

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

Amanda de Camargo Faria

**HIDROFORMILAÇÃO DE COMPOSTOS DE ORIGEM NATURAL
CATALISADA POR COMPLEXOS DE RÓDIO**

Belo Horizonte

2021

UFMG/ICEX/DQ. 1.475

T. 670

Amanda de Camargo Faria

HIDROFORMILAÇÃO DE COMPOSTOS DE ORIGEM NATURAL CATALISADA POR COMPLEXOS DE RÓDIO

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 Doutora em Ciências – Química.

Orientadora: Profa. Elena Vitalievna Goussevskaia

Coorientador: Prof. Eduardo Nicolau dos Santos

Belo Horizonte

2021

Ficha Catalográfica

F224h Faria, Amanda de Camargo
2021 Hydroformilação de compostos de origem natural
T catalisada por complexos de ródio [manuscrito] /Amanda
de Camargo Faria. 2021.
138 f. : il., gráfs., tabs.

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

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

1. Química inorgânica - Teses. 2. Química fina -
Teses. 3. Ródio - Teses. 4. Limoneno - Teses. 5.
Aldeídos - Teses. 6. Solventes - Teses. 7. Isomerização
- Teses. 8. Tolueno - Teses. 9. Catalisadores - Teses.
10. Ligações químicas - Teses.
11. Aminas - Teses. 12. Produtos naturais - Teses. I.
Goussevskaja, Elena Vitalievna, Orientadora. II.
Santos, Eduardo Nicolau dos, Coorientador. III.
Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Hidroformilação de Compostos de Origem Natural Catalisada Por Complexos de Ródio"

Amanda de Camargo Faria

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Elena Vitalievna Goussevskaia - Orientadora
UFMG

Prof. Eduardo Nicolau dos Santos - Coorientador
UFMG

Prof. Osvaldo de Lazaro Casagrande Junior
UFRGS

Prof. Liane Márcia Rossi
USP

Profa. Leticia Regina de Souza Teixeira
UFMG

Profa. Maria Helena de Araujo
UFMG

Belo Horizonte, 19 de novembro de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Leticia Regina de Souza Teixeira, Professora do Magistério Superior**, em 19/11/2021, às 18:22, 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 **OSVALDO DE LAZARO CASAGRANDE JUNIOR, Usuário Externo**, em 19/11/2021, às 18:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Nicolau dos Santos, Professor do Magistério Superior**, em 19/11/2021, às 18:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Elena Vitalievna Goussevskaia, Professora do Magistério Superior**, em 19/11/2021, às 18:23, 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 **Liane Marcia Rossi, Usuário Externo**, em 19/11/2021, 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 **Maria Helena de Araujo, Membro**, em 19/11/2021, às 18:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1080302** eo código CRC **706E5273**.

*Para meus pais,
Antônio e Kátia.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, por todas as bênçãos recebidas.

Aos meus pais, Antônio e Kátia, pelo apoio, incentivo e amor incondicional. Vocês são a minha inspiração!

Ao Igor, meu porto seguro. Obrigada por tudo!

Aos meus avós Raul e Antonieta (*in memoriam*), pelo exemplo.

Aos membros e agregados da Família Camargo, por tantas histórias.

Aos meus sogros, cunhados e às famílias Laranjeira/Lameira, minha segunda família.

À minha orientadora, Elena Goussevskaia, pela orientação, confiança, amizade e por ter sido responsável pela minha trajetória acadêmica.

Ao meu coorientador, Eduardo Nicolau pelo aprendizado e convivência ao longo desses anos.

A todos os membros do Grupo de Catálise com quem tive a oportunidade de conviver desde a iniciação científica, pela companhia diária: Alexandra, Adelson, Artur, Augusto, Carla, Fábio, Gabriel Martins, Jesus, Leonildo, Leroy, Rafa, Rafael, Ricardo e Taciano. Em especial, ao Gabri, que tanto me ajudou ao longo desse percurso, à Maíra, por dividir comigo essa caminhada, à Kelley, pela parceria em tantos projetos e à Amanda, Mileny e Rayssa, imprescindíveis no desenvolvimento deste trabalho.

À secretaria e colegiado do programa de Pós-Graduação em Química da UFMG.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFMG.

Aos professores Heveline Silva (UFMG), Leticia Regina (UFMG), Liane Rossi (USP), Marcelo Rosmaninho (UFOP), Maria Helena de Araújo (UFMG) e Osvaldo Casagrande (UFRGS), que aceitaram o convite para compor a banca examinadora.

Ao CNPq pela bolsa de doutorado.

À UFMG pela formação acadêmica.

*“Tudo tem o seu tempo determinado,
e há tempo para todo propósito debaixo do céu.”*

Eclesiastes 3:1

RESUMO

A hidroformilação catalisada por metais de transição pode ser considerada uma das mais eficientes vias sintéticas para a formação de ligações carbono-carbono. A fim de obter produtos da química fina com potencial aplicação no setor de fármacos e fragrâncias, a partir de matérias-primas de origem natural, estudou-se a reação de hidroformilação catalisada por complexos de ródio dos substratos α -terpineol, terpinen-4-ol, α -bisabolol, α -ionona, limoneno, β -cariofileno e *cis*-jasmona. Para tanto, investigou-se os efeitos das condições da reação, tais como temperatura, pressão dos gases reagentes (monóxido de carbono e hidrogênio), natureza do solvente, natureza e concentração dos ligantes fosforados. A hidroformilação das ligações duplas endocíclicas trissubstituídas dos isômeros α -terpineol e terpinen-4-ol foi realizada sob condições relativamente drásticas, que incluem temperatura igual a 120 °C e pressão da mistura dos gases igual a 80 atm, e resultou na formação de dois aldeídos majoritários derivados de cada substrato, com alta seletividade conjunta, tanto com o uso do ligante tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito quanto na ausência de ligante fosforado. Em condições similares, também foi possível promover a hidroformilação da α -ionona, apesar da baixa reatividade apresentada por esse composto, e alcançar aproximadamente 80% de seletividade combinada para os produtos dessa reação. Por sua vez, os resultados obtidos no estudo da hidroformilação do α -bisabolol não foram satisfatórios devido à baixa seletividade para os produtos de interesse. Por outro lado, a execução de um procedimento constituído por duas etapas consecutivas em temperaturas distintas possibilitou realizar a dupla hidroformilação do limoneno e β -cariofileno com elevada seletividade para a formação de dialdeídos. Destaca-se ainda o desenvolvimento de metodologias mais sustentáveis, por meio do uso de solventes alternativos ao tolueno, tais como dietilcarbonato, 2-metil-tetrahidrofurano, *p*-cimeno e anisol. Além disso, a hidroformilação da *cis*-jasmona foi realizada com êxito, resultando em dois aldeídos majoritários. Esse composto foi reativo mesmo no sistema não promovido por ligantes fosforados, mas com perda na seletividade para os produtos carbonilados devido à significativa isomerização do substrato. Em tolueno, a utilização de trifenilfosfina e tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito como ligantes foi benéfica para o desempenho catalítico do sistema. Mediante a aplicação de processos catalíticos tandem, os aldeídos derivados da *cis*-jasmona foram convertidos em novos compostos. A utilização de etanol como solvente possibilitou a acetalização dos aldeídos, sem a necessidade de aditivos ácidos; enquanto o uso da morfolina e 4-metilpiperidina como reagentes adicionais viabilizou a formação das aminas correspondentes por meio da hidroaminometilação.

Palavras-chave: Hidroformilação; ródio; ligações duplas trissubstituídas; *cis*-jasmona.

ABSTRACT

Transition metal catalyzed hydroformylation is one of the most powerful tools for the formation of carbon-carbon bonds in organic synthesis. In the present work, the rhodium catalyzed hydroformylation of α -terpineol, terpinen-4-ol, α -bisabolol, α -ionone, limonene, β -caryophyllene and *cis*-jasmone was studied aiming to convert these natural substrates into more functionalized compounds, which could be interesting for pharmaceutical, fragrance and flavor applications. The effects of reaction variables, such as temperature, carbon monoxide and hydrogen pressure, nature of solvent, nature of phosphorous ligands and their concentrations, were evaluated to achieve better performance of the catalytic system. Successful hydroformylation of the trisubstituted endocyclic double bonds in α -terpineol and terpinen-4-ol molecules could be performed only under relatively drastic conditions: 120 °C and 80 atm of the gas mixture. In spite of that, two major aldehydes were obtained with high combined selectivity from both substrates, either in the presence of tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl)phosphite or in the absence of any phosphorus ligand. Under similar conditions, it was also possible to promote the hydroformylation of α -ionone, despite the low reactivity presented by this compound, and to reach approximately 80% of combined selectivity for the products of this reaction. The results obtained in the study of the hydroformylation of α -bisabolol were not satisfactory due to the low selectivity for the products of interest. On the other hand, the double hydroformylation of limonene and β -caryophyllene was performed by a procedure consisting of two consecutive steps at different temperatures allowing for high selectivity for the formation of dialdehydes. More sustainable methods were also developed by the use of environmentally friendly solvents such as diethylcarbonate, 2-methyltetrahydrofuran, *p*-cymene and anisole, alternatively to toluene. Furthermore, the hydroformylation of *cis*-jasmone was performed successfully to give two major aldehydes. This compound was reactive even in the absence of auxiliary phosphorus ligands, but with relatively low selectivity for carbonylated products due to the significant substrate isomerization. In toluene solutions, the use of triphenylphosphine and tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl)phosphite as auxiliary ligands was beneficial for the catalytic performance of the system. Through the application of tandem catalytic processes, the aldehydes derived from *cis*-jasmone were converted into new compounds. The use of ethanol as a solvent promoted the acetalization of the aldehydes, without the need for acid additives; while the use of morpholine and 4-methylpiperidine as additional reagents enabled the formation of the corresponding amines through hydroaminomethylation.

Key-words: Hydroformylation; rhodium; trisubstituted double bonds, *cis*-jasmone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Rotas para a síntese do ibuprofeno.....	15
Figura 2 – Esquema de um ciclo catalítico genérico.....	16
Figura 3 - Transformações catalíticas do limoneno desenvolvidas pelo Grupo de Catálise da UFMG.....	18
Figura 4 - Esquema da reação de hidroformilação	19
Figura 5 - Compostos derivados da reação de hidroformilação.....	19
Figura 6 - Rotas sintéticas da BASF e da Roche para obtenção do 4-acetoxi-2-metil-2-butenal.....	20
Figura 7 - Síntese da fragrância MNA.....	20
Figura 8 - Síntese das fragrâncias vertral e florydral.....	21
Figura 9 - Síntese das fragrâncias limonenal e Spirambrene.....	21
Figura 10 - Representação da medida do Ângulo de Cone de um ligante fosforado monodentado.....	23
Figura 11 - Esquema do ciclo catalítico da reação de hidroformilação.....	24
Figura 12 - Equilíbrio entre complexos de ródio.....	24
Figura 13 - Reator utilizado nos testes catalíticos.....	27
Figura 14 - Estrutura dos isômeros do terpineol.....	29
Figura 15 - Estrutura dos substratos terpinoleno, γ -terpineno e α -terpineno.....	30
Figura 16 - Estrutura dos ligantes auxiliares fosforados.....	31
Figura 17 - Hidroformilação do α -terpineol	31
Figura 18 - Hidroformilação do γ -terpineol	32
Figura 19 - Estrutura do intermediário η^3 -alílico.....	32
Figura 20 - Etapas da hidroformilação do α -terpineol	33
Figura 21 - Curvas cinéticas do efeito da concentração do ligante na reação de hidroformilação do α -terpineol	36
Figura 22 - Curvas cinéticas do efeito da pressão na reação de hidroformilação do α -terpineol.....	37

Figura 23 - Estruturas dos solventes.....	38
Figura 24 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do α -terpineol em diferentes solventes.....	40
Figura 25 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do α -terpineol em diferentes solventes	41
Figura 26 - Hidroformilação do terpinen-4-ol.....	42
Figura 27 - Curvas cinéticas do efeito da concentração do ligante na reação de hidroformilação do terpinen-4-ol.....	44
Figura 28 - Comparação da reatividade do α -terpineol e terpinen-4-ol.....	44
Figura 29 - Estrutura do α -bisabolol.....	45
Figura 30 - Hidroformilação da α -ionona.....	47
Figura 31 - Estrutura do limoneno e isômeros do terpineol.....	49
Figura 32 - Hidroformilação do limoneno.....	49
Figura 33 - Estrutura do β -cariofileno e óxido de cariofileno, respectivamente.....	52
Figura 34 - Hidroformilação do β -cariofileno.....	53
Figura 35 - Estrutura da <i>cis</i> -jasmona.....	56
Figura 36 - Estrutura dos ligantes auxiliares fosforados.....	57
Figura 37 - Hidroformilação da <i>cis</i> -jasmona.....	58
Figura 38 - Hidroformilação da <i>cis</i> -jasmona: formação de isômeros e do aldeído 7c.....	58
Figura 39 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação da <i>cis</i> -jasmona: efeito da razão PPh_3/Rh	60
Figura 40 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação da <i>cis</i> -jasmona: efeito da natureza do ligante fosforado.....	62
Figura 41 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação da <i>cis</i> -jasmona: efeito da pressão total.....	63
Figura 42 - Representação esquemática da catálise tandem.....	65
Figura 43 - Esquema da hidroformilação-acetalização de um alceno terminal.....	66
Figura 44 - Estruturas dos acetais derivados dos aldeídos 7a e 7b.....	67
Figura 45 - Esquema da hidroaminometilação de um alceno terminal.....	70

Figura 46 - Hidroaminometilação da *cis*-jasmona com a 4-metilpiperidina: Estruturas das aminas derivadas dos aldeídos 7a e 7b.....71

Figura 47 - Hidroaminometilação da *cis*-jasmona com a morfolina: Estruturas das aminas derivadas dos aldeídos 7a e 7b.....73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Hidroformilação do α -terpineol: efeito dos ligantes.....	35
Tabela 2 - Hidroformilação do α -terpineol: efeito da pressão.....	37
Tabela 3 - Hidroformilação do α -terpineol: efeito do solvente na ausência de ligante fosforado.....	40
Tabela 4 - Hidroformilação do α -terpineol: efeito do solvente.....	41
Tabela 5 - Hidroformilação do terpinen-4-ol.....	43
Tabela 6 - Hidroformilação do α -bisabolol.....	46
Tabela 7 - Hidroformilação da α -ionona.....	48
Tabela 8 - Hidroformilação do limoneno.....	51
Tabela 9 - Hidroformilação do β -cariofileno.....	54
Tabela 10 - Hidroformilação da <i>cis</i> -jasmona em tolueno.....	59
Tabela 11 - Hidroformilação da <i>cis</i> -jasmona em tolueno: efeito da natureza do ligante.....	61
Tabela 12 - Parâmetro eletrônico e ângulo de cone dos ligantes fosforados.....	63
Tabela 13 - Hidroformilação da <i>cis</i> -jasmona em tolueno: efeito da pressão.....	64
Tabela 14 - Hidroformilação-acetalização da <i>cis</i> -jasmona.....	69
Tabela 15 - Hidroaminometilação da <i>cis</i> -jasmona.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS

2-MeTHF	2-metil-tetrahidrofurano
CG	Cromatografia a gás
CG-EM	Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas
DEC	Dietilcarbonato
DPPP	1,3-bis(difenilfosfino)propano
m/z	Razão massa/carga
[M ⁺]	Íon molecular
PBz ₃	Tribenzilfosfina
PCy ₃	Tricicloexilfosfina
PPh ₃	Trifenilfosfina
P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TOF	Frequência de rotações (<i>Turnover Frequency</i>)
χ	Parâmetro χ de Tolman
θ	Ângulo de cone
δ	Deslocamento químico
J	Constante de Acoplamento
s	Simpleto
br.s	Simpleto alargado
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
t	Tripleto
m	Multiplete
sext	Sexteto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Catálise e Química Fina.....	15
1.2	Hidroformilação.....	18
1.2.1	Catalisadores.....	22
1.2.2	Mecanismo.....	23
2	OBJETIVOS	25
3	PARTE EXPERIMENTAL	26
3.1	Reagentes comerciais.....	26
3.2	Reagentes sintetizados no laboratório.....	26
3.3	Testes catalíticos.....	27
3.4	Acompanhamento cinético das reações.....	28
3.5	Identificação dos produtos.....	28
4	HIDROFORMILAÇÃO DE COMPOSTOS COM LIGAÇÃO DUPLA ENDOCÍCLICA TRISSUBSTITUÍDA	29
4.1	HIDROFORMILAÇÃO DE ÁLCOOIS TERPÊNICOS.....	29
4.1.1	Hidroformilação do α -terpineol.....	31
4.1.1.1	Hidroformilação do α -terpineol em tolueno.....	34
4.1.1.2	Hidroformilação do α -terpineol em solventes alternativos.....	38
4.1.2	Hidroformilação do terpinen-4-ol.....	42
4.1.3	Hidroformilação do α -bisabolol.....	45
4.2	HIDROFORMILAÇÃO DA α -IONONA.....	47
4.3	HIDROFORMILAÇÃO DO LIMONENO.....	49
4.4	HIDROFORMILAÇÃO DA β -CARIOFILENO.....	52
4.5	CONCLUSÕES.....	55
5	SÍNTESE DE PRODUTOS DERIVADOS DA CIS-JASMONA	56
5.1	HIDROFORMILAÇÃO DA CIS-JASMONA.....	57
5.2	PROCESSOS CATALÍTICOS TANDEM.....	65
5.2.1	Hidroformilação-Acetalização.....	66
5.2.1.1	Hidroformilação-Acetalização da <i>cis</i> -jasmona.....	67
5.2.2	Hidroaminometilação.....	70
5.2.2.1	Hidroaminometilação da <i>cis</i> -jasmona.....	71

5.3	CONCLUSÕES.....	74
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
	REFERÊNCIAS.....	76
	APÊNDICE A - HIDROFORMILAÇÃO DO α -TERPINEOL: CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS.....	82
	APÊNDICE B - HIDROFORMILAÇÃO DO TERPINEN-4-OL: CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS.....	91
	APÊNDICE C - HIDROFORMILAÇÃO DA α -IONONA: CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS.....	101
	APÊNDICE D - HIDROFORMILAÇÃO DO LIMONENO: CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS.....	110
	APÊNDICE E – HIDROFORMILAÇÃO DO β -CARIOFILENO: CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS.....	116
	APÊNDICE F - HIDROFORMILAÇÃO DA <i>CIS</i> -JASMONA: CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS.....	121
	APÊNDICE G – PUBLICAÇÕES.....	137

1 INTRODUÇÃO

1.1 Catálise e Química Fina

A crescente preocupação com aspectos econômicos, sociais e, principalmente, ambientais impulsiona a busca por metodologias sustentáveis. A catálise é um instrumento fundamental para a realização de transformações químicas, principalmente nos setores da petroquímica, química fina, polímeros e agroquímicos (Bernardo-Gusmão, Pergher e dos Santos, 2017). A aplicação de processos catalíticos pode, ainda, ser considerada um dos pilares da Química Verde, cujo foco são os procedimentos que reduzem a utilização e a geração de substâncias nocivas e, conseqüentemente, diminuem seus impactos no meio ambiente e na própria saúde humana (Anastas, Kirchhoff e Williamson, 2001).

A importância de se aliar benefícios nos âmbitos comerciais e ambientais pode ser evidenciada pelo surgimento de uma rota alternativa para a produção do ibuprofeno, um fármaco com ação analgésica e anti-inflamatória amplamente utilizado pela indústria farmacêutica, a partir do isobutilbenzeno (Figura 1).

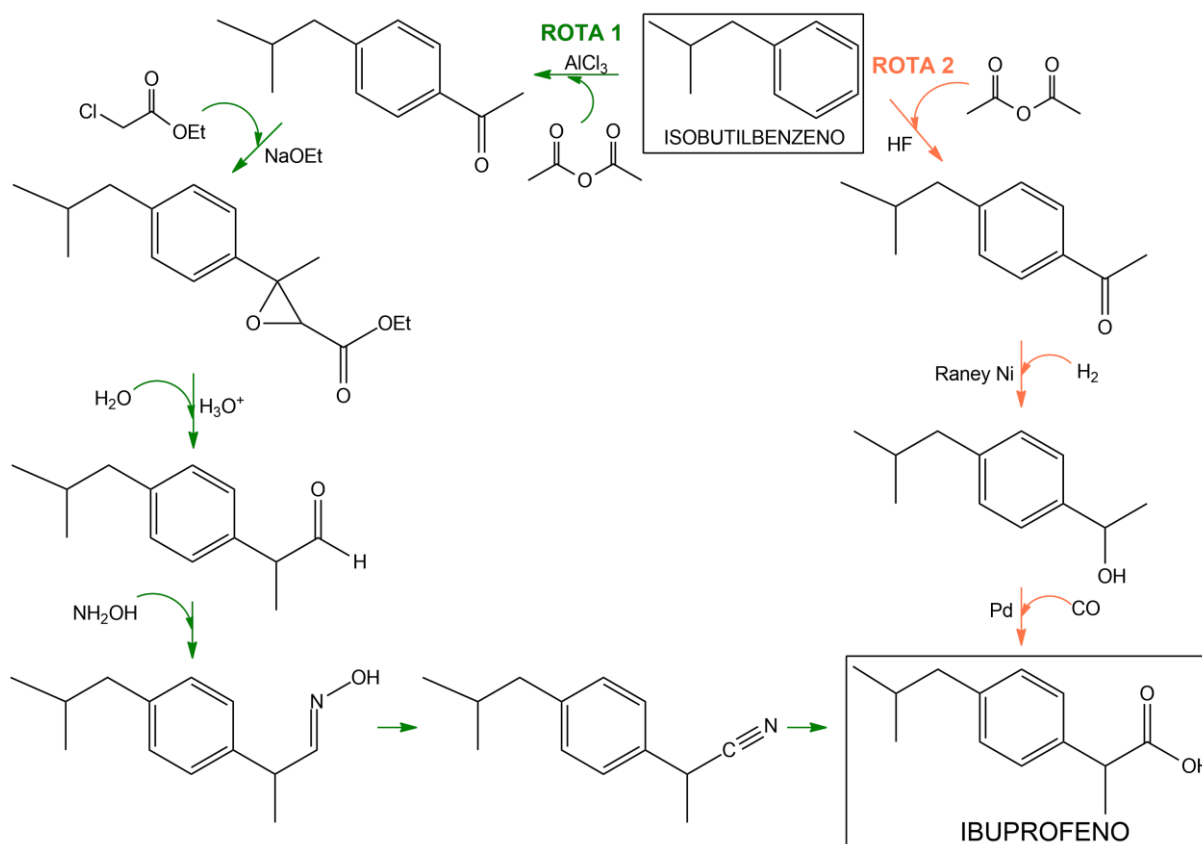


Figura 1 – Rotas para a síntese do ibuprofeno.

Fonte: Adaptado de Rothenberg, 2008.

A síntese original, patenteada pela Boots em 1962, consiste em 6 etapas que envolvem reagentes em quantidades estequiométricas, conforme apresentado na Figura 1 pela rota 1. Em contrapartida, a rota 2, desenvolvida pela BHC *Company* em 1992, reduziu o número de etapas sintéticas para apenas três, além de minimizar o uso de solventes e a formação de rejeitos. Por esse processo, a BHC foi contemplada em 1993 com o prêmio *Kirpatrick Achievement Award* pelos avanços notáveis na tecnologia de engenharia química e, em 1997, com o prêmio *Presidential Green Chemistry Challenge*, por atender os princípios da Química Verde (Rothenberg, 2008).

Além da capacidade de aumentar a velocidade de reações químicas, por meio de mecanismos que possuem energias de ativação menores, os catalisadores destacam-se pela possibilidade de direcionar a formação dos produtos. Dessa forma, é possível alcançar maior produtividade e eficiência em um processo químico, especialmente no que se refere ao consumo de matéria-prima e energia e à redução da geração de resíduos (Barrault et al., 2002).

De uma forma geral, os reagentes interagem com a espécie ativa do catalisador para ocorrência das transformações químicas que originam os produtos da reação. Sempre que um produto é formado e que a espécie catalítica inicial é regenerada, tem-se um ciclo catalítico, conforme esquematizado na Figura 2 (Hagen, 2006).

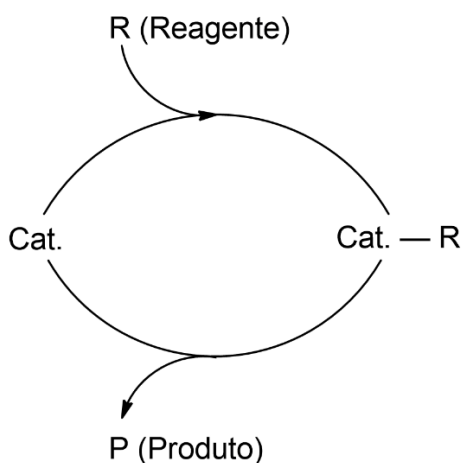


Figura 2 – Esquema de um ciclo catalítico genérico.

Fonte: Adaptado de Hagen, 2006.

O desempenho de um catalisador está intimamente relacionado com a sua estabilidade, que indica a quantidade de ciclos catalíticos que ele é capaz de completar antes da sua desativação; atividade, que se refere à velocidade com que a reação progride; e seletividade, relativa à habilidade de favorecer a obtenção do produto de interesse. As duas primeiras propriedades podem ser expressas pelos parâmetros TON e TOF, respectivamente. O número de rotações ou TON (*turnover number*) pode ser determinado pela relação entre a

quantidade de matéria de substrato convertido e a quantidade de matéria de catalisador, enquanto a frequência de rotações ou TOF (*turnover frequency*) equivale à quantidade de matéria de substrato convertido pela quantidade de matéria de catalisador por unidade de tempo (Behr e Neubert, 2012).

Os processos catalíticos podem ser agrupados em homogêneos ou heterogêneos, de acordo com a fase dos reagentes e catalisador. Quando eles se encontram em fases distintas, o que comumente envolve um catalisador sólido e reagentes líquidos ou gasosos, trata-se da catálise heterogênea, cuja vantagem é a maior facilidade de separação e recuperação do catalisador. Por sua vez, a catálise homogênea se caracteriza por catalisador e reagentes na mesma fase, altos rendimentos e a possibilidade de utilizar condições de reação mais brandas (Hagen, 2006).

Na catálise homogênea destaca-se a utilização de catalisadores organometálicos, nos quais o centro metálico corresponde a um metal de transição, cuja principal vantagem é a variabilidade dos seus estados de oxidação e números de coordenação, o que permite a sequência de etapas de complexação e descomplexação características em um ciclo catalítico. Além disso, a versatilidade desses catalisadores está relacionada com a possibilidade de se alterar a natureza dos ligantes orgânicos ou inorgânicos, o que influi significativamente no seu desempenho (Cybulski et al., 2001).

A aplicação desses catalisadores demonstra ser uma ferramenta interessante para obtenção de produtos da Química Fina, a fim de se obter rotas altamente seletivas e eficientes, tendo em vista que a síntese de compostos desse setor envolve muitas etapas sintéticas (Sheldon, 2012). O segmento da Química Fina engloba importantes componentes e intermediários de produtos farmacêuticos, agroquímicos, cosméticos e fragrâncias. Devido à sua alta complexidade estrutural, eles são manufacturados em pequena escala e, conseqüentemente, possuem alto valor agregado (Cybulski et al., 2001).

Como matéria-prima para esse processo, pode-se destacar os compostos de origem natural que possuem ligações duplas carbono-carbono, nas quais podem ser inseridas novas funções químicas, dando origem a produtos com propriedades biológicas e organolépticas específicas. Essas substâncias são amplamente encontradas em óleos essenciais, que podem ser extraídos a partir de materiais vegetais (Monteiro e Veloso, 2004). Sua transformação em produtos químicos que possuem alto valor agregado pode envolver inúmeras reações catalíticas, dentre as quais pode-se citar a hidroformilação, hidroaminometilação, oxidação, hidrogenação, acetalização, metátese, rearranjo, isomerização e ciclização (Swift, 2004; Sheldon, 2007).

Inserido há anos na linha de pesquisa dessa área, o Grupo de Catálise da UFMG já desenvolveu diferentes metodologias para a valorização do monoterpene limoneno, um

importante constituinte de frutas cítricas, conforme esquematizado na Figura 3. Esse composto pode dar origem, por exemplo, a um aldeído por meio da reação de hidroformilação catalisada por ródio, o qual pode, ainda, passar por conversões posteriores a aminas e acetais, mediante reações de hidroaminometilação e acetalização, respectivamente (Dias et al., 2019; Vieira et al., 2010). Esse substrato também pode originar acetatos alílicos a partir da oxidação aeróbica catalisada por sistemas baseados em paládio e benzoquinona (Bueno, de Souza e Gusevskaya, 2012).

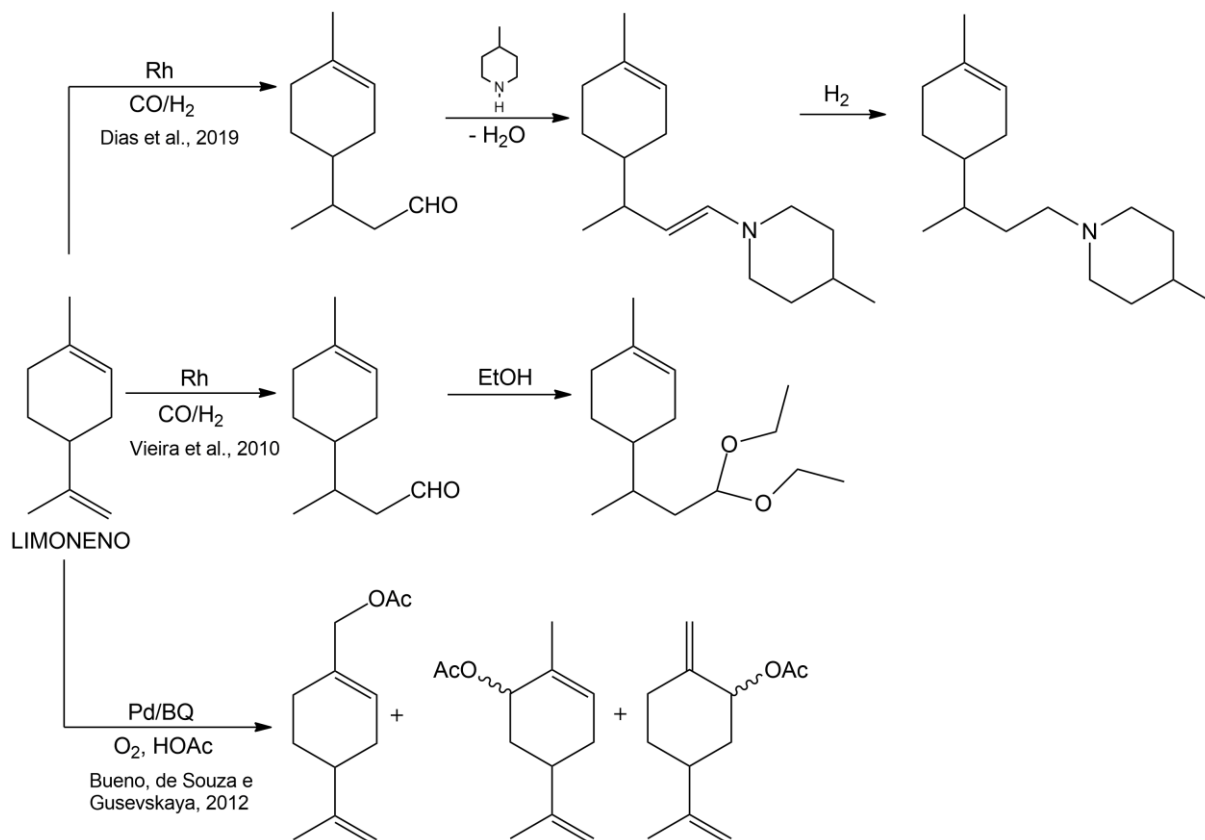


Figura 3 – Transformações catalíticas do limoneno desenvolvidas pelo Grupo de Catálise da UFMG.

1.2 Hidroformilação

Uma relevante metodologia para a formação de ligações carbono-carbono na síntese de compostos orgânicos consiste na hidroformilação catalisada por metais de transição, a qual simboliza uma importante aplicação da catálise homogênea em escala industrial. Ela envolve a reação entre uma olefina e gás de síntese (CO e H_2), geralmente na presença de catalisador de cobalto ou ródio, que resulta na adição de um hidrogênio e um grupo formila ($-\text{CHO}$) à ligação dupla (Figura 4) (Franke, Selent e Börner, 2012).

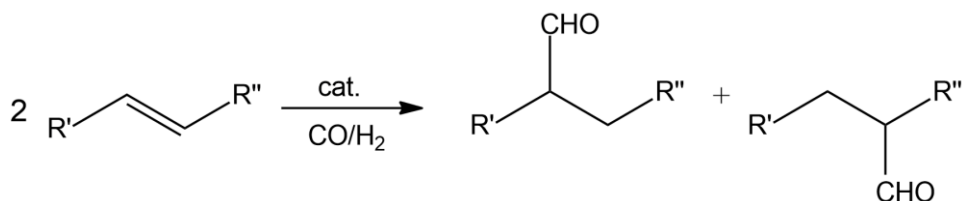


Figura 4 - Esquema da reação de hidroformilação.

Por meio da hidroformilação é possível a obtenção de aldeídos e, ainda, de seus derivados, que incluem álcoois, aminas, hemiacetais e acetais, além de ésteres e ácidos carboxílicos, obtidos em reações posteriores (Figura 5). Esses produtos são amplamente empregados na composição de detergentes, plastificantes e fragrâncias, além de serem intermediários na obtenção de produtos farmacêuticos e da química fina (Gusevskaya, Jiménez-Pinto e Börner, 2014).

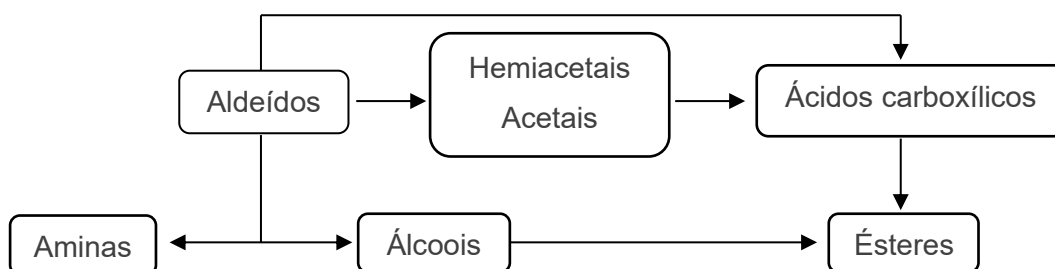


Figura 5 – Compostos derivados da reação de hidroformilação.

Fonte: Adaptado de Gusevskaya, Jiménez-Pinto e Börner, 2014.

A descoberta dessa reação ocorreu ocasionalmente em 1938 pelo químico alemão Otto Roelen (1987-1993), na época diretor da Ruhrchemie AG, na Alemanha, durante a síntese de Fischer-Tropsch. Ao tentar redirecionar o etileno formado de volta para o processo, foi constatada a reação do mesmo com gás de síntese, na presença do catalisador que consistia de uma mistura contendo cobalto, tório e óxido de magnésio, originando compostos oxigenados (Frey, 2014).

Embora vários anos tenham se passado desde a sua descoberta, ainda hoje a hidroformilação tem relevante destaque na área acadêmica e industrial, o que impulsiona a investigação de sistemas catalíticos para sua expansão, tendo em vista que a própria estrutura do material de partida, bem como a natureza do catalisador e as condições reacionais podem influenciar significativamente nos resultados alcançados. Um grande desafio no desenvolvimento desse processo está associado ao controle da seletividade, tanto no que diz respeito à quimiosseletividade, devido à possibilidade da ocorrência de reações paralelas, como hidrogenação e isomerização, quanto à regioseletividade, que diz respeito à posição na qual o grupo formila é adicionado na ligação dupla.

Um notável exemplo da importância industrial da hidroformilação está inserido na obtenção do 4-acetoxi-2-metil-2-butenal, um importante intermediário na síntese da Vitamina A, a partir de rotas desenvolvidas tanto pela BASF quanto pela Roche, apresentadas na Figura 6, que envolvem a etapa da hidroformilação catalisada por ródio dos isômeros 1,2-diacetoxi-3-buteno e 1,4-diacetoxi-2-buteno, respectivamente (Whiteker e Cobley, 2012).

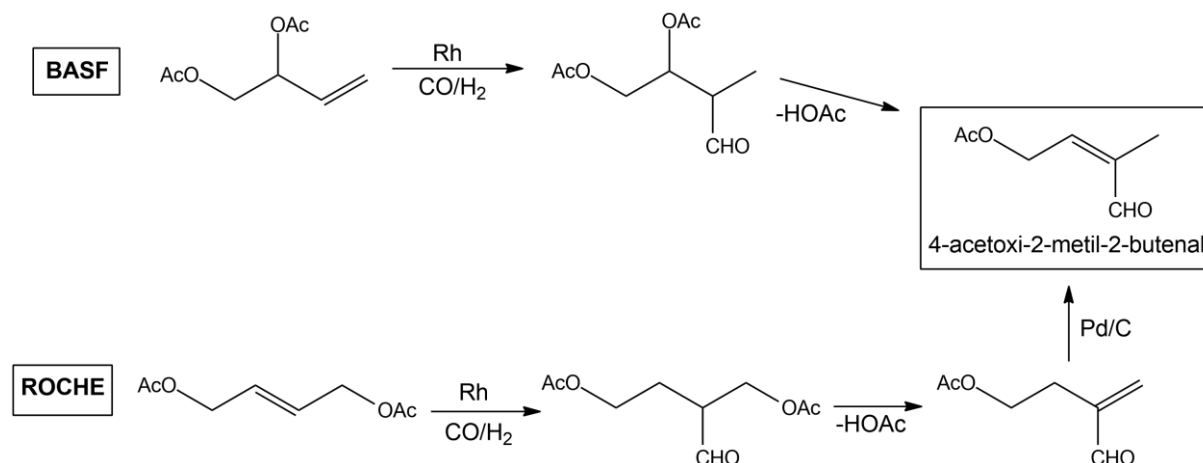


Figura 6 - Rotas sintéticas da BASF e da Roche para obtenção do 4-acetoxi-2-metil-2-butenal.

Fonte: Adaptado de Whiteker e Cobley, 2012.

No segmento da perfumaria e cosméticos, a hidroformilação se destaca pela produção de aldeídos, os quais podem ser amplamente utilizados como componentes de fragrâncias, graças a propriedades odoríficas características. Um fato interessante é o de que, em 1921, Coco Chanel escolheu entre diferentes amostras aquela que apresentava justamente a maior concentração de aldeídos, identificada pelo número 5, a qual originou a formulação do perfume mais famoso do mundo: Chanel n° 5 (Börner e Franke, 2016).

Além disso, existem muitas fragrâncias com ampla aplicação comercial, cuja síntese envolve a reação de hidroformilação. Como exemplo, pode-se citar justamente um dos aldeídos constituintes do perfume Chanel n° 5, chamado metilnonilacetaldeído ou MNA, obtido por meio da hidroformilação do 1-deceno, a qual origina o undecanal, que então é convertido ao MNA (Figura 7). Estima-se que a produção desse composto esteja entre 500 a 600 toneladas por ano (Börner e Franke, 2016).

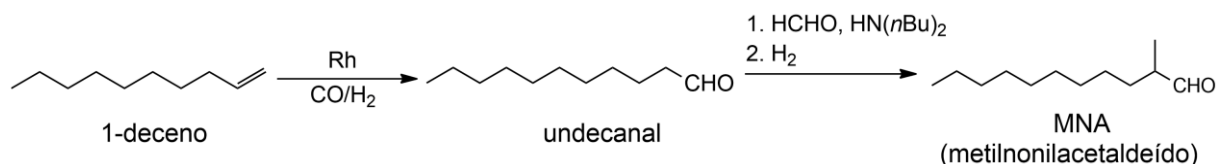


Figura 7 – Síntese da fragrância MNA.

Fonte: Adaptado de Börner e Franke, 2016.

A fragrância vertral, por exemplo (Figura 8), que possui aroma de melão e é utilizada em produtos de higiene pessoal, pode ser obtida pela hidroformilação do *exo*-díciclopentadieno, seguida da hidrogenação da ligação dupla remanescente. Processo similar, a partir do 1,3-propenilbenzeno permite a obtenção do Florydral, que possui cheiro floral e é comercializada pela empresa Givaudan, além de ser um dos componentes do perfume Good Life woman (Börner e Franke, 2016).

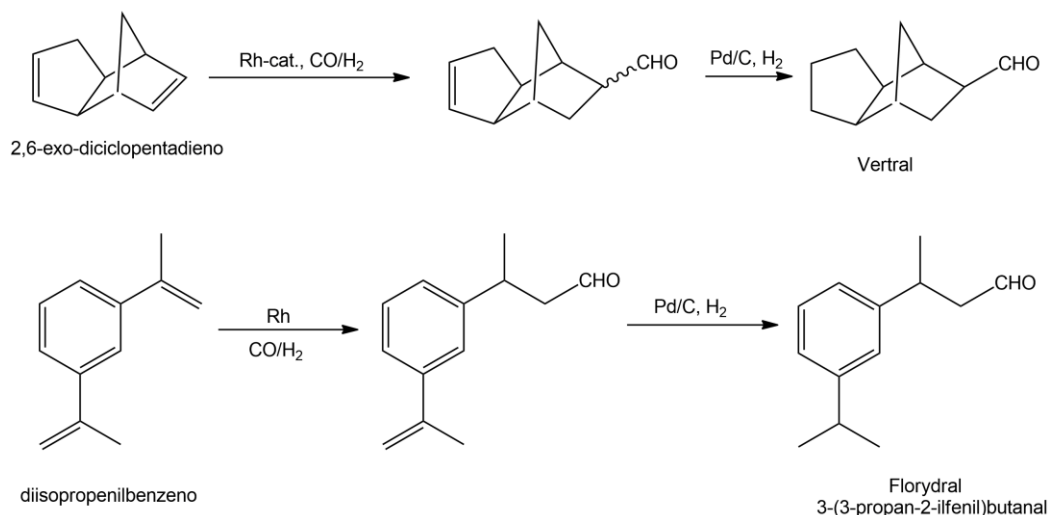


Figura 8 – Síntese das fragrâncias vertral e florydral.

Fonte: Adaptado de Börner e Franke, 2016.

Por sua vez, a hidroformilação do limoneno, realizada comercialmente pela Celanese, origina um aldeído com odor cítrico, empregado em sabonetes e loções (Figura 9), enquanto a síntese do Spirambrene, utilizado na composição de perfumes devido ao seu aroma amadeirado, é manufaturada pela Givaudan e envolve a etapa de hidroformilação da ligação dupla do monoterpene 2-careno (Whiteker e Cobley, 2012).

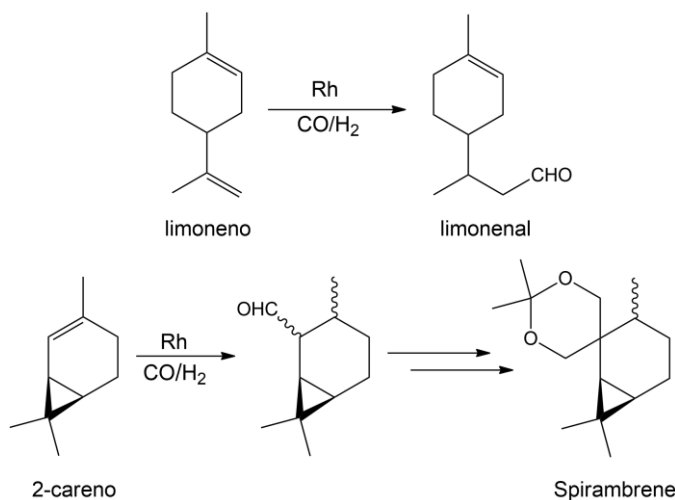


Figura 9 – Síntese das fragrâncias limonenal e Spirambrene.

Fonte: Adaptado de Börner e Franke, 2016.

1.2.1 Catalisadores

Para promover a reação de hidroformilação são empregados catalisadores constituídos por um complexo de metal de transição, que originam as espécies cataliticamente ativas para o processo na presença do monóxido de carbono (CO) e do hidrogênio (H₂). A primeira geração de catalisadores era exclusivamente baseada em cobalto como centro metálico e exigia a adoção de condições drásticas de reação, como altas pressões e temperaturas. Em contrapartida, a substituição desse metal pelo ródio permitiu alcançar alta atividade catalítica e a performance da reação em condições mais brandas (Sharma e Jasra, 2015). Apesar de na literatura serem encontrados relatos de que a utilização de outros metais, como rutênio, paládio, platina, irídio e ferro permite formar complexos ativos para promoverem a reação de hidroformilação, a baixa atividade dos mesmos em relação ao cobalto e ródio limita sua utilização em processos industriais (Pospech et al., 2013).

Um significativo avanço no desenvolvimento de catalisadores para a reação de hidroformilação consiste na utilização de ligantes auxiliares fosforados, como fosfinas e fosfitos, devido à sua capacidade de alterar significativamente o seu desempenho. Em consequência dos seus efeitos eletrônicos e estéricos, eles podem influenciar na atividade do catalisador e, além disso, direcionar a formação de um produto específico. Suas propriedades podem ser determinadas por parâmetros estabelecidos por Tolman (Tolman, 1977).

O parâmetro eletrônico χ está relacionado com sua capacidade de doar e receber elétrons por meio de interações do tipo σ e π , respectivamente. A determinação do seu valor é feita através da medida da frequência de estiramento simétrico das carbonilas em complexos de níquel do tipo Ni(CO)₃P, no qual P é o ligante fosforado. Altos valores para χ se relacionam com boa capacidade π -aceptora desse ligante, responsável pelo enfraquecimento da ligação metal-CO e aumento da frequência de estiramento das carbonilas, enquanto baixos valores para χ correspondem a boa capacidade σ -doadora do ligante fosforado, o que fortalece a retroligação entre o metal e o CO e causa uma diminuição na frequência de estiramento das carbonilas (Gillespie et al., 2012).

Por outro lado, o ângulo de cone, θ , define as propriedades estéricas de um ligante fosforado monodentado. Sua medida é estimada pela abertura de um cone traçado ao redor dos átomos do ligante a partir de uma distância de 2,28 Å do centro do átomo de fósforo (Figura 10). Quanto maior o seu valor, maior o volume ocupado pelo ligante quando coordenado ao centro metálico (Tolman, 1977).

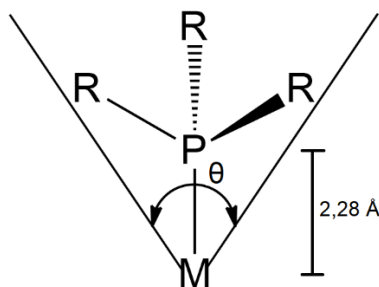


Figura 10 - Representação da medida do Ângulo de Cone de um ligante fosforado monodentado.

Fonte: Adaptado de Tolman, 1977.

1.2.2 Mecanismo

Para o início do ciclo catalítico da hidroformilação, esquematizado na Figura 11, é necessária a formação da espécie ativa do catalisador, na presença de gás de síntese e do ligante fosforado, quando utilizado, a partir de um precursor catalítico, como os complexos diméricos de ródio do tipo $[\text{Rh}(\text{cod})(\mu\text{-L})_2]$, em que cod é o 1,5-ciclooctadieno e L é um ligante em ponte como o cloreto, acetato ou metóxido (Uson et al., 1985; Giordano e Crabtree, 1990).

A partir da espécie formada, geralmente um complexo do tipo $[\text{HRh}(\text{CO})(\text{L})_3]$, no qual L pode ser tanto um ligante fosforado quanto CO, de acordo com as condições da reação, ocorre a dissociação de um ligante, para que seja formado um complexo quadrático plano (**a**), que possui 16 elétrons e um sítio de coordenação vazio para que o substrato se coordene, gerando o intermediário (**b**) (Cornils, 2002).

Posteriormente, a inserção migratória do hidreto ao alqueno origina o complexo alquil-ródio (**c**), também quadrático plano. Essa etapa é a que determina a regioseletividade da reação, pois define em qual carbono da ligação dupla do material de partida ocorre a adição do hidrogênio, e, conseqüentemente, do grupo formila (-CHO). Em seguida, a coordenação de uma molécula de CO forma o complexo penta coordenado (**d**), com geometria trigonal bipiramidal (Cornils, 2002). Caso a eliminação de hidreto β ocorra preferencialmente em relação a essa etapa, acontece a isomerização do substrato, a qual requer a existência de um sítio vacante no complexo. Portanto, sua ocorrência pode ser inibida pelo uso de alta pressão de CO (Beller et al., 2004).

A conversão do complexo (**d**) no intermediário (**e**) é feita a partir da inserção migratória do CO no grupo alquila. Em seguida, ocorre adição oxidativa de hidrogênio molecular, originando o complexo octaédrico (**f**). Por fim, o aldeído é formado a partir de uma eliminação redutiva, que regenera a espécie coordenativamente insaturada (**a**) (Cornils, 2002).

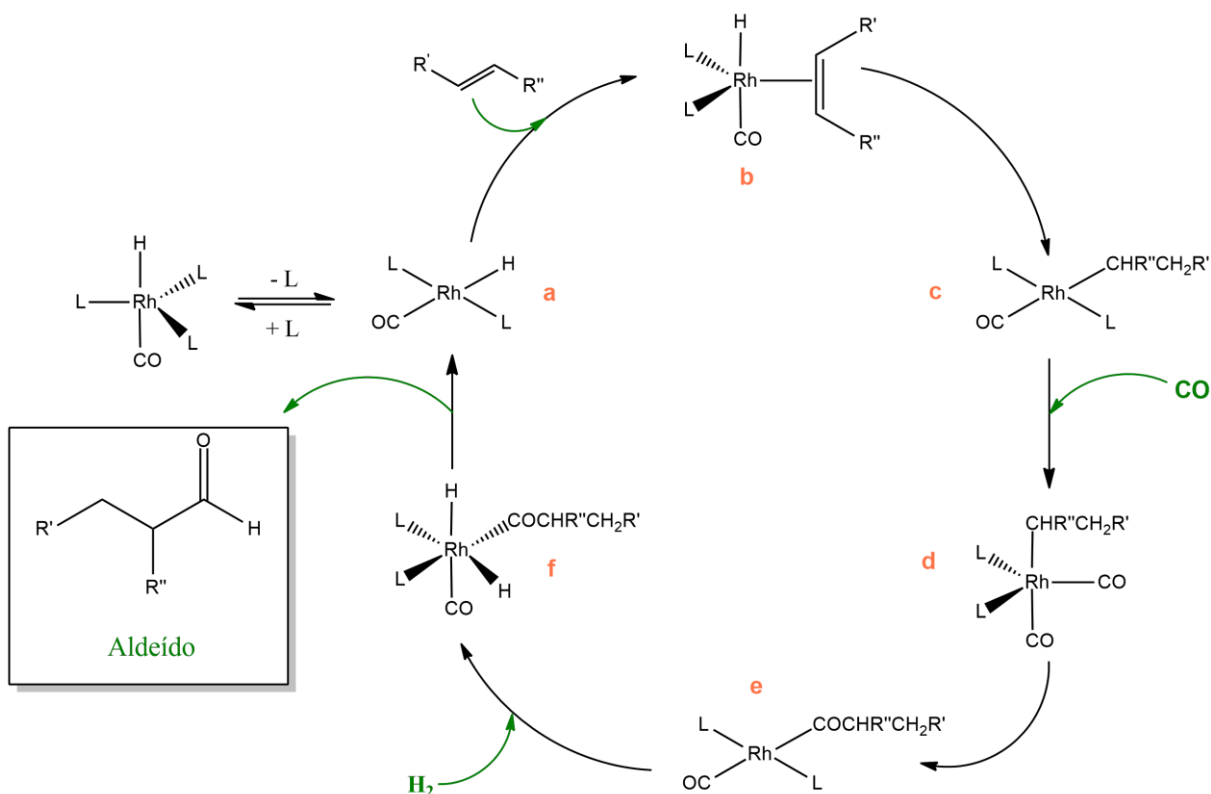


Figura 11 - Esquema do ciclo catalítico da reação de hidroformilação.

A estrutura do complexo de ródio envolvido no ciclo catalítico e, conseqüentemente, a atividade e seletividade do processo, está vinculada às condições do sistema de hidroformilação, que incluem a pressão dos gases monóxido de carbono e hidrogênio, temperatura, natureza e concentração do ligante fosforado, pois são elas que determinam o equilíbrio entre os complexos de ródio que podem estar presentes no meio reacional, caracterizados por nenhum, um, dois ou três ligantes fosforados coordenados ao centro metálico (Figura 12) (Kamer, Reek e Van Leeuwen, 2002).

