

UF **m** G



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Instituto de Ciências Exatas - Departamento de Química**  
**Programa de Pós-graduação em Química**

Fábio Godoy Delolo

**Processos sustentáveis de hidroformilação: solventes verdes, tecnologias *one-pot* e catalisadores de cobalto**

Belo Horizonte

2022



Fábio Godoy Delolo

**Processos sustentáveis de hidroformilação: solventes verdes, tecnologias *one-pot* e catalisadores de cobalto**

**Versão final**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências - Química.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Elena Vitalievna Goussevskaia

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Nicolau dos Santos

Belo Horizonte

2022



## Ficha Catalográfica

D361p Delolo, Fábio Godoy  
2022 Processos sustentáveis de hidroformilação  
T [manuscrito] : solventes verdes, tecnologias one-pot e  
catalisadores de cobalto / Fábio Godoy Delolo. 2022.  
205 f.: il., gráfs., tabs.

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

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

1. Química Inorgânica - Teses. 2. Química ambiental  
- Teses. 3. Solventes - Teses. 4. Catalisadores de  
cobalto - Teses. 5. Terpenos - Teses. 6. Fosfina -  
Teses. 7. Catalisadores de metais de transição -  
Teses. 8. Recursos naturais renováveis - Teses. 9.  
Olefinas - Teses. 10. Hidrogenação - Teses. 11.  
Química fina - Teses. I. Goussevskaia, Elena  
Vitalievna, Orientadora. II. Santos, Eduardo Nicolau  
dos, Coorientador. III. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**"Processos Sustentáveis de Hidroformilação: Solventes Verdes, Tecnologias one-pot e Catalisadores de Cobalto"**

**Fábio Godoy Delolo**

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Elena Vitalievna Goussevskaia - Orientadora  
UFMG

Prof. Eduardo Nicolau dos Santos - Coorientador  
UFMG

Prof. Liane Márcia Rossi  
USP

Prof. Roberto Rinaldi Sobrinho  
Imperial College London

Prof. Eduardo Eliezer Alberto  
UFMG

Prof. Guilherme Ferreira de Lima  
UFMG

Belo Horizonte, 18 de fevereiro de 2022.





Documento assinado eletronicamente por **Roberto Rinaldi Sobrinho, Usuário Externo**, em 18/02/2022, às 18:13, 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 **Guilherme Ferreira de Lima, Subchefe de departamento**, em 18/02/2022, 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 18/02/2022, 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 **Liane Marcia Rossi, Usuário Externo**, em 18/02/2022, 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 **Elena Vitalievna Goussevskaia, Professora do Magistério Superior**, em 18/02/2022, 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 **Eduardo Eliezer Alberto, Professor do Magistério Superior**, em 18/02/2022, às 18:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1249789** e o código CRC **CF910570**.

UF *m* G



Dedico este trabalho a Aparecida, Ignácio e  
Thereza



## AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial à minha mãe Aparecida, ao meu pai Ignácio e aos meus irmãos André e Bruno pelo amor, apoio e suporte durante minha jornada;

À minha companheira Thereza, pelo carinho e amor que compartilhamos. À Maria Inês, ao Frederico Thadeu e Lucas por me acolherem aqui em Belo Horizonte;

Aos meus orientadores Profa. Elena V. Goussevskaia e Prof. Eduardo N. dos Santos pela convivência, exemplo e excelência durante toda a minha formação na pós-graduação;

Ao Prof. Matthias Beller e ao Dr. Helfried Neumann pela coorientação e pela oportunidade ímpar que contribuiu para minha formação. À Sandra Leiminger por todo suporte técnico durante o tempo que estive no LIKAT;

Aos membros do Laboratório de Catálise da UFMG (GCat): Maíra dos S. Costa, Rafael A. Martins, Dra. Rafaela F. Cotta, Dr. Leonildo A. Ferreira, Ricardo G. Penido, Lucas H. R. Passos, Dr. Amanda de C. Faria, Gabriel M. Vieira, Dra. Alexandra G. dos Santos, Dra. Kelley C. B. de Oliveira, Amanda C. Monteiro. Em especial aos que tive a oportunidade de trabalhar diretamente: Dr. Jesus A. A. Villarreal, Gabriel Martins Vieira, Barbara A. F. S. Martins, Dr. Artur V. Granato, Adelson de O. Dias, Mileny P. de Oliveira, Camilla S. Bolsoni e Leandro D. de Almeida.

Aos amigos e às amigas da Rostock/Alemanha (LIKAT): Diego Huerta, Dr. Abel Salazar, Constanza Terazzi, Nayereh Mohebbati, Everaldo F. Krake, Dra. Ricarda Dühren, Dra. Elisabeth Oberem, Dr. Maximilian Marx, Dr. Patrick Piehl, Sara Kopf, Dr. Alexander Léval, Gordon Neitzel, Dr. Joakim Jakobsen, Dr. Elisabetta Alberico, Dr. Fei Ye, Dr. Yao Ge, Dr. Rui Sang, Dr. Shaoke Zhang, Vishwas G. Chandrashekar. Em especial aos que tive a oportunidade de trabalhar diretamente: Dr. Ji Yang, Johannes Fessler, Dr. Christoph Kubis, Dra. Kathrin Junge;

Aos meus amigos de longa data da minha cidade natal Araras/São Paulo: Adriano Amador, Caio Pereira, Caio Daltro, Diego Di Bermudez, Eduardo Delmonde, Roberto Buzo e Tiago Sampaio;

Às minhas amigas e aos meus amigos do tempo de graduação (UFSCar): Dr. Lucas dos S. Mello e Gabriela T. M. Xavier;

Agradecimento especial à Dra. Claudia Rodrigues por abrir as portas da catálise. Pelo exemplo de pessoa e profissional que guiam minha rotina dentro e fora do laboratório.

À secretaria e colegiado do programa de Pós-Graduação em Química. Ao “Laboratório de Ressonância Magnética de Alta Resolução Nuclear (LAREMAR)”. Aos

UF *m* G



professores e funcionários do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) por proporcionar meu desenvolvimento e formação pessoal, acadêmica e profissional. Viva a Universidade pública e de qualidade!

Ao CNPq pela bolsa de doutorado concedida. À CAPES pela bolsa de doutorado sanduíche no âmbito do programa PrInt (88887.364603/2019-00);

A todos e todas que contribuíram diretamente e indiretamente durante todo o meu percurso.



*When they turn the pages of history*

*When these days have passed long ago*

*Will they read of us with sadness*

*For the seeds that we let grow?*

*We turned our gaze*

*From the castles in the distance*

*Eyes cast down*

*On the path of least resistance*

*[...]*

*Cities full of hatred, fear and lies*

*Withered hearts and cruel, tormented eyes*

*Scheming demons dressed in kingly guise*

*Beating down the multitude and*

*Scoffing at the wise*

*Can't we raise our eyes and make a start?*

*Can't we find the minds to lead us*

*Closer to the heart?*

**A Farewell To the Kings**

**Rush**

---



## RESUMO

Diante do atual cenário é evidente a necessidade de revisar as atividades antropológicas relacionadas aos meios de produção que vigoram em nossa sociedade. A reação de hidroformilação é o processo mais importante para produção de aldeídos. Seus produtos e derivados estão presentes no dia a dia da sociedade e dificilmente deixaram de serem utilizados. Dessa forma, com as necessidades ambientais eminentes é evidente a necessidade de desenvolver e/ou aprimorar os processos industriais relacionados a essa transformação. Buscando o desenvolvimento de processos sustentáveis, foram avaliados solventes empregados na reação de hidroformilação. O solvente representa a maior parte da massa envolvida em um processo químico e, portanto, assume papel fundamental para a sustentabilidade do processo. Dentre os solventes avaliados, o anisol obteve destaque e foi aplicado na hidroformilação de diversos tipos de olefinas incluindo terpenos. Os resultados sugerem que o anisol é um solvente interessante para a reação de hidroformilação alinhando eficiência catalítica com sustentabilidade. Em seguida, foi desenvolvido um processo *one-pot* de funcionalização de olefinas realizando as transformações em sítios reacionais distintos da molécula do substrato simultaneamente no mesmo reator. O processo desenvolvido é inédito e baseado nas reações de hidroformilação e O-acilação e permite a síntese de moléculas com propriedades organolépticas e/ou intermediários na indústria de química fina. Esse processo foi avaliado em uma gama de substratos, os quais contém na mesma estrutura combinações do grupo OH (fenol, álcool primário, secundário e terciário) e ligação dupla C-C (mono, 1,1-dissubstituída, 1,2-dissubstituída, trissubstituída), tanto alifática como endocíclica. Em todos os casos o anisol pode ser utilizado como solvente para melhorar a sustentabilidade do processo. A realização desse processo permite a valorização da matéria-prima biorrenovável de forma sustentável com o intuito de diminuir e/ou eliminar a atividade alergênica de determinadas matérias primas impulsionando o respectivo setor industrial. Em seguida, foram estudadas reações de hidroformilação catalisadas por complexos de cobalto. O emprego de óxidos de fosfinas como promotores (em especial, o óxido de trifenilfosfina, uma substância simples e de baixo custo) permite realizar a hidroformilação de olefinas em condições brandas na presença de catalisador de cobalto.

**Palavras-chave:** Carbonilação. Processo oxo. Solventes verdes. Terpenos. Óxido de fosfinas.



## ABSTRACT

Considering the current scenario, the need to review anthropological activities related to the production technologies in our society is evident. The hydroformylation reaction is the most important process to obtain aldehydes. Their products and their derivatives are present in daily life society and will be present for a long time. Seeking the development of sustainable processes, various solvents were evaluated in the hydroformylation reaction. The solvent represents most of the mass involved in a chemical process and, therefore, plays a fundamental role in the overall process sustainability. Among the solvents evaluated, anisole showed the best performance and was, therefore, applied in the hydroformylation of several types of olefins, including terpenes. The results have demonstrated that anisole is an interesting solvent for hydroformylation, allowing to match catalytic efficiency with sustainability. Next, we develop a one-pot process for the functionalization of olefins performing the modification of the substrate molecule in different reaction sites simultaneously in the same reactor. The novel process developed in the present work is based on the hydroformylation and O-acylation reactions and allows the synthesis of the molecules with interesting organoleptic properties and/or intermediates for the fine chemical industry. The process was evaluated on a range of substrates, which contain in the same structure the combinations of the OH group (phenol, primary, secondary and tertiary alcohol) and C-C double bond (mono, 1,1-disubstituted, 1,2-disubstituted, trisubstituted), both aliphatic and endocyclic. It was established that in all cases anisole can be used as a solvent to improve the process sustainability. The methodology developed allows for the sustainable valorization of biorenewable raw materials in order to reduce and/or eliminate the allergenic activity of certain raw materials, boosting the respective industrial sector. Next, the hydroformylation reactions catalyzed by cobalt complexes were studied. It has been shown, that the use of phosphine oxides as promoters (in particular, triphenylphosphine oxide, a simple and low-cost substance) allows performing hydroformylation under mild conditions in the presence of a cobalt catalyst.

**Key-words:** Carbonylation. Oxo process. Green solvents. Terpenes. Phosphine oxides.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Contribuição nas emissões de gases do efeito estufa dentro das principais necessidades da humanidade em relação aos países com maior PIB no ano de 2020. ....	23
Figura 2. Comparação do perfil energético na transformação do substrato (S) em produto (P) entre um processo sem o uso de catalisador (preto) e com o emprego de catalisador (vermelho).....	25
Figura 3. Marcos importantes da reação de carbonilação. FONTE: Adaptado da literatura. ....	28
Figura 4. Diferentes estratégias de carbonilação com destaque para os seus respectivos intermediários. FONTE: Adaptado da literatura.....	30
Figura 5. A reação de hidroformilação e os regioisômeros formados.....	31
Figura 6. Produtos provenientes da hidroformilação e seus derivados no contexto do dia a dia (e.g. lar). FONTE: Adaptado da literatura.....	32
Figura 7. Produtos provenientes da hidroformilação e seus derivados no contexto do dia a dia (e.g. carro). FONTE: Adaptado da literatura.....	33
Figura 8. Gerações dos processos industriais de hidroformilação. FONTE: Adaptado da literatura. ....	35
Figura 9. Mecanismo de hidroformilação para sistemas de cobalto sem a presença de ligantes auxiliares. FONTE: Adaptado da literatura.....	37
Figura 10. Formação de álcoois e formatos catalisados por cobalto sob atmosfera de hidroformilação. FONTE: Adaptado da literatura. ....	37
Figura 11. Relação entre reatividade e impedimento estérico de olefinas na reação de hidroformilação.....	39
Figura 12. Dependência da atividade e regioseletividade na hidroformilação do 1-hexeno com $[\text{CoH}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)]$ . ....	40
Figura 13. Fosfinas volumosas usadas como ligantes padrão na hidroformilação catalisada por cobalto.....	40
Figura 14. Mecanismo de hidroformilação do sistema Rh/ $\text{PPh}_3$ mostrando a formação do aldeído linear. As etapas do mecanismo são em equilíbrio, mas para fins didáticos não são mostradas. FONTE: Adaptado da literatura. ....	42
Figura 15. Equilíbrio entre as espécies de ródio presentes nas condições de hidroformilação em sistemas modificados por ligantes auxiliares e relação entre atividade, seletividade e razão P/Rh. FONTE: Adaptado da literatura. ....	43
Figura 16. Ligante TPPTS para realização sistema bifásico, bem como outros ligantes testados para esse propósito.....	44
Figura 17. Histórico de publicações (A) e de patentes (B) relacionadas à hidroformilação entre os anos de 1950 e 2020. (Busca pelo termo	





“hydroformylation” na base de dados <i>Web of Sciences</i> e <i>Patentscope</i> . Acesso em: 15/11/2021.....	46
Figura 18. Metais empregados como catalisadores em reações de carbonilação e reatividade relativa.....	46
Figura 19. Interação entre os orbitais de fronteira do ligante com o metal e <i>vice versa</i> : interação $\sigma$ e $\pi$ entre $PR_3$ e Rh.....	48
Figura 20. Influência dos efeitos eletrônicos de um ligante fosforado na retrodoação M-CO.....	49
Figura 21. Parâmetro de Tolman de ângulo de cone ( $\theta$ ) e Ângulo de quelatação ( $\beta$ ) de ligantes bidentados.....	49
Figura 22. Exemplo de fosfina ( $PPh_3$ ), fosfito [ $P(O-2,4\text{-}^tBu-C_6H_3)_3$ ] e fosfina bidentada Xantphos.....	51
Figura 23. Mecanismo simplificado da formação de acetais proveniente do aldeído linear quando empregado etanol como solvente em temperaturas superiores a 80 °C.....	62
Figura 24. Produtos obtidos na hidroformilação dos substratos avaliados.....	66
Figura 25. Curvas cinéticas da hidroformilação dos substratos avaliados em soluções de tolueno e anisol. (A) oct-1-eno (1), (B) hex-1-eno (6), (C) estireno (9) e (D) estragol (12). Condições reacionais: substrato – 0,40 M (8 mmol), $[Rh(COD)(OMe)]_2$ – 0,25 mM (5 $\mu$ mol), ligante - $PPh_3$ (P/Rh = 10), fase gasosa - 40 atm (CO/H <sub>2</sub> = 1/1), 80 °C, solvente - 20 mL.....	67
Figura 26. Curvas cinéticas da hidroformilação dos substratos avaliados em soluções de tolueno e anisol. (A) limoneno (15), carveol (17), álcool perílico (19) e acetato de carvila (21). Condições reacionais: substrato – 0,40 M (8 mmol), $[Rh(COD)(OMe)]_2$ – 0,25 mM (5 $\mu$ mol), ligante - $PPh_3$ (P/Rh = 10), fase gasosa - 40 atm (CO/H <sub>2</sub> = 1/1), 80 °C, solvente - 20 mL.....	69
Figura 27. Hidroformilação do $\alpha$ -pineno (23).....	71
Figura 28. Hidroformilação do mirtenol (27) e nopol (31). .....	72
Figura 29. Curvas cinéticas da hidroformilação dos substratos avaliados em soluções de tolueno e anisol. (A) $\alpha$ -pineno (23), (B) mirtenol (27) e (C) nopol (31). Condições reacionais: substrato – 0,40 M (8 mmol), $[Rh(COD)(OMe)]_2$ – 0,25 mM (5 $\mu$ mol), ligante – $P(O-2,4\text{-}^tBu-C_6H_3)_3$ (P/Rh = 10), fase gasosa - 80 atm (CO/H <sub>2</sub> = 1/1), 100 °C, solvente - 20 mL. Exclusivamente para nopol foram utilizados P/Rh = 30 e 120 °C.....	72
Figura 30. Estrutura dos 24 ingredientes com atividade alergênica comprovada.....	78
Figura 31. Perfil reacional do eugenol (34) e isoeugenol (38) no sistema <i>one-pot</i> envolvendo a reação de hidroformilação e O-acilação.....	84
Figura 32. Composição relativa da solução de reação na hidroformilação/O-acilação de eugenol (34). Condições reacionais: eugenol (4 mmol), $[Rh(COD)(OMe)]_2$ (5 $\mu$ mol), 40 atm (CO/H <sub>2</sub> = 1/1), 80 °C, Ac <sub>2</sub> O (20 mmol, 2 mL), tolueno (volume total 20 mL). (A) ligante - $PPh_3$ (P/Rh = 5) (Tabela 4, Exp. 5), (B) ligante - $P(O-2,4\text{-}^tBu-C_6H_3)_3$ (P/Rh = 5) (Tabela 4, Exp. 6), (C) ligante - Xantphos (P/Rh = 5) (Tabela 4, Exp. 7).....	88



Figura 33. Intermediários catalíticos Rh-alkil na hidroformilação de estireno. ....	91
Figura 34. Perfil reacional de (A) 2-alilfenol (44). Condições reacionais: 44 (4 mmol), [Rh(COD)(OMe)] <sub>2</sub> (5 μmol), ligante - PPh <sub>3</sub> (P/Rh = 5), 40 atm (CO/H <sub>2</sub> = 1/1), 100 °C, Ac <sub>2</sub> O (20 mmol, 2 mL), anisol (volume total 20 mL). (B) 2-alil-6-metilfenol (48). Condições reacionais: 48 (4 mmol), [Rh(COD)(OMe)] <sub>2</sub> (5 μmol), ligante - PPh <sub>3</sub> (P/Rh = 5), 40 atm (CO/H <sub>2</sub> = 1/1), 120 °C, Ac <sub>2</sub> O (20 mmol, 2 mL), anisol (volume total 20 mL). ....	92
Figura 35. Estruturas dos compostos com respectivos rendimentos obtidos via processo <i>one-pot</i> envolvendo hidroformilação/O-acilação de 2-propenilfenóis e 1-propenilfenóis. ....	94
Figura 36. Esquema do processo <i>one-pot</i> envolvendo hidroformilação/O-acilação do álcool perfílico (19). ....	96
Figura 37. Esquema do processo <i>one-pot</i> envolvendo hidroformilação/O-acilação do carveol (17). ....	102
Figura 38. Esquema do processo <i>one-pot</i> envolvendo a hidroformilação/O-acilação do mirtenol (27) e nopol (31), bem como suas complicações relacionadas a reação de hidroformilação. ....	104
Figura 39. Esquema do processo <i>one-pot</i> envolvendo hidroformilação/O-acilação do carveol (58). ....	108
Figura 40. Esquema do processo <i>one-pot</i> envolvendo hidroformilação/O-acilação do isoprenol (62). ....	109
Figura 41. Mecanismo de acilação de um álcool catalisado por DMAP. ....	111
Figura 42. Esquema do processo <i>one-pot</i> envolvendo hidroformilação/O-acilação do linalol (66). ....	113
Figura 43. Ordem de reatividade e combinação entre os grupos avaliados no processo <i>one-pot</i> de hidroformilação/O-acilação em sítios distintos. ....	115
Figura 44. Hidroformilação catalisada por cobalto de oct-1-eno em diferentes solventes. Condições reacionais: 1 (10 mmol), Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub> (1 mol%), PPh <sub>3</sub> ou P14 (se houver, 4 mol%), solvente (20 mL), isoctano (500 μL), 40 bar (CO/H <sub>2</sub> - 1:3), 60 °C, 24 h. A) Efeito dos promotores na conversão do substrato. B) Distribuição do produto. Promotor: P14, solvente - tolueno. C) Distribuição do produto. Promotor - P14, solvente - anisol. ....	127
Figura 45. Principais produtos de hidroformilação obtidos. <sup>a</sup> 80 °C. <sup>b</sup> 100 °C. <sup>c</sup> 120 °C. Os dados são apresentados da seguinte forma: Conversão (Seletividade para aldeídos), Regiosseletividade (l: b). ....	134
Figura 46. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> do composto P5. ....	182
Figura 47. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> do composto P5. ....	182
Figura 48. Espectro de RMN de <sup>31</sup> P em CDCl <sub>3</sub> do composto P5. ....	183
Figura 49. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> do composto P6. ....	183
Figura 50. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> do composto P6. ....	184
Figura 51. Espectro de RMN de <sup>31</sup> P em CDCl <sub>3</sub> do composto P6. ....	184



Figura 52. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P7. ....	185
Figura 53. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P7. ....	185
Figura 54. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P7. ....	186
Figura 55. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P8. ....	186
Figura 56. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P8. ....	187
Figura 57. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P8. ....	187
Figura 58. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P9. ....	188
Figura 59. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P9. ....	188
Figura 60. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P9. ....	189
Figura 61. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P10. ....	189
Figura 62. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P10. ....	190
Figura 63. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P10. ....	190
Figura 64. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P11. ....	191
Figura 65. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P11. ....	191
Figura 66. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P11. ....	192
Figura 67. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P12. ....	192
Figura 68. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P12. ....	193
Figura 69. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P12. ....	193
Figura 70. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P13. ....	194
Figura 71. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P13. ....	194
Figura 72. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto P13. ....	195
Figura 73. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 20. ....	195
Figura 74. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 20. ....	196
Figura 75. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 22. ....	196
Figura 76. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 22. ....	197
Figura 77. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 37 ( $\gamma$ ). ....	197
Figura 78. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 37 ( $\gamma$ ). ....	198
Figura 79. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 37 ( $\beta$ ). ....	198
Figura 80. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 37 ( $\alpha$ ). ....	199
Figura 81. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 37 ( $\beta$ ). ....	199
Figura 82. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 37 ( $\alpha$ ). ....	200
Figura 83. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 41 ( $\alpha$ ). ....	200
Figura 84. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 41 ( $\alpha$ ). ....	201
Figura 85. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 43 ( $\gamma$ ). ....	201
Figura 86. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 43 ( $\gamma$ ). ....	202



Figura 87. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 47 ( $\gamma$ ). .....	202
Figura 88. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 47 ( $\gamma$ ). .....	203
Figura 89. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 51 ( $\gamma$ ). .....	203
Figura 90. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 51 ( $\gamma$ ). .....	204
Figura 91. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 53.....	204
Figura 92. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 53.....	205
Figura 93. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 55.....	205
Figura 94. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 55.....	206
Figura 95. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 57.....	206
Figura 96. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 57.....	207
Figura 97. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 61.....	207
Figura 98. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 61.....	208
Figura 99. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 65.....	208
Figura 100. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 65.....	209



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Hidroformilação do oct-1-eno (1) em diversos solventes <sup>a</sup> .....	61
Tabela 2. Hidroformilação de olefinas terminais 6, 9, 12, 15, 17, 19, e 21 utilizando tolueno e anisol como solvente <sup>a</sup> .....	65
Tabela 3. Hidroformilação de olefinas internas $\alpha$ -pineno (23), mirtenol (27) e nopol (31) utilizando tolueno e anisol com solvente <sup>a</sup> .....	70
Tabela 4. Processo <i>one-pot</i> de hidroformilação/O-acilação do eugenol (34) <sup>a</sup> .....	85
Tabela 5. Processo <i>one-pot</i> de hidroformilação/O-acilação de 1-propenilfenóis em condições otimizadas <sup>a</sup> .....	90
Tabela 6. Processo <i>one-pot</i> de hidroformilação/O-acilação de 2-propenilfenóis em condições otimizadas <sup>a</sup> .....	93
Tabela 7. Hidroformilação/O-acilação do álcool perfílico (19) <sup>a</sup> .....	95
Tabela 8. Hidroformilação/O-acilação do carveol (17) <sup>a</sup> .....	101
Tabela 9. Hidroformilação/O-acilação do mirtenol (10a) e nopol (11a) <sup>a</sup> .....	105
Tabela 10. Hidroformilação/O-acilação do isopulegol (58) <sup>a</sup> .....	107
Tabela 11. Hidroformilação/O-acilação do isoprenol (19a) <sup>a</sup> .....	110
Tabela 12. Hidroformilação/O-acilação de álcool perfílico (19) e carveol (17): efeito de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) <sup>a</sup> .....	112
Tabela 13. Comparação de catalisadores de hidroformilação industrial .....	120
Tabela 14. Hidroformilação catalisada por cobalto do oct-1-eno (1): Avaliação de diferentes óxidos de fosfina <sup>a</sup> .....	122
Tabela 15. Avaliação de diferentes quantidades de P14 na hidroformilação do oct-1-eno <sup>a</sup> .....	124
Tabela 16. Hidroformilação catalisada por cobalto na presença de P14 do oct-1-eno (1a): Avaliação de solventes <sup>a</sup> .....	125
Tabela 17. Hidroformilação catalisada por cobalto na presença de P14 do oct-1-eno (1a): Avaliação de temperatura e pressão em soluções de anisol. <sup>a</sup> .....	126
Tabela 18. Hidroformilação catalisada por cobalto na presença de óxidos de fosfina: Escopo de substratos <sup>a</sup> .....	130

**LISTA DE ABREVIATURAS**

2-MeTHF	– 2-metil-tetraidrofurano
Ad	– Adamantil
Atm	– Atmosfera
$\beta$	– Ângulo de quelatação
<u>br</u>	– Banda larga
br. s	– Simpleto alargado
$\chi$	– Parâmetro eletrônico de Tolman
Cy	– cicloexil
CG	– Cromatografia a Gás
CG-EM	– Cromatografia a Gás acoplada à Espectrometria de Massas
COD	– 1,5-Ciclooctadieno
COSY	– COrrrelation SpectroscopY
$\delta$	– Deslocamento químico
d	– duplete
DCM	– Diclorometano
dd	– Duplete duplo
ddd	– Duplo duplete duplete
DEPT	– Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer
DMC	– Dimetilcarbonato
EM	– Espectrometria de massa
ESI	– Ionização por electrospray
<u>f</u>	– Banda de forte intensidade
FID	– Detector por ionização de chama
<u>fr</u>	– Banda fraca
IE	– Impacto de elétrons
$\eta$	– Hapticidade
h	– horas
HAM	– Hidroaminometilação
HMBC	– Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HRMS	– Espectrometria de massas de alta resolução
HSQC	– Heteronuclear Single-Quantum Correlation



IV	–	Espectroscopia na região do infravermelho
$\theta$	–	Ângulo de cone
$\delta$	–	Deslocamento químico
$J$	–	Constante de acoplamento
$\underline{m}$	–	Banda de média intensidade
m	–	Multipeto
m/z	–	Razão massa sobre carga
$M^+$	–	Íon molecular
min	–	Minutos
NOESY		Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
$\nu$	–	Frequência vibracional
$PPh_3$	–	Trifenilfosfina
$\Theta$	–	Ângulo de cone
Q	–	Quarteto
RMN	–	Ressonância magnética nuclear
S	–	Simpleto
t	–	tripleto
$P(O-2,4-tBu-C_6H_3)_3$	–	Tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito
TMS	–	Tetrametilsilano
TOF	–	Frequência de rotação
Xantphos	–	4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno



## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I</b> .....	<b>21</b>
<b>1 INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	<b>22</b>
1.1 Química sustentável e Catálise .....	24
1.2 Reações de carbonilação .....	26
1.2.1 A reação de hidroformilação .....	30
1.2.2 Processos industriais de hidroformilação .....	33
1.2.3 Ligantes fosforados e suas propriedades .....	47
1.3 Matéria-prima biorrenovável .....	51
1.4 Objetivos .....	55
<b>CAPÍTULO II</b> .....	<b>56</b>
<b>2 AVALIAÇÃO DE SOLVENTES SUSTENTÁVEIS NA REAÇÃO DE HIDROFORMILAÇÃO</b> .....	<b>57</b>
2.1 Introdução .....	57
2.2 Objetivos específicos .....	59
2.3 Resultados e discussão .....	59
2.4 Conclusão .....	73
<b>CAPÍTULO III</b> .....	<b>75</b>
<b>3 PROCESSO <i>ONE-POT</i> EM SÍTIOS DISTINTOS: HIDROFORMILAÇÃO/O-ACILAÇÃO DE SUBSTRATOS BIORRENOVÁVEIS PARA SÍNTESE DE INGREDIENTES DE FRAGRÂNCIA</b> .....	<b>76</b>
3.1 Introdução .....	76
3.2 Objetivos específicos .....	82
3.3 Resultados e discussão .....	82
3.3.1 Hidroformilação/O-acilação de propenilfenóis .....	82
3.3.2 Hidroformilação/O-acilação de hidroxiolefinas .....	94
3.4 Conclusão .....	113
<b>CAPÍTULO IV</b> .....	<b>117</b>
<b>4 HIDROFORMILAÇÃO CATALISADA POR COBALTO EM CONDIÇÕES BRANDAS NA PRESENÇA DE ÓXIDO DE FOSFINAS COMO PROMOTORES</b> .....	<b>118</b>
4.1 Introdução .....	118
4.2 Objetivos específicos .....	121
4.3 Resultados e Discussão .....	121
4.4 Conclusão .....	135
<b>CAPÍTULO V</b> .....	<b>136</b>
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	<b>137</b>





<b>APÊNDICE .....</b>	<b>139</b>
<b>6 PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>140</b>
6.1 Considerações gerais .....	140
6.2 Instrumentação e conduta experimental .....	141
6.2.1 Balança analítica.....	141
6.2.2 Evaporador rotatório.....	141
6.2.3 Ponto de fusão .....	141
6.2.4 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV).....	141
6.2.5 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-vis).....	142
6.2.6 Cromatografia a gás.....	142
6.2.7 Cromatografia a gás acoplado à espectrometria de massas (CG-EM) .....	143
6.2.8 Ressonância magnética nuclear (RMN) .....	143
6.3 Síntese de catalisadores, substratos e promotores .....	144
6.3.1 Síntese do precursor $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Cl})]_2$ .....	144
6.3.2 Síntese do precatalisador $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})]_2$ .....	145
6.3.3 Síntese do acetato de carvila (21) .....	146
6.3.4 Síntese do chavicol (42) .....	147
6.3.5 Procedimento geral de síntese de óxidos de fosfinas .....	147
6.4 Reações e avaliações cinéticas .....	151
6.4.1 Procedimento geral – Capítulo II.....	151
6.4.2 Procedimento geral – Capítulo III .....	152
6.4.3 Procedimento geral – Capítulo IV .....	153
6.5 Caracterização e identificação de intermediários e produtos .....	154
6.6 Espectros de RMN.....	182
6.7 PRODUÇÃO ACADEMICA DURANTE O PERÍODO DE DOUTORADO.....	210
6.7.1 Deposito de patentes junto ao CTIT .....	210
6.7.2 Artigos publicados.....	210
6.7.3 Artigos publicados em colaboração ou fora do escopo da tese .....	211
6.7.4 Prêmios .....	211
6.7.5 Informações adicionais sobre o autor .....	211
6.8 PRIMEIRA PÁGINA DOS ARTIGOS PUBLICADOS .....	212
<b>7 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>215</b>



## CAPÍTULO I





## 1 INTRODUÇÃO GERAL

“Nós precisamos transformar a maneira como fazemos quase tudo”. Essa frase proferida por Bill Gates, fundador da Microsoft e ativista ambiental norte americano, reflete o desafio que temos pela frente. Em um ano típico, estima-se que o mundo, por meio das atividades antropológicas, emita cerca de 51 bilhões de toneladas de gases de efeito estufa, afetando diretamente a temperatura do planeta.<sup>1</sup> Em função da pandemia de Sars-Cov-2, estudos registraram uma ligeira queda nas emissões desses gases.<sup>2</sup> Atualmente, a temperatura média do planeta está em cerca de 1,2 °C mais quente do que no século 19.<sup>3</sup> Se nada for feito, os cientistas acreditam que o aquecimento global pode ultrapassar 4 °C.

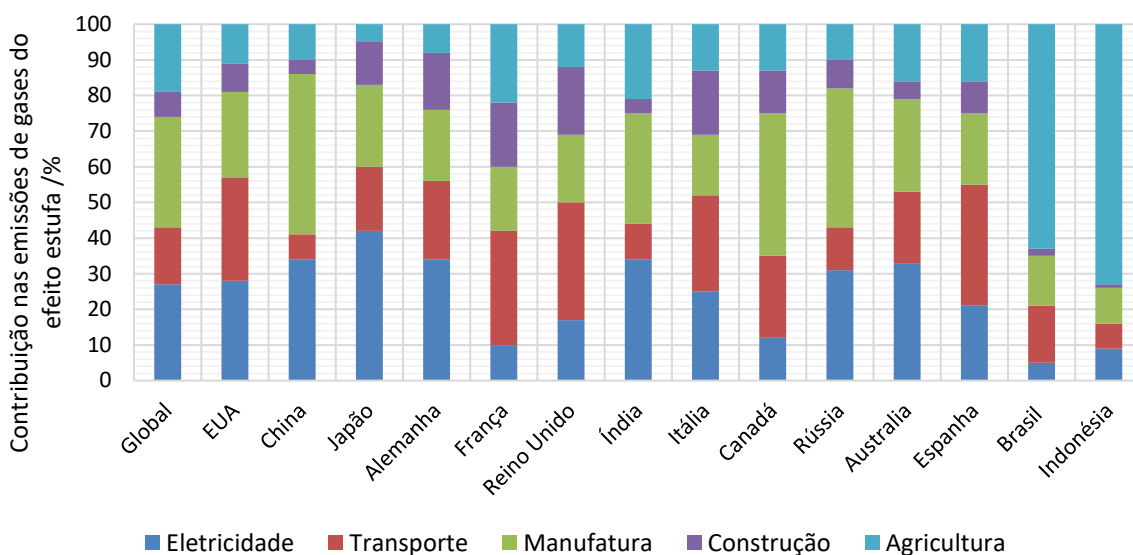
As mudanças climáticas, por meio de uma reação em cadeia, afetam diretamente a forma de vida que conhecemos. Alguns exemplos de consequências das mudanças climáticas são: (i) alterações na disponibilidade de recursos hídricos, (ii) mudanças nos ecossistemas, (iii) interferências na agricultura, (iv) impactos na saúde e bem-estar da população humana, (v) extinção em massa de espécies, etc. As principais fontes das emissões globais de gases de efeito estufa são concentradas em cinco áreas: manufatura (31%), eletricidade (27%), agricultura (19%), transporte (16%) e construção (7%). A Figura 1 mostra a emissão de gases do efeito

---

<sup>1</sup> <https://www.breakthroughenergy.org/>. Acesso em 01/11/2021.

<sup>2</sup> (a) C. L. Quéré, R. B. Jackson, M. W. Jones, A. J. P. Smith, S. Abernethy, R. M. Andrew, A. J. De-Gol, D. R. Willis, Y. Shan, J. G. Canadell, P. Friedlingstein, F. Creutzig, G. P. Peters, *Nat. Clim. Chang.*, **2020**, *10*, 647. (b) P. M. Forster, H. I. Forster, M. J. Evans, M. J. Gidden, C. D. Jones, C. A. Keller, R. D. Lamboll, C. Le Quéré, J. Rogelj, D. Rosen, C.-F. Schleussner, T. B. Richardson, C. J. Smith, S. T. Turnock, *Nat. Clim. Chang.*, **2020**, *10*, 913. (c) Z. Liu, P. Ciais, Z. Deng, R. Lei, S. J. Davis, S. Feng, B. Zheng, D. Cui, X. Dou, B. Zhu, R. Guo, P. Ke, T. Sun, C. Lu, P. He, Y. Wang, X. Yue, Y. Wang, Y. Lei, H. Zhou, Z. Cai, Y. Wu, R. Guo, T. Han, J. Xue, O. Boucher, E. Boucher, F. Chevallier, K. Tanaka, Y. Wei, H. Zhong, C. Kang, N. Zhang, B. Chen, F. Xi, M. Liu, F.-M. Bréon, Y. Lu, Q. Zhang, D. Guan, P. Gong, D. M. Kammen, K. He, H. J. Schellnhuber, *Nat Commun.*, **2020**, *11*, 5172. (d) P. Friedlingstein, M. O'Sullivan, M. W. Jones, R. M. Andrew, J. Hauck, A. Olsen, G. P. Peters, W. Peters, J. Pongratz, S. Sitch, C. Le Quéré, J. G. Canadell, P. Ciais, R. B. Jackson, S. Alin, L. E. O. C. Aragão, A. Arneeth, V. Arora, N. R. Bates, M. Becker, A. Benoit-Cattin, H. C. Bittig, L. Bopp, S. Bultan, N. Chandra, F. Chevallier, L. P. Chini, W. Evans, L. Florentie, P. M. Forster, T. Gasser, M. Gehlen, D. Gilfillan, T. Gkritzalis, L. Gregor, N. Gruber, I. Harris, K. Hartung, V. Haverd, R. A. Houghton, T. Ilyina, A. K. Jain, E. Joetzjer, K. Kadono, E. Kato, V. Kitidis, J. I. Korsbakken, P. Landschützer, N. Lefèvre, A. Lenton, S. Lienert, Z. Liu, D. Lombardozzi, G. Marland, N. Metzl, D. R. Munro, J. E. M. S. Nabel, S.-I. Nakaoka, Y. Niwa, K. O'Brien, T. Ono, P. I. Palmer, D. Pierrot, B. Poulter, L. Resplandy, E. Robertson, C. Rödenbeck, J. Schwinger, R. Séférian, I. Skjelvan, A. J. P. Smith, A. J. Sutton, T. Tanhua, P. P. Tans, H. Tian, B. Tilbrook, G. van der Werf, N. Vuichard, A. P. Walker, R. Wanninkhof, A. J. Watson, D. Willis, A. J. Wiltshire, W. Yuan, X. Yue, S. Zaehle, *Earth Syst. Sci. Data*, **2020**, *12*, 3269.

<sup>3</sup> <https://www.bbc.com/news/science-environment-24021772>. Acesso em 01/11/2021.



