), 2,03 – 1,90 (m, 1H, C<sup>12</sup>HH), 1,89 – 1,75 (m, 1H, C<sup>17</sup>HH), 1,62 – 1,47 (m, 2H, C<sup>13</sup>HH C<sup>16</sup>HH), 1,36 – 1,10 (m, 6H, C<sup>3</sup>H<sub>3</sub> C<sup>13</sup>HHC<sup>14</sup>HC<sup>16</sup>HH), 0,87 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H, C<sup>15</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 148,90 (C<sup>6</sup>), 147,41 (C<sup>7</sup>), 139,47 (C<sup>4</sup>), 119,00 (C<sup>9</sup>), 111,32 (C<sup>8</sup>), 110,92 (C<sup>5</sup>), 66,92 (C<sup>1</sup>), 56,04 – 56,01 (C<sup>10</sup> C<sup>11</sup>), 55,48 (C<sup>12</sup>), 53,63 (C<sup>17</sup>), 37,32 (C<sup>2</sup>), 34,54 (C<sup>13</sup>), 34,44 (C<sup>16</sup>), 30,98 (C<sup>14</sup>), 22,06 (C<sup>15</sup>), 20,44 (C<sup>3</sup>).



**Figura A47.** Espectro de massas 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-metilpiperidina **43** (IE, 70 eV)

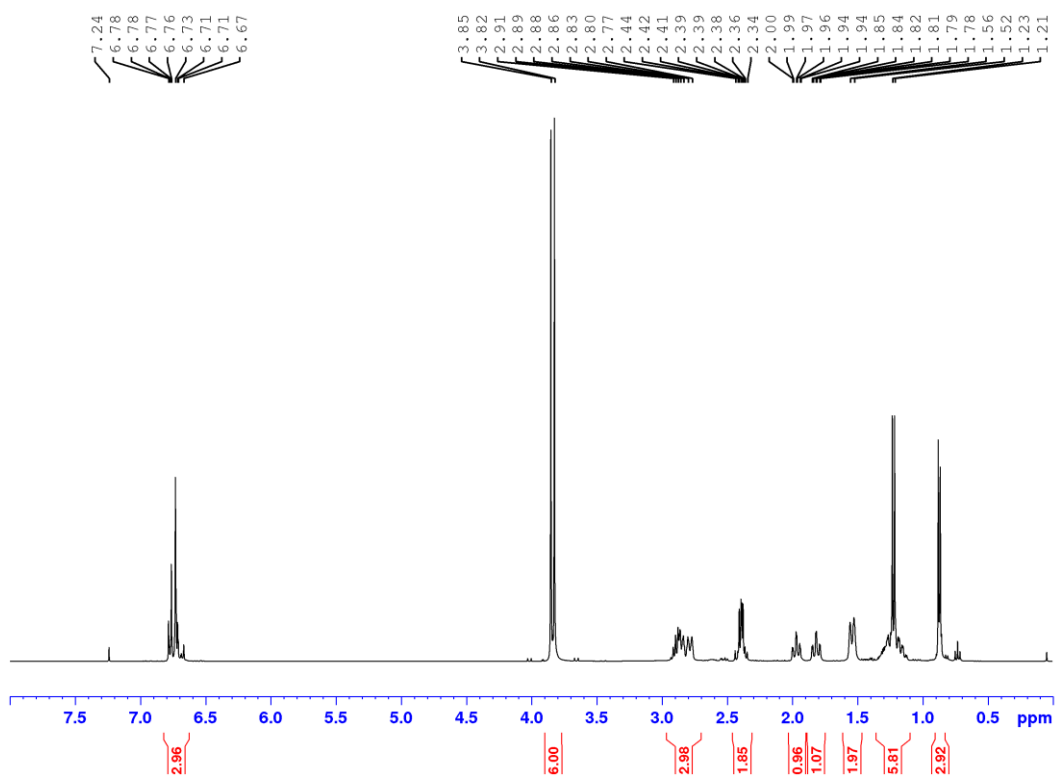


Figura A48.  $^1\text{H}$ -RMN de 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-metilpiperidina **43** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