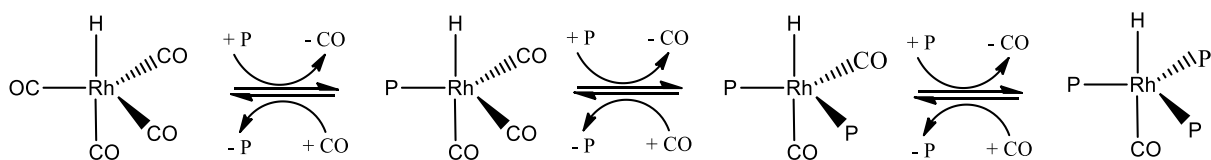


Figura 12 – Equilíbrio entre complexos de ródio.

Fonte: Adaptado de Kamer, Reek e Van Leeuwen, 2002.

2 OBJETIVOS

Este trabalho visa desenvolver sistemas catalíticos ativos e seletivos para a obtenção de produtos potencialmente aplicáveis como fármacos e fragrâncias, a partir da transformação de matérias-primas de origem natural. Para tanto, teve como finalidade realizar os seguintes estudos:

- i. Desenvolver metodologias para aplicação da reação de hidroformilação catalisada por complexos de ródio na valorização dos substratos α -terpineol, terpinen-4-ol, α -bisabolol, α -ionona, limoneno e β -cariofileno, que possuem ligações duplas endocíclicas trissubstituídas em sua estrutura, a fim de se obter aldeídos derivados dos mesmos. No caso específico do limoneno e β -cariofileno, pretendeu-se a obtenção de dialdeídos.
- ii. Sintetizar aldeídos, acetais e aminas provenientes do substrato *cis*-jasmona, por meio da utilização da reação de hidroformilação e dos processos catalíticos tandem hidroformilação-acetalização e hidroaminometilação, respectivamente, catalisados por complexos de ródio.

No desenvolvimento desses procedimentos, avaliou-se o efeito da variação das condições da reação, entre as quais incluem-se temperatura, pressão dos gases monóxido de carbono e hidrogênio, natureza e concentração dos ligantes fosforados, bem como a natureza do solvente, a fim de se investigar a possibilidade de utilizar solventes vantajosos do ponto de vista ambiental.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Reagentes comerciais

Os substratos α -terpineol ($\geq 95\%$), terpinen-4-ol ($\geq 95\%$), α -bisabolol, α -ionona (90%), (R)-(+)-limoneno (97%), β -cariofileno e *cis*-jasmona, os padrões internos *p*-xileno e dodecano, os ligantes fosforados trifenilfosfina (PPh₃, 99%), tris(2,4,di-terc-butilfenil)fosfito (P(2,4-di-^tbuPhO)₃, 98%), tricicloexilfosfina (PCy₃), tribenzilfosfina (PBz₃) e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP), bem como as aminas 4-metilpiperidina e morfolina, foram adquiridos da Sigma-Aldrich e utilizados sem tratamento prévio.

Como solvente, utilizou-se tolueno, etanol, dietilcarbonato (DEC), 2-metil-tetrahidrofurano (2-MeTHF), *p*-cimeno e anisol. O tolueno (99,5%, Fmaia) foi utilizado anidro sob atmosfera inerte, após passar por uma coluna de sílica. O etanol (95%, Fmaia) foi refluxado por seis horas em presença de raspas de magnésio e iodo sólido e destilado sob argônio e armazenado em vidraria adequada em atmosfera inerte. O DEC (99%, Aldrich) foi purificado por meio de destilação a vácuo e armazenado com peneira molecular. O 2-MeTHF ($\geq 99\%$, Sigma-Aldrich) e o anisol foram utilizados sem tratamento prévio. Por sua vez, o *p*-cimeno (99%, Aldrich) foi destilado, coletado e armazenado em atmosfera inerte.

3.2 Reagentes sintetizados no laboratório

3.2.1 Complexo di- μ -cloro-bis[(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)] – [Rh(cod)(Cl)]₂

O procedimento empregado para sintetizar o complexo [Rh(cod)(Cl)]₂ foi adaptado da literatura (Giordano e Crabtree, 1990). Inicialmente, adicionou-se 20 mL de uma solução desaerada de etanol-água (5:1) em um frasco do tipo Schlenk de 100 mL, mantido sob atmosfera inerte e contendo um agitador magnético. Em seguida, acrescentou-se 3 mL de 1,5-ciclooctadieno e 2,0 g de RhCl₃.H₂O, os quais foram previamente pesados no interior de uma Glove Box. Ao Schlenk, acoplou-se um condensador de refluxo conectado a linha de argônio e a reação foi deixada em refluxo e sob agitação magnética por 18 horas a temperatura constante de 80 °C, mantida por um banho de óleo. No final do procedimento, o sólido obtido foi filtrado em um funil de placa sinterizada, lavando-se as paredes do Schlenk com porções de 5 mL de pentano. O sólido no funil foi lavado com 3 porções de 10 mL de pentano e porções de 5 mL de uma mistura resfriada de metanol-água (1:5), até que não fossem mais detectados íons cloreto no filtrado através do teste com solução de nitrato de prata. Por fim, secou-se o sólido em um dessecador sob vácuo por 24 horas.

3.2.2 Complexo di- μ -metoxil-bis[(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)]-[Rh(cod)(OMe)]₂

A metodologia para sintetizar o complexo [Rh(cod)(OMe)]₂ foi elaborada a partir de um procedimento descrito na literatura (Uson et al., 1985). 175 mg de [Rh(cod)(Cl)]₂ e 15 mL de diclorometano foram adicionados a um balão de fundo redondo de 50 mL, contendo agitador magnético, mantendo-se a mistura em agitação até dissolução do sólido. Em seguida, adicionou-se uma solução de 40 mg de hidróxido de potássio em 15 mL de metanol ao balão, com posterior vedação com um septo de borracha. Dessa forma, o sistema permaneceu sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. Após a evaporação a vácuo do solvente da reação, o sólido formado foi lavado com 15,0 mL de água e 10,0 mL de metanol e separado com funil de vidro sinterizado e filtração a vácuo. Por fim, o sólido no funil foi lavado com 10 porções de 5 mL de água e secou-se o mesmo em um dessecador sob vácuo por 24 horas.

3.3 Testes catalíticos

Os testes catalíticos foram realizados em autoclaves de aço inoxidável com capacidade para 100 mL, equipadas com amostrador (Figura 13). Na mesma foram adicionadas quantidades apropriadas do precursor catalítico e do ligante fosforado, quando utilizado. Em um frasco do tipo Schlenk, sob atmosfera de argônio, preparou-se a solução contendo o substrato e o padrão interno, a qual foi transferida para a autoclave contendo atmosfera de argônio. No caso de reações de hidroaminometilação, nessa solução também foi adicionada a amina utilizada. Por fim, o reator foi pressurizado com os gases monóxido de carbono e hidrogênio e colocado em banho termostaticado, com agitação magnética constante. Após o fim da reação e resfriamento adequado do sistema, a autoclave foi despressurizada em uma capela contendo exaustor.



Figura 13 – Reator utilizado nos testes catalíticos.

3.4 Acompanhamento cinético das reações

As alíquotas coletadas periodicamente das reações foram analisadas por meio da cromatografia a gás (CG), com cromatógrafo Shimadzu, modelo GC-2010, equipado com coluna capilar apolar Rtx®-5MS e detector de ionização em chama (FID), programado da seguinte maneira:

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

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

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

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

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

Temperatura do injetor: 320 °C.

Temperatura do detector: 320 °C.

Pressão Total: 66 KPa, gás de arraste – H₂

Split: 50

3.5 Identificação dos produtos

A identificação dos produtos formados foi realizada por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e ressonância magnética nuclear (RMN), após os mesmos terem sido isolados do meio reacional por coluna cromatográfica usando uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

Para identificação por CG-EM, foi utilizado equipamento Shimadzu QP2010-PLUS operando no método de ionização por impacto eletrônico a 70 eV, com coluna capilar apolar Rtx®-5MS e o mesmo programa utilizado na análise por CG, com alteração apenas no gás de arraste, que neste caso é He. Por sua vez, os espectros de RMN foram obtidos através de técnicas de análises unidimensionais ¹H, ¹³C e DEPT e bidimensionais COSY, NOESY, HMQC e HMBC. Para tanto, utilizou-se o equipamento Bruker DRX-400 Avance, Tetrametilsilano (TMS) como padrão interno e clorofórmio deuterado (CDCl₃, 99.9%, Aldrich) ou acetona deuterada como solvente.

4 HIDROFORMILAÇÃO DE COMPOSTOS COM LIGAÇÃO DUPLA ENDOCÍCLICA TRISSUBSTITUÍDA

4.1 HIDROFORMILAÇÃO DE ÁLCOOIS TERPÊNICOS

Os terpenos que constituem os óleos essenciais são atraentes materiais de partida para a síntese de produtos com alto valor agregado e aplicação comercial. A hidroformilação é um método particularmente útil para isso, tendo em vista que permite incorporar a funcionalidade de um aldeído na molécula e, conseqüentemente, lhe conferir um aroma atrativo.

Embora na literatura sejam encontrados numerosos relatos sobre a hidroformilação de terpenos que contém ligação dupla terminal, como limoneno, β -pineno, canfeno e mirceno (Gusevskaya, Jiménez-Pinto e Börner, 2014), são escassos os estudos que envolvem terpenos funcionalizados, em especial aqueles que contém ligação dupla estericamente impedida.

O álcool monoterpênico terpineol possui cinco isômeros (alfa, beta, gama, delta e terpinen-4-ol) (Figura 14), que podem ser encontrados em flores como narciso e frésia, em ervas, como manjerona e orégano e em óleos da casca do limão. Dentre eles, o α -terpineol e o terpinen-4-ol, os isômeros mais comumente encontrados naturalmente, além de populares componentes de fragrâncias para perfumes, cosméticos e produtos de limpeza, possuem importantes propriedades biológicas e medicinais (Khaleel, Tabanca e Buchbauer, 2018), de forma que sua funcionalização poderia resultar em novos produtos de interesse para esses setores, estendendo assim o uso destes substratos naturais.

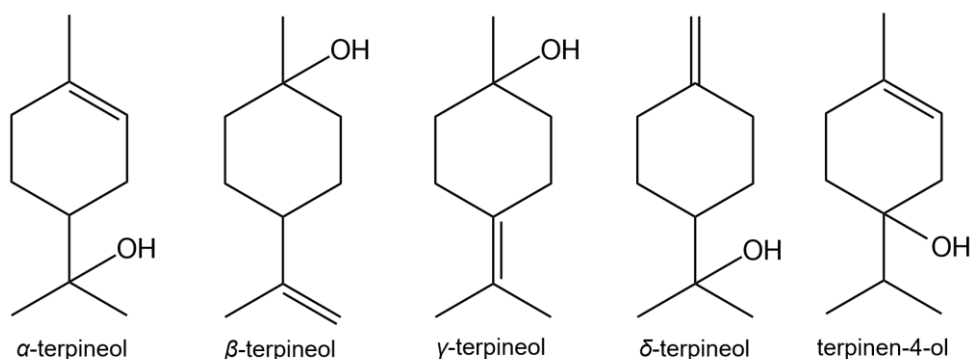


Figura 14 – Estrutura dos isômeros do terpineol.

O α -terpineol é o principal constituinte de óleos essenciais como óleo de pinho, cajeput, e petitigrain (Khaleel, Tabanca e Buchbauer, 2018), além de poder ser produzido a partir do limoneno (Bicas et al., 2011) e do α -pineno (Sell, 2003). Usualmente, as amostras comerciais deste composto possuem quantidades consideráveis do γ -terpineol, o qual é menos comumente encontrado na natureza. Por sua vez, o terpinen-4-ol, é o principal constituinte do óleo de melaleuca (Carson, Hammer, Riley, 2006).

Como pode ser observado nas estruturas da Figura 14, esses compostos apresentam ligação dupla endocíclica trissubstituída, a qual poderia ser um impasse para ocorrência da reação de hidroformilação. Todavia, os substratos α -terpineno, γ -terpineno e terpinoleno (Figura 15), que apresentam ligações duplas similares, foram previamente e eficientemente hidroformilados (Barros et al., 2008; da Silva et al., 2009).

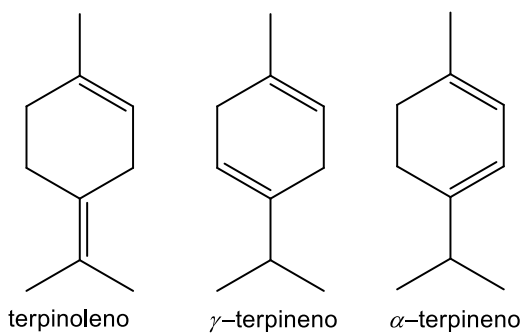


Figura 15 – Estrutura dos substratos terpinoleno, γ -terpineno e α -terpineno.

Na literatura encontrou-se apenas um relato relacionado com a hidroformilação do α -terpineol em uma patente de 1985, na qual Fujioka e colaboradores relataram a obtenção de uma mistura de três aldeídos utilizando complexos de ródio não promovidos por ligantes fosforados e tolueno como solvente a 160 °C e pressão igual a 70 bar. Os autores enfatizaram que a mistura dos produtos possui aroma amadeirado, com toque de noz, menta e floral, o que permite sua aplicação na composição de perfumes, sem a necessidade de separação em componentes individuais (Fujioka et al., 1985). Por sua vez, não foram encontrados relatos sobre a hidroformilação do terpinen-4-ol.

Na hidroformilação desses álcoois terpênicos, a fim de expandir e desenvolver esse processo com o intuito de alcançar elevado desempenho catalítico e maior rendimento para os produtos de interesse, foram variados os diferentes parâmetros da reação, utilizando tolueno como solvente, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ como precursor catalítico e os ligantes auxiliares fosforados trifenilfosfina (PPh_3) e tris(2,4,di-*terc*-butilfenil)fosfito ($\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$) (Figura 16). Além disso, investigou-se a aplicação de solventes alternativos como etanol, dietilcarbonato, 2-metil-tetrahidrofurano, *p*-cimeno e anisol.

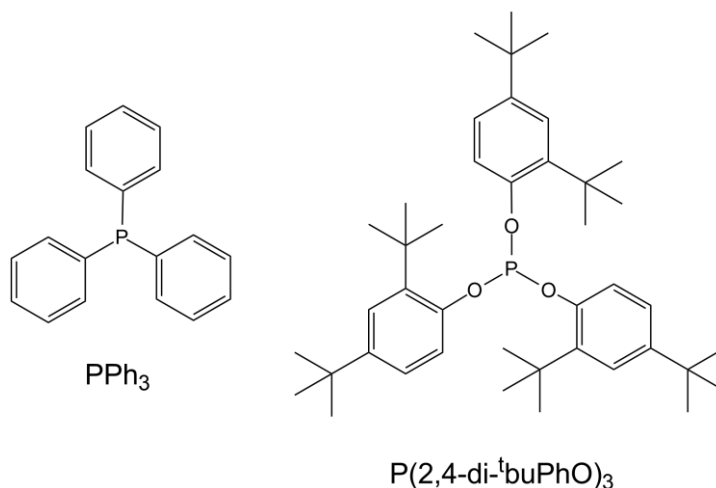


Figura 16 – Estrutura dos ligantes auxiliares fosforados.

4.1.1 Hidroformilação do α -terpineol

Nas condições estudadas, a hidroformilação do α -terpineol (**1**) resultou na formação de dois aldeídos majoritários **1a** e **1b** (Figura 17), os quais se diferem pela posição do grupo formila (-CHO) e, na maioria dos experimentos, foram formados em uma proporção igual a aproximadamente 2:1. Além disso, foi constatada pela análise por CG traços do aldeído **1c**, o qual foi possível identificar nos espectros de RMN, por meio da atribuição de alguns sinais característicos. Os dados da caracterização dos produtos feita por RMN e CG-EM estão apresentados no APÊNDICE A (página 82).

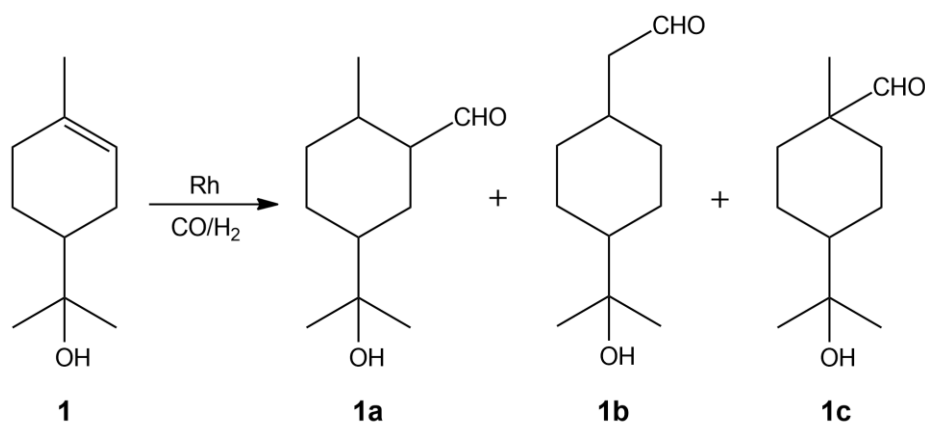


Figura 17 – Hidroformilação do α -terpineol (**1**).

O substrato de partida para a realização dos experimentos corresponde a uma mistura dos isômeros do terpineol, e sua análise por RMN permitiu determinar a presença majoritária do α -terpineol e γ -terpineol (**2**). A partir desse último, cuja composição na mistura corresponde à aproximadamente 5% de seu isômero, foi ainda identificada a formação do aldeído **2a** (Figura 18).

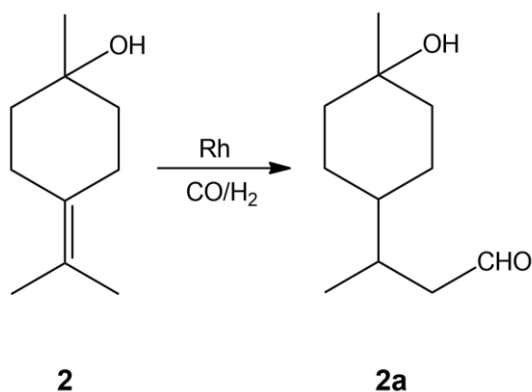


Figura 18 – Hidroformilação do γ -terpineol (**2**).

Na patente datada em 1985 (Fujioka et al., 1985), os autores citam a obtenção de uma mistura de três aldeídos a partir da hidroformilação do α -terpineol: os aldeídos correspondentes a **1a** e **1c**, além do aldeído **2a**. No entanto, a proporção entre eles não foi informada. Além disso, é provável que a obtenção de **2a** tenha ocorrido devido à presença do isômero γ -terpineol no substrato de partida, como relatado anteriormente.

A formação do aldeído **1b** sugere a possibilidade de duas rotas distintas para a ocorrência da reação. A primeira delas seria via formação de complexos η^3 -alílicos (Figura 19), previamente relatados na hidroformilação de dienos conjugados (Barros et al., 2007; Barros et al., 2008), cuja carbonilação nos carbonos 2 e 7 resultaria nos aldeídos **1a** e **1b**, respectivamente.

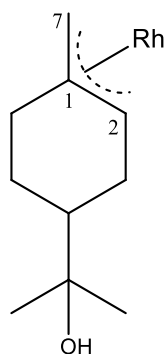


Figura 19 - Estrutura do intermediário η^3 -alílico.

No entanto, existem algumas evidências que contradizem essa hipótese. Caso fosse formado esse intermediário, não seria possível ocorrer a formação do produto **1c**. Além disso, o aldeído **1b** seria o majoritário, tendo em vista que a carbonilação do complexo η^3 -alílico aconteceria preferencialmente no carbono 7, em decorrência do menor impedimento estérico.

Também deve ser mencionado que os complexos η^3 -alílicos de ródio geralmente são resistentes à etapa de inserção do CO, necessária para o andamento da reação (Foca et al., 2003). A hidroformilação do α -terpineol não foi acelerada pela adição de PPh_3 , responsável

por favorecer a conversão dos complexos estáveis η^3 em complexos reativos η^1 , como observado para o isopreno, mirceno e α -terpineno (Barros et al., 2007; Barros et al., 2008). Dessa forma, presume-se que a formação dos complexos η^3 -alílicos nas reações de hidroformilação esteja associada com a presença de ligações duplas conjugadas nos substratos.

Sendo assim, a hipótese mais provável é a de que a hidroformilação do α -terpineol (**1**) ocorra via formação de complexos alquílicos η^1 e sua posterior carbonilação, como esquematizado na Figura 20. O aldeído majoritário **1a** resulta do intermediário A no qual o ródio coordena-se ao carbono menos substituído da ligação dupla endocíclica, enquanto o intermediário B, no qual o ródio coordena-se ao carbono mais substituído em virtude da inserção migratória do hidreto ocorrer via adição do tipo Markovnikov, origina os aldeídos **1b** e **1c**. Devido a efeitos estéricos, a etapa de carbonilação a partir desse intermediário é desfavorecida, razão pela qual o aldeído **1c** foi detectado em quantidades pouco significativas nos experimentos realizados. Por outro lado, a formação do aldeído **1b** deve estar vinculada à isomerização preliminar do α -terpineol (**1**), via etapa de eliminação de hidreto β , resultando no intermediário C devido a migração da ligação dupla para a posição terminal, seguida da sua hidroformilação.

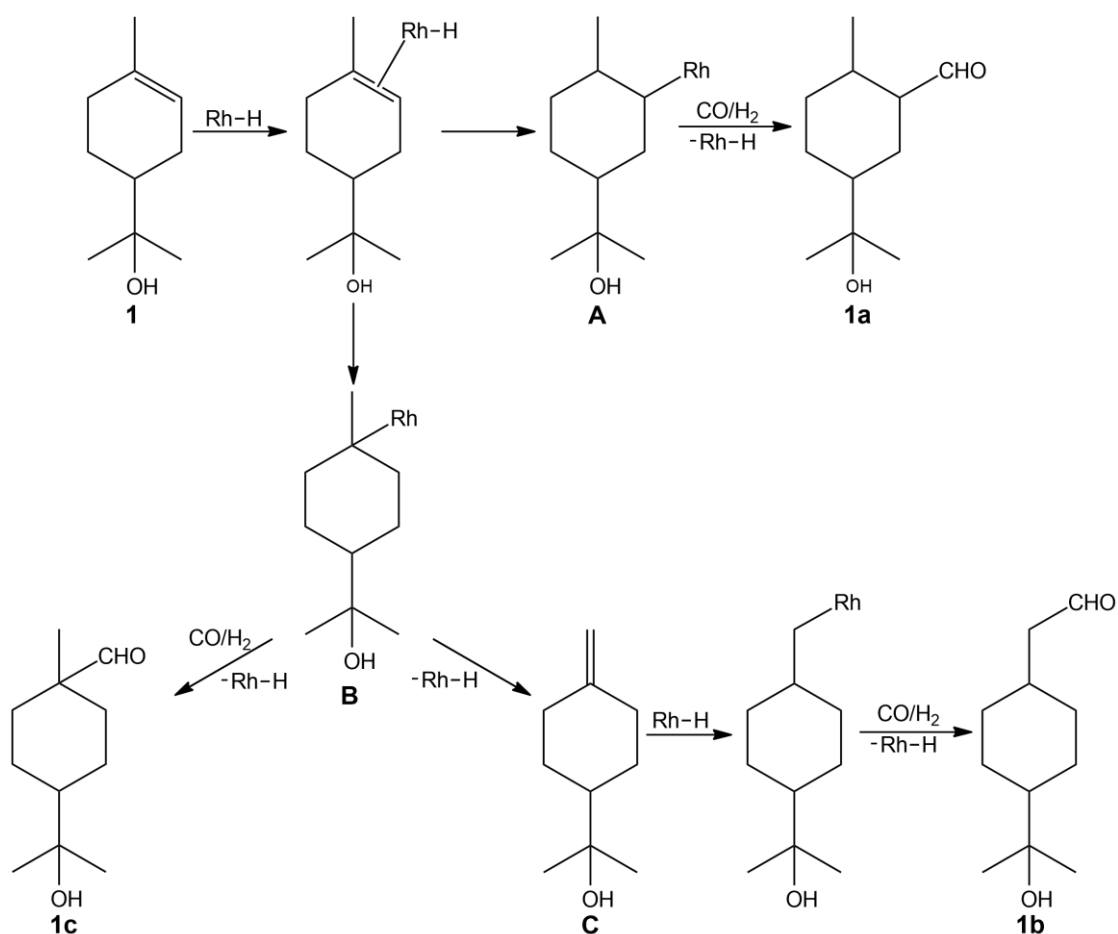


Figura 20 - Etapas da hidroformilação do α -terpineol (**1**).

4.1.1.1 Hidroformilação do α -terpineol em tolueno

Os valores de conversão e seletividade apresentados nas tabelas foram calculados a partir da análise por cromatografia a gás (CG), baseando-se na quantidade inicial de substrato e utilizando *p*-xileno como padrão interno. A diferença no balanço de massa, quando existente, corresponde à formação de isômeros do substrato, identificados por tempos de retenção nos cromatogramas e espectros de massas característicos.

Na ausência de ligante fosforado, o α -terpineol foi reativo, sendo constatado 66% de conversão em 24 horas de reação a 120 °C e 40 atm (Tabela 1, Exp. 1). No entanto, a seletividade conjunta dos produtos carbonilados foi igual a apenas 77%, em decorrência da significativa isomerização do substrato.

A adição de trifenilfosfina em uma concentração equivalente a $P/Rh = 5$ resultou em quase completa desativação do sistema catalítico, tendo em vista que foi observado apenas 8% de conversão após 24 horas de reação (Tabela 1, Exp. 2). A diferença entre essas duas experiências possivelmente se deve a efeitos estéricos, presentes devido à coordenação do ligante fosforado no ródio, o que dificulta a coordenação do substrato, cuja ligação dupla está estericamente impedida. Esse comportamento foi similar ao obtido na reação de hidroformilação do terpinoleno e γ -terpineno (Barros et al., 2008). Esses substratos, assim como o α -terpineol, possuem ligação dupla endocíclica trissubstituída, o que possivelmente dificulta a etapa de coordenação da olefina no centro metálico na presença de PPh_3 . Para viabilizar a reação de hidroformilação dos mesmos, apenas o emprego do ligante tris(*o*-terc-butilfenil)fosfito foi eficiente (da Silva et al., 2009).

Sendo assim, visando promover a reação de hidroformilação do α -terpineol com maior seletividade, foi investigada a utilização do fosfito $P(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$ como ligante. De fato, a adição de pequena quantidade do mesmo ($P/Rh = 2$) a 120 °C e 40 atm, já foi suficiente para aumentar consideravelmente a reatividade do substrato, alcançando-se 92% de conversão em 24 horas de reação. Além disso, atingiu-se 97% de seletividade total para os aldeídos em 24 horas de reação (Tabela 1, Exp. 3), apesar de ter sido notada a formação dos isômeros ao longo da reação.

O efeito benéfico do uso do fosfito como ligante resulta da combinação de fatores eletrônicos e estéricos. Em relação à PPh_3 , ele possui maior valor do parâmetro χ , o que indica menor capacidade σ -doadora e maior capacidade π -aceptora. Como consequência, a dissociação do ligante CO coordenado ao centro metálico é facilitada, dando início ao ciclo catalítico, com o favorecimento da subsequente coordenação do substrato. Além disso, ele possui elevado ângulo de cone, o que desfavorece a formação de espécies catalíticas de ródio menos ativas contendo mais de um ligante fosforado coordenado ao centro metálico, cujo

impedimento estérico inibe a coordenação da molécula do substrato (Kamer, Reek e Van Leeuwen, 2002).

O aumento progressivo da concentração do ligante, entre P/Rh igual a 2 para P/Rh igual a 20 não afetou a performance do sistema, já que a conversão em 24 horas permaneceu em torno de 91% e permitiu alcançar 100% de seletividade combinada para os aldeídos (Tabela 1, Exp. 3-6). Apenas com o aumento para P/Rh igual a 30 foi constatado um decréscimo na velocidade da reação (Tabela 1, Exp. 7), conforme demonstrado pelas curvas cinéticas da Figura 21, provavelmente devido à competição entre o ligante e o substrato por sítios de coordenação no ródio.

Tabela 1 – Hidroformilação do α -terpineol: efeito dos ligantes.^a

Exp.	P/Rh	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade para aldeídos(%)		
					Total	1a	1b
1 ^c	0	22	6	26	62	45	17
			24	66	77	58	19
2 ^d	5	2	6	4	100	49	51
			24	8	100	55	45
3	2	40	6	50	87	57	30
			24	92	97	62	35
4	5	36	6	44	100	66	34
			24	91	100	66	34
5	10	34	6	47	100	65	35
			24	91	100	65	32
6	20	30	6	43	100	65	35
			24	90	100	68	32
7	30	26	6	36	100	65	35
			24	84	100	68	32

^a Condições: α -terpineol – 0,20 mol L⁻¹ (4 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ – 0,25 mmol L⁻¹ (5 μ mol), P(2,4-di-*t*buPhO)₃, 120 °C, 40 atm (CO/H₂ = 1/1), tolueno – 20 mL. ^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mol de substrato convertido por mol de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato). ^c Sem ligante. ^d PPh₃.

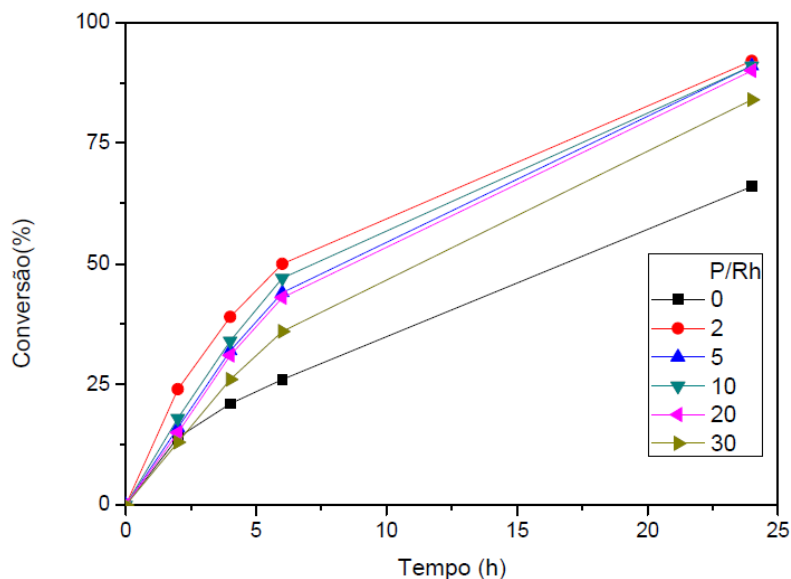


Figura 21 – Curvas cinéticas do efeito da concentração do ligante na reação de hidroformilação do α -terpineol. Condições: α -terpineol – 4 mmol, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]_2$ – 5 μmol , $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$, 120 $^\circ\text{C}$, 40 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$), tolueno – 20 mL.

Avaliando-se o efeito da pressão dos gases, utilizando $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$ como ligante, segundo as curvas cinéticas da Figura 22, constatou-se que o aumento da pressão parcial de hidrogênio (Tabela 2, Exp. 8 *versus* 4) ou de monóxido de carbono (Tabela 2, Exp. 9 *versus* 4) não interferiu significativamente no desempenho da reação. Por outro lado, o aumento da pressão de ambos os gases, na mesma proporção, aumentou consideravelmente a velocidade da reação (Tabela 2, Exp. 10 *versus* 4). O mesmo comportamento em relação ao aumento da pressão dos dois gases foi observado na ausência de ligante fosforado (Tabela 2, Exp. 11 *versus* 1).

Esses resultados sugerem que a velocidade da reação depende das pressões parciais dos dois gases, que no mecanismo de hidroformilação estão envolvidos nas etapas em que ocorre coordenação do monóxido de carbono e adição oxidativa de hidrogênio molecular. Dessa forma, aumentando-se a pressão de ambos na mesma proporção, promove-se a ocorrência dessas duas etapas. Por outro lado, a variação da pressão de apenas um deles não é eficiente, uma vez que a etapa que envolve o outro gás será limitante, e o efeito resultante é que não há alteração na velocidade da reação.

É interessante notar que no sistema promovido pelo fosfito, a seletividade combinada dos aldeídos, bem como sua proporção, não foi alterada. Por sua vez, no sistema não promovido, constatou-se um aumento na seletividade total para os aldeídos, em virtude da diminuição da isomerização do substrato. Isso é condizente com o aumento da pressão do CO, que ao coordenar ao centro metálico, inibe a ocorrência da eliminação de hidreto β e a consequente formação do isômero, conforme esquema da Figura 11 (página 24).

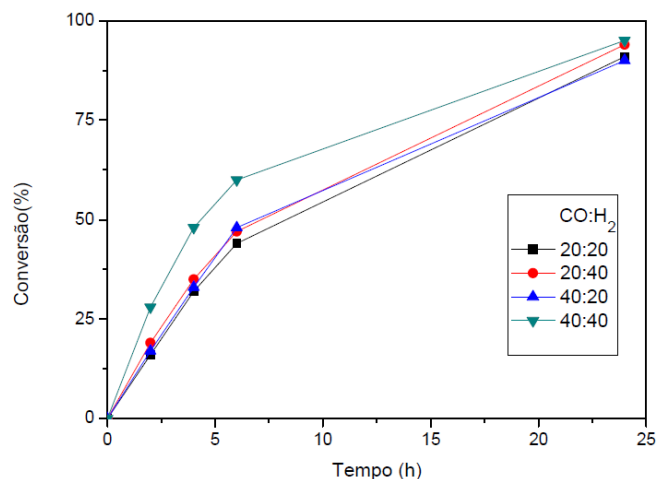


Figura 22 – Curvas cinéticas do efeito da pressão na reação de hidroformilação do α -terpineol. Condições: α -terpineol – 4 mmol, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ – 5 μmol , $\text{P}(2,4\text{-di-}t\text{-buPhO})_3$ – $\text{P}/\text{Rh}=5$, 120 $^\circ\text{C}$, tolueno – 20 mL.

Tabela 2 – Hidroformilação do α -terpineol: efeito da pressão.^a

Exp.	P (H ₂) atm	P (CO) atm	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade para aldeídos(%)		
						Total	1a	1b
4	20	20	36	6	44	100	66	34
				24	91	100	66	34
8	40	20	36	6	47	100	61	39
				24	94	100	65	35
9	20	40	33	6	48	100	66	34
				24	90	100	68	30
10	40	40	56	6	60	90	65	25
				24	95	96	68	28
1 ^c	20	20	22	6	26	62	45	17
				24	66	77	58	19
11 ^c	40	40	54	6	56	89	60	29
				24	94	100	70	30

^a Condições: α -terpineol – 0,20 mol L⁻¹ (4 mmol), $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ – 0,25 mmol L⁻¹ (5 μmol), $\text{P}(2,4\text{-di-}t\text{-buPhO})_3$ – $\text{P}/\text{Rh}=5$, 120 $^\circ\text{C}$, tolueno – 20 mL. ^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mol de substrato convertido por mol de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato). ^c Sem ligante.

4.1.1.2 Hidroformilação do α -terpineol em solventes alternativos

Atualmente, existe o enfoque no desenvolvimento de metodologias mais econômicas e sustentáveis, que sejam capazes de minimizar prejuízos ambientais e relacionados à saúde humana. Na indústria, particularmente no setor de Química Fina e farmacêutico, os solventes são amplamente empregados e indispensáveis e, conseqüentemente, são os principais responsáveis pelo impacto ambiental causado pelo processo, bem como influenciam no seu custo e nos aspectos associados à segurança e à saúde (Capello, Fischer e Hungerbühler, 2007). Especificamente para a ocorrência das reações de hidroformilação, tradicionalmente utiliza-se o tolueno como solvente. No entanto, além de ser obtido de combustíveis fósseis, ele apresenta alta toxicidade, o que impulsiona a necessidade de investigar alternativas para o mesmo e, conseqüentemente, contribuir significativamente na sustentabilidade do processo.

Um solvente altamente apropriado seria o etanol, que além de considerado verde, possui baixo custo e toxicidade e é biorrenovável, pois pode ser comumente produzido através da fermentação de matérias-primas que contêm sacarose ou amido e de rotas que partem da celulose (Kerton, 2009; Balat e Balat, 2009). Entretanto, nesse meio é comum que os aldeídos formados sejam convertidos em acetais, devido à reatividade da carbonila (Diebolt et al., 2012; de Freitas et al., 2013; Vieira, dos Santos e Gusevskaya, 2013; de Freitas et al., 2014). Ainda assim, foi possível realizar a hidroformilação do sesquiterpeno β -cariofileno nesse solvente, sem a formação de acetais (Oliveira et al., 2016).

Recentemente, solventes derivados da biomassa tais como γ -valerolactona (Pongrácz et al., 2017), 2-metil-tetrahidrofurano e *p*-cimeno (Faria et al., 2018), além de carbonatos orgânicos como o carbonato de propileno (Neubert, Fuchs e Behr, 2015), dietilcarbonato e dimetilcarbonato (Faria et al., 2018), e também o anisol (Delolo, dos Santos e Gusevskaya, 2019) foram empregados com êxito na reação de hidroformilação.

Buscando expandir a possibilidade de aplicação de solventes alternativos na hidroformilação do α -terpineol, estudou-se sistemas utilizando os solventes etanol, dietilcarbonato (DEC), 2-metil-tetrahidrofurano (2-MeTHF), *p*-cimeno e anisol (Figura 23).

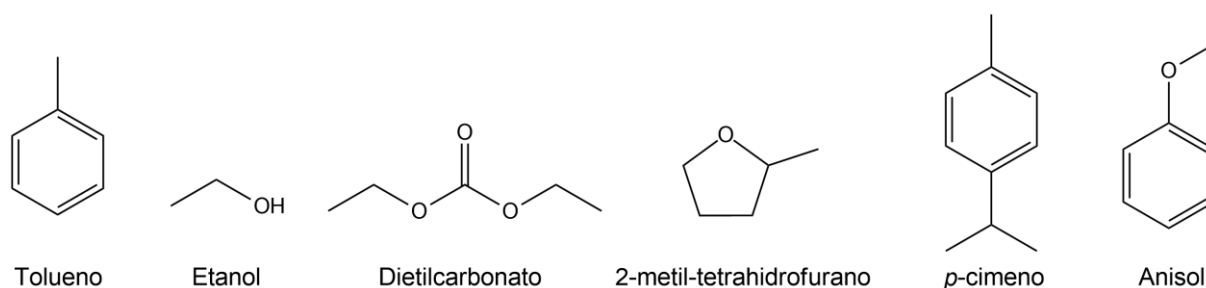


Figura 23 – Estruturas dos solventes.

Os solventes verdes dietilcarbonato e anisol destacam-se pela biodegradabilidade e baixa toxicidade. Além disso, a síntese do DEC utiliza CO₂ como material de partida, o que é vantajoso por não emitir compostos orgânicos voláteis na atmosfera (Tundo e Selva, 2002; Schöffner et al., 2010; Alder et al., 2016). Já o anisol, apesar de atualmente produzido a partir da petroquímica, também pode ser obtido por fontes renováveis como lignina e guaiacol (Delolo, dos Santos e Gusevskaya, 2019). Tais características conferem a esses solventes posições de destaque em guias que contêm a classificação de diferentes solventes de acordo com critérios sustentáveis (Alder et al., 2016; Prat et al., 2016).

Por sua vez, os solventes 2-metil-tetrahidrofurano e *p*-cimeno são relativamente vantajosos por serem biorrenováveis. O primeiro pode ser obtido pela redução catalítica do furfural e ácido levulínico, disponíveis pela desidratação de açúcar presente na biomassa lignocelulósica, e o segundo, via transformações químicas do limoneno (Gu e Jérôme, 2013).

As reações utilizando os solventes acima relacionados foram realizadas tanto no sistema não promovido quanto utilizando-se P(2,4-di-^tbuPhO)₃ como ligante auxiliar. Os dados estão apresentados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Na ausência de ligante fosforado, inicialmente investigou-se a aplicação do etanol como solvente. Apesar de ter sido alcançada uma conversão igual a 82% em 24 horas de reação (Tabela 3, Exp. 12), a seletividade para os aldeídos foi drasticamente reduzida devido à interação dos mesmos com o próprio solvente, resultando na formação de acetais, o que pode estar relacionado com a alta temperatura (120 °C) necessária para o andamento da reação. Por outro lado, 2-MeTHF, DEC, *p*-cimeno e anisol demonstraram ser alternativas atraentes para realização da reação de hidroformilação do α -terpineol (Tabela 3, Exp. 13-16). Em todos eles, observou-se que em 24 horas de reação praticamente todo o substrato foi convertido, sem comprometer a seletividade para os aldeídos. Nas curvas cinéticas da Figura 24, pode ser notado que não houve interferência do solvente na atividade do sistema.

A variação de solventes no sistema promovido pelo ligante P(2,4-di-^tbuPhO)₃ também não comprometeu o desempenho catalítico do sistema, que se manteve altamente ativo (Figura 25) e seletivo para a formação dos aldeídos (Tabela 4, Exp. 17-20). Com o uso do anisol, constatou-se ainda que a reação foi mais rápida do que em tolueno (Tabela 4, Exp. 20 *versus* 10). Além disso comparando-se os resultados obtidos na ausência e presença do ligante nas condições estudadas, na qual a pressão total é igual a 80 atm, pode-se perceber que ambos apresentaram comportamentos semelhantes tanto na atividade quanto na seletividade para os produtos de interesse. Sendo assim, além da possibilidade de realizar a reação de hidroformilação do α -terpineol sem a utilização do ligante fosforado, conclui-se que os solventes alternativos testados são eficientes e preferíveis por serem opções mais sustentáveis, com destaque para a possibilidade de utilizar os solventes DEC e anisol.

Tabela 3 – Hidroformilação do α -terpineol: efeito do solvente na ausência de ligante fosforado.^a

Exp.	Solvente	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade para aldeídos(%)		
					Total	1a	1b
11	Tolueno	54	6	56	89	60	29
			24	94	100	70	30
12	Etanol	28	6	42	41	26	15
			24	82	40	27	13
13	2-MeTHF	50	6	59	89	62	27
			24	92	96	64	32
14	DEC	52	6	60	91	63	28
			24	95	96	64	32
15	<i>p</i> -cimeno	46	6	55	89	60	29
			24	94	97	65	32
16	anisol	50	6	58	88	61	27
			24	95	95	65	30

^a Condições: α -terpineol – 0,20 mol L⁻¹ (4 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ – 0,25 mmol L⁻¹ (5 μ mol), sem ligante, 120 °C, 80 atm (CO/H₂ = 1/1), solvente – 20 mL. ^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mol de substrato convertido por mol de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato).

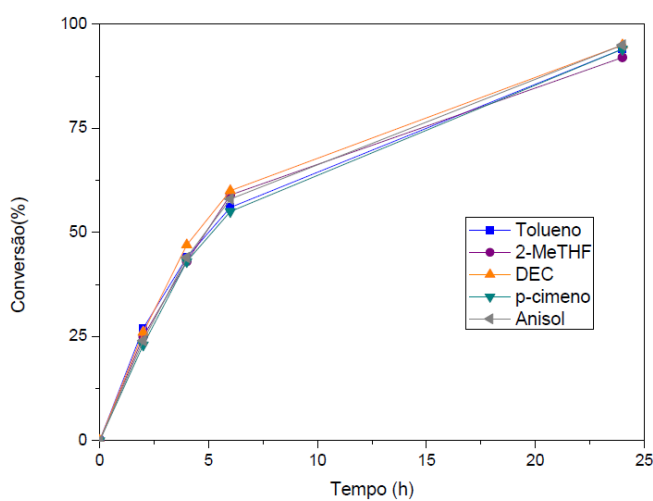


Figura 24 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do α -terpineol em diferentes solventes.

Condições: α -terpineol – 4 mmol, [Rh(cod)(OMe)]₂ – 5 μ mol, sem ligante, 120 °C, 80 atm (CO/H₂ = 1/1), solvente – 20 mL.

Tabela 4 – Hidroformilação do α -terpineol: efeito do solvente.^a

Exp.	Solvente	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade para aldeídos(%)		
					Total	1a	1b
10	Tolueno	56	6	60	90	65	25
			24	95	96	68	28
17	2-MeTHF	52	6	66	97	67	30
			24	98	100	65	35
18	DEC	50	6	63	99	68	31
			24	97	100	67	29
19	<i>p</i> -cimeno	48	6	62	100	69	31
			24	97	100	70	30
20	anisol	66	6	73	97	68	29
			24	97	98	65	33

^a Condições: α -terpineol – 0,20 mol L⁻¹ (4 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ – 0,25 mmol L⁻¹ (5 μ mol), P(2,4-di-*t*-buPhO)₃ – P/Rh= 5, 120 °C, 80 atm (CO/H₂ = 1/1), solvente – 20 mL. ^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mol de substrato convertido por mol de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato).

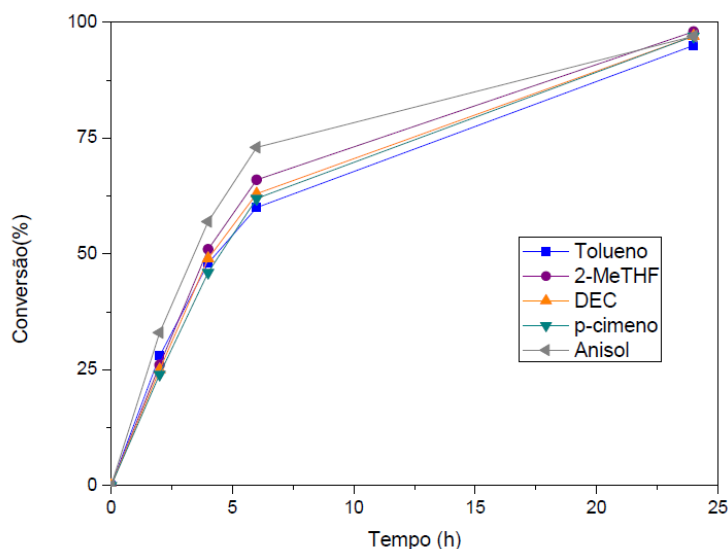


Figura 25 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do α -terpineol em diferentes solventes. Condições: α -terpineol – 4 mmol, [Rh(cod)(OMe)]₂ – 5 μ mol, P(2,4-di-*t*-buPhO)₃ – P/Rh=5, 120 °C, 80 atm (CO/H₂ = 1/1), solvente – 20 mL.

4.1.2 Hidroformilação do terpinen-4-ol

As condições para realizar a hidroformilação do terpinen-4-ol (**3**) foram escolhidas de acordo com os resultados obtidos com seu isômero. De forma similar ao α -terpineol, a reação resultou na formação de dois aldeídos majoritários, **3a** e **3b** (Figura 26). O primeiro resulta da carbonilação direta da ligação dupla, enquanto o segundo possivelmente deriva de um isômero do substrato formado preliminarmente. Contudo, observou-se ainda a formação do hemiacetal **3c**, o qual origina-se da ciclização intramolecular do aldeído **3a** a partir do ataque nucleofílico da hidroxila à carbonila.

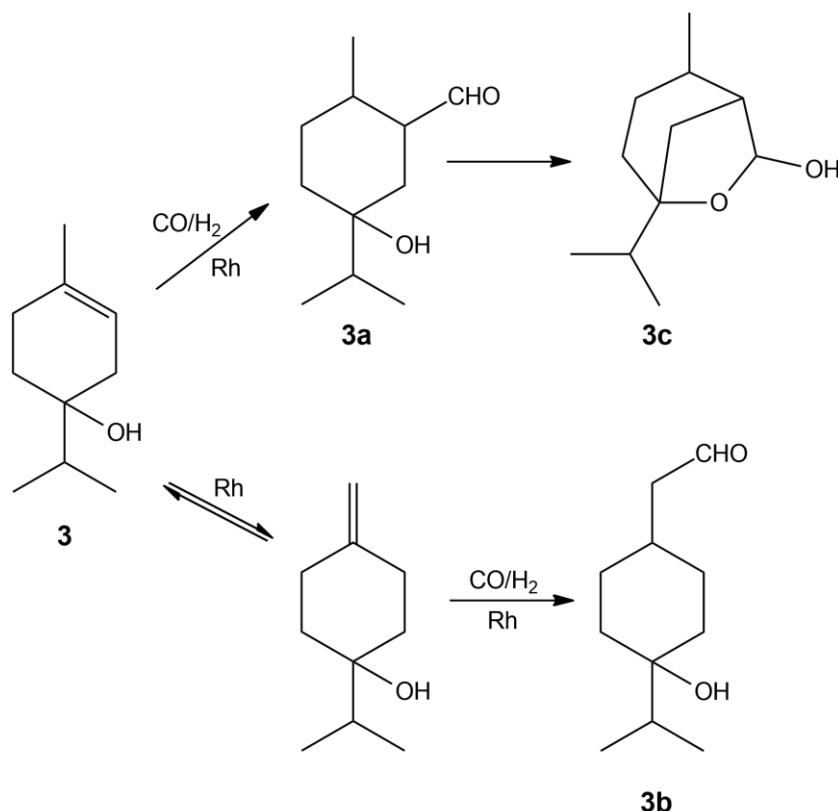


Figura 26 - Hidroformilação do terpinen-4-ol (**3**).

Para os cálculos de conversão e seletividade utilizou-se cromatografia a gás (CG), baseando-se na quantidade inicial de substrato e do *p*-xileno como padrão interno. No sistema não promovido por ligantes fosforados, esse substrato também foi reativo, resultando em 87% de conversão em 24 horas de reação e 100% de seletividade total para os aldeídos (Tabela 5, Exp. 1), dentre os quais o aldeído **3a** foi formado majoritariamente. Ao contrário do que foi observado com o α -terpineol, não foi detectada isomerização do substrato, além daquela que origina o aldeído **3c**, a partir da migração da ligação dupla para a posição exocíclica, seguida da sua hidroformilação. Os dados da caracterização dos produtos feita por RMN e CG-EM estão apresentados no APÊNDICE B (página 91).

Tabela 5 – Hidroformilação do terpinen-4-ol.^a

Exp.	P/Rh	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)		
					3a	3b	3c
1 ^c	0	31	6	41	66	21	13
			24	87	64	24	12
2	5	35	6	48	62	21	17
			24	90	60	24	16
3	20	16	6	25	61	22	17
			24	71	62	24	14
4 ^d	5	42	6	55	61	21	18
			24	95	62	24	14

^a Condições: terpinen-4-ol – 0,20 mol L⁻¹ (4 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ – 0,25 mmol L⁻¹ (5 μmol), P(2,4-di-^tBuPhO)₃, 120 °C, 80 atm (CO/H₂ = 1/1), tolueno – 20 mL. ^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mol de substrato convertido por mol de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato). ^c Sem ligante. ^d Solvente: anisol.

A influência da concentração do ligante P(2,4-di-^tBuPhO)₃ no andamento da reação também foi avaliada. Um aumento da razão P/Rh igual a 5 para 20 já acarreta a diminuição da atividade do sistema (Figura 27), diferentemente do comportamento observado para o α-terpineol (Tabela 5, Exp 2-3 *versus* Tabela 1, Exp. 4-7). Além disso, a hidroformilação do terpinen-4-ol pode ser realizada também no solvente anisol, com uma velocidade maior do que a observada em tolueno (Tabela 5, Exp. 4 *versus* 1), o que é vantajoso do ponto de vista sustentável.

Por fim, o comportamento dos isômeros pode ser comparado sob as mesmas condições, conforme Figura 28, sendo que o terpinen-4-ol demonstrou ser significativamente menos reativo. Essa observação está possivelmente relacionada com a presença do grupo hidroxila, retirador de densidade eletrônica, na posição homoalílica, o que provavelmente provoca uma certa desativação da ligação dupla frente à interação com os complexos de ródio. Além disso, a posição mais próxima desse grupo em relação à ligação dupla pode resultar em um maior impedimento estérico, motivo também pelo qual o aumento da concentração do ligante de P/Rh=5 para 20 já provocou uma diminuição na velocidade da reação.