**Figura 1.** Contribuição nas emissões de gases do efeito estufa dentro das principais necessidades da humanidade em relação aos países com maior PIB no ano de 2020.

estufa em dimensão global em comparação com a emissão dos 15 países de maior produto interno bruto (PIB) em 2020.<sup>4</sup>

Apesar da Figura 1 mostrar um perfil distinto dos setores que contribuem com a emissão de efeitos estufa para cada país (e.g. EUA, uma economia desenvolvida vs. Brasil, uma economia emergente) o aquecimento global é um fenômeno mundial. Entretanto, cada país terá consequências distintas, podendo ser mais devastador para aqueles que já se encontram em situações de vulnerabilidade. De acordo com a organização não governamental *Breakthrough Energy*, para evitar consequências catastróficas será necessário zerar as emissões de gases do efeito estufa até o ano de 2050, além de garantir condições básicas de vida, promovendo igualdade e desenvolvimento.<sup>1</sup>

Particularmente, o seguimento de bens manufaturados, ou seja, quase tudo o que produzimos incluindo a indústria química, é responsável por quase um terço das emissões em todo o mundo. Dessa forma, fica evidente a necessidade de desenvolver processos e produtos que sejam eficientes e que ao mesmo tempo reduzam e/ou minimizem o impacto sob o meio ambiente. A indústria química deve passar por uma reformulação para que esses objetivos sejam atingidos.

Embora o desafio de zerar a emissão de gases de efeito estufa seja obviamente uma tarefa longe de ser simples, a humanidade já mostrou capacidade de realizar grandes feitos por meio da inovação. Particularmente esse desafio dependerá de um trabalho em conjunto de

<sup>4</sup> B. Gates, How to Avoid a Climate Disaster: The Solutions We Have and the Breakthroughs We Need. First large print edition. New York: Random House Large Print, 2021.



órgãos governamentais, comunidades científicas, investidores e cidadãos em todo o mundo para apoiar inovações revolucionárias e políticas inteligentes.<sup>1,4</sup>

## 1.1 Química sustentável e Catálise

Diante do atual cenário é evidente a necessidade de revisar as atividades antropológicas relacionadas aos meios de produção que vigoram em nossa sociedade. Atualmente a indústria busca aumentar sua atividade competitiva promovendo o desenvolvimento sustentável. Essa mudança de perspectiva ocorreu, principalmente, devido ao engajamento do consumidor e as necessidades da indústria de atenderem suas responsabilidades ambientais estabelecidas por lei.<sup>5</sup> Todo o processo de adaptação ou mudança radical da forma de concepção de um bem industrial passa necessariamente pelo investimento e desenvolvimento em ciência e tecnologia. Tanto no meio industrial como no acadêmico, as pesquisas tomaram a direção para desenvolver metodologias e processos que contemplem não apenas aspectos econômicos, mas também sociais e, principalmente, ambientais.<sup>6</sup>

Dentro desse panorama, a indústria química busca o seu espaço guiada pelos princípios da química verde.<sup>7</sup> Embora a química verde e seus 12 princípios sejam idealizações utópicas, eles funcionam de guia para “[...] *promover a inovação em tecnologias químicas que reduzem ou eliminem o uso ou geração de substâncias perigosas no desenho, produção e uso de produtos químicos* [...]”.<sup>8</sup>

---

<sup>5</sup> (a) M. E. Porter, M. R. Kramer, *Harv. Bus. Rev.*, **2006**, 84 (12), 78. (b) L. Aligleri, L. A. Aligleri, I. Kruglianskas, *Gestão socioambiental: responsabilidade e sustentabilidade do negócio*. São Paulo: Atlas, **2009**. (c) S. L. F. Gonçalves Dias, L. Labegalini, J. M. Csillagc, *Produção*, **2012**, 22 (3), 517. (d) A. B. Carroll, *Business & Society*, **1999**, 38 (3), 268. (e) A. McWilliams, D. Siegel, *Strat. Mgmt. J.*, **2000**, 21, 603.

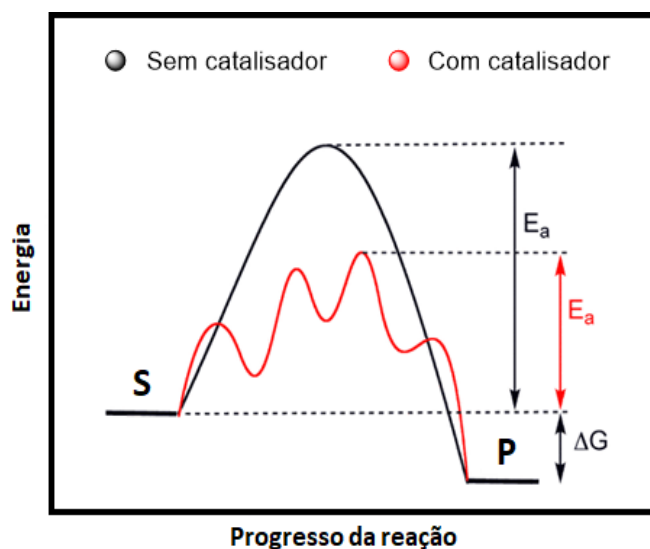
<sup>6</sup> P. Marion, B. Bernela, A. Piccirilli, B. Estrine, N. Patouillard, J. Guilbotf, F. Jérôme. *Green Chem.*, **2017**, 19, 4973.

<sup>7</sup> (a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30. (b) P. T. Anastas, M. M. Kirchoff, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35 (9), 686. (c) P. Anastas, N. Eghbalia, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301.

<sup>8</sup> L. dos S. Mello, *Catálise por complexos metálicos: I – Complexos de Ni(II), Cu(II) e Pd(II) com bases de Schiff na oxidação de catecóis; II – Complexos de Ru(II) com ligantes tipo-pinça na desidrogenação de álcoois* - tese de doutorado, Departamento de Química - UFSCar, **2021**.

Nesse contexto, a catálise atua como um pilar fundamental da química verde.<sup>9</sup> As transformações químicas que ocorrem a todo momento, sejam elas no nosso corpo, no ambiente em que estamos inseridos e nos processos industriais, dependem da superação da barreira energética associada a essas transformações. Na maioria dos casos, mesmo quando o processo é favorecido termodinamicamente, a barreira cinética impede com que a transformação ocorra de forma hábil para ser utilizada em benefício da sociedade. É nesse cenário que os catalisadores se tornam protagonistas. De acordo com a IUPAC, catalisador pode ser definido como “*uma substância que aumenta a taxa de reação sem modificar a variação da energia de Gibbs padrão ( $\Delta G$ ), ou seja, a catálise é um fenômeno puramente cinético, onde o catalisador não é consumido durante a reação*”.<sup>10</sup> Durante o fenômeno da catálise, o catalisador interage com o substrato (S) formando intermediários com energias de ativação ( $E_a$ ) menores que a reação não catalisada. Em outras palavras, o catalisador promove caminhos alternativos por meio de reações elementares para dar origem ao produto (P) (Figura 2). O termo “não ser consumido durante a reação” significa que o catalisador está em um ciclo catalítico e, portanto, no final de cada ciclo, o catalisador está disponível para iniciar um novo ciclo.

Com o uso de catalisadores é possível controlar as transformações realizando processos em condições reacionais brandas e com alta seletividade. Conseqüentemente, os processos podem ser realizados com maior eficiência, diminuindo a quantidade de resíduos gerados e,



**Figura 2.** Comparação do perfil energético na transformação do substrato (S) em produto (P) entre um processo sem o uso de catalisador (preto) e com o emprego de catalisador (vermelho).

<sup>9</sup> (a) P. T. Anastas, M. M. Kirchhof, T. C. Williamson, *Appl. Catal., A.*, **2001**, 221 (1-2), 3. (b) I. P. Beletskaya, L. M. Kustov, *Russ. Chem. Rev.*, **2010**, 79 (6), 441.

<sup>10</sup> Gold Book. IUPAC, **2014**, 1670



consequentemente, sendo benéficos tanto em termos econômicos como ambientais.<sup>11</sup> No contexto industrial, a catálise é considerada uma ferramenta fundamental. Estima-se que ca. 90% da produção industrial utilizem catalisadores em pelo menos em uma das etapas do processo.<sup>12</sup> Em termos econômicos, isso representa 30-40% do PIB global.

De forma geral, a catálise pode ser classificada como homogênea e heterogênea. Na primeira, o substrato e o catalisador estão presente na mesma fase, enquanto na segunda, o catalisador encontra-se em uma fase distinta daquela do substrato. Ambos os tipos de catálise apresentam vantagens e desvantagens.<sup>13</sup> Em particular, a catálise homogênea é responsável por 15-20% da produção do setor.<sup>14</sup> A participação de mercado da catálise homogênea cresce de forma significativa principalmente devido as suas vantagens frente aos processos envolvendo catalisadores heterogêneos, principalmente em relação a especificidade e seletividade exigidas em determinados processos. Entre esses processos, as reações de carbonilação destacam-se devido a sua versatilidade e grande volume de produção.

## 1.2 Reações de carbonilação

As reações de carbonilação são aquelas onde o monóxido de carbono (CO) é inserido em uma molécula. Por muito tempo, o conhecimento sobre o CO ficou restrito à sua reputação de gás tóxico e inflamável. A Figura 3 mostra alguns pontos de destaque das reações de carbonilação no século XX, a qual foi adaptada da literatura.<sup>15</sup> No século XX, Fischer e Tropsch descobriram que o CO e o hidrogênio (H<sub>2</sub>) em presença dos catalisadores Fe/ZnO e Co/Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> reagem dando origem a uma mistura de hidrocarbonetos, descoberta a qual teve início o interesse industrial pelo CO.<sup>16</sup> Artigos de revisão sobre esse tema podem ser encontrados na

---

<sup>11</sup> (a) A. Behr, P. Neubert, *Applied homogeneous catalysis*. Wiley-VCH, **2012** (b) B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vols. 1 e 2., Wiley-VCH, New York, **1996**. (c) P. W. N. M. van Leeuwen, *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2004**.

<sup>12</sup> S. S. Joshi, A. Bhatnagar, V. V. Ranade, *Catalysis for Fine and Specialty Chemicals*. in *Industrial Catalytic Processes for Fine and Specialty Chemicals*. Elsevier Inc., **2016**, p. 317.

<sup>13</sup> B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. 2 ed. Wiley-VCH, **2002**.

<sup>14</sup> <https://www.chem.ox.ac.uk/catalysis#/>. Acesso em 01/11/2021.

<sup>15</sup> J.-B. Peng, H.-Q. Geng, X.-F. Wu, *Chem*, **2019**, 5, 526

<sup>16</sup> F. Fischer, H. Tropsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1926**, 59, 830.



literatura.<sup>17</sup> Em 1938, enquanto Otto Roelen investigava a produção de hidrocarbonetos de cadeia maior a partir de gás de síntese (processo de Fischer Tropsch) usando uma mistura de sais de cobalto, tório e magnésio como catalisadores, foram obtidos diversos compostos oxigenados, sobretudo o propanal. Na época, o feito foi denominado processo oxo, que mais tarde passou a ser chamado de reação de hidroformilação. Esse processo é caracterizado pela adição formal de um átomo de hidrogênio e um grupo formila à ligação dupla de uma olefina. Desde então, este processo passou por várias gerações e tem sido amplamente aplicado na indústria para a produção de aldeídos.<sup>18,19</sup> Essa é a reação foco deste trabalho e discutiremos com maior profundidade no decorrer do texto. Essa transformação foi a primeira reação de carbonilação descoberta, o qual abriu caminho para o desenvolvimento de várias reações desta classe.

Além da reação de hidroformilação, um outro exemplo importante de reação de carbonilação é a síntese do ácido acético a partir do metanol (atualmente ca. 85% do ácido acético é produzido por este processo).<sup>20</sup> Inicialmente eram empregados ácidos fortes como catalisadores (e.g. tricloreto de boro e ácido fosfórico) que tinham como desvantagens condições adversas, corrosão grave e baixa seletividade. Em 1941, J. W. Reppe e colaboradores descobriram que a carbonilação do metanol poderia ser realizada por meio de catalisadores de complexos do grupo 8 (e.g. ferro (Fe), cobalto (Co) e níquel (Ni)) em condições reacionais severas (250 – 270 °C e 500 – 700 bar).<sup>15</sup> Em 1960, a *Badische Anilin & Soda Fabrik* (BASF) comercializou o primeiro processo industrial de carbonilação catalisada por cobalto. Em 1967, a Monsanto desenvolveu um processo catalisado por ródio mais eficiente que operava em condições mais brandas de temperaturas (180 – 220 °C) e pressão (30 – 40 bar) com excelente seletividade para os aldeídos (99%). Em 1996, a BP Chemicals introduziu o processo catalisado por irídio (processo Cativa<sup>®</sup>), atualmente estabelecido como estado da arte.<sup>21</sup>

---

<sup>17</sup> (a) Y. Chen, J. Wei, M. S. Duyar, V. V. Ordonsky, A. Y. Khodakov, J. Liu, *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, *50*, 2337. (b) I. C. Have, B. M. Weckhuysen, *Chem. Catalysis*, **2021**, *1* (2), 339. (c) X. Pan, F. Jiao, D. Miao, X. Bao, *Chem. Reviews*, **2021**, *121* (11), 6588. (d) M. Wolf, N. Fischer, M. Claeys, *Chem. Catalysis*, **2021**, *1* (5), 1014.

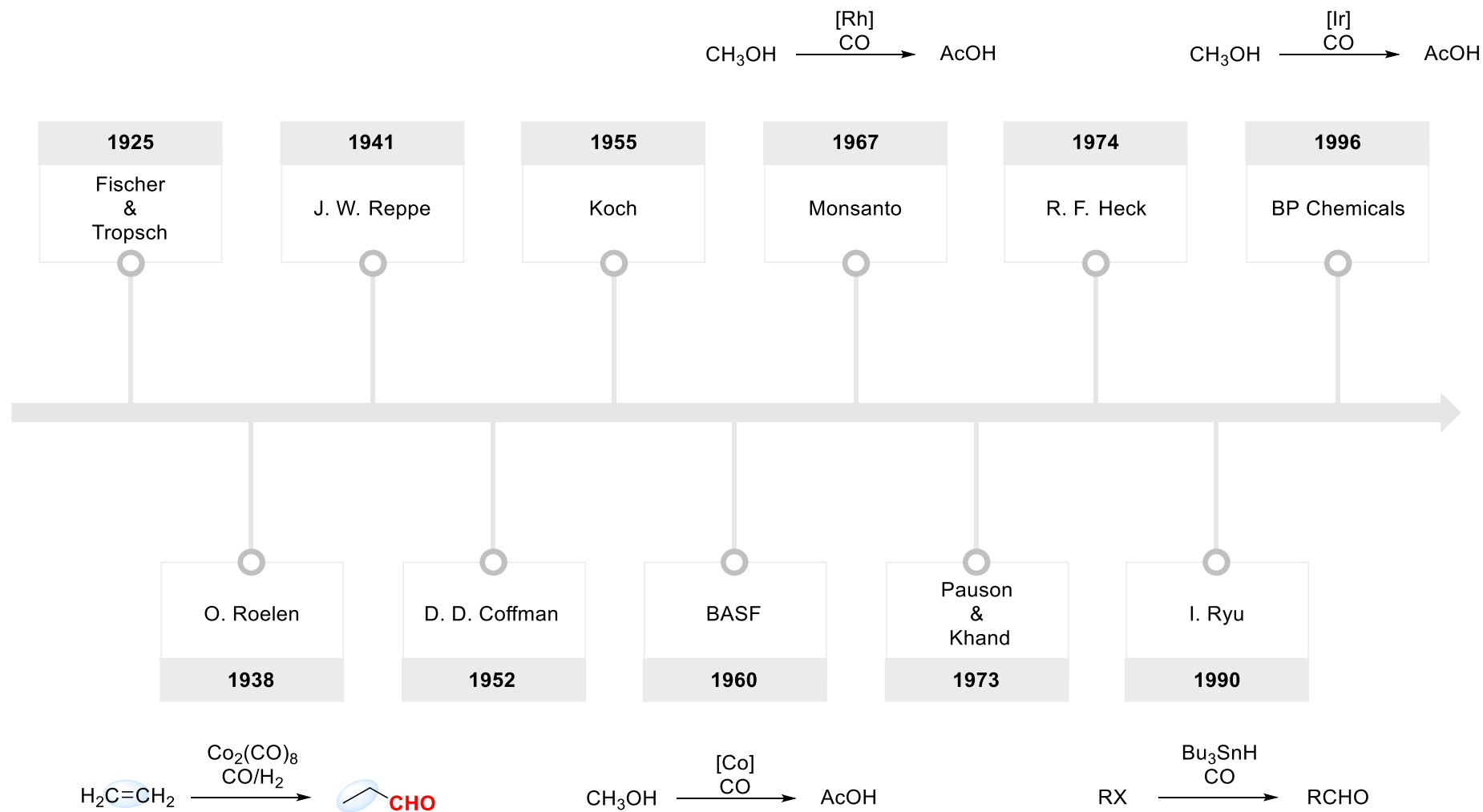
<sup>18</sup> R. Franke, D. Selent, A. Börner. *Chem. Rev.*, **2012**, *112* (11), 5675.

<sup>19</sup> G. D. Frey, *J. Organomet. Chem.*, **2014**, *754*, 5.

<sup>20</sup> P. Kalck, C. Le Berre, P. Serp, *Coord. Chem. Rev.*, **2020**, *402*, 213078.

<sup>21</sup> (a) C. Yoo, A. J. M. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143* (32), 12633. (b) J. Qi, J. Finzel, H. Robotjazi, M. Xu, A. S. Hoffman, S. R. Bare, X. Pan, P. Christopher, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142* (33), 14178. (c) A. Haynes, P. M. Maitlis, G. E. Morris, G. J. Sunley, H. Adams, P. W. Badger, C. M. Bowers, D. B. Cook, P. I. P. Elliott, T. Ghaffar, H. Green, T. R. Griffin, M. Payne, J. M. Pearson, M. J. Taylor, P. W. Vickers, R. J. Watt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 2847.





**Figura 3.** Marcos importantes da reação de carbonilação. FONTE: Adaptado da literatura.<sup>15</sup>

Em 1952, D. D. Coffman e colaboradores desenvolveram a primeira reação de carbonilação radicalar.<sup>22</sup> Foi em 1990 que I. Ryu e colaboradores usando um sistema de hidreto de estanho/CO que tiveram um avanço significativo.<sup>23</sup> Esse sistema foi aplicado em uma série de reações de carbonilação, mais detalhes podem ser consultados em artigos de revisão.<sup>24</sup>

Em 1955, Koch desenvolveu a síntese de ácidos carboxílicos terciários a partir de álcoois ou alcenos.<sup>25</sup> Em 1974, diante do desenvolvimento de reações de acoplamento cruzado com catalisadores de paládio, o ganhador do prêmio Nobel de 2010, R. F. Heck junto com seus colaboradores desenvolveu a primeira reação de carbonilação catalisada por paládio.<sup>26</sup> Em 1973, Pauson e Khand descreveram, pela primeira vez, a reação que leva seus nomes, particular usada para a construção de ciclopentenonas por meio da cicloadição [2 + 2 + 1] de um alcino, um alceno e CO.<sup>27</sup> Artigos de revisão sobre esse tema podem ser encontrados na literatura.<sup>28</sup>

Do ponto de vista dos intermediários de reação, as reações de carbonilação podem ser divididas em quatro categorias: (1) carbonilação mediada por metal de transição por meio da coordenação de CO seguida pela inserção migratória em substratos associados ao centro metálico, (2) carbonilação catiônica iniciada com ácido forte por meio da intermediação de cátions acila, (3) carbonilação aniônica por meio da adição direta de bases fortes ao CO para formar espécies de acil-aniônicas e (4) carbonilação de radical livre por meio de radicais acila gerados a partir do captura de CO por radicais orgânicos livres (Figura 4). Entretanto, esta tese se limitará a reação de hidroformilação, ou seja, uma reação de carbonilação mediada por metal de transição.<sup>15</sup>

---

<sup>22</sup> M. M. Brubaker, D. D. Coffman, H. H. Hoehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1509.

<sup>23</sup> I. Ryu, K. Kusano, A. Ogawa, N. Kambe, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 1295.

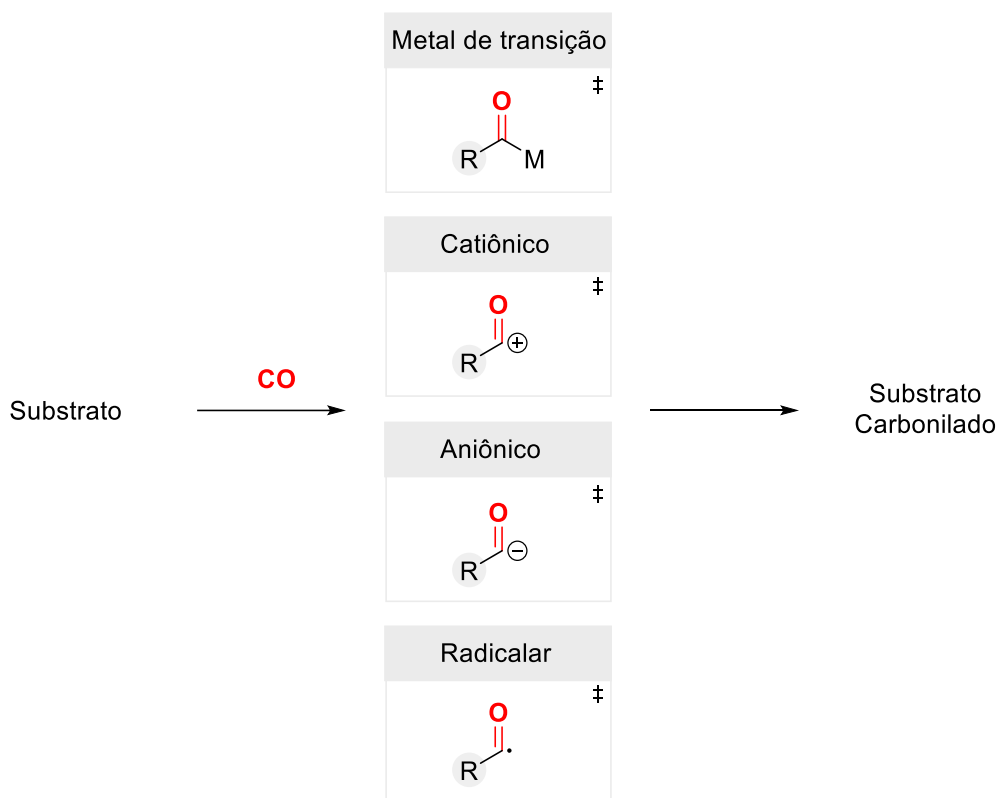
<sup>24</sup> I. Ryu, N. Sonoda, D. P. Curran, *Chem. Rev.*, **1996**, 96 (1), 177.

<sup>25</sup> H. Koch, *Brennstoff-Chemie*, **1955**, 36, 321.

<sup>26</sup> (a) X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 9047. (b) A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3318.

<sup>27</sup> (a) J. D. Ricker, L. M. Geary, *Top. Catal.*, **2017**, 60, 609. (b) J. Blanco-Urgoiti, L. Añorbe, L. Pérez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 32. (c) I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, M. I. Foreman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1973**, 1, 977.

<sup>28</sup> (a) D. M. Lindsay, W. J. Kerr, Recent Advances in the Pauson–Khand Reaction. In *Cobalt Catalysis in Organic Synthesis* (eds M. Hapke and G. Hilt), **2020**. (b) J. D. Ricker, L. M. Geary, *Top. Catal.*, **2017**, 60, 609. (c) H.-W. Lee, F.-Y. Kwong, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 789. (d) J. H. Park, K.-M. Chang, Y. K. Chung, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253 (21–22), 2461.



**Figura 4.** Diferentes estratégias de carbonilação com destaque para os seus respectivos intermediários. FONTE: Adaptado da literatura.<sup>15</sup>

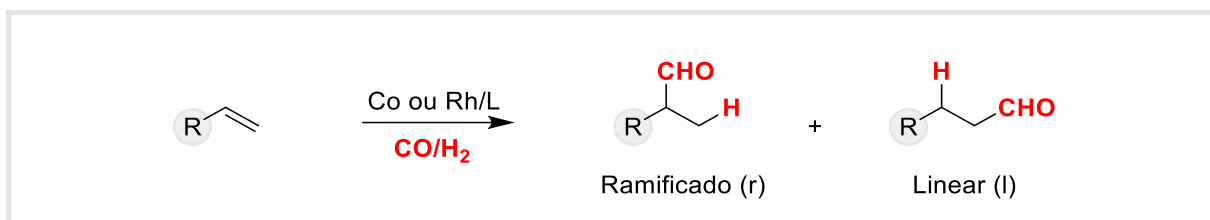
### 1.2.1 A reação de hidroformilação

A hidroformilação é um dos principais processos industriais realizado em fase homogênea. Como mencionando anteriormente, a reação de hidroformilação consiste em um processo catalisado por metais de transição, onde o gás de síntese (mistura de CO e H<sub>2</sub>) é inserido em olefinas gerando aldeídos como produtos com 100% de economia atômica.<sup>18,29</sup> No caso de olefinas terminais, a adição do grupo formila (-CHO) gera uma mistura isomérica de aldeídos. Quando o grupo formila é adicionado ao átomo de carbono menos substituído, o regioisômero formado é denominado linear (l). Por outro lado, quando esse grupo é conectado ao carbono mais substituído, o aldeído formado é denominado ramificado (r).<sup>30</sup> A Figura 5

<sup>29</sup> A. Börner, R. Franke, *Hydroformylation: Fundamentals, Processes, and Applications in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, **2016**.

<sup>30</sup> A. I. Keulemans, A. Kwantes, T. van Bavel, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1948**, 67, 298.

ilustra a formação dos regioisômeros. A regioseletividade depende diretamente do tipo de olefina empregada como substrato, do sistema catalítico, bem como dos parâmetros reacionais.



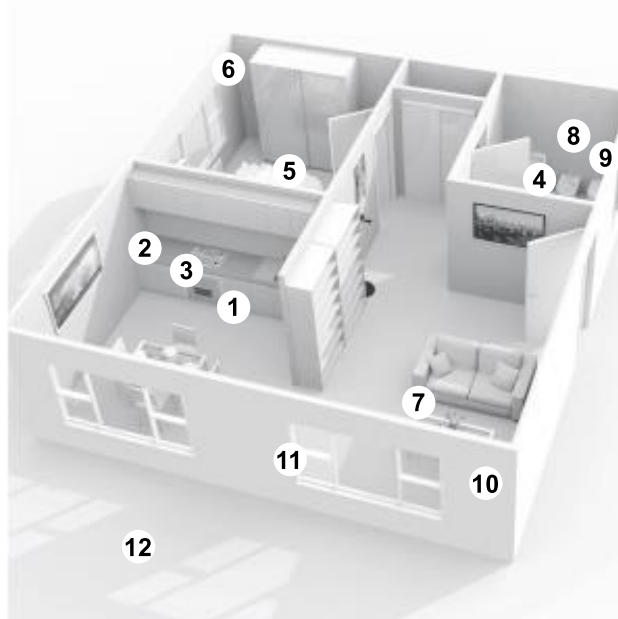
**Figura 5.** A reação de hidroformilação e os regioisômeros formados.

Atualmente, o processo oxo (denominação derivada da palavra oxanação) representa um dos processos catalíticos de maior expressão no cenário industrial, produzindo anualmente mais de 10 milhões de toneladas de aldeídos.<sup>31</sup> Os aldeídos podem ser utilizados diretamente ou serem transformados em outros grupos funcionais. No caso da produção de *commodities*, os aldeídos são utilizados como equivalente sintético para produção de diversos outros grupos funcionais por meio de transformações consecutivas para a produção de plásticos, detergentes, surfactantes e lubrificantes. Em termos da química fina, podemos destacar a produção de intermediários de produtos farmacêuticos, e principalmente de ingredientes de fragrâncias onde os aldeídos são amplamente conhecidos como ingredientes chaves na formulação de fragrâncias.<sup>29</sup> As figuras 6 e 7 mostram o uso de produtos provenientes da hidroformilação e/ou derivados no contexto de aplicação no dia a dia.<sup>32</sup>

<sup>31</sup> B. Cornils, A. Börner, R. Franke, B. Zhang, E. Wiebus, K. Schmid, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Four Volumes*; John Wiley & Sons, **2017**, p. 23.

<sup>32</sup> <https://chemicals.oq.com/en/products/overview/a-day-with-oq-chemicals.html>. Acesso em 29/08/2021.

## Produtos de hidroformilação e seus derivados

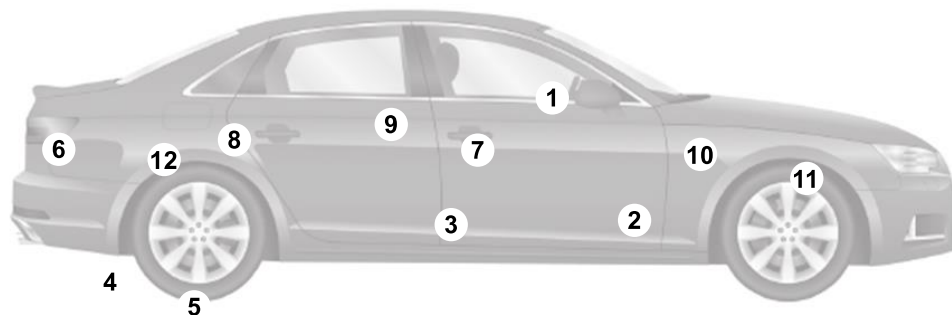


- |   |  |
|---|--|
| 1 Lubrificantes (sistema de refrigeração) | 7 Cabos, Fibra de vidro, Blu-ray e etc |
| 2 Desinfetantes                           | 8 Protetor solar, cremes e etc         |
| 3 Revestimentos de eletrodomésticos       | 9 Perfumes e fragrâncias               |
| 4 Detergentes                             | 10 Tintas externas e internas          |
| 5 Espumas flexíveis de PU                 | 11 Caixilharia de PVC                  |
| 6 Controle de pragas                      | 12 Fertilizantes e herbicidas          |

**Figura 6.** Produtos provenientes da hidroformilação e seus derivados no contexto do dia a dia (e.g. lar). FONTE: Adaptado da literatura.<sup>32</sup>



- |   |   |
|---|---|
| 1 Forro de vidro de segurança PVB                     | 7 Visores touchscreen                         |
| 2 Sistemas de revestimento                            | 8 Estofos, assentos, tapetes                  |
| 3 Revestimentos ultravioleta                          | 9 Espuma PU para painéis e assentos           |
| 4 Revestimentos a pó de jantes de alumínio            | 10 Lubrificantes sintéticos                   |
| 5 Borracha vulcanizada, promotores de adesão em pneus | 11 Refrigerantes                              |
| 6 Revestimentos acrílicos à base de água              | 12 Melhorador de cetano no combustível diesel |



Média de 7,5 kg de produtos provenientes da hidroformilação

**Figura 7.** Produtos provenientes da hidroformilação e seus derivados no contexto do dia a dia (e.g. carro). FONTE: Adaptado da literatura.<sup>32</sup>

## 1.2.2 Processos industriais de hidroformilação

Em 2002, Bohnen e Cornils classificaram em gerações os processos de hidroformilação industrial.<sup>33</sup> Os marcos utilizados para demarcar as gerações foram: (i) metal empregado como catalisador, (ii) o uso de ligante auxiliar, e (iii) aspectos relacionados a reciclagem do catalisador. A Figura 8 é uma versão adaptada da classificação e, baseado nela, será apresentada uma breve discussão da evolução dos processos industriais envolvendo a reação de hidroformilação, bem com alguns aspectos que foram cruciais para o progresso desta transformação em escala industrial.

A primeira geração de processos industriais de hidroformilação teve início após a descoberta de Otto Roelen em 1938. A Ruhrchemie (atual OQ Chemicals), utilizando o conhecimento desenvolvido por Roelen, colocou em operação o primeiro processo industrial

<sup>33</sup> H.-W. Bohnen, B Cornils, *Adv. Catal.*, **2002**, 47, 1.



empregando condições semelhantes aos da descoberta, como, por exemplo, o uso de catalisadores à base de cobalto.<sup>34</sup> A planta operava em condições relativamente brandas por questões de segurança e, portanto, a produção nunca ultrapassou 10 kt por ano. Em 1944, a primeira geração teve fim devido ao fechamento da fábrica após ataques aéreos realizados pelos Aliados (2º Guerra Mundial, 1939-1945).<sup>35</sup>

Ao término da 2º Guerra Mundial, os Aliados (Reino Unido, Estados Unidos e França) confiscaram e adaptaram essa tecnologia. Novas plantas industriais foram construídas dando início a segunda geração do processo industrial. Em 1948, a Kuhlmann (atual ExxonMobil) inaugurou sua primeira planta em Baton Rouge, Louisiana, EUA. A segunda geração também empregou catalisadores a base de cobalto, porém em condições reacionais mais severas (e.g. até 30 MPa e altas temperaturas 150 – 180 °C). Com essa tecnologia, grandes unidades produziam até 300 kt por ano. Outra diferença entre as gerações, foi o desenvolvimento de vários métodos de recuperação de cobalto. A recuperação era realizada por processos redox ou pela transformação do pré-catalisador  $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$  em sais solúveis em água. A matéria-prima mudou de olefinas superiores (e.g. heptenos, diisobutileno, tri- ou tetrapropileno) para principalmente propeno.<sup>35</sup>

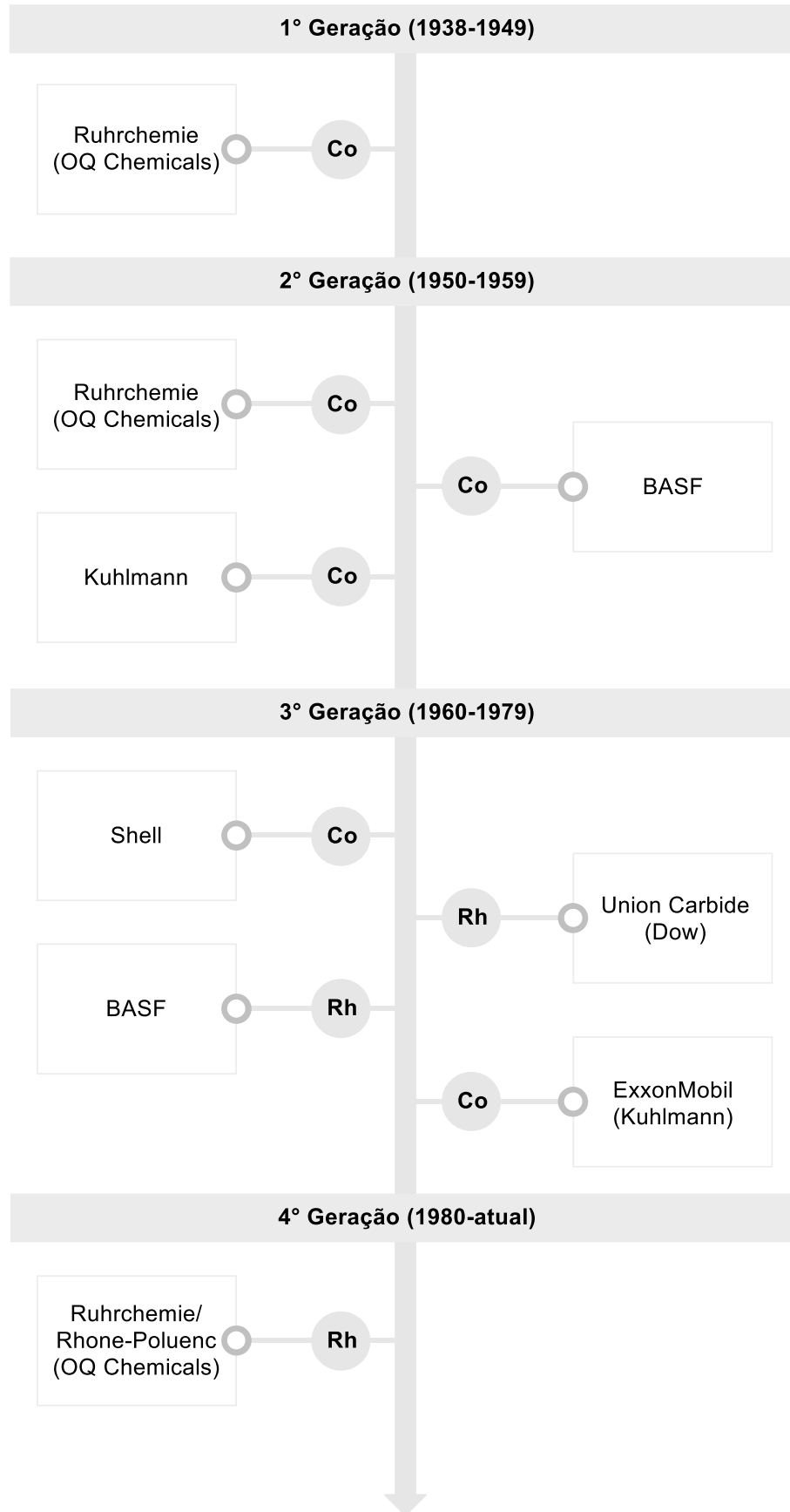
Essa geração exigiu uma revolução nos processos unitários. Essa mudança de unidade "artesanal" para unidades modernas de hidroformilação foi acompanhada pelo desenvolvimento em logística (fornecimento de gás de síntese e olefinas, que eram principalmente gases liquefeitos), engenharia e materiais (manuseio de produtos corrosivos e altamente tóxicos, catalisadores pirofóricos gasosos em altas pressões e temperaturas), e consideráveis precauções de segurança operacional e saúde (manuseio de monóxido de carbono, cobalto, etc.). As operações da BASF, Ruhrchemie, Kuhlmann (ExxonMobil), e Shell foram reconhecidas como condições padrões de operação da época.

Em escala técnica, sais de cobalto  $\text{Co}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Co}(\text{HCOO})_2$ , ou  $\text{Co}(\text{etilexanoato})_2$  geralmente são empregados. Estes são convertidos *in situ* no catalisador ativo  $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$ . A espécie ativa fica em equilíbrio com  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , o qual também pode ser empregado como precursor catalítico.<sup>29</sup>

---

<sup>34</sup> Roelen, O. (1938/1952) (Chemische Verwertungsgesellschaft Oberhausen m.b.H.) DE 849548; (1943) US 2327066.

<sup>35</sup> G. G. Stanley, Hydroformylation (OXO) Catalysis. In Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, John Wiley & Sons, Inc (Ed.), 2017.