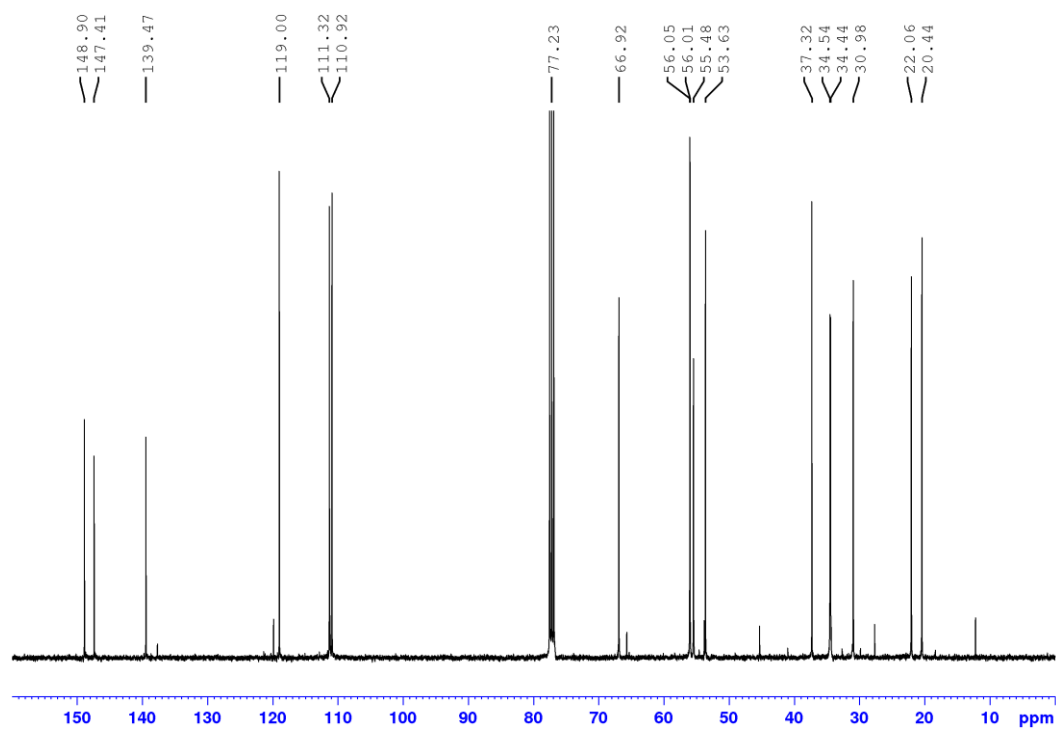
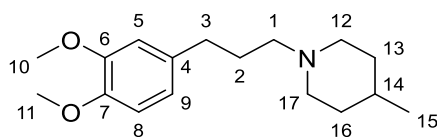


Figura A49.  $^{13}\text{C}$ -RMN de 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-metilpiperidina **43** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

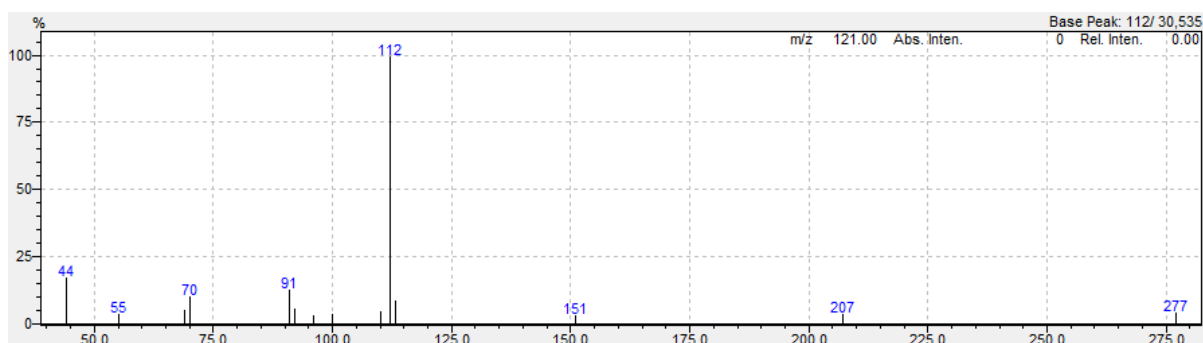
- Produto **44**: 1-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-metilpiperidina (M  $C_{17}H_{22}NO_2 = 277,41$  g/mol)



**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa)}: (%): 277 (5)  $[M]^+$ ; 207 (4); 151 (4); 113 (9); 112 (100); 110 (5); 92 (6); 91 (13); 70 (10); 69 (6); 44 (17)

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 6,75 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H,  $C^8H$ ), 6,71 – 6,66 (m, 2H,  $C^5H$   $C^9H$ ), 3,83 (d,  $J = 5,3$  Hz, 6H,  $C^{10}H_3$   $C^{11}H_3$ ), 2,89 (brd,  $J = 11,7$  Hz, 2H,  $C^{12}HH$   $C^{17}HH$ ), 2,54 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $C^3H_2$ ), 2,37 – 2,31 (m, 2H,  $C^1H_2$ ), 1,97 – 1,86 (m, 2H,  $C^{12}HHC^{17}HH$ ), 1,86 – 1,76 (m, 2H,  $C^2H_2$ ), 1,64 – 1,55 (m, 2H,  $C^{13}HH$   $C^{16}HH$ ), 1,33 – 1,25 (m, 3H,  $C^{13}HHC^{14}HC^{16}HH$ ), 0,89 (t,  $J = 6,0$  Hz, 3H,  $C^{15}H_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 149,03 ( $C^6$ ), 147,37 ( $C^7$ ), 134,96 ( $C^4$ ), 120,34 ( $C^9$ ), 112,01 ( $C^5$ ), 111,48 ( $C^8$ ), 58,54 ( $C^1$ ), 56,13 – 56,00 ( $C^{10}$   $C^{11}$ ), 54,14 ( $C^{12}$   $C^{17}$ ), 34,25 ( $C^{13}$   $C^{16}$ ), 33,59 ( $C^3$ ), 30,92 ( $C^{14}$ ), 28,85 ( $C^2$ ), 21,98 ( $C^{15}$ ).