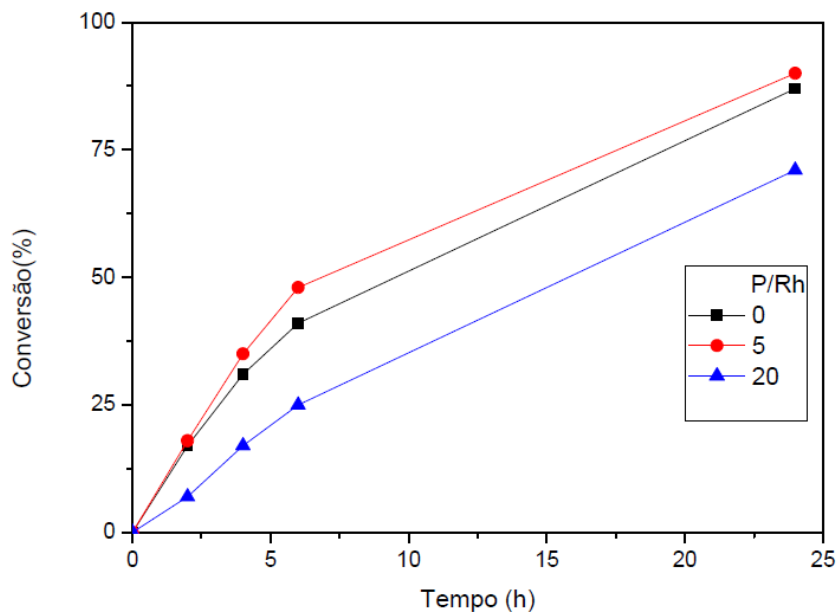


Figura 27 – Curvas cinéticas do efeito da concentração do ligante na reação de hidroformilação do terpinen-4-ol. Condições: terpinen-4-ol – 4 mmol, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ – 5 μmol , $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$, 120 °C, 80 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$), tolueno – 20 mL

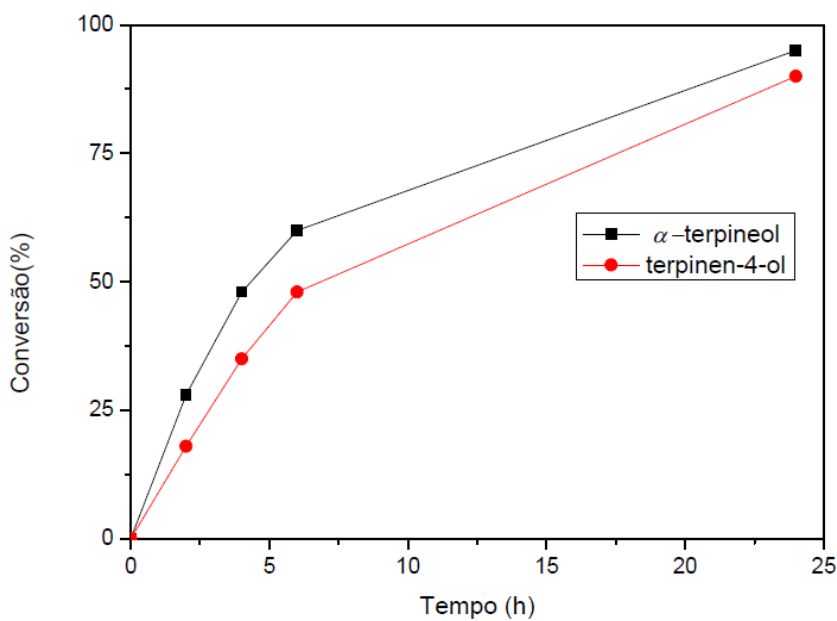


Figura 28 – Comparação da reatividade do α -terpineol e terpine-4-ol. Condições: substrato – 4 mmol, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ – 5 μmol , $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$ – P/Rh=5, 120°C, 80 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$), tolueno – 20 mL.

4.1.3 Hidroformilação do α -bisabolol

O álcool sesquiterpênico α -bisabolol (Figura 29), também conhecido como levomenol, é um dos constituintes de óleos essenciais de plantas como camomila (*Matricaria chamomilla*), candeia (*Eremanthus erythropappus*) e sálvia (*Salvia runcinata*) (Kamatou e Viljoen, 2010). Sinteticamente, ele pode ser produzido a partir do farnesol e do nerolidol (Meireles et al., 2015). Devido às suas propriedades organolépticas e farmacológicas, é utilizado como constituinte de fragrâncias e produtos farmacêuticos (Bhatia et al., 2008), de forma que seus derivados possivelmente apresentam características que os tornam potencialmente aplicáveis nesses setores. Além de uma ligação dupla endocíclica similar à dos isômeros do terpineol, esse substrato possui uma ligação dupla exocíclica, o que o torna atraente para a reação de hidroformilação.

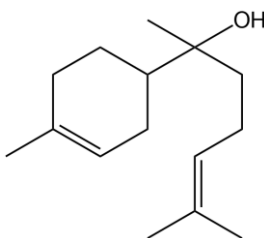


Figura 29 – Estrutura do α -bisabolol.

Os dados de conversão e seletividade baseiam-se na quantidade inicial de substrato e do *p*-xileno como padrão interno detectadas por cromatografia a gás (CG). Inicialmente, baseando-se nos resultados obtidos com ambos os isômeros do terpineol, a hidroformilação do α -bisabolol foi realizada empregando-se o ligante $P(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$, temperatura igual a 120 °C e pressão da mistura dos gases igual a 80 atm (Tabela 6, Exp. 1). Em 24 horas, apesar de ter sido observada conversão completa do substrato, obteve-se uma mistura complexa constituída por aproximadamente doze produtos, com baixa seletividade individual para qualquer um deles, e 74% de seletividade conjunta. A diferença no balanço de massa corresponde à formação de produtos de alto peso molecular, os quais possuem alto ponto de ebulição e não puderam ser detectados na análise por CG. Devido às baixas seletividades individuais e à dificuldade de separação dos produtos formados, suas estruturas não foram esclarecidas, mas a análise dos espectros de massas indica que eles correspondam a diferentes aldeídos.

A fim de melhorar os resultados obtidos, testou-se abaixar a temperatura para 80 °C (Tabela 6, Exp. 2). Entretanto, além de uma reação mais lenta, a baixa seletividade persistiu. Mesmo a mudança na concentração do ligante e um ligeiro aumento na temperatura não foi eficiente para melhorar os resultados (Tabela 6, Exp. 3). Para avaliar se os dados obtidos poderiam estar associados à natureza do ligante, a reação foi realizada na ausência do

mesmo (Tabela 6, Exp. 4). Apesar de ter sido constatado um sistema ativo, a seletividade continuou comprometida devido à baixa seletividade individual para os produtos formados, acrescida da formação de isômeros do substrato. Em seguida, avaliou-se a aplicação do ligante PPh₃. Utilizando-se temperatura igual a 120 °C, apesar da conversão completa do substrato, não se alcançou um aumento na seletividade dos produtos da hidroformilação (Tabela 6, Exp. 5). Por sua vez, a alteração da temperatura para 100 e 80 °C, resultou em sistemas inativos (Tabela 6, Exp. 6-7). Por fim, testou-se aumentar a concentração do ligante, inclusive a P/Rh igual a 80, a fim de verificar se poderiam estar sendo formados quelatos entre o substrato e o catalisador (Tabela 6, Exp. 8-9). No entanto, as mudanças foram ineficientes e os resultados em geral obtidos para a hidroformilação do α -bisabolol não foram promissores. Como esse substrato demonstrou ser reativo, ainda é necessário investigar a razão dessa baixa seletividade e avaliar a possibilidade de testar outras condições para a reação.

Tabela 6 – Hidroformilação do α -bisabolol.^a

Exp.	Ligante	P/Rh	T (°C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade total para os produtos formados (%)
1	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	5	120	24	100	74
2	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	5	80	24	58	71
				48	58	72
3	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	10	100	24	80	55
4 ^b	-	0	120	24	100	65
5	PPh ₃	5	120	24	100	72
6	PPh ₃	5	100	24	0	-
				72	0	-
7	PPh ₃	5	80	24	0	-
				72	0	-
8	PPh ₃	10	100	24	0	-
9	PPh ₃	80	120	24	0	-
				48	0	-

^a Condições: α -bisabolol – 0,20 mol L⁻¹ (4 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ – 0,25 mmol L⁻¹ (5 μ mol), 80 atm (CO/H₂ = 1/1), tolueno – 20 mL. ^b Sem ligante.

4.2 HIDROFORMILAÇÃO DA α -IONONA

A α -ionona (**4**) é um composto natural que pertence à classe de norisoprenóides – produtos provenientes da degradação oxidativa de carotenóides – e pode ser encontrada em diferentes óleos essenciais, como o óleo de rosas. Além da sua potencialidade como fragrância, devido ao seu aroma característico de violeta e rosas, ela apresenta importantes propriedades farmacológicas e atua como intermediário na síntese de diferentes produtos (Sell, 2003). Sendo assim, a funcionalização catalítica de sua molécula, que contém duas ligações duplas carbono-carbono (Figura 30), sendo uma delas endocíclica e trissubstituída, pode originar novos compostos potencialmente atraentes para a indústria farmacêutica e de fragrâncias (Costa, de Meireles e Gusevskaya, 2017). Dessa forma, foi investigada a hidroformilação desse substrato, sobre a qual não foram encontrados relatos na literatura.

Nas condições estudadas, constatou-se, inicialmente, a ocorrência da hidrogenação da ligação dupla exocíclica, conforme esquema da Figura 30, o que resulta no composto **4a**, cuja posterior hidroformilação origina o aldeído **4b**. Esse produto pode, ainda, sofrer redução ao correspondente álcool **4c**. Os dados da caracterização dos produtos feita por RMN e CG-EM estão apresentados no APÊNDICE C (página 101). Foi identificada a formação de um par de diastereoisômeros para cada um desses produtos, os quais não foram separáveis por CG.

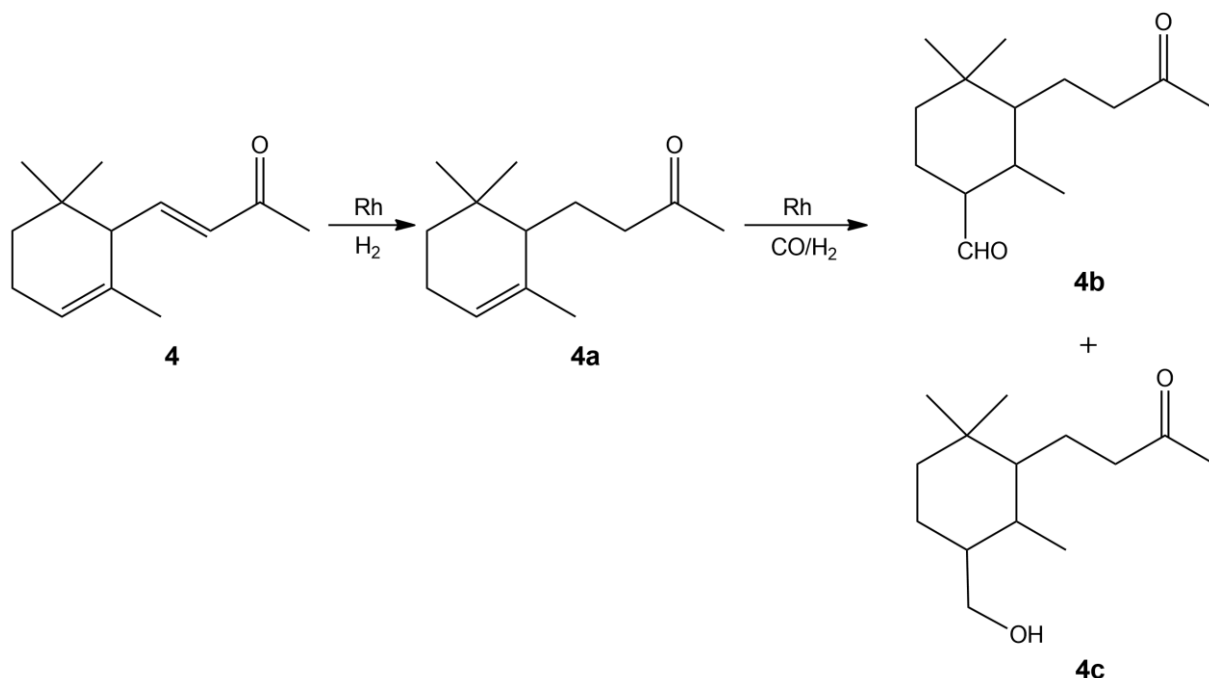


Figura 30 – Hidroformilação da α -ionona (**4**).

A determinação dos valores de conversão e seletividade foi feita via análise por cromatografia a gás (CG), considerando as quantidades de substrato e *p*-xileno (padrão

interno) adicionadas inicialmente. A diferença no balanço de massa é devida à formação de isômeros do aldeído **4b**.

O composto **4a** demonstrou resistência à ocorrência da hidroformilação, mesmo sob condições mais drásticas de reação, que envolvem temperatura igual a 120 °C e pressão da mistura dos gases igual a 80 atm. Em um sistema não promovido por ligantes fosforados, após 24 horas de reação, observou-se apenas 23% de seletividade para os produtos **4b** e **4c** (Tabela 7, Exp. 1). No entanto, foi possível alcançar 75% de seletividade combinada para os dois após 170 horas de reação.

Resultado similar foi obtido com a adição do fosfito $P(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$ como ligante em quantidade equivalente a $P/Rh = 5$, obtendo-se apenas 30% de seletividade para os produtos da hidroformilação em 24 horas de reação, a qual aumentou para 76% após 170 horas (Tabela 7, Exp. 2). Essa reação também pode ser realizada utilizando o anisol como solvente, sem interferência em seu andamento, que resultou em 79% de seletividade conjunta para os produtos de interesse, o que torna o processo ambientalmente mais vantajoso (Tabela 7, Exp. 3). Esses resultados demonstram que a α -ionona é um substrato particularmente desafiador no que concerne sua transformação por meio da hidroformilação. Ainda assim, foi possível obter aproximadamente 80% de seletividade combinada para os produtos dessa reação sob condições mais drásticas e após um período maior de tempo.

Tabela 7 – Hidroformilação da α -ionona.^a

Exp.	P/Rh	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)		
				4a	4b	4c
1 ^b	0	5	100	96	4	0
		24	100	77	21	2
		170	100	20	43	32
2	5	5	98	97	3	0
		24	100	70	28	2
		170	100	13	46	30
3 ^c	5	5	96	95	5	0
		24	100	68	26	2
		170	100	10	49	30

^a Condições: α -ionona – 0,20 mol L⁻¹ (4 mmol), $[Rh(cod)(OMe)_2]_2$ – 0,25 mmol L⁻¹ (5 μ mol), $P(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$, 120 °C, 80 atm (CO/H₂ = 1/1), tolueno – 20 mL. ^b Sem ligante. ^c Solvente: anisol.

4.3 HIDROFORMILAÇÃO DO LIMONENO

Os resultados obtidos no estudo da hidroformilação dos isômeros do terpineol motivaram ainda o interesse no substrato limoneno, um dos mais abundantes e baratos compostos terpênicos acessíveis. Ele pode ser encontrado em uma ampla variedade de óleos essenciais, com destaque para os óleos cítricos (Sell, 2003). Sua molécula apresenta duas ligações duplas carbono-carbono: uma terminal e uma endocíclica, sendo a última similar às ligações duplas presentes no α -terpineol e terpinen-4-ol (Figura 31).

A hidroformilação do limoneno resultando em um monoaldeído ocorre de maneira preferencial na ligação dupla exocíclica e já foi relatada em diferentes estudos preliminares (Kollár, Bakos e Heil, 1990; Barros et al., 2008; Vieira et al., 2012; Gusevskaya, Jiménez-Pinto e Börner, 2014). Por outro lado, trabalhos envolvendo a hidroformilação da ligação dupla endocíclica, resultando em um dialdeído, são escassos na literatura (Franke et al., 2014).

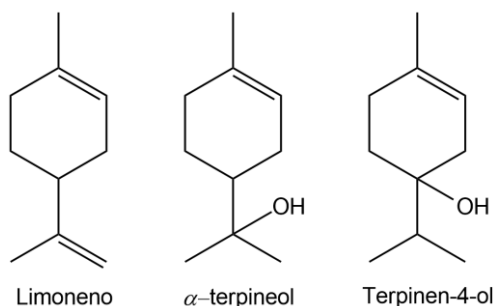


Figura 31 – Estrutura do limoneno e isômeros do terpineol.

Nas condições estudadas para a hidroformilação do limoneno (**5**), inicialmente é formado o monoaldeído (**5a**) derivado da carbonilação da ligação dupla terminal do substrato, conforme esquema da Figura 32. Esse produto, que contém uma ligação dupla endocíclica remanescente, pode então ser hidroformilado para originar dialdeídos (**5b** e **5c**). O produto **5b** foi formado majoritariamente e contém os grupos formila nas posições endocíclica e terminal, enquanto o produto **5c** possui ambos os grupos formila nas posições terminais. Na maioria dos experimentos a proporção entre os aldeídos **5b** e **5c** foi igual a aproximadamente 2:1.

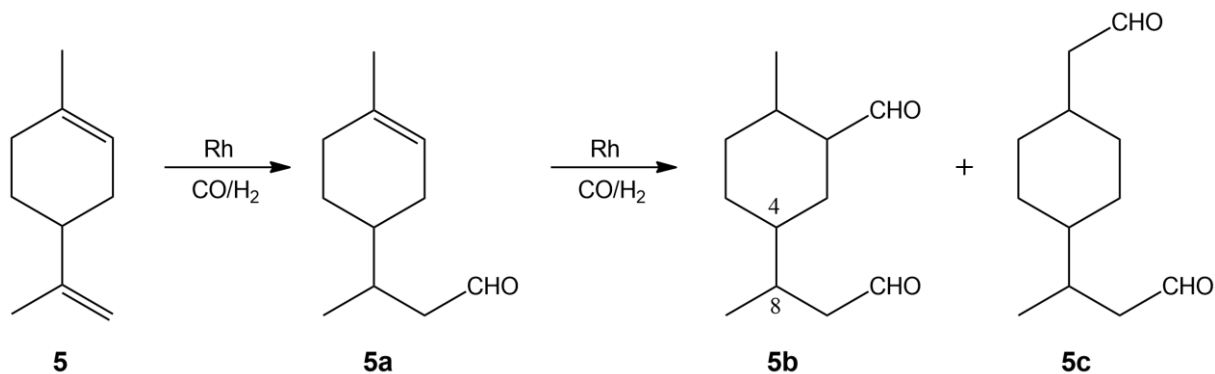


Figura 32 – Hidroformilação do limoneno.

Os dados da caracterização dos produtos feita por RMN e CG-EM estão apresentados no APÊNDICE D (página 110). Foram identificados quatro diastereoisômeros do dialdeído **5b**: *trans* (4R8R) e *trans* (4R8S), inseparáveis por CG, *cis* (4R8R) e *cis* (4R8S), separáveis por CG. Para os cálculos de conversão e seletividade utilizou-se cromatografia a gás (CG), baseando-se na quantidade inicial de substrato e do *p*-xileno como padrão interno.

A hidroformilação da ligação dupla terminal do limoneno, gerando o monoaldeído **5a** ocorreu rapidamente em temperatura igual a 80 °C, resultando em completa conversão do substrato em apenas 2 horas de reação (Tabela 8, Exp. 1). Contudo, nessas condições, esse produto foi extremamente resistente à posterior hidroformilação, de forma que os dialdeídos **5b** e **5c** foram formados em pequenas quantidades, com seletividade conjunta igual a apenas 16%, mesmo após 48 horas de reação.

Baseando-se nos resultados obtidos para os isômeros do terpineol, com os quais a reação acontece em temperaturas maiores, analisou-se o efeito da temperatura. De fato, o aumento para 100 °C (Tabela 8, Exp. 2) e, posteriormente para 120 °C (Tabela 8, Exp. 3), promoveu a ocorrência da segunda etapa de hidroformilação e permitiu obter os dialdeídos em maior quantidade. Em temperatura igual a 120 °C foi possível atingir conversão praticamente completa do monoaldeído em 48 horas, e seletividade conjunta para os dialdeídos igual a 67%. Visando a otimização do processo, variou-se a concentração do ligante fosforado para P/Rh igual a 5 (Tabela 8, Exp. 4) e aumentou-se a pressão dos gases (Tabela 8, Exp. 5). No entanto, não foi possível alcançar valores superiores para a seletividade dos produtos **5b** e **5c**. A diferença no balanço de massa corresponde à formação de isômeros do limoneno e/ou seus aldeídos correspondentes, os quais foram identificados devido a tempos de retenção nos cromatogramas e espectros de massas característicos.

Com a finalidade de aumentar o rendimento dos dialdeídos, testou-se a possibilidade de executar a reação em duas etapas consecutivas em um processo “*one-pot*”, ou seja, no mesmo reator. Primeiramente, atingiu-se a conversão completa do limoneno no produto **5a** em temperaturas mais baixas, a fim de evitar a formação de isômeros do substrato. Em seguida, aumentou-se a temperatura do sistema para promover a hidroformilação da ligação dupla remanescente do monoaldeído **5a**, o qual é menos suscetível à isomerização devido à ausência da ligação dupla terminal.

A utilização dessa metodologia, na qual utilizou-se temperatura igual a 70 °C na primeira etapa, que durou 9 horas, seguida do aumento para 120 °C, permitiu obter os dialdeídos **5b** e **5c** com aproximadamente 90% de rendimento após 24 horas nessa temperatura e na presença do ligante P(2,4-di-^tBuPhO)₃ (Tabela 8, Exp. 6). Apesar da possibilidade de realizar esse processo também na ausência do ligante fosforado, foi

constatada uma queda na seletividade da segunda etapa, que resultou em 70% de rendimento para os dialdeídos (Tabela 8, Exp. 7).

Por fim, destaca-se a possibilidade de substituir o tolueno pelo solvente anisol sem perda na performance catalítica do sistema (Tabela 8, Exp. 8 *versus* 6), o que é ambientalmente mais vantajoso. Além disso, na ausência do ligante fosforado, a reação em anisol resultou em maior rendimento dos dialdeídos (81%) quando comparada com aquela realizada em tolueno (70%) (Tabela 8, Exp. 9 *versus* 7).

Tabela 8 – Hidroformilação do limoneno.^a

Exp.	P/Rh	P (atm)	T (°C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)		
						5a	5b	5c
1	10	40	80	2	94	97	0	0
				48	100	83	12	4
2	10	40	100	2	99	91	0	0
				48	100	31	44	17
3	10	40	120	2	99	87	8	4
				48	100	1	47	20
4	5	40	120	2	99	80	10	5
				24	100	6	46	20
5	5	80	120	2	98	70	11	1
				24	100	6	46	15
6 ^b	10	80	70	9	96	98	0	0
			120	24	100	5	65	23
7 ^{b,c}	0	80	60	4	96	96	0	0
			120	48	100	7	50	20
8 ^{b,d}	10	80	70	9	98	98	0	0
			120	24	100	3	67	24
9 ^{b,c,d}	0	80	60	4	95	96	0	0
			120	48	100	4	53	28

^a Condições: limoneno – 0,20 mol L⁻¹ (4 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ – 0,25 mmol L⁻¹ (5 μmol), P(2,4-di-*t*-buPhO)₃, (CO/H₂ = 1/1), tolueno – 20 mL. ^b Após o tempo determinado, aumentou-se a temperatura para 120 °C e a reação prosseguiu pelo tempo indicado. ^c Sem ligante. ^d Solvente: anisol.

4.4 HIDROFORMILAÇÃO DO β -CARIOFILENO

O β -cariofileno (Figura 33) é o principal hidrocarboneto que constitui os óleos essenciais de cravo e de copaíba (Sell, 2006). Devido às suas propriedades biológicas ele é responsável pelo efeito terapêutico do óleo de copaíba, que na medicina popular brasileira é utilizado como agente cicatrizante, anti-inflamatório, antisséptico e antitumoral, além de ser aplicado em cosméticos (Veiga Jr. et al., 2001; Tappin et al., 2004). Além disso, compostos derivados desse sesquiterpeno possuem propriedades organolépticas que os tornam aplicáveis no setor de perfumaria como fragrâncias ou fixadores e, ainda, em produtos alimentícios como aditivos (Tkachev, 1987).

A hidroformilação do β -cariofileno resultando em um monoaldeído ocorre preferencialmente na ligação dupla endocíclica trissubstituída, apesar de ser mais impedida, pois a reação proporciona a diminuição da tensão existente em sua molécula bicíclica. Ao contrário do que foi relatado para os outros substratos estudados neste trabalho, essa reação ocorre em condições mais brandas, que envolvem temperatura igual a apenas 60 °C. Em condições otimizadas na hidroformilação desse substrato, constatou-se a formação do produto dicarbonilado, mas apenas em pequenas quantidades. As tentativas de realizar a hidroformilação da ligação dupla exocíclica através do aumento da temperatura foram ineficazes, pois resultaram em rearranjos da molécula do substrato e, conseqüentemente, na perda de seletividade para os produtos de interesse (Oliveira et al., 2016).

A partir do nosso estudo anterior da hidroformilação do óxido de cariofileno (Figura 33), que possui em sua estrutura a ligação dupla exocíclica similar à do β -cariofileno, foi possível inferir que a hidroformilação de ambas as ligações duplas do β -cariofileno de fato seria desafiadora porque demandam condições diferentes e, de certa maneira, conflitantes.

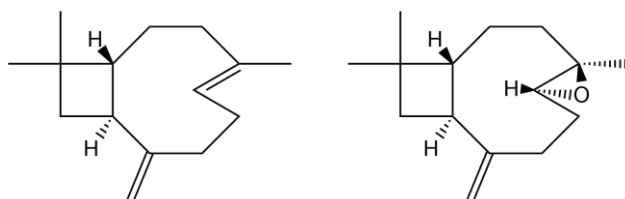


Figura 33 – Estrutura do β -cariofileno e óxido de cariofileno, respectivamente.

Por um lado, a hidroformilação da ligação dupla exocíclica, conforme resultados obtidos no estudo com o óxido de cariofileno, ocorre eficientemente apenas em temperaturas mais altas (80 – 100 °C); é inibida pela presença do ligante trifenilfosfina (especialmente em quantidades superiores à P/Rh igual a 2); e pode ser acelerada pela adição de fosfitos volumosos (Faria et al., 2020). Por outro lado, a molécula do β -cariofileno é instável em altas temperaturas de reação, devido à formação de produtos de alto peso molecular e isômeros

do substrato, e é capaz de formar quelatos inativos com o ródio por meio da coordenação das suas duas ligações duplas, o que pode ser evitado pelo uso da trifenilfosfina em concentrações relativamente mais altas e assegurar a ocorrência da reação. Além disso, a adição de fosfitos na hidroformilação do β -cariofileno diminui a seletividade para os aldeídos devido à ocorrência de isomerização do substrato e subsequente hidroformilação de seus isômeros (Oliveira et al., 2016).

Sendo assim, a fim de possibilitar a hidroformilação de ambas as ligações duplas do β -cariofileno, optou-se por realizar o processo em duas etapas consecutivas, de maneira similar ao que foi feito com o limoneno: primeiramente, converter o substrato completamente no monoaldeído **6a** em uma temperatura mais baixa e então, aumentar a temperatura. Esse produto **6a**, que não possui a ligação dupla endocíclica mais, se torna menos rígido e mais estável frente à isomerização do que o próprio β -cariofileno, então sua hidroformilação deve proceder de maneira similar à hidroformilação do óxido de cariofileno, resultando no dialdeído **6b** (Figura 34). No entanto, o principal desafio permaneceu em encontrar uma condição para o desempenho bem-sucedido do sistema catalítico em ambas as etapas em termos de atividade e seletividade.

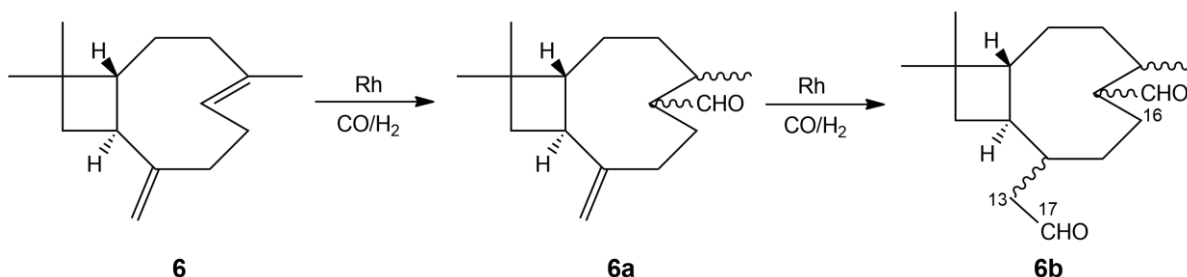


Figura 34 – Hidroformilação do β -cariofileno.

A determinação dos valores de conversão e seletividade foi feita a partir das quantidades iniciais de substrato e do dodecano, utilizado como padrão interno. A diferença no balanço de massa corresponde possivelmente à formação de isômeros dos aldeídos, tendo em vista seus tempos de retenção nos cromatogramas e espectros de massas característicos. Os dados da caracterização do produto feita por RMN e CG-EM estão apresentados no APÊNDICE E (página 116). Foram formados dois isômeros do dialdeído **6b**, inseparáveis por CG, que se diferem pela posição relativa do grupo formila C^{16}HO e do grupo $\text{C}^{13}\text{H}_2\text{C}^{17}\text{HO}$.

As reações foram realizadas na presença do ligante trifenilfosfina, tendo em vista que a primeira etapa não ocorreria no sistema não promovido por ligantes nem na presença de fosfitos. Apesar de terem sido testadas as quantidades equivalentes a P/Rh iguais a 2 e 5, o uso de P/Rh igual a no mínimo 10 demonstrou ser mais eficiente para garantir alta seletividade para o monoaldeído na primeira etapa da reação realizada em temperatura igual a $60\text{ }^\circ\text{C}$ (Tabela 9, Exp. 3 *versus* Exp. 1 e Exp. 2).

A segunda etapa, realizada em temperatura igual a 100 °C, resultou em 15% de rendimento para o monoaldeído **6a** remanescente e 60% de rendimento para o dialdeído **6b** (Tabela 9, Exp. 3). O aumento da temperatura da segunda etapa para 120 °C acarretou a perda no rendimento dos produtos (Tabela 9, Exp. 4). Otimização das variáveis da reação, por meio do acréscimo da concentração do precursor catalítico de ródio, permitiu aumentar o rendimento para o dialdeído desejado até 81% (Tabela 9, Exp. 5). Por sua vez, o uso de uma concentração maior de ligante não foi benéfico para o andamento da reação (Tabela 9, Exp. 6). Destaca-se ainda a possibilidade de utilizar o *p*-cimeno como solvente, sem perda na performance catalítica do sistema (Tabela 9, Exp. 7 *versus* Exp. 5), o que do ponto de vista ambiental é mais vantajoso. É importante ressaltar que os dois aldeídos apresentam um aroma amadeirado e que esses resultados, até então, representam o primeiro exemplo da hidroformilação dupla do β -cariofileno de maneira eficiente.

Tabela 9 – Hidroformilação do β -cariofileno.^a

Exp.	P/Rh	T (°C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)	
					6a	6b
1	2	60	24	87	62	7
		100	48	100	23	42
2	5	60	24	80	76	6
		100	48	100	18	50
3	10	60	24	80	81	4
		100	48	100	25	60
4	10	60	24	80	78	5
		120	48	100	20	52
5 ^b	10	60	48	97	80	15
		100	96	100	13	81
6 ^b	20	60	48	90	82	8
		100	96	100	22	73
7 ^{b,c}	10	60	48	92	81	11
		100	96	100	9	80

^a Condições: β -cariofileno – 0,20 mol L⁻¹ (4 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ – 0,25 mmol L⁻¹ (5 μ mol), PPh₃, 80 atm (CO/H₂ = 1/1), tolueno – 20 mL. Após o tempo determinado, aumentou-se a temperatura e a reação prosseguiu pelo tempo indicado. ^b [Rh(cod)(OMe)]₂ – 0,40 mmol L⁻¹. ^c Solvente: *p*-cimeno.

4.5 CONCLUSÕES

O estudo da reação de hidroformilação catalisada por complexos de ródio permitiu o desenvolvimento de processos eficientes e seletivos para a obtenção de aldeídos potencialmente aplicáveis na composição de fragrâncias a partir dos substratos α -terpineol, terpinen-4-ol, α -ionona, limoneno e β -cariofileno. Por outro lado, as tentativas de promover a hidroformilação do α -bisabolol foram insatisfatórias, diante da baixa seletividade dos produtos formados.

Devido à presença de ligações duplas endocíclicas trissubstituídas em sua estrutura, os álcoois monoterpênicos α -terpineol e terpinen-4-ol foram satisfatoriamente reativos somente em condições mais drásticas de reação, que incluem temperatura igual a 120 °C e pressão da mistura dos gases igual a 80 atm. Dessa forma, foi possível a obtenção de alta atividade e alta seletividade conjunta para os aldeídos derivados de cada substrato, tanto com o uso do fosfito $P(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$ quanto na ausência de ligante fosforado. Em ambos os casos, o aldeído majoritário é aquele proveniente da carbonilação direta do carbono menos substituído da ligação dupla endocíclica, enquanto o outro aldeído deriva de um isômero do substrato formado preliminarmente. Para o terpinen-4-ol observou-se ainda a formação de um hemiacetal que se origina da ciclização intramolecular do aldeído majoritário.

Utilizando condições semelhantes também foi possível promover a hidroformilação da α -ionona e alcançar aproximadamente 80% de seletividade combinada para os produtos dessa reação após um período maior, tendo em vista que esse substrato apresentou menor reatividade. Destaca-se ainda o emprego dos solventes dietilcarbonato, 2-metil-tetrahidrofurano, *p*-cimeno e anisol na hidroformilação do α -terpineol, e do anisol na hidroformilação do terpinen-4-ol e α -ionona. Esses solventes demonstraram ser alternativas promissoras ao tolueno, tendo em vista que sua utilização não alterou o desempenho catalítico do sistema, o que viabiliza um processo mais sustentável.

Por fim, a execução de uma metodologia constituída de duas etapas foi eficiente para possibilitar a obtenção de dialdeídos provenientes do limoneno e β -cariofileno. Na primeira etapa utiliza-se temperatura mais baixa para formar os respectivos monoaldeídos e evitar reações paralelas. Em seguida, aumenta-se a temperatura a fim de promover a hidroformilação desses monoaldeídos, que possuem uma ligação dupla remanescente para reagir. A elevada seletividade alcançada com esse procedimento representa o melhor resultado reportado até então para a obtenção desses produtos dicarbonilados.

5 SÍNTESE DE PRODUTOS DERIVADOS DA *CIS*-JASMONA

A *cis*-jasmona (Figura 35) é um composto naturalmente encontrado no óleo de jasmim, um dos ingredientes mais populares utilizados na formulação de cosméticos. Sua característica estrutural é a presença de um anel de ciclopentanona com um substituinte alceno de cadeia linear. Os derivados de ciclopentanonas constituem uma ampla e importante classe de fragrâncias. Em particular, a *cis*-jasmona é aplicada na composição de cosméticos, perfumes, produtos de limpeza e detergentes (Scognamiglio et al., 2012).

Em sua estrutura, essa substância possui duas ligações duplas carbono-carbono, uma delas endocíclica tetrassubstituída e uma ligação exocíclica dissustituída, sendo a última suscetível a reagir em transformações catalíticas e, conseqüentemente, originar produtos promissores para aplicações similares ao material de partida, expandindo assim o seu uso.

Neste trabalho investigou-se a obtenção de aldeídos, acetais e aminas derivados desse substrato por meio das reações de hidroformilação, hidroformilação/acetalização e hidroaminometilação, respectivamente, sendo que sobre as duas últimas não foram encontrados relatos na literatura. Sobre a hidroformilação da *cis*-jasmona foi encontrada apenas uma patente de 1990, na qual Davis e colaboradores obtiveram apenas 38% de seletividade para aldeídos, cujas estruturas e proporções não foram apresentadas (Davis et al., 1990).

Destaca-se um estudo recente envolvendo a oxidação aeróbica da *cis*-jasmona catalisada por paládio, no qual foram desenvolvidas rotas altamente seletivas para a obtenção dos produtos pretendidos. É interessante que apenas a partir da variação da natureza do catalisador e do solvente utilizado foi possível direcionar a reação para formação de acetatos alílicos ou cetonas. Esses produtos e suas misturas apresentaram aroma amadeirado e floral, o que as tornam potencialmente aplicáveis na composição de fragrâncias (Costa, Faria e Gusevskaya, 2019).

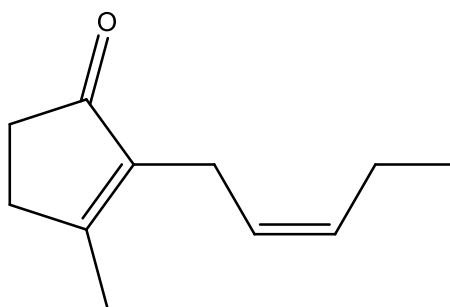


Figura 35 – Estrutura da *cis*-jasmona.

5.1 HIDROFORMILAÇÃO DA *CIS*-JASMONA

No estudo da hidroformilação da *cis*-jasmona, visando a obtenção de sistemas ativos e seletivos para os produtos de interesse, avaliou-se a influência dos parâmetros da reação, empregando-se tolueno como solvente, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ como precursor catalítico, e diferentes ligantes auxiliares fosforados (Figura 36): trifenilfosfina (PPh_3), tris(2,4,di-*tert*-butilfenil)fosfito ($\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$), tricicloexilfosfina (PCy_3), tribenzilfosfina (PBz_3) e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP). Os cálculos de conversão e seletividade foram feitos a partir da cromatografia a gás (CG), baseando-se na quantidade inicial de substrato e do *p*-xileno como padrão interno. Quando presente, a diferença no balanço de massa corresponde à formação de produtos de alto peso molecular, que possuem alto ponto de ebulição e não puderam ser detectados na análise por CG.

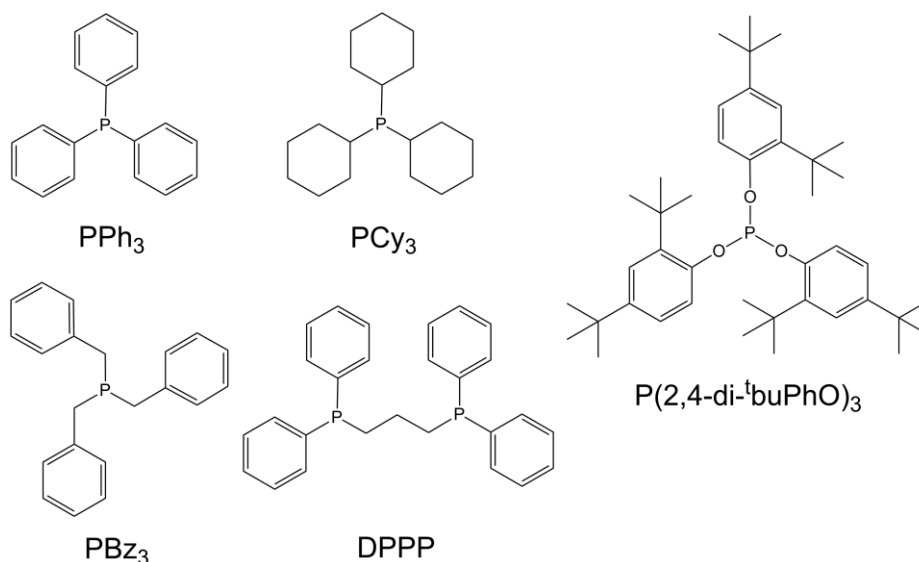


Figura 36 – Estrutura dos ligantes auxiliares fosforados.

Nas condições estudadas, a hidroformilação da *cis*-jasmona (**7**) resultou na formação de dois aldeídos majoritários, **7a** e **7b** que se diferem apenas pela posição na qual o grupo formila foi adicionado (Figura 37). Enquanto no primeiro esse grupo se situa no carbono 7, no segundo ele está ligado ao carbono 8. Ambos os aldeídos detectados são provenientes da hidroformilação da ligação dupla exocíclica, de forma que a ligação dupla endocíclica permaneceu intacta. Os dados da caracterização dos produtos feita por RMN e CG-EM estão apresentados no APÊNDICE F (página 121).

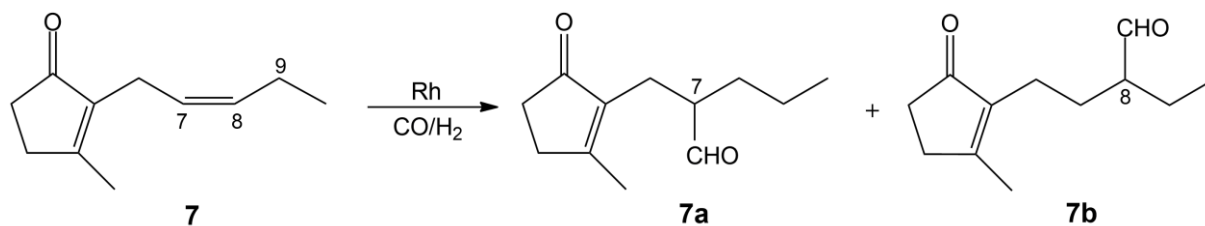


Figura 37 – Hidroformilação da *cis*-jasmona (**7**).

Inicialmente, a reação de hidroformilação da *cis*-jasmona foi estudada em tolueno na ausência de ligante fosforado, utilizando temperatura igual a 80°C e pressão da mistura dos gases CO e H₂ igual a 20 atm (Tabela 10, Exp. 1). Apesar do sistema ter sido altamente ativo, com completa conversão do substrato em apenas duas horas de reação, constatou-se uma baixa seletividade para os aldeídos **7a** e **7b**, devido à ocorrência da isomerização do substrato e da formação de outros aldeídos, provavelmente provenientes da hidroformilação dos isômeros.

Nessas condições, foi possível constatar a formação significativa do aldeído **7c**, com seletividade igual a 25% em seis horas de reação, cuja caracterização por RMN demonstrou que o grupo –CHO neste produto está ligado ao carbono 9 (Figura 38). A formação desse composto provavelmente está vinculada à isomerização prévia do próprio substrato, na qual a ligação dupla se situa entre os carbonos 8 e 9, seguida da hidroformilação do isômero formado. Além desse produto, também foi observada a formação expressiva de outro isômero do substrato (**7'**), o qual não foi reativo frente à hidroformilação e foi o único isômero detectado em seis horas de reação. A elucidação da sua estrutura por RMN revelou a existência de conjugação entre as ligações duplas endocíclica e exocíclica, o que explica essa elevada estabilidade. A baixa reatividade de dienos conjugados na hidroformilação é relatada na literatura e deve-se à formação de complexos π -alílicos de ródio, os quais são altamente resistentes à inserção de CO nas condições convencionais (Foca et al., 2003).

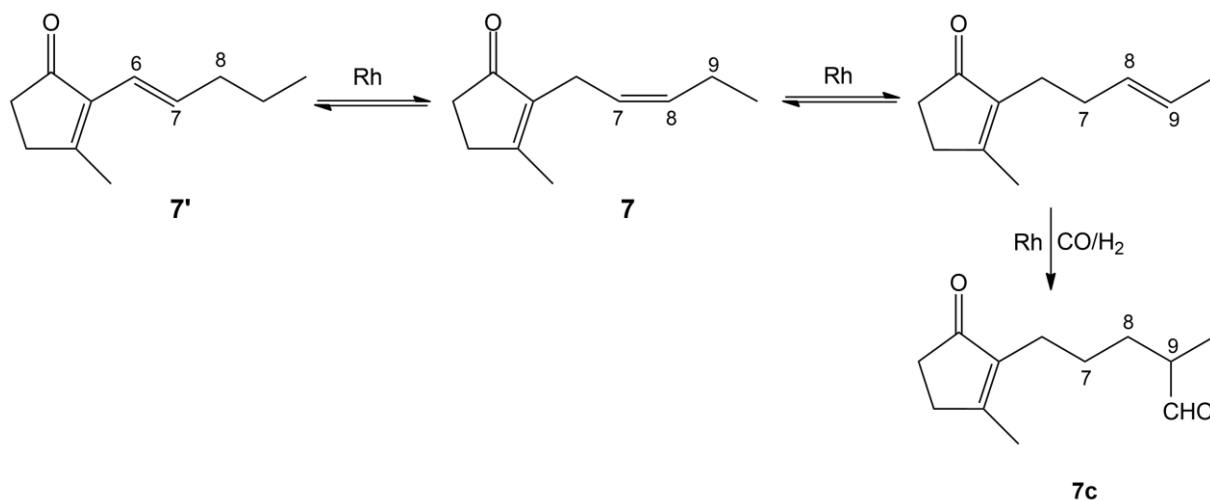


Figura 38 – Hidroformilação da *cis*-jasmona (**4**): formação de isômeros e do aldeído **7c**.

Mesmo em temperaturas mais baixas, a tendência da ocorrência da isomerização do substrato e conseqüente formação de outros aldeídos foi observada, apesar de ter sido menor em temperatura igual a 40 °C, na qual a seletividade conjunta para os aldeídos **7a** e **7b** alcançou 63%, devido à uma menor formação de outros aldeídos (Tabela 10, Exp. 2 e 3).

Tabela 10 – Hidroformilação da *cis*-jasmona em tolueno.^a

Exp.	P/Rh	T (°C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)			
					7a	7b	Outros aldeídos	Isômeros
1 ^b	0	80	2	100	11	11	28	50
			6	100	12	12	34	35
2 ^b	0	60	2	94	15	11	14	58
			6	100	21	18	34	24
3 ^b	0	40	2	22	24	13	-	63
			6	67	27	16	-	57
			24	97	37	26	16	21
4	5	80	2	98	17	14	27	42
			6	100	20	17	37	26
5	10	80	2	69	47	50	-	-
			6	100	47	49	-	-
6	20	80	2	61	48	52	-	-
			6	92	47	52	-	-
			24	100	48	52	-	-
7	30	80	2	50	46	53	-	-
			6	85	46	54	-	-
			24	100	47	53	-	-

^a Condições: *cis*-jasmona – 0,20 mol L⁻¹ (4 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ – 0,25 mmol L⁻¹ (5 μmol), PPh₃, 20 atm (CO/H₂ = 1/1), tolueno – 20 mL. ^b Sem ligante.

Visando inibir a ocorrência da isomerização do substrato, testou-se a utilização do ligante trifenilfosfina (PPh_3) em uma concentração equivalente a $\text{P/Rh} = 5$. No entanto, observou-se um comportamento similar ao sistema sem ligante (Tabela 10, Exp. 4 *versus* 1). Por sua vez, o aumento da concentração do ligante para $\text{P/Rh} = 10$ foi eficiente para suprimir a isomerização do substrato e promover apenas a formação dos aldeídos **7a** e **7b**, em uma proporção igual a 1:1. Em apenas seis horas de reação, alcançou-se uma conversão completa do substrato com seletividade conjunta para esses dois aldeídos igual a 100% (Tabela 10, Exp. 5). Contudo, o acréscimo progressivo na concentração da fosfina resultou em uma reação mais lenta (Figura 39), apesar de ter mantido a alta seletividade (Tabela 10, Exp. 5-7). Esse fato está provavelmente relacionado com a competição entre o substrato e o ligante pelo sítio de coordenação nos complexos de ródio.

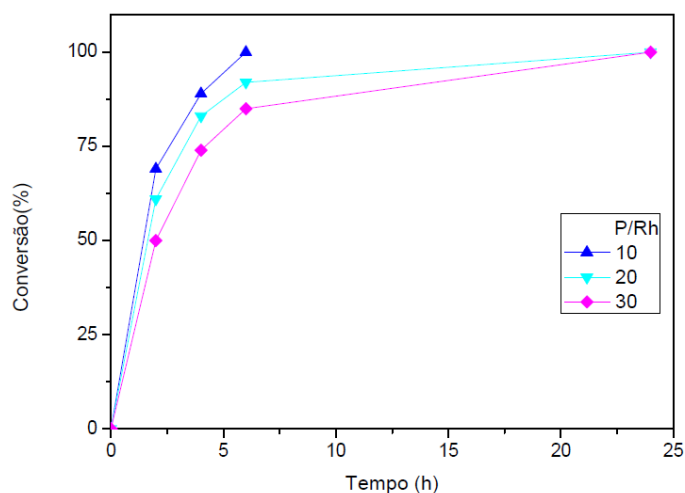


Figura 39 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação da *cis*-jasmona: efeito da razão PPh_3/Rh . Condições: *cis*-jasmona – 4 mmol, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]_2$ – 5 μmol , PPh_3 , 80 °C, 20 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$), tolueno – 20 mL.

A fim de investigar possíveis interferências da natureza do ligante no desempenho do catalisador, particularmente na regioseletividade da reação de hidroformilação, substituiu-se a trifenilfosfina por outros ligantes fosforados, cujas estruturas estão representadas na Figura 36. Para tanto, realizou-se a reação em temperatura igual a 60 °C e uma concentração do ligante equivalente a $\text{P/Rh} = 10$, que demonstrou ser a mais adequada para inibir a ocorrência da isomerização (Tabela 10).

Apesar da reação ter sido ligeiramente mais lenta do que em temperatura igual a 80 °C, com 67% de conversão em 6 horas, em 24 horas houve conversão praticamente completa do substrato (Tabela 11, Exp. 8). Essa foi, portanto, a condição escolhida para melhor acompanhamento do comportamento cinético do sistema (Figura 40).

O uso do ligante tricicloexilfosfina demonstrou ser ineficiente, tendo em vista que em 24 horas de reação não foi constatada nenhuma conversão do substrato (Tabela 11, Exp. 9). Nem o aumento da temperatura foi eficiente para promover o andamento da reação (Tabela 11, Exp. 10). Com o uso do ligante bidentado DPPP, a reação foi ainda mais lenta do que com PPh₃, e atingiu apenas 56% de conversão em 48 horas, sem mudança na seletividade para os aldeídos (Tabela 11, Exp. 11).

Tabela 11 – Hidroformilação da *cis*-jasmona em tolueno: efeito da natureza do ligante.^a

Exp.	Ligante	T (°C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)	
					7a	7b
8	PPh ₃	60	6	67	49	51
			24	98	49	51
9	PCy ₃	60	24	0	-	-
10	PCy ₃	80	24	0	-	-
11	DPPP	60	6	10	53	46
			24	36	51	47
			48	56	50	46
12	PBz ₃	60	6	26	62	38
			24	74	62	38
			48	94	63	37
13	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	60	2	100	66	30
14	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	40	2	50	67	26
			6	93	70	30
			24	100	74	26

^a Condições: *cis*-jasmona – 0,20 mol L⁻¹ (4 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ – 0,25 mmol L⁻¹ (5 μmol), P/Rh = 10, 20 atm (CO/H₂ = 1/1), tolueno – 20 mL.

Por sua vez, com a adição de tribenzilfosfina, apesar de ter sido observada uma reação mais lenta, com 94% de conversão em 48 horas, foi interessante notar uma mudança na proporção entre os aldeídos **7a** e **7b**, que passou de 1:1 para 1,6:1 (Tabela 11, Exp. 12). A mudança na regioseletividade foi ainda mais acentuada quando se empregou o fosfito P(2,4-di-^tbuPhO)₃. Em temperatura igual a 60 °C a reação foi extremamente rápida, com 100%

de conversão em apenas duas horas. Além disso, a seletividade para o aldeído **7a** foi aproximadamente o dobro do aldeído **7b** (Tabela 11, Exp. 13). Na reação a 40 °C a seletividade para o aldeído **7a** chegou a ser quase o triplo do aldeído **7b** (Tabela 11, Exp. 14).

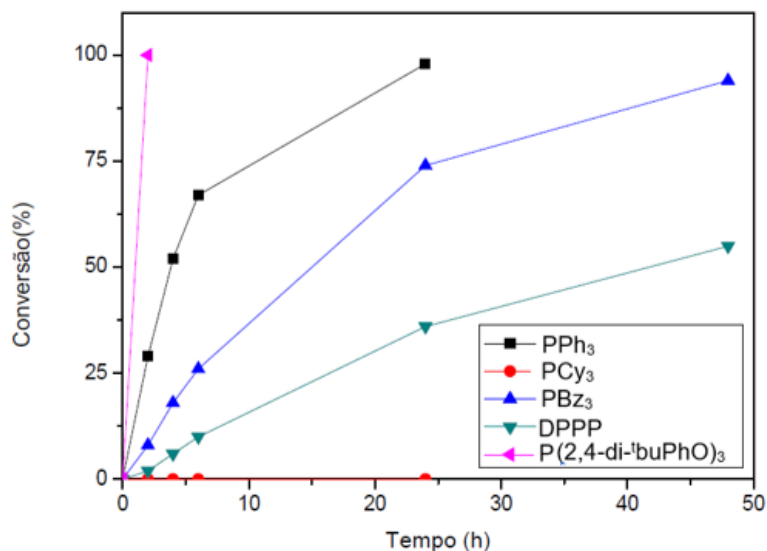


Figura 40 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação da *cis*-jasmona: efeito da natureza do ligante fosforado. Condições: *cis*-jasmona – 4 mmol, [Rh(cod)(OMe)]₂ – 5 μmol, P/Rh = 10, 60 °C, 20 atm (CO/H₂ = 1/1), tolueno – 20 mL.