**Figura 8.** Gerações dos processos industriais de hidroformilação. FONTE: Adaptado da literatura.<sup>33</sup>





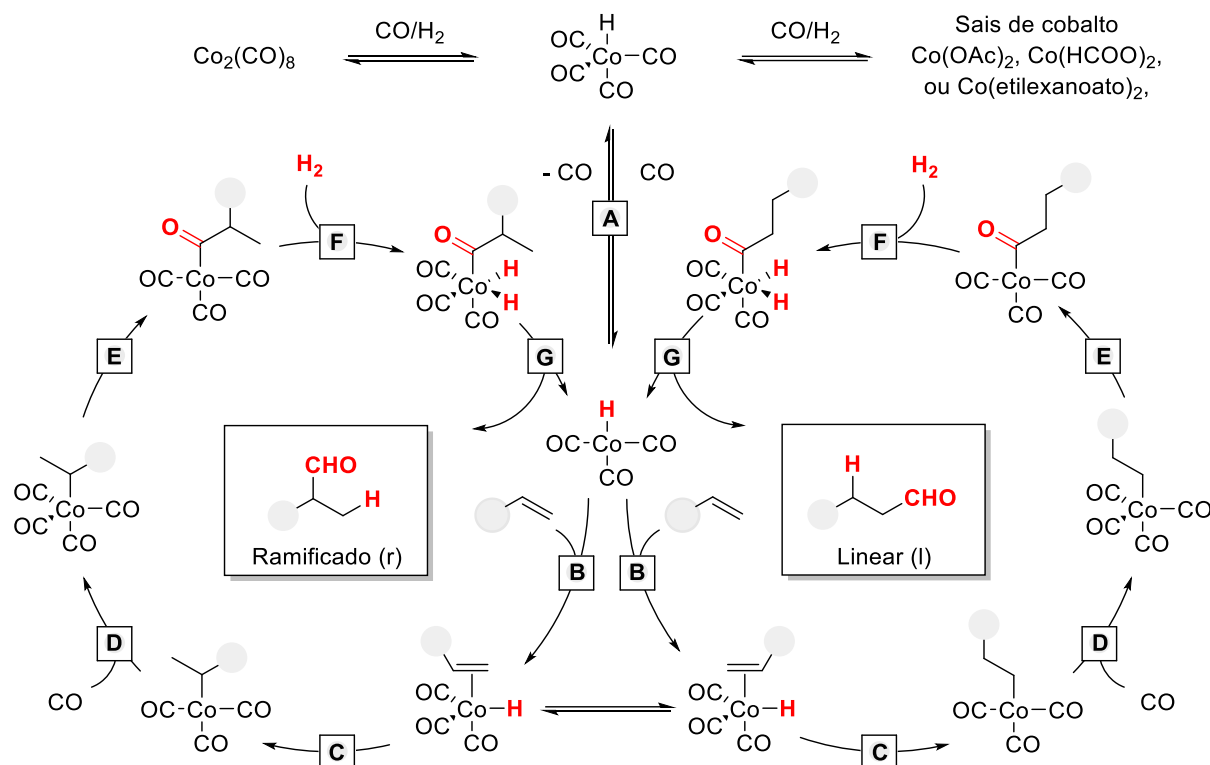
O mecanismo da reação de hidroformilação catalisada por cobalto, mostrado na Figura 9, foi estudado extensivamente. Todas as etapas do mecanismo estão em equilíbrio, exceto a etapa de formação do produto. Para fins didáticos o equilíbrio não foi considerado na Figura 9.

Note que o  $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$  é um complexo saturado de 18 elétrons e, portanto, para que o substrato se coordene ao centro metálico é necessário que o CO seja dissociado (etapa A). Em seguida, ocorre a associação do substrato (etapa B) e a inserção migratória do hidrogênio (etapa C). Essa são etapas que determinam a regioselectividade do sistema. O intermediário Co-álquil ramificado fornece o aldeído ramificado (r), enquanto o complexo Co-álquil linear leva ao produto linear (l). Sob atmosfera de hidrogênio, os complexos Co-álquil transientes podem sofrer hidrogenólise da ligação, dando origem ao alceno (reação de hidrogenação). Na próxima etapa, o CO se coordena ao complexo Co-álquil (etapa D), seguido de sua inserção no substrato para dar origem ao complexo Co-acil (etapa E). Na sequência, ocorre a adição oxidativa do  $\text{H}_2$ , seguida da eliminação reductiva (etapa G) dando origem aos produtos.<sup>29,36</sup> Sob condições típicas, apenas  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  e o  $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$  são observáveis por técnicas *in situ* (IV e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ).<sup>29</sup> A taxa de hidroformilação é proporcional ao aumento das concentrações de  $\text{H}_2$  e do alceno, mas inversamente proporcional ao aumento da pressão parcial de CO. Isso sugere que as taxas de hidroformilação seriam satisfatórias em pressão parcial alta de  $\text{H}_2$  e baixas de CO. Entretanto, nas temperaturas operacionais do sistema, o  $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$  se decompõe em cobalto metálico. A pressão de CO necessária para estabilizar o catalisador  $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$  aumenta exponencialmente com a temperatura. Portanto, altas pressões de  $\text{H}_2$  e CO são empregadas para estabilizar o catalisador  $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$  em escala industrial. As plantas comerciais  $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$  operam a pressões em torno de 300 bar e temperaturas de 180 °C.<sup>37</sup>

---

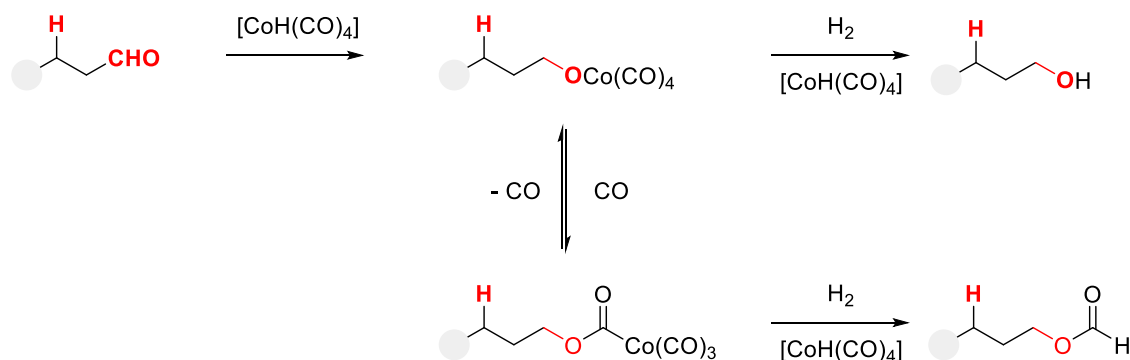
<sup>36</sup> (a) D. S. Breslow, R. F. Heck, *Chem. Ind.*, **1960**, 467. (b) R. F. Heck, D. S. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 4023.

<sup>37</sup> J. G. de Vries, Hydroformylation of Alkenes: Industrial applications. In C-1 Building Blocks in Organic Synthesis, Vol 1: Science of Synthesis. GEORG THIEME VERLAG KG. **2014**. p. 193..



**Figura 9.** Mecanismo de hidroformilação para sistemas de cobalto sem a presença de ligantes auxiliares. FONTE: Adaptado da literatura.<sup>35</sup>

Além do processo de hidrogenação do substrato, a hidroformilação catalisada por cobalto está intimamente associada à hidrogenação do aldeído formado para dar origem ao álcool correspondente. Sua formação pode ser explicada pela adição de  $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$  ao aldeído formado previamente, seguida pela reação do complexo Co-alcoxi com o hidrogênio. Além disso, a inserção de CO na ligação Co-alcoxi e a hidrogenólise subsequente produz o formato correspondente como subproduto (Figura 10).<sup>29</sup>



**Figura 10.** Formação de álcoois e formatos catalisados por cobalto sob atmosfera de hidroformilação. FONTE: Adaptado da literatura.<sup>29</sup>



Atualmente podemos dizer que a reação de hidroformilação é um exemplo de uma reação com alta economia atômica, mas a realidade era bem diferente nas primeiras gerações. Uma porcentagem significativa de outros produtos provenientes de reações paralelas mencionadas acima eram gerados. Além disso, o processo sofria com a baixa regioseletividade para os aldeídos de interesse. Os aldeídos lineares possuem maior valor de mercado quando comparados com os aldeídos ramificados devido as suas aplicações. A terceira geração introduziu o uso de ligantes auxiliares de fósforo para contornar não apenas o problema da regioseletividade, mas também outras questões como quimiosseletividade e estabilidade do catalisador.<sup>31</sup>

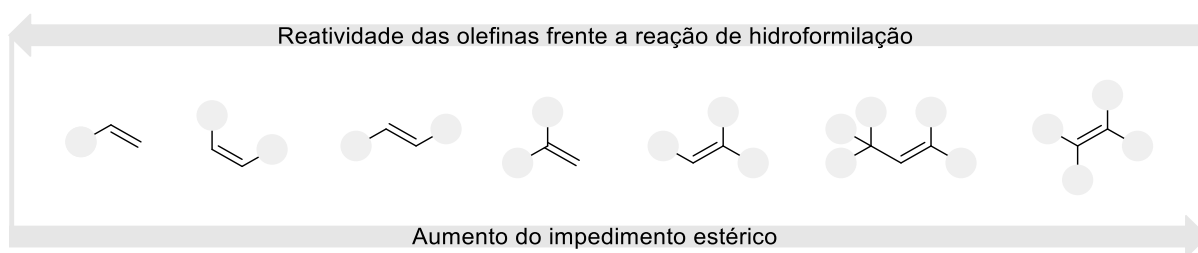
Slaugh e Mullineaux, descobriram os benefícios dos ligantes auxiliares em catalisadores de cobalto aumentando a regioseletividade para os aldeídos lineares (processo Shell, 1960).<sup>38</sup> Os pesquisadores perceberam que poderiam utilizar ligantes auxiliares para modular as propriedades estereo-eletrônicas do centro metálico. O uso de ligantes auxiliares levaram as seguintes consequências<sup>35</sup>: (i) O catalisador  $[\text{CoH}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)]$  agora é muito mais resistente à perda de CO e hidreto, o que inibe a decomposição do catalisador, ou seja, formação de cobalto metálico. As altas pressões de CO que era utilizadas para evitar esse problema, agora podem ser menores (70 vs. 300 bar no sistema  $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$ ). A ligação de CO mais forte torna a dissociação do CO mais difícil e reduz a atividade do catalisador  $[\text{CoH}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)]$ . Neste caso, a menor atividade do catalisador pode ser contornado com o aumento da temperaturas (190 vs. 180 °C no sistema  $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$ ). A reação é aproximadamente inversa de primeira ordem na concentração do CO, uma vez que um CO deve dissociar para que o substrato se coordene para dar sequência ao ciclo catalítico; (ii) O ligante de fosfina aumenta a importância dos efeitos estéricos no catalisador de cobalto, favorecendo a associação do substrato ao complexo  $[\text{CoH}(\text{CO})_2(\text{PR}_3)]$  para formar preferencialmente o intermediário alquil linear. Isso leva a uma razão 1:r maior quando comparado ao sistema sem ligante auxiliar; (iii) Em relação ao  $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$ , o ligante fosfina doador de elétrons torna o catalisador  $[\text{CoH}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)]$  mais eficiente na hidrogenação, seja do aldeído ao seu respectivo álcool ou do substrato em seu respectivo alceno. Em geral, ligantes orgânicos como fosfinas, fosfitos ou arsinas diminuem a atividade dos catalisadores de Co na hidroformilação, mas permitem simultaneamente um aumento da regioseletividade em comparação com o catalisador não modificado. Como as

---

<sup>38</sup> (a) L. H. Slaugh, R. D. Mullineaux, *J. Organomet. Chem.*, **1968**, *13*, 469. (b) L. G. Canell, L. H. Slaugh, R. D. Mullineaux, (1965) (to Shell Internationale Research Maatschappij B. V.), DE 1186455.

etapas fundamentais no ciclo catalítico de hidroformilação são as mesmas do  $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$  não apresentaremos o mecanismo para esse processo.

O processo de hidroformilação usando cobalto modificado com fosfina é conhecido como processo Shell HydroFormylation (SHF). As matérias primas (olefinas) usadas no SHF são obtidas em outro processo desenvolvido pela Shell, denominado Shell Higher Olefin Process (SHOP).<sup>39</sup> Uma característica chave desse sistema é sua capacidade de isomerização do alceno.<sup>40</sup> Assim, a hidroformilação dos alcenos internos da faixa C10-C16 depende da capacidade do catalisador  $[\text{CoH}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)]$  promover a migração a ligação C-C dupla interna para a posição terminal. A ligação terminal é mais reativa frente a hidroformilação o que resulta em deslocamento do equilíbrio de isomerização para alceno terminal e favorece a formação do produto aldeído. A Figura 11, mostra a relação entre a reatividade relativa de olefinas na reação de hidroformilação com o impedimento estérico. Com o aumento do impedimento estérico, a associação do substrato ao centro metálico é prejudicada, reduzindo gradativamente a atividade do catalisador.<sup>29</sup>

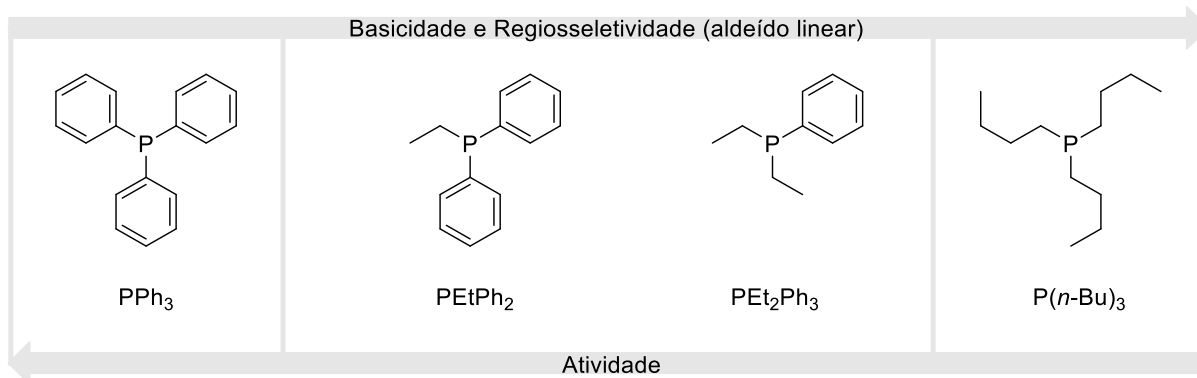


**Figura 11.** Relação entre reatividade e impedimento estérico de olefinas na reação de hidroformilação.

Em termos de estabilidade do complexo ativo, as fosfinas com fortes propriedades  $\sigma$ -doadoras possuem melhor desempenho. Digno de nota, a basicidade das fosfinas terciárias se correlaciona indiretamente com a taxa de hidroformilação. Nesse aspecto, com o intuito de aumentar a razão l:r, o  $\text{P}(n\text{-Bu})_3$  é considerado um dos ligantes interessantes em escala industrial (Figura 12).<sup>29</sup>

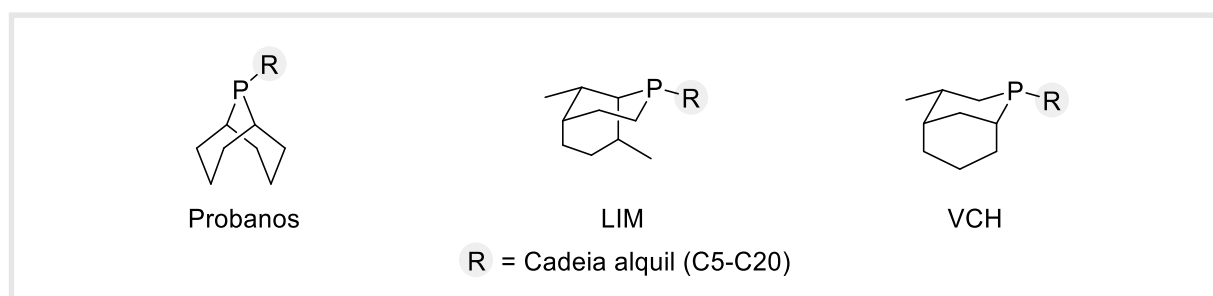
<sup>39</sup> W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 12492.

<sup>40</sup> B. L. Haymore, A. van Asselt, G. R. Beck, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1984**, 415, 159. (b) B. Fell, W. Rupilius, F. Asinger, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 3261.



**Figura 12.** Dependência da atividade e regiosseletividade na hidroformilação do 1-hexeno com  $[\text{CoH}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)]$ .

O ligante de fosfina usado por Shell neste processo não foi divulgado, mas é especulado que seja uma fosfina volumosa alquilada. É provável que o ligante de fosfina tenha um alto peso molecular para tornar o catalisador não volátil durante a remoção dos produtos a vácuo. Existem especulações que os ligantes empregados sejam da classe dos probanos, LIM e VCH (Figura 13). Essas fosfinas volumosas auxiliam na formação da espécie ativa, bem como do complexo Co-acil, aumentando a dissociação de um ligante de CO devido ao efeito estéreo.<sup>29,33</sup>



**Figura 13.** Fosfinas volumosas usadas como ligantes padrões na hidroformilação catalisada por cobalto.

A terceira geração foi uma grande virada de chave para o processo de hidroformilação. Além de empregar ligantes auxiliares a base de fósforo, esse processo passou a empregar catalisadores de ródio.<sup>33</sup> Wilkinson e colaboradores fizeram alguns dos primeiros trabalhos acadêmicos sobre o sistema Rh/PPh<sub>3</sub>.<sup>41</sup> No entanto, foi Roy Pruett, da Union Carbide Corporation (a Union Carbide agora faz parte da Dow Chemical), quem fez a descoberta de que uma alta concentração de PPh<sub>3</sub> é necessária para gerar um sistema catalítico adequado para um processo industrial comercial.<sup>42</sup> A indústria usa concentrações de PPh<sub>3</sub> de que variam de 0,4 M

<sup>41</sup> D. Evans, J. A. Osborn, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A.*, **1968**, 3133.

<sup>42</sup> R. L. Pruett, J. A. Smith, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 327.



a 1 M, com catalisador de Rh com concentração torno de 1 mM, para obter uma alta proporção de aldeído l:r (e.g. 9:1 para o propeno usando 0,4 M de PPh<sub>3</sub> e 1 mM de Rh) e boa estabilidade do catalisador. A tecnologia Rh/PPh<sub>3</sub> foi comercializada em 1976 pela Union Carbide Corporation em Ponce, Porto Rico, e foi licenciada mundialmente pela Union Carbide Corporation e Davy Process Technology. Essas unidades operam com catalisadores de Rh modificados com ligante de fósforo em baixo pressão de gás de síntese 7 – 20 bar (100 – 300 psi) e baixas temperaturas (80 – 120 °C). Esse processo é denominado processo oxo de baixa pressão (sigla em inglês, LPOs), que é o estado da arte para olefinas de cadeia curta não funcionalizadas (e.g. propeno).<sup>43</sup>

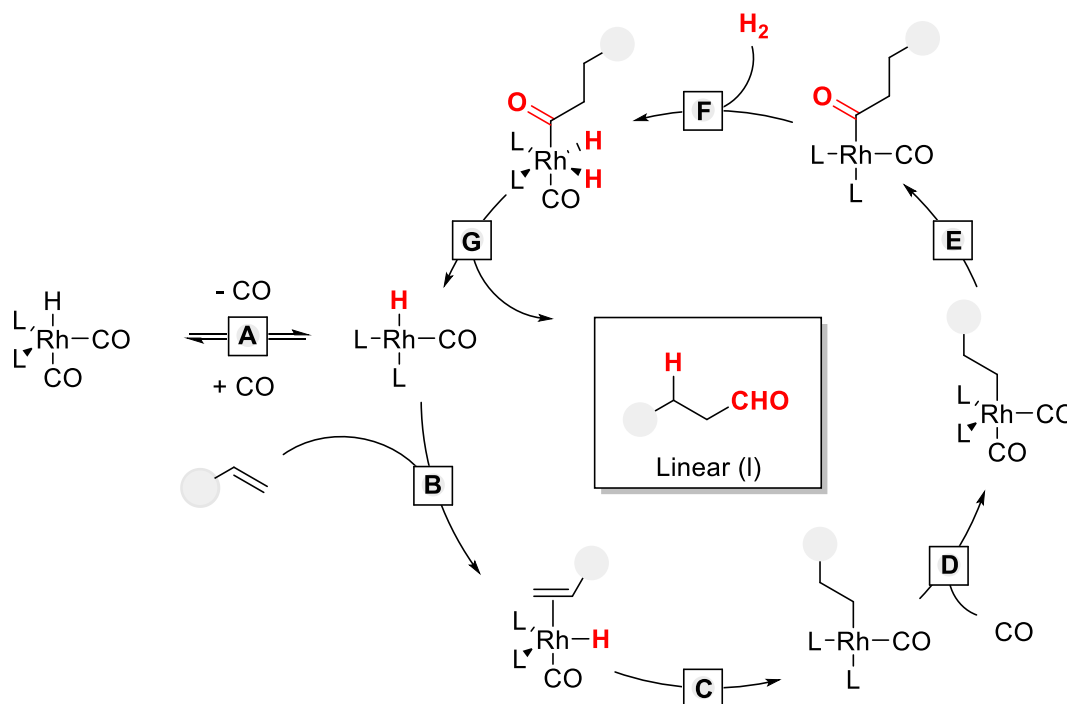
Uma diferença marcante em todos os processos de hidroformilação consiste na tecnologia de separação do produto e do catalisador com o objetivo de reaproveitar o metal, especialmente em relação aos processos catalisados por Rh (o preço do Co é cerca de 0,01% o preço do Rh).<sup>44</sup> Wiese e Obst estimaram a perda apenas 1 ppm Rh/kg de produto em uma planta de 400 kt corresponde a uma perda financeira na ordem de milhões de euros.<sup>45</sup> Portanto, a reciclagem do catalisador é indispensável. Uma forma de reciclar o catalisador consiste em remover os produtos com um excesso de gás de síntese, enquanto a solução do catalisador permanece no reator ("reciclagem de gás"). No entanto, a "reciclagem de gás" é economicamente viável apenas para a hidroformilação de propeno e butenos, pois os seus produtos possuem baixo ponto de ebulição. Um processo de separação alternativo é baseado na remoção dos produtos por destilação ("reciclagem de líquidos"). O catalisador permanece com os subprodutos (de alto ponto de ebulição) e é direcionado para o reator. Esta tecnologia também pode ser aplicada para olefinas superiores. A vida útil de um catalisador de hidroformilação pode exceder um ano, desde que a pureza da alimentação seja suficiente e o controle apropriado da reação seja garantido.<sup>29</sup> O mecanismo dessa transformação apresenta etapas similares aos apresentados para o cobalto anteriormente e, portanto, não discutiremos em detalhes (Figura 14).

---

<sup>43</sup> (a) R. Tudor, A. Shah, *Johnson Matthey Technol. Rev.*, **2017**, *61*, 246. (b) R. Tudor, M. Ashley, *Platinum Metals Rev.*, **2007**, *51*, (3), 116.

<sup>44</sup> D. M. Hood, R. A. Johnson, A. E. Carpenter, J. M. Younker, D. J. Vinyard, G. G. Stanley, *Science*, **2020**, *367*, 542.

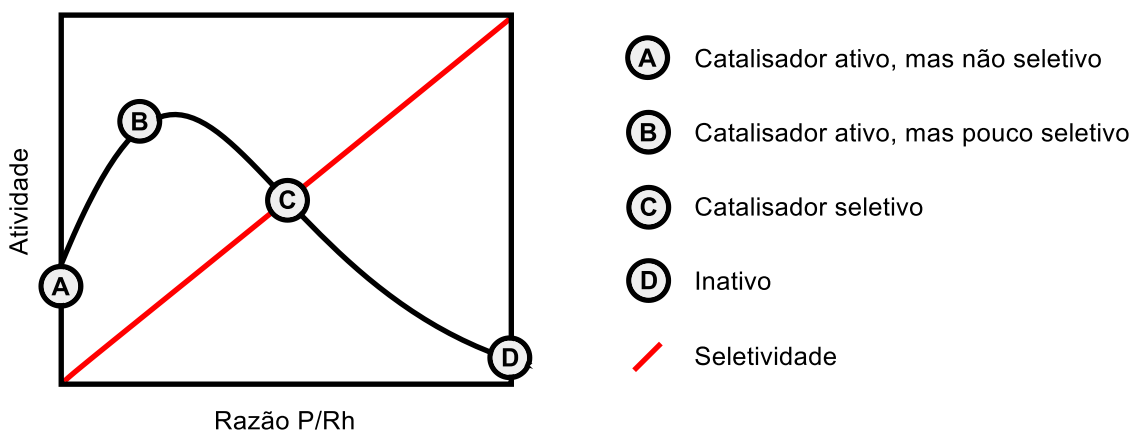
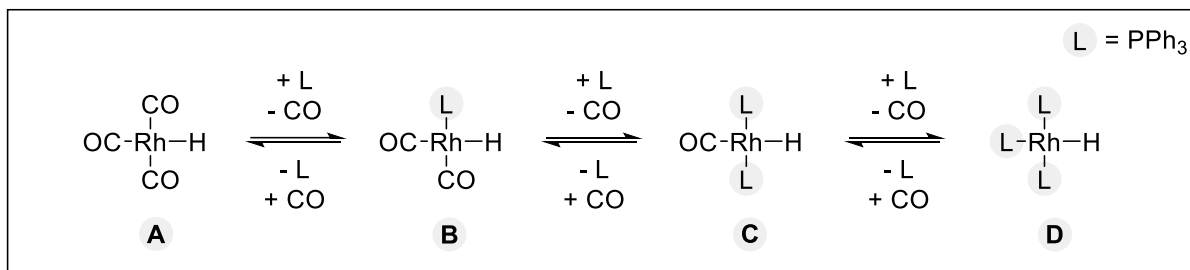
<sup>45</sup> B. Cornils, E. Wiebus, K. Schmid, *Science of Synthesis – References Library* (ed. S. Kobayashi), Thieme, Stuttgart, **2012**, p. 807.



**Figura 14.** Mecanismo de hidroformilação do sistema Rh/PPH<sub>3</sub> mostrando a formação do aldeído linear. As etapas do mecanismo são em equilíbrio, mas para fins didáticos não são mostradas. FONTE: Adaptado da literatura.<sup>35</sup>

Como acontece com os sistemas de catalisador de cobalto, o CO desacelera o processo, impedindo a associação da olefina e adição oxidativa do H<sub>2</sub>.<sup>37</sup> Ao contrário do catalisador de cobalto modificado com fosfina, a PPh<sub>3</sub> é um ligante de coordenação fraca, o que combinado com seu volume estérico relativamente alto significa que sob temperaturas e pressões do processo catalítico a PPh<sub>3</sub> prontamente se dissocia no complexo [RhH(CO)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)] para gerar [RhH(CO)<sub>3</sub>].

Este equilíbrio afeta fortemente a atividade e seletividade do catalisador de ródio (Figura 15). Para maximizar a regiosseletividade do aldeído o catalisador deve possuir dois ligantes PPh<sub>3</sub> coordenados ao ródio (Figura 15, item C). Quando um ligante PPh<sub>3</sub> se dissocia, é formado um catalisador mais ativo, porém menos regiosseletivo (Figura 15, item B). O catalisador de hidroformilação mais ativo conhecido é [RhH(CO)<sub>3</sub>] (Figura 15, item A), mas esta espécie favorece a formação do aldeído ramificado. O complexo de ródio com três ligantes PPh<sub>3</sub> é um estado de “descanso” do catalisador (Figura 15, item D).<sup>29,35</sup>



**Figura 15.** Equilíbrio entre as espécies de ródio presentes nas condições de hidroformilação em sistemas modificados por ligantes auxiliares e relação entre atividade, seletividade e razão P/Rh. FONTE: Adaptado da literatura.<sup>29,35</sup>

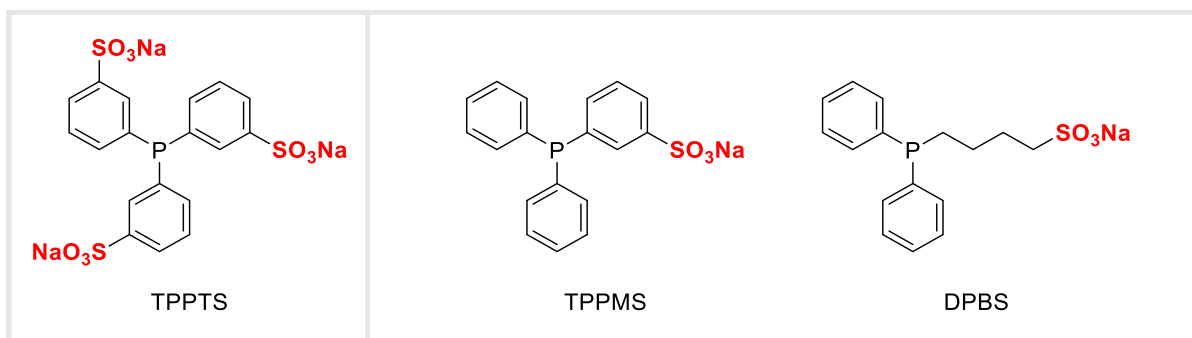
Embora o sistema Rh/PPh<sub>3</sub> domine o cenário industrial, o catalisador [RhH(CO)<sub>3</sub>] não modificado possui algumas aplicações. Estudos mostram que sob condições de hidroformilação, a espécie ativa [RhH(CO)<sub>3</sub>] é formada independentemente do precursor utilizado. Comparado com o sistema [CoH(CO)<sub>4</sub>], o [RhH(CO)<sub>4</sub>] é o catalisador de hidroformilação mais ativo (cerca de 1000 vezes). O destaque desse metal frente aos demais ocorre devido a sua habilidade de formar intermediários relevantes e a capacidade de realizar etapas cruciais que possibilitam o evento catalítico. A elevada atividade catalítica é atribuída à polaridade da ligação M-H. Estudos revelam que a alta acidez do centro metálico facilita as etapas de associação do substrato e a eliminação redutiva do intermediário metal-acil, as quais frequentemente são as etapas limitantes do processo catalítico de hidroformilação.<sup>10a,29</sup>

O [RhH(CO)<sub>3</sub>] tem uma alta tendência em formar aglomerados que são inativos para hidroformilação. Em condições drásticas de pressão e temperatura, bem como a presença de ligantes auxiliares, o equilíbrio pode ser deslocado para regenerar a espécie ativa [RhH(CO)<sub>3</sub>]. Marc Garland estudou extensivamente o sistema de [RhH(CO)<sub>3</sub>] e seu equilíbrio com uma variedade de espécies de cluster. Além disso, como mencionado anteriormente, o [RhH(CO)<sub>3</sub>] possui baixa regioseletividade para os aldeídos lineares, o que geralmente não é desejado.



Semelhante aos catalisadores de cobalto, essa espécie favorece o processo de isomerização da ligação dupla de alcenos, sendo esse aspecto uma característica positiva dependendo do substrato empregado. Portanto, o  $[\text{RhH}(\text{CO})_3]$  é geralmente empregado em sistemas onde não há preocupações com a regioseletividade como o caso de substratos simétricos (e.g. eteno e cicloexeno) ou quando os substratos apresentam fatores estéricos que limitam a formação de apenas um regioisômero (e.g. dimetil-but-1-eno).<sup>35</sup>

Em 1981, buscando alternativas para reduzir os custos relativos à reciclagem do catalisador de ródio, Emile Kuntz trabalhando na Rhone-Poulenc, que logo foi adquirida pela Ruhrchemie-Rhone-Poulenc (atual OQ Chemicals), deu os primeiros passos no desenvolvimento do primeiro processo bifásico líquido-líquido. Essa inovação marca o início da quarta geração de processos industriais de hidroformilação.<sup>33</sup> A estratégia empregada consiste em imobilizar o catalisador de ródio na fase aquosa usando um ligante de fosfina sulfonado, o  $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na})_3$  (TPPTS), o qual garante a solubilidade do catalisador em água. Ao fim do processo, a fase aquosa é separada e a fase orgânica contendo o produto é destilada, evitando o estresse térmico do centro metálico. Geralmente, as perdas de ródio são na faixa de ppbs. Outros ligantes como o TPPMS e DPBS também foram testados, mas o TPPTS teve maior sucesso (Figura 16).



**Figura 16.** Ligante TPPTS para realização sistema bifásico, bem como outros ligantes testados para esse propósito.

Semelhante ao sistema  $\text{Rh}/\text{PPh}_3$ , neste sistema também é necessário excesso de ligante para obter resultados satisfatórios em relação a regioseletividade (e.g. 16-18:1 para o propeno). As taxas de reação são mais lentas quando comparadas às do sistema  $\text{Rh}/\text{PPh}_3$  devido à baixa solubilidade dos substratos na fase aquosa e maiores quantidades do complexo inativo,  $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{TPPTS})_3]$  (TPPTS é usado em excesso, mas em menor quantidade do que a  $\text{PPh}_3$ , uma vez que o excesso de TPPTS favorece a formação do  $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{TPPTS})_3]$ ). As pressões de gás de síntese são mais altas ( $> 50$  bar, 6 MPa), bem como a temperatura (120 – 180 °C) que compensam a atividade reduzida deste sistema. Em termos de substrato, o processo é



limitado aos alcenos de cadeia curta (C2 – C4), os quais possuem solubilidade em água suficiente para que ocorra a migração para a fase aquosa permitindo a hidroformilação. Os alcenos maiores que 1-penteno ( $\geq C5$ ) não são solúveis o suficiente em água para este processo.<sup>31</sup>

Além da alta seletividade e da reciclagem simples do catalisador que proporciona perdas mínimas de ródio, outras características que favorecem os aspectos econômicos são: (i) a simplicidade do aparelho e operação do processo; (ii) a demanda de baixa pureza dos reagentes; (iii) a segurança do processo e iv) o aumento da sustentabilidade do processo.<sup>35</sup>

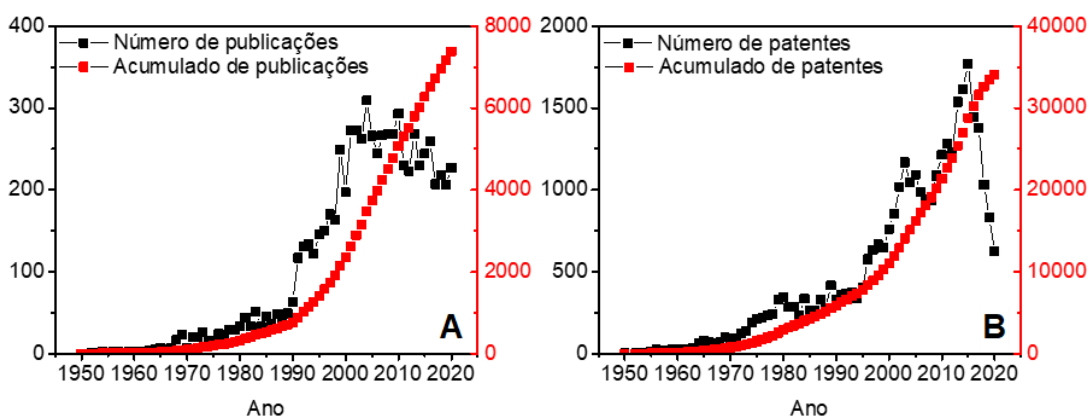
As vantagens da utilização de catalisadores de Rh, como maior atividade e o uso de condições mais brandas foram logo reconhecidos pela indústria. Em 1980, menos de 10% da hidroformilação era realizada com ródio, enquanto, em 1995, esse valor aumentou para cerca de 80%.<sup>46</sup> Entretanto, os principais problemas do uso de ródio em processos industriais estão associados ao seu alto custo e a oscilação dos preços desse metal no mercado internacional. Esse problema ocorre devido ao monopólio das reservas de seu mineral e, conseqüentemente, da produção e comercialização que são detidos exclusivamente pela Rússia e África do Sul. Além disso, devido ao emprego desse metal em conversores catalíticos em automóveis (ca. 80% da produção total é destinada para esse mercado), os preços costumam flutuar de acordo com a demanda de produção do setor.<sup>47</sup> Uma proposta para reduzir os custos e, conseqüentemente, alavancar as margens de lucro neste processo seria o uso de metais da primeira série de transição. Em termos de metais empregados como catalisadores atualmente para fins industriais, há apenas registros de campanhas baseadas no uso de cobalto e ródio como catalisadores. Entretanto, outros metais também já mostram ser ativos na hidroformilação (e.g. Ir, Ru, Os, Pt, Pd, Fe e Ni). Catalisadores ativos na hidroformilação de olefinas são geralmente complexos do tipo hidreto com a fórmula  $[MH(CO)_xL_y]$ , onde M representa o centro metálico e L representa o ligante orgânico (as quantidades de x e y podem variar com as condições reacionais).<sup>29</sup> Esses metais são menos eficientes em termos de atividade e seletividade, justificando a sua utilização apenas em pesquisas acadêmicas (Figura 17).

Embora a reação de hidroformilação tenha sido descoberta a mais de 80 anos, bem como passado por diversas gerações de processos, essa transformação continua presente nos diversos

---

<sup>46</sup> M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1995**, *104*, 17.

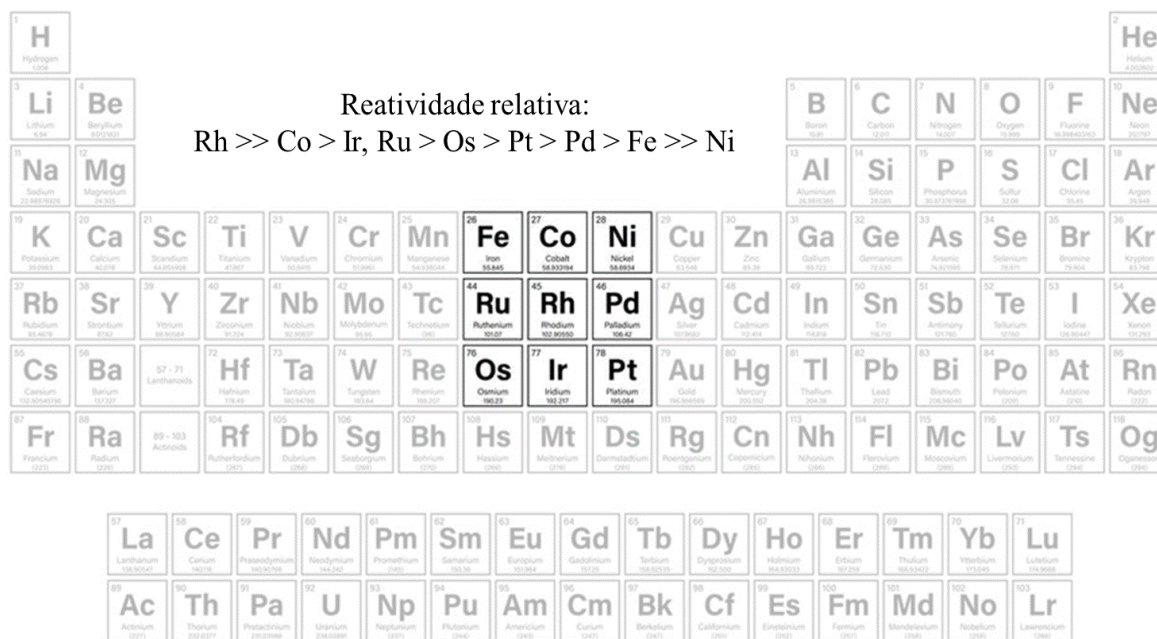
<sup>47</sup> A. Behr, P. Neubert, *Applied Homogeneous Catalysis*. Weinheim: Wiley-VCH, **2012**.