**Figura A50.** Espectro de massas 1-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-metilpiperidina 44 (IE, 70 eV)

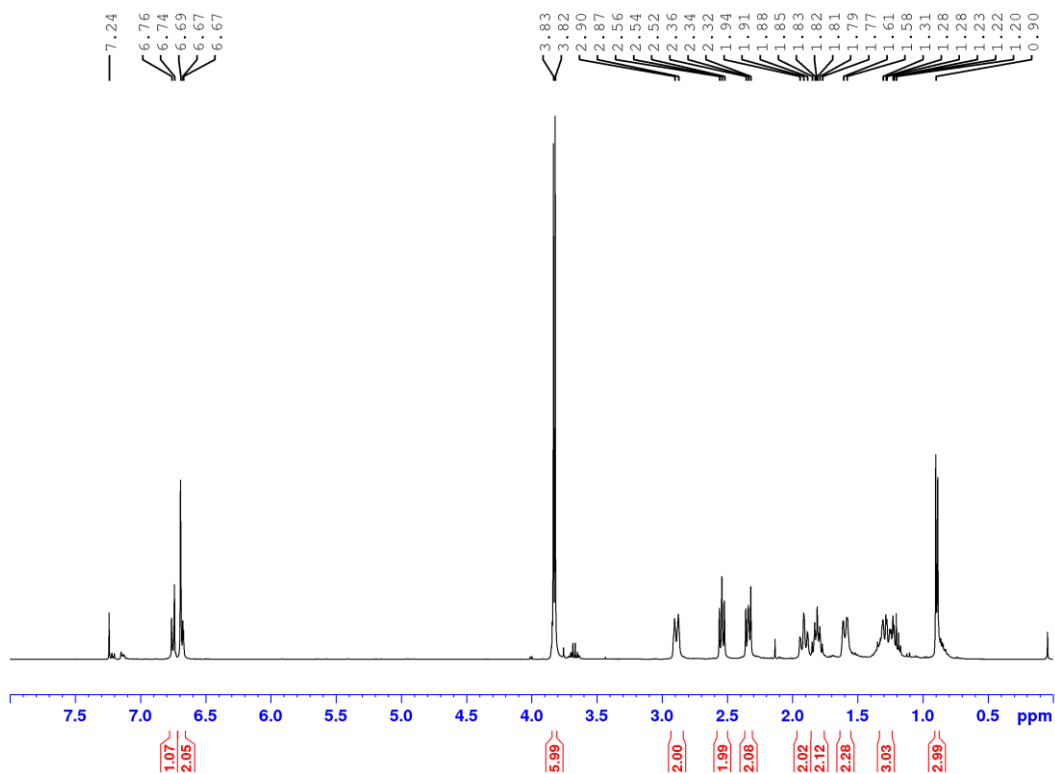


Figura A51.  $^1\text{H}$ -RMN de 1-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-metilpiperidina **44** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

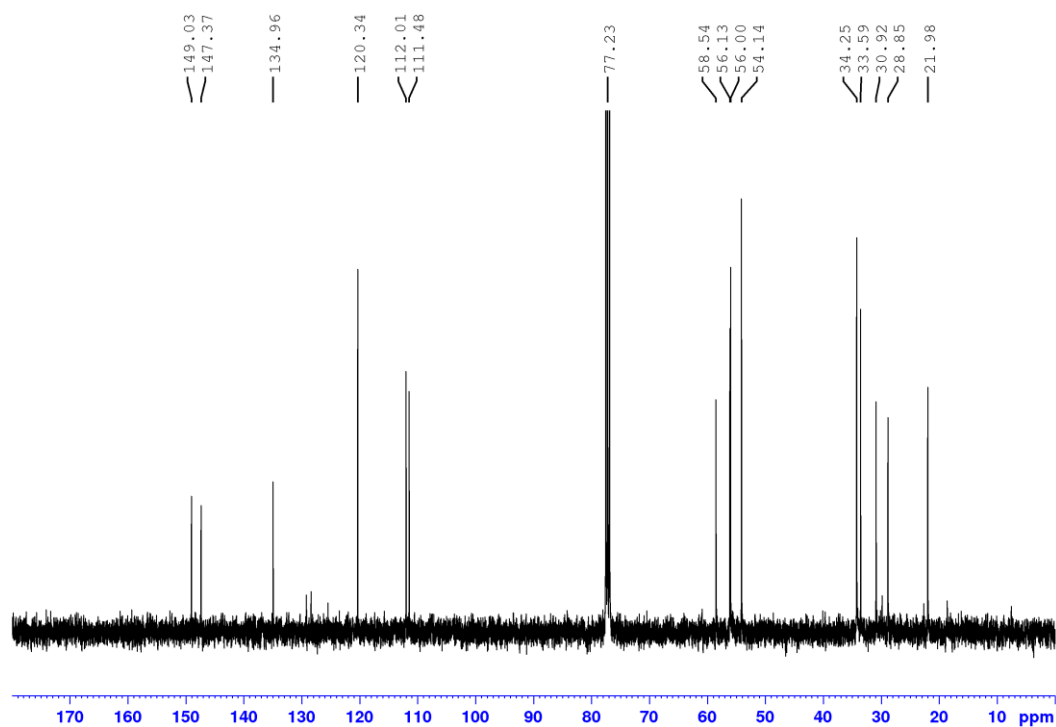
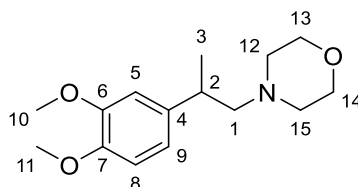