Os efeitos observados com a variação da natureza do ligante fosforado possivelmente estão associados a fatores eletrônicos e estéricos. Primeiramente, é perceptível a dependência da velocidade da reação com a basicidade dos ligantes monodentados. Mesmo os ligantes PBz₃ e PCy₃, que possuem ângulos de cone parecidos (Tabela 12), apresentaram comportamentos muito discrepantes. Quanto menor o valor do parâmetro χ do ligante, ou seja, maior a capacidade de doar elétrons para o metal, menor a atividade do sistema catalítico. A adição do ligante mais básico, PCy₃, inclusive acarretou a inatividade do catalisador. O fato de aumentarem a densidade eletrônica do ródio fortalece sua retrodoação com a carbonila, o que desfavorece sua dissociação do complexo, necessária para o andamento da reação. Em contrapartida, foi constatada alta atividade com o uso do fosfito, que possui elevada capacidade π -aceptora e, conseqüentemente, facilita o início do ciclo catalítico.

Por outro lado, presume-se que a influência dos ligantes monodentados em relação a proporção dos aldeídos **7a** e **7b** esteja ligada ao seu ângulo de cone, tendo em vista que a utilização dos ligantes PBz₃ ($\theta = 165^\circ$) e P(2,4-di-^tBuPhO)₃ ($\theta = 175^\circ$), os quais são mais volumosos do que PPh₃ ($\theta = 145^\circ$), favoreceu a formação do aldeído **7a**. Esse efeito foi ainda mais pronunciado com o uso do fosfito. Essas observações sugerem que os ligantes mais volumosos preferencialmente formam complexos de ródio contendo apenas um ligante fosforado e, portanto, menos impedidos. Dessa forma, eles facilitam a adição do hidrogênio

no carbono 8 (Figura 37) e a coordenação do ródio no carbono 7, localizado mais próximo do anel de cinco membros e, relativamente mais impedido. Por se tratar de uma ligação dupla interna, os efeitos de impedimento estérico não são significativos, mas podem explicar a diferença observada com a utilização de PBz_3 e $P(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$.

Tabela 12 – Parâmetro eletrônico e ângulo de cone dos ligantes fosforados.

LIGANTE	PBz_3	PCy_3	PPh_3	$P(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$
χ	10,35	1,40	13,25	30
θ	165°	170°	145°	175°

Fonte: Tolman, 1977.

O efeito da DPPP, por sua vez, pode estar ligado às características específicas desse ligante, que é bidentado. Na concentração utilizada, podem ter sido formadas espécies de ródio nas quais são formados dois quelatos pelo ligante (Freixa et al., 1999). Esses complexos são muito estáveis, devido à presença de dois anéis de seis membros, de forma que, a descomplexação de um átomo de fósforo, necessária para gerar um sítio vazio para a coordenação do substrato, é desfavorecida e resulta em um sistema com baixa atividade do catalisador. Além disso, esse ligante não exerceu influência na regioseletividade da reação, o que pode estar associado ao fato de que o substrato não apresenta diferenças estruturais expressivas no ambiente químico da ligação dupla, que é interna.

Por fim, avaliou-se o efeito da pressão dos gases. Verificou-se que o aumento progressivo da pressão dos gases CO e H_2 na mesma proporção resultou em reações cada vez mais lentas, conforme demonstram as curvas cinéticas da Figura 41, sem promover mudanças significativas na seletividade (Tabela 13, Exp. 8, 15 e 16).

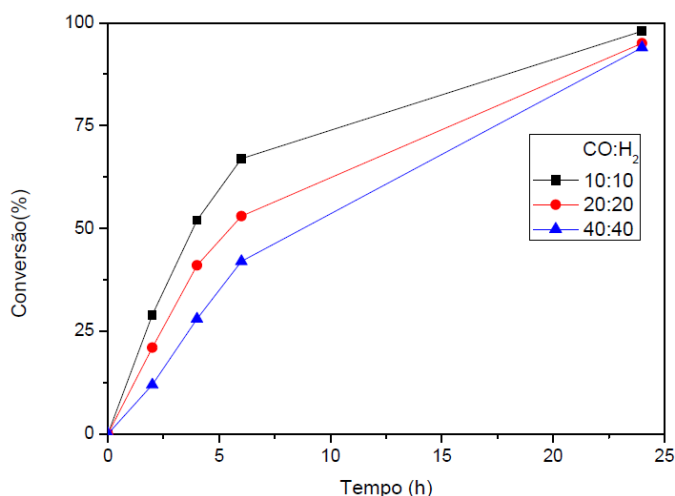


Figura 41 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação da *cis*-jasmona: efeito da pressão total. Condições Condições: *cis*-jasmona – 4 mmol, $[Rh(cod)(OMe)]_2$ – 5 μ mol, PPh_3 – P/Rh = 10, 60 °C, 20 atm, tolueno – 20 mL.

Por sua vez, a alteração na pressão de apenas um dos gases demonstrou diferentes efeitos. No caso do CO, o aumento da sua pressão parcial de 20 atm para 40 atm resultou em uma reação mais lenta, tanto mantendo-se a pressão de H₂ igual a 20 atm (Tabela 13, Exp. 15 *versus* 17), quanto 40 atm (Tabela 13, Exp. 18 *versus* 16).

Por outro lado, o aumento da pressão parcial de H₂ de 20 atm para 40 atm não interferiu significativamente no desempenho da reação, tanto mantendo-se a pressão de CO igual a 20 atm (Tabela 13, Exp. 15 *versus* 18), quanto 40 atm (Tabela 13, Exp. 17 *versus* 16).

Essas observações sugerem que a etapa limitante da velocidade independe da concentração de hidrogênio e está relacionada com a concentração do gás monóxido de carbono, possivelmente devido à competição entre esse ligante e o substrato por sítios de coordenação nos complexos de ródio, de forma que maiores pressões desse gás prejudicam o andamento da reação. O resultado parece ser coerente com o fato de que o substrato possui uma ligação dupla interna, relativamente mais impedida estericamente. Portanto, a etapa da coordenação da *cis*-jasmona no ródio deve ser a etapa limitante do ciclo catalítico.

Tabela 13 – Hidroformilação da *cis*-jasmona em tolueno: efeito da pressão.^a

Exp.	P (H ₂) atm	P (CO) atm	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)	
						7a	7b
8	10	10	58	6	67	49	51
				24	98	49	51
15	20	20	42	6	53	49	51
				24	95	49	51
16	40	40	26	6	42	53	47
				24	94	54	46
17	20	40	29	6	41	51	49
				24	90	53	47
18	40	20	42	6	53	49	51
				24	95	48	52

^a Condições: *cis*-jasmona – 0,20 mol L⁻¹ (4 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ – 0,25 mmol L⁻¹ (5 μmol), PPh₃ – P/Rh = 10, 60 °C, tolueno – 20 mL. ^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mol de substrato convertido por mol de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato).

5.2 PROCESSOS CATALÍTICOS TANDEM

A demanda por novas metodologias sintéticas impulsiona a aplicação de sistemas “one-pot”, tendo em vista a possibilidade de executar múltiplas etapas catalíticas em um mesmo reator, sem a necessidade de isolamento dos intermediários. Dentre eles, incluem-se os processos tandem, os quais são caracterizados pela transformação sequencial do substrato via dois ou mais mecanismos distintos, como esquematizado na Figura 42. Nesse caso, o produto gerado em um dos ciclos (Produto A) funciona como substrato para o ciclo seguinte (Substrato B), de maneira direta ou após passar por alguma reação intermediária. Os catalisadores responsáveis por cada ciclo podem ser os mesmos (catálise auto-tandem) ou de natureza distinta (catálise tandem ortogonal) (Fogg e dos Santos, 2004).

A aplicação dos processos tandem oferece a possibilidade de minimizar tanto os gastos energéticos quanto a geração de resíduos, além de proporcionar economia de tempo e maior eficiência na execução da síntese, seja em escala de laboratório ou industrial, o que é vantajoso tendo em vista à busca por métodos mais econômicos e sustentáveis (Behr et al., 2014).

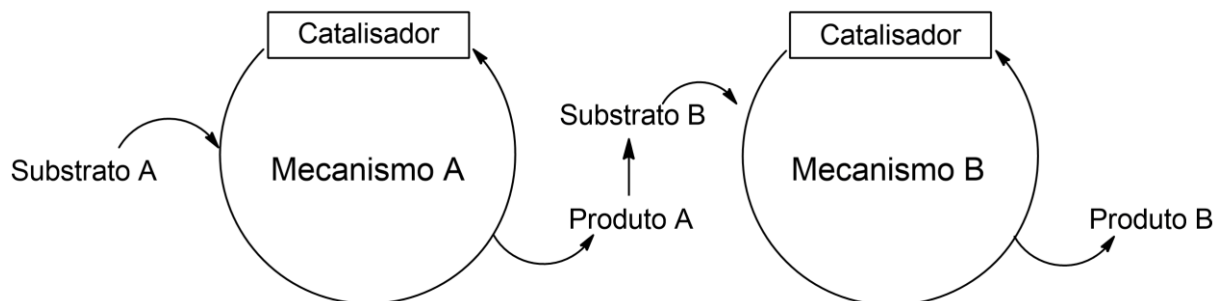


Figura 42 – Representação esquemática da catálise tandem.

Os aldeídos contêm em sua estrutura o grupo carbonila, o qual é bastante reativo, e, conseqüentemente, podem ser convertidos em outras funcionalidades, como ácidos carboxílicos, álcoois, acetais e aminas. Sendo assim, a reação de hidroformilação pode integrar processos tandem a fim de facilitar a obtenção desses compostos, visto que evita a etapa de separação e purificação do aldeído. Contudo, é imprescindível ajustar as condições de reação a fim de minimizar a ocorrência de reações paralelas e secundárias (Eilbracht et al., 1999).

5.2.1 Hidroformilação-Acetalização

No processo tandem de hidroformilação-acetalização os alcenos são convertidos em acetais, conforme esquema da Figura 43, os quais possuem ampla aplicação como solventes, aditivos de combustíveis e intermediários sintéticos na indústria de fragrâncias, farmacêutica e agrícola. Além disso, a formação desses compostos é uma importante ferramenta na síntese orgânica, pois eles podem atuar como grupos protetores em moléculas que possuem grupos funcionais suscetíveis a participarem de reações paralelas (Jin et al., 2014). Contudo, o desenvolvimento de um sistema catalítico eficiente que integre essas duas reações tem como desafio a natureza dos catalisadores: enquanto a hidroformilação é beneficiada pela utilização de ligantes básicos fosforados, a fim de prevenir as reações paralelas de hidrogenação e isomerização, a reação de acetalização é favorecida pela utilização de reagentes ácidos (Castillón e Fernández, 2002).

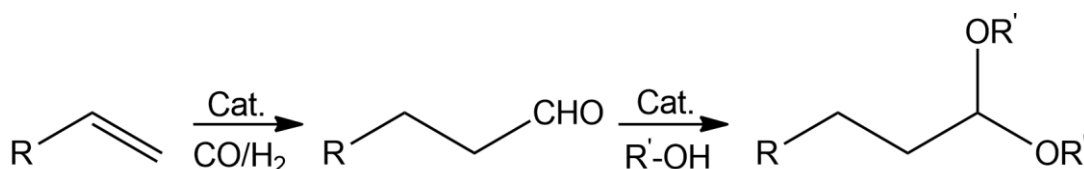


Figura 43 – Esquema da hidroformilação-acetalização de um alceno terminal.

Fonte: Adaptado de Börner e Franke, 2016.

Os estudos encontrados na literatura abrangem diferentes sistemas catalíticos com a finalidade de promover a formação de acetais por meio da catálise tandem. Castillón e colaboradores demonstraram que o *p*-toluenossulfonato de piridínio é um cocatalisador ácido brando que pode eficientemente ser aplicado para hidroformilação-acetalização catalisada por complexos de ródio de diferentes alcenos (Fernandez e Castillón, 1994) e derivados da glicose (Fernandez et al., 1998). A acetalização também pode ser favorecida pela presença de outros catalisadores ácidos (Parrinello e Stille, 1987; Cabrera, Mortreux e Petit, 1988), resinas ácidas (Balué e Bayón, 1999) e ligantes especiais que fornecem um pH ácido (Soulantica et al., 1995).

Além disso, pode-se destacar trabalhos nos quais a formação de acetais, utilizando-se um álcool como solvente e doador do grupo alcóxido, foi eficiente mesmo na ausência de reagentes ácidos. Para a hidroformilação-acetalização tandem de aril alcenos, por exemplo, foi reportado que a combinação do precursor catalítico $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ com o ligante P(OPh)_3 resultou na espécie catalítica mais ativa, o que foi atribuído à sua acidez de Lewis (El Ali, Tijani e Fettouhi, 2005). No estudo da hidroformilação do 1-octeno em metanol, Diebolt e colaboradores constataram que o uso de ligantes monodentados com propriedades π -aceptoras resultou em maiores seletividades para acetais que os ligantes σ -doadores

(Diebolt et al., 2012). A utilização do difosfito Ultrinox626 foi eficiente na formação de acetais derivados de alil aromáticos (Alhaffar et al., 2011), bem como os complexos do tipo Rh-fosfinitos, empregados na hidroformilação/acetalização de uma variedade de olefinas alifáticas, aromáticas ou cíclicas (Khan e Bhanage, 2013).

No que diz respeito à formação de acetais derivados de compostos terpênicos, há relatos do processo de hidroformilação-acetalização de terpenos *para*-mentênicos (Vieira et al., 2010) e bicíclicos (de Freitas et al., 2013), além do β -citroneleno, linalol (Vieira, dos Santos e Gusevskaya, 2013) e nerolidol (de Freitas et al., 2014), utilizando condições não ácidas e etanol como solvente.

5.2.1.1 Hidroformilação-Acetalização da *cis*-jasmona

A fim de investigar a possibilidade de obter acetais derivados da *cis*-jasmona por meio da catálise tandem, foi realizada a hidroformilação desse substrato em etanol, na presença do precursor catalítico $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$ e avaliou-se o efeito dos ligantes fosforados PPh_3 e $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$. Os resultados estão apresentados na Tabela 14. A diferença no balanço de massa corresponde à formação de isômeros do substrato e/ou outros aldeídos. Nas condições estudadas, foi constatada a formação dos acetais **8a** e **8b** (Figura 44), derivados dos aldeídos **7a** e **7b**, respectivamente. Os dados da caracterização dos produtos feita por CG-EM estão apresentados no APÊNDICE F (página 134).

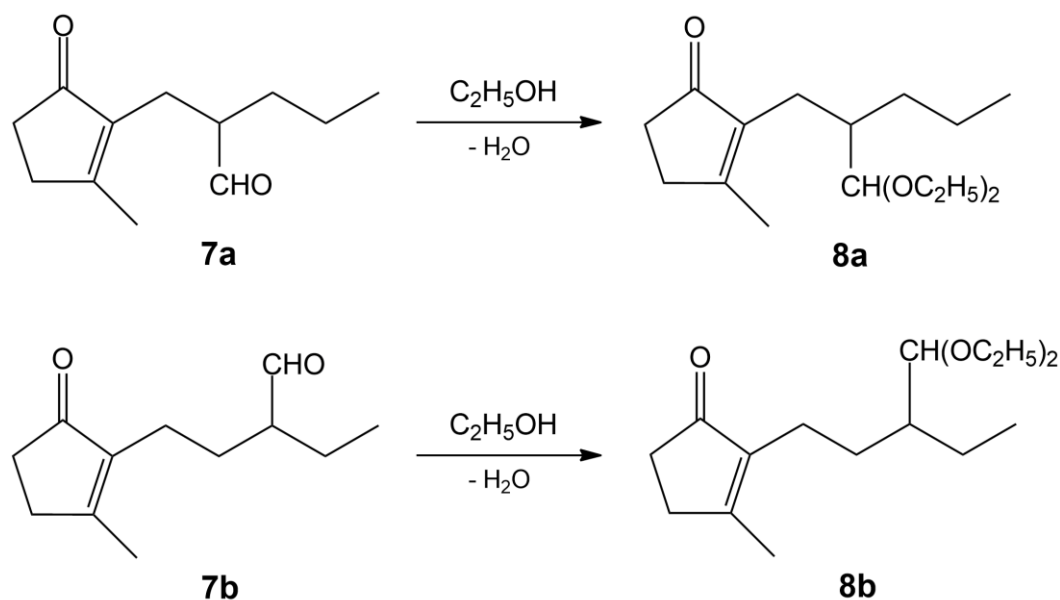


Figura 44 – Estruturas dos acetais derivados dos aldeídos **7a** e **7b**.

Na ausência de ligante fosforado, a isomerização do substrato ocorreu preferencialmente e a grande quantidade de isômeros formados, detectados com 74% de

seletividade, comprometeu significativamente a seletividade para os produtos de hidroformilação-acetalização, que foi igual a apenas 25% (Tabela 14, Exp. 19). Por outro lado, assim como observado em tolueno, a adição do ligante PPh_3 em quantidade equivalente a $\text{P/Rh} = 10$ foi eficiente para inibir a ocorrência dessa reação paralela. Além disso, conforme esperado, constatou-se a formação dos acetais **8a** e **8b** (Figura 44), derivados dos aldeídos **7a** e **7b**, em uma seletividade conjunta igual a 47% (Tabela 14, Exp. 20). A atribuição dos picos dos acetais na análise por CG foi feita baseando-se nos seus espectros de massas, que possuem os fragmentos característicos de acetais.

Diante dos resultados obtidos, o próximo passo consistiu em investir no aumento da conversão dos aldeídos em acetais. O aumento da temperatura (Tabela 14, Exp. 21-23) não foi eficiente para isso, uma vez que a quantidade de acetais obtidos sofre uma estagnação com o decorrer do tempo, indicando uma possível desativação do catalisador. Em 80 °C, alcançou-se 57% de seletividade conjunta para os acetais **8a** e **8b**, mesmo após 48 horas de reação (Tabela 14, Exp. 21). O aumento para 100 °C resultou em 52% de seletividade para os acetais, enquanto que em 120 °C houve uma queda significativa desse valor, que foi igual a apenas 27% de seletividade para os mesmos (Tabela 14, Exp. 23). Nessa temperatura, ainda foi observada a formação de isômeros do substrato, outros aldeídos e acetais em quantidades apreciáveis.

Em busca de aperfeiçoar os resultados, testou-se a substituição do ligante PPh_3 pelo fosfito $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$. Em uma temperatura mais baixa, igual a 40 °C, notou-se uma baixa reatividade dos aldeídos, tendo em vista que apenas 5% foi convertido em acetais, mesmo após 48 horas de reação (Tabela 14, Exp. 24). Com o aumento da temperatura para 60 °C, alcançou-se uma maior seletividade para acetais, chegando a 64%, após 48 horas de reação (Tabela 14, Exp. 25). No entanto, a utilização de temperatura igual 80 °C, ao contrário do esperado, não favoreceu a acetalização, resultando em apenas 53% de seletividade conjunta para os acetais **8a** e **8b** (Tabela 14, Exp. 26). Por fim, aumentou-se a concentração do ligante para $\text{P/Rh} = 20$. No entanto, a formação dos acetais foi inibida, tendo em vista que em 24 horas de reação constatou-se apenas 12% de seletividade para os acetais (Tabela 14, Exp. 27).

Apesar de não ter sido alcançada uma condição na qual a conversão dos aldeídos em acetais tenha sido completa, destaca-se a possibilidade de promover a hidroformilação-acetalização da *cis*-jasmona em etanol, um solvente verde e biorrenovável, mesmo na ausência de aditivos ácidos. Além disso, a mistura dos aldeídos e seus respectivos acetais, isolada após a reação, possui um cheiro floral agradável e diferente da mistura dos aldeídos e, portanto, pode ser usada na composição dos perfumes e fragrâncias sintéticas sem a necessidade de separação dos componentes individuais.

Tabela 14 – Hidroformilação-acetalização da *cis*-jasmona.^a

Exp.	Ligante	T (°C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)			
					7a	7b	8a	8b
19 ^b	0	60	24	71	3	3	14	5
20	PPh ₃	60	6	55	39	50	8	3
			24	92	18	35	32	15
21	PPh ₃	80	6	92	37	48	10	5
			24	100	15	28	35	22
22	PPh ₃	100	6	97	24	37	22	14
			24	100	16	20	29	27
			48	100	16	20	27	25
23	PPh ₃	120	6	100	22	25	13	10
			24	100	24	27	15	12
24	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	40	6	98	72	28	-	-
			24	100	67	28	5	-
			48	100	67	28	5	-
25	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	60	6	100	43	22	28	5
			24	100	24	16	49	8
			48	100	19	14	54	10
26	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	80	6	100	41	21	29	5
			24	100	24	15	42	9
			48	100	24	11	40	13
27 ^c	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	80	6	100	64	26	4	-
			24	100	57	24	10	2

^a Condições: *cis*-jasmona – 0,20 mol L⁻¹ (4 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ – 0,25 mmol L⁻¹ (5 μmol), P/Rh = 10, 20 atm (CO/H₂ = 1/1), etanol – 20 mL. ^b Sem ligante. ^c P/Rh = 20.

5.2.2 Hidroaminometilação

Os compostos nitrogenados representam uma importante classe de moléculas do setor de Química Fina, tendo em vista sua participação na síntese de produtos farmacêuticos e agroquímicos. Em particular, destacam-se as aminas, que podem originar substâncias biologicamente ativas, corantes e solventes (Crozet, Urrutigoity e Kalck, 2011). Apesar de numerosas, suas rotas sintéticas geralmente envolvem várias etapas e materiais de partida com alto custo, além de frequentemente resultarem na formação de produtos secundários e demandarem o uso de grupos protetores (Ahmed et al., 2003). Sendo assim, no que diz respeito à síntese eficiente de aminas, destaca-se a reação de hidroaminometilação, tanto do ponto de vista econômico, quanto ambiental. Esse procedimento *one-pot* envolve gás de síntese e consiste em três etapas consecutivas, duas delas catalisadas por complexos de metais de transição, conforme esquema da Figura 45: hidroformilação do alceno (1), condensação do aldeído formado com a amina primária ou secundária (2) e hidrogenação da imina ou enamina formada, respectivamente (3) (Chen, Dong e Zhang, 2016).

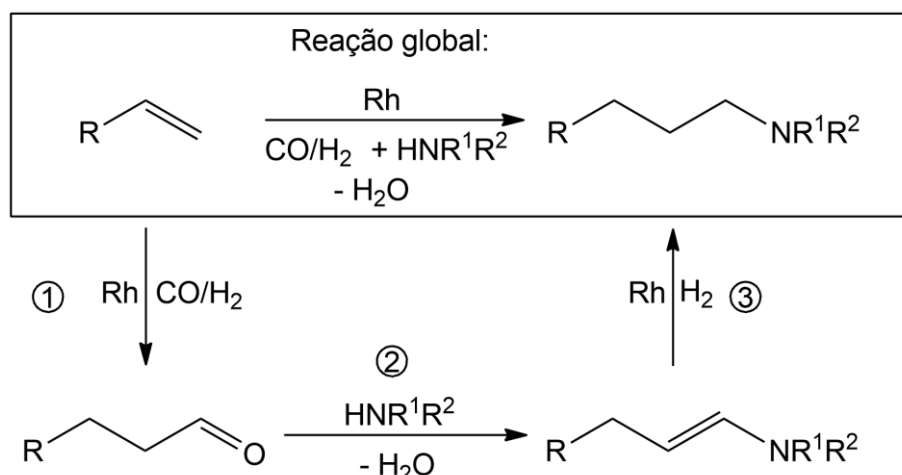


Figura 45 – Esquema da hidroaminometilação de um alceno terminal.

Fonte: Adaptado de Behr e Volhort, 2012.

Apesar de ter sido descoberta na década de 40, o uso dessa reação tandem expandiu consideravelmente com o desenvolvimento de catalisadores de ródio, devido à sua capacidade de catalisar tanto a etapa de hidroformilação, quanto a etapa de hidrogenação envolvidas nesse processo (Crozet, Urrutigoity e Kalck, 2011).

No que diz respeito à formação de aminas derivadas de compostos terpênicos, há relatos do processo de hidroaminometilação do limoneno, canfeno, β -pineno (Melo, Pereira-Júnior e dos Santos, 2012; Dias et al., 2019), eugenol (Oliveira, Santos e dos Santos, 2012) e estragol (Oliveira et al., 2015; Dias et al., 2019).

5.2.2.1 Hidroaminometilação da *cis*-jasmona

A fim de investigar a possibilidade de obter aminas derivadas da *cis*-jasmona por meio da catálise tandem, foi realizada a hidroaminometilação desse substrato em tolueno, na presença do precursor catalítico $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})]_2$ e avaliou-se o efeito dos ligantes fosforados PPh_3 e $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$. Além disso, foram utilizadas as aminas morfolina e 4-metilpiperidina. Os resultados estão apresentados na Tabela 15. A diferença no balanço de massa corresponde à formação de isômeros dos aldeídos e/ou das aminas.

Como já foi apresentado, a etapa final da hidroaminometilação é a hidrogenação da enamina ou imina e, geralmente essa etapa é favorecida pela utilização de espécies de ródio que possuem menor densidade eletrônica. Portanto, sistemas sem ligantes fosforados são preferíveis para promover essa etapa. No entanto, conforme já discutido, a utilização de sistemas não promovidos por esses ligantes resultou em significativa isomerização da *cis*-jasmona. Por essa razão, optou-se pela utilização do ligante fosforado em uma quantidade equivalente a P/Rh igual a 10.

Inicialmente, a amina utilizada foi a 4-metilpiperidina. Nesse caso, observou-se a formação das aminas **10a** e **10b**, derivadas respectivamente dos aldeídos **7a** e **7b** (Figura 46). As enaminas intermediárias **9a** e **9b** não foram detectadas nas análises por cromatografia a gás, indicando a eficiência da etapa de sua hidrogenação. Os dados da caracterização dos produtos feita por CG-EM estão apresentados no APÊNDICE F (página 135).

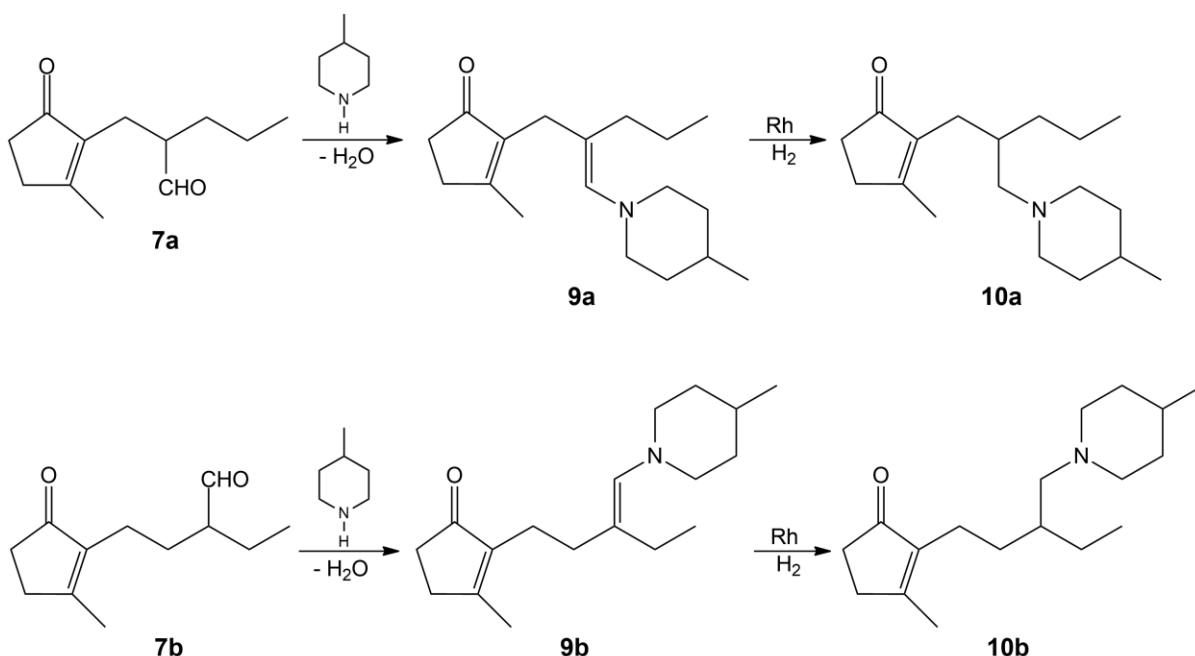


Figura 46 – Hidroaminometilação da *cis*-jasmona com a 4-metilpiperidina: Estruturas das aminas derivadas dos aldeídos **7a** e **7b**.

Utilizando o ligante PPh₃ e temperatura igual a 80 °C, essas aminas foram obtidas com seletividade conjunta igual a 31% após 24 horas de reação (Tabela 15, Exp. 28). O aumento da temperatura para 100 °C não foi eficiente para aumentar essa seletividade, que foi igual a apenas 22% (Tabela 15, Exp. 29).

Tabela 15 – Hidroaminometilação da *cis*-jasmona.^a

Exp.	Ligante	T (°C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)			
					7a	7b	10a	10b
Amina: 4-metilpiperidina					7a	7b	10a	10b
28	PPh ₃	80	6	100	36	37	11	12
			24	100	31	32	13	18
29	PPh ₃	100	6	100	39	39	5	10
			24	100	36	35	8	14
30	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	40	6	35	35	15	36	14
			24	89	10	6	56	21
			48	100	-	-	68	27
31	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	60	6	93	18	9	47	20
			24	100	-	-	67	29
32	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	80	2	100	2	-	61	29
Amina: Morfolina					7a	7b	12a	12b
33	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	40	6	81	62	24	4	-
			24	100	45	17	25	10
			48	100	27	10	42	16
34	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	60	6	100	37	15	30	13
			24	100	2	2	63	27

^a Condições: *cis*-jasmona – 0,20 mol L⁻¹ (4 mmol), [Rh(cod)(OMe)]₂ – 0,25 mmol L⁻¹ (5 μmol), P/Rh = 10, 40 atm (CO/H₂ = 1/3), tolueno – 20 mL.

Por outro lado, com a substituição do ligante para $P(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$ foi possível alcançar conversão completa dos aldeídos em suas respectivas aminas e alcançar rendimento conjunto igual a 95% para as aminas após 48 horas de reação, mesmo em temperatura mais baixa e igual a 40 °C (Tabela 15, Exp. 30). Com o aumento da temperatura para 60 °C, as aminas foram obtidas com rendimento de 96% em 24 horas de reação (Tabela 15, Exp. 31), enquanto em temperatura igual a 80 °C os aldeídos foram completamente convertidos em aminas em apenas duas horas de reação (Tabela 15, Exp. 32).

Com a utilização da morfolina como amina de partida, observou-se a formação das aminas **12a** e **12b**, derivadas respectivamente dos aldeídos **7a** e **7b** (Figura 47). As enaminas intermediárias **11a** e **11b** não foram detectadas nas análises por cromatografia a gás, o que demonstra a eficiência da etapa da sua hidrogenação. Os dados da caracterização dos produtos feita por CG-EM estão apresentados no APÊNDICE F (página 136).

Diante dos resultados obtidos com a 4-metilpiperidina, optou-se pela utilização do ligante $P(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$. Diferentemente do que foi observado com a 4-metilpiperidina, em temperatura igual a 40 °C e 48 horas de reação, a seletividade conjunta para as aminas foi igual a apenas 58%, sendo que o restante dos aldeídos não reagiu com a morfolina (Tabela 15, Exp. 33 *versus* Exp. 30). No entanto, o aumento para 60 °C foi suficiente para resultar em conversão praticamente completa dos aldeídos nas aminas **12a** e **12b**, as quais foram obtidas com rendimento igual a 90% (Tabela 15, Exp. 34).

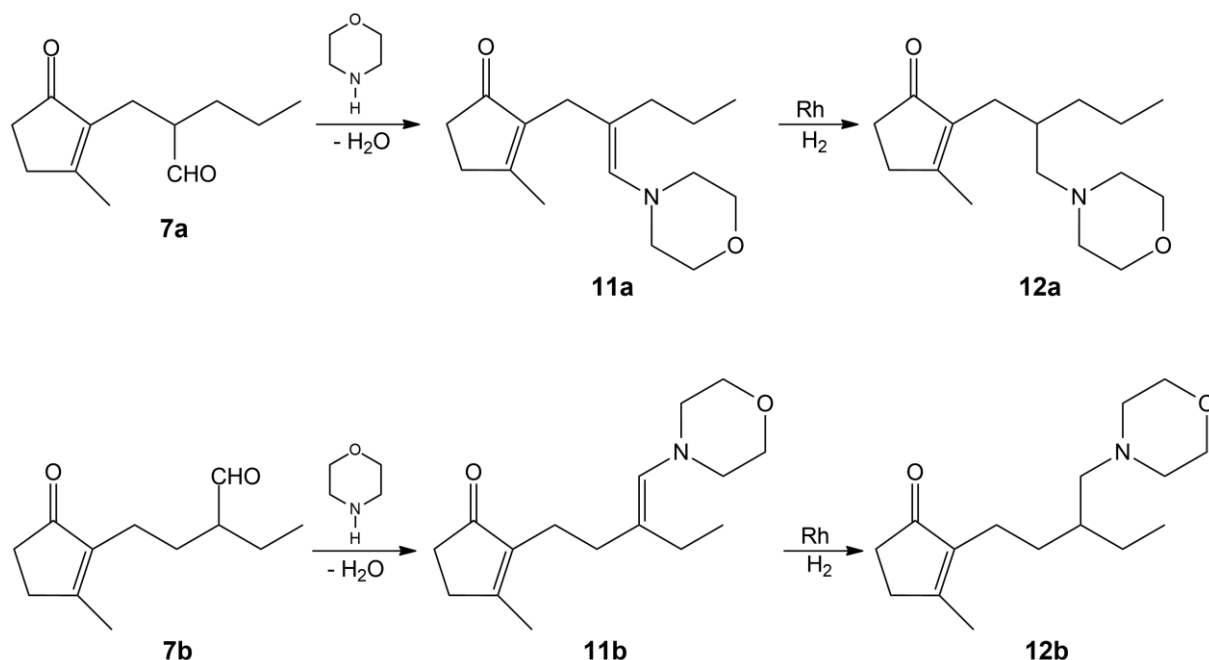


Figura 47 – Hidroaminometilação da *cis*-jasmona com a morfolina: Estruturas das aminas derivadas dos aldeídos **7a** e **7b**.

5.3 CONCLUSÕES

Por meio da hidroformilação e de processos catalíticos tandem que envolvem essa reação, foi possível sintetizar aldeídos, acetais e aminas derivados da *cis*-jasmona, os quais possuem potencial aplicação na formulação de cosméticos e fragrâncias.

Inicialmente, o estudo da reação de hidroformilação catalisada por complexos de ródio da *cis*-jasmona foi conduzido em tolueno como solvente. A otimização das condições da reação, por meio da investigação do efeito da natureza dos ligantes auxiliares fosforados, da variação da temperatura e pressão dos gases monóxido de carbono e hidrogênio, permitiu o desenvolvimento de um processo altamente eficiente e seletivo para a obtenção de dois aldeídos majoritários com agradáveis propriedades organolépticas.

A *cis*-jasmona foi reativa mesmo na ausência de ligante fosforado, apesar de ter sido constatada perda na seletividade para os aldeídos **7a** e **7b**, devido à isomerização do substrato e formação de aldeídos derivados dos mesmos, dentre os quais destacou-se a formação do aldeído **7c**. A utilização da fosfina PPh₃ em uma concentração equivalente a P/Rh igual a 10 foi eficiente para inibir a isomerização do substrato, possibilitando alto rendimento para os aldeídos **7a** e **7b**, os quais foram obtidos na mesma proporção. O ligante PCy₃ não foi eficiente para promover a reação, enquanto o uso de DPPP e PBz₃ acarretou perda na atividade do sistema comparado com PPh₃. Por sua vez, o uso do fosfito P(2,4-di-^tBuPhO)₃ como ligante foi benéfico, pois ocasionou um sistema altamente ativo e seletivo, no qual a proporção dos aldeídos sofreu alteração, possibilitando a obtenção do aldeído **7a** com seletividade próxima de 75%. A variação nas pressões totais e parciais dos gases monóxido de carbono e hidrogênio indicou um efeito cinético negativo em relação ao CO, provavelmente devido à competição entre esse ligante e o substrato por sítios de coordenação no ródio.

No que diz respeito aos processos tandem, a utilização de etanol como solvente possibilitou promover a acetalização dos aldeídos derivados da *cis*-jasmona, na presença dos ligantes PPh₃ e P(2,4-di-^tBuPhO)₃, viabilizando a obtenção de acetais com rendimento conjunto igual a cerca de 65% e sem a necessidade de aditivos ácidos. Além disso, mediante a reação de hidroaminometilação, empregando-se as aminas morfolina e 4-metilpiperidina como reagentes, foi possível propiciar a conversão dos aldeídos derivados da *cis*-jasmona em suas respectivas aminas, com rendimentos de 90-96%.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hidroformilação é um processo catalítico com relevante destaque no cenário acadêmico e industrial, tendo em vista sua importância como rota sintética que permite inserir novas funções orgânicas nas moléculas. Embora vários anos tenham passado desde a sua descoberta, ainda há muito o que ser explorado nessa área, tendo em vista os diferentes parâmetros que influenciam no seu desempenho, principalmente no que diz respeito à reatividade do substrato.

Neste trabalho, inicialmente foi explorada a possibilidade de promover a hidroformilação de substratos desafiadores, que contém ligação dupla carbono-carbono endocíclica trissubstituída, o que pode ser um impasse para a ocorrência da reação. Para atingir o objetivo desejado, foi necessário empregar condições relativamente drásticas de temperatura e pressão e espécies catalíticas que favorecem a coordenação do substrato, ou seja, sistemas de ródio não promovidos por ligantes fosforados ou o uso do fosfito $P(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$ como ligante auxiliar. Por meio dessa estratégia, foram desenvolvidos processos eficientes para a hidroformilação do α -terpineol, terpinen-4-ol e α -ionona, sendo que foram obtidos produtos inéditos derivados dos dois últimos substratos. Além disso, a adoção de um protocolo que consiste em duas etapas possibilitou a hidroformilação das duas ligações duplas presentes nas moléculas do limoneno e β -cariofileno, originando os correspondentes dialdeídos com elevada seletividade. Ainda foi apresentada a possibilidade de substituir o tolueno por solventes ambientalmente mais atrativos, como o anisol, 2-metiltetrahidrofurano, dietilcarbonato e *p*-cimeno, a fim de tornar o processo mais sustentável.

Por fim, foram desenvolvidos três diferentes sistemas catalíticos para síntese de produtos derivados da *cis*-jasmona: aldeídos, acetais e aminas. Para tanto, foram otimizadas as condições para a ocorrência da reação de hidroformilação e dos processos tandem hidroformilação-acetalização e hidroaminometilação.

Dessa forma, destaca-se a aplicação de reações catalisadas por complexos de metais de transição na valorização de compostos de origem natural, a fim de estender o seu uso ao originar produtos com potenciais aplicações nos setores farmacêutico e da Química Fina.

REFERÊNCIAS

- AHMED, M. et al. Amines Made Easily: A Highly Selective Hydroaminomethylation of Olefins. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 34, p. 10311-10318, Ago., 2003.
- ALDER, C. M. et al. Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. **Green Chemistry**, v. 18, n. 13, p. 3879-3890, Abr., 2016.
- ALHAFFAR, M. et al. Ultranox626 as a selective ligand in rhodium-catalyzed hydroformylation-acetalization of allylbenzene derivatives. **Reaction Kinetics Mechanisms and Catalysis**, v. 104, n. 2, p. 323-336, Dez., 2011.
- ANASTAS, P. T.; KIRCHHOFF, M. M.; WILLIAMSON, T. C. Catalysis as a foundational pillar of green chemistry. **Applied Catalysis A: General**, v. 221, n. 1-2, p. 3-13, Nov., 2001.
- BALAT, M.; BALAT, H. Recent trends in global production and utilization of bio-ethanol fuel. **Applied Energy**, v. 86, n. 11, p. 2273-2282, Nov., 2009.
- BALUE, J.; BAYON, J. C. Hydroformylation of styrene catalyzed by a rhodium thiolate binuclear catalyst supported on a cationic exchange resin. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 137, n. 1-3, p. 193-203, Jan. 1999.
- BARRAULT, J. et al. Catalysis and fine chemistry. **Catalysis Today**, v. 75, n. 1-4, p. 177-181, Jul., 2002.
- BARROS, H. J. V. et al. Rhodium catalyzed hydroformylation of conjugated dienes: Remarkable accelerative effect of triphenylphosphine. **Catalysis Communications**, v. 8, n. 5, p. 747-750, Maio, 2007.
- BARROS, H. J. V. et al. Hydroformylation of monoterpenic polyenes: Effect of the conjugation of double bonds on reactivity. **Organometallics**, v. 27, n. 17, p. 4523-4531, Set., 2008.
- BEHR, A.; NEUBERT, P. **Applied Homogeneous Catalysis**. Weinheim: Wiley-VCH, 2012.
- BEHR, A.; VORHOLT, A. J. Hydroformylation and Related Reactions of Renewable Resources. In: Meier M., Weckhuysen B., Bruijninx P. (Eds). **Organometallics and Renewables**. Topics in Organometallic Chemistry, v. 39. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012. p.103-128.
- BEHR, A. et al. Towards resource efficient chemistry: tandem reactions with renewables. **Green Chemistry**, v. 16, n. 3, p. 982-1006, 2014.
- BELLER, M. et al. Catalytic Markovnikov and anti-Markovnikov functionalization of alkenes and alkynes: Recent developments and trends. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 43, n. 26, p. 3368-3398, Jun, 2004.
- BERNARDO-GUSMÃO, K.; PERGHER, S. B. C.; DOS SANTOS E. N. Um panorama da catálise no brasil nos últimos 40 anos. **Química Nova**, v. 40, n. 6, p. 650-655, 2017.
- BHATIA, S.P. et al. Fragrance material review on α -bisabolol. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, p. S72-S76, 2008.
- BICAS, J. L. et al. Evaluation of the antioxidant and antiproliferative potential of bioflavors. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, p. 1610-1615, 2011.

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

BUENO, A. C.; DE SOUZA, A. O.; GUSEVSKAYA, E. V. Palladium-Catalyzed Allylic Oxidation of Monoterpenic Alkenes with Molecular Oxygen. **ChemCatChem**, v. 4, n. 9, p.1382-1388, Set., 2012.

CABRERA, A.; MORTREUX, A.; PETIT, F. Sn[Co(CO)₄]₄, a bifunctional catalyst of the hydroformylation-acetalization reaction. **Journal of Molecular Catalysis**, v. 47, n. 1, p. 11-15, Ago., 1988.

CAPELLO, C.; FISCHER, U.; HUNGERBÜHLER, K. What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. **Green Chemistry**, v. 9, n. 9, p. 927-934, Mar., 2007.

CARSON, C. F.; HAMMER, K. A.; RILEY, T. V. Melaleuca alternifolia (Tea Tree) Oil: a Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties. **Clin. Microbiol. Ver.**, v. 19, p. 50-62, 2006.

CASTILLÓN, S.; FERNANDÉZ, E. Hydroformylation in Organic Synthesis. In: VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; CLAVER, C. (Eds.). **Rhodium catalyzed hydroformylation**. Kluwer Academic Publishers, 2002. p. 145-187.

CHEN, C.; DONG, X.-Q.; ZHANG, X. Recent progress in rhodium-catalyzed hydroaminomethylation. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 3, n. 10, p. 1359-1370, 2016.

CORNILS, B.; HERRMANN, W. A. **Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds**. Weinheim: Wiley-VCH, 2002.

COSTA, M. S.; DE MEIRELES, A. L. P.; GUSEVSKAYA, E. V. Aerobic Palladium-Catalyzed Oxidations in the Upgrading of Biorenewables: Oxidation of β -Ionone and α -Ionone. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 6, n. 11, p. 1628-1634, Nov., 2017.

COSTA, M. S.; FARIA, A. C.; GUSEVSKAYA, E. V. New scents from bio-renewable *cis*-jasmone by aerobic palladium catalyzed oxidations. **Applied Catalysis A: General**, v. 584, Ago., 2019.

CROZET, D.; URRUTIGOITY, M.; KALCK, P. Recent Advances in Amine Synthesis by Catalytic Hydroaminomethylation of Alkenes. **ChemCatChem**, v. 3, n. 7, p. 1102-1118, Jul., 2011.

CYBULSKI, A. et al. **Fine Chemicals Manufacture: Technology and Engineering**. Elsevier Science, 2001.

DA SILVA, J. G. et al. Hydroformylation of endocyclic double bonds in para-menthenic terpenes under mild conditions. **Applied Catalysis A: General**, v. 365, n. 2, p. 231-236, Ago., 2009.

DAVIS, M. E. et al. Process for the hydroformylation of olefinically unsaturated organic reactants using a supported aqueous phase catalyst. US 4947003, 1990.

DE FREITAS, M.C. et al. Synthesis of Fragrance Compounds from Biorenewables: Tandem Hydroformylation–Acetalization of Bicyclic Monoterpenes. **ChemCatChem**, v. 5, n. 7, p.1884-1890, Jul., 2013.

DE FREITAS, M.C. et al. Rhodium catalyzed hydroformylation of nerolidol. **Catalysis, Science & Technology**, v.4, p. 1954-1959, Mar., 2014.

DELOLO, F. G.; DOS SANTOS, E. N.; GUSEVSKAYA, E. V. Anisole: a further step to sustainable hydroformylation. **Green Chemistry**, v. 21, n. 5, p. 1091-1098, Feb., 2019.

DIAS, A. O. et al. Sustainable route to biomass-based amines: rhodium catalyzed hydroaminomethylation in green solvents. **Applied Catalysis A: General**, v. 574, n. 1-2, p. 97-104, Mar., 2019.

DIEBOLT, O. et al. Formation of Acetals under Rhodium-Catalyzed Hydroformylation Conditions in Alcohols. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 354, n. 4, p. 670-677, Mar., 2012.

EILBRACHT, P. et al. Tandem reaction sequences under hydroformylation conditions: New synthetic applications of transition metal catalysis. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 11, p. 3329-3365, Nov., 1999.

EL ALI, B.; TIJANI, J.; FETTOUHI, M. Selective hydroformylation-acetalization of aryl alkenes in methanol catalyzed by $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O} \cdot \text{P}(\text{OPh})_3$ system. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 230, n. 1-2, p. 9-16, Abr., 2005.

FARIA, A. C. et al. New scents using eco-friendly solvents: Oxo synthesis of aldehydes from caryophyllane sesquiterpenes. **Catalysis Today**, v. 344, n. 15, p. 24-31, Mar., 2020.

FERNANDEZ, E.; CASTILLÓN, S. Synthesis of acetals from alkenes by one-pot hydroformylation-transacetalization reactions catalysed by rhodium complexes and pyridinium *p*-toluenesulphonate. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 15, p. 2361-2364, 1994.

FERNANDEZ, E. et al. Consecutive catalytic hydroformylation-acetalization of glucal derivatives with rhodium-phosphite and pyridinium toluene-*p*-sulfonate as catalysts: the influence of protecting groups. **Chemical Communications**, n. 17, p. 1803-1804, Set. 1998.

FOCA, C. M. et al. Hydroformylation of myrcene: metal and ligand effects in the hydroformylation of conjugated dienes. **New Journal of Chemistry**, v. 27, n. 3, p. 533-539, Feb., 2003.

FOGG, D. E.; DOS SANTOS, E. N. Tandem catalysis: a taxonomy and illustrative review. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 248, n. 21-24, p. 2365-2379, Dez., 2004.

FRANKE, R.; SELENT, D.; BÖRNER, A. Applied Hydroformylation. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 11, p. 5675-5732, Nov., 2012.

FRANKE, R. et al. Oxo derivatives of limonene. WO 2014/135413 A1, 2014.

FREIXA, Z. et al. Evidence of a rhodium catalytic species containing a bridging 1,2-diphosphine in styrene hydroformylation. **Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions**, n. 18, p. 3245-3251, 1999.

FREY, G. D. 75 Years of oxo synthesis - The success story of a discovery at the OXEA Site Ruhrchemie. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 754, p. 5-7, Mar., 2014.

FUJIOKA, F. et al. Tertiary hydroxyl carboxaldehydes and organoleptic use thereof. US 44911537, 1985.

GILLESPIE, J. A. et al. Phosphorus Ligand Effect in Homogeneous Catalysis and Rational Catalyst Design. In: KAMER, P. C. J. e VAN LEEUWEN, P. W. N. M. (Eds.). **Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis**. John Wiley & Sons, 2012. p. 1-26.

GIORDANO, G.; CRABTREE, R. H. DI- μ -CHLORO-BIS(η^4 -1,5-CYCLOOCTADIENE) DIRHODIUM(I). **Inorganic Syntheses**, v. 28, p. 88-90, 1990.

GU, Y.; JÉRÔME F. Bio-based solvents: an emerging generation of fluids for the design of eco-efficient processes in catalysis and organic chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 24, p. 9550-9570, Set., 2013.

GUSEVSKAYA, E. V.; JIMÉNEZ-PINTO, J.; BÖRNER, A. Hydroformylation in the Realm of Scents. **ChemCatChem**, v. 6, n. 2, p. 382-411, Fev., 2014.

HAGEN, J. **Industrial Catalysis: A Practical Approach**. Weinheim: Wiley-VCH, 2006.

JIN, X. et al. The Mechanism of Acetal Formation in Acid-Free Rh-Catalyzed Tandem Hydroformylation-Acetalization of Olefins in MeOH. **Catalysis Letters**, v. 144, n. 1, p. 192-196, Jan., 2014.

KAMATOU, G. P. P.; VILJOEN, A. M. A review of the application and pharmacological properties of α -bisabolol and α -bisabolol-rich oils. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 87, n. 1, p. 1-7, 2010.

KAMER, P. C. J.; REEK, J. N. H.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M. Rhodium phosphite catalysts. In: VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; CLAVER, C. (Eds.). **Rhodium catalyzed hydroformylation**. Kluwer Academic Publishers, 2002. p. 35-59.

KHALEEL, C.; TABANCA, N.; BUCHBAUER, G. α -Terpineol, a natural monoterpene: A review of its biological properties. **Open Chemistry**, v. 16, n. 1, p. 349-361, 2018.

KHAN, S. R.; BHANAGE, B. M. Selective hydroformylation-acetalization of various olefins using simple and efficient Rh-phosphinite complex catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 45, p. 5998-6001, Nov., 2013.

KERTON, F. M. **Alternative Solvents for Green Chemistry**. Cambridge: RSC Publishing, 2009.

KOLLÁR, L.; BAKOS, J.; HEIL, B. Hydroformylation of chiral terpenes with PtCl(SnCl₃)-(bis-phosphine) as catalyst. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 385, p. 147-152, 1990.

MELO, D. S.; PEREIRA-JÚNIOR, S. S.; DOS SANTOS, E. N. An efficient method for the transformation of naturally occurring monoterpenes into amines through rhodium-catalyzed hydroaminomethylation. **Applied Catalysis A: General**, v. 411-412, n. 16, p. 70-76, Jan., 2012.

MEIRELES, A. L. P. et al. Heteropoly acid catalyzed cyclization of nerolidol and farnesol: Synthesis of α -bisabolol. **Applied Catalysis A: General**, v. 502, n. 5, p. 271-275, Ago., 2015.

MONTEIRO, J. L. F.; VELOSO, C. O. Catalytic conversion of terpenes into fine chemicals. **Topics in Catalysis**, v. 27, n. 1-4, p. 169-180, Fev., 2004.

NEUBERT, P.; FUCHS, S.; BEHR, A. Hydroformylation of piperylene and efficient catalyst recycling in propylene carbonate. **Green Chemistry**, v. 17, n. 7, p. 4045-4052, Jun., 2015.

OLIVEIRA, K. C. B.; SANTOS, A. 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, n. 28, p. 204-208, Nov., 2012.

OLIVEIRA, K. 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, Maio, 2015.

OLIVEIRA, K. C. B. et al. Aggregating an olfactory group on the naturally occurring β -caryophyllene by hydroformylation. **Applied Catalysis A: General**, v. 523, n. 5, p. 139-145, Ago., 2016.

PARRINELLO, G.; STILLE, J. K. Asymmetric hydroformylation catalyzed by homogeneous and polymer-supported platinum complexes containing chiral phosphine-ligands. **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, n. 23, p. 7122-7127, Nov., 1987

PONGRÁCZ, P. et al. Rhodium-catalyzed hydroformylation in γ -valerolactone as a biomass-derived solvent. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 847, n. 1, p. 140-145, Out., 2017.

POSPECH, J. et al. Alternative Metals for Homogeneous Catalyzed Hydroformylation Reactions. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 52, n. 10, p. 2852-2872, Mar., 2013.

PRAT, D. et al. CHEM21 selection guide of classical - and less classical-solvents. **Green Chemistry**, v. 18, n. 1, p. 288-296, Jan., 2016.

ROTHENBERG, G. **Catalysis: Concepts and Green Applications**. Weinheim: Wiley-VCH, 2008.

SCOGNAMIGLIO, J. et al. Fragrance material review on *cis*-jasmone. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, p. S613-S618, 2012.