**Figura 17.** Histórico de publicações (A) e de patentes (B) relacionadas à hidroformilação entre os anos de 1950 e 2020. (Busca pelo termo “hydroformylation” na base de dados *Web of Sciences* e *Patentscope*). Acesso em: 15/11/2021.

produtos provenientes do dia a dia. A pesquisa e desenvolvimento relacionados com esta transformação refletem-se no número de publicações e patentes depositadas entre 1950 e 2020 (Figura 18). Nos últimos anos nota-se uma diminuição no número de publicações e patentes depositadas neste tema. Entretanto, com a necessidade de desenvolver processos sustentáveis, estima-se que esses números voltem a crescer.

Devido as questões mencionadas acima, além de exploramos as questões relacionadas à sustentabilidade, particularmente com o uso de solventes verdes, também é de interesse explorar alternativas ao Rh. Apesar de suas vantagens de custo e embora ainda sejam usados



**Figura 18.** Metais empregados como catalisadores em reações de carbonilação e reatividade relativa.



em processos industriais para olefinas de cadeia média e longa, catalisadores de cobalto alternativos foram pouco investigados nas últimas décadas.

### 1.2.3 Ligantes fosforados e suas propriedades

Na reação de hidroformilação os ligantes orgânicos, em especial os ligantes fosforados, desempenham um papel fundamental sob as propriedades catalíticas dos metais. Os ligantes influenciam diretamente na atividade, quimiosseletividade, regioseletividade e na estereosseletividade.<sup>48</sup> Essa habilidade só é possível devido a sua capacidade de modular propriedades eletrônicas e espaciais do centro metálico.

Como consequência do uso de metais de alto valor agregado em processos industriais, os ligantes assumem papel fundamental na viabilidade econômica da reação de hidroformilação. Ligantes fosforados são amplamente utilizados, muitas vezes em excesso durante a campanha industrial para estabilizar o centro metálico, possibilitando que o mesmo seja reutilizado. Além disso, a continuidade e eficiência do ciclo catalítico depende da velocidade de troca de ligantes do centro metálico, possibilitando a realização de etapas elementares fundamentais para o evento catalítico. Não é de se surpreender que existam pesquisas voltadas exclusivamente para o desenvolvimento de novos ligantes. Embora muitos ligantes desenvolvidos possuem desempenho satisfatório (atividade e regio-, quimio e/ou estereosseletividade), o custo de produção deve ser considerado para avaliar a viabilidade econômica e estabelecer uma planta industrial. O que se deseja são rotas curtas e não ambíguas baseadas em materiais de baixo custo e prontamente disponíveis para a produção dos ligantes auxiliares.

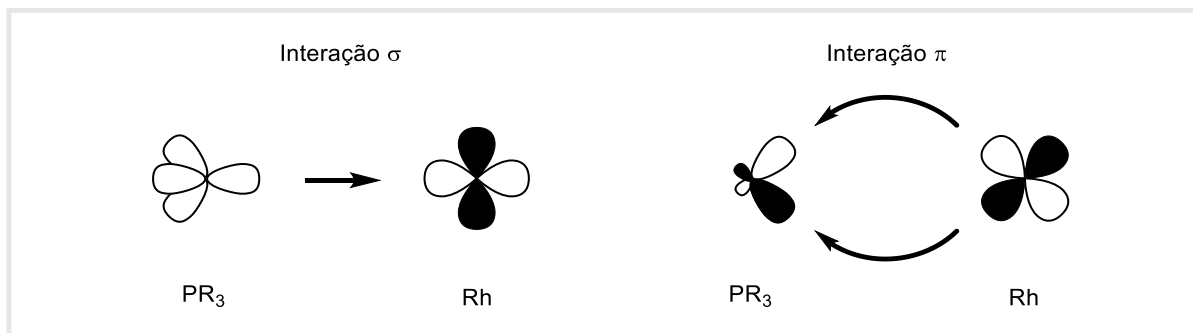
Embora a reação de hidroformilação tenha sido descoberta muitos anos atrás, ainda nos dias atuais é difícil prever o melhor ligante a ser utilizado para determinado processo. Isso exige que para cada substrato seja realizado um estudo sistemático para determinar as condições ótimas que possam viabilizar a produção em larga escala. Uma maneira de se avaliar as propriedades estereo-eletrônicas é por meio da análise dos parâmetros de Tolman.<sup>49</sup> O

---

<sup>48</sup> (a) J. A. Gillespie, et al. Phosphorus Ligand Effects in Homogeneous Catalysis and Rational Catalyst Design. In: Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, **2012**. p. 1. (b) P. W. N. M. Van Leeuwen, Introduction to hydroformylation. In: P. W. N. M. Van Leeuwen.; C. Claver (Eds.). Rhodium catalyzed hydroformylation. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, **2002**.

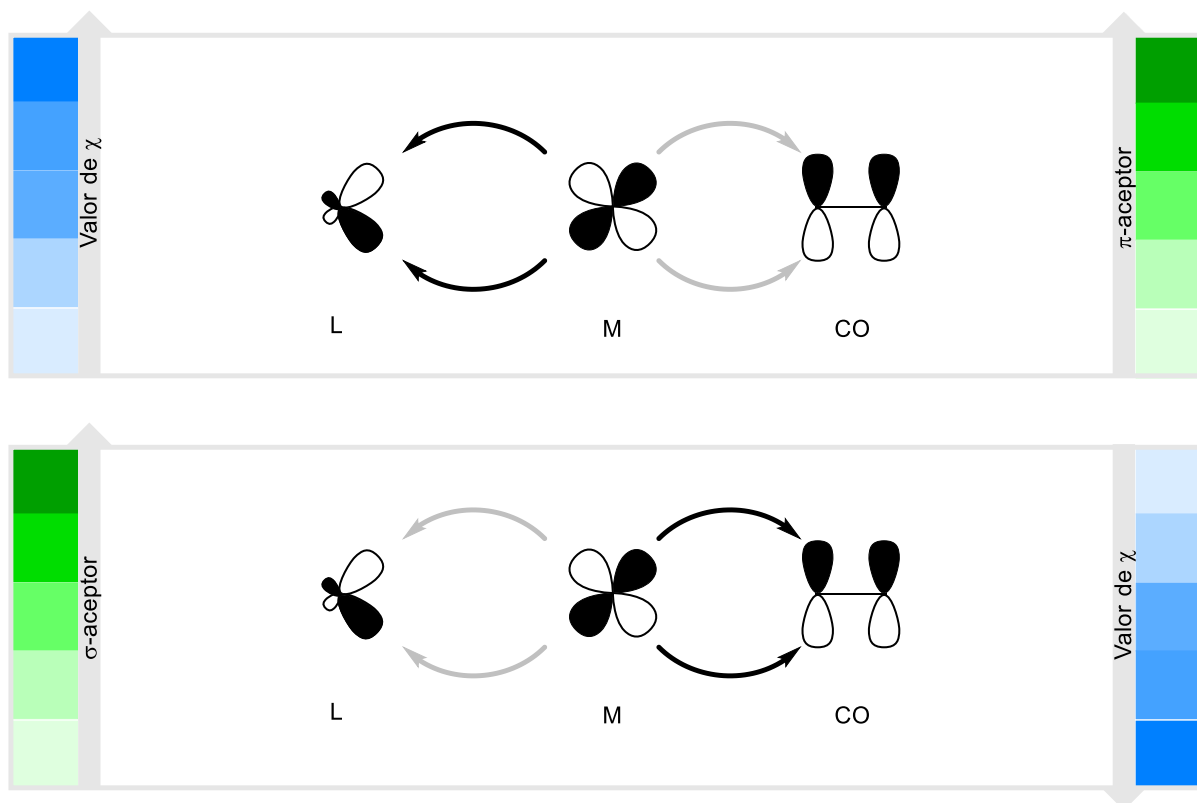
<sup>49</sup> C. A. Tolman, *Chem. Rev.*, **1977**, 77, 313.

parâmetro eletrônico ( $\chi$ ) está relacionado com a capacidade do ligante em doar densidade eletrônica ao centro metálico por meio de interação do tipo  $\sigma$  e do metal para o ligante por meio de interações do tipo  $\pi$ , também conhecidas como retrodoação (Figura 19).



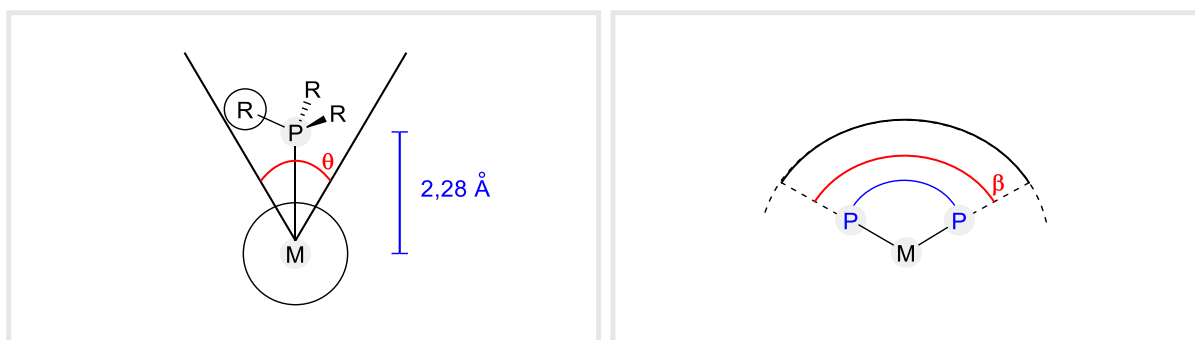
**Figura 19.** Interação entre os orbitais de fronteira do ligante com o metal e *vice versa*: interação  $\sigma$  e  $\pi$  entre  $\text{PR}_3$  e Rh.

O parâmetro eletrônico de Tolman pode ser extraído experimentalmente registrando na região do infravermelho (IV) dos complexos metal-CO correspondentes, uma vez que eles mostram bandas muito específicas e intensas geralmente na faixa de  $1900 - 2100 \text{ cm}^{-1}$ . Geralmente esse parâmetro é determinado medindo a frequência de estiramento da ligação CO de complexos do tipo  $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}]$ , onde L é o ligante de que se deseja determinar o parâmetro. Quanto maior for a intensidade da retrodoação  $\pi \text{ Ni} \rightarrow \text{L}$ , menor será a retrodoação  $\pi \text{ Ni} \rightarrow \text{CO}$ , o que aumenta o caráter de ligação tripla entre os átomos de carbono e oxigênio do CO, aumentando a frequência de estiramento CO (Figura 20).



**Figura 20.** Influência dos efeitos eletrônicos de um ligante fosforado na retrodoação M-CO.

O outro parâmetro de Tolman utilizado é o ângulo de cone ( $\theta$ ) (Figura 21). Este parâmetro está diretamente associado aos efeitos estéricos do ligante. Tomando-se o comprimento de ligação M-L de 2,28 Å como uma medida de referência, considera-se o ângulo de cone o ângulo da abertura de um cone imaginário que tem como vértice o centro metálico que passa pela extremidade do ligante de fósforo. Um giro do ligante ao longo do eixo M-L de 360° determina o espaço efetivo ocupado pelo ligante. Este conceito pode ser usado para todos os tipos de ligantes de fosfina monodentados e é, dentro de alguns limites, também adequado para difosfinas.



**Figura 21.** Parâmetro de Tolman de ângulo de cone ( $\theta$ ) e Ângulo de quelatação ( $\beta$ ) de ligantes bidentados.



Entretanto, para ligantes bidentados geralmente é utilizado ângulo de quelatação de ( $\beta$ ).<sup>50</sup> Esse termo foi especialmente desenvolvido para hidroformilação, a fim de se obter alguns *insights* sobre a relação entre atividade e regioseletividade de catalisadores de ródio homogêneos. O ângulo  $\beta$  é o ângulo circular formado entre o centro metálico e o ligante, tendo aquele como vértice.<sup>51</sup> O ângulo de quelatação é proporcional ao volume ocupado pelo ligante na esfera de coordenação do centro metálico. Por este motivo, esse parâmetro pode ter um efeito significativo na regioseletividade da reação. Normalmente, quanto maior o ângulo de quelatação, maior será a tendência de se formarem aldeídos lineares, tendo como referência olefinas terminais, uma vez que é forçado a formação do intermediário Rh-alquil linear devido ao menor espaço na esfera de coordenação do centro metálico.<sup>52</sup> Isto será verdade, porém, apenas se a regioseletividade da reação for governada por fatores estéricos, e não eletrônicos.<sup>53</sup> Logo, tanto para ligantes monodentados, bem como para ligantes bidentados, a influência dos ligantes bidentados também pode variar significativamente de acordo com as condições de cada sistema.

Um exemplo de ligante de sucesso para discriminar a regioseletividade favorecendo a formação do produto linear são ligantes do tipo Xantphos (Figura 22). Essa classe de ligantes, mostrou que um ângulo de 100-120° tem efeito positivo sobre a regioseletividade da hidroformilação.<sup>54</sup>

---

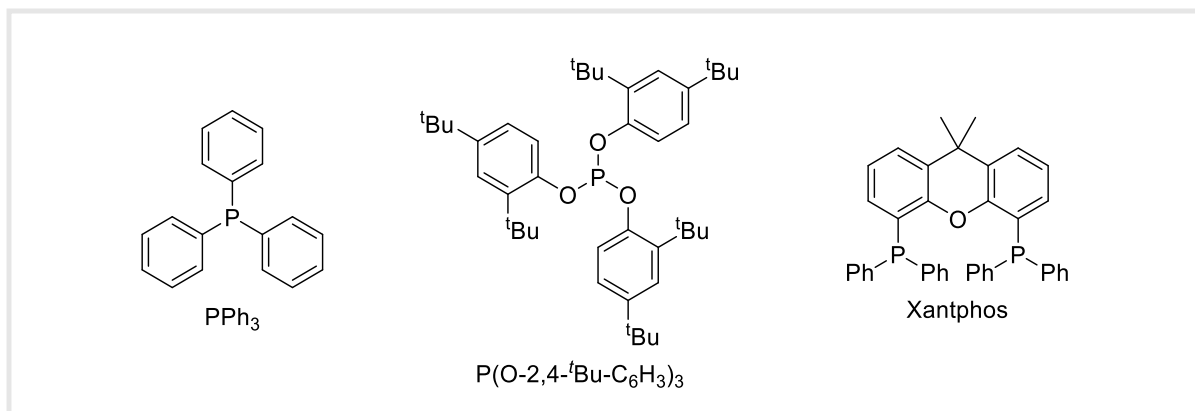
<sup>50</sup> (a) C. P. Casey, G. T. Whiteker, *Isr. J. Chem.*, **1990**, *30*, 299. (b) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, *Pure Appl. Chem.*, **1999**, *71*, 1443. (c) M-N. Birkholz, Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 1099. (d) P. D. Achord, P. Kiprof, B. Barker, *Theochem*, **2008**, *849*, 103.

<sup>51</sup> E. Zuidema, P. E. Goudriaan, B. H. G. Swennenhuis, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Lutz, A. L. Spek, *Organometallics*, **2010**, *29* (5), 1210.

<sup>52</sup> P. W. N. M. van Leeuwen, Z. Freixa, Bite Angle Effects of Diphosphines in Carbonylation Reactions. In: L. Kollár (Ed.). *Modern Carbonylation Methods*. John Wiley & Sons, **2008**, p. 1.

<sup>53</sup> Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Dalton Trans.*, **2003**, 1890.

<sup>54</sup> P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 895.



**Figura 22.** Exemplo de fosfina (PPh<sub>3</sub>), fosfito [P(O-2,4-<sup>t</sup>Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] e fosfina bidentada Xantphos.

Além das fosfinas, os fosfitos são amplamente utilizados como ligantes auxiliares. Esses ligantes são melhores  $\pi$ -aceptores do que as fosfinas, o que acelera a dissociação do CO no metal, resultando em maiores taxas de reação. A regiosseletividade do catalisador pode ser melhorada com a adição de grupos volumosos periféricos. O grupo volumoso *tert*-butila na vizinhança da ligação P-O preenche este requisito e adicionalmente contribui para estabilizar o ligante frente a hidrólise (principal problema associado a essa classe de ligantes). Essas características são combinadas no ligante P(O-2,4-<sup>t</sup>Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (Figura 22).<sup>55</sup> Fosfitos contendo esse esqueleto são amplamente disponíveis e baratos, sendo empregados como retardadores de chama.<sup>56</sup> Fosfitos desse tipo foram inicialmente reivindicados para uso em processos de hidroformilação por Shell<sup>57</sup> e UCC.<sup>58</sup>

### 1.3 Matéria-prima biorrenovável

Apesar da evolução, nossa economia industrial nunca deixou sua característica fundamental. Desde seus primórdios a economia industrial sempre foi baseada em um modelo

<sup>55</sup> (a) P. W. N. M. van Leeuwen, C. F. Roobeek, *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 258, 343. (b) A. van Rooy, E. N. Orij, P. C. J. Kamer, F. van den Aardweg, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1096. (c) T. Jongsma, G. Challa, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Organomet. Chem.*, **1991**, 421, 121.

<sup>56</sup> K. Stoll, R. Wolf, (1990) (SandozPatent-GmbH), DE 4001397.

<sup>57</sup> P. W. N. M. van Leeuwen, C. Roobeek, C. (1981) (Shell International Research Maatschappij B. V.), EP 0054986

<sup>58</sup> A. G. George, D. R. Bryant, J. M. Maher, (1995) (Union Carbide Chemicals & Plastics Technology Corporation), EP 0697391.





de produção e consumo linear, mais conhecido como economia linear. Obviamente, diante dos desafios existentes, o panorama de extrair recursos, produzir bens e descartar os rejeitos é obsoleto e insustentável, pois causam o esgotamento dos recursos finitos do meio ambiente e uma enorme geração de resíduos. Um grande aliado para enfrentar os desafios globais como mudanças climáticas, perda de biodiversidade, excesso de resíduos e poluição, além de garantir crescimento econômico é o desenvolvimento da chamada economia circular.<sup>59</sup> Em contraste com o modelo anterior, esse modelo pode ser definido como “*um modelo de produção e consumo, que envolve a partilha, locação, reutilização, reparação, recondicionamento e reciclagem de materiais e produtos existentes durante o maior tempo possível*”.<sup>60</sup>

Dentre as atividades antropológicas relacionadas aos meios de produção que vigoram em nossa sociedade, a utilização de matérias-primas provenientes do petróleo, impactam diretamente nos problemas ambientais. Uma alternativa no cenário da indústria química, e uma solução da economia circular, é a utilização de matérias-primas biorrenováveis. A biomassa vegetal oferece uma ampla plataforma de matérias-primas que podem ser produzidas naturalmente em velocidade compatível com o seu consumo pela sociedade.<sup>61</sup>

Uma plataforma biorrenovável abundante de crescente interesse são os óleos essenciais. Estima-se que ca. 3000 óleos essenciais sejam conhecidos, dos quais apenas 300 possuem importância comercial.<sup>62</sup> Essa importante fonte é extraída de plantas (raízes, rizomas, hastes, folhas, flores, frutas e sementes) sendo conhecida por apresentar aromas, gostos agradáveis e até mesmo exibir propriedades farmacológicas.<sup>63</sup> Os óleos essenciais são constituídos em sua maioria por derivados terpênicos e fenilpropanoídes além de outros metabólitos secundários. A existência e concentração específica de cada substância presente varia para cada espécie, bem como as condições de produção como fertilidade do solo, disponibilidade de água, clima, etc.

Os terpenos constituem a maior e mais diversificada classe de metabólitos secundários. O termo “terpeno” foi originalmente aplicado a hidrocarbonetos obtidos por destilação de resinas de coníferas (*Pinaceae*).<sup>64</sup> Alterações na estrutura dos terpenos resultam na formação

---

<sup>59</sup> (a) W. R. Stahel, *Nature*, **2016**, 531, 435. (b) Y. Geng, J. Sarkis, R. Bleischwitz, *Nature*, **2019**, 565, 153. (c) <https://ellenmacarthurfoundation.org/>. Acesso em 02/11/2021.

<sup>60</sup> <https://www.europarl.europa.eu/news/en/headlines/economy/20151201STO05603/circular-economy-definition-importance-and-benefits>. Acesso em 02/11/2021.

<sup>61</sup> S. K. Bardhan, S. Gupta, M. E. Gorman, M. A. Haider, *Renew. Sust. Energ. Rev.*, **2015**, 51, 506.

<sup>62</sup> S. Burt, *Int. J. Food. Microbiol.*, **2004**, 94 (3), 223.

<sup>63</sup> C. Sell. *The Chemistry of Fragrances: From perfumer to consumer*. Cambridge: RSC Publishing, **2006**.

<sup>64</sup> E. Breitmaier, *Terpenes*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2006**.



de compostos chamados terpenóides. Em outras palavras, os terpenos são moléculas de hidrocarbonetos, enquanto os terpenóides/isoprenóides são os terpenos que possuem um grupo funcional adicional (hidroxila, carbonila, cetona, aldeído, etc.) em sua estrutura. Entretanto, tradicionalmente, todos os compostos provenientes de plantas que possuem a unidade mínima de construção dos terpenos, ou seja, isopreno (C5) são denominados terpenos.<sup>65</sup> Seus múltiplos são denominados mono-(C10), sesqui-(C15), di-(C20), sester-(C25), tri-(C30), tetra-(C40) e politerpenos (C50). A construção de estruturas complexas ocorre via biossíntese, onde os arranjos de unidades de isopreno podem assumir posições variáveis no esqueleto carbônico proporcionando uma enorme diversidade de substâncias.<sup>66</sup> Devido à presença de centros quirais, os terpenos são considerados blocos construtores de baixo custo, versáteis para a síntese de moléculas com complexidade estrutural que possuem interesse comercial.<sup>67</sup>

Outra classe de compostos relevante encontrado nos metabólitos secundários das plantas são os fenóis. Estruturalmente, sua unidade química básica é constituída por um ou mais grupos fenólicos, isto é, anel aromático contendo seis carbonos (C6) com um ou mais grupos OH. Assim, eles são conhecidos coletivamente como compostos fenólicos ou polifenóis. Nas plantas os fenóis são divididos em uma ampla classe de compostos: flavanóides, isoflavona, chalcona, estilbeno, cumarina, furanocumarina, lignina, tanino e lignana. Uma classe interessante são os fenilpropanóides. Eles são encontrados em todo o reino vegetal, onde atuam como componentes essenciais de vários polímeros estruturais, fornecem proteção, mediando interações planta-polinizador através de pigmentos florais e compostos com cheiro.<sup>33</sup> Na natureza são biossintetizados a partir dos aminoácidos fenilalanina e tirosina. Na indústria, essa classe de compostos pode ser obtida tanto por meio da extração de óleo essencial de plantas, quanto como subproduto da indústria de celulose, uma vez que podem ser obtidos por meio do processo *kraft* usando a lignina como matéria-prima.<sup>68</sup>

---

<sup>65</sup> S. C Bhatla, M. A. Lal, *Plant Physiology, Development and Metabolism*, Springer Singapore, **2018**.

<sup>66</sup> D. Tholl, *Biosynthesis and Biological Functions of Terpenoids in Plants*. In: Schrader J., Bohlmann J. (eds) *Biotechnology of Isoprenoids. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, vol 148. Springer, Cham., **2015**.

<sup>67</sup> (a) Z. G. Brill, M. L. Condakes, C. P. Ting, T. J. Maimone, *Chem. Rev.*, **2017**, *117* (18), 11753. (b) D. Agar, *Handbook of chiral chemicals*, 2<sup>nd</sup> edn. CRC Press, Taylor & Francis, Boca Raton, FL., **2005**. (c) M. Touaibia, C. Boutekedjiret, S. Perino, F. Chemat, *Natural Terpenes as Building Blocks for Green Chemistry*. In: Li Y., Chemat F. (eds) *Plant Based "Green Chemistry 2.0"*. Green Chemistry and Sustainable Technology. Springer, Singapore., **2019**.

<sup>68</sup> G. M. Vieira, *Hidroformilação de terpenos e propenilbenzenos de ocorrência natural para a síntese de produtos da química fina - tese de doutorado, Departamento de Química - UFMG, 2020*.



A capacidade odorífica desses compostos possui impacto significativo na sociedade. Essas propriedades são responsáveis pela relação entre o indivíduo que a produz e o meio ambiente onde ele se encontra, sendo utilizados para a defesa, de forma funcional e/ou comunicação.<sup>69</sup> Em termos fisiológicos, esse grupo seletivo de moléculas entra em contato com os receptores do epitélio do órgão olfatório na região superior do nariz, enviando um sinal ao cérebro. Entretanto, ainda hoje existem muitas controvérsias a respeito do mecanismo de percepção olfativa, o qual é palco de discussão.<sup>70</sup> Outro fator marcante é a variação genética no receptor odorante, a qual altera as percepções de cada indivíduo, variando principalmente em relação a intensidade e sensação quando determinada molécula entra em contato com os receptores.<sup>71</sup>

Embora inúmeros avanços tenham contemplado essa área de pesquisa, ainda não é possível prever qual percepção olfativa que determinada estrutura molecular irá gerar no indivíduo. Do ponto de vista econômico, a triagem de novas moléculas que previamente possuem propriedades organolépticas é de grande interesse industrial. Após a inserção de alguns grupos funcionais que apresentam propriedades organolépticas ( $-CHO$ ,  $-CN$ ,  $-NC$ ,  $=N-OH$  e  $-NO_2$ ) novos ingredientes para a indústria de fragrâncias podem ser sintetizados.<sup>72</sup> Por esse motivo, os terpenos e fenilpropanóides apresentam-se como matérias primas ideais provenientes de fontes biorrenováveis de baixo custo, onde a alteração no esqueleto carbônico dos mesmos representa uma forma elegante no desenvolvimento do setor de fragrâncias, com a valorizando da matéria-prima biorrenovável abundante no território nacional.

---

<sup>69</sup> M. de Bruyne, T. C. Baker, *J. Chem. Ecol.*, **2008**, *34*, 882.

<sup>70</sup> (a) C. Adams, L. Doucé, *L. J. Sens. Stud.*, **2017**, *32*, 12256. (b) K. J. Rossiter, *Chem. Rev.*, **1996**, *96* (8), 3201. (c) C.-Y. Su, K. Menuz, J. R. Carlson. *Cell*, **2009**, *139* (1), 45. (d) A. Keller, R. C. Gerkin, Y. Guan, A. Dhurandhar, G. Turu, B. Szalai, J. D. Mainland, Y. Ihara, C. W. Yu, R. Wolfinger, C. Vens, L. Schietgat, K. De Grave, R. Norel, DREAM Olfaction Prediction Consortium, G. Stolovitzky, G. A. Cecchi, L. B. Vosshall, P. Meyer, *Science*, **2017**, *355* (6327), 820. (e) V. Bhandawat, J. Reiser, K. W. Yau, *Science*, **2005**, *308*, 1931.

<sup>71</sup> (a) A. Keller, H. Zhuang, Q. Chi, L. B. Vosshall, H. Matsunami, *Science*, **2017**, *355* (6327), 820. (b) C. Trimmer, A. Keller, N. R. Murphy, L. L. Snyder, J. R. Willer, M. H. Nagai, N. Katsanis, L. B. Vosshall, H. Matsunami, J. D. Mainland, *PNAS*, **2019**, *116* (19), 9475.

<sup>72</sup> E. V. Gusevskaya, J. Jiménez-Pinto, A. Börner, *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 382.

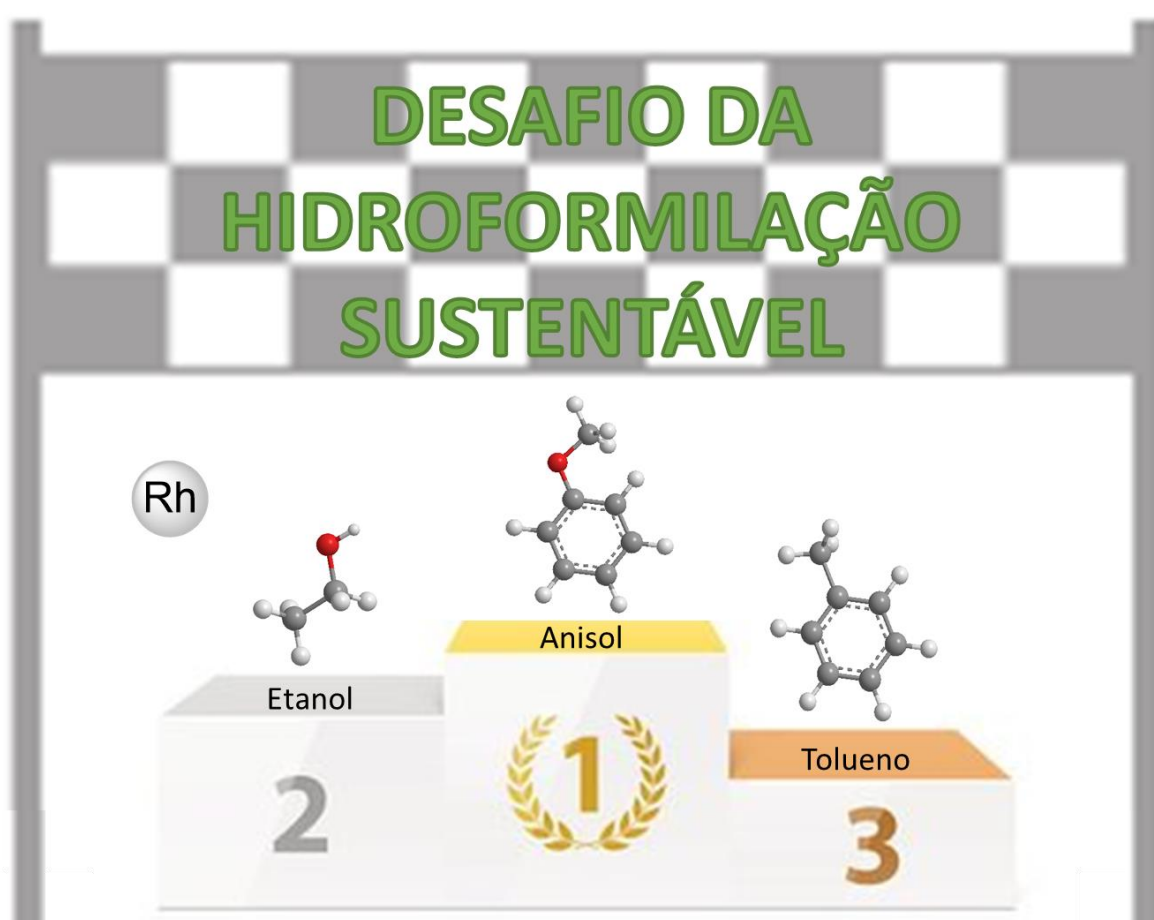


## 1.4 Objetivos

Fundamentada pelos aspectos introdutórios apresentados, essa tese tem como principal objetivo desenvolver métodos tecnológicos de caráter sustentável relacionados com a reação de hidroformilação:

- Desenvolver alternativas mais sustentáveis para o solvente tradicionalmente usado na hidroformilação;
- Desenvolver novos processos *one-pot* envolvendo a reação de hidroformilação, o que permite diminuir o número de etapas tecnológicas, quantidade de resíduos gerados e custos em relação a energia e processos operacionais;
- Desenvolver sistemas catalíticos na base de cobalto que atuem em condições brandas de temperatura e pressão.

## CAPÍTULO II



Os resultados desse capítulo deram origem a um artigo publicado na revista *Green Chemistry* com fator de impacto (2020) = 10,182.



## 2 AVALIAÇÃO DE SOLVENTES SUSTENTÁVEIS NA REAÇÃO DE HIDROFORMILAÇÃO

### 2.1 Introdução

Um aspecto importante e intimamente relacionado aos 12 princípios da química verde e, portanto, com impacto significativo para aumentar a sustentabilidade de um processo está relacionado aos solventes presentes nas transformações químicas. Em processos de química fina como a produção de fármacos, estima-se que cerca de 80-90% de toda massa utilizada no processo seja referente ao uso de solventes. Inventários do ciclo de vida mostraram que o uso de solventes consome cerca de 50% da energia total usada para produzir um ingrediente farmacêutico ativo (IFA), os quais são responsáveis por 60% do total de emissões de gases de efeito estufa.<sup>73</sup>

Dentro do conceito de química verde, o ideal seria realizar transformações químicas sem a necessidade de solventes. Entretanto, na maioria das vezes a realidade é bem distante. Nas reações de interesse industrial o solvente é uma peça fundamental, seja diretamente em uma reação química ou em etapas de purificação e até mesmo na limpeza das instalações. Além da função óbvia em um processo químico como dissolver os reagentes, catalisadores e produtos, o uso de solventes confere aspectos vantajosos nos processos químicos. Por exemplo, a seletividade e controle de exotermicidade, problemas de viscosidade e transferência de massa, questões de segurança e manipulação de substâncias. Como os solventes geralmente representam uma parte significativa de todo o material envolvido em uma transformação química, a substituição por alternativas sustentáveis é uma forma efetiva de reduzir não apenas o impacto ambiental gerado no processo, mas também de conferir um menor risco as pessoas expostas ao ambiente.<sup>74</sup>

---

<sup>73</sup> (a) D. J. C. Constable, C. Jimenez-Gonzalez, R. K. Henderson, *Org. Process Res. Dev.*, **2007**, *11*, 133. (b) C. Jimenez-Gonzalez, A. D. Curzons, D. J. C. Constable, V. L. Cunningham, *Clean Techn. Environ. Policy.*, **2005**, *7*, 42.

<sup>74</sup> (a) C. J. Clarke, W. C. Tu, O. Levers, A. Bröhl, J. P. Hallett, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 747. (b) Y. L. Gu, F. Jerome, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 9550.



No caso específico da hidroformilação, se um dos reagentes for um líquido, é possível, em princípio, executar a reação sem solventes,<sup>75</sup> mas isso pode ser prejudicial para a atividade do sistema.<sup>76</sup> Na maioria dos casos, a utilização do solvente é necessária nos processos industriais, como por exemplo, na hidroformilação catalisada por ródio do propeno, a maior aplicação de hidroformilação. No processo oxo de baixa pressão (sigla em inglês, LPO),<sup>43</sup> a estratégia adotada para reciclar o catalisador a base de Rh(I), e conseqüentemente, tornar viável a operação industrial, utiliza solventes com alto ponto de ebulição. Essa estratégia é aplicada para manter o catalisador dissolvido durante a destilação dos produtos, porém, como mencionado anteriormente, isso pode levar ao estresse térmico do catalisador, inativando o mesmo. Um processo alternativo para aumentar a eficiência da recuperação do catalisador foi desenvolvido pelas empresas Ruhrchemie/Rhône Poulenc (atual OQ Chemicals) para a realização da hidroformilação do propeno. A estratégia consiste em recuperar o catalisador por decantação utilizando um sistema bifásico, onde os ligantes funcionalizados com grupos hidrossolúveis quando coordenados ao Rh(I) transferem as espécies para a fase aquosa antes do processo de destilação da fase orgânica, contornando assim a o estresse térmico da etapa de separação dos produtos. Esta estratégia pioneira inspirou o desenvolvimento de outros sistemas bifásicos, tais como a fase fluorosa<sup>77</sup> e sistemas de líquidos iônicos.<sup>78</sup> Outras alternativas de destaque na literatura, porém não aplicadas em escala industrial são o uso de dióxido de carbono supercrítico<sup>79</sup> e sistemas de solventes termomórficos<sup>80</sup>, os quais também têm sido objeto de intensa pesquisa nos últimos anos.

---

<sup>75</sup> W. Alsalahi, A. M. Trzeciak, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2015**, 408, 147.

<sup>76</sup> R. M. Deshpande, S. S. Divekar, B. M. Bhanage, R. V. Chaudhari, *J. Mol. Catal.*, **1992**, 77, L13.

<sup>77</sup> (a) I. T. Horvath, J. Rabai, *Science*, **1994**, 266, 72. (b) D. F. Foster, D. J. Adams, D. Gudmunsen, A. M. Stuart, E. G. Hope, D. J. Hamilton, *Chem. Commun.*, **2002**, 7, 722.

<sup>78</sup> (a) L. Tao, M. M. Zhong, J. Chen, S. Jayakumar, L. N. Liu, H. Li, Q. H. Yang, *Green Chem.*, **2018**, 20, 188. (b) J. Dupont, R. F. de Souza, P. A. Z. Suarez, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3667. (c) M. Ali, A. Gual, G. Ebeling, J. Dupont, *ChemCatChem*, **2014**, 6, 2224.

<sup>79</sup> D. Koch, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 13398.

<sup>80</sup> (a) A. Jorke, T. Gaide, A. Behr, A. Vorholt, A. Seidel-Morgenstern, C. Hamel, *Chem. Eng. J.*, **2017**, 313, 382. (b) G. Kiedorf, D. M. Hoang, A. Muller, A. Jorke, J. Markert, H. Arellano-Garcia, A. Seidel-Morgenstern, C. Hamel, *Chem. Eng. Sci.*, **2014**, 115, 31. (c) E. Schafer, Y. Brunsch, G. Sadowski, A. Behr, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2012**, 51, 10296; (d) A. Behr, D. Obst, B. Turkowski, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, 226, 215.



Solventes derivados da biomassa como a  $\gamma$ -valerolactona,<sup>81</sup> 2-metil-THF,<sup>82</sup> *p*-cimeno<sup>83</sup> ou carbonatos orgânicos, tais como carbonato de propileno,<sup>84</sup> dietil carbonato (DEC)<sup>82,83</sup> e dimetil carbonato (DMC),<sup>83</sup> agora produzido por meio de rotas verdes, foram recentemente investigados na hidroformilação. No entanto, a classificação de sustentabilidade desses solventes não está completamente definida, e ainda há algumas preocupações sobre seu uso sustentável; portanto, soluções ainda são necessárias. No melhor de nosso conhecimento, sistemas monofásicos contendo solventes como o tolueno e o tetraidrofurano (THF), com baixa sustentabilidade ainda dominam o cenário da hidroformilação na academia e indústria.

## 2.2 Objetivos específicos

O trabalho descrito neste capítulo tem como objetivo buscar solventes alternativos para a reação de hidroformilação de olefinas empregando catalisadores a base de ródio que sejam eficientes no ponto de vista catalítico, ou seja, favorecendo as transformações catalíticas, mas que também seja sustentável.

## 2.3 Resultados e discussão

Para estabelecer um modelo de comparação entre os solventes considerados verdes, o oct-1-eno (**1**) foi escolhido como substrato modelo. O substrato **1** é amplamente utilizado como modelo em estudos envolvendo a reação de hidroformilação devido a sua fácil manipulação, pureza e relativo baixo custo.

Em relação as condições reacionais utilizadas, devido ao interesse econômico da reação de hidroformilação, na literatura pode-se encontrar relatos da utilização de uma ampla gama de

---

<sup>81</sup> (a) P. Pongracz, B. Bartal, L. Kollar, L. T. Mika, *J. Organomet. Chem.*, **2017**, 847, 140. (b) P. Pongrácz, L. Kollár, L. T. Mika, *Green Chem.*, **2016**, 18, 842.