Figura A52.  $^{13}\text{C}$ -RMN de 1-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-metilpiperidina **44** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

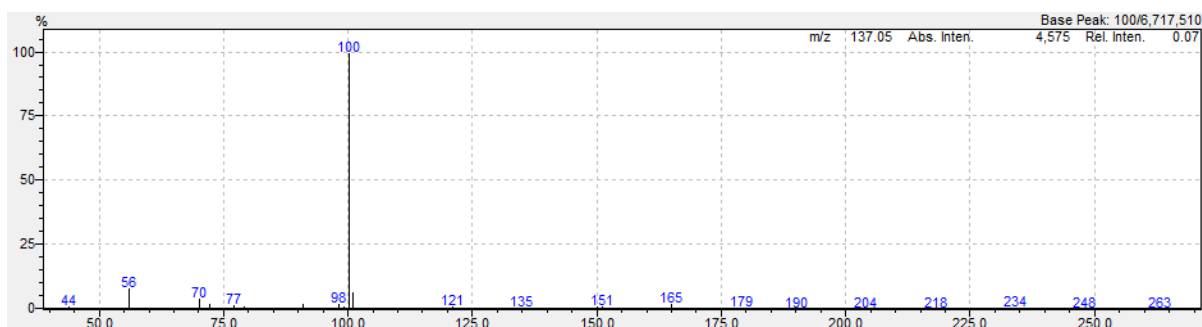
- Produto **45**: 4-[2-(3,4-dimetofenil)propil]morfolina (M  $C_{15}H_{23}NO_3 = 265,35$  g/mol)



**EM** (IE, 70 eV)  $\{m/z$  (intensidade relativa) $\}$ : 265 (0,2)  $[M]^+$ , 165 (2), 101 (7), 100 (100), 98 (2), 91 (2), 77 (2), 72 (2), 70 (4), 56 (8), 44 (1).

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 6,75 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H,  $C^8H$ ), 6,73 – 6,68 (m, 2H,  $C^5H C^9H$ ), 3,82 (d,  $J = 11,6$  Hz, 6H,  $C^{10}H_3 C^{11}H_3$ ), 3,66 – 3,59 (m, 4H,  $C^{13}H_2 C^{14}H_2$ ), 2,91 – 2,77 (m, 1H,  $C^2H$ ), 2,45 – 2,30 (m, 6H,  $C^1H_2 C^{12}H_2 C^{15}H_2$ ), 1,21 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H,  $C^3H_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 148,84 ( $C^6$ ), 147,27 ( $C^7$ ), 138,80 ( $C^4$ ), 118,94 ( $C^9$ ) 111,27 ( $C^8$ ), 110,75 ( $C^5$ ), 67,10 ( $C^{13} C^{14}$ ), 66,78 ( $C^1$ ), 55,94 – 55,92 ( $C^{10} C^{11}$ ), 54,11 ( $C^{12} C^{15}$ ), 36,76 ( $C^2$ ), 20,11 ( $C^3$ ).