SELL, C. S. **A fragrant introduction to terpenoid chemistry**. Cambridge: RSC Publishing, 2003.

SELL, C. **The Chemistry of Fragrances: From perfumer to consumer**. Cambridge: RSC Publishing, 2006.

SHÄFFNER, B. et al. Organic Carbonates as Solvents in Synthesis and Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 8, p. 4554-4581, Mar., 2010.

SHARMA, S. K.; JASRA, R. V. Aqueous phase catalytic hydroformylation reactions of alkenes. **Catalysis Today**, v. 247, p. 70-81, Jun., 2015.

SHELDON, R. A.; ARENDS, I.; HANEFELD, U. **Green Chemistry and Catalysis**. Weinheim: Wiley-VCH, 2007.

SHELDON, R. A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. **Chemical Society Reviews**, v. 41, p. 1437-1451, 2012.

SOULANTICA, K. et al. Direct synthesis of acetals by rhodium-catalyzed hydroformylation of alkenes in the presence of orthoformate. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 498, n. 1, p. C10-C13, Ago., 1995.

SWIFT, K. A. D. Catalytic transformations of the major terpene feedstocks. **Topics in Catalysis**, v. 27, n. 1-4, p. 143-155, Fev., 2004.

TAPPIN, M. R. R. et al. Análise química quantitativa para a padronização do Óleo de Copaíba por cromatografia em fase gasosa de alta resolução. **Química Nova**, v. 27, n. 2, p. 236-240, Mar., 2004.

TKACHEV, A. V. The chemistry of Caryophyllene and related compounds. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 23, n. 4, p. 393-412, Jul., 1987.

TOLMAN, C. A. Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis. **Chemical Reviews**, v. 77, n. 3, p. 313-348, 1977.

TUNDO, P.; SELVA, M. The Chemistry of Dimethyl Carbonate. **Accounts of Chemical Research**, v. 35, n. 9, p. 706-716, Jun., 2002.

USON, R.; ORO, L. A.; CABEZA, J. A. Dinuclear Methoxy, cyclooctadiene, and Barrelene Complexes of Rhodium (I) and Iridium (I). In: KIRSCHNER, S. **Inorganic Syntheses**. v. 23, 1985.

VEIGA JR., V. F. et al. Phytochemical and Antioedematogenic Studies of Commercial Copaiba Oils Available in Brazil. **Phytotherapy Research**, v. 15, n. 6, p.476-480, Set., 2001

VIEIRA, C. G. et al. Tandem hydroformylation-acetalization of *para*-menthenic terpenes under non-acidic conditions. **Applied Catalysis A: General**, v. 380, n. 1-2, p.125-132, Maio, 2010.

VIEIRA, C. G. et al. Synthesis of Fragrance Ingredients by Tandem Hydroformylation-Cyclization of Limonene Catalyzed by Rhodium Complexes and Pyridinium-*p*-Toluenesulphonate. **ChemCatChem**, v. 4, n. 6, p. 795-801, Jun., 2012.

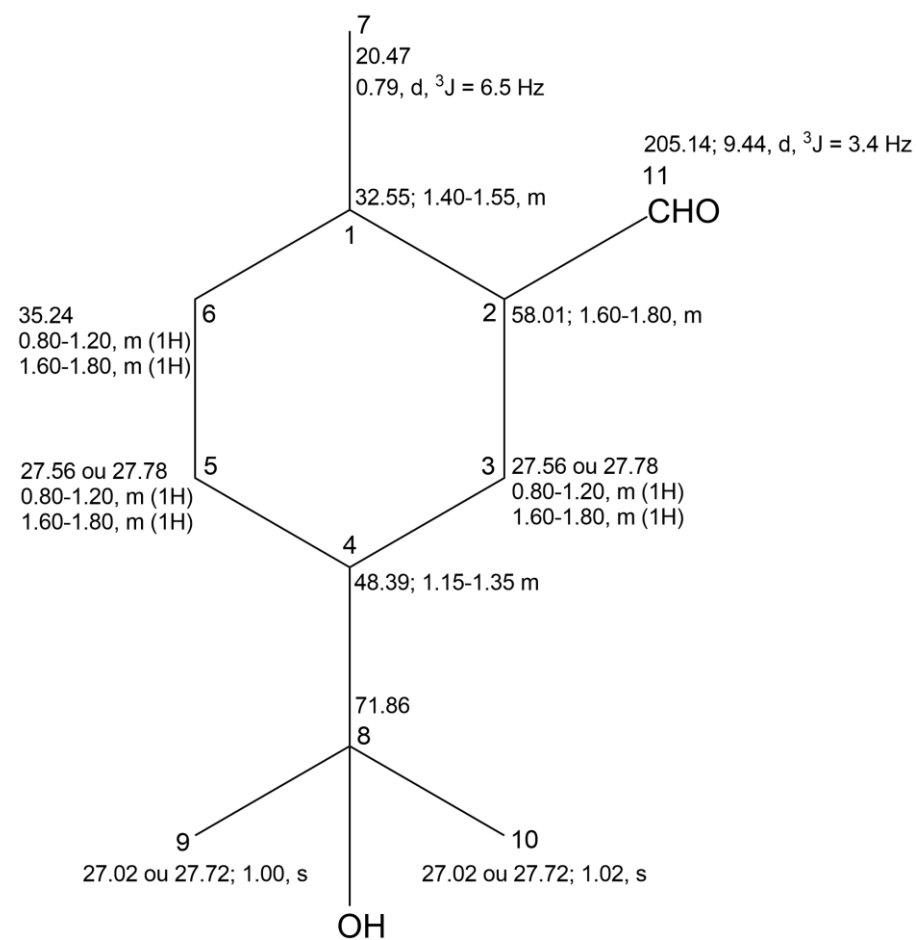
VIEIRA, C. G.; DOS SANTOS, E. N.; GUSEVSKAYA, E. V. Synthesis of fragrance compounds from acyclic monoterpenes: Rhodium catalyzed hydroformylation and tandem hydroformylation/acetalization of linalool and β -citronellene. **Applied Catalysis A: General**, v. 466, p. 208-215, Set., 2013.

WHITEKER, G. T.; COBLEY, C. J. Applications of Rhodium-Catalyzed Hydroformylation in the Pharmaceutical, Agrochemical, and Fragrance Industries. In: BELLER, M.; BLASER, H.-U. (Eds.). **Organometallics as Catalysts in the Fine Chemical Industry**. Springer, 2012. p. 35-46.

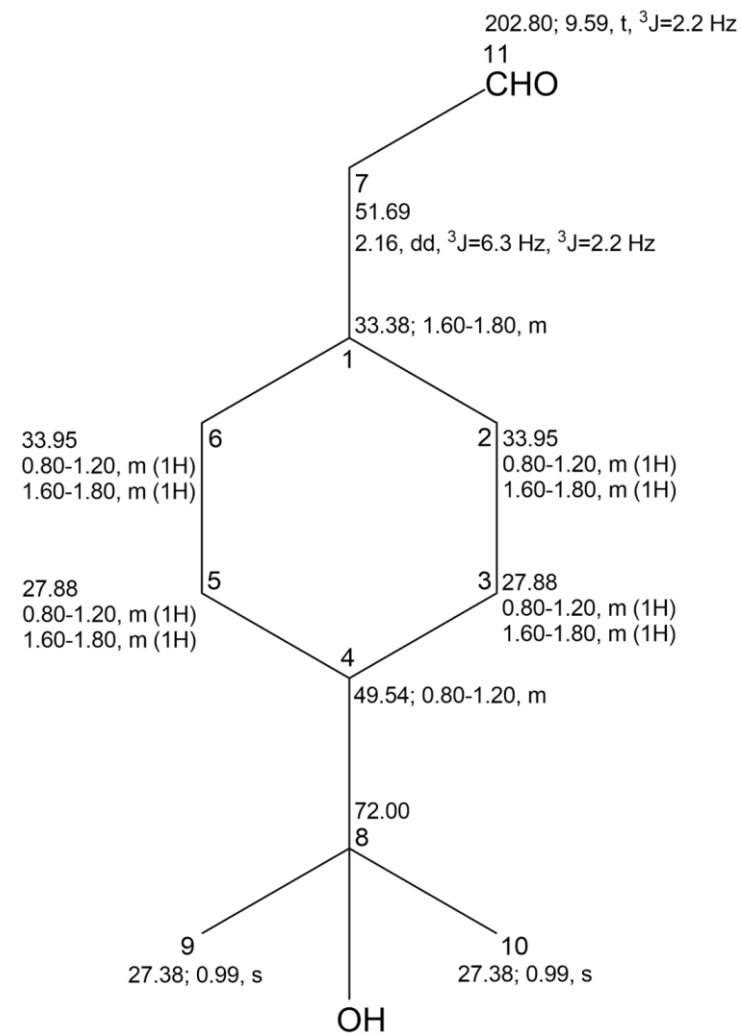
APÊNDICE A – HIDROFORMILAÇÃO DO α -TERPINEOL: CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

ATRIBUIÇÕES DE RMN DOS EXPERIMENTOS DE ^1H E ^{13}C

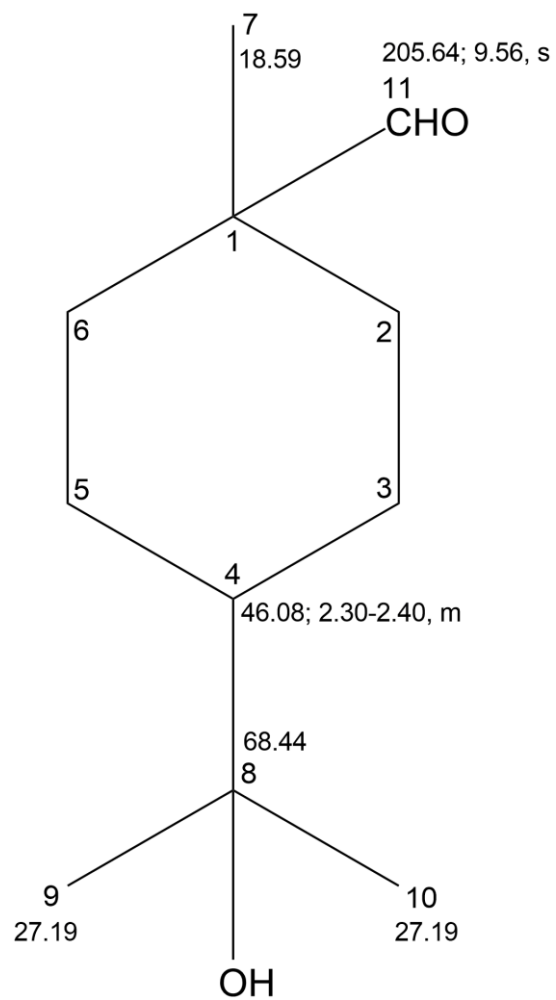
ALDEÍDO 1a



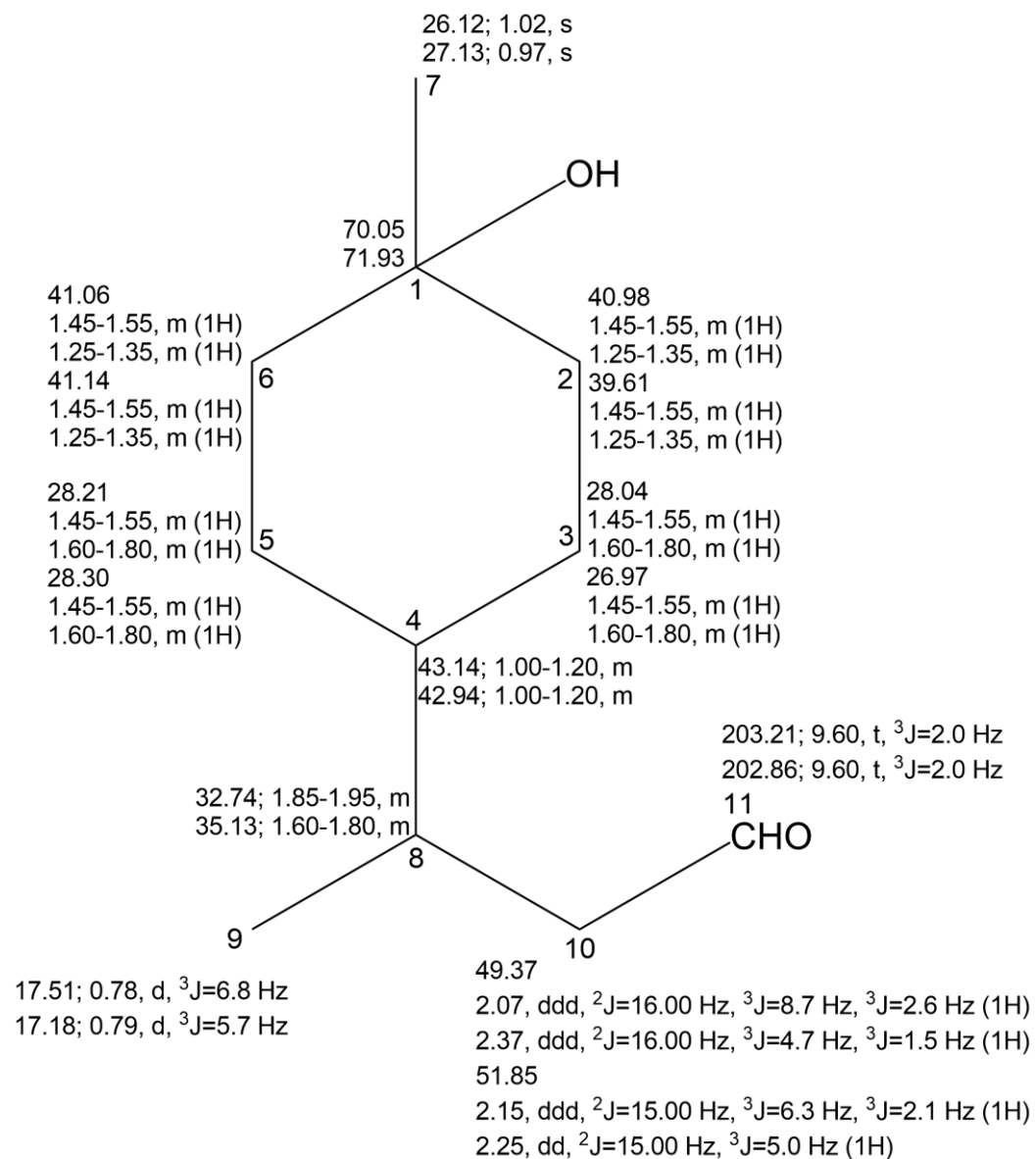
ALDEÍDO 1b



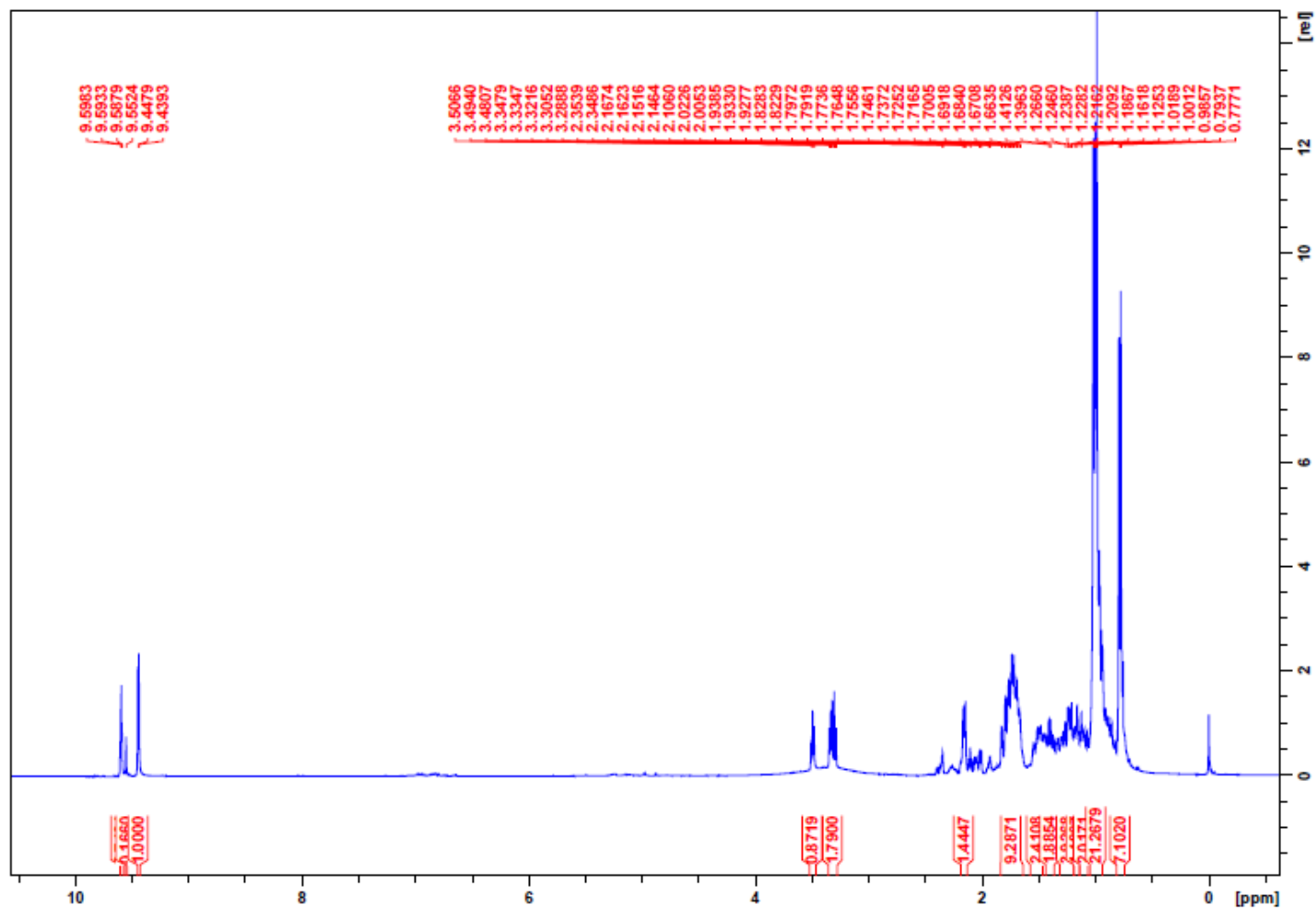
ALDEÍDO 1c

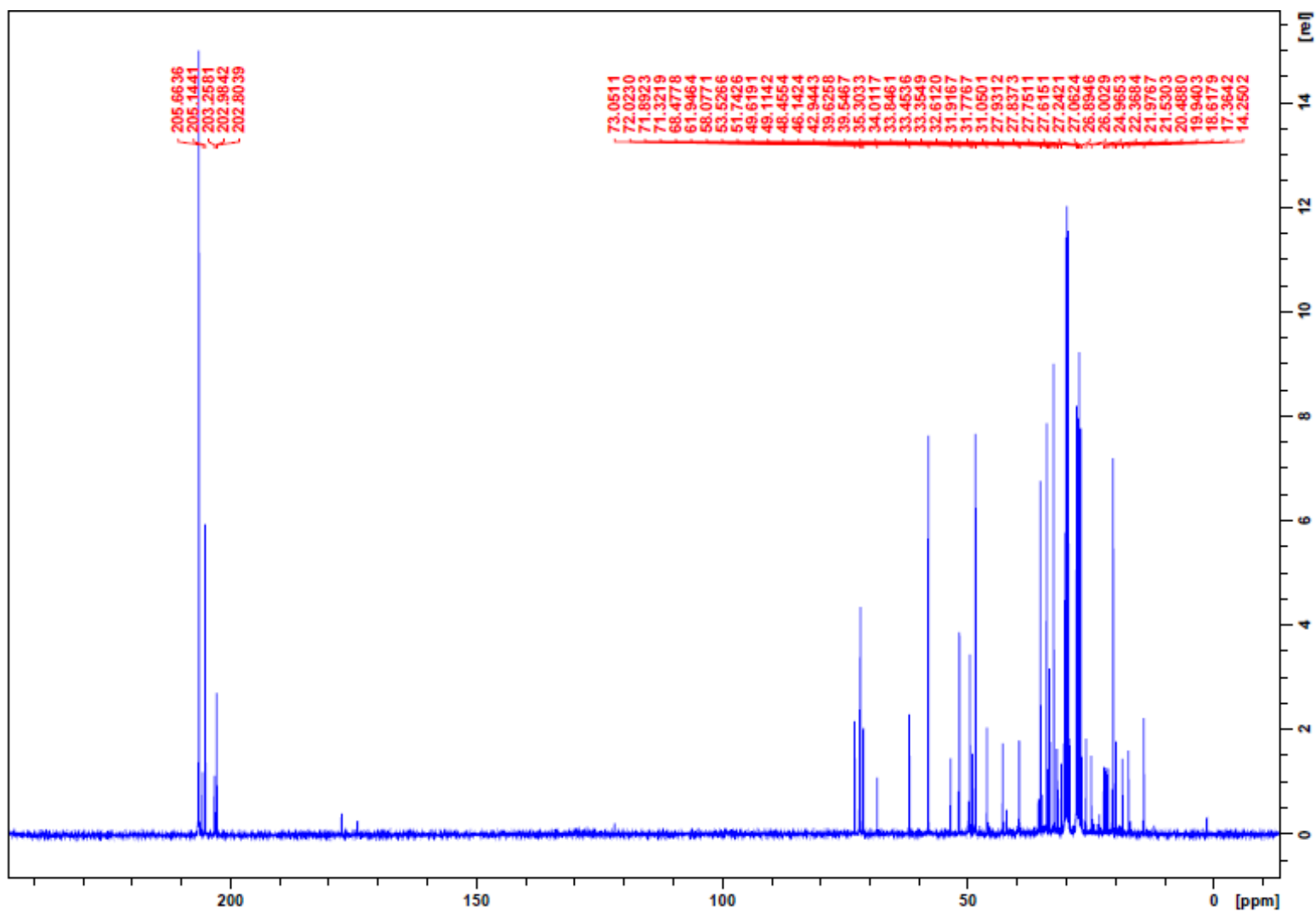


ALDEÍDO 2a

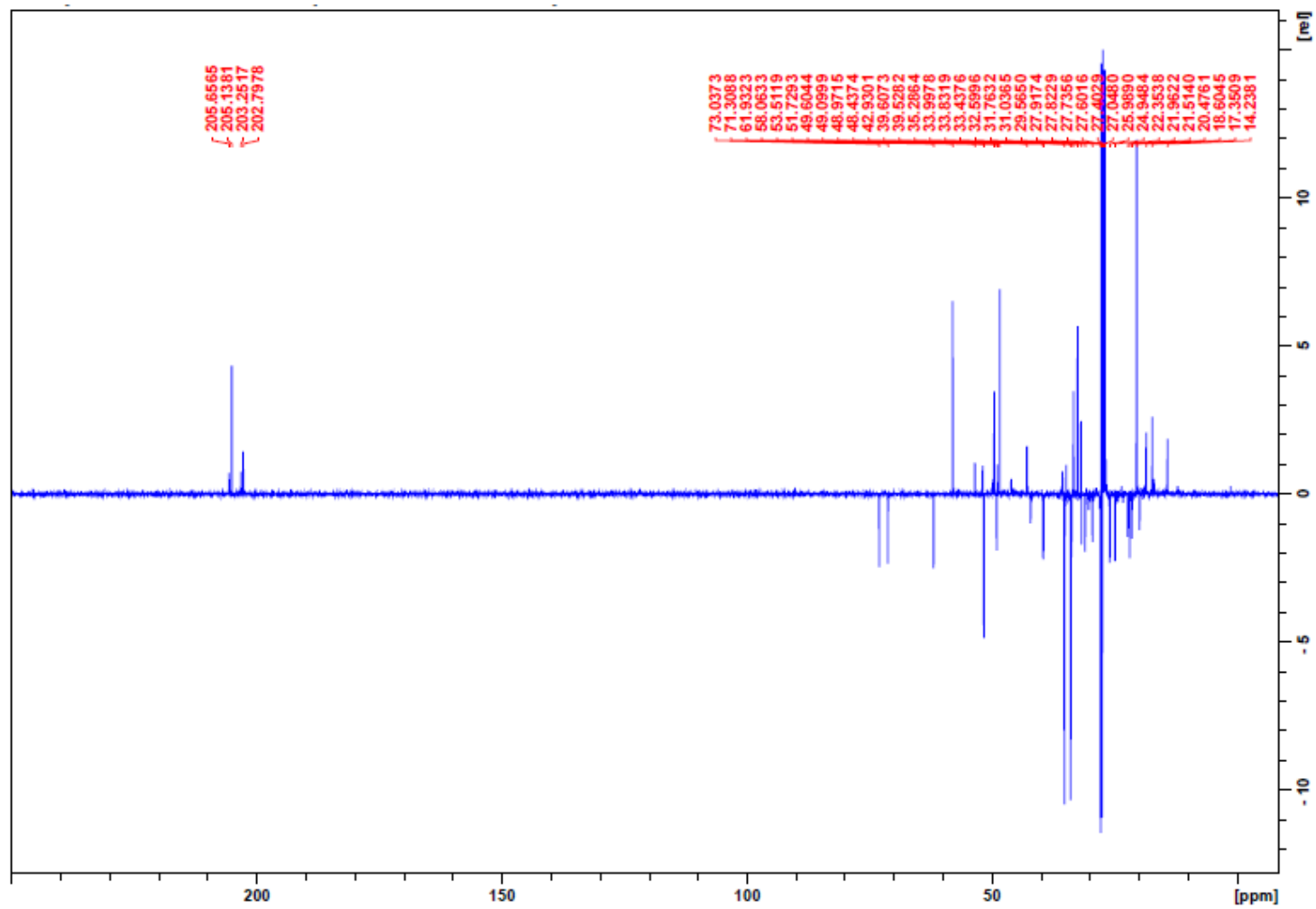


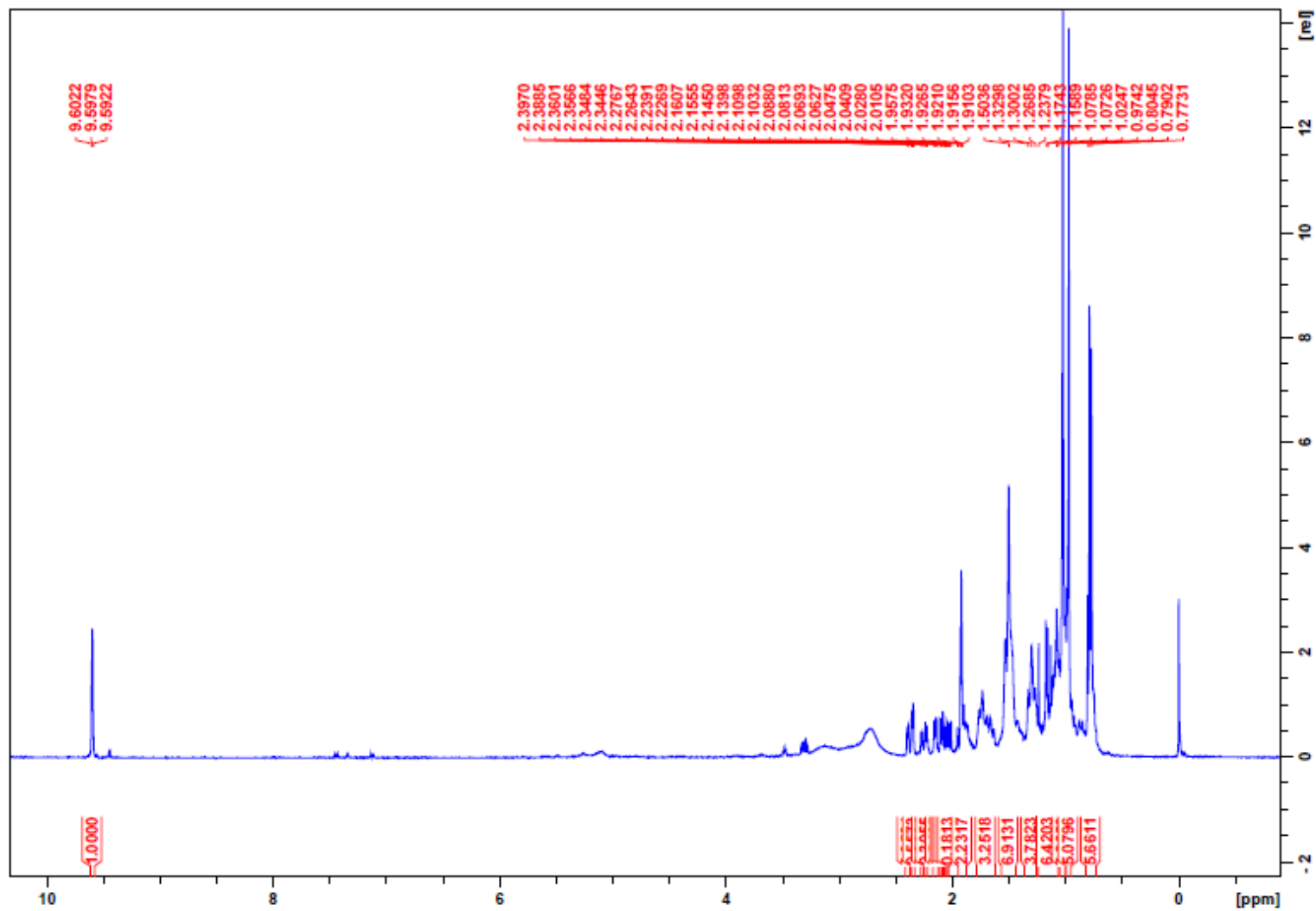
ESPECTROS DE RMN

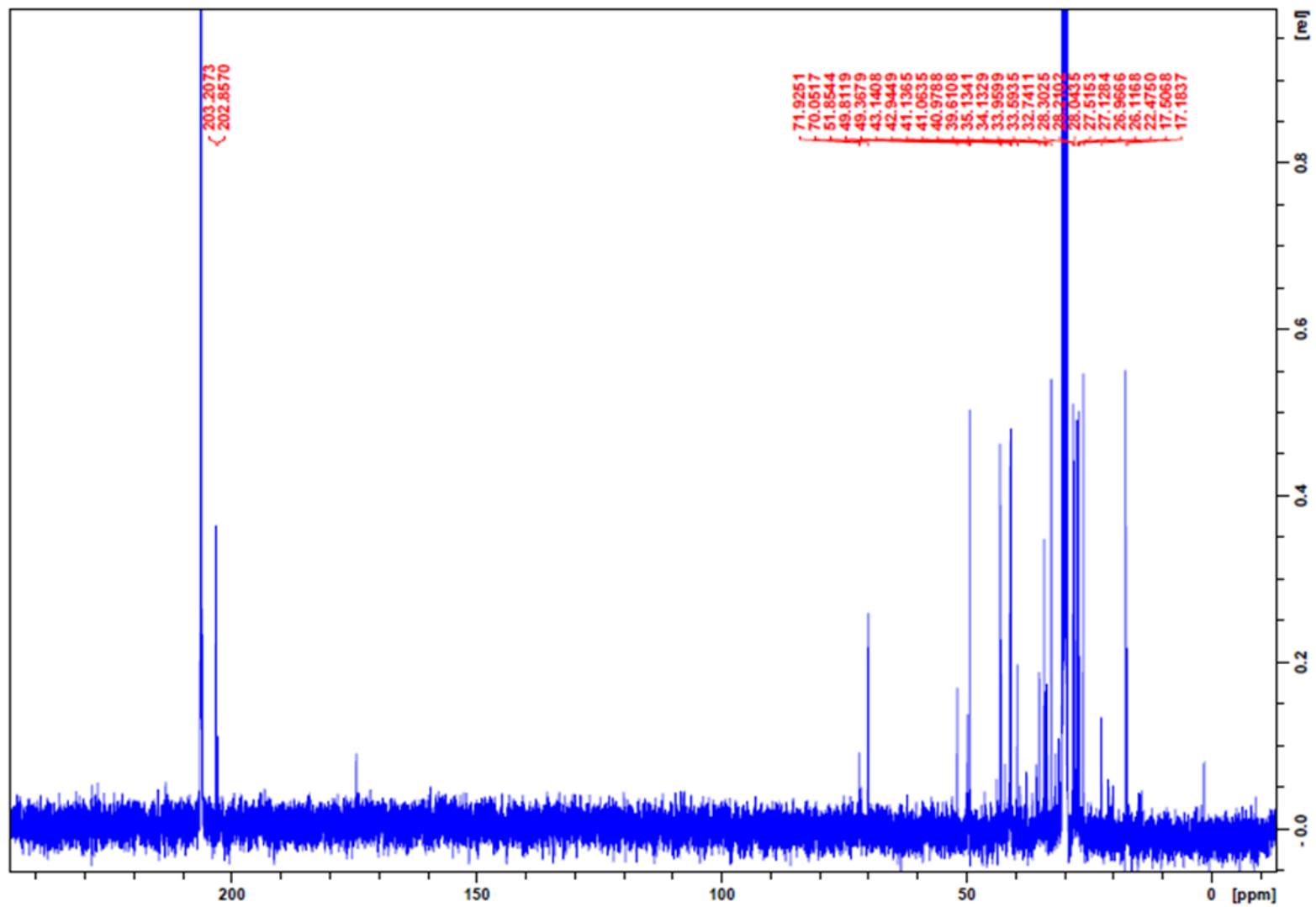
MISTURA DE ALDEÍDOS (1a + 1b + 1c + 2a): ^1H 

MISTURA DE ALDEÍDOS (1a + 1b + 1c + 2a): ^{13}C 

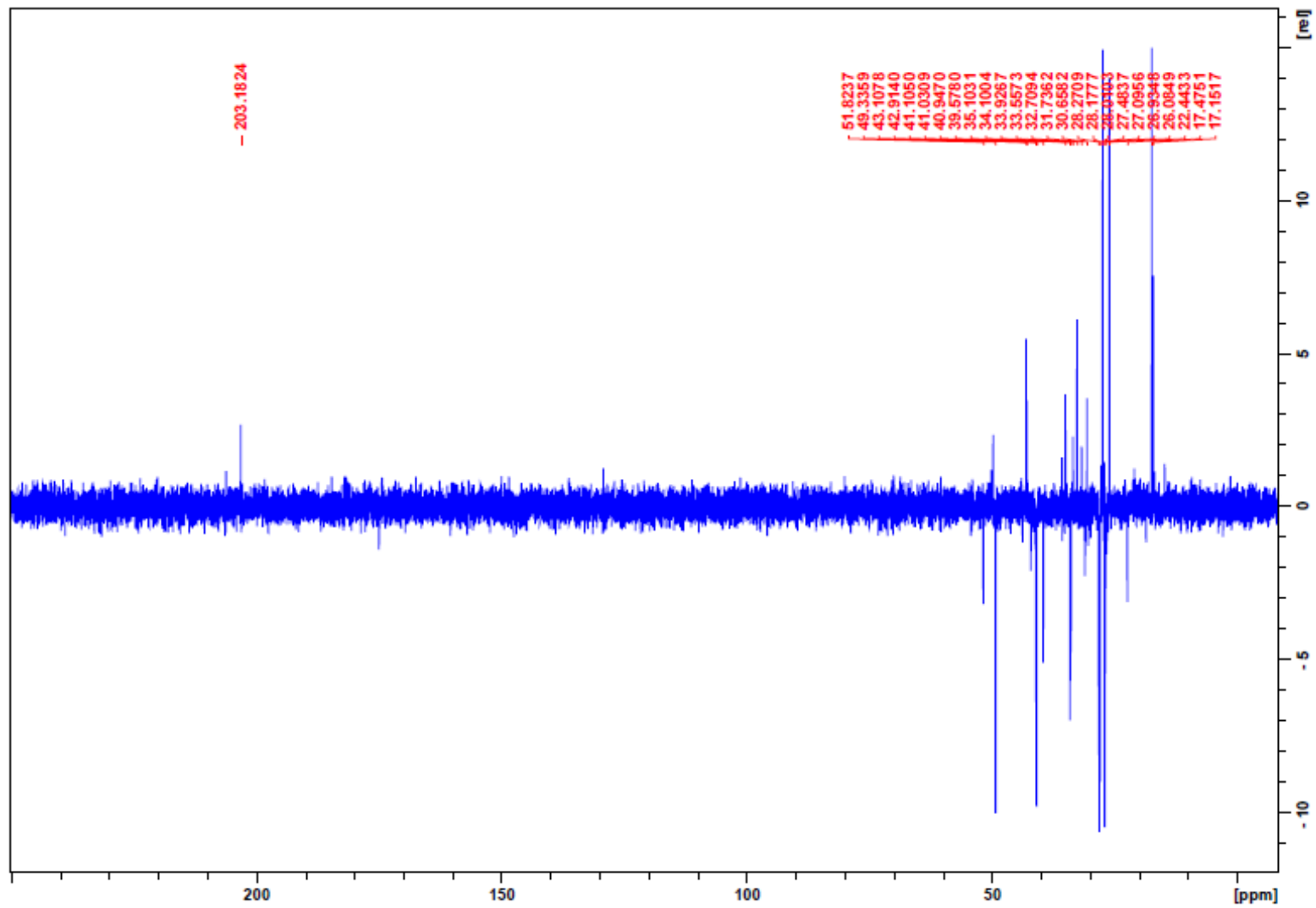
MISTURA DE ALDEÍDOS (1a + 1b + 1c + 2a): DEPT



ALDEÍDO 1b: ^1H 

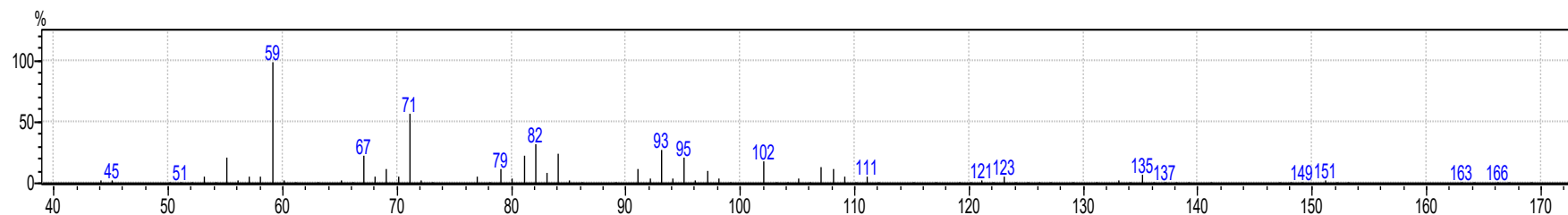
ALDEÍDO 1b: ^{13}C 

ALDEÍDO 1b: DEPT



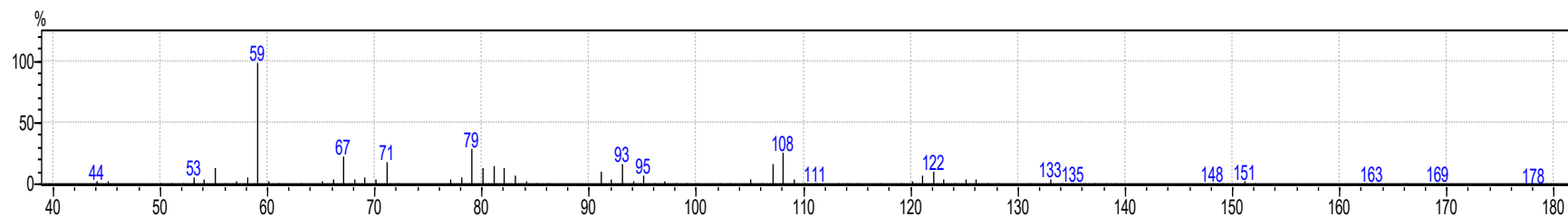
ESPECTROS DE MASSAS

ALDEÍDO 1a



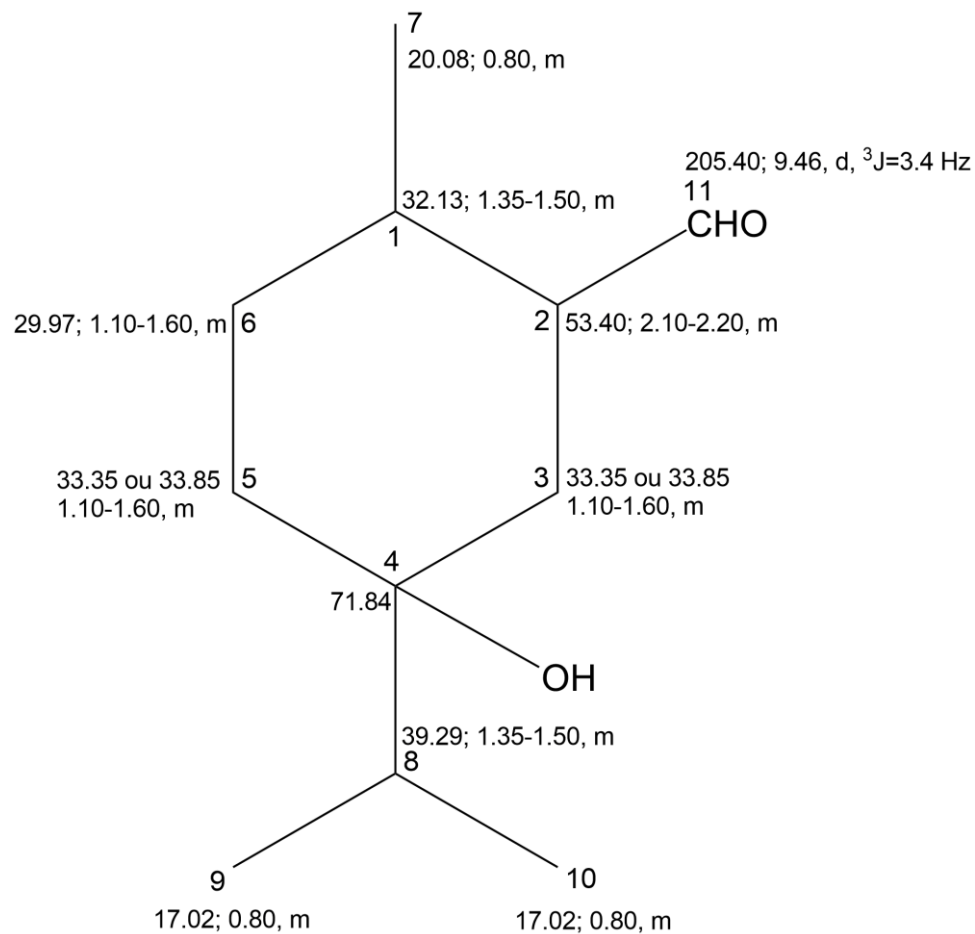
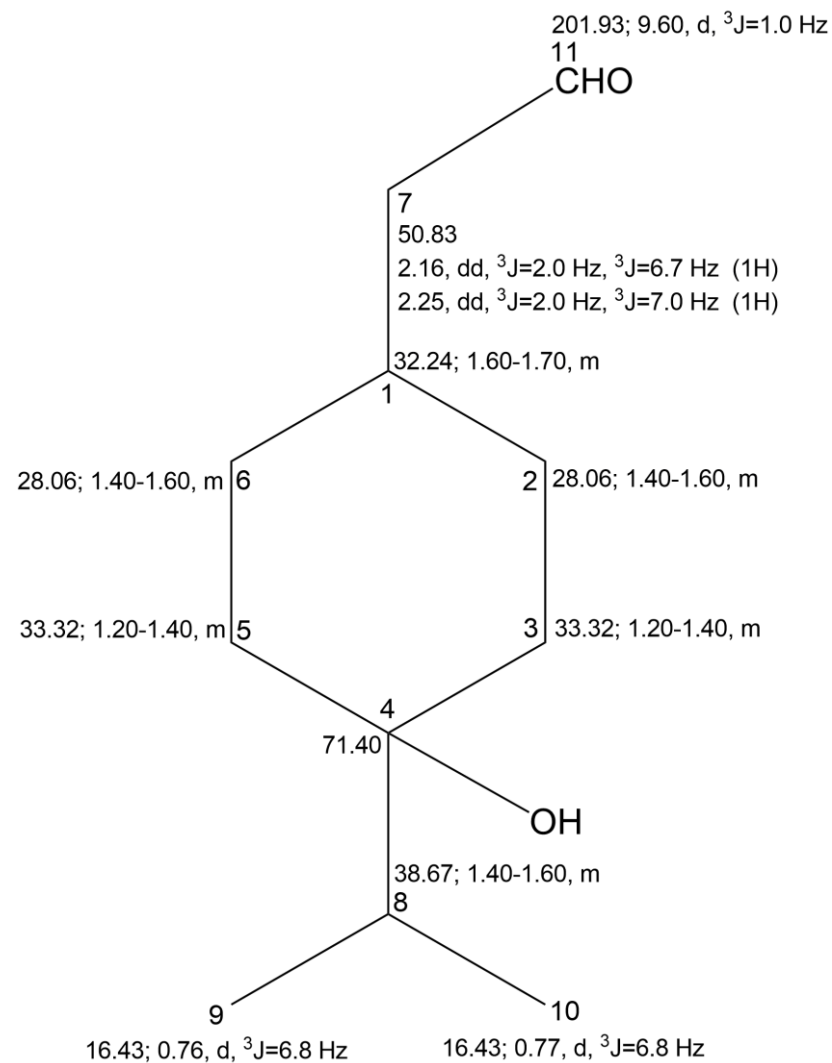
Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 166 (2) [$M^+ - H_2O$], 137 (8), 108 (13), 107 (14), 102 (18), 97 (11), 95 (21), 93 (28), 91 (13), 84 (25), 82 (32), 81 (24), 79 (13), 71 (57), 69 (12), 67 (24), 59 (100), 55 (21).

ALDEÍDO 1b

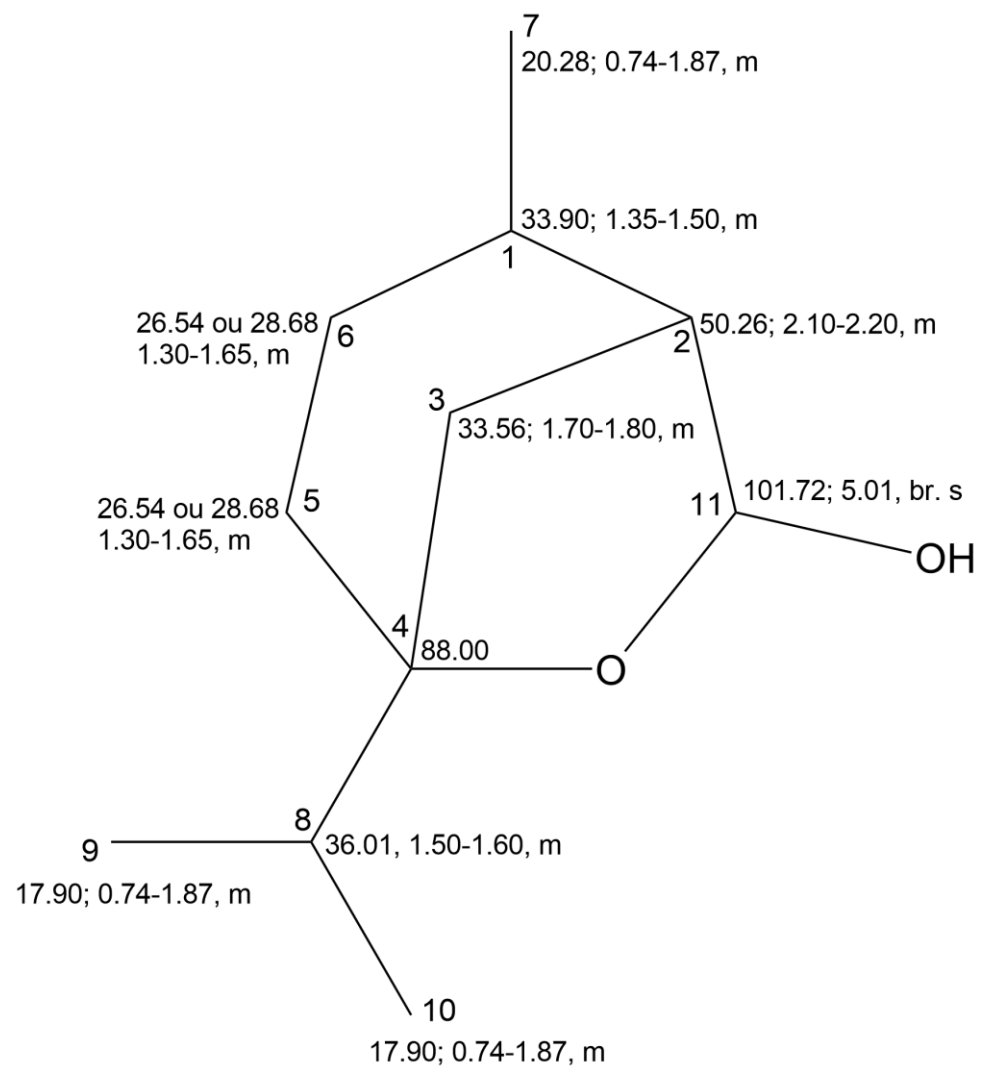


Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 166 (1) [$M^+ - H_2O$], 122 (12), 108 (26), 107 (18), 95 (8), 93 (17), 91 (12), 82 (13), 81 (16), 80 (14), 79 (29), 71 (19), 67 (24), 59 (100), 55 (15).