<sup>82</sup> F. G. Delolo, K. C. B. Oliveira, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Mol. Catal.*, **2019**, 462, 1.

<sup>83</sup> A. C. Faria, K. C. B. Oliveira, A. C. Monteiro, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Catal. Today*, **2019**.

<sup>84</sup> P. Neubert, S. Fuchs, A. Behr, *Green Chem.*, **2015**, 17, 4045.





metais de transição aplicados na reação de hidroformilação.<sup>85</sup> Entretanto, nos processos industriais vigentes existem apenas registros do uso de cobalto e ródio como catalisadores. Embora o ródio seja um metal de elevado custo quando comparado ao cobalto, sua alta atividade catalítica e seletividade fazem com que esse metal seja amplamente utilizado.<sup>18</sup> Dessa forma, o sistema catalítico selecionado para a realização dos experimentos foi o complexo [Rh(OMe)(COD)]<sub>2</sub>. Esse complexo é um precursor catalítico a base de Rh(I), amplamente utilizado em estudos de hidroformilação, assim como PPh<sub>3</sub> que é o ligante mais comum em sistemas envolvendo Rh(I).

Devido a sua alta eficiência, relativo baixo custo e toxicidade, o tolueno é o solvente mais utilizado tanto no meio acadêmico como na indústria. Entretanto, recentes ranques de classificação de solventes sustentáveis definiram o tolueno como um solvente problemático.<sup>86</sup> Portanto, existe a eminente necessidade de substituição do tolueno por solventes que sejam considerados sustentáveis de acordo com os guias de seleção de solventes atualmente existentes. Dessa forma, o tolueno foi selecionado como solvente padrão a ser comparado com as alternativas presentes nos guias.

Os resultados da hidroformilação do substrato modelo **1**, em diversos solventes, estão resumidos na Tabela 1. Como esperado, utilizado tolueno como solvente e um sistema na presença de PPh<sub>3</sub>, o aldeído linear (**2**) foi predominantemente formado (75% de seletividade) em relação ao seu regioisômero ramificado (**3**) (25% de seletividade). Nas condições reacionais utilizadas não foram observadas reações indesejadas como hidrogenação e/ou isomerização do substrato devido a presença de PPh<sub>3</sub> em quantidades para minimizar esse problema (P/Rh = 10). Para o tolueno, o *turnover frequency* (TOF) atingiu os valores na ordem de 10<sup>3</sup> h<sup>-1</sup> (Tabela 1, Exp. 1). A reação em *p*-cimeno, um solvente aromático melhor posicionado no ranque de sustentabilidade que o tolueno,<sup>87</sup> foi ca. 25% mais rápida (Tabela 1, Exp. 2). Baseado em estudos anteriores do próprio grupo,<sup>82,83</sup> solventes do tipo carbonatos também foram testados na reação de hidroformilação. Sob as condições padrão de reação, o dietil carbonato (DEC) apresentou o pior desempenho em termos da velocidade da reação (TOF = 480 h<sup>-1</sup>, Tabela 1, Exp. 3).

---

<sup>85</sup> (a) J. Pospech, I. Fleischer, R. Franke, S. Buchholz, M. Beller. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52 (10), 2852. (b) F. Ungváry. *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, 251 (15-16), 2087.

<sup>86</sup> (a) D. Prat, A. Wells, J. Hayler, H. Sneddon, C. R. McElroy, S. Abou-Shehada, P. J. Dunn, *Green Chem.*, 2016, **18**, 288. (b) C. M. Alder, J. D. Hayler, R. K. Henderson, A. M. Redman, L. Shukla, L. E. Shuster, H. F. Sneddon, *Green Chem.*, 2016, **18**, 3879.

<sup>87</sup> A. V. Granato, A. G. Santos, E. N. dos Santos, *ChemSusChem*, **2017**, 10, 1832.

**Tabela 1.** Hidroformilação do oct-1-eno (**1**) em diversos solventes<sup>a</sup>

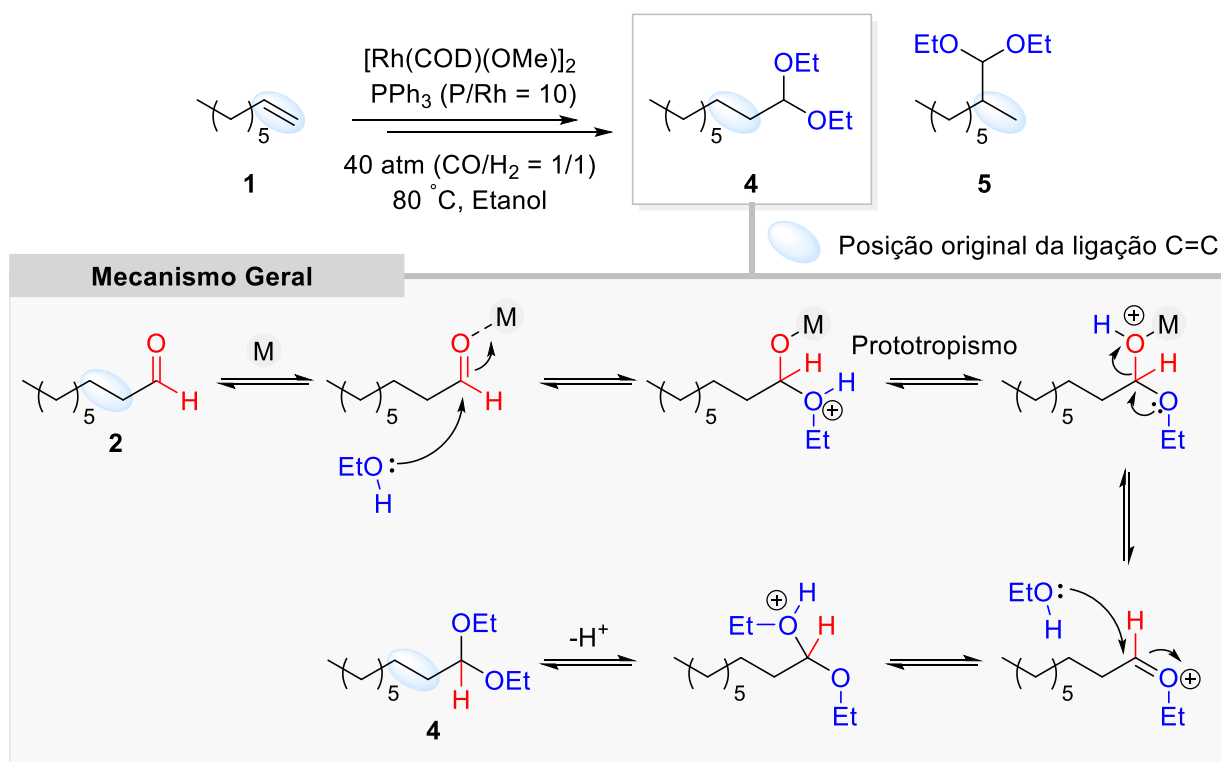
Exp.	Solvente	Tempo (h)	C (%)	TOF <sup>b</sup> (h <sup>-1</sup> )	Seletividade para aldeídos (%)	
					Linear <b>2</b>	Ramificado <b>3</b>
1	Tolueno	2,0	>99	820	75	25
2	<i>p</i> -Cimeno	1,5	>99	1040	73	27
3	DEC	4,0	>99	480	75	25
4	DMC	1,5	>99	880	73	27
5 <sup>c</sup>	Etanol	2,0	>99	880	71	26
6 <sup>d</sup>	Etanol	1,0	>99	2200	65	22
7	Anisol	1,5	>99	960	75	25

<sup>a</sup> Condições reacionais: Oct-1-eno – 0,40 M (8 mmol), [Rh(COD)(OMe)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> – 0,25 mM (5 μmol), ligante – PPh<sub>3</sub> (P/Rh = 10), fase gasosa – 40 atm (CO/H<sub>2</sub> = 1/1), 80 °C, solvente – 20 mL. Conversão (C) e seletividade foram calculadas baseadas na conversão do substrato usando padrão interno (*p*-xileno). DMC: dimetil carbonato, DEC: dietil carbonato. Tempo (h) para atingir a isoconversão. <sup>b</sup> TOF – *turnover frequency* (mol de oct-1-eno convertido por mol de Rh por hora) calculado com base na inclinação da seção quase linear da curva cinética. Curvas cinéticas em todos os experimentos apresentaram linhas quase retas após o período de indução até atingir ca 90% de conversão. <sup>c</sup> 3% dos aldeídos foram convertidos para os seus respectivos acetais. <sup>d</sup> 100 °C; 13% dos aldeídos foram convertidos para os seus respectivos acetais.

Por outro lado, a reação em dimetil carbonato (DMC) foi ainda mais rápida quando comparada ao tolueno. (Tabela 1, Exp. 4). Atualmente, não existe um consenso sobre a real posição dos carbonatos orgânicos nos ranques, uma vez que os parâmetros disponíveis ainda são insuficientes para uma avaliação compreensiva destes solventes. Por exemplo, o carbonato de propileno é uma das alternativas mais sustentáveis no ranque da GlaxoSmithKline (GSK),<sup>86b</sup> mas permanece classificado como problemático no ranque da *Chemical manufacturing methods for the 21st century pharmaceutical industries* (CHEM21),<sup>86a</sup> principalmente devido ao quesito ambiental. O DMC é recomendado em ambos os ranques, porém possui a desvantagem de ser sensível a água.

O etanol é considerado um dos álcoois mais baratos e menos tóxicos. Já existe um histórico da utilização deste solvente em reações de hidroformilação. Dessa forma, neste estudo

o etanol foi escolhido como representante da classe dos álcoois. A atividade catalítica em etanol pode ser considerada similar quando comparada ao DMC (Tabela 1, Exp. 4 vs. 5). Entretanto, mesmo em condições brandas, os aldeídos obtidos foram parcialmente convertidos em seus acetais correspondentes. Os acetais originam da reação entre os aldeídos formados durante a reação de hidroformilação com os álcoois, na reação denominada de acetalização dando origem ao acetal correspondente. Essa reação é catalisada por espécie ácidas (ácidos de Lewis e/ou Brønsted) que no caso da reação de hidroformilação, o centro metálico atua tanto na hidroformilação como na acetalização do aldeído formado, o que ocorre de forma consecutiva.<sup>88</sup> Para efeito didático essa transformação é exemplificada mostrando apenas a formação do acetal proveniente do aldeído linear formado na etapa anterior de hidroformilação, onde M representa o ácido de Lewis, que particularmente é o mesmo metal empregado na hidroformilação (Figura 23).<sup>29</sup>



**Figura 23.** Mecanismo simplificado da formação de acetais proveniente do aldeído linear quando empregado etanol como solvente em temperaturas superiores a 80 °C.

<sup>88</sup> (a) X. Li, T. Qin, L. Li, B. Wu, T. Lin, L. Zhong, *Catal Lett.*, **2021**, *151*, 2638. (b) X. Jin, K. Zhao, F. Kong, F. Cui, Q. Liu, Y. Zhang, *Catal Lett.*, **2014**, *144*, 192. (c) O. Diebolt, C. Cruzeuil, C. Müller, D. Vogt, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 670.



Em geral, neste tipo de sistema com catalisador de Rh essa reação é favorecida quando realizada em temperaturas superiores a 80 °C. Desta forma, em temperaturas mais elevadas (100 °C, Tabela 1, Exp. 6), que normalmente são utilizadas para substratos menos reativos, os acetais contabilizaram ca. 13% do substrato convertido. Embora em alguns casos a obtenção de acetais seja de interesse devido a diversas aplicações, tais como solventes orgânicos, aditivos para combustíveis e intermediários sintéticos nas indústrias farmacêutica, agrícola e de fragrâncias,<sup>89</sup> esse grupo também pode atuar como grupo de proteção da função aldeído em processos sintéticos, uma vez que trata-se de um reação reversível e pode ser relativamente fácil a realização do processo de desproteção em condições básicas para retornar aos seus respectivos aldeídos. Entretanto, a realização de uma etapa reacional extra é vista como uma desvantagem devido as questões ambientais já discutidas no texto e repudiada frente aos princípios da química verde.

A reação da hidroformilação do oct-1-eno em soluções de anisol apresentou velocidade superior quando comparado ao tolueno (TOF de 960 h<sup>-1</sup> vs. 820 h<sup>-1</sup>). É importante destacar que o anisol está classificado como uma das alternativas mais promissoras e recomendadas nos ranques de classificação da GSK e CHEM21.<sup>86</sup>

A regioseletividade na hidroformilação do oct-1-eno permaneceu constante em todos os solventes estudados. O aldeído linear (**2**) é formado preferencialmente em relação ao aldeído ramificado (**3**) na proporção de 75:25 em média. Esses resultados sugerem que a possível habilidade de coordenação dos solventes ao centro metálico não afeta a regioseletividade do sistema. De fato, geralmente a regioseletividade do sistema catalítico depende exclusivamente da natureza e do número de ligantes associados ao centro metálico.

As mudanças da atividade catalítica do sistema na reação de hidroformilação não estão correlacionadas com propriedades intrínsecas dos solventes como, por exemplo, constante dielétrica ou momento de dipolo. Em princípio, o solvente pode afetar o processo catalítico em diferentes formas. De acordo com Dyson e Jessop,<sup>90</sup> o efeito de aceleração causado pelo solvente em sistemas catalíticos pode estar relacionado com (i) a direta participação do solvente na etapa de associação/dissociação de ligantes e reagentes na esfera de coordenação do centro metálico, (ii) na estabilização de estados de transição em relação ao estado fundamental, (iii) mudanças na solubilidade de gases, bem como (iv) mudanças na taxa de transferência de massa

---

<sup>89</sup> (a) E. Fernandez, A. Polo, A. Ruiz, C. Claver, S. Castillon, *Chem. Commun.*, **1998**, 0, 1803. (b) M. C. de Freitas, C. G. Vieira, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *ChemCatChem*, **2013**, 5, 1884. (c) J. Norinder, C. Rodrigues, A. Börner, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2014**, 391, 139.

<sup>90</sup> P. J. Dyson, P. G. Jessop, *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, 6, 3302.



de gases na fase líquida do meio reacional. Particularmente no caso da hidroformilação sugerimos que a diferença de solubilidade do H<sub>2</sub> e CO é um fator importante a ser considerado no efeito de aceleração da reação causado pelo solvente. No entanto, independente da explicação, o anisol mostrou ser um solvente promissor, não apenas devido ao aprimoramento da velocidade da reação, mas ainda mais importante pelas suas características sustentáveis relatadas nos guias de solventes.<sup>86</sup>

Exemplos de utilização do anisol como solvente são escassos na hidroformilação.<sup>91</sup> Em sua maioria está descrito em patentes.<sup>92</sup> Recentemente, o anisol foi utilizado em um sistema bifásico para compensar a fase apolar em um sistema de fase aquosa/orgânica<sup>93</sup> e como solvente na reação de hidroaminometilação.<sup>94</sup> Considerando o cenário atual e o fato do anisol estar listado entre os melhores solventes em termos de sustentabilidade, decidimos explorar seu potencial na reação de hidroformilação para outros substratos, além de outros sistemas catalítico a base de catalisadores de Rh, utilizando o tolueno como solvente de referência. Os resultados estão apresentados nas Tabelas 2 e 3. A Figura 24 mostra a estrutura dos produtos obtidos.

Além do oct-1-eno, o hex-1-eno (**6**) também é utilizado como substrato modelo para a investigação de novos processos catalíticos em hidroformilação. Comparando a reatividade desse substrato em tolueno e anisol, podemos afirmar que a conversão foi significativamente mais rápida (ca. 20%) em anisol do que em tolueno, atingindo TOF = 1200 h<sup>-1</sup> (Tabela 2, Exp. 1 vs. 2). A regioseletividade seguiu a mesma tendência observada para o oct-1-eno (linearidade de ca. 70%).

Após avaliar substratos contendo ligações duplas terminais monossustituídas com cadeia linear, buscamos avaliar substratos contendo grupos aromáticos. Dessa forma, foi escolhido como representante o substrato estireno (**9**). O substrato **9** é utilizado frequentemente como modelo para a hidroformilação de vinilarenos. Neste caso, ambos os solventes apresentaram taxas de conversão similares sem afetar a regioseletividade do sistema. Como esperado para vinilarenos em sistemas catalíticos baseados em complexos de Rh(I) promovidos

<sup>91</sup> I. Wender, S. Metlin, S. Ergun, H. W. Sternberg, H. Greenfield, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 5401.

<sup>92</sup> (a) WO9505354-A1; (b) AU9476141-A; (c) US5488174-A; (d) EP714385-A1; (e) BR9407280-A; (f) JP9501917-W; (g) CN1129438-A; (h) EP714385-B1; (i) DE69414578-E; (j) ES2123823-T3; (k) SG55063-A1; (l) KR338320-B; (m) CN1072633-C; (n) CA2169651-C; (o) JP3744536-B2; (p) US4533756-A

<sup>93</sup> H. Klein, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. Commun.*, **2005**, 0, 2283.

<sup>94</sup> M. Ahmed, R. P. J. Bronger, R. Jackstell, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 8979.



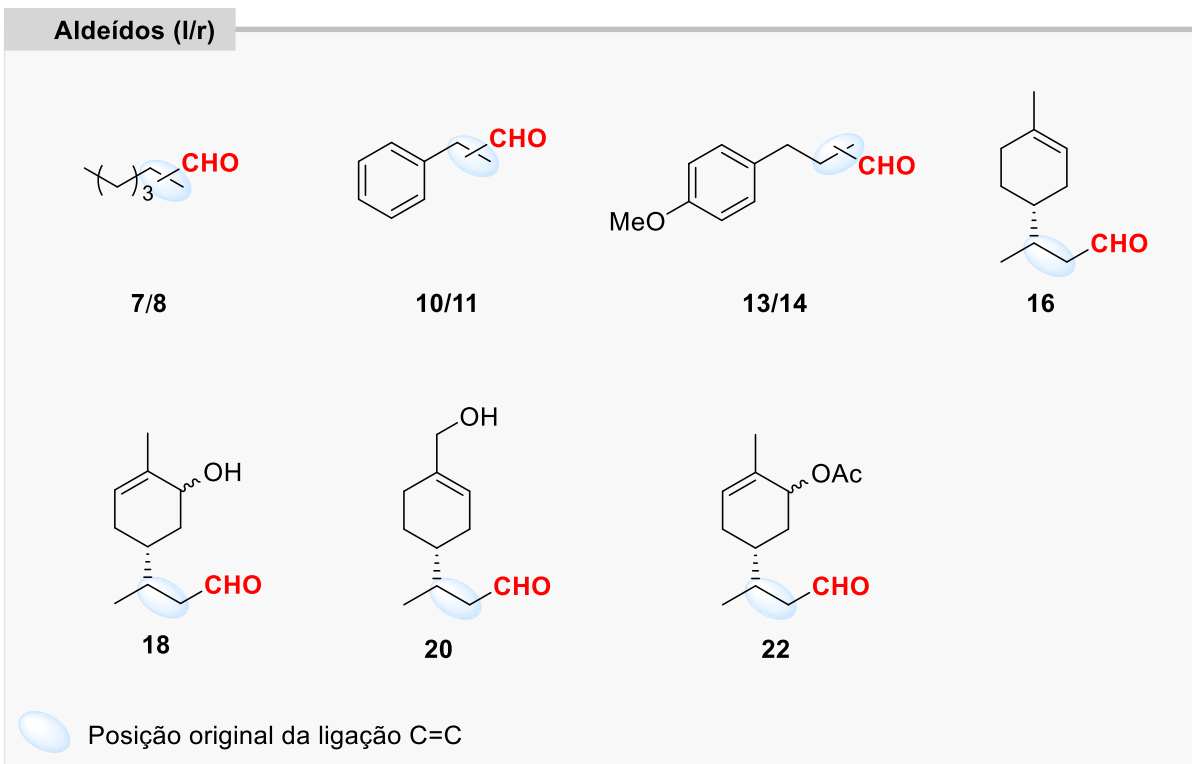
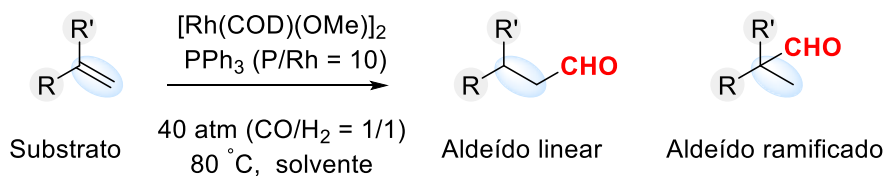
por monofosfina (e.g. PPh<sub>3</sub>), o aldeído ramificado (**11**) foi obtido preferencialmente (ca. 90%) em relação ao seu regioisômero linear (**10**) (Figura 24, Tabela 2, Exp. 3 e 4).

**Tabela 2.** Hidroformilação de olefinas terminais **6**, **9**, **12**, **15**, **17**, **19**, e **21** utilizando tolueno e anisol como solvente<sup>a</sup>

Exp.	Substrato	Solvente	Tempo (h)	C (%)	TOF <sup>b</sup> (h <sup>-1</sup> )	Seletividade para aldeídos (%)	
						Linear	Ramificado
1	Hex-1-eno ( <b>6</b> )	Tolueno	1,5	98	860	73 ( <b>7</b> )	27 ( <b>8</b> )
2	Hex-1-eno ( <b>6</b> )	Anisol	1,0	98	1200	73 ( <b>7</b> )	27 ( <b>8</b> )
3	Estireno ( <b>9</b> )	Tolueno	1,5	99	960	10 ( <b>10</b> )	90 ( <b>11</b> )
4	Estireno ( <b>9</b> )	Anisol	1,5	98	900	9 ( <b>10</b> )	91 ( <b>11</b> )
5	Estragol ( <b>12</b> )	Tolueno	1,5	99	740	70 ( <b>13</b> )	30 ( <b>14</b> )
6	Estragol ( <b>12</b> )	Anisol	1,5	100	740	69 ( <b>13</b> )	31 ( <b>14</b> )
7	Limoneno ( <b>15</b> )	Tolueno	24	82	69	100 ( <b>16</b> )	-
8	Limoneno ( <b>15</b> )	Anisol	24	85	76	100 ( <b>16</b> )	-
9	Carveol ( <b>17</b> )	Tolueno	24	78	100	100 ( <b>18</b> )	-
10	Carveol ( <b>17</b> )	Anisol	24	97	190	100 ( <b>18</b> )	-
11	Álc. perílico ( <b>19</b> )	Tolueno	24	86	106	100 ( <b>20</b> )	-
12	Álc. perílico ( <b>19</b> )	Anisol	24	97	200	100 ( <b>20</b> )	-
13	Ac. de carvila ( <b>21</b> )	Tolueno	24	84	75	100 ( <b>22</b> )	-
14	Ac. de carvila ( <b>21</b> )	Anisol	24	89	70	100 ( <b>22</b> )	-

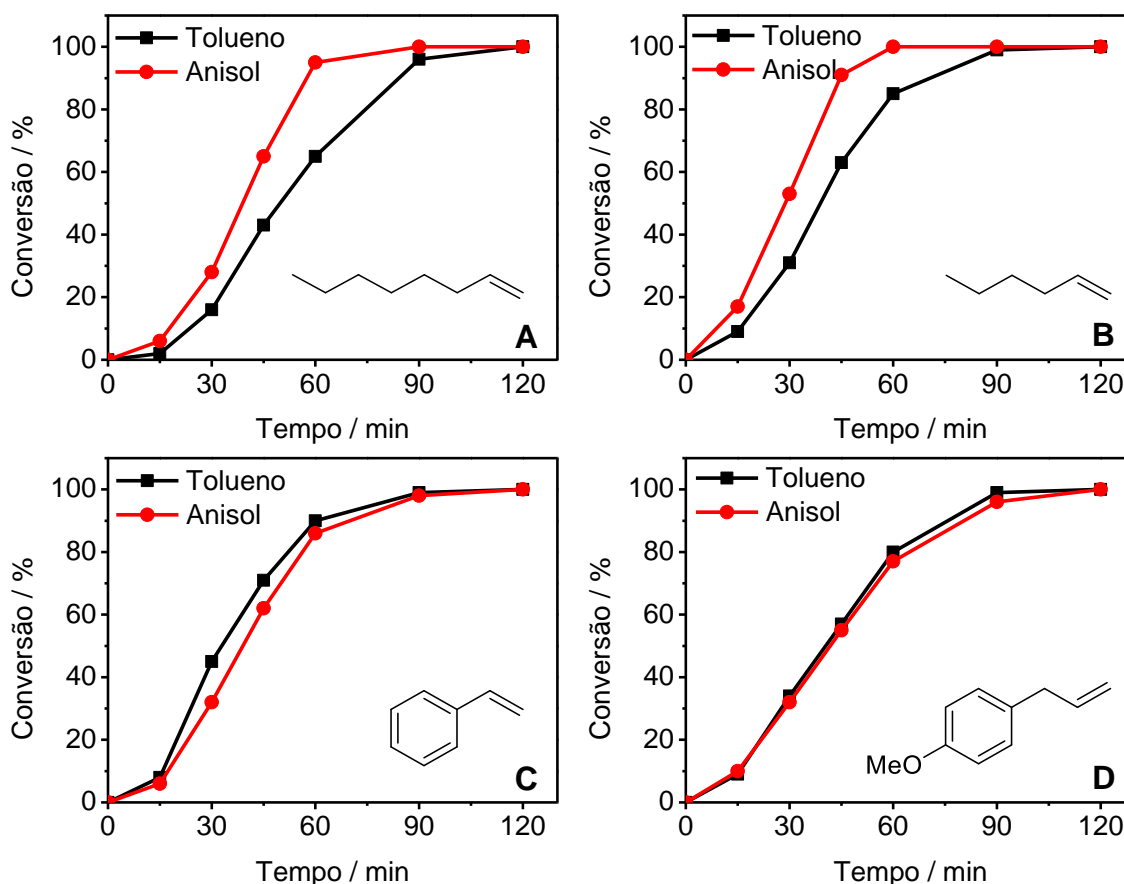
<sup>a</sup> Condições reacionais: substrato – 0,40 M (8 mmol), [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub> – 0,25 mM (5 μmol), ligante – PPh<sub>3</sub> (P/Rh = 10), fase gasosa – 40 atm (CO/H<sub>2</sub> = 1/1), 80 °C, solvente – 20 mL. Conversão (C) e seletividade foram calculadas baseadas na conversão do substrato usando um padrão interno (*p*-xileno). <sup>b</sup> TOF – *turnover frequency* (mol de substrato convertido por mol de Rh por hora) calculado com base na inclinação da seção quase linear da curva cinética para os substratos **6**, **9** e **12** e em baixas conversões (ca. ≤ 30-40%) para os substratos **15**, **17**, **19** e **21**.

Com maior espaçamento entre o grupo aromático e a ligação dupla C-C, na hidroformilação do estragol (**12**) ambos os solventes também apresentaram taxas de conversão similares sem afetar a regioseletividade do sistema. O produto formado preferencialmente na hidroformilação do **12** em ambos os solventes foi o aldeído linear (linear/ramificado = 70/30) (Tabela 2, Exp. 5 e 6).



**Figura 24.** Produtos obtidos na hidroformilação dos substratos avaliados.

As curvas cinéticas das reações com os substratos **1**, **6**, **9** e **12** apresentaram um período de indução de 15 minutos (Figura 25). O período de indução ocorre devido a necessidade da formação das espécies catalíticas ativas a partir do percurso de Rh(I) e o ligante auxiliar PPh<sub>3</sub> no meio reacional, bem como o gás de síntese. Após o período de indução, as curvas cinéticas são praticamente lineares até atingirem 90% de conversão, região onde a disponibilidade do substrato é escassa e o equilíbrio da reação é atingido. Isso sugere que em ambos os solventes a taxa de conversão não depende da concentração do substrato e todos os centros metálicos contém em sua esfera de coordenação o substrato ou o fragmento derivado do substrato durante todo o ciclo catalítico até mesmo em conversões altas.



**Figura 25.** Curvas cinéticas da hidroformilação dos substratos avaliados em soluções de tolueno e anisol. (A) oct-1-eno (**1**), (B) hex-1-eno (**6**), (C) estireno (**9**) e (D) estragol (**12**). Condições reacionais: substrato – 0,40 M (8 mmol),  $[Rh(COD)(OMe)_2]_2$  – 0,25 mM (5  $\mu$ mol), ligante -  $PPh_3$  ( $P/Rh = 10$ ), fase gasosa - 40 atm ( $CO/H_2 = 1/1$ ), 80 °C, solvente - 20 mL.

Para verificar o escopo da aplicação do anisol como solvente na hidroformilação, o método foi estendido para substratos contendo a ligação dupla C-C 1,1-dissubstituída, substratos contendo grupos funcionais como as hidroxiolefinas e as respectivas hidroxiolefinas protegidas pelo grupo acetato. Dessa forma, as olefinas biorrenováveis: limoneno (**15**), carveol (**17**), álcool perílico (**19**) e acetato de carvila (**21**) foram utilizadas como modelos (Figura 24). Os terpenos são os maiores constituintes de óleos essenciais e são tradicionalmente utilizados pela indústria de fragrâncias e farmacêutica.<sup>72</sup>

Nas condições padrão de reação, apenas a ligação dupla C-C terminal foi hidroformilada nos substratos **15**, **17**, **19** e **21**, enquanto a ligação endocíclica permaneceu intacta. Essa observação pode ser justificada por dois fatores: (i) diferença de reatividade entre as olefinas frente a reação de hidroformilação e (ii) as condições relativamente brandas empregadas para garantir que apenas uma das ligações dupla C-C, no caso a ligação dupla C-C terminal fossem reativa. Como esperado, as reações com olefinas terminais dissubstituída **15**, **17**, **19** e **21** (Figura





24, Tabela 2, Exp. 7-12) foram quase 10 vezes mais lentas do que aquelas com olefinas terminais monossustituídas **6**, **9** e **12** (Tabela 2, Exp. 1 e 6). A presença dos grupos substituintes que causam impedimento espacial frente ao processo de associação do substrato ao ligante, sugerindo que essa seja a etapa limitante do processo. Logo, podemos dizer que quando maior o volume, ou seja, a presença de substituintes na ligação dupla C-C, menor será a velocidade da reação de hidroformilação quando comparada em um sistema reacional padronizado.

A hidroformilação do limoneno (**15**) nos sistemas baseados em anisol ocorreu ligeiramente mais rápido do que em tolueno (Tabela 2, Exp. 7 vs. 8). Os álcoois carveol (**17**) e álcool perfílico (**19**) são isômeros de posição que possuem o mesmo esqueleto carbônico que o limoneno (**15**), mas com um grupo hidroxila em posições alílicas em relação à ligação dupla endocíclica. Embora a hidroformilação do limoneno, um dos terpenos mais abundantes, e consequentemente, estudado extensivamente durante as duas últimas décadas,<sup>72</sup> os trabalhos que exploram substratos terpênicos funcionalizados são pouco explorados. Na literatura, foi encontrado apenas um relato sobre a hidroformilação do álcool perfílico<sup>95</sup> e nenhum relato sobre a hidroformilação de carveol e acetato de carvila.

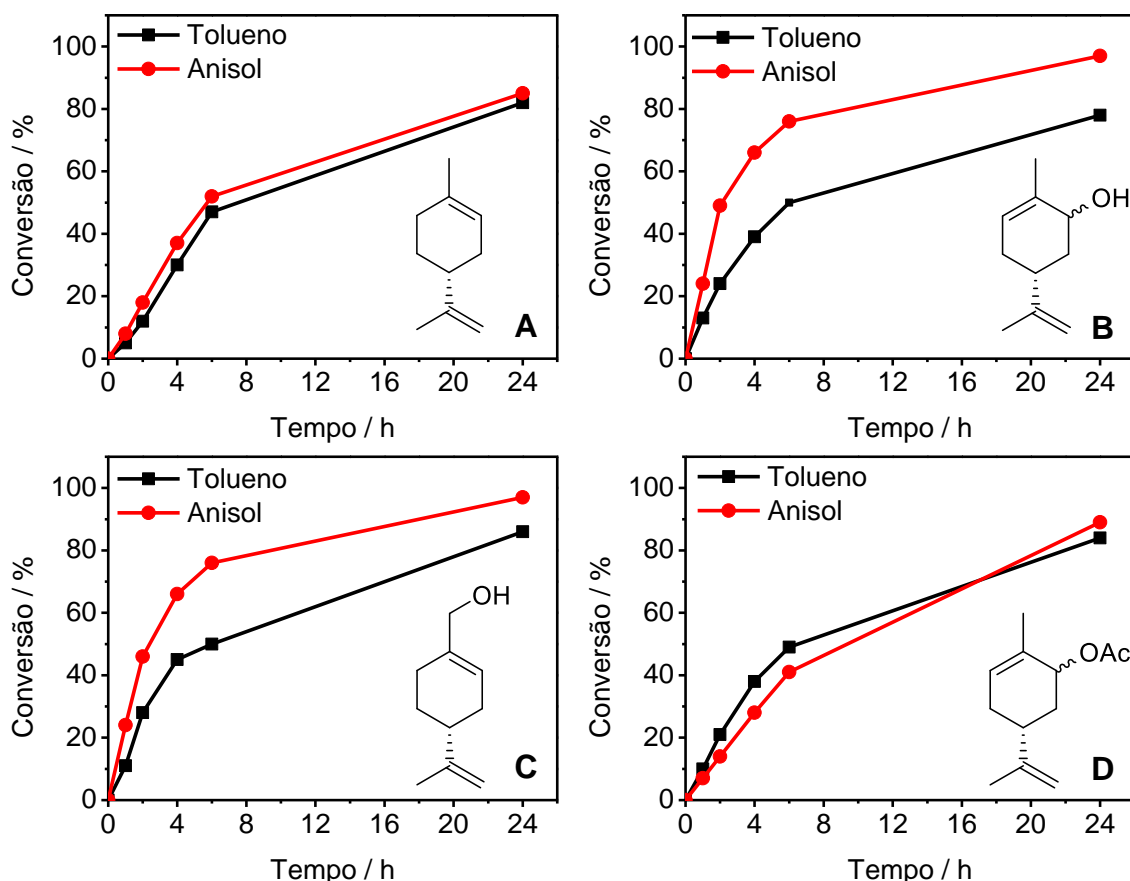
A substituição do tolueno por anisol revelou um efeito notável na hidroformilação de ambas as hidroxiolefinas **17** e **19**. Em ambos os casos, o TOF aumentou quase duas vezes (Tabela 2, Exp. 9 vs. 10 e Exp. 13 vs. 4). Os aldeídos correspondentes **18** e **20** resultantes da hidroformilação das ligações duplas terminais foram os únicos produtos observados (Figura 24). As ligações duplas endocíclicas em ambos os substratos permaneceram intactas, devido às condições reacionais empregadas relativamente brandas.

Analisando as curvas cinéticas dos substratos **17** e **19** em relação aos substratos **1**, **6**, **9** e **12**, podemos dizer que enquanto as curvas cinéticas nos experimentos com substratos **1**, **6**, **9** e **12** foram aproximadamente retas até quase completar as conversões, as reações com **17** e **19** começaram diminuir significativamente após 30-50% de conversão (Figura 26). Este comportamento pode ser explicado levando-se em consideração que as ligações olefínicas 1,1-dissustituídas são mais difíceis de coordenar ao centro metálico e a concentração de substrato influência de forma mais acentuada na velocidade da reação no intervalo observado.

---

<sup>95</sup> S. Sirol, P. Kalck, *New J. Chem.*, **1997**, *21*, 1129.

Para explicar o efeito acelerador do anisol na hidroformilação nas hidroxioléfinas **17** e **19**, a interação desses substratos com o anisol deve ser considerada. Em estudos anteriores realizados pelo grupo,<sup>96</sup> os autores sugerem que algumas hidroxioléfinas (i.e. linalol, nerolidol, mirtenol e nopol) podem se coordenar ao ródio por dois pontos distintos (OH e C=C) formando complexos quelatos, sendo menos reativos na hidroformilação. Os autores demonstraram que alterações nas condições reacionais, como por exemplo, o aumento da concentração do ligante auxiliar, favorecia a quebra de quelatos e, conseqüentemente, favoreciam o progresso das reações. Neste contexto, o efeito promotor do anisol na reatividade dos álcoois **17** e **19** pode ser atribuído à formação de ligação de hidrogênio entre o grupo metoxi (-OMe) do anisol e o grupo hidroxila do substrato. Devido a essa interação, a coordenação do grupo hidroxila ao centro metálico nos intermediários do ciclo catalítico é parcialmente reduzida ou desfavorável. Em



**Figura 26.** Curvas cinéticas da hidroformilação dos substratos avaliados em soluções de tolueno e anisol. (A) limoneno (**15**), carveol (**17**), álcool perílico (**19**) e acetato de carvila (**21**). Condições reacionais: substrato – 0,40 M (8 mmol), [Rh(COD)(OMe)<sub>2</sub>] – 0,25 mM (5 μmol), ligante - PPh<sub>3</sub> (P/Rh = 10), fase gasosa - 40 atm (CO/H<sub>2</sub> = 1/1), 80 °C, solvente - 20 mL

<sup>96</sup> J. G. da Silva, H. J. V. Barros, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Appl. Catal., A*, **2006**, 309, 169. (b) C. G. Vieira, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Appl. Catal., A*, **2013**, 466, 208. (c) M. C. de Freitas, K. C. B. de Oliveira, A. de Camargo Faria, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, 4, 1954.



outras palavras, o solvente ajuda a evitar a quelatação do substrato no ródio, acelerando deste modo o processo de hidroformilação. Para confirmar essa hipótese, foi realizada a hidroformilação da ligação dupla terminal do acetato de carvila (**21**), um substrato semelhante ao carveol (**17**), mas com o grupo funcional OH protegido na forma de seu respectivo acetato. Os dados cinéticos mostram que a conversão ocorreu com taxas semelhantes tanto em tolueno como em anisol, confirmando a hipótese (Figura 26 A).