**Figura A53.** Espectro de massas 4-[2-(3,4-dimetofenil)propil]morfolina 45 (IE, 70 eV)

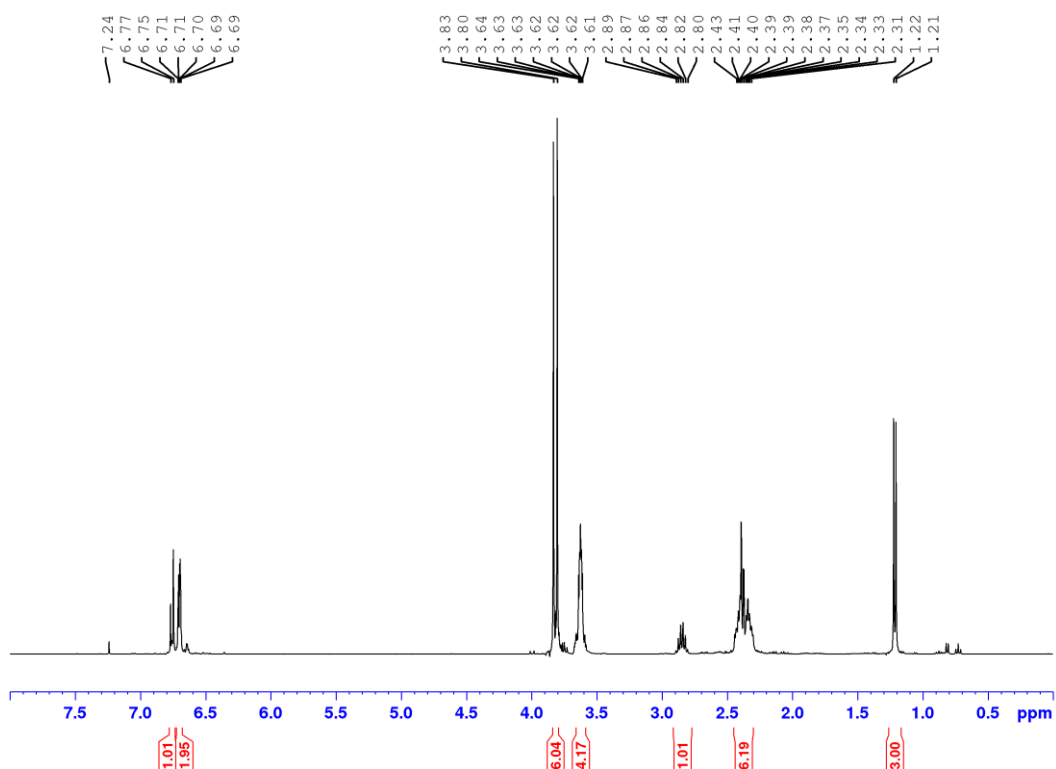


Figura A54.  $^1\text{H}$ -RMN de 4-[2-(3,4-dimetofenil)propil]morfolina **45** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

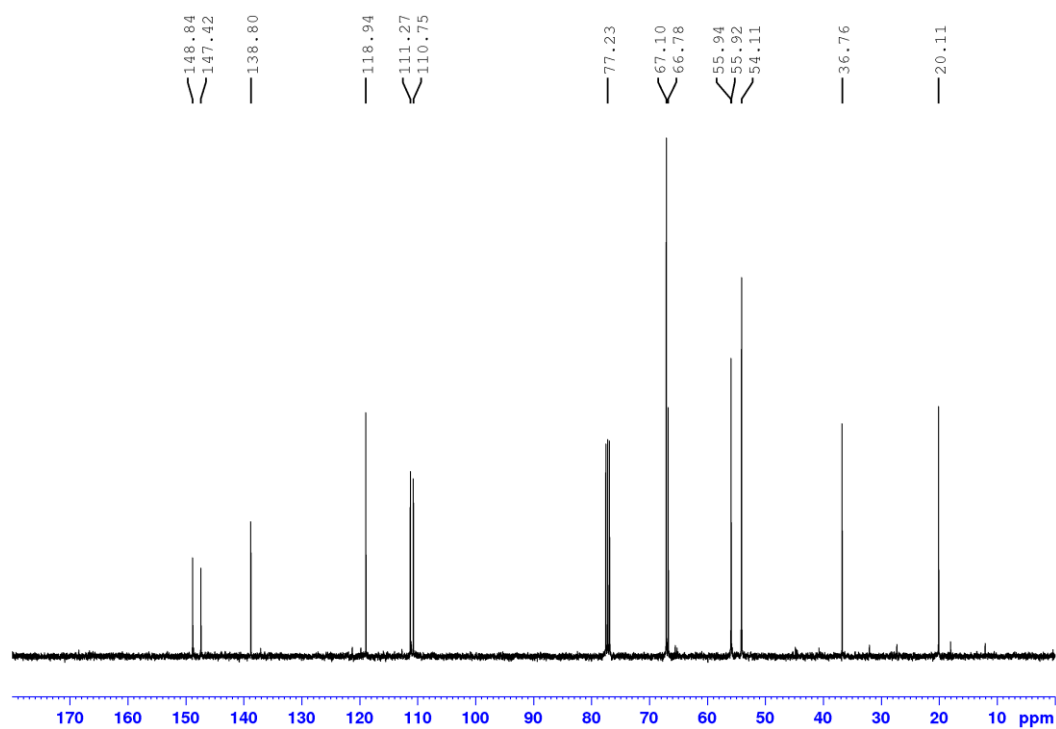
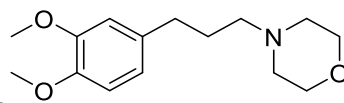
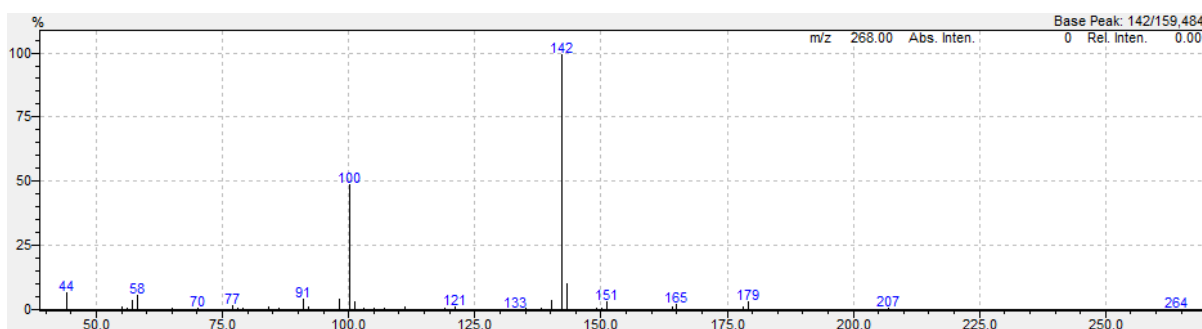