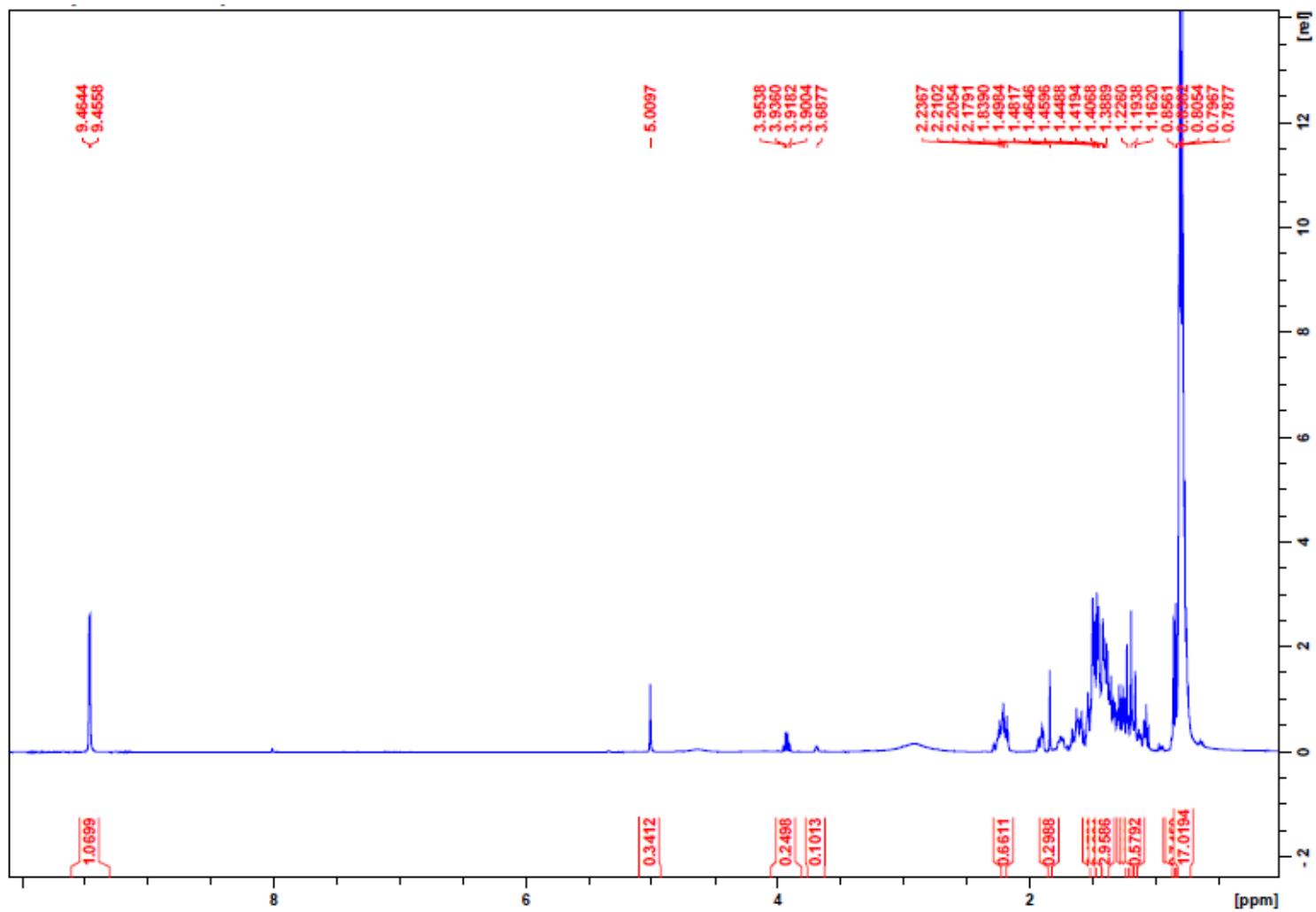
APÊNDICE B – HIDROFORMILAÇÃO DO TERPINEN-4-OL: CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS
ATRIBUIÇÕES DE RMN DOS EXPERIMENTOS DE ^1H E ^{13}C

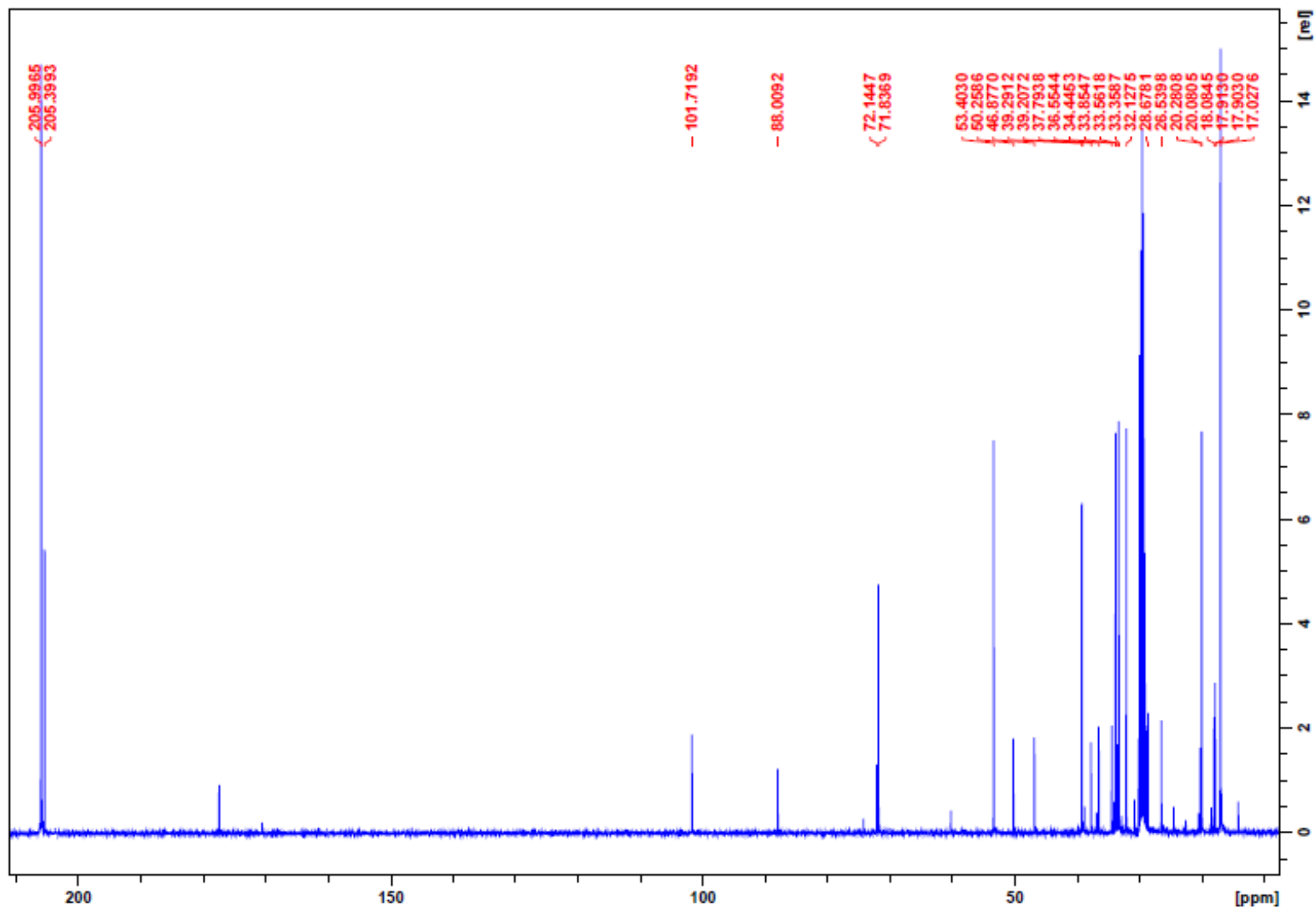
ALDEÍDO 3a**ALDEÍDO 3b**

PRODUTO 3c

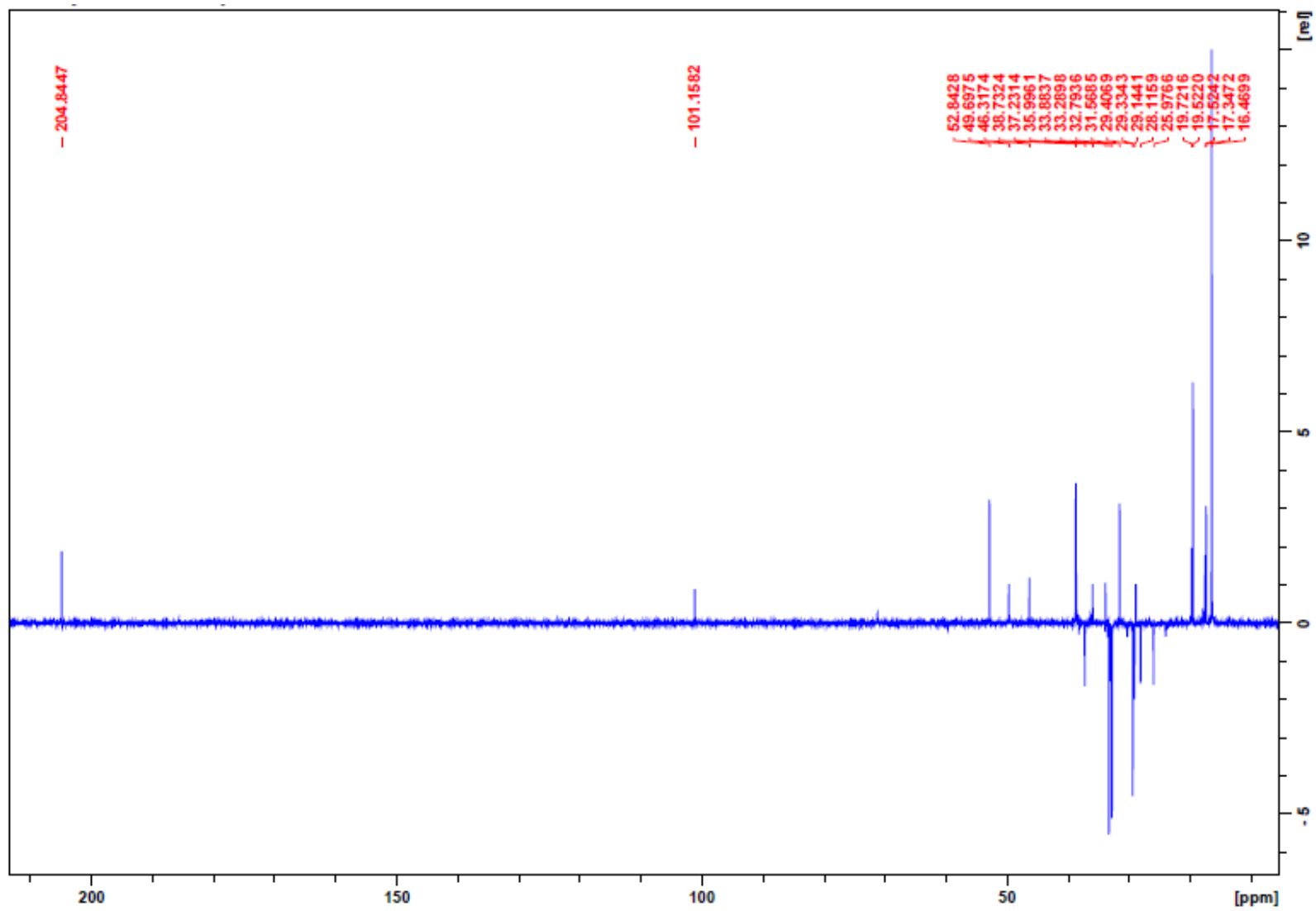


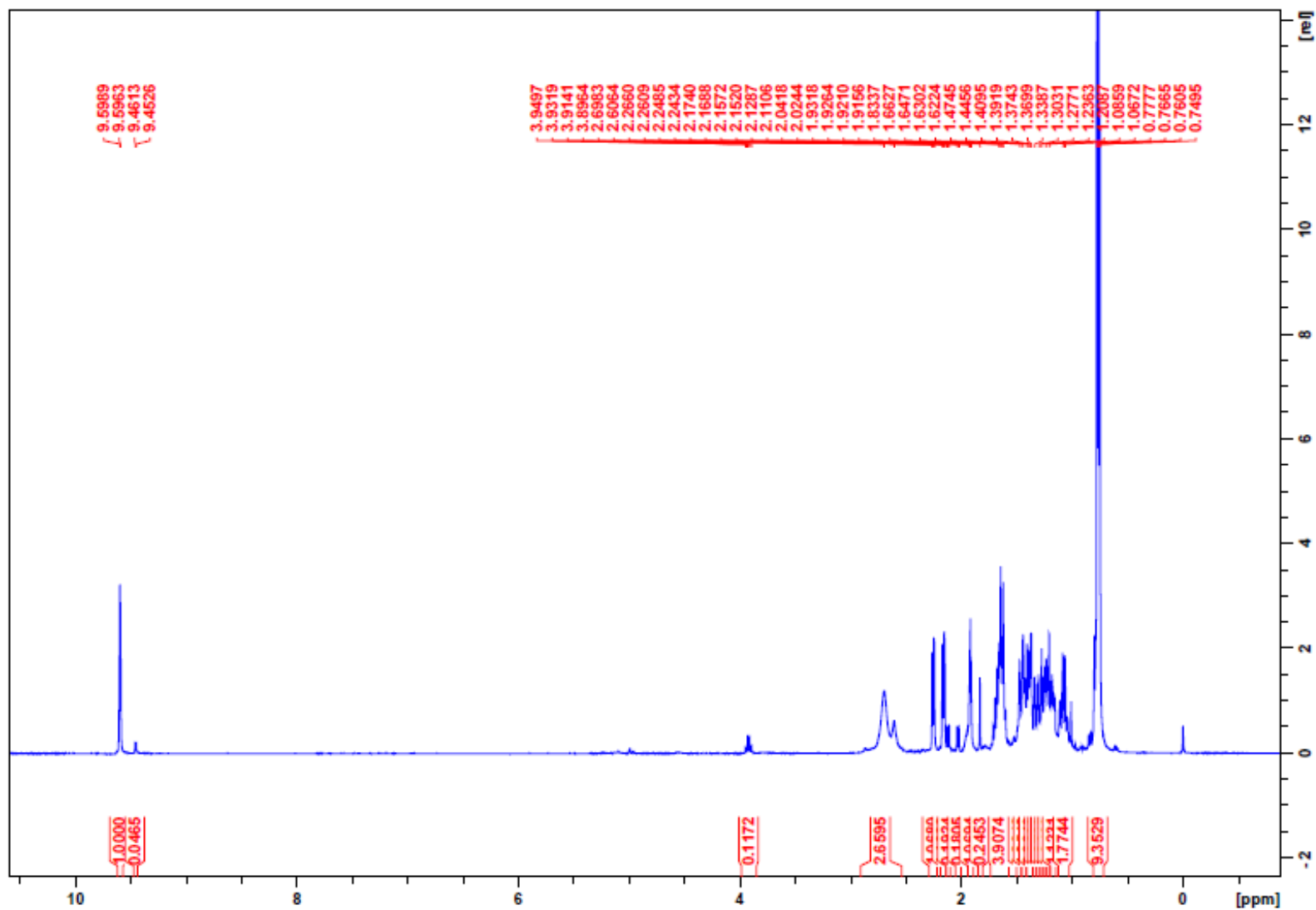
ESPECTROS DE RMN

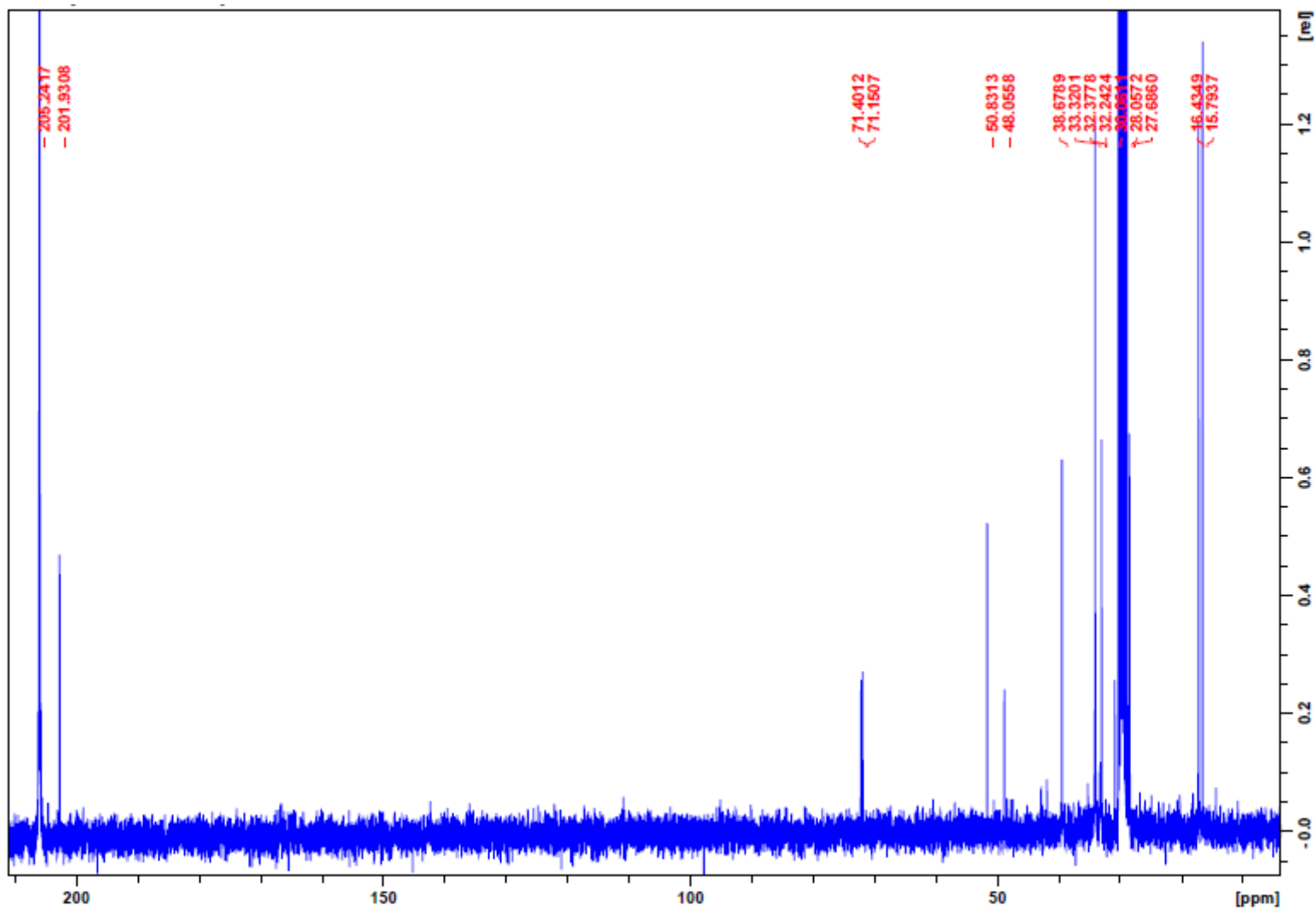
MISTURA DE PRODUTOS (3a + 3c): ^1H 

MISTURA DE PRODUTOS (3a + 3c): ^{13}C 

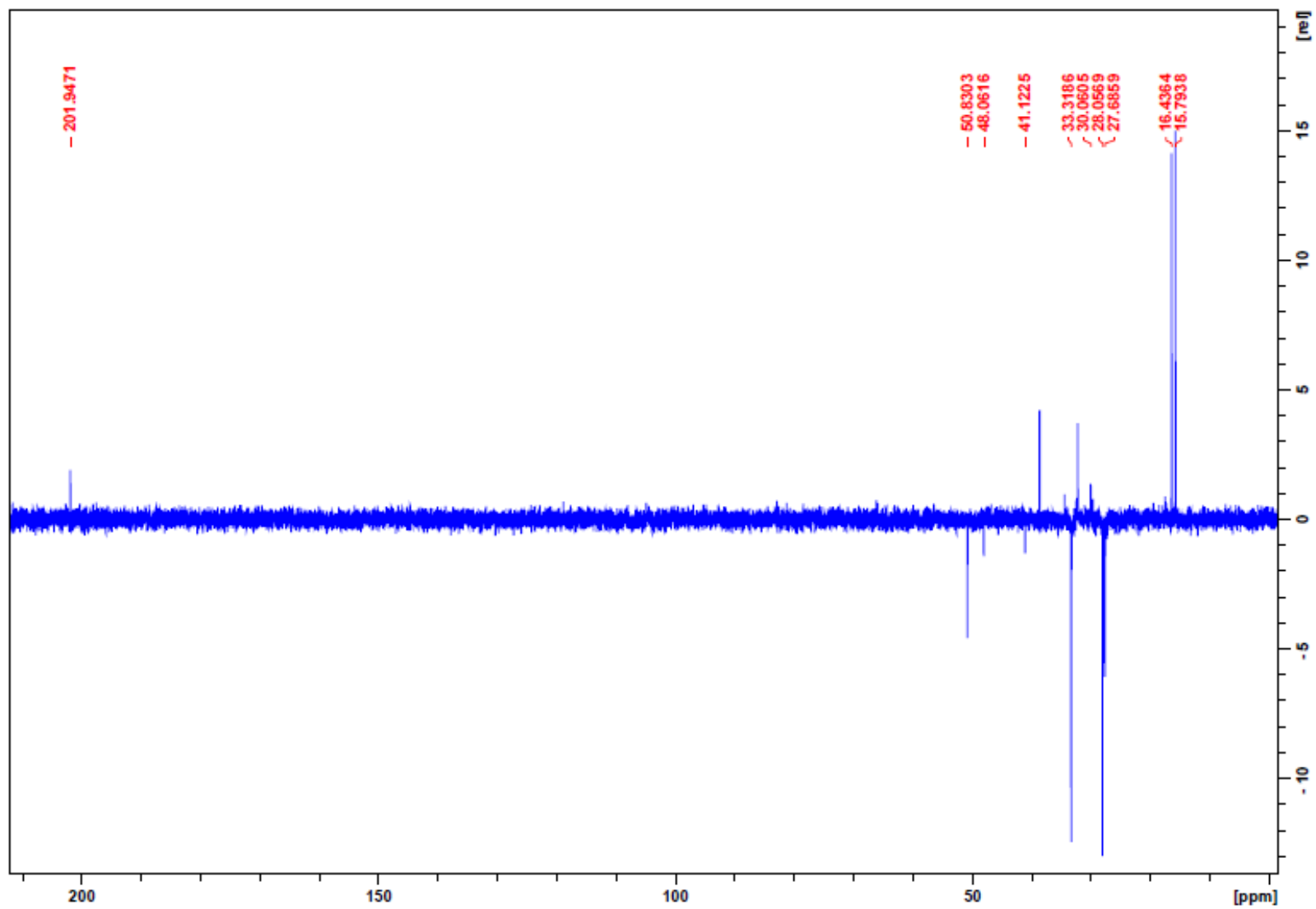
MISTURA DE PRODUTOS (3a + 3c): DEPT



ALDEÍDO 3b: ^1H 

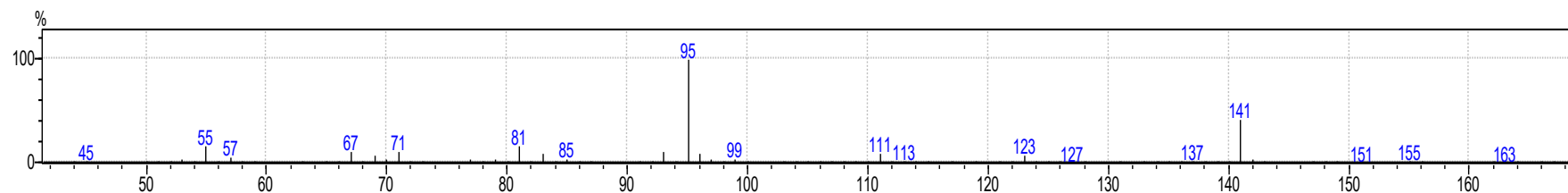
ALDEÍDO 3b: ^{13}C 

ALDEÍDO 3b: DEPT



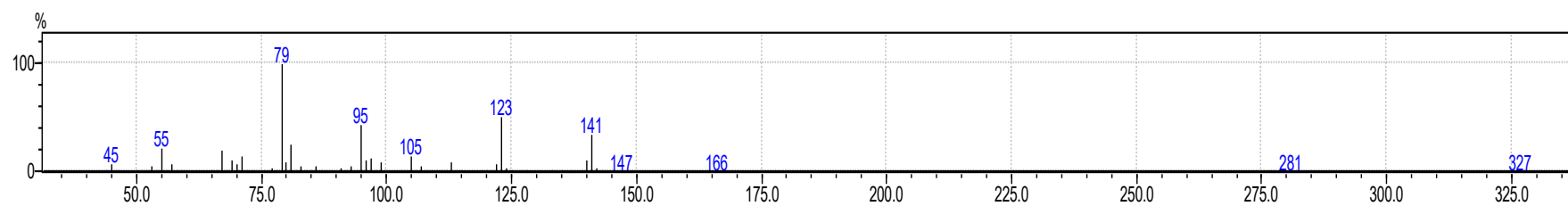
ESPECTROS DE MASSAS

ALDEÍDO 3a

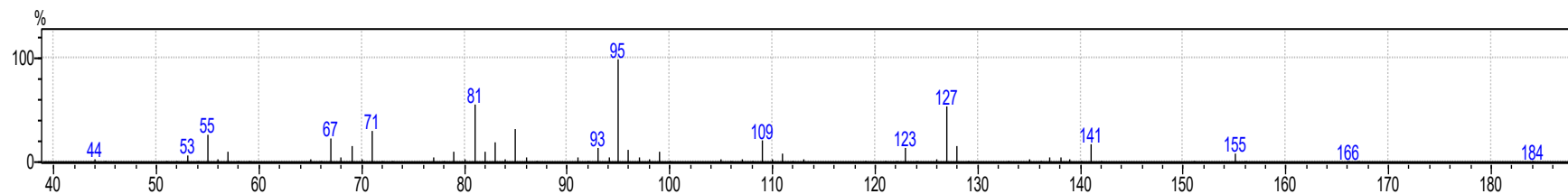


Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 166 (1) [M⁺ - H₂O], 141 (42), 123 (7), 111 (9), 96 (9), 95 (100), 93 (11), 83 (9), 81 (17), 71 (10), 69 (8), 67 (10), 57 (6), 55 (16).

ALDEÍDO 3b



Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 166 (1) [M⁺ - H₂O], 141 (35), 140 (11), 123 (51), 113 (9), 105 (15), 99 (10), 97 (12), 96 (12), 95 (43), 81 (25), 79 (100), 71 (14), 69 (11), 67 (20), 57 (6), 55 (23).

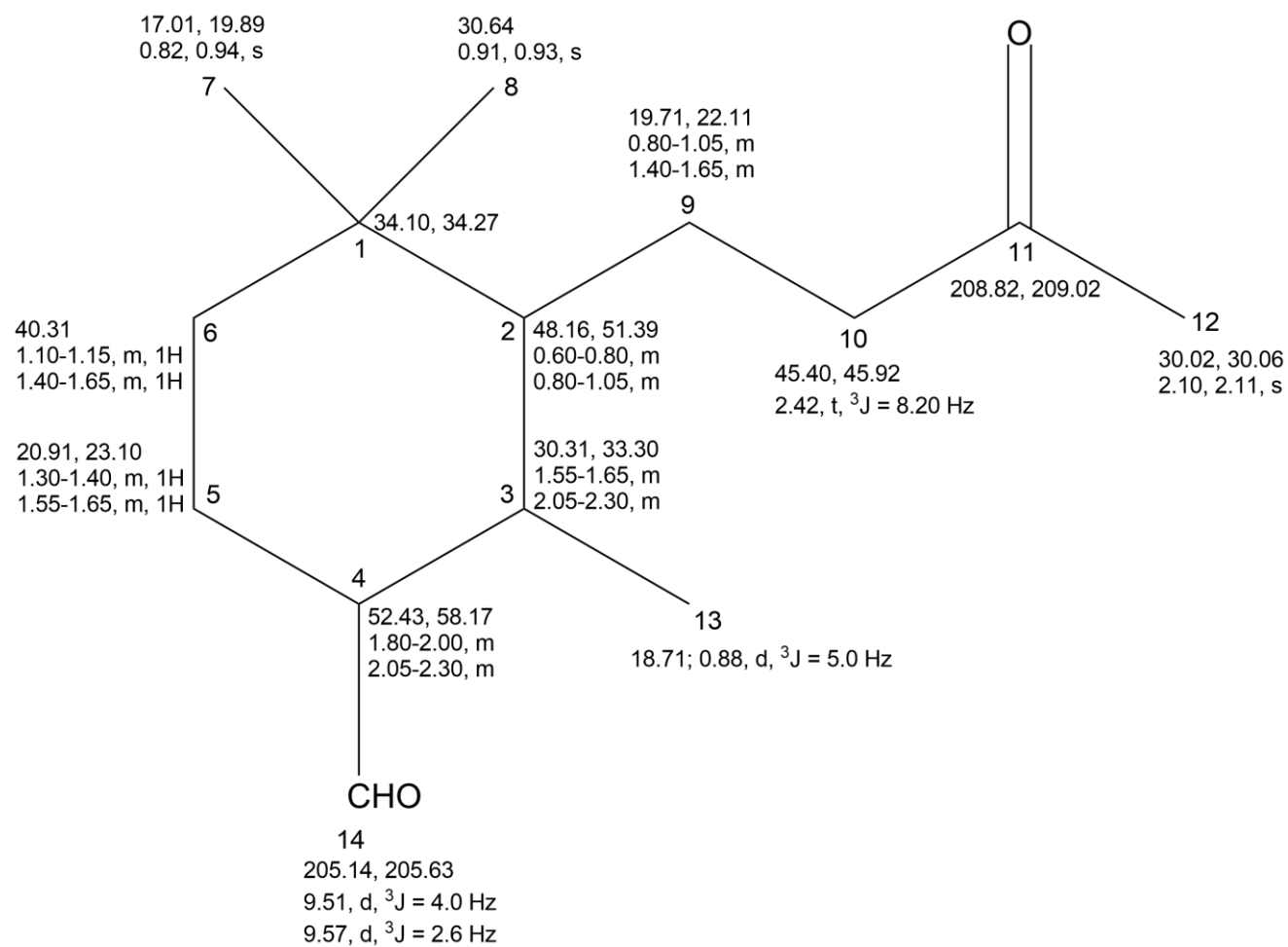
PRODUTO 3c

Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 166 (3) [$M^+ - H_2O$], 155 (9), 141 (17), 128 (16), 127 (55), 123 (14), 111 (10), 109 (21), 99 (10), 96 (13), 95 (100), 93 (15), 85 (33), 83 (20), 82 (11), 81 (57), 79 (11), 71 (32), 69 (16), 67 (23), 57 (12), 55 (28).

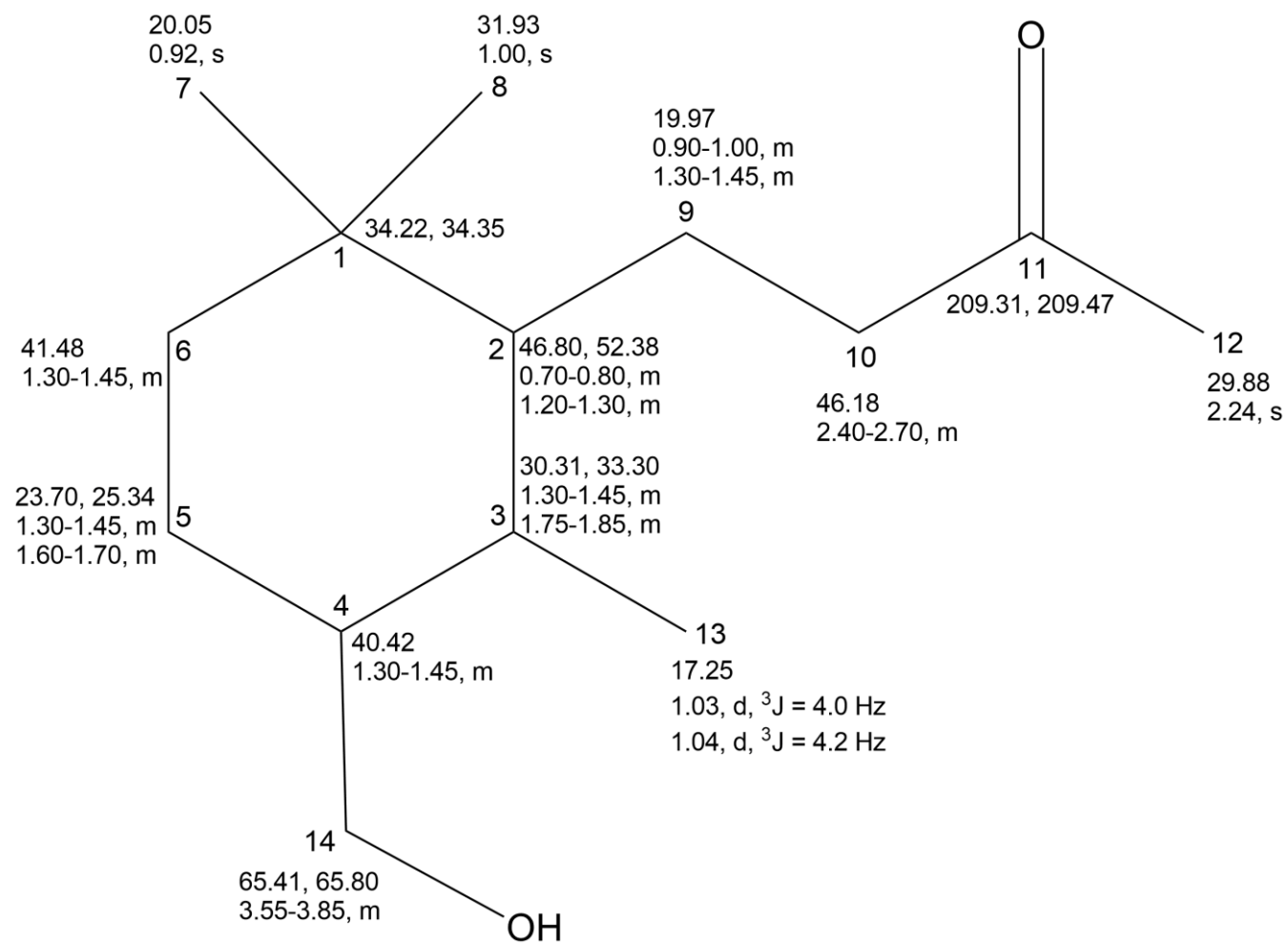
APÊNDICE C – HIDROFORMILAÇÃO DA α -IONONA: CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

ATRIBUIÇÕES DE RMN DOS EXPERIMENTOS DE ^1H E ^{13}C

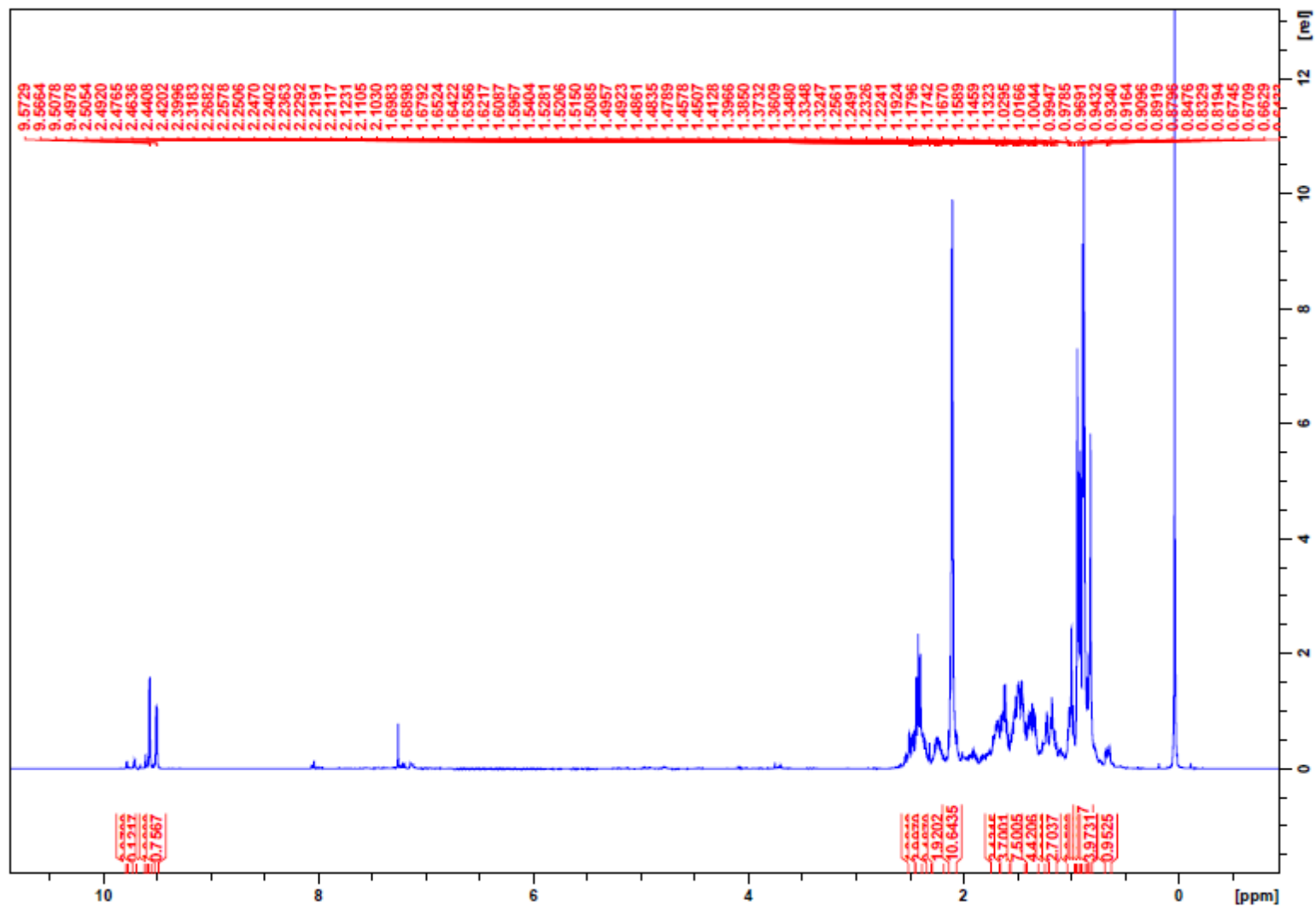
ALDEÍDO 4b

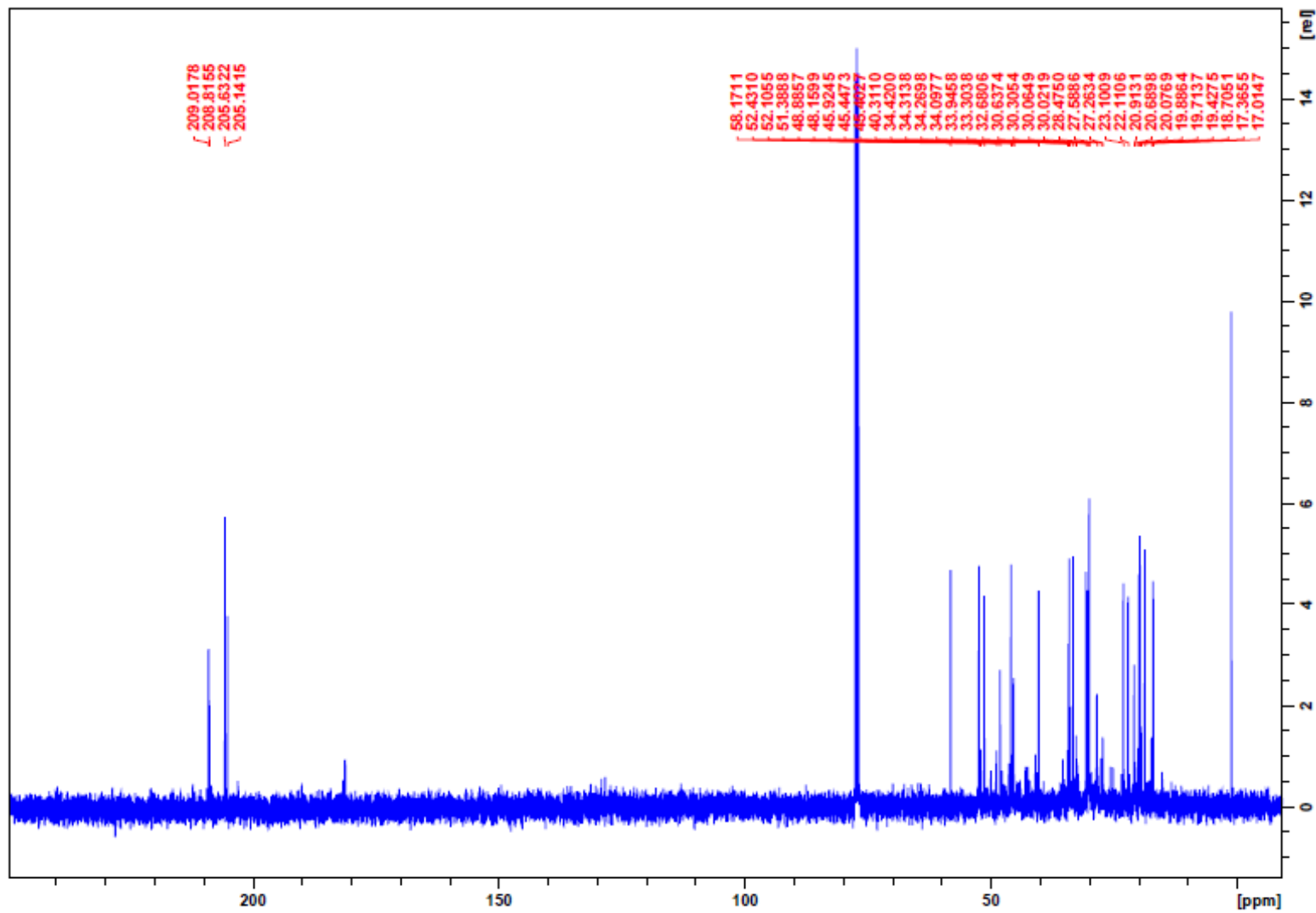


PRODUTO 4c

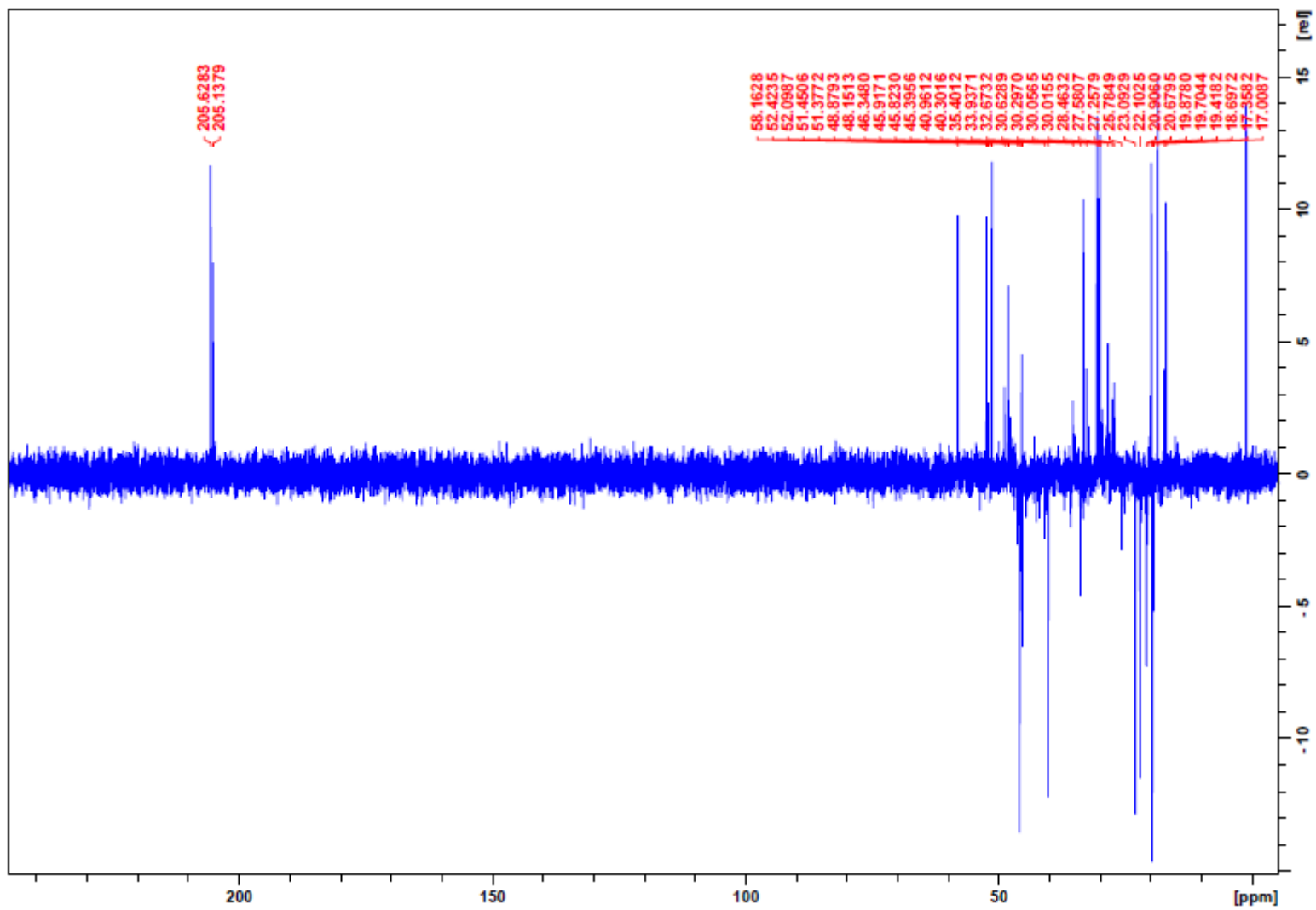


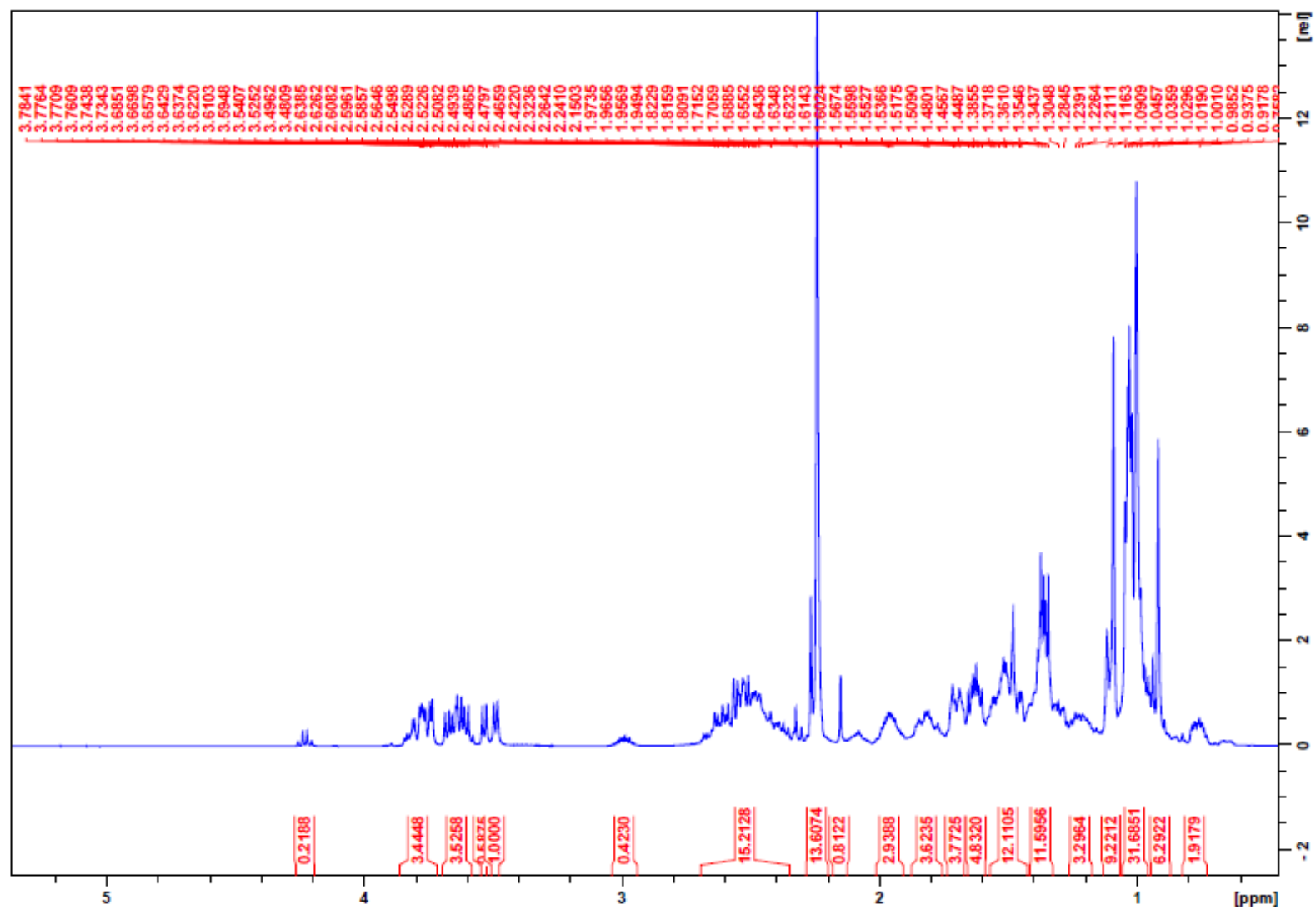
ESPECTROS DE RMN

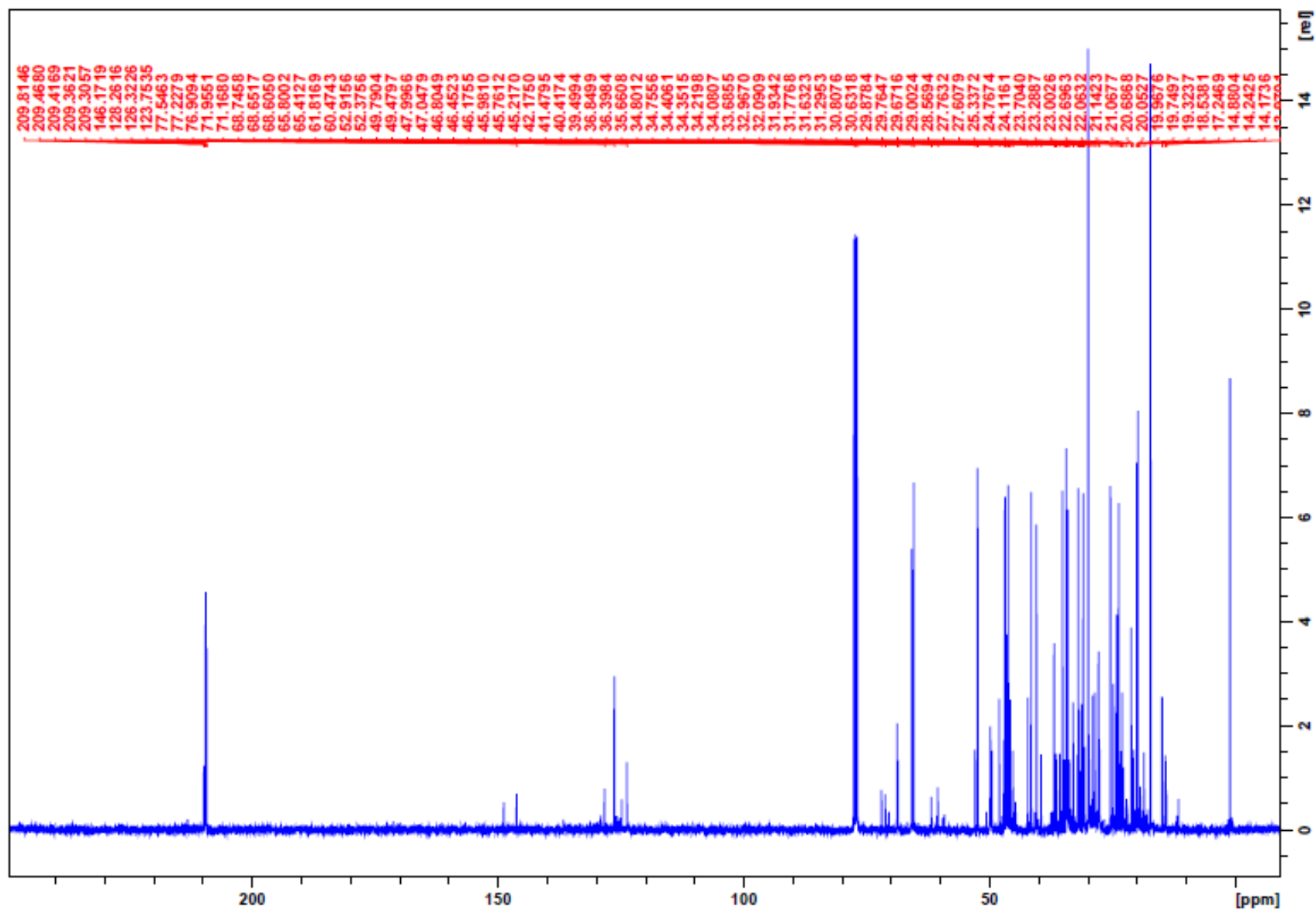
ALDEÍDO 4b: ^1H 

ALDEÍDO 4b: ^{13}C 

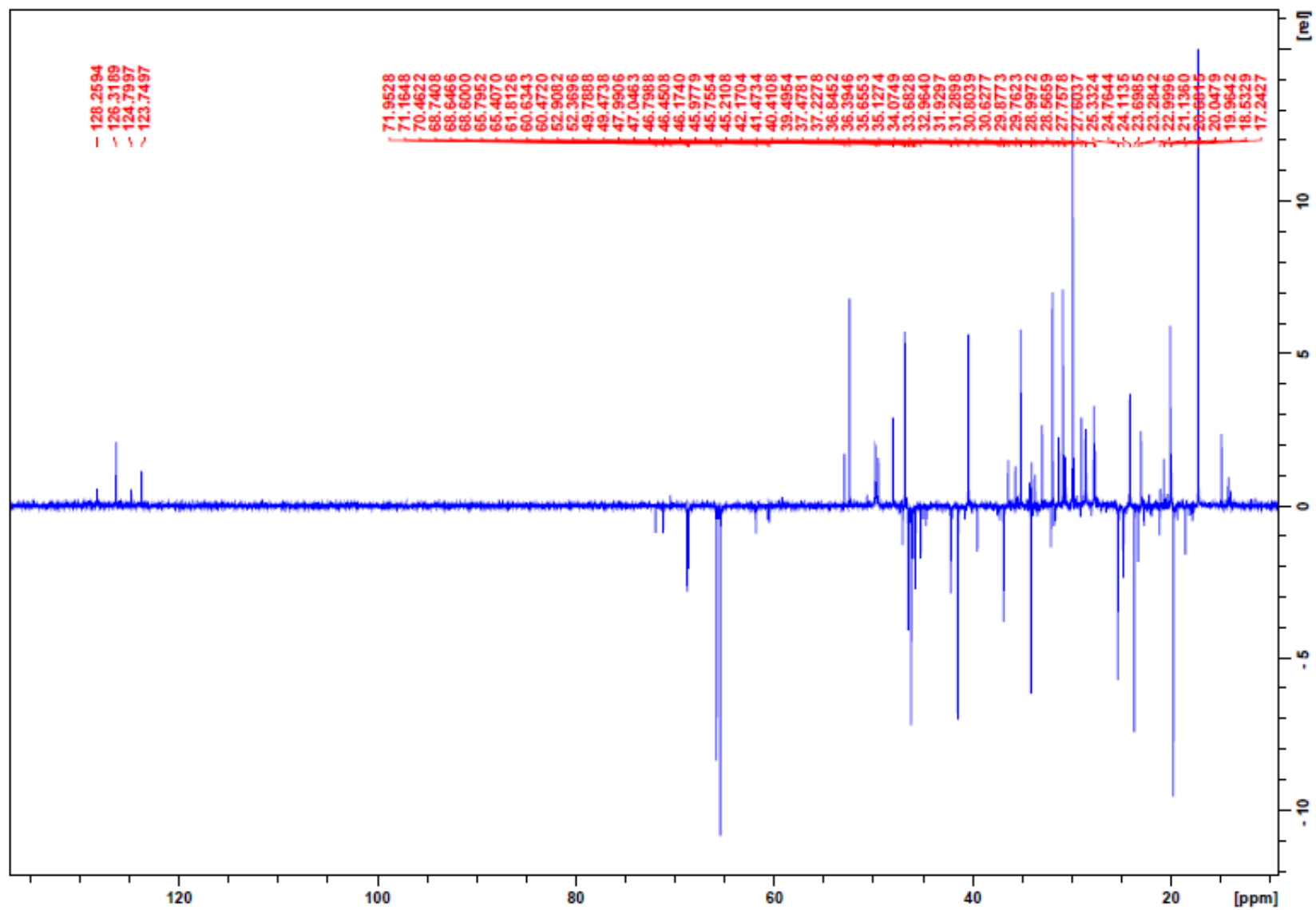
ALDEÍDO 4b: DEPT



PRODUTO 4c: ^1H 

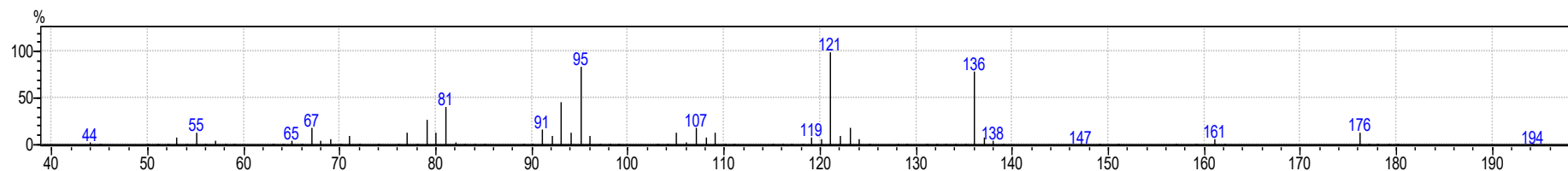
PRODUTO 4c: ^{13}C 

PRODUTO 4c: DEPT



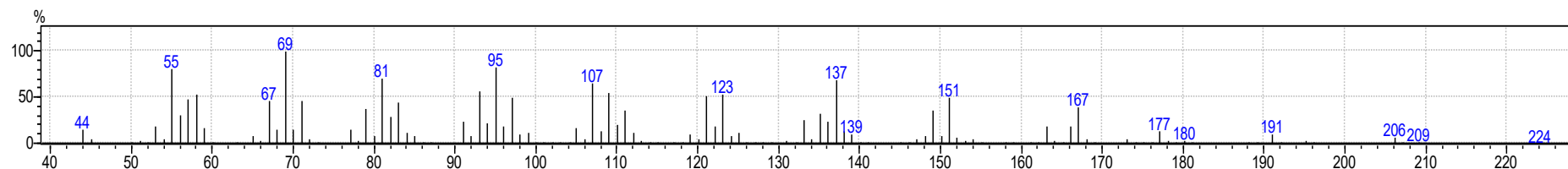
ESPECTROS DE MASSAS

PRODUTO 4a



Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 194 (0.3) [M⁺], 176 (17), 137 (11), 136 (89), 123 (20), 122 (11), 121 (100), 119(10), 109 (15), 107 (19), 105 (14), 96 (11), 95 (83), 94 (14), 93 (43), 91 (16), 81 (38), 80 (12), 79 (24), 77 (11), 71 (10), 67 (17), 55 (13).