A fim de explorar ainda mais o desempenho do anisol na reação de hidroformilação, foram selecionados substratos mais desafiadores: os terpenos contendo ligação dupla C-C endocíclicas trissubstituídas, tais como  $\alpha$ -pineno (**23**), mirtenol (**27**) e nopol (**31**) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Hidroformilação de olefinas internas  $\alpha$ -pineno (**23**), mirtenol (**27**) e nopol (**31**) utilizando tolueno e anisol com solvente<sup>a</sup>

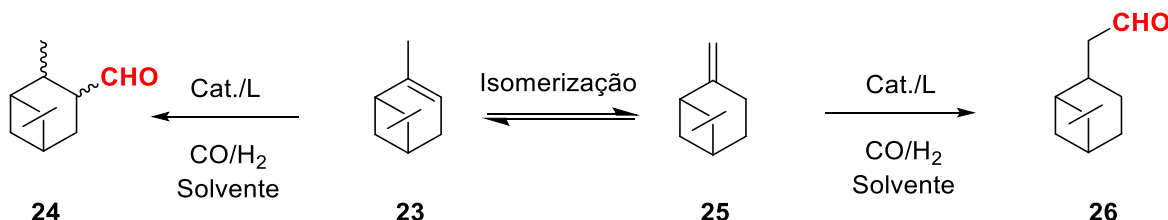
Exp.	Substrato	Solvente	Tempo (h)	C (%)	TOF <sup>b</sup> (h <sup>-1</sup> )	Seletividade (%) <sup>b</sup>		
						Hidroformilação		Isomerização
						Aldeído	Hemiacetal	
1 <sup>c</sup>	$\alpha$ -Pineno ( <b>23</b> )	Tolueno	48	66	15	68 ( <b>24</b> )	-	32 ( <b>26</b> )
2 <sup>c</sup>	$\alpha$ -Pineno ( <b>23</b> )	Anisol	48	86	20	67 ( <b>24</b> )	-	33 ( <b>26</b> )
3	Mirtenol ( <b>27</b> )	Tolueno	48	90	12	54 ( <b>28</b> )	5 ( <b>29</b> )	40 ( <b>30</b> )
4	Mirtenol ( <b>27</b> )	Anisol	96	94	10	70 ( <b>28</b> )	5 ( <b>29</b> )	23 ( <b>30</b> )
5 <sup>d</sup>	Nopol ( <b>31</b> )	Tolueno	96	65	4	75 ( <b>32</b> )	3 ( <b>33</b> )	20 ( <b>26</b> )
6 <sup>d</sup>	Nopol ( <b>31</b> )	Anisol	96	80	6	63 ( <b>32</b> )	14 ( <b>33</b> )	17 ( <b>26</b> )

<sup>a</sup> Condições reacionais: substrato – 0,20 M (4 mmol), [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub> – 0,25 mM (5  $\mu$ mol), ligante – P(O-2,4-'Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (P/Rh = 10), fase gasosa – 40 atm (CO/H<sub>2</sub> = 1/1), 100 °C, solvente – 20 mL. Conversão (C) e seletividade foram calculadas baseadas na conversão do substrato usando um padrão interno (*p*-xileno). <sup>b</sup> TOF – *initial turnover frequency* (mol de oct-1-eno convertido por mol de Rh por hora) calculado em baixas conversões ( $\leq$  ca. 30-40%). <sup>c</sup> Substrato – 0,40 M (8 mmol), fase gasosa – 80 atm (CO/H<sub>2</sub> = 1/1), aldeído **26** proveniente da hidroformilação do  $\beta$ -pineno foi considerado como produto de isomerização. <sup>d</sup> P/Rh = 30, 120 °C.

A hidroformilação do **23** já está descrita na literatura<sup>97</sup> e recentemente foi relatada pelo nosso grupo de pesquisa um estudo sistemático da hidroformilação das hidroolefinas trissubstituídas **27** e **30**.<sup>82</sup> As curvas cinéticas desses substratos mostram claramente a menor reatividade desses substratos (Figura 29). Isso ocorre devido a maior impedimento espacial em

<sup>97</sup> J. G. da Silva, H. J. V. Barros, A. Balanta, A. Bolanos, M. L. Novoa, M. Reyes, R. Contreras, J. C. Bayon, E. V. Gusevskaya, E. N. dos Santos, *Appl. Catal., A*, **2007**, 326, 219.

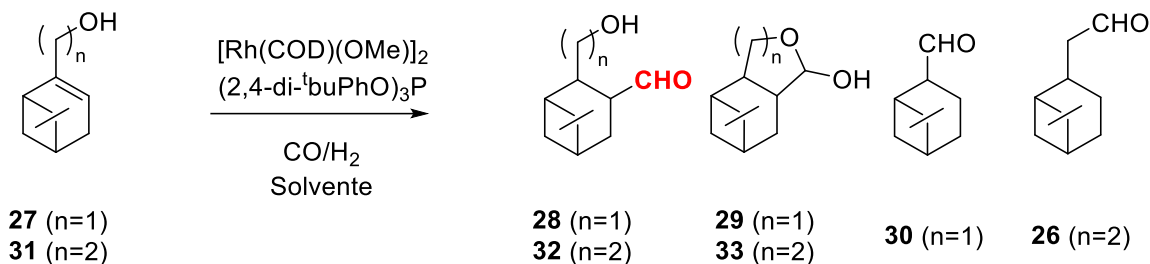
torno do ponto de coordenação do substrato o que reduz significativamente a velocidade na etapa de coordenação do substrato ao centro metálico. Devido à baixa reatividade desses substratos por fatores espaciais previamente mencionados, a hidroformilação deste tipo de substrato requer que ligantes auxiliares especiais sejam utilizados, bem como condições mais drásticas do que as empregadas no estudo até o presente momento. Baseado no estudo anterior realizado pelo nosso grupo, o fosfito volumoso  $P(O-2,4\text{-}t\text{-Bu-C}_6\text{H}_3)_3$ , um ligante de eficiência comprovada na hidroformilação de olefinas internas e disponível comercialmente em grande escala a preços relativamente baixos, foi empregado em nosso estudo. O efeito benéfico do fosfito volumoso como ligante auxiliar tem sido largamente explorado em hidroformilação e está associado à combinação favorável de propriedades estéricas e eletrônicas, ou seja, grandes ângulos de cone, bem como forte capacidade de retirada de elétrons do centro metálico.<sup>98</sup> A presença do átomo de oxigênio adjacente ao fósforo nos fosfitos configura propriedades únicas para essa classe de ligantes como sendo fracos doadores  $\sigma$  e forte aceptores  $\pi$ . Essa característica favorece a retrodoação, discutida na introdução, facilitando a dissociação do CO e a subsequente coordenação do substrato nas etapas iniciais do ciclo catalítico. Por outro lado, devido ao seu elevado ângulo de cone, apenas um ligante de fósforo se coordena ao ródio, diminuindo a formação de espécies menos ativas como  $[\text{RhH}(\text{CO})_2\text{L}_2]$  e  $[\text{RhH}(\text{CO})\text{L}_3]$ .<sup>98c</sup>



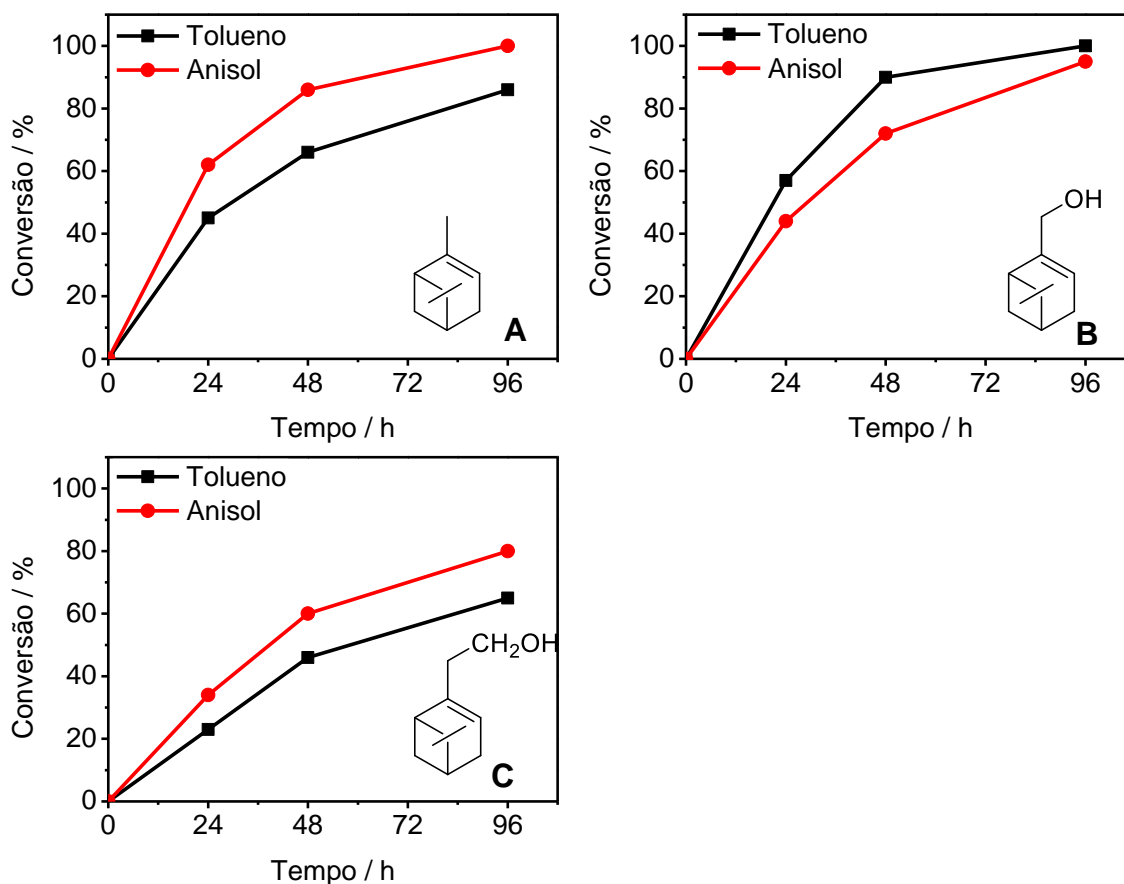
**Figura 27.** Hidroformilação do  $\alpha$ -pineno (**23**)

A taxa da hidroformilação do  $\alpha$ -pineno (**23**) foi ca. 30% maior em soluções de anisol do que em tolueno, com a seletividade permanecendo essencialmente inalterada (Tabela 3, Exp. 1 e 2). O principal aldeído **24** é derivado do hidroformilação direta do **23**; enquanto que o aldeído em menor quantidade **26** é proveniente da hidroformilação do  $\beta$ -pineno (**25**), que foi formado devido à isomerização da ligação dupla na molécula do  $\alpha$ -pineno para uma posição mais estável termodinamicamente (Figura 27). Como o  $\beta$ -pineno é um composto mais reativo do que o  $\alpha$ -pineno, observou-se a formação significativa do aldeído **26** (cerca de 30%).

<sup>98</sup> (a) O. Diebolt, H. Tricas, Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *ACS Catal.*, **2013**, 3, 128. (b) H. Tricas, O. Diebolt, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Catal.*, **2013**, 298, 198. (c) R. Crous, M. Datt, D. Foster, L. Bennie, C. Steenkamp, J. Huyser, L. Kirsten, G. Steyl, A. Roodt, *Dalton Trans.*, **2005**, 1108.



**Figura 28.** Hidroformilação do mirtenol (**27**) e nopol (**31**).



**Figura 29.** Curvas cinéticas da hidroformilação dos substratos avaliados em soluções de tolueno e anisole. (A)  $\alpha$ -pineno (**23**), (B) mirtenol (**27**) e (C) nopol (**31**). Condições reacionais: substrato – 0,40 M (8 mmol),  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]_2$  – 0,25 mM (5  $\mu\text{mol}$ ), ligante –  $\text{P}(\text{O}-2,4\text{-}^t\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_3)_3$  ( $\text{P}/\text{Rh} = 10$ ), fase gasosa - 80 atm ( $\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$ ), 100  $^\circ\text{C}$ , solvente - 20 mL. Exclusivamente para nopol foram utilizados  $\text{P}/\text{Rh} = 30$  e 120  $^\circ\text{C}$ .

O mirtenol (**27**) e nopol (**31**) apresentam o mesmo padrão reacional. Ambos geraram três produtos principais sob as condições de hidroformilação empregadas: (i) aldeídos **28** e **32** resultado da carbonilação da ligação dupla C-C; (ii) hemiacetais **29** e **33** proveniente da ciclização intramolecular espontânea dos aldeídos **28** e **32**, respectivamente; e (iii) aldeídos saturados **26** e **30** resultantes da isomerização catalisada por ródio dos substratos (Figura 29).



O anisol pode ser considerado uma excelente alternativa ao tolueno na hidroformilação do mirtenol (Tabela 3, Exp. 3 e 4). A conversão do substrato em anisol foi ligeiramente mais lenta quando comparado ao tolueno. No entanto, a seletividade para os produtos de hidroformilação (**28** e **29**) foi significativamente superior ao do tolueno: 70% *vs.* 54% na conversão quase completa do substrato. A contribuição do processo de isomerização do substrato, uma complicação decorrida das condições reacionais drásticas exigidas para a hidroformilação de olefinas trissubstituídas, foi reduzida pela metade em soluções de anisol. Cerca de 40% do substrato foi convertido em aldeídos provenientes do processo de isomerização **30** em soluções de tolueno, enquanto que em anisol apenas 23%. Considerando a diferença na seletividade da reação (isto é, subtraindo o substrato isomerizado da quantidade total do substrato reagido), a taxa inicial de hidroformilação de mirtenol em anisol foi ca. 20% maior do que em tolueno.

A menor reatividade do nopol (**31**) em relação ao mirtenol (**27**) foi atribuída em nosso trabalho anterior<sup>18</sup> à formação de quelatos de seis membros relativamente menos reativos quando comparado ao quelato de cinco membros formado pelo mirtenol, onde ocorre a coordenação simultânea das funcionalidades C=C e OH do substrato ao ródio. A quelatação equivalente do mirtenol gera complexos menos estáveis contendo anéis de cinco membros. Provavelmente por esse motivo, a hidroformilação de nopol em soluções de anisol ocorreu muito mais rapidamente (ca. 50%) do que em tolueno (Tabela 3, Exp. 5 e 6). Como no caso de carveol (**17**) e do álcool perílico (**19**), o efeito benéfico pode estar relacionado à proteção do grupo hidroxila na molécula do nopol devido à formação de ligações de hidrogênio com o anisol. Dessa forma, o anisol mostrou ser um solvente apropriado para a hidroformilação em sistemas de Rh(I) para substratos desafiadores, onde condições drásticas e ligantes volumosos de fosfito foram empregados.

## 2.4 Conclusão

Apesar dos recentes avanços no desenvolvimento de sistemas bifásicos para a realização da reação de hidroformilação, os sistemas envolvendo solventes monofásicos permanecem relevantes. Como o solvente desempenha um papel central na sustentabilidade do processo é importante desenvolver processos empregando solventes considerados sustentáveis. Neste capítulo, comparamos o desempenho do tolueno, utilizado na maioria dos processos atuais de

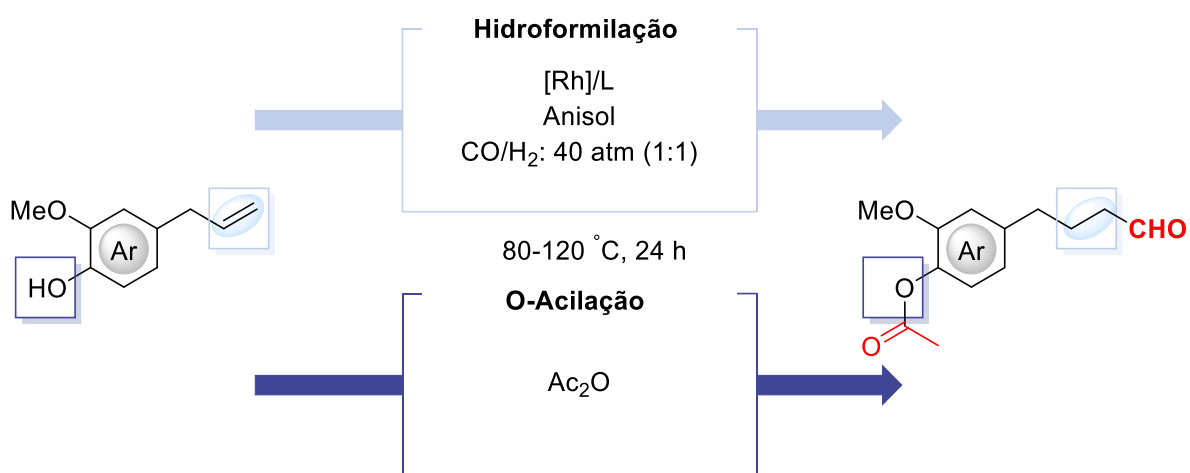


hidroformilação, com solventes com melhor classificação de sustentabilidade de acordo com guias de solventes da GSK e CHEM21. Os solventes avaliados foram *p*-cimeno, DMC, DEC, etanol e anisol. O anisol, um solvente surpreendentemente pouco explorado na hidroformilação apesar de aparecer em posições de prestígio nos ranques de sustentabilidade em classificações recentes, destacou-se e foi o foco do nosso trabalho.

Comparando o anisol com tolueno, foram avaliados uma ampla gama de substratos incluindo  $\alpha$ -olefinas, monoterpenos contendo ligação dupla C-C dissustituída e trissustituída, e monoterpenos hidroxifuncionalizados. Foram empregados dois principais sistemas catalíticos usados em hidroformilação: complexo de ródio modificado com PPh<sub>3</sub> e P(O-2,4-*t*Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>). Na grande maioria dos casos avaliados, as reações em anisol foram mais rápidas e demonstraram quimio- e regioseletividade semelhantes quando comparadas com reações em tolueno (o solvente de referência). Nós sugerimos que este efeito pode ser explicado pela maior solubilidade do gás de síntese em anisol quando comparado ao tolueno.

É importante destacar o aumento expressivo da taxa de conversão em substratos hidroxifuncionalizados na comparação entre anisol e tolueno. Realizando experimentos com o substrato contendo o grupo hidroxila protegido foi possível sugerir que o anisol pode estar interagindo por meio de ligação de hidrogênio com o substrato, prevenindo a formação de complexos quelatos com o ródio. Assim, concluímos que o anisol é um solvente altamente recomendado para os processos de hidroformilação, em termos de desempenho do catalisador e sustentabilidade.

## CAPÍTULO III



- Matérias-primas biorrenováveis
- Processo *one-pot* em locais distintos
- Solventes verdes
- Novas fragrâncias

Parte dos resultados desse capítulo deram origem a um artigo publicado na revista na *Catalysis Today* com fator de impacto (2020) = 6,766.





### 3 PROCESSO *ONE-POT* EM SÍTIOS DISTINTOS: HIDROFORMILAÇÃO/O-ACILAÇÃO DE SUBSTRATOS BIORRENOVÁVEIS PARA SÍNTESE DE INGREDIENTES DE FRAGRÂNCIA

#### 3.1 Introdução

De acordo com a Associação Internacional de Fragrâncias (IFRA, sigla em inglês) o termo fragrância pode ser definido como “*qualquer substância usada na fabricação de materiais com propriedades odoríferas*”.<sup>99</sup> As fragrâncias são usadas em todos os tipos de cosméticos, produtos de higiene, purificadores de ar, produtos farmacêuticos, brinquedos, no setor têxtil e em ambientes industriais. Em termos da indústria de cosméticos, um ingrediente de fragrância pode ser uma substância de origem natural ou sintética.<sup>100</sup> Uma fórmula de fragrância consiste em uma mistura de 10-300 ingredientes. Originalmente, todos os perfumes eram compostos apenas de produtos de origem natural, mas com os desenvolvimentos científicos e técnicos na primeira metade do século XIX, as estruturas que carregam a característica organoléptica foram identificadas possibilitando a produção em larga escala.

Como mencionado anteriormente, os ingredientes de fragrâncias são utilizados em grande escala pela indústria de cosméticos e de alimentos. A exposição da pele a substâncias químicas, sejam elas de origem naturais ou sintéticas, pode resultar em reações tóxicas que vão desde a uma irritação leve até uma alergia cutânea. Exemplos de efeitos adversos causados por fragrâncias presentes em perfumes e cosméticos incluem dermatite de contato (alérgica e irritativa), fotossensibilidade, reações de contato imediato (urticária) e dermatite de contato pigmentada.<sup>101</sup>

A dermatite de contato alérgica (DCA), ou seja, inflamação da pele e eczema, é a manifestação clínica da alergia de contato e afeta de 15% a 20% da população global.

---

<sup>99</sup> [www.ifraorg.org](http://www.ifraorg.org)

<sup>100</sup> W. A. Poucher, (Poucher's perfumes, cosmetics and soaps. The production, manufacture and application of perfumes, vol 2, 9<sup>th</sup> edn. Chapman and Hall, London, 1993.

<sup>101</sup> A. C. de Groot, P. J. Frosch, Fragrances as a cause of contact dermatitis in cosmetics: clinical aspects and epidemiological data. In: Frosch PJ, Johansen JD, White IR (eds) Fragrances: beneficial and adverse effects. Springer, Berlin, 1998, p. 66.



Considera-se que ingredientes de fragrâncias são uma das fontes mais comuns de DCA.<sup>102</sup> Revisões sobre efeitos adversos de fragrâncias (e óleos essenciais) estão disponíveis na literatura.<sup>103</sup> Os efeitos adversos são causados pelas respostas de hipersensibilidade mediadas pelos linfócitos T (tipo IV) aos antígenos após a exposição da pele por determinada molécula. Portanto, necessariamente a DCA se desenvolve a partir da exposição do indivíduo a uma molécula com capacidade de gerar tais efeitos mencionados acima. Por outro lado, apenas uma parte dos indivíduos expostos ao mesmo estímulo exógeno desenvolve a doença. Em alguns casos, o fator ambiental pode sobrepor qualquer predisposição genética. O grau de sensibilização pode variar de acordo com a dose, potência do hapteno e suscetibilidade do indivíduo.

Devido aos motivos apresentados, em 2006, o Parlamento Europeu (Regulamento de Cosméticos 1223/2009) estabeleceu uma lista de 24 substâncias alergênicas e dois extratos de musgos de carvalho (*Evernia Prunastri* e *Evernia Furfuracea*) totalizando 26 ingredientes com maior incidência de DCA, bem como níveis “seguros” para sua utilização. As estruturas das substâncias podem ser vistas na Figura 30. No momento estão em progresso estudos que ampliarão a lista de 26 para 82 ingredientes, que podem incluir ingredientes como: mentol, terpineol, acetato de cinalila, cânfora, vanilina, derivados de geraniol: geranial e acetato de geranila, bem como óleos essenciais conhecidos, como: óleo de ylang-ylang (óleo de flor de *Cananga Odorata*), óleo de canela (*Cinnamomum Zeylanicum*), óleo de lavanda (*Lavandula Officinalis*) entre outros ingredientes de elevada importância.<sup>104</sup> Estas substâncias devem estar claras no rótulo do produto quando presentes na fórmula final acima dos limites estabelecidos. Os limites foram estabelecidos em quantidades  $\geq 10$  ppm em produtos onde o indivíduo é exposto por um período relativamente grande (e.g. cremes, perfumes e etc) e  $\geq 100$  ppm em produtos onde o consumidor é exposto por uma fração tempo (e.g. detergentes, sabonetes e etc). Essa medida permite que os indivíduos com ou sem DCA verifiquem a composição e, conseqüentemente, evitem a exposição a determinado ingrediente. Além disso, fornece aos dermatologistas uma ferramenta para melhorar o diagnóstico e avaliar a relevância clínica. Os métodos usados com mais frequência eram testar diferentes produtos e ler o rótulo.<sup>105</sup>

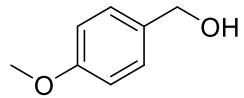
---

<sup>102</sup> L. Schneller-Pavelescu, G. Ochando-Ibernón, J. F. Silvestre-Salvador, *Curr. Treat Options Allergy*, **2019**, 6, 92.

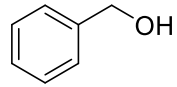
<sup>103</sup> (a) A. C. de Groot, P. J. Frosch, *Contact Derm.*, **1997**, 36, 57. (b) P. J. Frosch, J. D. Johansen, I. R. White (eds) *Fragrances: beneficial and adverse effects*. Springer, Berlin, **1998**.

<sup>104</sup> <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/34512>. Acesso em: 11/10/2021.

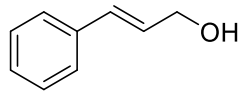
<sup>105</sup> S. H. Lysdal, J. D. Johansen, *Contact Dermat.*, **2009**, 61(6), 320.



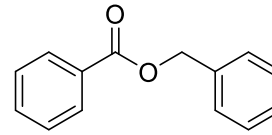
Álcool anísico



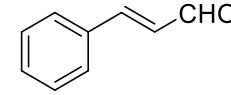
Álcool benzílico



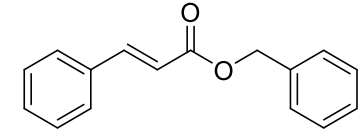
Álcool cinâmico



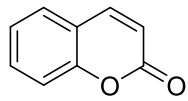
Benzoato de benzila



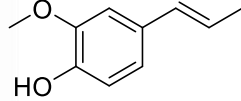
Cinamaldeído



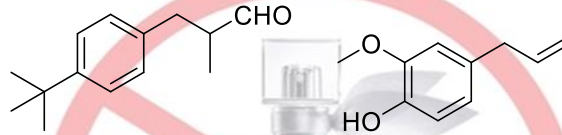
Cinamato de benzila



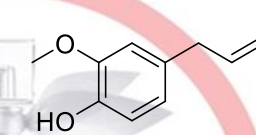
Cumarina



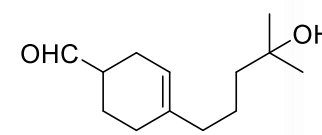
Isoeugenol



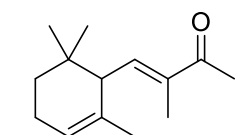
Lilial



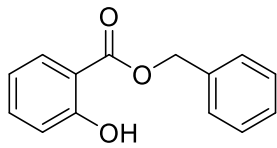
Eugenol



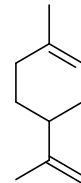
Liral



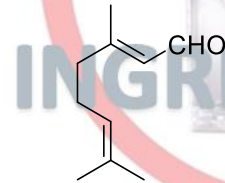
$\alpha$ -Isometil ionona



Saliciato de benzila



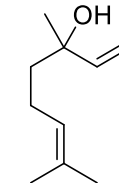
Limoneno



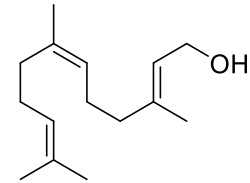
Citral



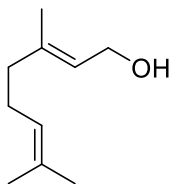
Citronelol



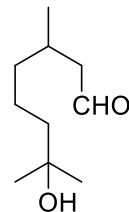
Linalol



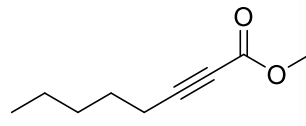
Farnesol



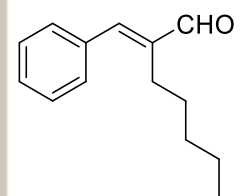
Geraniol



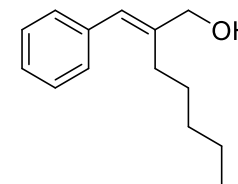
Hidroxicitronelal



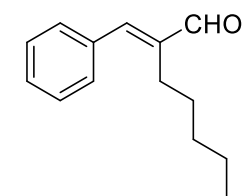
Metil 2-octinoato



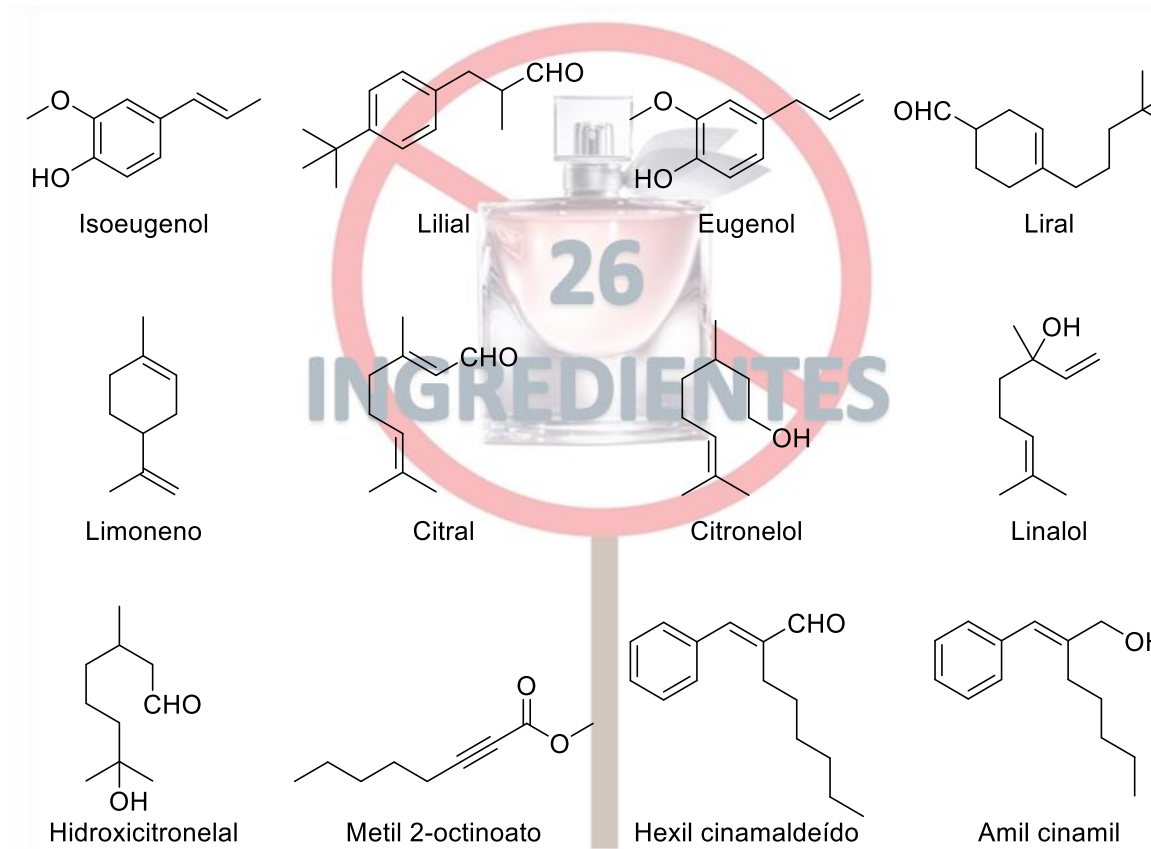
Hexil cinamaldeído



Amil cinamil álcool



Amil Cinamal



**Figura 30.** Estrutura dos 24 ingredientes com atividade alergênica comprovada.



No Brasil, a legislação (RDC n.º 211/2005) determina que sejam incluídos no rótulo de forma detalhada a composição do produto.<sup>106</sup> Entretanto, um estudo realizado pela Fundação Oswaldo Cruz (Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde) avaliou cerca de 113 produtos cosméticos entre os anos de 2005-2009 revelando que 94% dos rótulos não estavam de acordo com legislação.<sup>107</sup> Além disso, muitos dos cosméticos no mercado possuem em sua composição quantidades destas moléculas acima dos níveis permitido por lei.<sup>108</sup>

Diante das restrições relacionadas a atividade alergênica de ingredientes de fragrâncias, a indústria tem sido forçada a reestruturar seus processos e produtos que envolvam essas moléculas. Entretanto, em muitos casos, a substituição dessas moléculas representa a perda da identidade da marca.<sup>109</sup> Portanto, existe uma eminente necessidade de encontrar moléculas com propriedades organolépticas e novos mercados para a matéria-prima atualmente empregada na linha de produção. Uma alternativa é a modificação estrutural dessas moléculas com propriedades alergênicas comprovadas. A modificação estrutural por meio da hidroformilação é uma rota simples e eficiente para (i) desenvolvimento de novos candidatos a ingredientes de fragrâncias; (ii) melhorar a impressão do perfume ou ampliar o escopo de aplicação; (iii) eliminar ou reduzir a atividade alergênica.<sup>72</sup>

A reação de hidroformilação é amplamente empregada na produção de *commodities* e produtos de química fina, sendo especialmente importante para a indústria de aromas e fragrâncias.<sup>18, 110</sup> Devido às propriedades organolépticas bem conhecidas dos aldeídos, a indústria de fragrâncias usa a reação de hidroformilação para introduzir e/ou modificar as propriedades olfativas de materiais de partida seja eles sintéticos ou naturais.

O potencial da hidroformilação na indústria de química fina pode ser significativamente expandindo pela integração desta transformação em processos envolvendo múltiplas etapas em

---

<sup>106</sup> M. F. S. Hafner, S. D. G. Munhoz, A. G. Jeldes, R. Lazzarini, *An. Bras. Dermatol.*, **2018**, 93 (6), 910.

<sup>107</sup> P. N. Rito, R. F. Presgrave, E. N. Alves, G. Huf, M. H. S. Villas Bôas, *Rev Inst Adolfo Lutz*, **2012**, 71, 557.

<sup>108</sup> C. Chambers, Q. Chaudry, S. C. Rastogi, I. R. White, Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on fragrance allergens in cosmetic products. **2012**, 3, 334.

<sup>109</sup> (a) S. C. Rastogi, T. Menné, J. D. Johansen, *Contact Dermatitis*, **2003**, 48, 130. (b) <https://www.telegraph.co.uk/news/health/news/10860886/Chanel-and-Dior-forced-to-reformulate-perfumes-under-new-EU-laws.html> Acesso em: 28/07/2019

<sup>110</sup> (a) J. Hibbel, E. Wiebus, B. Cornils, *Chem. Ing. Technol.*, **2013**, 85, 1853. (b) G.T. Whiteker, C.J. Cobley, in: M. Beller, H.-U. Blaser (Eds.), *Organometallics as Catalysts in the Fine Chemical Industry*, Springer, Berlin Heidelberg, **2012**, p. 35..

um único reator, denominados *one-pot* e/ou catálise em tandem.<sup>111,112</sup> Realizar duas ou mais reações químicas em um único reator sem o isolamento de intermediários permite sintetizar moléculas complexas de forma econômica e sustentável.<sup>113</sup> Em relação à hidroformilação, esses processos geralmente utilizam a reação de hidroformilação na primeira etapa para formação de aldeídos, os quais podem ser convertidos em outros grupos funcionais por meio de uma segunda transformação que ocorre *in situ*. Em alguns casos, o processo inclui a isomerização prévia das olefinas internas nos seus respectivos isômeros terminais, as quais são mais reativas na hidroformilação.<sup>114</sup> Até onde sabemos, não há descrição na literatura de processos envolvendo uma etapa de hidroformilação e uma modificação simultânea em um sítio reativo distinto da molécula da olefina original. Esses tipos de processos permitem a introdução de uma funcionalidade adicional na molécula, de forma paralela, junto com a introdução do grupo aldeído.

Além dos aldeídos, os ésteres também são uma classe importante de produtos relevantes para a indústria de fragrâncias devido à sua aromas de fruta adocicados.<sup>115</sup> Esses compostos geralmente possuem características desejáveis quando comparados aos seus álcoois ou fenóis correspondentes (menor toxicidade, maior estabilidade e sabores especiais) e são particularmente úteis como aditivos alimentares.<sup>116</sup> Além disso, a acilação de grupos fenólicos em ingredientes de fragrâncias tende a diminuir sua atividade alergênica. Por exemplo, foi demonstrado que o acetato de isoeugenol pode ser uma alternativa ao isoeugenol, um componente de fragrância comercial usado, conhecido pelas suas propriedades alergênicas (Figura 30).<sup>117</sup> Esta é uma questão particularmente importante para a indústria de cosméticos

---

<sup>111</sup> (a) P. Kalck, M. Urrutigoity, C. Claver (Ed.), *Rhodium Catalysis*, Springer International Publishing, Cham, **2018**, p. 69. (b) B. P. Bondžić, *J. Mol. Catal.*, **2015**, *408*, 310. (c) P. Kalck, M. Urrutigoity, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 3833.

<sup>112</sup> (a) G. M. Torres, R. Frauenlob, R. Franke, A. Börner, *Catal. Sci. Technol.*, **2015**, *5*, 34. (b) A. Behr, A. J. Vorholt, K. A. Ostrowski, T. Seidensticker, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 982. (c) P. Eilbracht, A. M. Schmidt, *Catalytic Carbonylation Reactions*, Springer, **2006**, p. 65. (d) D. E. Fogg, E. N. dos Santos, Coord. *Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2365. (e) P. Eilbracht, L. Bärfacker, C. Buss, C. Hollmann, B. E. Kitsos-Rzychon, C. L. Kranemann, T. Rische, R. Roggenbuck, A. Schmidt, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 3329.

<sup>113</sup> (a) B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, 1471. (b) B. M. Trost, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1995**, *34*, 259. (c) Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866.

<sup>114</sup> M. Vilches-Herrera, L. Domke, A. Börner, *ACS Catal.*, **2014**, *4*, 1706.

<sup>115</sup> K.G. Fahlbusch, F.J. Hammerschmidt, J. Panten, W. Pickenhagen, D. Schatkowski, K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2003**.

<sup>116</sup> (a) A. Martin, V. Silva, L. Perez, J. García-Serna, M. J. Cocero, *Chem. Eng. Technol.*, **2007**, *30*, 726. (b) J. Xiong, Y. Huang, H. Zhang, L. Hou, *Food Sci. Technol. Res.*, **2014**, *20*, 207.

<sup>117</sup> S. Tanaka, C. Royds, D. Buckley, D. A. Basketter, A. Goossens, M. Bruze, C. Svedman, T. Menné, J. D. Johansens, I. R. White, J. P. McFadden, *Contact Dermat.*, **2004**, *51*, 288.



que atualmente enfrenta fortes restrições no tipo e na concentração permitida de princípios ativos devido às suas propriedades alergênicas. A busca por novos ingredientes com propriedades organolépticas semelhantes, porém livres ou com menor potencial alergênicos do que os disponíveis no mercado atualmente, é desejável, e uma forma lógica de alcançar esse objetivo é promover mudanças em ingredientes atualmente disponíveis no mercado.

Outro grupo de moléculas de especial interesse na indústria de fragrâncias são os terpenos. Essa vasta e diversa classe de compostos são facilmente obtidos em óleos essenciais e resíduos agroindustriais. São importantes matérias-primas renováveis à base de biomassa, utilizadas como blocos de construção versáteis e de baixo custo para a síntese de moléculas de alta complexidade estrutural.<sup>64,67a</sup>

A presença dos grupos funcionais aldeído e acetato combina na mesma molécula duas classes de grupos olfativos importantes, responsáveis pelas notas de *heart* (floral) e *top* (frutas), respectivamente, nas formulações de fragrâncias. Junto com a perspectiva de criar novos ingredientes para esse mercado, seja para melhorar sua impressão olfativa ou para ampliar o escopo de sua aplicação; é particularmente importante que ingredientes de fragrâncias multifuncionais possam ser usados em quantidades menores em produtos cosméticos comerciais, diminuindo o risco de alergias de contato. Além da importância para a química verde, o uso de matérias primas biorrenováveis na substituição de matéria-prima de origem fóssil agrega valor aos produtos para os consumidores do segmento cosmético.<sup>112b,118</sup>

Neste capítulo, descreveremos um processo desenvolvido que envolve a hidroformilação/O-acilação de propenilbenzenos que possuem um grupo fenólico em sua estrutura (e.g. eugenol, isoeugenol, chavicol, propenil guaetol, 2-alilfenol e 2-alil-6-metilfenol). Além disso, também serão avaliados como substratos alguns terpenóides cujas moléculas contêm grupo hidroxila na primária, secundária e/ou terciária e a ligação dupla C-C monossubstituída, 1,1-dissubstituída, 1,2-dissubstituída e trissubstituída, tanto alifática como endocíclica. A estratégia envolve a modificação desses substratos em diferentes sítios reativos de suas moléculas simultaneamente. Particularmente o tolueno pode ser substituído pelo anisol, um solvente com uma classificação de sustentabilidade impressionante comparável ao etanol e água. Os produtos contêm os grupos aldeídos e acetato, ambos grupos olfativos estabelecidos na indústria de aromas e fragrâncias, e apresentam potencial como novos componentes de fragrâncias com propriedades possivelmente menos alergênicas. Até onde sabemos, esta é a

---

<sup>118</sup> L. J. A. Behr, P. T. Anastas (Ed.), Handbook of Green Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, 2012, p. 69.



primeira vez que um processo one-pot envolvendo hidroformilação combinada com funcionalização adicional em um local remoto é descrito.