Figura A55.  $^{13}\text{C}$ -RMN de 4-[2-(3,4-dimetofenil)propil]morfolina **45** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- Produto **46**: 4-(3-(3,4-dimetoxifenil)propil)morfolina (M  $C_{15}H_{23}NO_3 = 265,35$  g/mol)



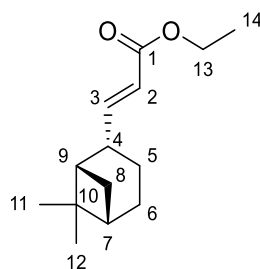
Produto não isolado\*. **EM** { $m/z$  (intensidade relativa) [fragmento característico]}: 264 (1)  $[M-1]^+$ ; 179 (3)  $[C_{11}H_{15}O_2]^+$ ; 151 (3)  $[C_9H_{11}O_2]^+$ ; 143 (11); 142 (100); 140 (4); 101 (3); 100 (49)  $[C_5H_{10}NO]^+$ ; 98 (4); 91 (4) [íon tropílio]; 58 (6); 57 (4); 44(7).



**Figura A56.** Espectro de massas 4-(3-(3,4-dimetoxifenil)propil)morfolina **46** (IE, 70 eV)

## 4. CARACTERIZAÇÃO PRODUTOS DE METATESE CRUZADA (CAPÍTULO 8)

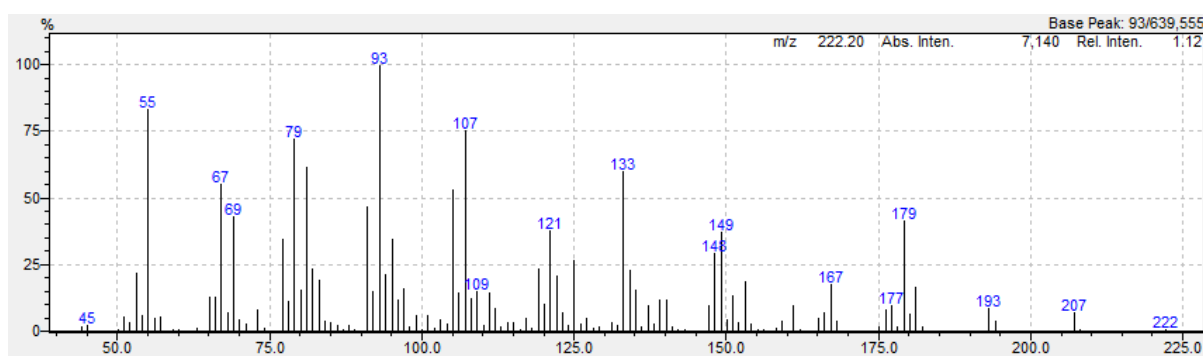
- Produto **55a**: Etil-(2*E*)-3-{6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il}prop-2-enoato (M<sub>C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub></sub> = 222,33 g/mol)



**EM** (IE, 70 eV) {*m/z* (intensidade relativa)}: 222 (1) [M]<sup>+</sup>, 133 (60), 107 (76), 105 (53), 93 (100), 91 (47), 81 (62), 79 (72), 67 (55), 55 (84).