ALDEÍDO 4b

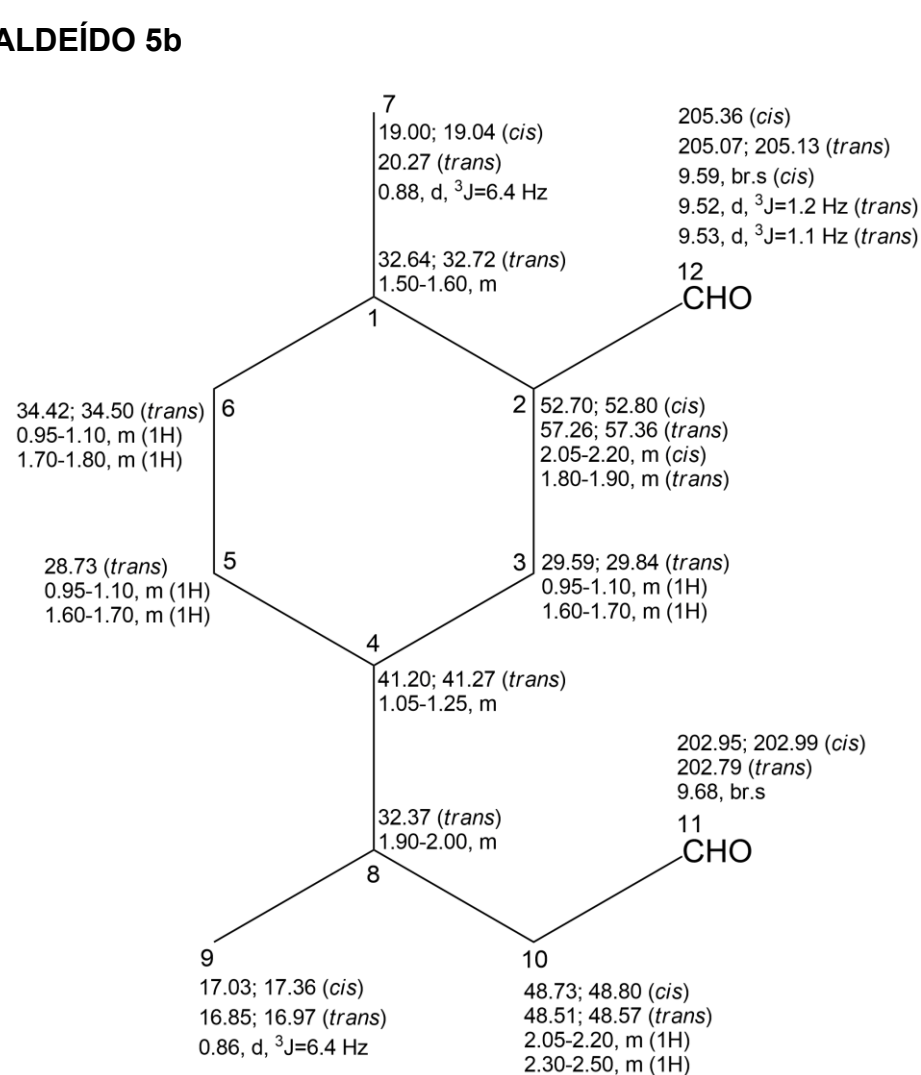


Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 224 (0.7) [M⁺], 209 (2) [M⁺ - CH₃], 167 (46), 151 (53), 149 (44), 137 (74), 136 (30), 135 (40), 133 (35), 123 (58), 121 (75), 111 (41), 110 (26), 109 (60), 107 (68), 97 (50), 95 (80), 94 (26), 93 (64), 83 (46), 82 (32), 81 (75), 79 (33), 71 (50), 69 (100), 67 (45), 58 (64), 57 (50), 56 (29), 55 (85).

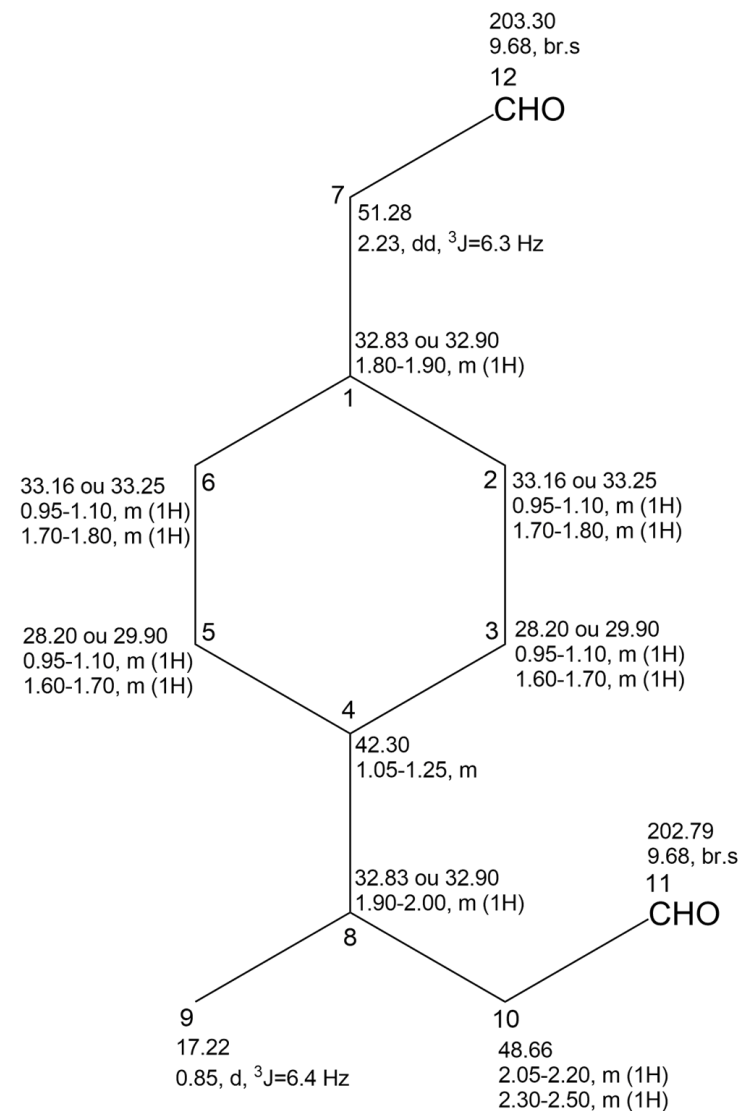
APÊNDICE D – HIDROFORMILAÇÃO DO LIMONENO: CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

ATRIBUIÇÕES DE RMN DOS EXPERIMENTOS DE ^1H E ^{13}C

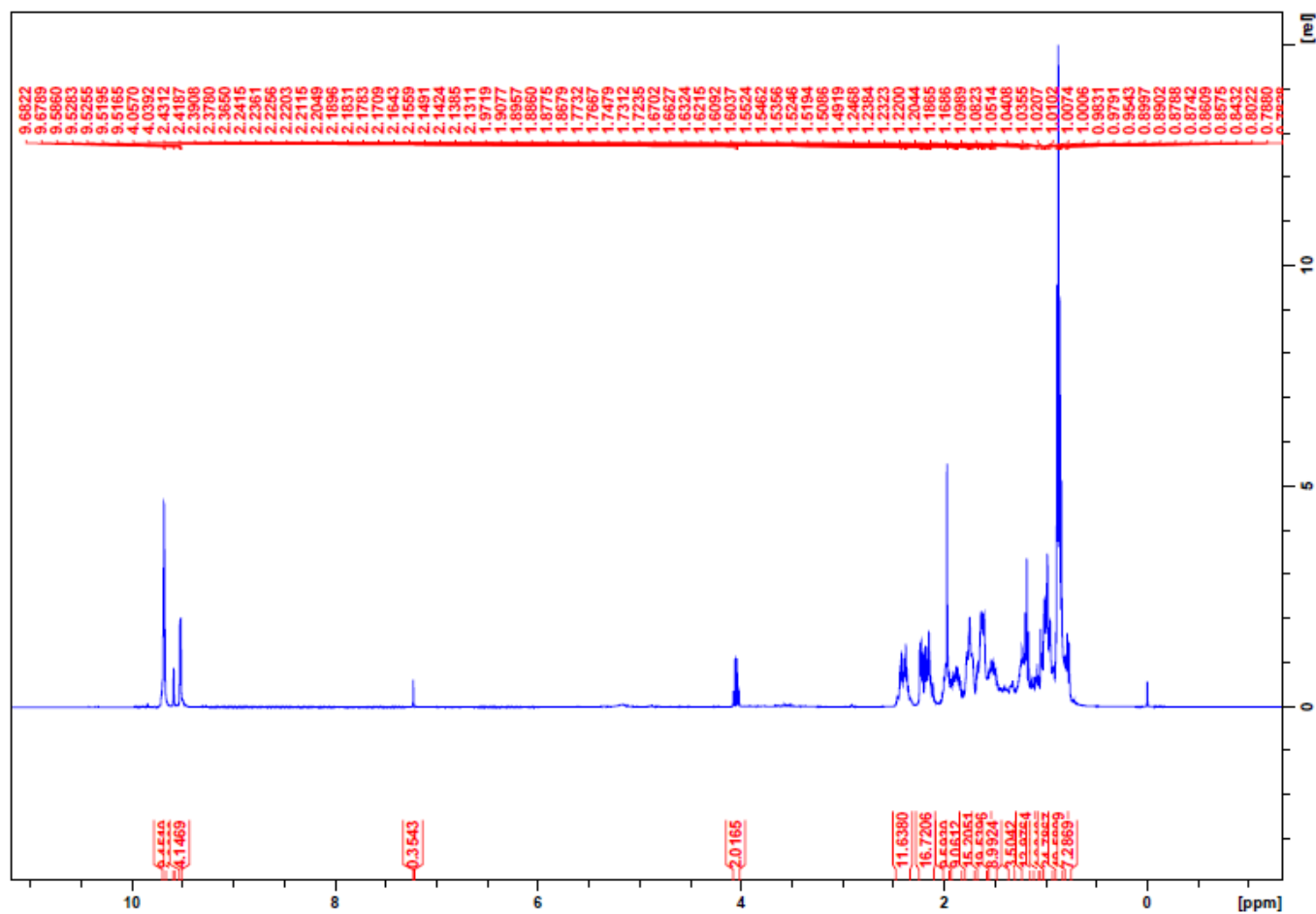
ALDEÍDO 5b

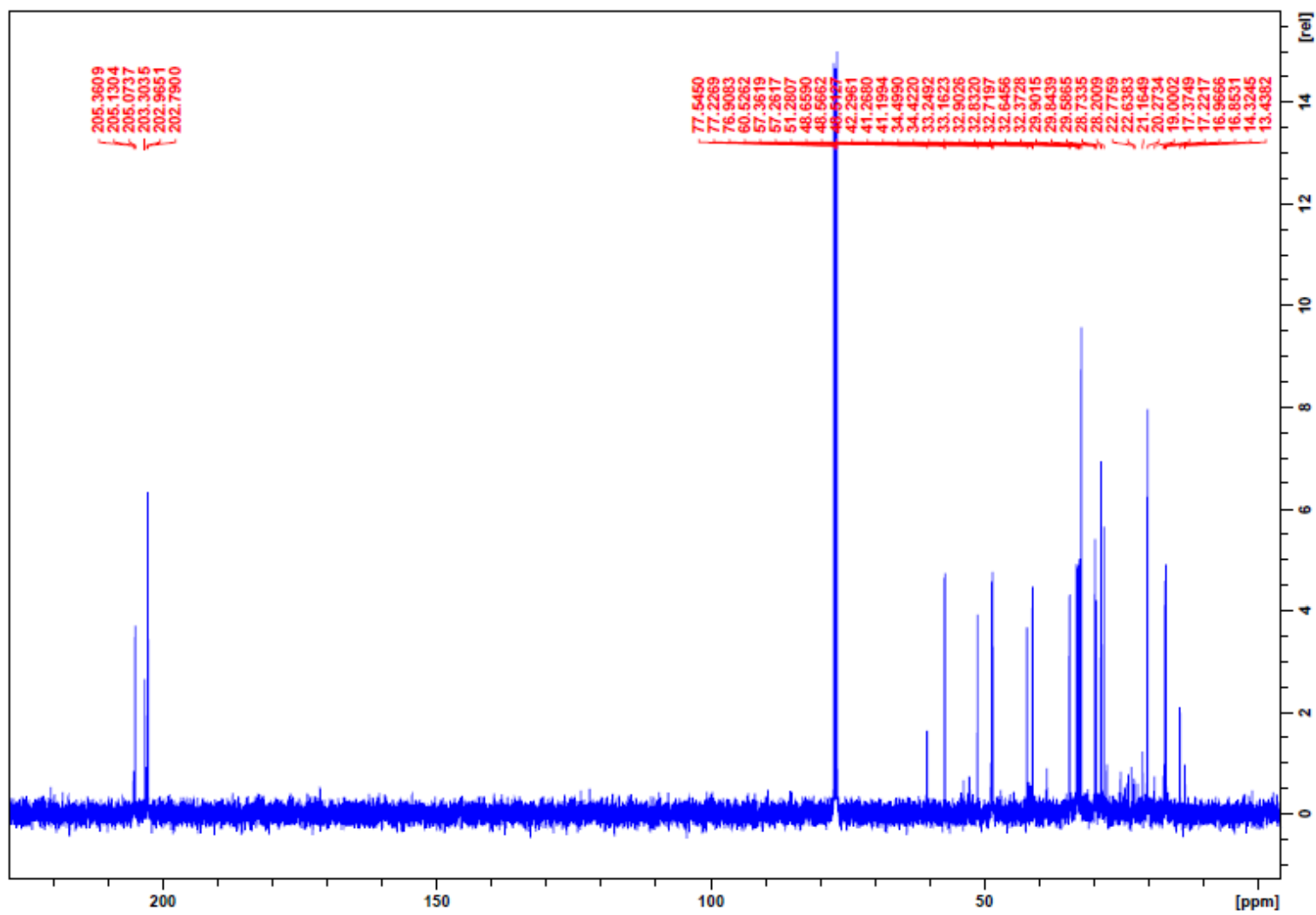


ALDEÍDO 5c

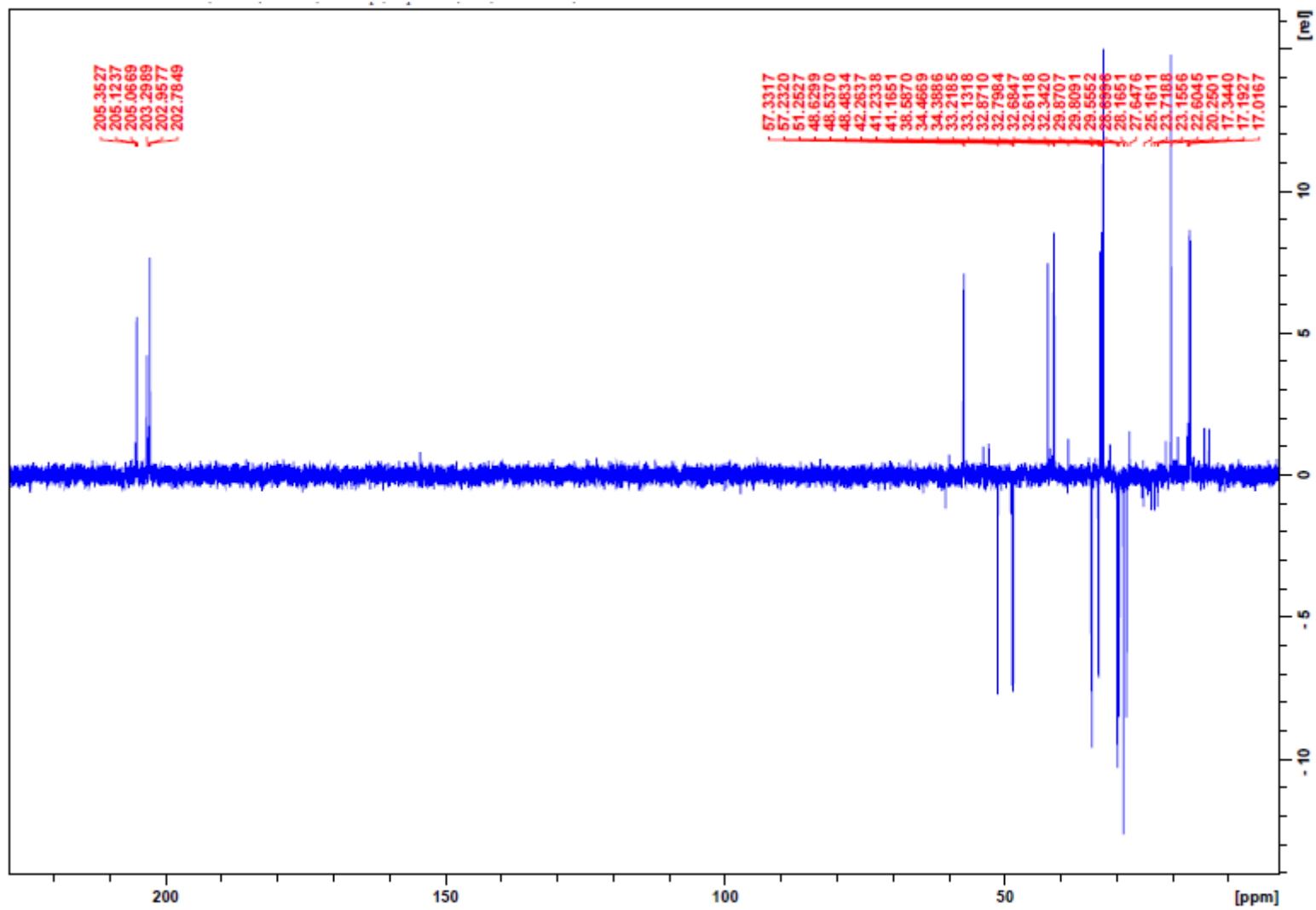


ESPECTROS DE RMN

MISTURA DE ALDEÍDOS (5b + 5c): ^1H 

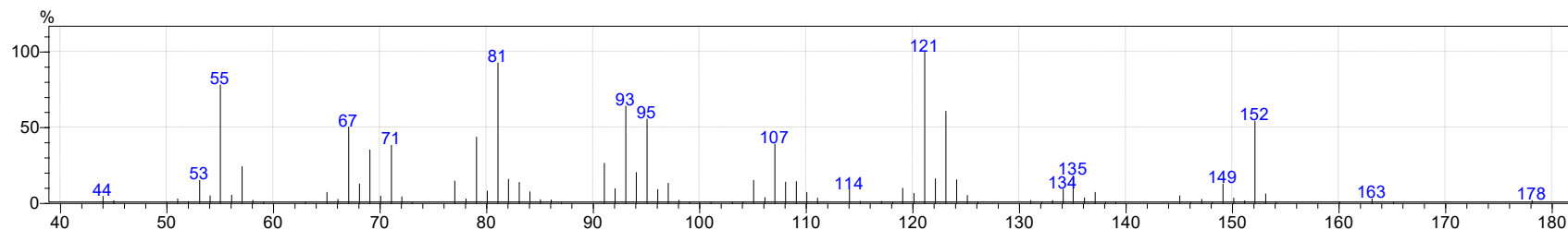
MISTURA DE ALDEÍDOS (5b + 5c): ^{13}C 

MISTURA DE ALDEÍDOS (5b + 5c): DEPT



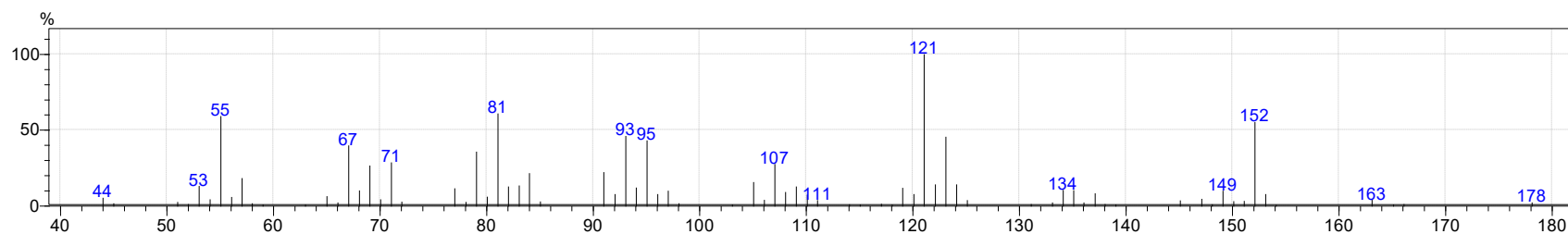
ESPECTROS DE MASSAS

ALDEÍDO 5b



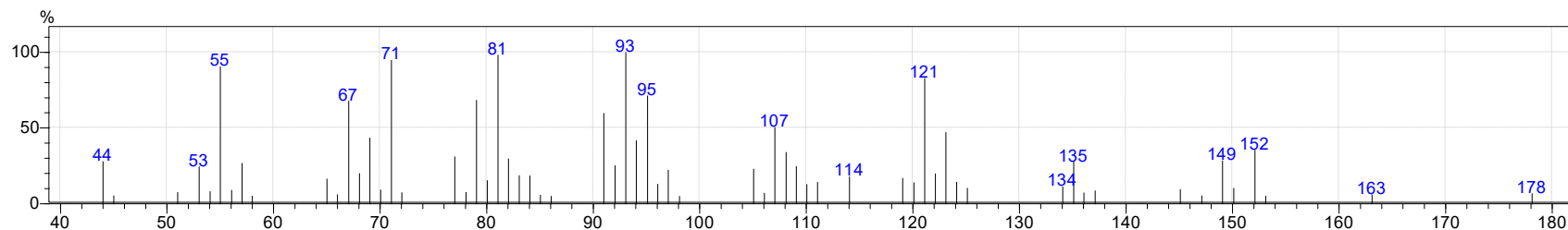
Espectro dos dois isômeros *trans*, não separáveis por CG.

Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 152 (54), 135 (18), 123 (60), 121 (100), 107 (39), 105 (15), 95 (56), 93 (64), 91 (27), 82 (16), 81 (93), 79 (44), 77 (15), 71 (38), 69 (35), 67 (50), 57 (24), 55 (78).



Espectro de um dos isômeros *cis*.

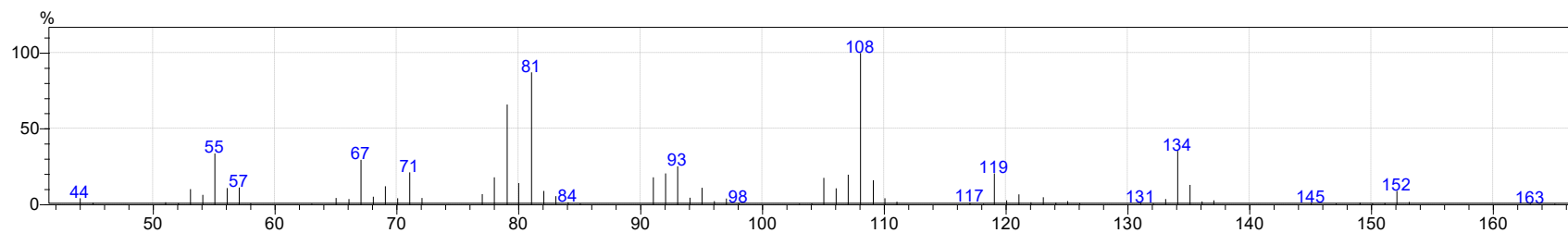
Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 152 (55), 123 (45), 121 (100), 107 (28), 105 (16), 95 (43), 93 (46), 91 (22), 84 (22), 81 (61), 79 (36), 71 (29), 69 (27), 67 (40), 57 (18), 55 (59)



Espectro de um dos isômeros *cis*.

Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 152 (35), 149 (28), 135 (28), 123 (47), 122 (20), 121 (83), 109 (25), 108 (34), 107 (50), 105 (23), 97 (22), 95 (71), 94 (42), 93 (100), 92 (25), 91 (60), 82 (29), 81 (98), 79 (68), 77 (31), 71 (94), 69 (43), 67 (67), 57 (27), 55 (90).

ALDEÍDO 5c

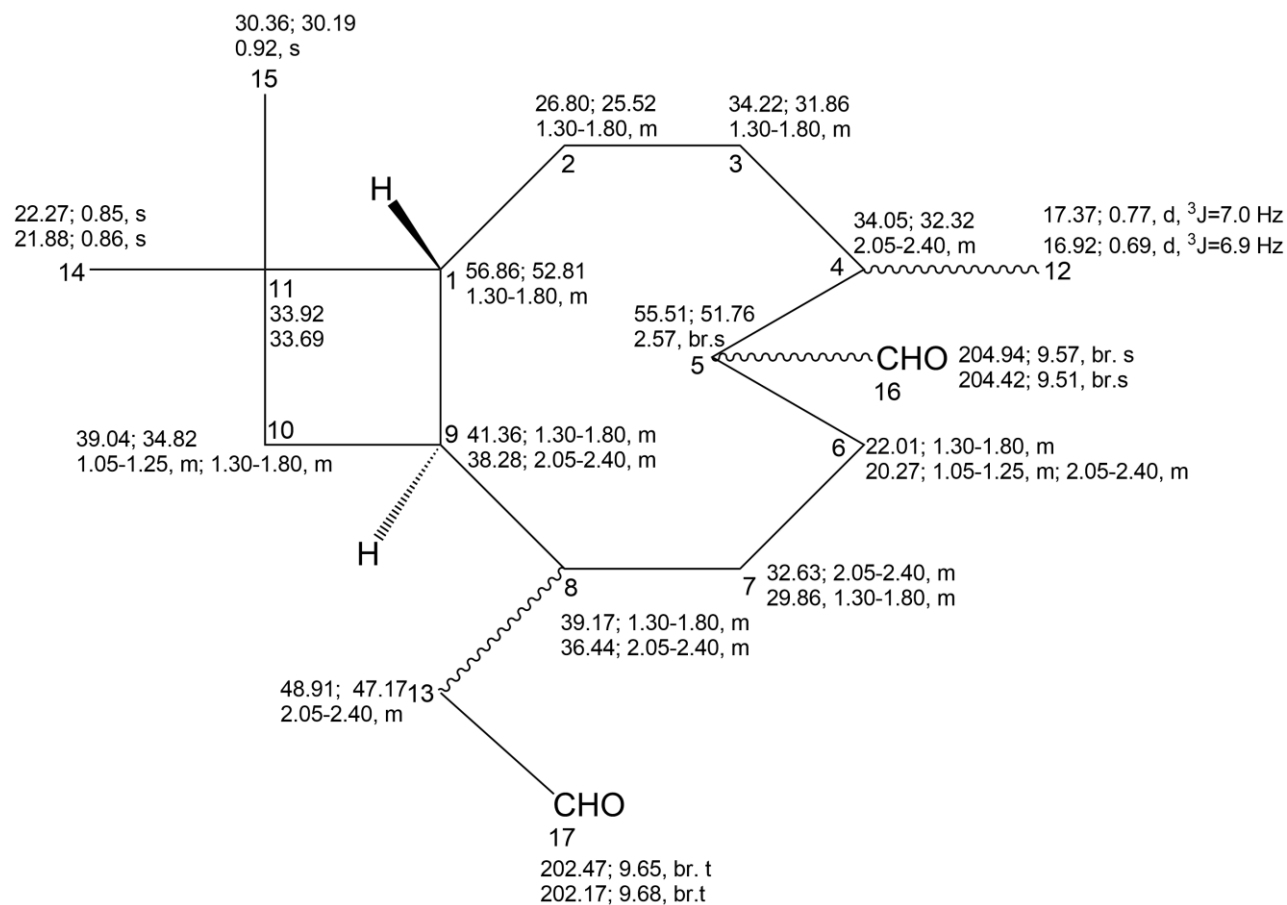


Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 152 (9), 135 (13), 134 (35), 119 (21), 109 (16), 108 (100), 107 (20), 105 (18), 95 (11), 93 (25), 92 (21), 91 (18), 82 (9), 81 (87), 80 (14), 79 (66), 78 (18), 71 (21), 69 (12), 67 (30), 57 (11), 56 (11), 55 (34)

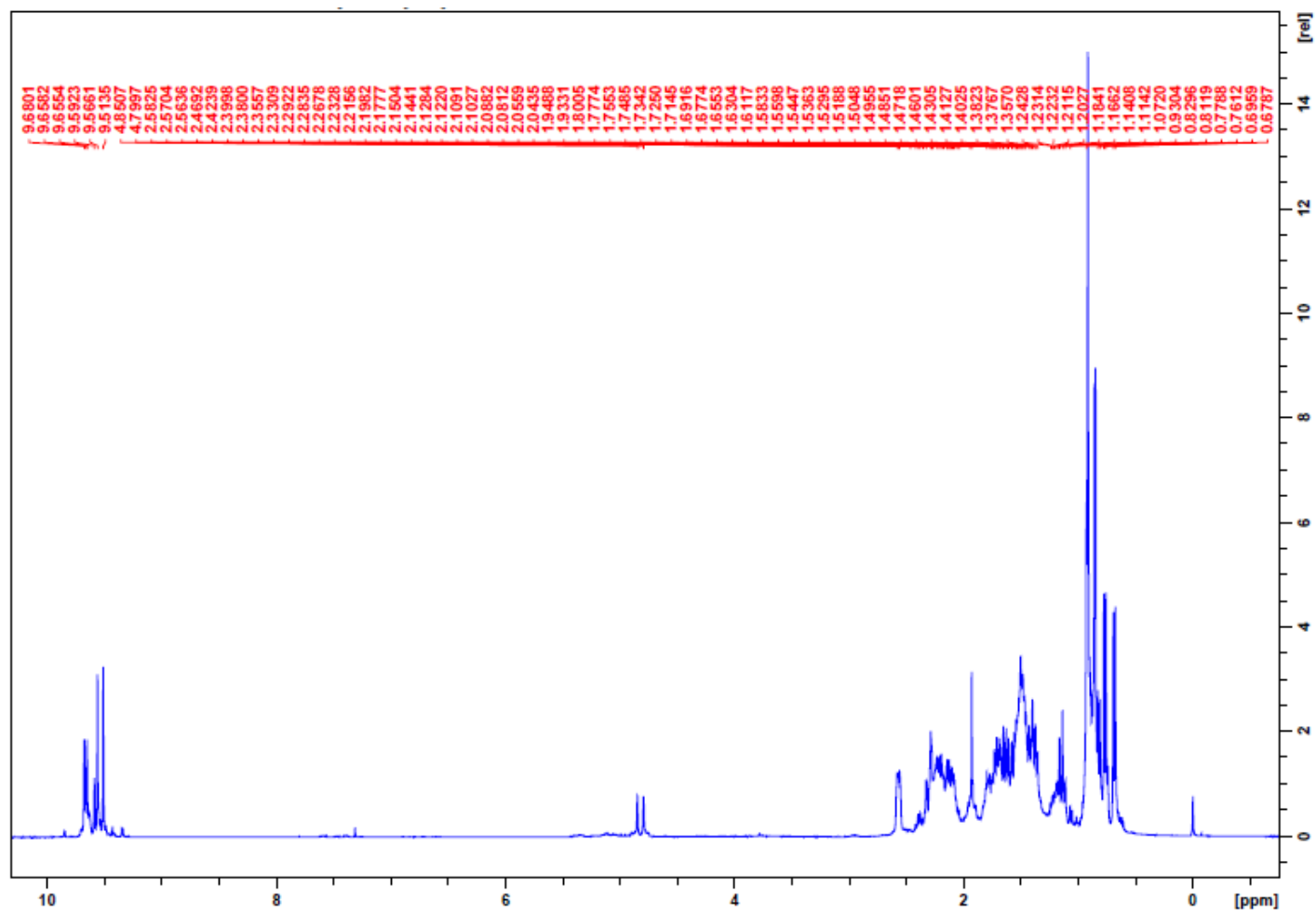
APÊNDICE E – HIDROFORMILAÇÃO DO β -CARIOFILENO: CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

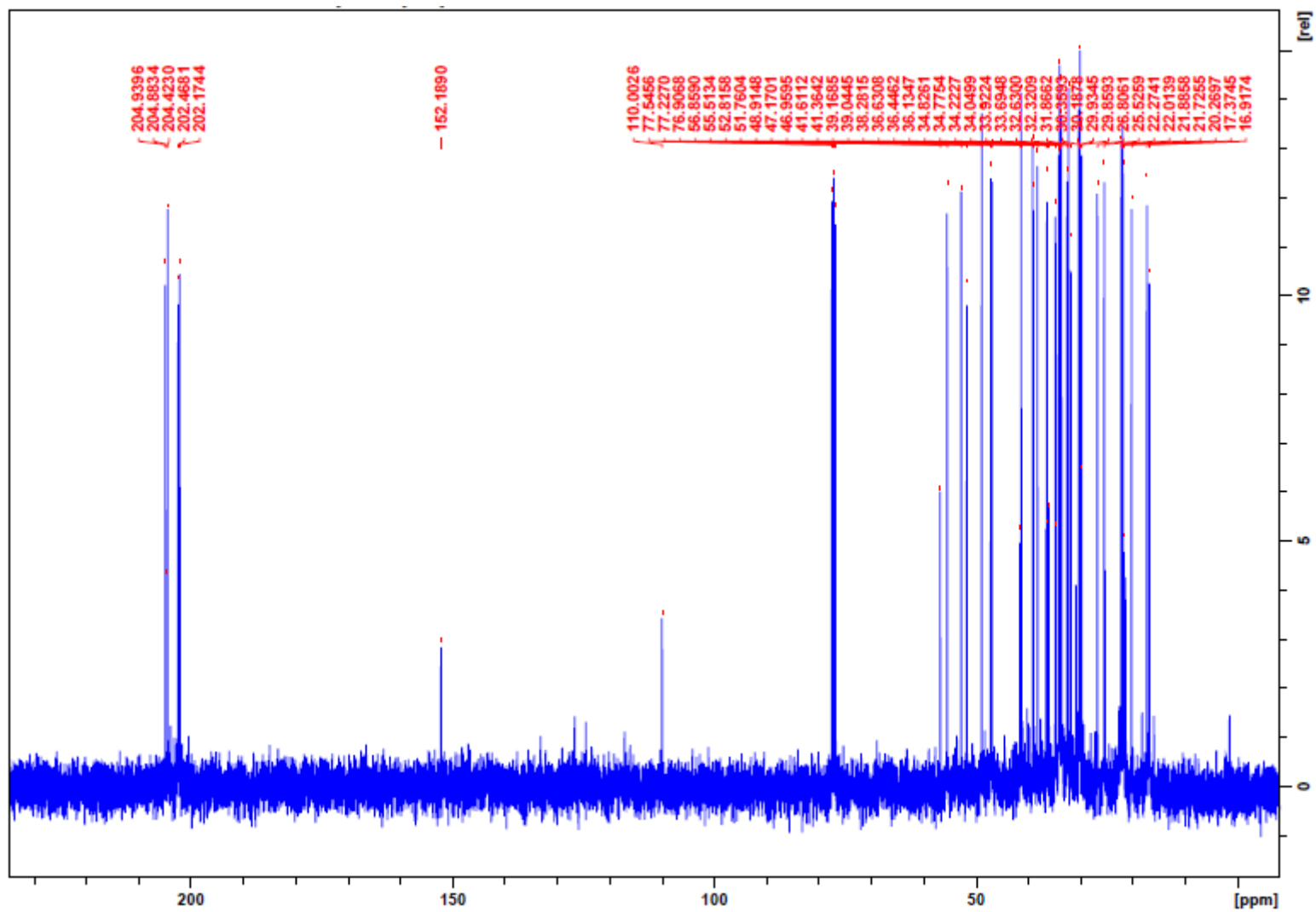
ATRIBUIÇÕES DE RMN DOS EXPERIMENTOS DE ^1H E ^{13}C

ALDEÍDO 6b

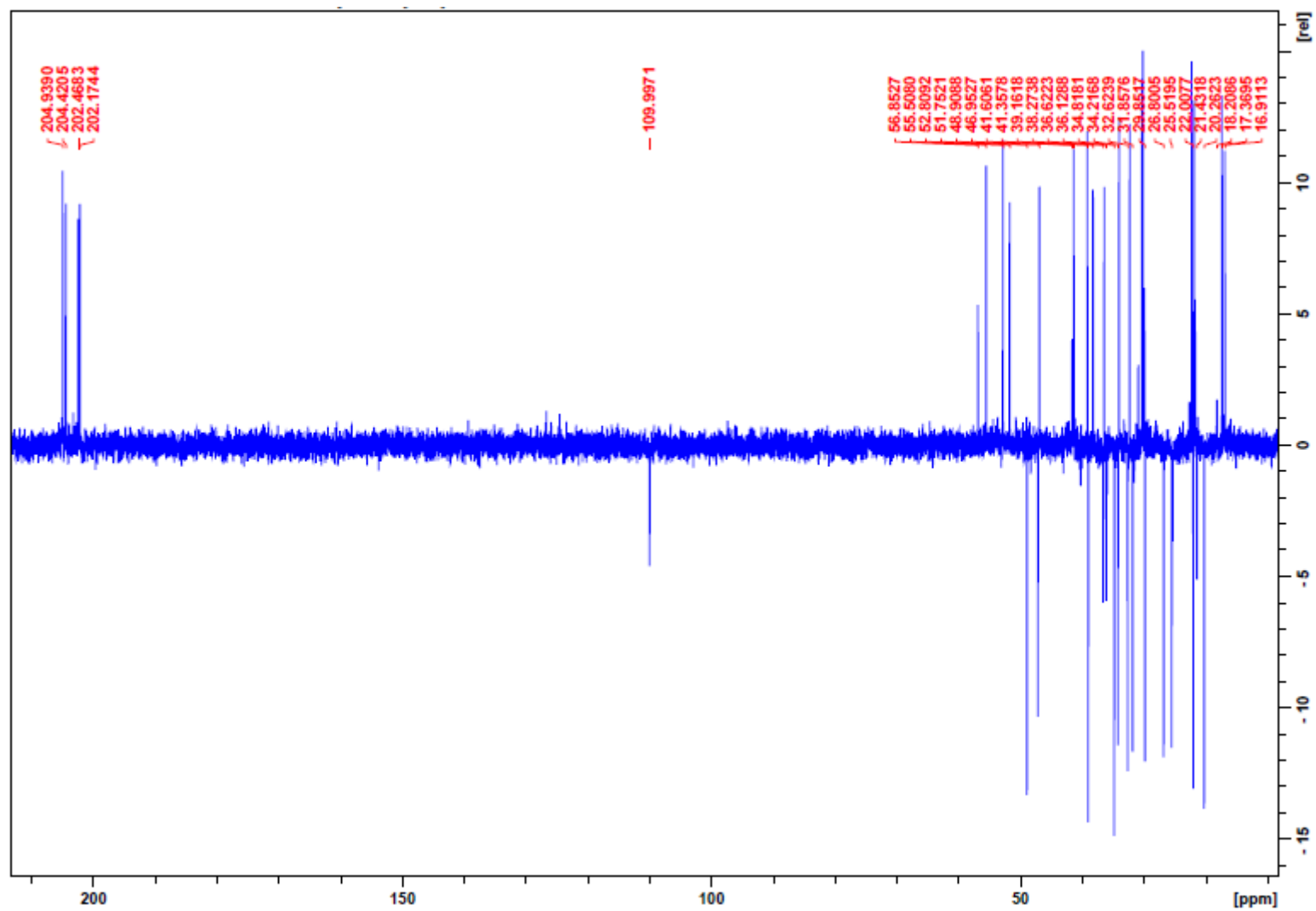


ESPECTROS DE RMN

ALDEÍDO 6b: ^1H 

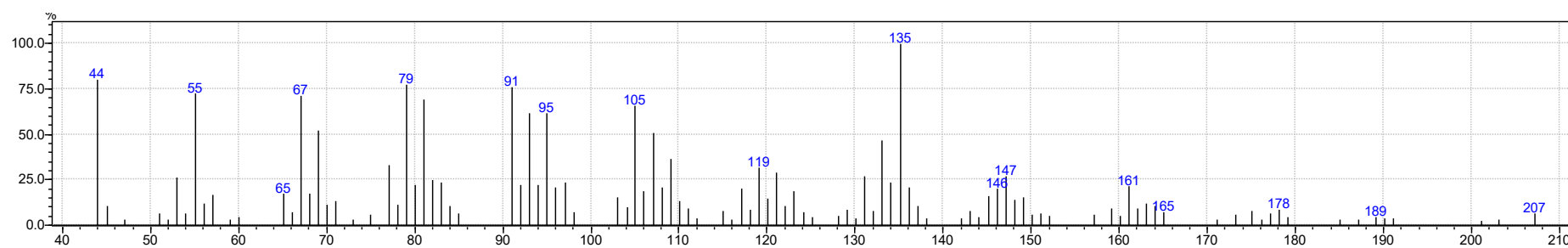
ALDEÍDO 6b: ^{13}C 

ALDEÍDO 6b: DEPT



ESPECTROS DE MASSAS

ALDEÍDO 6b

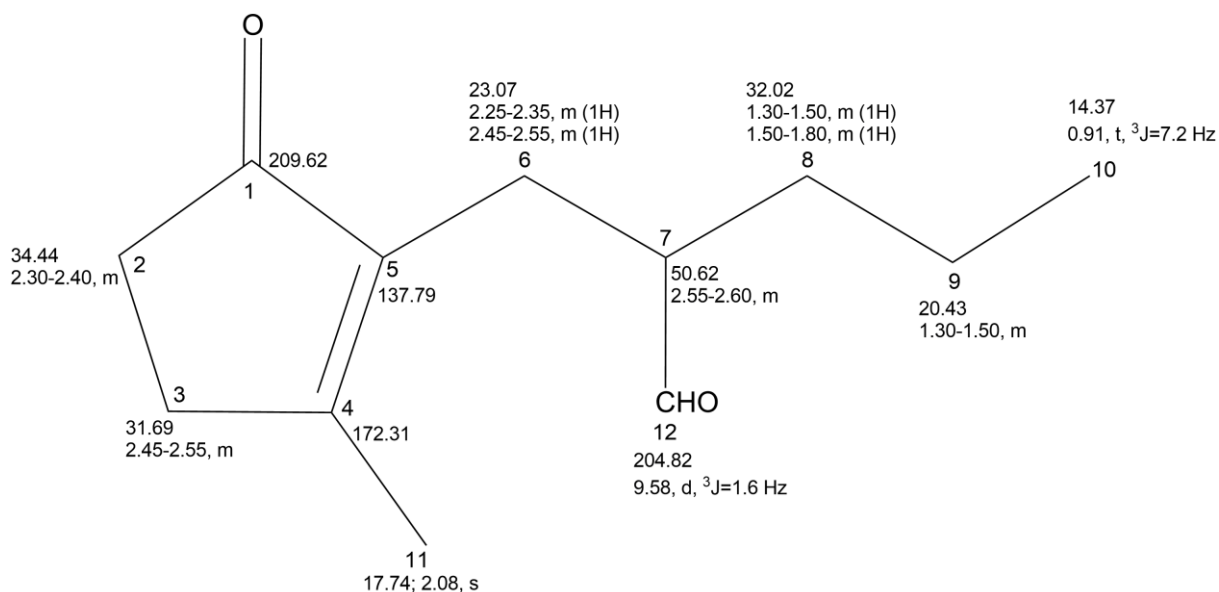


Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 161 (25), 147 (27), 135 (100), 133 (48), 131 (27), 121 (28), 119 (33), 109 (35), 107 (52), 105 (68), 97 (25), 95 (62), 93 (63), 91 (76), 83 (25), 82 (26), 81 (68), 79 (77), 77 (35), 69 (54), 67 (72).