## 3.2 Objetivos específicos

Essa parte de trabalho tem como principalmente objetivo desenvolver metodologias *one-pot* para a valorização de substratos de origem biorrenovável, como os propenilfenóis e os álcoois terpênicos.

## 3.3 Resultados e discussão

### 3.3.1 Hidroformilação/O-acilação de propenilfenóis

O eugenol (**34**) é um 2-propenilbenzeno de origem natural amplamente disponível e de baixo custo. Essa substância biorrenovável pode ser extraída de óleos essenciais de cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*), noz-moscada (*Myristica fragrans*), canela (*Cinnamomum cassia*), manjeriço (*Ocimum basilicum*) e louro (*Laurus nobilis*), sendo empregado em uma ampla variedade de produtos.<sup>119</sup> Como mencionado anteriormente, de acordo com Comitê Científico de Segurança do Consumidor (sigla em inglês, SCCS), desde de 2005 este ingrediente é considerado um potencial alérgeno que deve ser declarado no rótulo quando presente em formulações em concentrações acima das permitidas.<sup>120</sup> Como o uso direto do eugenol deve ser reduzido, a modificação estrutural deste substrato poderia abrir novos mercados para essa matéria-prima, a qual está presente em muitas linhas de produção da indústria de cosméticos. Por esse motivo, escolhemos o eugenol como substrato modelo para o presente estudo com o objetivo de combinar duas reações distintas para sua modificação em um

---

<sup>119</sup> T. Koeduka, E. Fridman, D. R. Gang, D. G. Vassão, B. L. Jackson, C. M. Kish, I. Orlova, S. M. Spassova, N. G. Lewis, J. P. Noel, *PNAS*, **2006**, *103*, 10128.

<sup>120</sup> J. D. Johansen, J.-P. Lepoittevin, *Contact Derm.*, Springer, **2011**, p. 607.



processo *one-pot*: a hidroformilação da ligação dupla C-C e a O-acilação paralela do grupo fenólico.

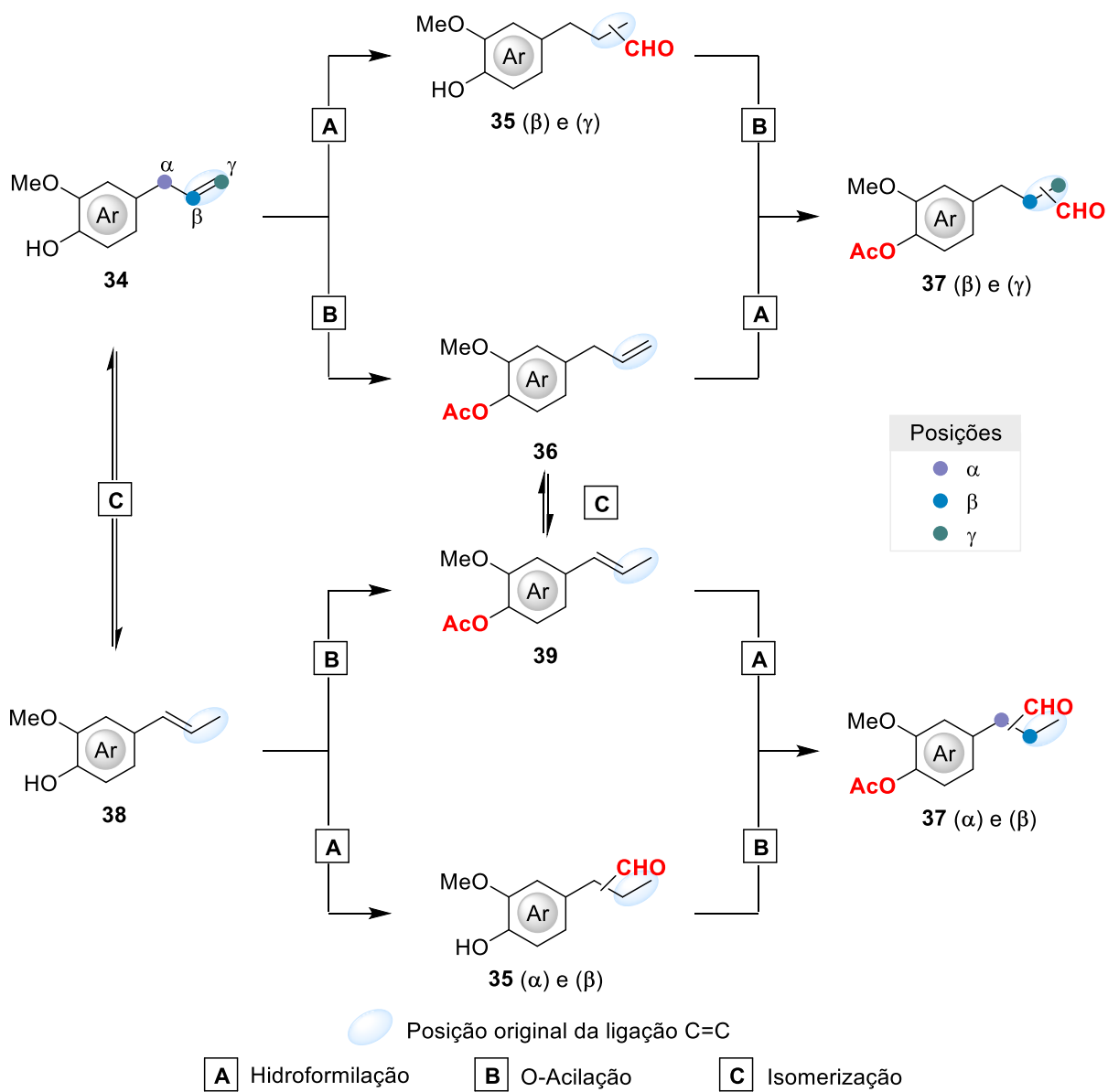
A hidroformilação do eugenol já foi descrita anteriormente, em particular, pelo nosso próprio grupo de pesquisa e também por outros grupos de pesquisa.<sup>121</sup> Baseados em nossa experiência prévia com esse substrato, os estudos foram iniciados realizando a hidroformilação na ausência de agentes acilantes em um sistema não promovido por ligantes fosforados (Tabela 4, Exp. 1). A reação ocorreu a 80 °C e 40 atm de gás de síntese, mostrando uma conversão completa na primeira alíquota do acompanhamento cinético (30 minutos). No entanto, 14% do eugenol foi convertido ao seu isômero correspondente isoeugenol (**38**), o qual contém uma ligação dupla interna que é menos reativa na reação de hidroformilação (Figura 31). Entretanto, com o decorrer da reação o isoeugenol foi sendo consumido lentamente devido ao deslocamento do equilíbrio de isomerização para o substrato original. Como discutido anteriormente, na hidroformilação é bem estabelecido que olefinas terminais reagem de forma mais rápida quando comparadas com olefinas internas devido ao impedimento estérico causado pelos grupos substituintes. Após 24 h, os principais produtos foram quase exclusivamente os aldeídos isoméricos **35** originados do eugenol (Figura 31). O aldeído linear **35** ( $\gamma$ ) com o grupo aldeído na posição  $\gamma$  foi formado preferencialmente em relação ao aldeído ramificado **35** ( $\beta$ ) (razão l/r de ca. 6/4). O produto com o grupo aldeído na posição  $\alpha$  pode ser formado por meio da hidroformilação direta do isoeugenol [Figura 31, produto **35** ( $\alpha$ )], porém o mesmo não foi observado nas condições reacionais empregadas.

Em seguida, a O-acilação do grupo fenol do eugenol foi avaliada separadamente usando anidrido acético (Ac<sub>2</sub>O) como agente de acilação em soluções de tolueno (10 vol%). Sob condições semelhantes às empregadas para hidroformilação, obteve-se rendimento de 56% para produto **36** em 4 h e 100% em 24 h (Tabela 4, Exp. 2). Por CG, foi possível observar a formação de ácido acético como produto estequiométrico da reação de **34** com a utilização do Ac<sub>2</sub>O.

---

<sup>121</sup> (a) A. C. da Silva, K. C. B. de Oliveira, E. V. Gusevskaya, E. N. dos Santos, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2002**, *179*, 133. (b) J.-M. Frances, A. Thorez, P. Kalck, *Nouv. J. Chim.*, **1984**, *8*, 213. (c) P. Kalck, D. Park, F. Serein, A. Thorez, *J. Mol. Catal.*, **1986**, *36*, 349.





**Figura 31.** Perfil reacional do eugenol (34) e isoeugenol (38) no sistema *one-pot* envolvendo a reação de hidroformilação e O-acilação.


**Tabela 4.** Processo *one-pot* de hidroformilação/O-acilação do eugenol (**34**)<sup>a</sup>

Exp.	Ac <sub>2</sub> O (mmol)	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%) para os produtos				TOF <sup>b</sup> (h <sup>-1</sup> )
					Acilação	Isômeros	Hidroformilação		
					<b>36</b>	<b>38+39</b>	<b>35 (β:γ)</b>	<b>37 (β:γ)</b>	
1	0	-	0,5 24	100 100	0 0	14 2	86 (40:60) 98 (40:60)	0 0	690
2 <sup>c</sup>	50	-	4 24	56 100	99 99	1 1	0 0	0 0	-
3 <sup>d</sup>	20	-	0,5	95	3	35	54 (40:60)	8	480
			4	100	0	16	0	83 (40:60)	
			24	100	0	6	0	85 (40:60)	
4	5	PPh <sub>3</sub> (2)	0,5	92	0	4	90 (30:70)	6	704
			24	100	0	0	13	85 (30:70)	
5	20	PPh <sub>3</sub> (5)	0,5	77	22	0	45 (30:70)	33 (30:70)	480
			4	100	0	0	2	98 (30:70)	
6	20	P(O-2,4- <sup>t</sup> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5)	0,5	100	0	0	75 (40:60)	25 (40:60)	800
			4	100	0	0	22	78 (40:60)	
			24	100	0	0	0	100 (40:60)	
7	20	Xantphos (5)	4	97	56	10	4	30 (2:98)	33
			24	100	5	2	0	93 (2:98)	
8	12	Xantphos (5)	4	65	55	5	19 (3:97)	21 (3:97)	27
			24	100	2	2	3	93 (3:97)	
9	5	Xantphos (5)	4	64	45	1	31 (3:97)	23 (3:97)	35
			24	99	2	1	25 (3:97)	72 (3:97)	
10 <sup>e</sup>	20	Xantphos (5)	4	78	45	12	16	27 (2:98)	34
			24	100	4	3	0	93 (1:99)	

<sup>a</sup> Condições reacionais: eugenol (4 mmol), [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (5 μmol), 40 atm (CO/H<sub>2</sub>=1/1), 80 °C, tolueno (volume total de 20 mL). Conversão e seletividade foram calculados com base substrato convertido usando padrão interno (*p*-xileno). <sup>b</sup> TOF – *initial turnover frequency* (mol do substrato convertido em produtos de hidroformilação por mol de Rh por hora) durante as primeiras 0,5 h (Exp. 1–6) ou por 4 h (Exp. 7–10, em conversões ≤ de 35–45%); <sup>c</sup> Sem [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub>. <sup>d</sup> 8% de **37** (α) em 24 h, <sup>e</sup> Solvente – anisol.

Com o intuito de realizar ambos os processos simultaneamente em sítios distintos da mesma molécula, nossos esforços foram direcionados para otimizar o processo *one-pot*, ou seja, realizar a hidroformilação na presença de  $\text{Ac}_2\text{O}$  (Tabela 4). Primeiro, a reação foi realizada nas condições usadas no experimento 1 (sistema não promovido), porém na presença de  $\text{Ac}_2\text{O}$  (5 equivalentes em relação ao substrato, correspondendo a 10% do volume). Em 24 h de reação, os produtos **37** foram obtidos com 85% de rendimento (Tabela 4, Exp. 3). Os compostos **37** ( $\gamma$ ) e **37** ( $\beta$ ) foram isolados e caracterizados por EM e RMN revelando a presença dos grupos aldeído e acetato.

A adição de  $\text{Ac}_2\text{O}$  não apresentou efeito sobre a regioselectividade, com a razão linear/ramificado, ou seja, ( $\gamma$ -aldeído)/( $\beta$ -aldeído), permanecendo em ca. 6/4; no entanto, o processo de hidroformilação desacelerou significativamente (Tabela 4, Exp. 1 vs. 3). As taxas de hidroformilação são apresentadas nas Tabelas 4–6 como *turnover frequencies* (TOFs) - mol do substrato convertidos em produtos de hidroformilação por mol de ródio por hora. Na maioria dos experimentos, os TOFs médios foram medidos em conversões baixas: do início até ca. 35 – 45%. Para reações relativamente rápidas, quando altas conversões foram observadas na primeira amostragem (30 min.), os TOFs médios foram calculados para os primeiros 30 minutos por esse motivo, os valores de TOFs em tais experimentos podem ser usados apenas para comparação semiquantitativa (Tabela 4, Exp. 1 e 3 – 6).

Como mencionado anteriormente, na presença de  $\text{Ac}_2\text{O}$  a hidroformilação foi mais lenta quando comparado com o procedimento realizado de forma individual (Tabela 4, Exp. 1 vs. Exp. 3). A justificativa para isso parece ser o favorecimento do processo de isomerização do eugenol para seu isômero mais estável, o isoeugenol, que provavelmente é promovido pelo ácido acético formado como subproduto da etapa de acilação. Embora 95% de conversão do eugenol tenha ocorrido após 30 minutos na presença de  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; apenas 62% do substrato foi convertido nos produtos de hidroformilação, enquanto 35% foi convertido em isoeugenol **38** e seu acetato **39** (Tabela 4, Exp. 3). Ambos são olefinas internas e, portanto, são menos susceptíveis a hidroformilação. Em tempos de reação maiores, o isoeugenol foi gradualmente consumido devido ao deslocamento do equilíbrio para o eugenol (e depois para os aldeídos **37**) e também devido à sua hidroformilação, mais lenta, porém observada, resultando em aldeídos **37** ( $\alpha$ ). Após 24 h, o  $\alpha$ -aldeído **37** foi obtido em 8% de rendimento junto com 85% de  $\beta$ - e  $\gamma$ -aldeídos **37**. Em relação a velocidade de hidroformilação vs. O-acilação, deve-se mencionar que as etapas de hidroformilação ocorreram de forma muito mais rápida do que as etapas de acilação nas condições reacionais utilizadas: os produtos hidroformilados formados eram aldeídos não acilados **35**, que foram então lentamente convertidos nos aldeídos acilados **37**.

Com o objetivo não apenas de evitar a isomerização indesejada do eugenol, mas também de melhorar a regioseletividade da reação, avaliamos ligantes fosforados para modificar o catalisador de ródio. Deve-se mencionar que o ácido acético formado na etapa de acilação pode afetar o ligante fosforado modificando sua eficiência. O ligante selecionado para iniciar o estudo foi o  $\text{PPh}_3$ , o ligante auxiliar mais barato e mais comum usado na hidroformilação. Na presença de  $\text{PPh}_3$  a reação de isomerização da ligação dupla C-C foi suprimida e, como consequência, a seletividade para o produto desejado **37** aumentou significativamente (Tabela 4, Exp. 4 e 5). Uma ligeira melhora na regioseletividade também foi observada (razão l/r  $\approx$  7/3). Em condições otimizadas com 5 equivalentes de  $\text{Ac}_2\text{O}$  e razão P/Rh = 5, os acetoxialdeídos **37** foram obtidos com rendimento quase quantitativo em apenas 4 h (Tabela 4, Exp. 5).

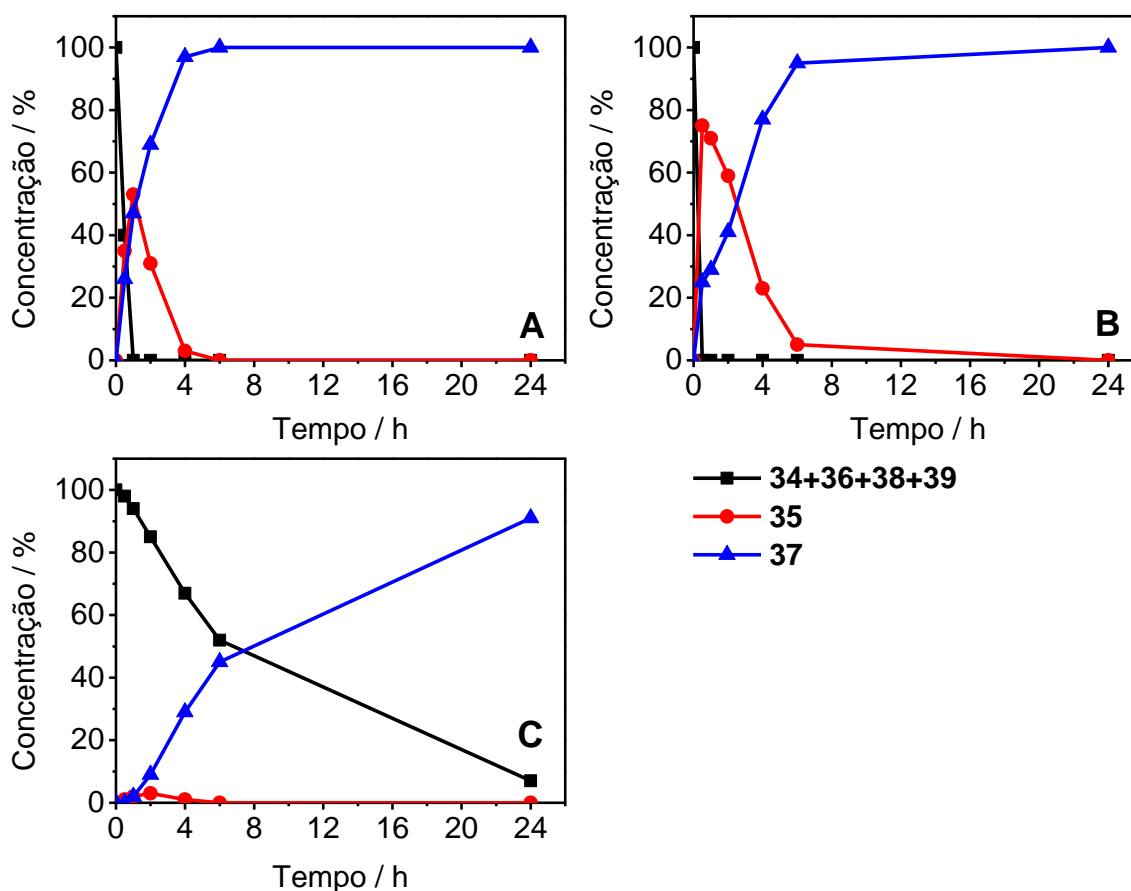
O fosfito  $\text{P}(\text{O}-2,4\text{-}^t\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_3)_3$  também pode ser obtido comercialmente em grande escala a preços acessíveis e é um ligante de eficiência comprovada em hidroformilação. O efeito vantajoso amplamente explorado de fosfitos volumosos nesta reação é associado a uma combinação favorável de suas propriedades estéricas e eletrônicas, ou seja, grandes ângulos de cone e retrodoação.<sup>55,98</sup> A substituição de  $\text{PPh}_3$  por  $\text{P}(\text{O}-2,4\text{-}^t\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_3)_3$  afetou as taxas de ambas as reações do processo *one-pot*: a etapa de hidroformilação foi acelerada, enquanto a acilação desacelerou (Tabela 4, Exp. 6 vs. 5; Figuras 32). Na reação com  $\text{P}(\text{O}-2,4\text{-}^t\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_3)_3$ , os acetoxialdeídos **37** também puderam ser obtidos em rendimentos quase quantitativos com razão l/r de ca. 4/6. No entanto, foi necessário maiores tempos reacionais para transformar os aldeídos **35** em seus acetatos **37**: apenas 78% dos grupos fenóis foram acilados em 4 h, por outro lado, 98% foi acilado no sistema Rh/ $\text{PPh}_3$ .

O problema de regioseletividade na hidroformilação do eugenol só foi resolvido quando o ligante Xantphos foi aplicado para promover o catalisador de ródio. Esta fosfina bidentada é disponível comercialmente e reconhecida por favorecer a formação preferencial de aldeídos lineares na hidroformilação devido ao seu ângulo de mordida elevado ( $111^\circ$ ).<sup>122</sup> De fato, a hidroformilação do eugenol no sistema Rh/Xantphos foi altamente regioseletiva dando origem quase que exclusivamente o aldeído linear **35** ( $\gamma$ ) e o seu acetato **37** ( $\gamma$ ) correspondente (Tabela 4, Exp. 7-11). Como esperado, a etapa de hidroformilação ocorreu muito mais lentamente na presença do ligante Xantphos quando comparado aos sistemas monodentados. No entanto, o aldeído **37** foi obtido com sucesso após 24 h com 93% de rendimento (Tabela 4, Exp. 7 vs. 5 e 6; Figura 32). Particularmente em relação a reação de O-acilação, deve-se

<sup>122</sup> P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, *Catal. Sci. Technol.*, **2018**, 8, 26.

mencionar que a acilação do grupo fenol com  $\text{Ac}_2\text{O}$  foi mais eficiente na presença de ródio em todos os sistemas quando comparada à reação sem ródio (Tabela 4, Exp. 3, 5, 6 e 7 vs. 2). Apenas 56% dos grupos fenóis foram acilados em 4 h na ausência de ródio (Exp. 2), enquanto 92% no sistema contendo Rh sem ligantes auxiliares (Exp. 3), 98% no sistema Rh/ $\text{PPh}_3$  (Exp. 5), 78% no sistema Rh/ $\text{P}(\text{O}-2,4\text{-}^t\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_3)_3$  (Exp. 6) e 93% no sistema Rh/Xantphos (Exp. 7).

Em seguida, o  $\text{Ac}_2\text{O}$  foi reduzido a quantidades quase estequiométricas. Porém, 25% do



**Figura 32.** Composição relativa da solução de reação na hidroformilação/O-acilação de eugenol (34). Condições reacionais: eugenol (4 mmol),  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$  (5  $\mu\text{mol}$ ), 40 atm ( $\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$ ), 80  $^\circ\text{C}$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$  (20 mmol, 2 mL), tolueno (volume total 20 mL). (A) ligante -  $\text{PPh}_3$  (P/Rh = 5) (Tabela 4, Exp. 5), (B) ligante -  $\text{P}(\text{O}-2,4\text{-}^t\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_3)_3$  (P/Rh = 5) (Tabela 4, Exp. 6), (C) ligante - Xantphos (P/Rh = 5) (Tabela 4, Exp. 7).

aldeído ainda permaneceu na forma não acilada após 24 h, de modo que o tempo de reação deve ser prolongado para melhorar o rendimento do acetoxialdeído (Tabela 4, Exp. 9). Por outro lado, utilizando 3 equivalentes de  $\text{Ac}_2\text{O}$  os acetoxialdeídos desejados foram obtidos com 93% de rendimento em 24 h (Tabela 4, Exp. 8). A taxa de hidroformilação não foi afetada pela variação da concentração de  $\text{Ac}_2\text{O}$  dentro dos limites aplicados.



Devido à crescente preocupação com a toxicidade e as questões ambientais, nossos esforços adicionais se concentraram na substituição do tolueno, um solvente de origem fóssil e tóxico, que convencionalmente é usado na hidroformilação, por um solvente com melhor classificação em guias de seleção de solventes.<sup>86</sup> O anisol, um composto biodegradável, de baixa toxicidade e que mostrou eficiência na reação de hidroformilação como descrito no anteriormente (Capítulo II), o qual foi publicado,<sup>123</sup> foi escolhido como alternativa de solvente sustentável. O anisol também mostrou um desempenho satisfatório (quase o mesmo observado com a utilização do tolueno) em relação a atividade catalítica sem alterar a seletividade na hidroformilação/O-acilação de eugenol (Tabela 4, Exp. 10 vs. 7). Dessa forma, o anisol foi selecionado para dar continuidade as investigações.

Em seguida, o estudo direcionou-se para mostrar a robustez do processo *one-pot* em sítios distintos envolvendo a reação de hidroformilação/O-acilação de propenil fenóis ampliando o espectro de atuação da metodologia. Utilizando as condições otimizadas, o escopo do substrato foi estendido para 1-propenilbenzenos, moléculas contendo ligações duplas internas e, portanto, menos reativas frente a reação de hidroformilação. Os substratos escolhidos foram o isoeugenol (**38**) e o propenil guaetol (**40**), ambos utilizados comercialmente como ingredientes de fragrâncias. O isoeugenol é um 1-propenilfenol proveniente da biomassa encontrado em plantas da família *Cananga odorata*.<sup>119</sup> Em um estudo realizado em um multicentro europeu mostrou que o composto isoeugenol (**38**) foi responsável por causar DCA em 1,7% dos 2261 pacientes avaliados.<sup>124</sup> Embora o isoeugenol seja um isômero do eugenol, o mecanismo sensibilização é distinto, sendo considerado um forte alergênico quando comparado com o eugenol.<sup>125</sup> É encontrado em muitos produtos cosméticos e pode estar presente em concentrações relativamente altas, especialmente em colônias e produtos similares.<sup>126</sup>

Além disso, o uso desses substratos na hidroformilação/O-acilação em um único recipiente permitirá comparar a eficiência da etapa de acilação quando o grupo fenol está localizado nas posições *meta* e *para* em relação ao grupo propenil no anel aromático.

---

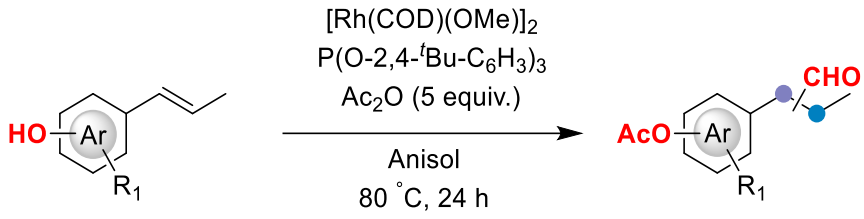
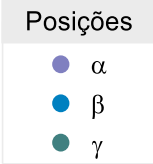
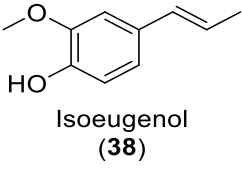
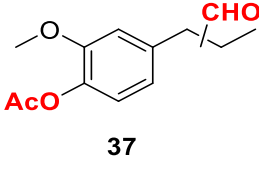
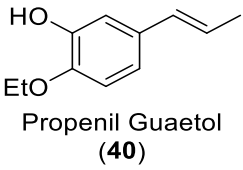
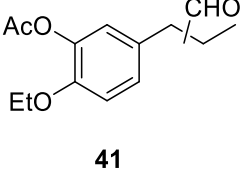
<sup>123</sup> F. G. Delolo, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Green Chem.*, **2019**, *21*, 1091.

<sup>124</sup> S. Tananka, C. Royds, D. Buckley, D. A. Basketter, A. Goossens, M. Bruze, C. Svedman, T. Menné, J. D. Johansen, I. R. White, J. P. McFadden, *Contact Dermat.*, **2004**, *51*, 288.

<sup>125</sup> (a) M. D. Barratt, D. A. Basketter, *Contact Dermat.*, **1992**, *27*, 98. (b) F. Bertrand, D. A. Basketter, D. W. Roberts, J. P. Lepoittevin, *Chem. Res. Toxicol.*, **1997**, *10*, 335.

<sup>126</sup> J. D. Johansen, S. C. Rastogi, T. Menné, *Br. J. Dermatol.*, **1996**, *135*, 419.

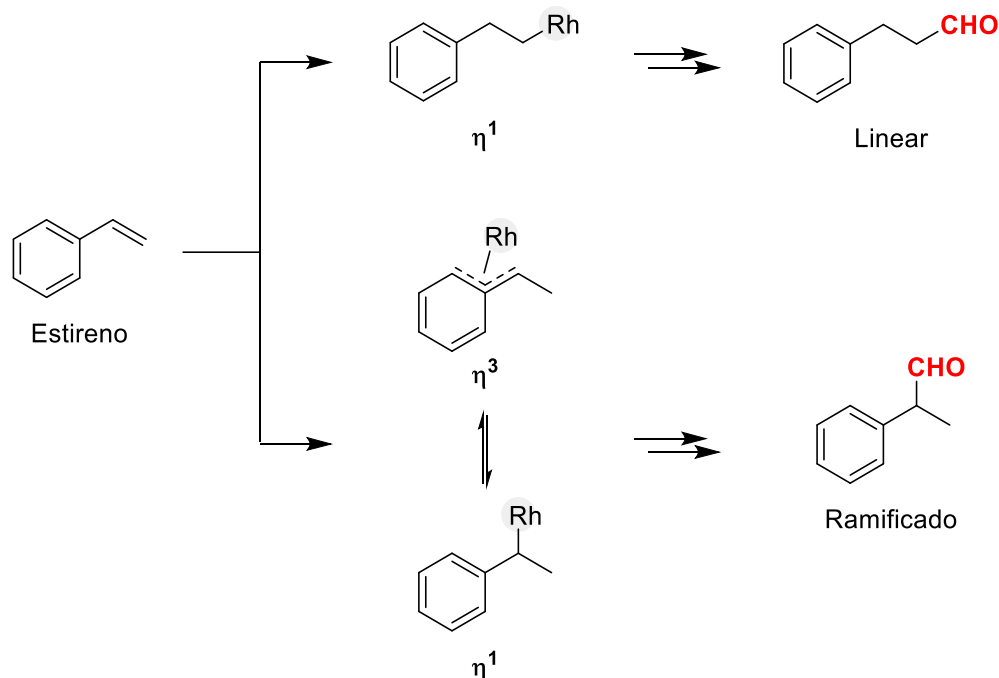
**Tabela 5.** Processo *one-pot* de hidroformilação/O-acilação de 1-propenilfenóis em condições otimizadas<sup>a</sup>

				
Exp.	Substrato	TOF <sup>b</sup> (h <sup>-1</sup> )	Produto	Rendimento (%) <sup>c</sup> ( $\alpha$ : $\beta$ )
1	 <p>Isoeugenol (<b>38</b>)</p>	168	 <p><b>37</b></p>	>99 (87:13)
2	 <p>Propenil Guaetol (<b>40</b>)</p>	140	 <p><b>41</b></p>	>99 (90:10)

<sup>a</sup> Condições reacionais: substrato (4 mmol), Ac<sub>2</sub>O (20 mmol, 2 mL), [Rh(COD)(OMe)<sub>2</sub>] (5  $\mu$ mol), P(O-2,4-<sup>t</sup>Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (P/Rh = 5), 40 atm (CO/H<sub>2</sub>=1/1), 80 °C, 24 h, solvente – anisole (volume total 20 mL). <sup>b</sup> TOF – *average turnover frequency* (mol de substrato convertido em produtos de hidroformilação por mol de Rh por hora) medido em baixas conversões ( $\leq$  ca. 35–45%). <sup>c</sup> Rendimentos de CG foram calculados baseado no substrato convertido usando padrão interno (*p*-xileno).

No caso específico dos 1-propenilbenzenos, o ligante auxiliar P(O-2,4-<sup>t</sup>Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> foi selecionado devido a sua alta atividade na reação de hidroformilação devido as suas propriedades estereo-eletrônicas mencionadas anteriormente. O processo foi realizado utilizando as condições otimizadas para eugenol e usando anisole como solvente (Tabela 5, Exp. 1 e 2). Embora ocorrendo em taxas muito mais baixas em comparação com o eugenol, a hidroformilação dos substratos **38** e **40** foi concluída em ca. 4 h. Como no caso do eugenol, a acilação do grupo fenol foi a etapa limitante da velocidade de todo o processo. A acilação ocorreu com quase a mesma eficiência para os substratos **38** e **40** permitindo a obtenção dos correspondentes acetoxialdeídos **37** e **41** com rendimentos de 99% em 24 h. Em ambos os substratos, o regioisômero com o grupo aldeído na posição  $\alpha$  foram predominantemente formados tanto para o isoeugenol quanto para o propenil guaetol ( $\alpha/\beta \approx 9/1$ ). De acordo com a literatura, na hidroformilação de substratos derivados do estireno o aldeído ramificado é formado preferencialmente devido à formação de um intermediário Rh-benzil ( $\eta^3$ ) que fica em

equilíbrio com o intermediário Rh-alkil ( $\eta^1$ ) ramificado. O intermediário ramificado é termodinamicamente favorável em comparação com a formação do intermediário Rh-alkil ( $\eta^1$ ) linear levando a formação do aldeído ramificado (Figura 33).



**Figura 33.** Intermediários catalíticos Rh-alkil na hidroformilação de estireno.

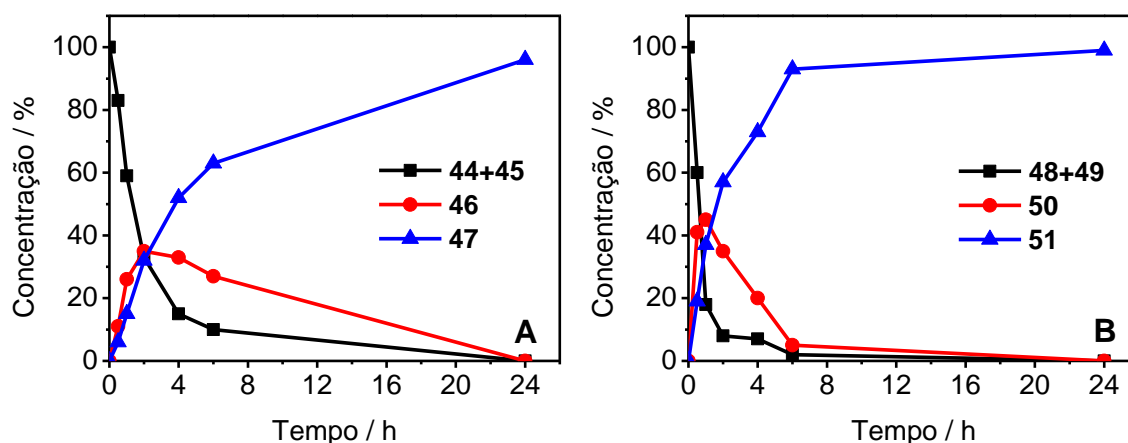
Deve-se mencionar que as reatividades do fenol e do seu acetato correspondente na hidroformilação foram quase as mesmas, como mostrado por um experimento especial em que o isoeugenol e seu acetato (previamente sintetizado e isolado) foram usados simultaneamente como substratos na ausência de anidrido acético.

A fim de explorar ainda mais o escopo do processo desenvolvido, nós decidimos testar o desempenho de outros 2-propenilbenzenos contendo o grupo fenol em diferentes ambientes estéricos (Tabela 6). Dessa vez, as reações foram realizadas em soluções de anisol utilizando Xantphos como ligante auxiliar para favorecer a formação do aldeído linear. Os dados do eugenol foram incluídos na Tabela 6 para facilitar a comparação. O chavicol (**42**), composto com o grupo fenol na posição *para*, mas sem o grupo metóxi (-OMe) adjacente, quando submetido ao processo leva a formação do seu acetoxialdeído **43** correspondente (quase exclusivamente como o isômero linear  $\gamma$ ) com 95% de rendimento em 24 h (Tabela 6, Exp. 2). Embora a etapa de hidroformilação tenha sido ligeiramente mais lenta em comparação com o eugenol, a acilação do grupo fenol menos impedido estericamente ocorreu mais rápido. Outros dois substratos com o grupo fenol nas posições *orto*, ou seja, próximo do grupo propenil, 2-alilfenol (**44**) e 2-alil-6-metilfenol (**48**), também foram convertidos em seus aldeídos



acetoxialdeídos **47** e **51** correspondentes (quase que exclusivamente o linear  $\gamma$ -isômeros) com altos rendimentos (Tabela 6, Exp. 3 e 5). A reatividade na etapa de hidroformilação de todos os 2-propenilbenzenos estudados foram semelhantes (Tabela 6, Exp. 1, 2 e 4; Exp. 3 e 6). No entanto, a taxa da etapa de acilação sofreu impacto significativo devido ao impedimento estérico em torno do grupo fenol. Para contornar esse problema, temperaturas superiores foram necessárias para os substratos **44** e **48** completarem a etapa de acilação em 24 h: 100 °C para 2-alilfenol e 120 °C para 2-alil-6-metilfenol, o composto com o grupo fenol mais impedido espacialmente entre os substratos investigados (Tabela 6, Exp. 3 e 5). Em temperaturas mais baixas, uma parte significativa dos aldeídos permaneceu na forma não acilada após 24 h.

Analisando o perfil reacional desses substratos podemos dizer que a velocidade da reação de hidroformilação é superior quando comparada a velocidade de O-acilação do fenol, o que limita a conversão para o produto **47** e **51**. Além disso, a etapa de O-acilação do **48** parece ser ainda mais lenta. Esse fato pode ser justificado devido a posição do grupo OH em relação ao grupo propenil, bem como a presença do grupo metila, causando efeitos eletrônicos e espaciais respectivamente (Figura 34). Na Figura 34, os compostos **44** e **45**, bem como **48** e **49** foram considerados como substratos. Os compostos **46** e **50** representam os intermediários hidroformilados, mas não O-acilados.



**Figura 34.** Perfil reacional de (A) 2-alilfenol (**44**). Condições reacionais: **44** (4 mmol),  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$  (5  $\mu\text{mol}$ ), ligante -  $\text{PPh}_3$  ( $\text{P/Rh} = 5$ ), 40 atm ( $\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$ ), 100 °C,  $\text{Ac}_2\text{O}$  (20 mmol, 2 mL), anisol (volume total 20 mL). (B) 2-alil-6-metilfenol (**48**). Condições reacionais: **48** (4 mmol),  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$  (5  $\mu\text{mol}$ ), ligante -  $\text{PPh}_3$  ( $\text{P/Rh} = 5$ ), 40 atm ( $\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$ ), 120 °C,  $\text{Ac}_2\text{O}$  (20 mmol, 2 mL), anisol (volume total 20 mL).