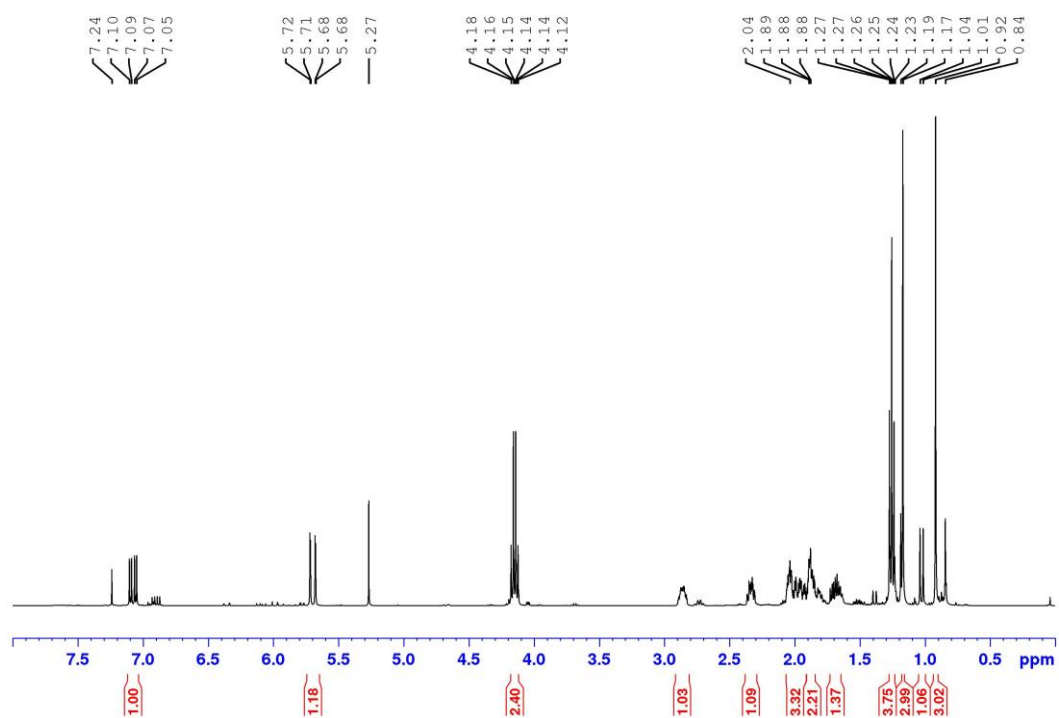
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,08 (dd, *J* = 15,8 Hz, *J* = 6,6 Hz, 1H, C<sup>3</sup>H), 5,70 (dd, *J* = 15,8 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H, C<sup>2</sup>H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, C<sup>13</sup>H<sub>2</sub>), 2,92 – 2,81 (m, 1H, C<sup>4</sup>H), 2,38 – 2,29 (m, 1H, C<sup>8</sup>HH), 2,07 – 1,91 (m, 3H, C<sup>9</sup>H, C<sup>5</sup>HH, C<sup>6</sup>HH), 1,91 – 1,84 (m, 2H, C<sup>7</sup>H, C<sup>6</sup>HH), 1,73 – 1,65 (m, 1H, C<sup>5</sup>HH), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, C<sup>14</sup>H<sub>3</sub>), 1,17 (s, 3H, C<sup>12</sup>H<sub>3</sub>), 1,03 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H, C<sup>8</sup>HH), 0,92 (s, 3H, C<sup>11</sup>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 167,34 (C<sup>1</sup>), 155,73 (C<sup>3</sup>), 119,39 (C<sup>2</sup>), 60,31 (C<sup>2</sup>), 46,36 (C<sup>9</sup>), 42,99 (C<sup>4</sup>), 41,12 (C<sup>7</sup>), 38,84 (C<sup>10</sup>), 32,18 (C<sup>8</sup>), 27,77 (C<sup>12</sup>), 25,93 (C<sup>6</sup>), 23,65 (C<sup>11</sup>), 20,48 (C<sup>5</sup>), 14,48 (C<sup>5</sup>).

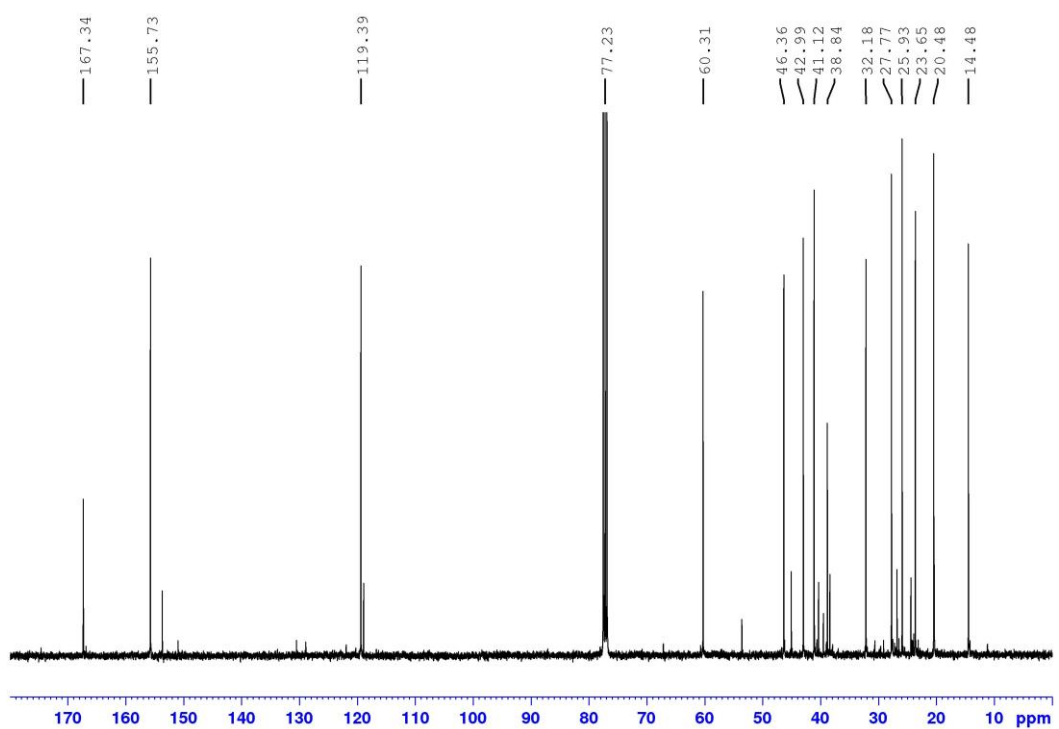


**Figura A57.** Espectro de massas Etil-(2*E*)-3-{6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il}prop-2-enoato **55a** (IE, 70 eV)