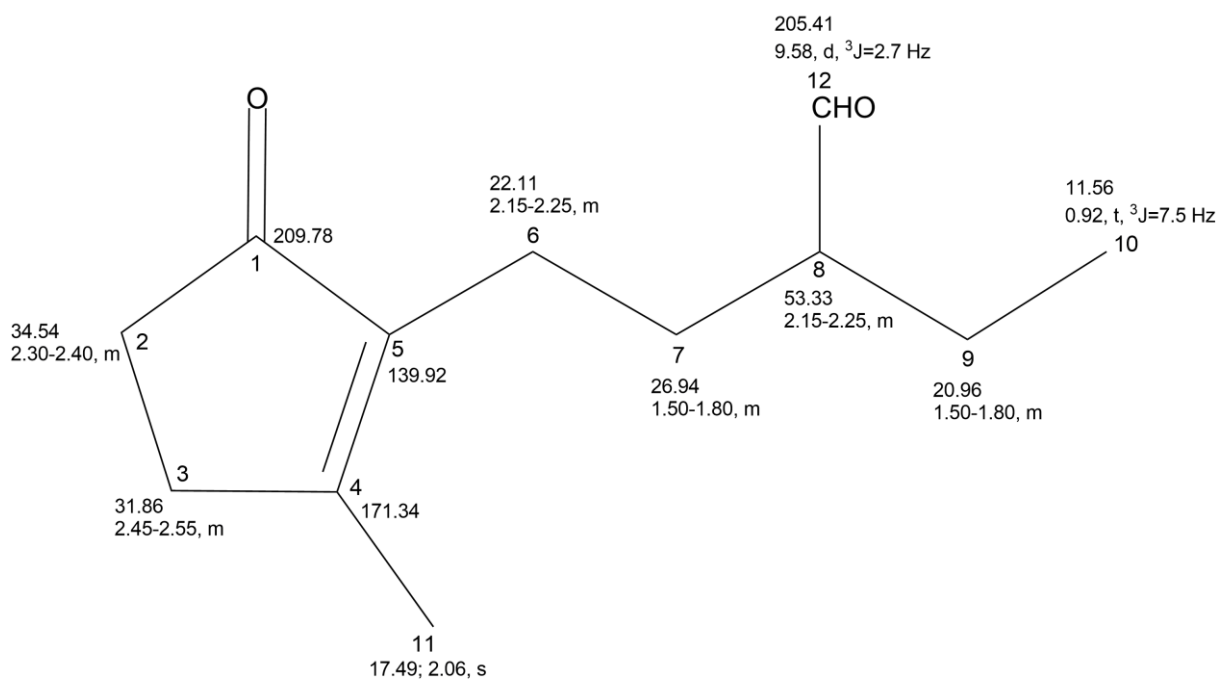
APÊNDICE F – HIDROFORMILAÇÃO DA *CIS*-JASMONA: CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

ATRIBUIÇÕES DE RMN DOS EXPERIMENTOS DE ^1H E ^{13}C

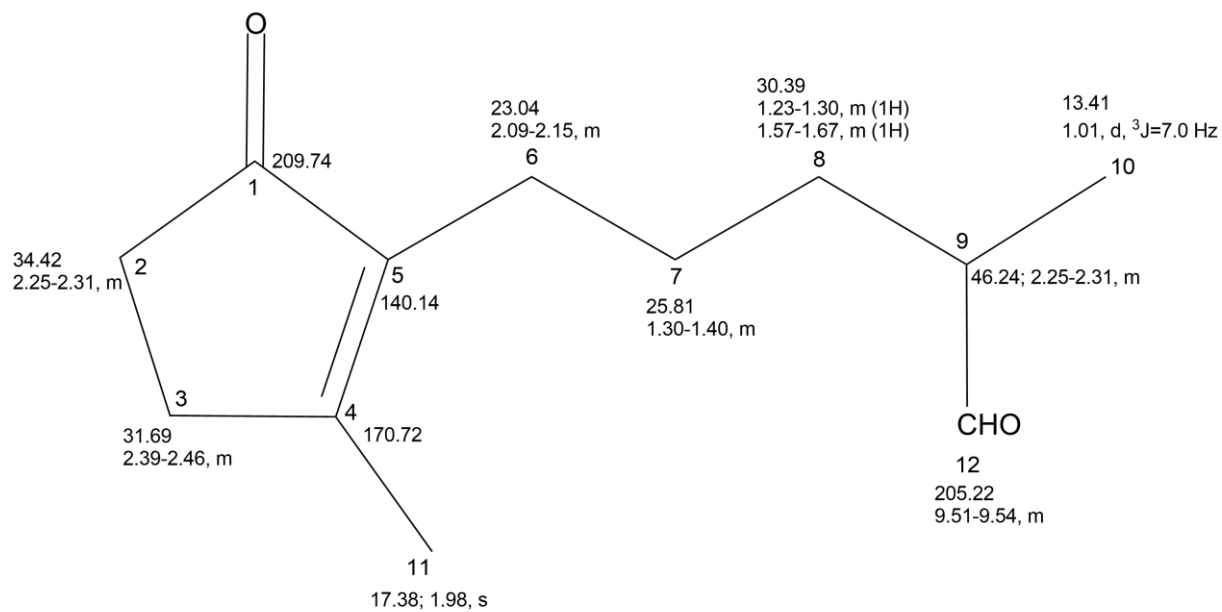
ALDEÍDO 7a



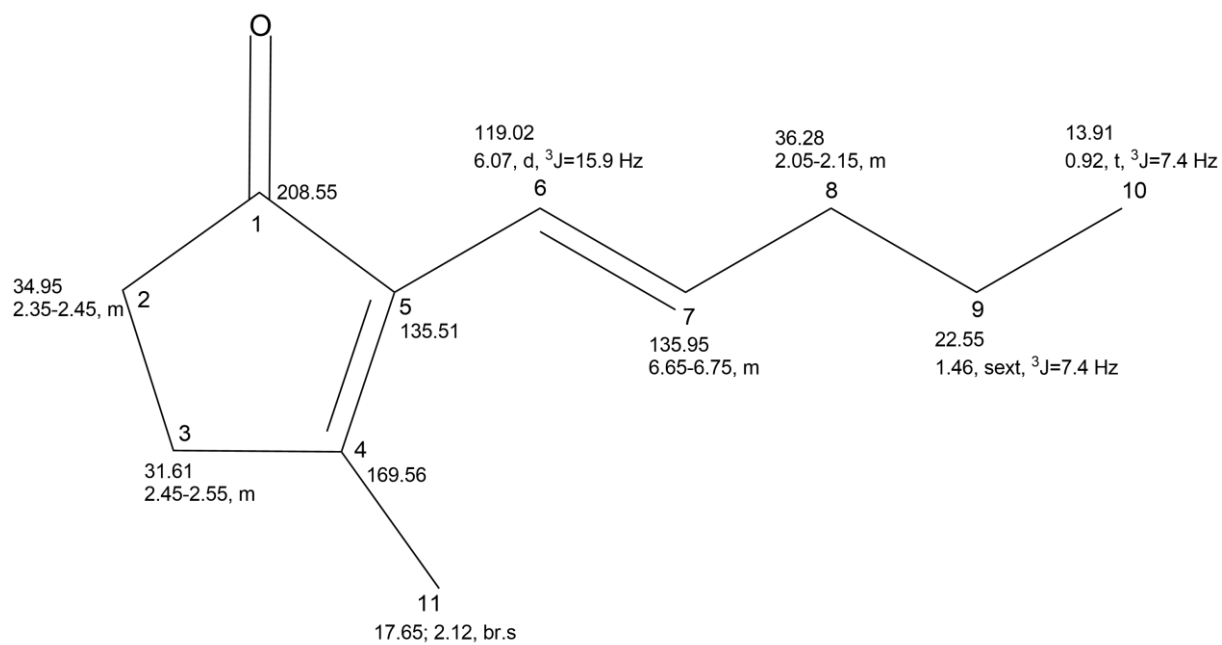
ALDEÍDO 7b



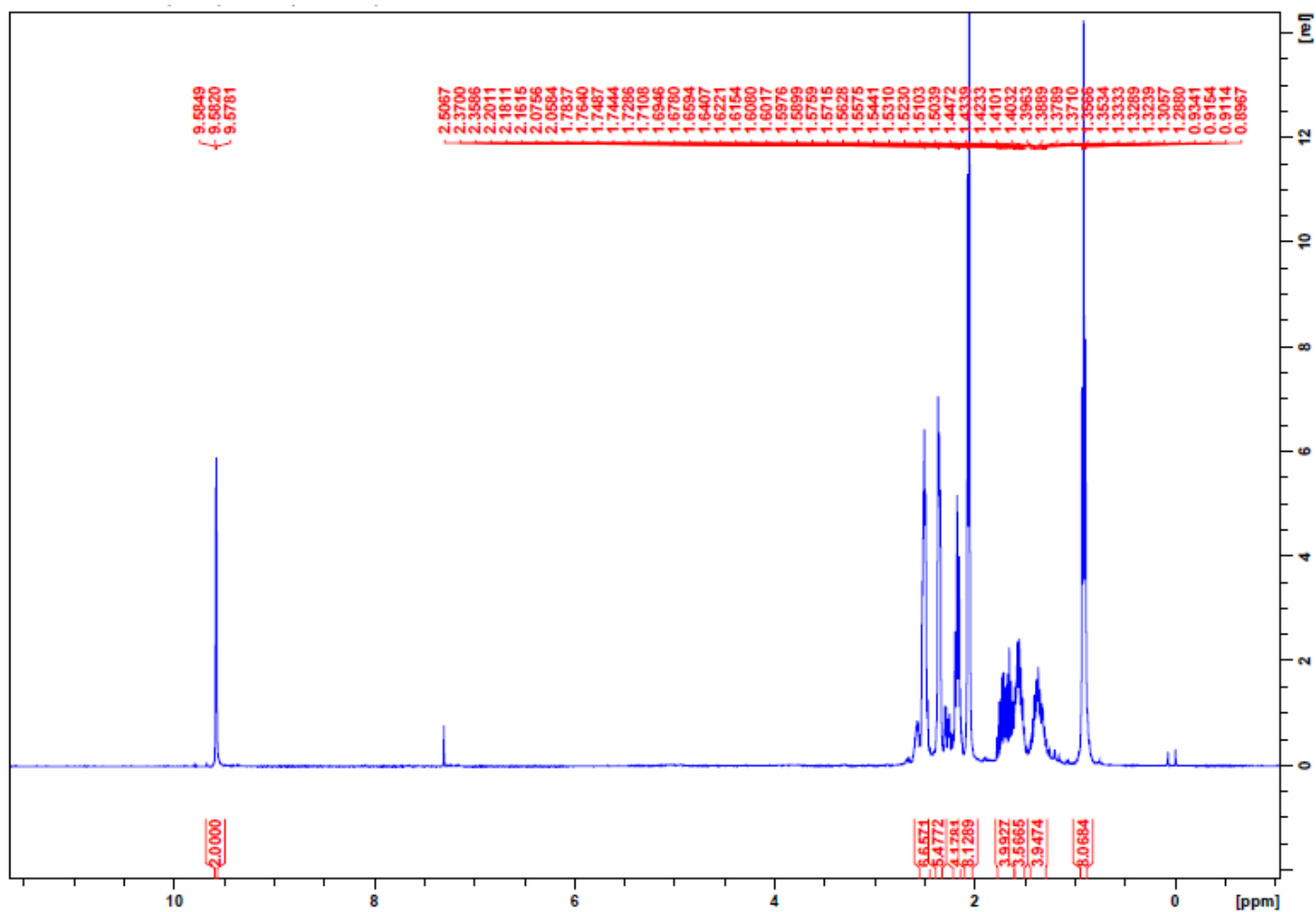
ALDEÍDO 7c

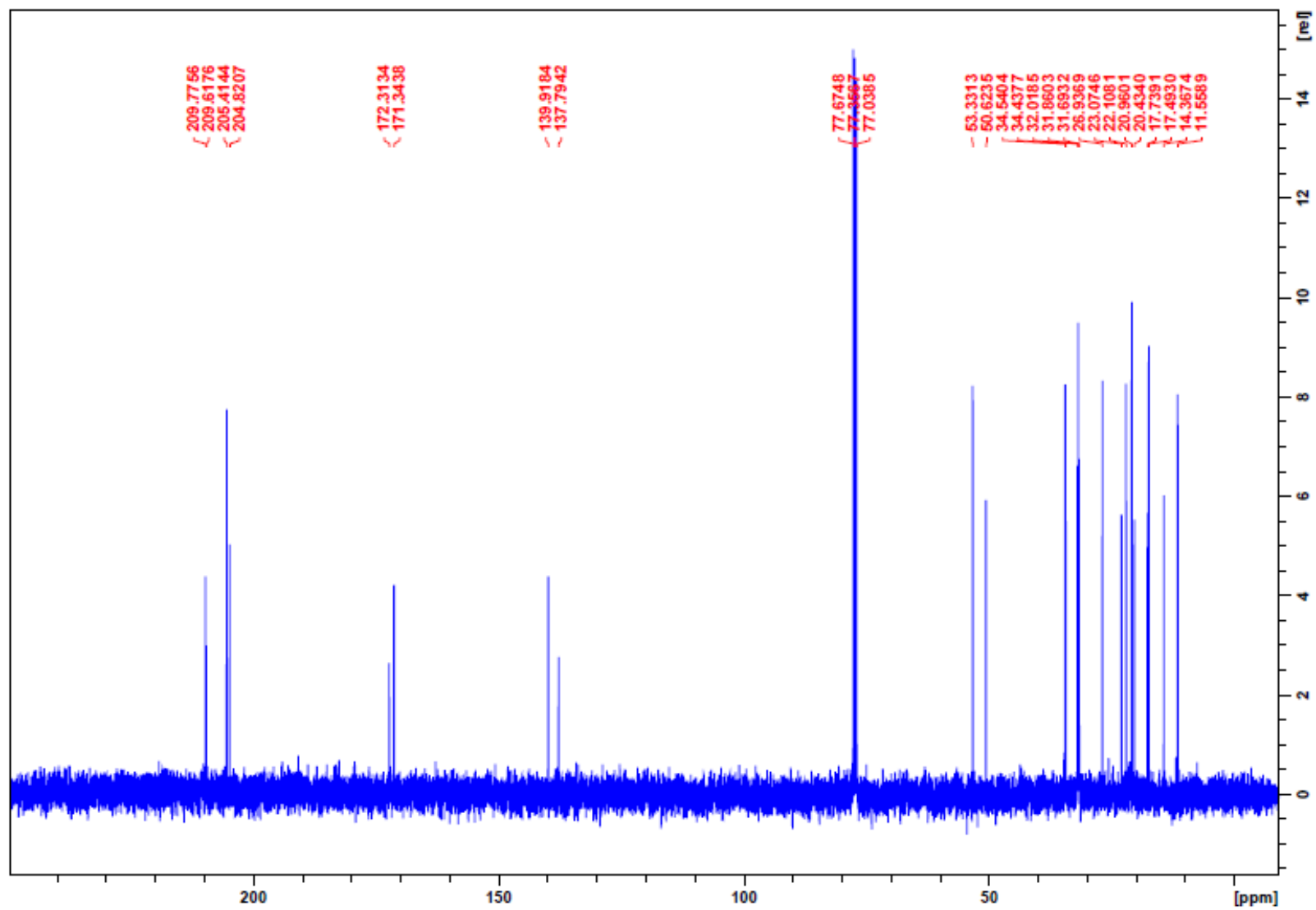


ISÔMERO 7'

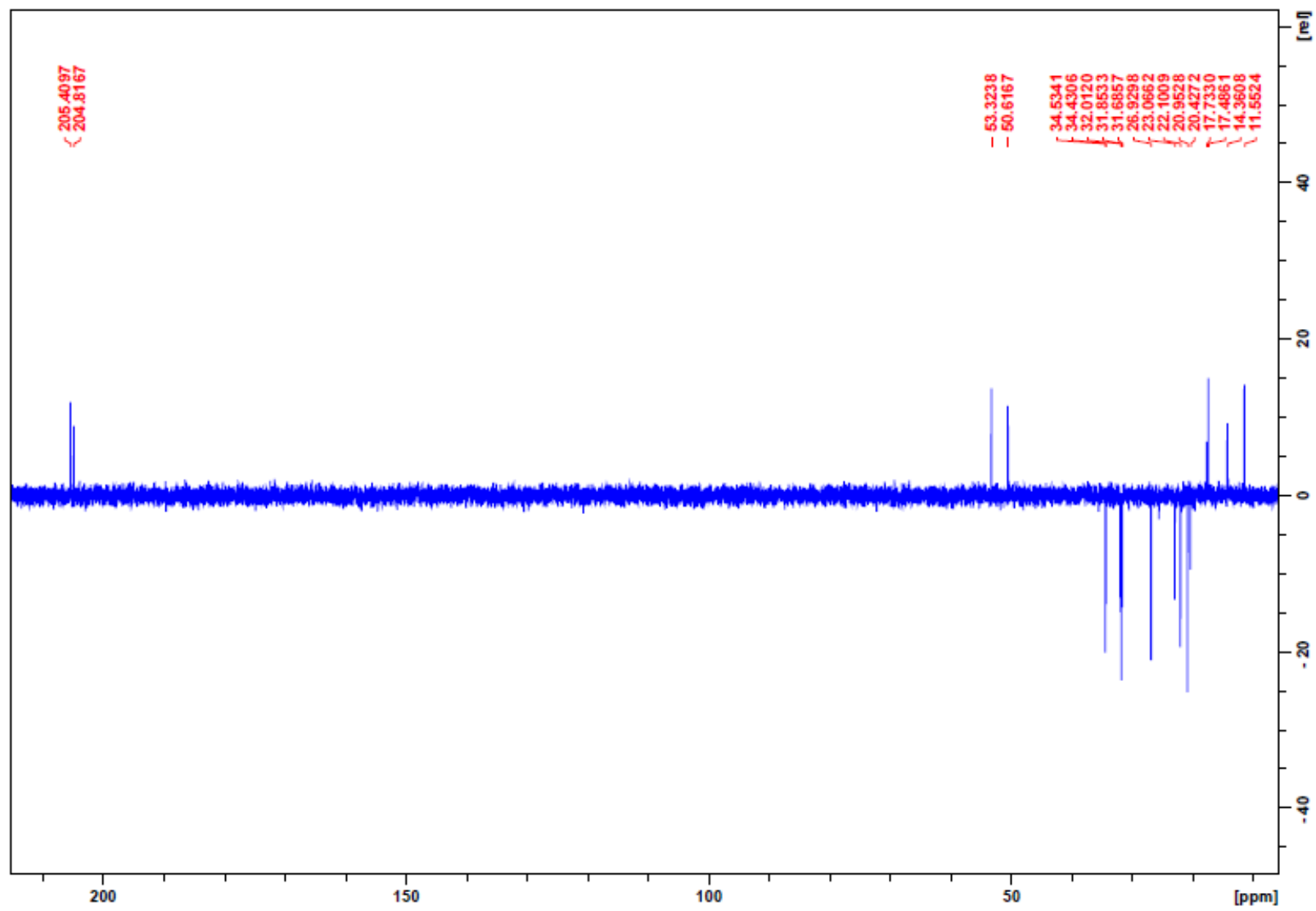


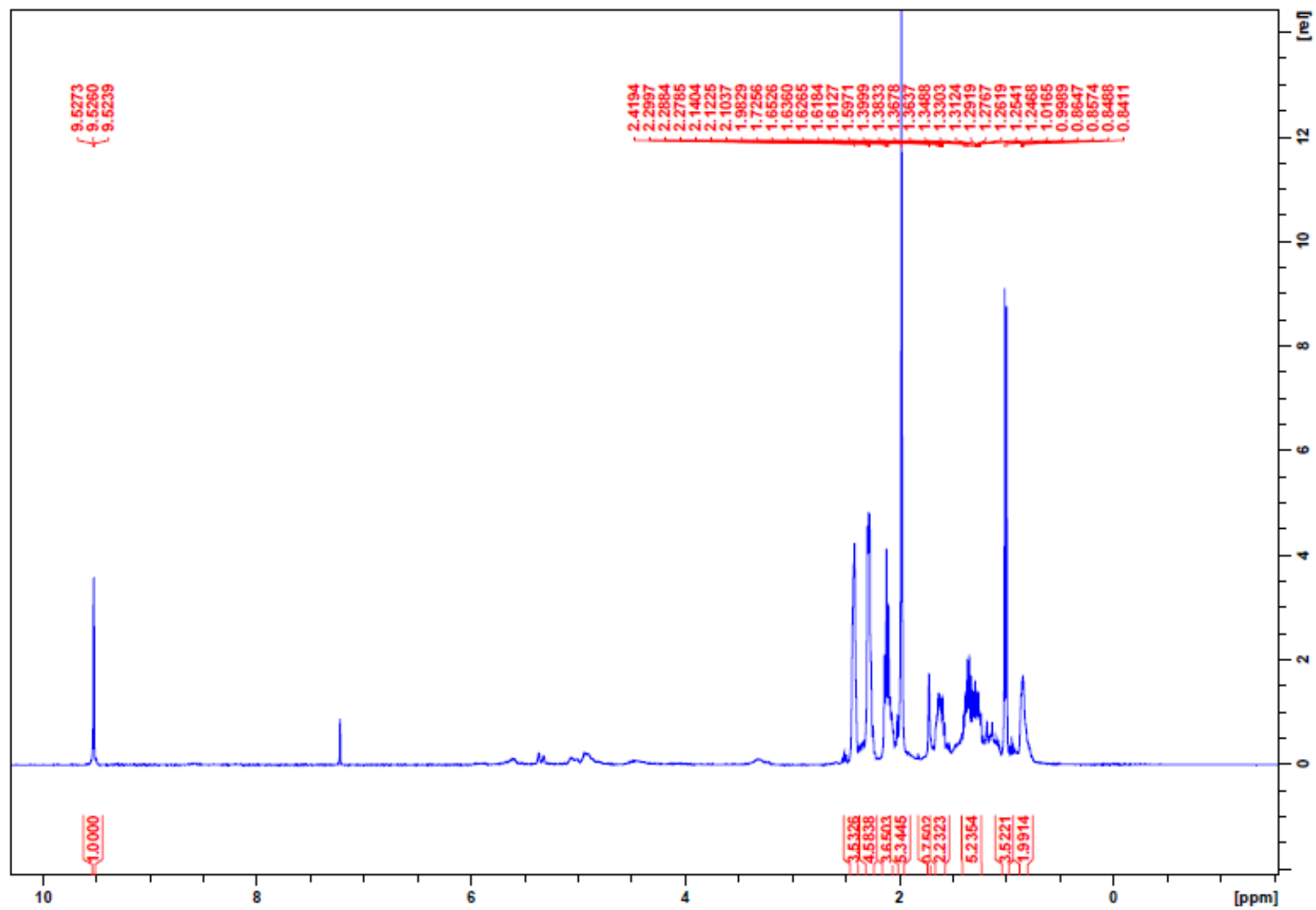
ESPECTROS DE RMN

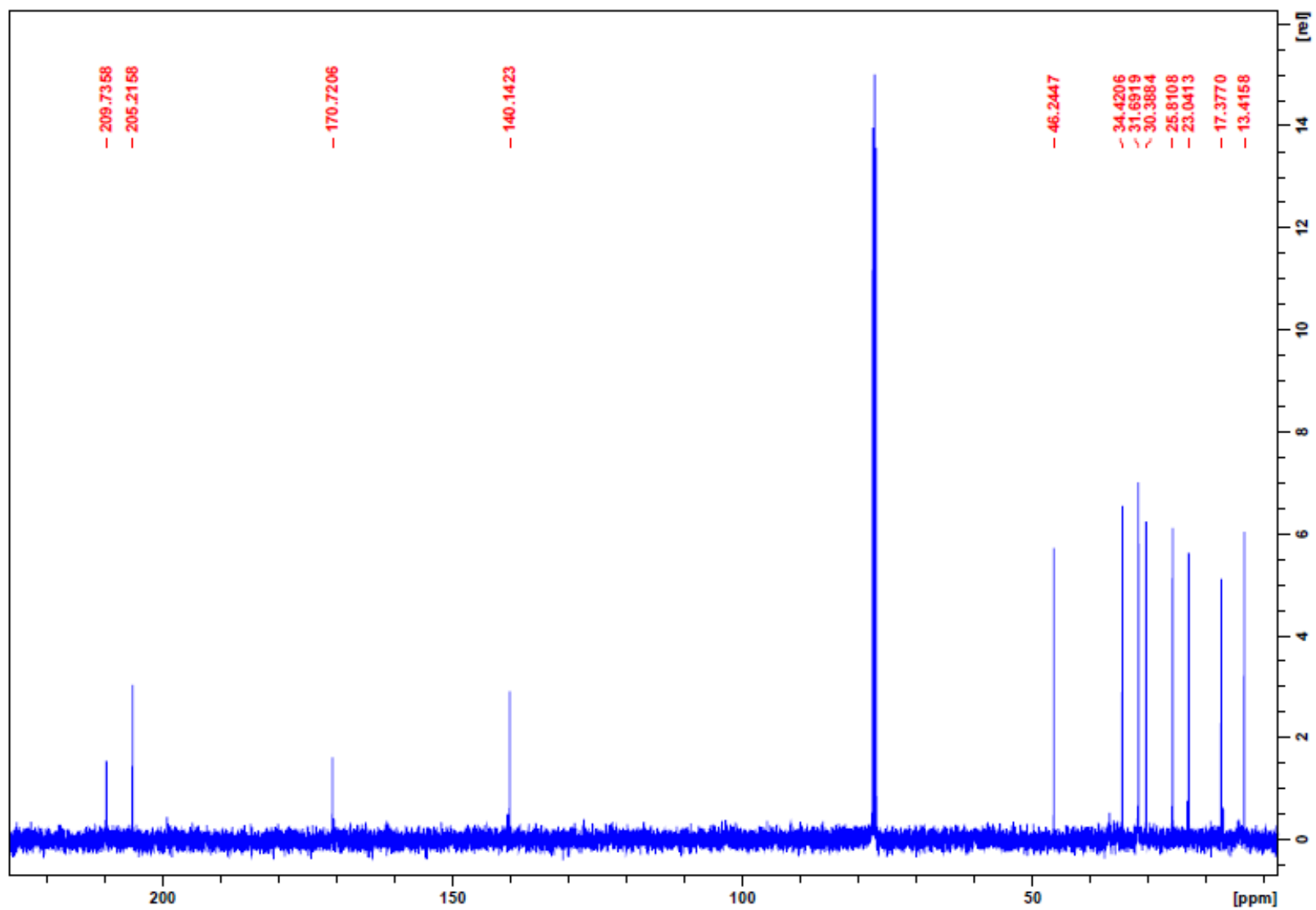
MISTURA DE ALDEÍDOS (7a + 7b): ^1H 

MISTURA DE ALDEÍDOS (7a + 7b): ^{13}C 

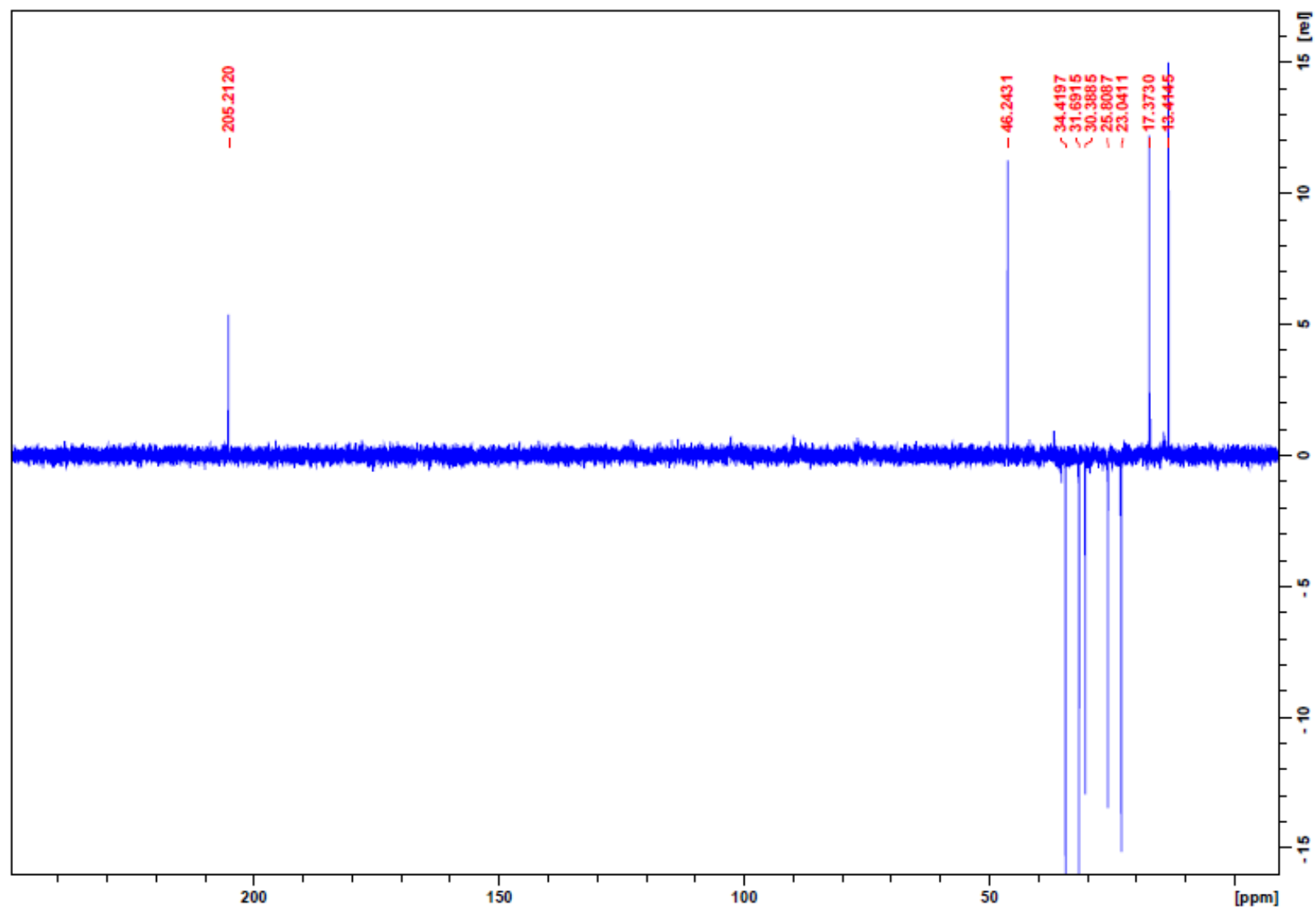
MISTURA DE ALDEÍDOS (7a + 7b): DEPT

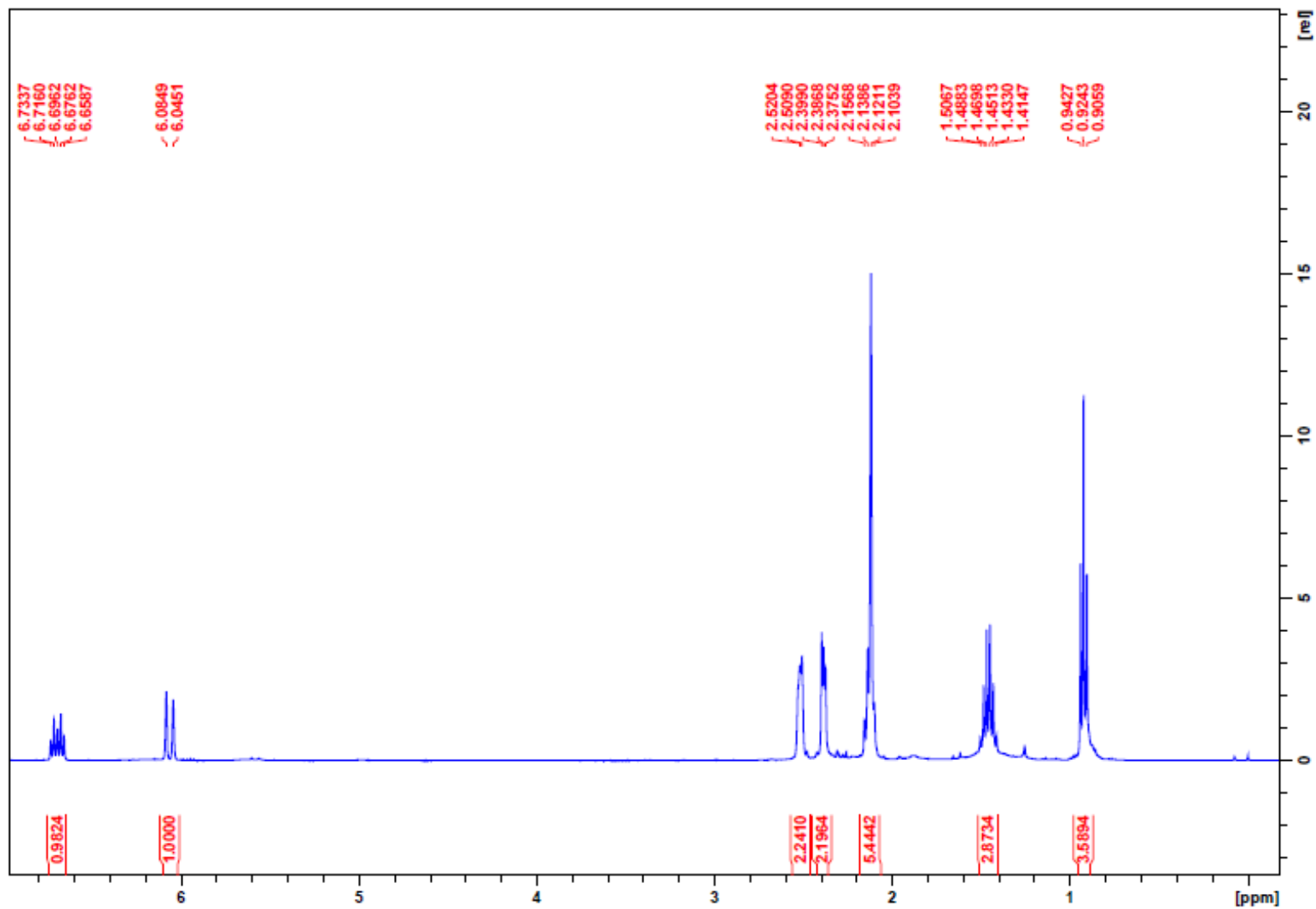


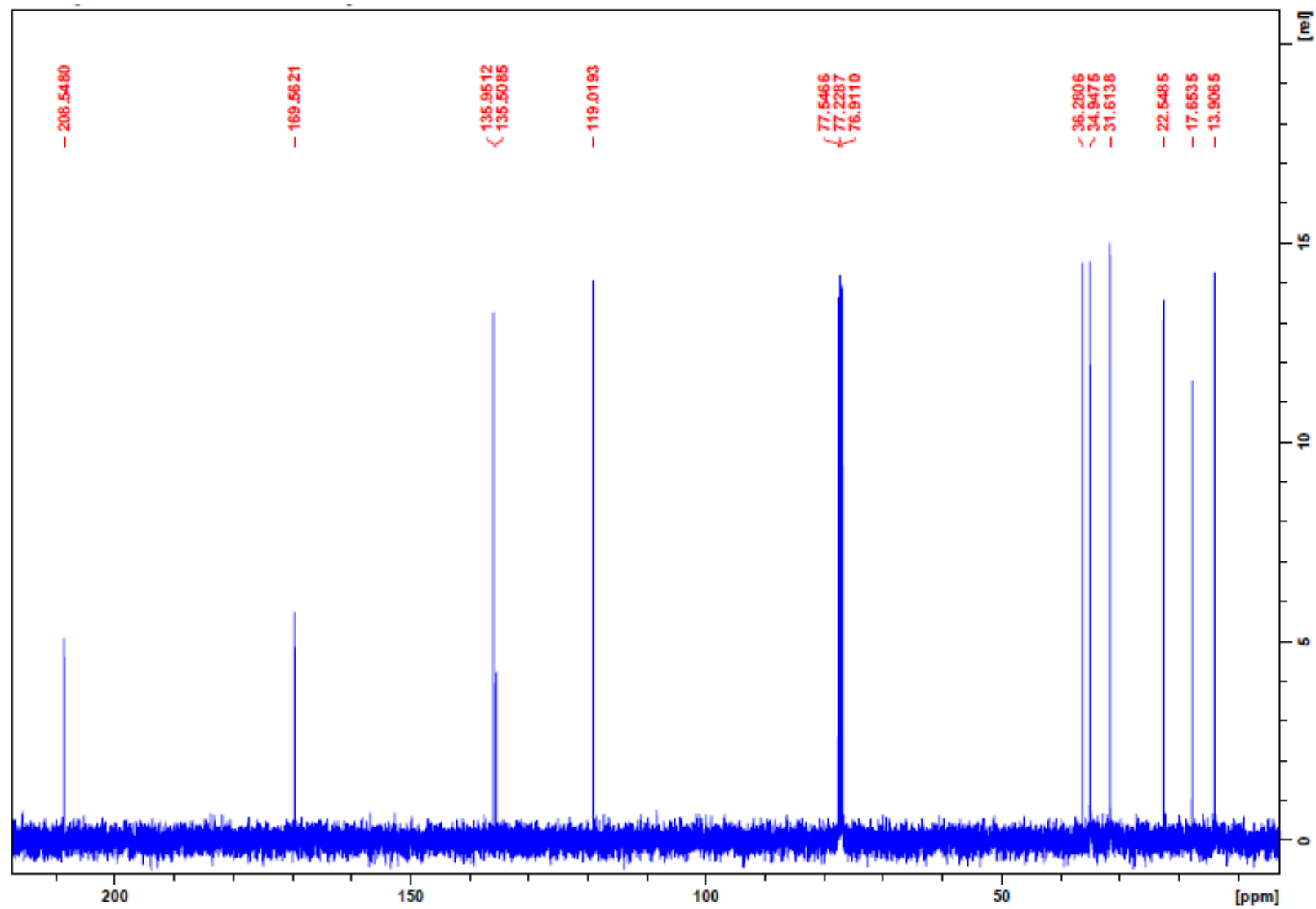
ALDEÍDO 7c: ^1H 

ALDEÍDO 7c: ^{13}C 

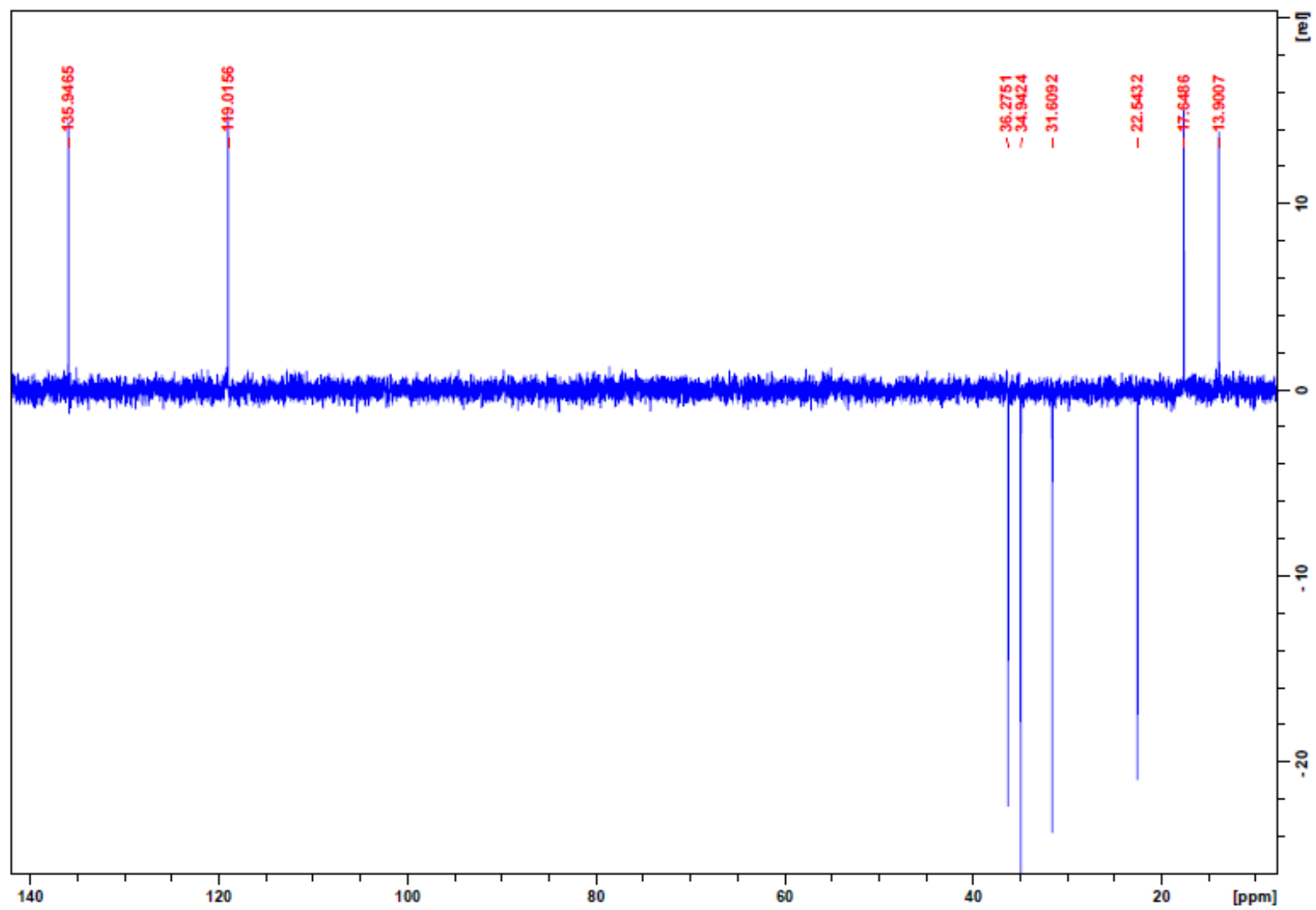
ALDEÍDO 7c: DEPT



ISÔMERO 7': ^1H 

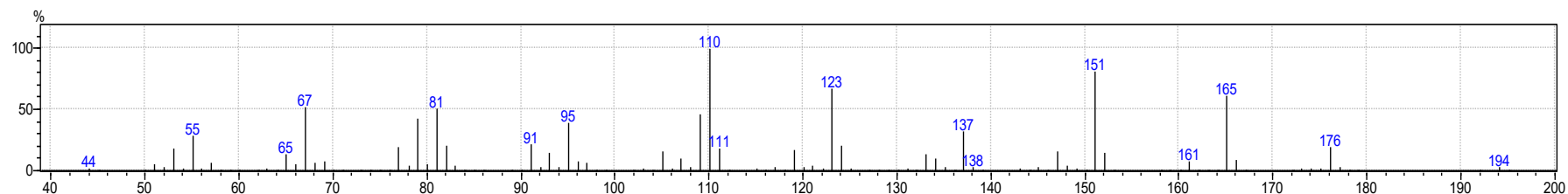
ISÔMERO 7': ^{13}C 

ISÔMERO 7': DEPT



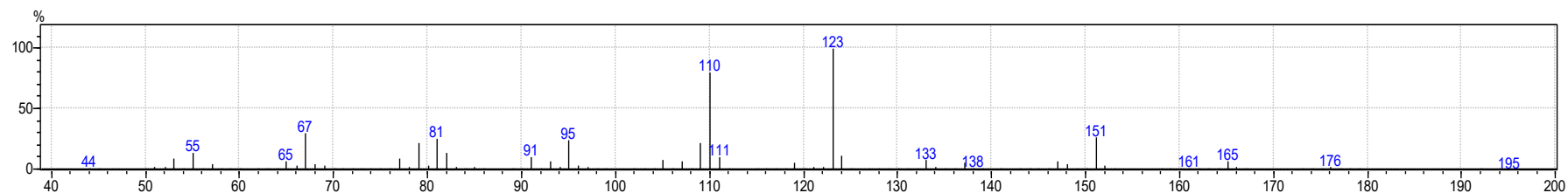
ESPECTROS DE MASSAS

ALDEÍDO 7a

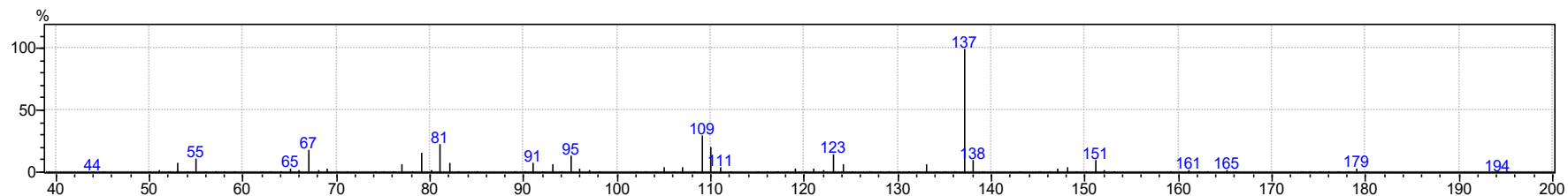


Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 194 (5) [M⁺], 176 (20), 165 (62), 161 (8), 152 (15), 151 (82), 147 (17), 137 (33), 134 (10), 133 (14), 124 (21), 123 (67), 119 (18), 111 (18), 110 (100), 109 (47), 107 (11), 105 (16), 95 (39), 93 (15), 91 (22), 81 (51), 79 (43), 77 (20), 67 (52), 65 (14), 55 (29), 53 (19).

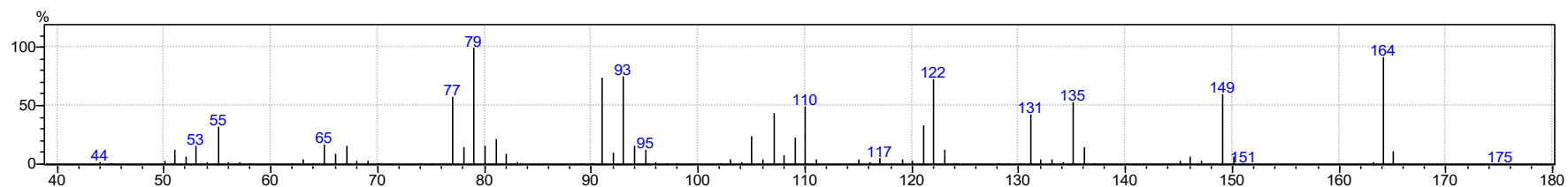
ALDEÍDO 7b



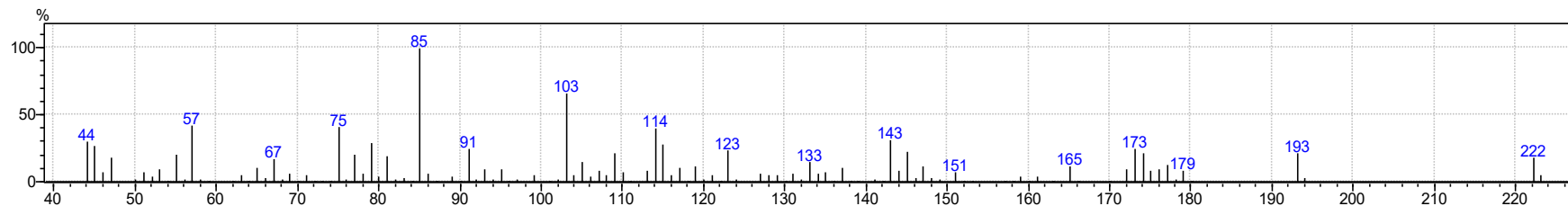
Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 194 (1) [M⁺], 176 (3), 165 (8), 151 (27), 147 (8), 137 (6), 134 (2), 133 (8), 124 (12), 123 (100), 119 (6), 111 (10), 110 (80), 109 (22), 107 (7), 105 (8), 95 (25), 93 (7), 91 (10), 82 (14), 81 (25), 79 (22), 77 (9), 67 (30), 65 (7), 55 (14), 53 (10).

ALDEÍDO 7c

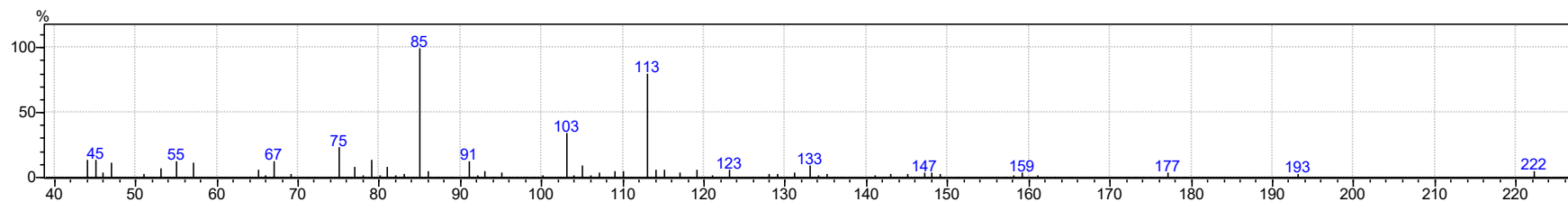
Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 194 (1) [M⁺], 151 (11), 138 (10), 137 (100), 123 (15), 110 (21), 109 (30), 95 (14), 81 (23), 79 (16), 78 (16), 77 (58), 67 (19), 65 (17), 55 (11), 53 (8).

ISÔMERO 7'

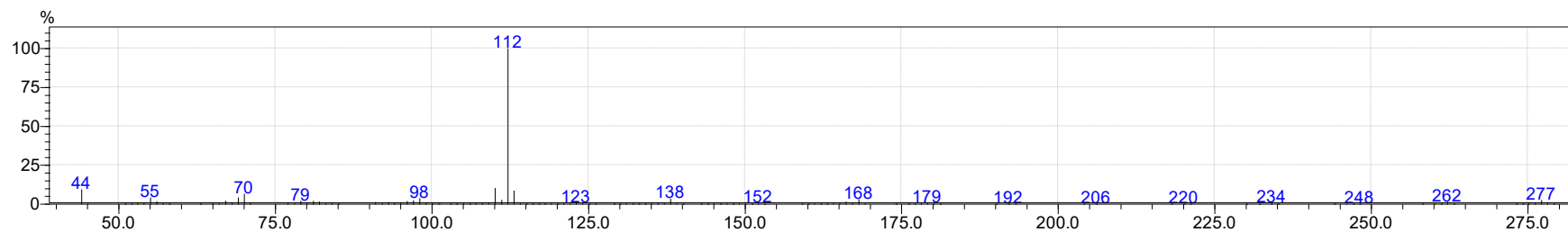
Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 164 (100) [M⁺], 149 (61), 136 (16), 135 (54), 131 (43), 123 (12), 122 (73), 121 (34), 110 (50), 109 (24), 107 (44), 105 (25), 95 (13), 93 (76), 92 (11), 91 (75), 81 (22), 80 (16), 79 (100), 78 (16), 77 (58), 67 (16), 65 (17), 55 (32), 53 (16), 51 (13).

ACETAL 8a

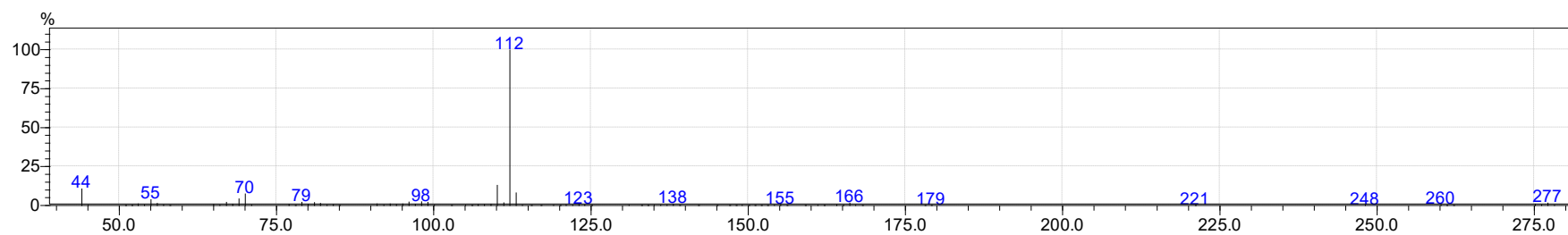
Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 222 (18) [$M^+ - C_2H_5OH$], 193 (22), 179 (9), 177 (13), 174 (22), 173 (25), 172 (10), 165 (12), 151 (8), 147 (12), 145 (23), 144 (8), 143 (32), 137 (10), 133 (15), 123 (24), 115 (29), 114 (40), 113 (9), 109 (22), 105 (16), 103 (66), 95 (10), 93 (10), 91 (26), 85 (100), 81 (20), 79 (29), 77 (21), 75 (42), 67 (18), 57 (43), 55 (21), 47 (19), 46 (8), 45 (27), 44 (30).

ACETAL 8b

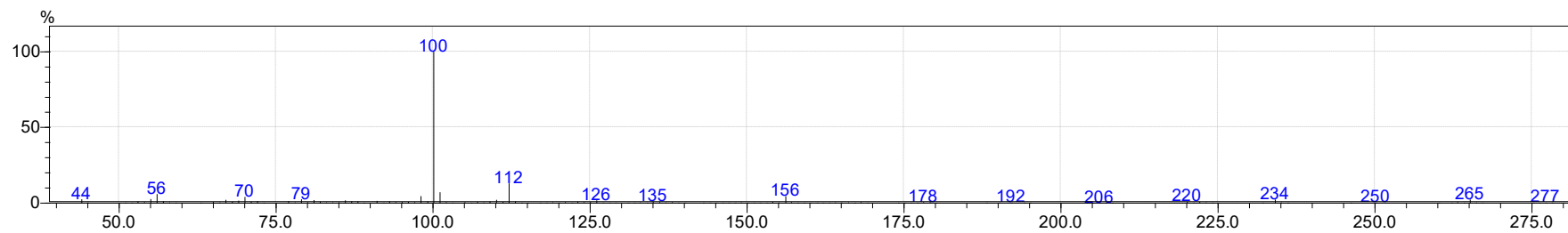
Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 222 (5) [$M^+ - C_2H_5OH$], 193 (3), 177 (5), 133 (10), 115 (7), 114 (7), 113 (80), 109 (6), 105 (10), 103 (35), 91 (13), 85 (100), 81 (10), 79 (14), 77 (9), 75 (23), 67 (13), 57 (12), 55 (13), 47 (12), 45 (15), 44 (14).

AMINA 10a

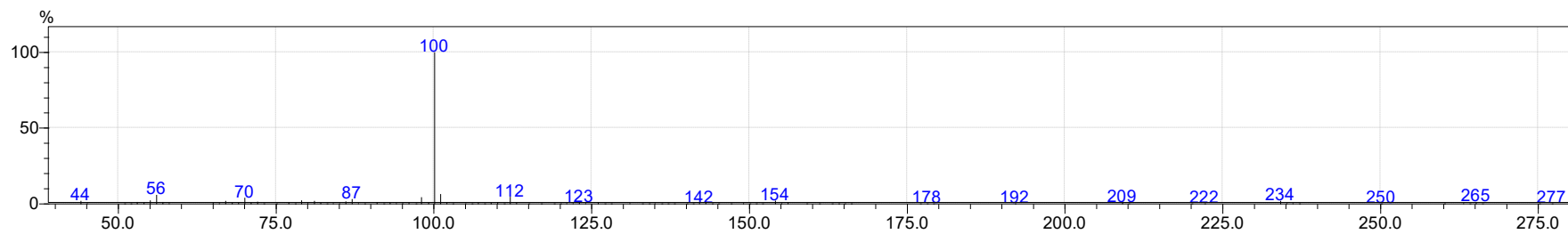
Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 277 (3) [M⁺], 168 (3), 138 (3), 113 (9), 112 (100), 110 (10), 98 (4), 70 (7), 69 (4), 44 (9).

AMINA 10b

Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 277 (2) [M⁺], 113 (8), 112 (100), 110 (13), 98 (3), 70 (8), 69 (4), 55 (4), 44 (11).

AMINA 12a

Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 265 (2) [M⁺], 234 (2), 156 (5), 112 (13), 101 (7), 100 (100), 98 (5), 56 (6), 44 (2).

AMINA 12b

Espectrometria de massas: m/z (intensidade relativa - %): 265 (2), 234 (2), 154 (2), 112 (5), 101 (6), 100 (100), 98 (4), 87 (3), 70 (4), 56 (6), 44 (2).

APÊNDICE G – PUBLICAÇÕES

i. Artigos publicados em periódicos

- Hidroformilação do α -terpineol, terpinen-4-ol, α -ionona e limoneno

Applied Catalysis A, General 591 (2020) 117406



Contents lists available at ScienceDirect

Applied Catalysis A, General

journal homepage: www.elsevier.com/locate/apcata



Hydroformylation of recalcitrating biorenewable compounds containing trisubstituted double bonds



Amanda de Camargo Faria, Mileny P. de Oliveira, Amanda C. Monteiro, Rayssa L.V. Mota, Kelley C.B. Oliveira, Eduardo N. dos Santos*, Elena V. Gusevskaya*

Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil

- Hidroformilação do β -cariofileno (parte do artigo publicado)

Catalysis Today 344 (2020) 24–31



Contents lists available at ScienceDirect

Catalysis Today

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cattod



New scents using eco-friendly solvents: Oxo synthesis of aldehydes from caryophyllane sesquiterpenes



Amanda de Camargo Faria, Kelley C.B. Oliveira, Amanda C. Monteiro, Eduardo N. dos Santos, Elena V. Gusevskaya*

Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil

ii. Artigos publicados em periódicos – Trabalhos em colaboração

Applied Catalysis A, General 584 (2019) 117171



Contents lists available at ScienceDirect

Applied Catalysis A, General

journal homepage: www.elsevier.com/locate/apcata



New scents from bio-renewable *cis*-jasnone by aerobic palladium catalyzed oxidations



Maíra dos Santos Costa, Amanda de Camargo Faria, Elena V. Gusevskaya*

Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil

Applied Catalysis A, General 625 (2021) 118349



Contents lists available at ScienceDirect

Applied Catalysis A, General

journal homepage: www.elsevier.com/locate/apcata



A further step to sustainable palladium catalyzed oxidation: Allylic oxidation of alkenes in green solvents



Maíra dos Santos Costa, Amanda de Camargo Faria, Rayssa L.V. Mota, Elena V. Gusevskaya*

Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brazil

iii. Trabalho completo publicado em anais de Congresso

- DE OLIVEIRA, MILENY P.; DE CAMARGO FARIA, AMANDA; OLIVEIRA, KELLEY C.B.; DOS SANTOS, EDUARDO N.; GUSEVSKAYA, ELENA V. Hidroformilação da dupla endocíclica trissubstituída dos álcoois monoterpênicos α -terpineol e 4-terpineol. 19º Congresso Brasileiro de Catálise, 2017, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.