**Figura A58.**  $^1\text{H}$ -RMN de Etil-(2*E*)-3-{6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il}prop-2-enoato **55a** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figura A59.**  $^{13}\text{C}$ -RMN de Etil-(2*E*)-3-{6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il}prop-2-enoato **55a** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## 5. PUBLICAÇÕES

### Artigos completos publicados em periódicos

---

- 2021 **Avendaño Villarreal JA**, Vicari A, Delolo FG, dos Santos EN. Efficient synthesis of styrene derivatives through ethenolysis of renewable propenylbenzenes. *Mol Catal* 2021;509;111631 <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2021.111631>
- 2021 Gusevskaya EV, de Oliveira MP, Delolo FG, **Avendaño Villarreal JA**, dos Santos EN. Hydroformylation and one-pot hydroformylation/epoxy ring cleavage of limonene oxide: a sustainable access to biomass-based multi-functional fragrances. *Appl Catal A Gen* 2021;616. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2021.118082>
- 2020 Delolo FG, Vieira Matos G, **Avendaño Villarreal JA**, dos Santos EN, Gusevskaya EV. One-pot hydroformylation/O-acylation of propenylbenzenes for the synthesis of polyfunctionalized fragrances. *Catal Today* 2020; *In Press*. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2020.04.053>
- 2020 Vilanculo CB, Da Silva MJ, Teixeira MG, **Avendaño Villarreal JA**. One-pot synthesis at room temperature of epoxides and linalool derivative pyrans in monolacunary Na7PW11O39-catalyzed oxidation reactions by hydrogen peroxide. *RSC Adv* 2020;10:7691–7. <https://doi.org/10.1039/D0RA00047G>
- 2019 de Oliveira Dias A, Paredes Gutiérrez MG, **Avendaño Villarreal JA**, Carmo RL, Oliveira KC, Santos AG, dos Santos EM, Gusevskaya EV. Sustainable route to biomass-based amines: rhodium catalyzed hydroaminomethylation in green solvents. *Appl Catal A Gen* 2019;574. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2019.02.003>

### Propriedade Intelectual

---

- 2020 – **Avendaño Villarreal JA**, dos Santos EN, Delolo FG, Granato *Pedido de patente* AV. Catalisadores e processo de obtenção de estirenos substituídos, depósito número: BR1020200135724, Instituto Nacional de Propriedade Intelectual – INPI, Brazil.

<https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>

### Publicações em anais de congressos

---

- 
- 2021 de Oliveira MP, Delolo FG, **Avendaño Villarreal JA**, dos Santos EM, Gusevskaya EV. Hidroformilação/abertura do epóxido do óxido de limoneno: uma síntese sustentável de fragrâncias multifuncionais. 4º Encontro de Catálise Regional 2, 2021, virtual.
- 2019 Delolo FG, Vieira GM, **Avendaño Villarreal JA**, dos Santos EN, Gusevskaia, E V. Hidroformilação/acilação dos álcoois terpênicos para síntese de fragrância. 20º Congresso Brasileiro de Catálise, 2019, São Paulo – Brasil.
- 2019 Delolo FG, Vieira GM, **Avendaño Villarreal JA**, dos Santos EN, Gusevskaia EV. Processo one-pot em sítios distintos: Hidroformilação/O-acilação de propenilfenóis biorrenováveis para síntese de fragrâncias polifuncionalizadas. 20º Congresso Brasileiro de Catálise, 2019, São Paulo – Brasil.
- 2019 **Avendaño Villarreal JA**, Paredes MG, Gusevskaia, EV, dos Santos EN. Solventes verdes para a hidroaminometilação do estragol. 20º Congresso Brasileiro de Catálise, 2019, São Paulo – Brasil.
- 2019 dos Santos EN, Granato, AV, **Avendaño Villarreal JA**, Synthesis of styrene derivatives by Ru-catalysed ethenolysis of bio-renewable propenylbenzenes, International Symposium on olefin metathesis and related chemistry – ISOM23, 2019, Barcelona – Espanha.
- 2019 **Avendaño Villarreal JA**, Granato AV, dos Santos EN. Etenólise de arilpropenos de origem natural para a síntese de vinil aromáticos. XIII Encontro Regional de Catálise, 2019, São Carlos – Brasil.
- 2018 **Avendaño Villarreal JA**, Gusevskaia EV, dos Santos EN. Selective estragole hydroformylation by  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ /Phosphorus ligand catalyst system. 1<sup>ST</sup> Brazilian Symposium On Sustainable Chemistry, 2018, São Pedro – Brasil.