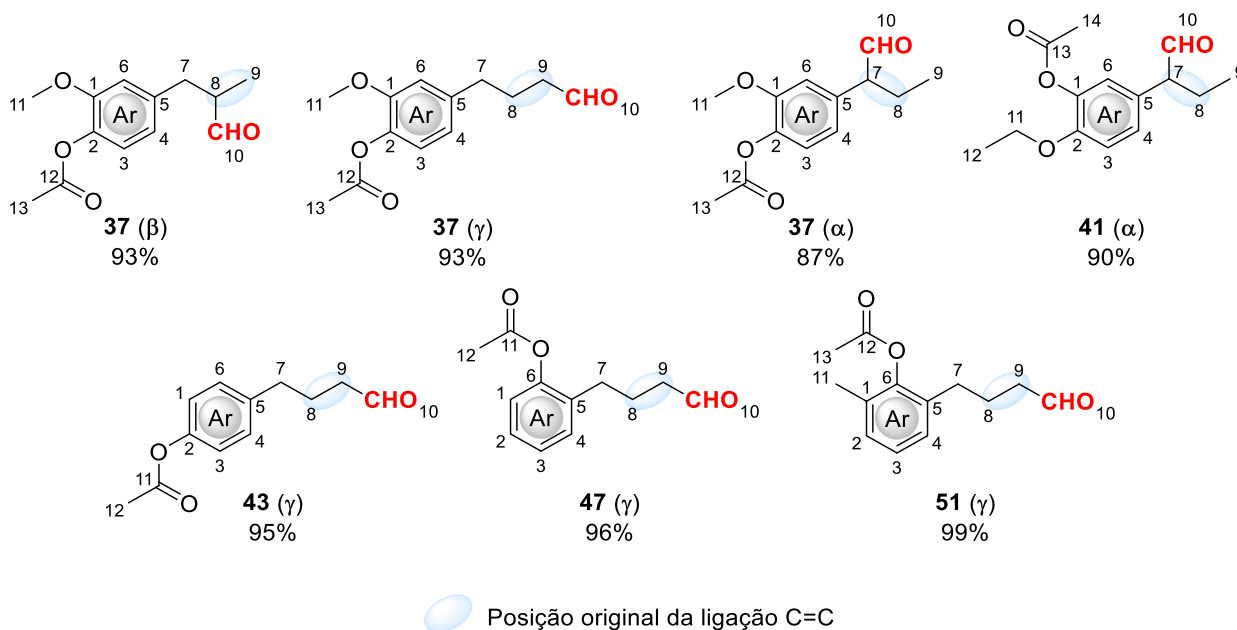
**Tabela 6.** Processo *one-pot* de hidroformilação/O-acilação de 2-propenilfenóis em condições otimizadas<sup>a</sup>

Posições	
●	α
●	β
●	γ

Exp.	Substrato	T	TOF <sup>b</sup>	Produto	Rendimento (%) <sup>c</sup>
		(°C)	(h <sup>-1</sup> )		(β:γ)
1	 Eugenol (34)	80	34	 37	93 (1:99)
2	 Chavicol (42)	80	28	 43	95 (1:99)
3	 2-Alilfenol (44)	80	28	 47	60 (1:99) <sup>d</sup>
		100	94		96 (1:99)
4	 2-Alil-6-metilfenol (48)	100	87	 51	62 (1:99) <sup>d</sup>
		120	230		99 (1:99)

<sup>a</sup> Condições reacionais: substrato (4 mmol), Ac<sub>2</sub>O (20 mmol, 2 mL), [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (5 μmol), Xantphos (4,5-bis (difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno) (P/Rh = 5), 40 atm (CO/H<sub>2</sub>=1/1), 24 h, solvente - anisol (volume total - 20 mL). <sup>b</sup> TOF – *average turnover frequency* (mol do substrato convertido em produtos de hidroformilação por mol de Rh por hora) medido em baixas conversões (≤ ca. 35–45%). <sup>c</sup> Rendimentos de GC calculados com base no substrato reagido usando um padrão interno (*p*-xileno). <sup>d</sup> Os aldeídos não acilados correspondentes foram obtidos em ca. 35% de rendimento nestes experimentos, juntamente com aldeídos acilados 45 e 47.

Os rendimentos obtidos para os 1-propenilfenóis e 2-propenilfenóis estão resumidos na Figura 35.

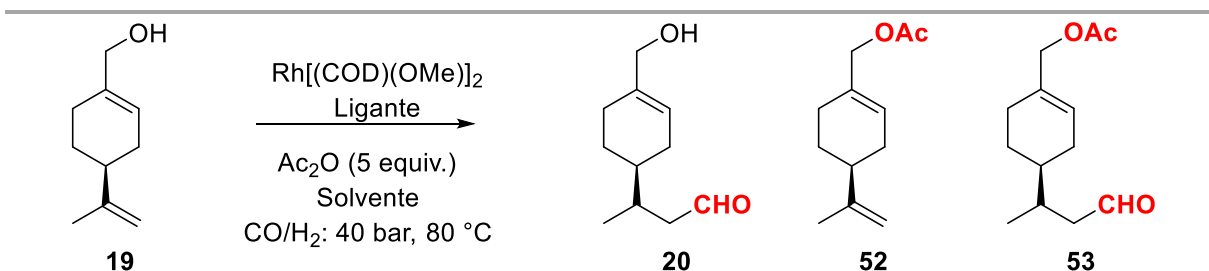


**Figura 35.** Estruturas dos compostos com respectivos rendimentos obtidos via processo *one-pot* envolvendo hidroformilação/O-acilação de 2-propenilfenóis e 1-propenilfenóis.

### 3.3.2 Hidroformilação/O-acilação de hidroiolefinas

Um outro grupo de compostos de especial interesse para a indústria de fragrâncias são os terpenos. Nesse cenário, a adoção de terpenos como matéria-prima é atraente. Os terpenos são uma vasta e diversa classe de compostos facilmente disponíveis em óleos essenciais e resíduos agroindustriais. São importantes matérias-primas renováveis à base de biomassa, utilizadas como blocos de construção versáteis e de baixo custo para a síntese de moléculas de alta complexidade estrutural. Dentre as extensas propriedades associadas aos compostos terpênicos, as notáveis características olfativas são responsáveis por seu relevante impacto no setor de fragrâncias e sabores.

Dessa forma, decidimos aplicar a estratégia do processo *one-pot* envolvendo hidroformilação/O-acilação para os terpenos renováveis, tais como álcool perílico, carveol, mirtenol e isopulegol, bem como para o nopol e o álcool hemiterpeno isoprenol. A aplicação da hidroformilação em substratos contendo grupos hidroxila tende a ser problemática porque os aldeídos formados podem reagir com o grupo hidroxila de maneiras indesejadas.

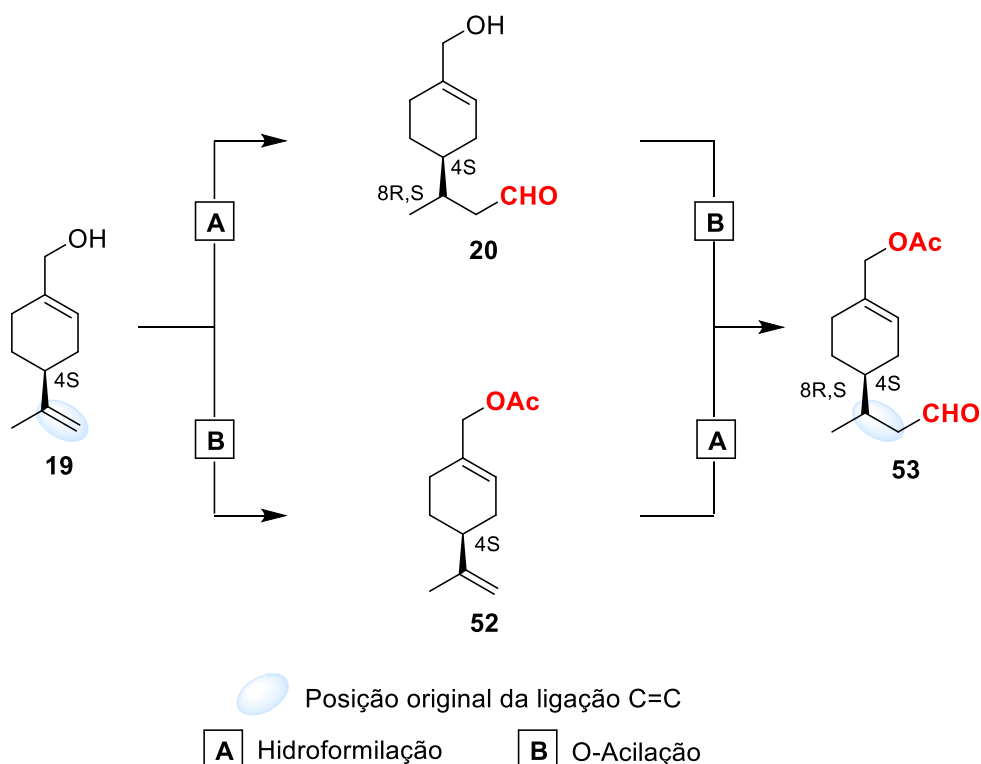
Tabela 7. Hidroformilação/O-acilação do álcool perílico (**19**)<sup>a</sup>

Exp.	Ligante (P/Rh)	Solvente	Tempo (h)	C (%) <sup>b</sup>	Seletividade (%)			TOF <sup>b</sup> (h <sup>-1</sup> )
					20	52	53	
1 <sup>c</sup>	-	Tolueno	1	48	83	0	0	144
			4	90	72	0	0	
2 <sup>d</sup>	-	Tolueno	1	51	65	0	0	140
			4	91	61	2	4	
			24	>99	30	9	7	
3	-	Tolueno	1	92	6	48	36	152
			4	>99	0	10	75	
			24	>99	0	0	85	
4 <sup>e</sup>	-	Tolueno	1	68	34	31	23	136
			24	>99	18	9	61	
5	-	DMC	1	43	7	85	5	27
			24	>99	0	7	75	
6	-	DEC	1	55	26	48	15	88
			24	>99	0	6	76	
7	-	Anisol	1	81	15	46	29	140
			24	>99	0	1	85	
8	PPh <sub>3</sub> (2)	Anisol	1	80	11	53	26	108
			24	>99	0	1	88	
9	PPh <sub>3</sub> (5)	Anisol	1	78	6	75	17	64
			24	>99	0	5	93	
10	PPh <sub>3</sub> (10)	Anisol	1	61	5	85	7	30
			24	>99	1	13	84	
11	P(O-2,4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5)	Anisol	1	97	25	9	64	344
			4	>99	0	0	98	
12 <sup>f</sup>	P(O-2,4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5)	Anisol	1	98	18	2	77	600
			4	>99	0	0	98	
13 <sup>fg</sup>	P(O-2,4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5)	Anisol	1	>99	4	2	94	760
			2	>99	0	0	98	
14 <sup>h</sup>	-	Anisol	1	24	0	98	0	0
			24	>99	0	98	0	

<sup>a</sup> Condições reacionais: substrato (4 mmol), Ac<sub>2</sub>O (5 equiv., 2 mL), [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (5 μmol), ligante – trifetilfosfina (PPh<sub>3</sub>) ou tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfita P(O-2,4-*t*Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, fase gasosa – 40 atm (CO/H<sub>2</sub>=1/1), 80 °C, volume total – 20 mL. Conversão (C) e seletividade foram calculados baseado no substrato convertido usando padrão interno (*p*-xileno). <sup>b</sup> TOF – *turnover frequency* (mol do substrato convertido em produtos de hidroformilação por mol de Rh por hora). Nos experimentos 1–11, os TOFs foram calculados com base na inclinação da seção quase linear da curva cinética (até ca. 40% de conversão). No experimento 12 e 13, os TOFs são apresentados como valores médios. Esses dados podem ser usados apenas para comparação aproximada porque as reações mostraram altas conversões (75–95%) já na primeira amostragem (30 min). <sup>c</sup> Sem Ac<sub>2</sub>O <sup>d</sup> AcOH (5 equiv.). <sup>e</sup> Ac<sub>2</sub>O (2 equiv.). <sup>f</sup> 80 atm (CO/H<sub>2</sub>=1/1). <sup>g</sup> 100 °C. <sup>h</sup> Sem [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub>.

O álcool perílico (**19**) é uma hidroxioléfina natural derivada do limoneno sendo encontrada em plantas como lavanda (*Lavandula spica*), capim-limão (*Cymbopogon schoenanthus*), sálvia (*Salvia officinalis*) e hortelã-pimenta (*Mentha piperita*).<sup>127</sup> Este composto foi utilizado como substrato modelo para desenvolver um procedimento para a hidroformilação/O-acilação de hidroxioléfinas. Os resultados representativos estão agrupados na Tabela 7. As reações foram monitoradas por CG por meio de amostragem periódica. Os tempos de reação incluídos na Tabela 7 (assim como em todas as outras tabelas) foram selecionados visando a melhor comparação entre os experimentos.

Como primeira etapa deste estudo, o processo de hidroformilação do álcool perílico foi realizado em soluções de tolueno na ausência do agente de acilação (Tabela 7, Exp. 1). Em princípio, a molécula do álcool perílico pode ser hidroformilada em duas posições distintas. A ligação dupla endocíclica é menos reativa em comparação com a ligação dupla terminal devido a questões estéricas que dificultam a aproximação e, conseqüentemente, associação ao centro metálico. Nas condições de reação aplicadas, apenas a dupla ligação exocíclica apresentou reatividade na hidroformilação. Em termos de regioselectividade, apenas o produto com o grupo aldeído na posição terminal foi observado (Figura 36, produto **20**).



**Figura 36.** Esquema do processo *one-pot* envolvendo hidroformilação/O-acilação do álcool perílico (**19**).

<sup>127</sup> T. C. Chen, C. O. Da Fonseca, A. H. Schönthal, *Am. J. Cancer Res.*, **2015**, 5, 1580.



Na ausência de qualquer ligante de fósforo, a seletividade da hidroformilação do álcool perílico diminuiu gradualmente com o tempo de reação. Mesmo sob condições relativamente brandas (80 °C, 40 bar), a seletividade para o aldeído **20** foi de apenas 72% em 90% de conversão do substrato (Tabela 7, Exp. 1). A diminuição significativa no balanço de massa durante o tempo de reação aparentemente foi devido à formação de produtos de alto ponto de ebulição, que não foram detectados por CG. Considerando a estrutura do substrato **19**, este problema relacionado ao balanço de massa pode estar associado à reação intermolecular do produto aldeído **20** com o grupo hidroxila de outra molécula (**19** ou **20**), provavelmente via mecanismo de acetalização formando produtos de maior peso molecular.

Nesse contexto, uma estratégia para prevenir reações colaterais indesejáveis poderia ser a O-acilação do grupo hidroxila da molécula do substrato, assim como realizado anteriormente com os de 2-propenilfenóis e 1-propenilfenóis (*vide* Capítulo III). Dessa forma, o ácido acético e o anidrido acético (Ac<sub>2</sub>O) foram avaliados como agentes acilantes para prevenir reações colaterais indesejáveis (5 equivalentes em relação ao substrato). O anidrido acético foi superior na proteção do grupo álcool primário em **19**, permitindo um rendimento de 85% do aldeído com o grupo álcool acilado **53** *versus* 7% com ácido acético nas mesmas condições (Tabela 7, Exp. 2 e 3). Com menores quantidades de Ac<sub>2</sub>O (2 equivalentes), a reação de acilação foi mais lenta e parte significativa do aldeído permaneceu na forma não acilada **53** após 24 h (Tabela 7, Exp. 4).

Por um lado, na presença de Ac<sub>2</sub>O, a degradação do produto aldeído foi suprimida; por outro lado, na presença de ácido acético, o balanço de massa caiu significativamente durante a reação, resultando em uma perda drástica de seletividade. Esses resultados sustentam a hipótese de que a formação de compostos de alto peso molecular ocorre por meio da acetalização, ou seja, pelo ataque nucleofílico do álcool primário ao grupo aldeído, reação que pode ser acelerada pelo ácido acético atuando como catalisador ácido. Assim, quanto maior a taxa de acilação em comparação com a de hidroformilação, melhor proteção do álcool pode ser alcançada evitando as vias de degradação.

Embora os aldeídos **20** e **53** tenham sido detectados como picos distintos na CG, cada pico corresponde a uma mistura de dois diastereoisômeros (não separáveis por CG) em uma proporção de ca. 1:1. Esses isômeros mostraram diferentes espectros de RMN. Como o (S)-(-)-álcool perílico foi usado como substrato, os isômeros deveriam ter configurações diferentes no centro assimétrico formado durante a hidroformilação (C8). Assim, os dois isômeros detectados por RMN de **20**, bem como aqueles de **53**, são mais provavelmente os diastereoisômeros (4S, 8R) e (4S, 8S) mostrados na Figura 36.



O ácido acético e o anidrido acético não interferiram significativamente com as espécies ativas de ródio na hidroformilação. Porém, na presença de ácido acético a seletividade foi ligeiramente inferior. Os TOFs na presença de ambos os agentes acilantes foram semelhantes aos TOFs na sua ausência deles (Tabela 7, Exp. 2, 3 e 4 vs. Exp. 1). TOFs foram calculados como mol do substrato convertido nos produtos de hidroformilação **20** e **53** por mol de Rh por hora com base na inclinação da seção quase linear das curvas cinéticas (ca. de até 40% de conversão).

No Capítulo II discutimos sobre o impacto que os solventes representam em um processo industrial e na segurança, bem como as preocupações ambientais relacionadas a eles. Os solventes têm um impacto enorme na eficiência energética, nas contribuições para o efeito estufa, na segurança, nos resíduos e nas questões de saúde de um processo.<sup>111,112b,112d,113</sup> Por este motivo, decidimos também testar alternativas ao tolueno neste sistema reacional. Anisol, um composto biodegradável e de baixa toxicidade, dimetil carbonato (DMC) e dietila carbonato (DEC) foram selecionados como meios alternativos com base em suas classificações excelentes nos guias de solvente verde atualmente disponíveis,<sup>86</sup> bem como os resultados promissores apresentados acima.

Ambos DMC e DEC tiveram um desempenho inferior ao do tolueno usado como solvente referência. As reações nestes solventes mostraram taxas de hidroformilação significativamente menores e seletividade inferior para o aldeído **53** (Tabela 7, Exp. 5 e 6 vs. Exp. 3). O aumento da isomerização da ligação dupla C=C do substrato durante as reações em DMC e DEC parece contribuir em geral para seu desempenho insatisfatório. O anisol é uma alternativa proeminente ao tolueno, pois vem mostrando desempenho similares ou superiores ao tolueno nos trabalhos aqui realizados. Como mencionado anteriormente, o anisol destaca-se devido a sua classificação nos guias de sustentabilidade de solventes sendo comparável à água e ao etanol.<sup>86</sup> Entre os solventes verdes avaliados, o anisol apresentou o melhor desempenho, permitindo taxas de hidroformilação semelhantes e seletividade para o acetoxialdeído **53** em comparação com o tolueno (Tabela 7, Exp. 7 vs. Exp. 3). A velocidade da O-acilação do grupo álcool também foi fortemente dependente da natureza do solvente. As quantidades dos grupos hidroxila que foram acilados em 1 h (considerando ambos **52** e **53**) diminuíram na seguinte ordem: tolueno (77%), anisol (60%), DMC (39%), DEC (34%) (Tabela 7, Exp. 3, 7, 5 e 6, respectivamente).

Embora a O-acilação seja mais rápida em tolueno do que em anisol, o uso de anisol traz vantagens importantes sobre o tolueno, conforme mencionado anteriormente. Por esse motivo, o anisol foi selecionado como solvente para continuar nossa investigação. Uma variável



importante que pode afetar a hidroformilação é a presença de ligantes auxiliares. Ligantes de fósforo (III), bem como a razão P/Rh, afetam as propriedades estereo-eletrônicas do centro metálico e, portanto, a atividade e seletividade do sistema. O uso de PPh<sub>3</sub> permitiu a melhora da seletividade para o produto desejado **53** em até 93% (P/Rh = 5); entretanto, as reações ocorreram mais lentamente do que no sistema não promovido (Tabela 7, Exp. 8-10 vs. Exp. 7). Em relação à razão P/Rh, o aumento na concentração de PPh<sub>3</sub> resultou em diminuição quase proporcional na velocidade da hidroformilação devido à competição entre o ligante e o substrato pelas espécies de ródio. Para dar continuidade ao estudo, o P/Rh = 5 foi selecionado como referência.

Melhorias adicionais na atividade catalítica e seletividade foram alcançadas empregando o fosfito P(O-2,4-<sup>t</sup>Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> como ligante auxiliar, permitindo atingir um rendimento quantitativo do aldeído acilado **53** em apenas 4 horas (Tabela 7, Exp. 11). O TOF inicial da reação de hidroformilação no sistema com P(O-2,4-<sup>t</sup>Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> foi mais de 5 vezes superior do que com PPh<sub>3</sub> e 2,5 vezes maior do que no sistema não promovido nas mesmas condições (Tabela 7, Exp. 11 vs. Exp. 9 e Exp. 7, respectivamente). No entanto, o processo de O-acilação não foi significativamente afetado pela presença de PPh<sub>3</sub> ou P(O-2,4-<sup>t</sup>Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (Tabela 7, Exp. 7-11).

Como mencionado anteriormente, a hidroformilação de ligações duplas C=C internas é uma tarefa desafiadora devido a razões estéricas. As ligações duplas C=C internos são hidroformilados apenas em condições severas, o que pode resultar em reações colaterais concomitantes e uma consequente diminuição da seletividade. Com o objetivo de realizar a hidroformilação dupla do álcool perfílico (ou seja, para funcionalizar também sua ligação dupla endocíclica), dobramos a pressão total e, em seguida, também aumentamos a temperatura da reação para 100 °C (Tabela 7, Exp. 12 e 13). No entanto, mesmo sob condições drásticas, apenas a ligação dupla terminal foi reagiu, enquanto que a ligação dupla endocíclica permaneceu intacta. Ambas as reações, a 80 °C/80 bar e 100 °C/80 bar, levaram ao aldeído acilado **53** com um rendimento quantitativo em apenas 4 e 2 h, respectivamente (Tabela 7, Exp. 12 e 13). A temperatura impactou positivamente na velocidade da hidroformilação e na etapa de O-acilação permitindo a redução do tempo de reação. No entanto, o aumento na pressão total acelerou significativamente apenas a etapa de hidroformilação, com a etapa de acilação sendo apenas ligeiramente afetada. Assim, um tempo mais longo foi necessário no Exp. 12 para completar a O-acilação do grupo hidroxila no aldeído **52** em comparação com a Exp. 13.

Como mencionado acima, a acilação do grupo hidroxila do álcool perfílico **19** e do aldeído **20** correspondente não foram significativamente afetadas em condições de





hidroformilação pela presença dos ligantes fosforados  $\text{PPh}_3$  ou  $\text{P}(\text{O}-2,4\text{-}^t\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_3)_3$  (Tabela 7, cf. Exp. 8–11 e Exp. 7). As quantidades dos grupos hidroxila que foram acilados dentro de 1 h nestas corridas (considerando ambos **52** e **53**) estavam na faixa de ca. 60 – 70%. No entanto, é notável que a reação de acilação foi fortemente beneficiada pela presença de ródio, o catalisador usado na hidroformilação. Apenas 24% dos grupos hidroxila foram acilados em 1 h na ausência de ródio (Tabela 7, Exp. 14), enquanto 60 – 70% dos grupos hidroxila foram acilados em sistemas contendo ródio, independentemente da presença de ligantes fosforados e sua natureza (Tabela 7, Exp. 7-11).

A fim de comparar a taxa da etapa de acilação, decidimos testar nesta metodologia o carveol (**17**), um álcool secundário isomérico ao álcool perílico **19** (Figura 37). Carveol também é um álcool alílico derivado do limoneno que ocorre naturalmente.<sup>128</sup> Os resultados são apresentados na Tabela 8. A hidroformilação de carveol ocorre de forma branda em soluções de tolueno na ausência de ligante de fósforo para dar exclusivamente aldeído **18** derivado da interação do ródio com a ligação dupla terminal (Tabela 8, Exp. 1). Diferentemente do álcool perílico, um álcool primário, o processo não foi afetado pela formação de produtos pela reação de acetalização que possuem alto ponto de ebulição. Isso ocorre provavelmente devido ao maior impedimento estérico ao redor do grupo hidroxila secundário. Usando as condições de reação previamente otimizadas, pudemos realizar a hidroformilação e O-acilação do carveol de forma paralela. O aldeído acilado **22** correspondente foi obtido em soluções de tolueno com um rendimento quase quantitativo em 24 h (Tabela 8, Exp. 2). Embora a taxa de hidroformilação tenha sido semelhante para ambos os substratos **19** e **17**, a acilação do grupo hidroxila secundário do carveol foi muito mais lenta devido também ao maior impedimento estérico. Nas mesmas condições, na reação com álcool perílico 77% dos grupos hidroxila foram acilados em 1 h (Tabela 8, Exp. 3), enquanto apenas 35% com carveol foi acilado (Tabela 8, Exp. 2).

---

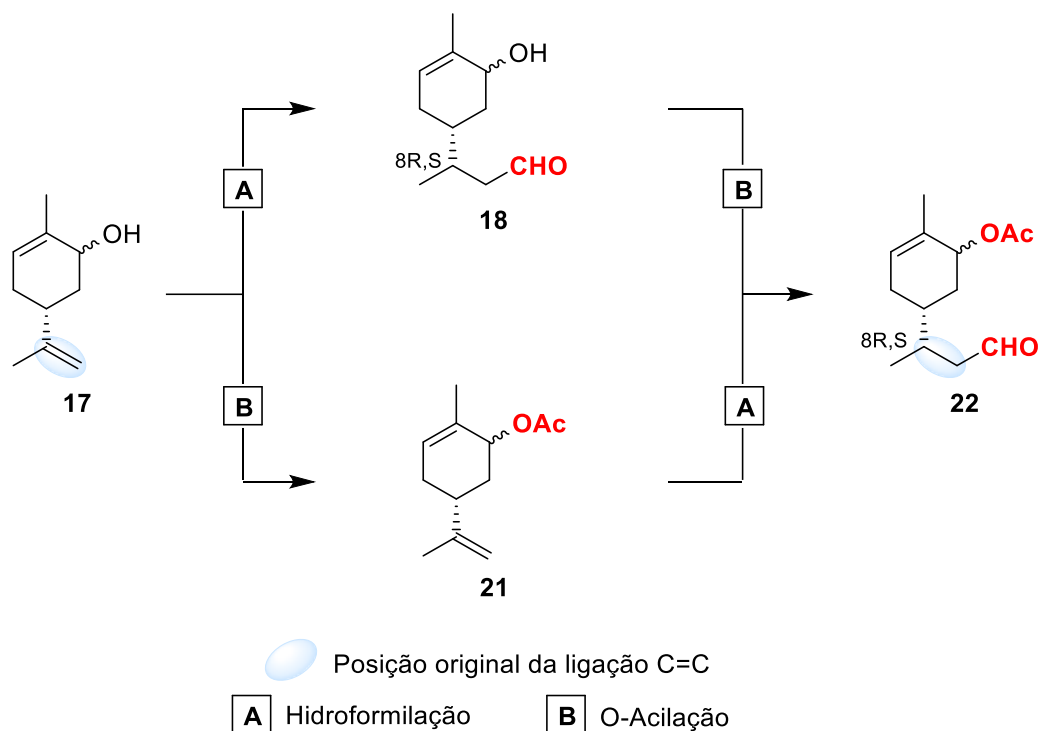
<sup>128</sup> S. Bhatia, D. McGinty, C. Letizia, A. Api, *Food Chem. Toxicol.*, **2008**, *46*, S85.

**Tabela 8.** Hidroformilação/O-acilação do carveol (**17**)<sup>a</sup>

Exp.	Ligante (P/Rh)	Solvente	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)			TOF <sup>b</sup> (h <sup>-1</sup> )
					<b>18</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	
1 <sup>c</sup>	-	Tolueno	1	41	100	-	-	168
			24	93	100	-	-	
2	-	Tolueno	1	55	37	45	18	120
			24	>99	2	0	97	
3	-	Anisol	1	83	80	4	16	320
			24	>99	4	0	96	
4	PPh <sub>3</sub> (5)	Anisol	1	38	35	53	12	68
			24	>99	0	7	93	
5	P(O-2,4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5)	Anisol	1	72	74	8	18	288
			24	>99	2	5	93	
6 <sup>d</sup>	P(O-2,4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5)	Anisol	1	83	80	4	16	320
			24	>99	4	0	96	
7 <sup>d,e</sup>	P(O-2,4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5)	Anisol	1	98	50	0	50	600
			6	>99	0	0	99	

<sup>a</sup> Condições reacionais: substrato (4 mmol), Ac<sub>2</sub>O (5 equiv., 2 mL), [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (5 μmol), ligante – trifetilfosfina (PPh<sub>3</sub>) ou tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfita P(O-2,4-*t*Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, fase gasosa – 40 atm (CO/H<sub>2</sub>=1/1), 80 °C, volume total – 20 mL. Conversão (C) e seletividade foram calculados baseado no substrato convertido usando padrão interno (*p*-xileno). <sup>b</sup> TOF – *turnover frequency* (mol do substrato convertido em produtos de hidroformilação por mol de Rh por hora). Nos experimentos 1–6, os TOFs foram calculados com base na inclinação da seção quase linear da curva cinética (até ca. 40% de conversão). No experimento 7, os TOFs são apresentados como valores. Esses dados podem ser usados apenas para comparação aproximada porque a reação apresentou uma conversão de 75% já na primeira alíquota (30 min). <sup>c</sup> Sem Ac<sub>2</sub>O <sup>d</sup> 80 atm (CO/H<sub>2</sub>=1/1). <sup>e</sup> 100 °C.

Uma mistura comercial de isômeros *cis* e *trans* de carveol em quantidades comparáveis (55/45) foi usada como substrato em nossa reação. Dois picos distinguíveis de CG foram observados para cada produto aldeído, **18** e **22**, nas mesmas proporções que a razão *cis/trans* do substrato original. No entanto, a NMR mostrou que ambos os aldeídos isolados **18** e **22** eram misturas de quatro isômeros: dois pares distinguíveis na CG de cada isômero. Os isômeros de cada par não eram separáveis por CG e foram formados em uma proporção de ca. 1: 1. Eles diferem uns dos outros pela configuração no novo centro assimétrico (C8) formado na hidroformilação da ligação C=C terminal, como mostrado na Figura 37.



**Figura 37.** Esquema do processo *one-pot* envolvendo hidroformilação/O-acilação do carveol (17).

A hidroformilação do carveol ocorre muito mais rápida em anisol do que em soluções de tolueno, como relatamos anteriormente.<sup>123</sup> No entanto, no presente trabalho observamos que a etapa de O-acilação foi mais lenta no anisol do que no tolueno (Tabela 8, cf. Exp. 2 e 3). A mesma tendência foi encontrada para o álcool perílico **19**. No entanto, o aldeído acilado **22** também foi obtido em soluções de anisol com um rendimento quase quantitativo (Tabela 8, Exp. 3). A adição de  $P(O-2,4\text{-}t\text{-Bu-C}_6\text{H}_3)_3$  não afetou significativamente a taxa de hidroformilação, enquanto com  $PPh_3$  a etapa de hidroformilação foi muito mais lenta (Tabela 8, Exp. 4 e 5 vs. Exp. 3). No entanto, nem a presença desses ligantes auxiliares nem o aumento da pressão do gás de síntese (Tabela 8, Exp. 6) afetaram a taxa de acilação, semelhante ao observado para o álcool perílico. Por esta razão, apesar da taxa de hidroformilação relativamente rápida, um tempo de reação de 24 h foi necessário para atingir uma conversão quase completa do aldeído **18** no aldeído acilado **22** em todos os experimentos realizadas a 80 °C (Tabela 8, Exp. 3-6). O aumento da temperatura para 100 °C permitiu acelerar a etapa de acilação e obter o acetoxialdeído **22** sem perda de seletividade em apenas 6 h (Tabela 8, Exp. 7).

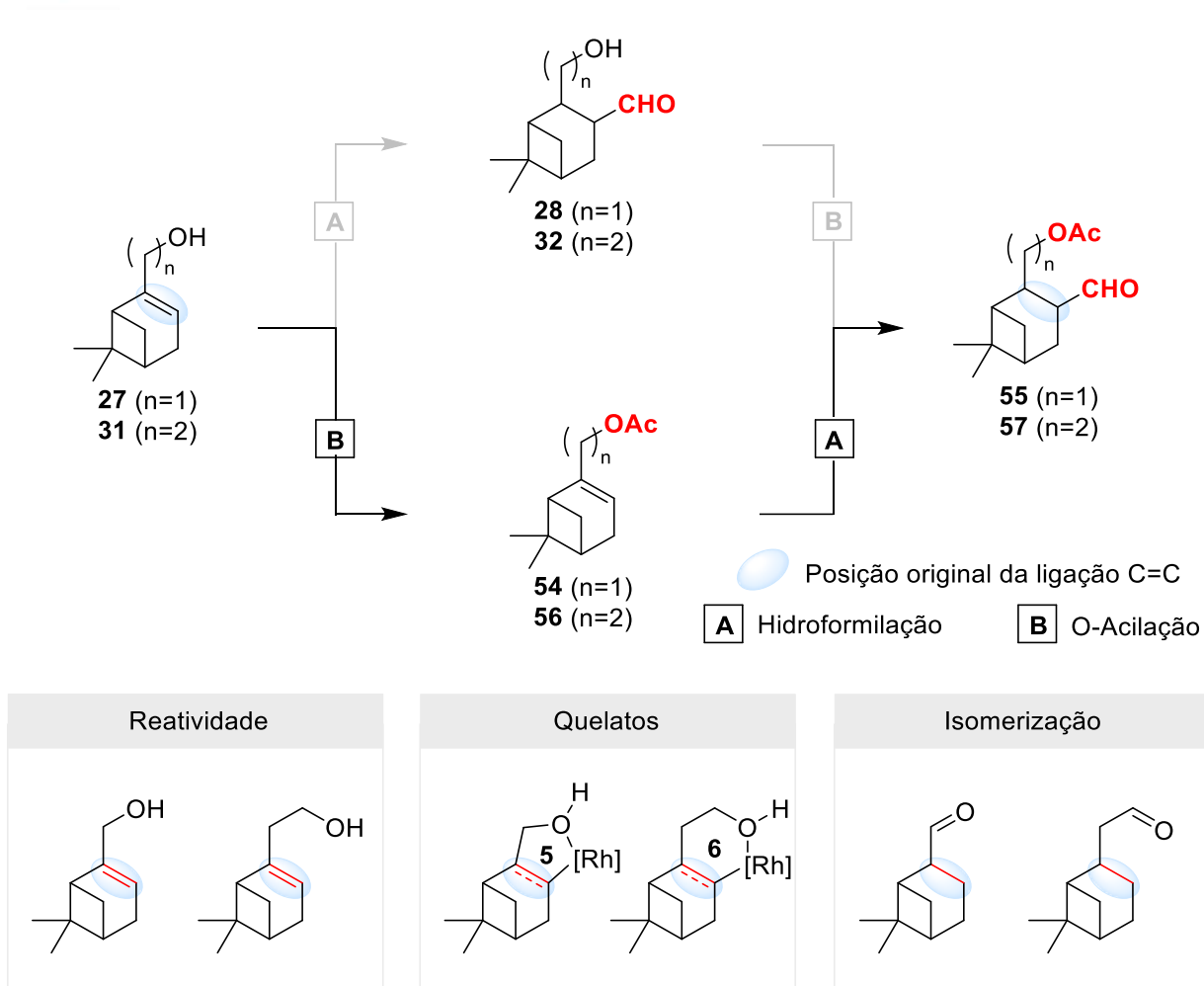
Com base nos resultados obtidos para álcool perílico **19** e carveol **17**, ambos os substratos contendo ligações duplas terminais 1,1-dissubstituídas, decidimos expandir o escopo para substratos nos quais a reação de hidroformilação é particularmente desafiadora.



O mirtenol (**27**) é encontrado em óleos essenciais de fragrâncias de várias plantas, como *Myrtle* e *Rhodiola rósea*. Nopol (**31**) é um álcool homoalílico natural usado na indústria agroquímica para produzir pesticidas e também em fragrâncias de sabão, detergentes e outros produtos domésticos. A produção comercial de nopol consiste na condensação de Prins de paraformaldeído com  $\beta$ -pineno, um dos hidrocarbonetos terpênicos mais difundidos dos óleos de terebintina. Ambos os substratos são álcoois primários contendo ligações olefínicas endocíclicas trissubstituídas e, portanto, apresentam resistência a hidroformilação devido ao impedimento espacial em relação a etapa de associação desses substratos ao centro metálico (Figura 38).<sup>129</sup> A hidroformilação de ligações duplas estericamente impedidas geralmente requer condições de reação drásticas, que geralmente podem favorecer reações indesejáveis. Além disso, as ligações C=C em **27** e **31** são adicionalmente desativadas para a interação com o ródio pelo grupo hidroxila que retira elétrons na posição alílica (em **27**) ou homoalílica (em **31**).

---

<sup>129</sup> K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, Common fragrance and flavor materials: preparation, properties and uses, John Wiley & Sons, **2008**.



**Figura 38.** Esquema do processo *one-pot* envolvendo a hidroformilação/O-acilação do mirtenol (**27**) e nopol (**31**), bem como suas complicações relacionadas a reação de hidroformilação.

A hidroformilação do mirtenol **27** e nopol **31** foi recentemente estudada por nosso grupo de pesquisa usando um sistema baseado em um precursor Rh (I) e  $P(O-2,4\text{-}^t\text{Bu-C}_6\text{H}_3)_3$  como ligante auxiliar.<sup>82</sup> Naquela época, encontramos na literatura apenas um trabalho sobre a hidroformilação do mirtenol<sup>95</sup> e nenhum relato sobre a hidroformilação do nopol. Também observamos que a hidroformilação de ambos os substratos foi seriamente afetada por duas reações competitivas. Uma delas foi a reação de acetalização intramolecular dos hidroxialdeídos dando origem a hemiacetais cíclicos. A outra reação competitiva, que afetou o processo de maneira particularmente significativa, foi a isomerização do substrato para dar produtos inativos na hidroformilação. Sob condições de hidroformilação, ambos **27** e **31** revelaram uma forte tendência para a migração catalisada por Rh da ligação C=C para a posição enólica seguida pelo rearranjo para os aldeídos saturados correspondentes.<sup>82</sup> Além dos problemas de seletividade, a formação de quelatos via coordenação simultânea das olefinas e dos grupos hidroxila ao ródio também foi apontada como um fator importante para a

hidroformilação desses substratos.<sup>82</sup> Nas condições otimizadas encontradas em nosso trabalho anterior, a melhor seletividade de hidroformilação foi de apenas ca. 70% em conversões de 60 – 70%. Diante desses problemas, decidimos avaliar a possibilidade de estender o procedimento *one-pot* de hidroformilação/O-acilação para o mirtenol **27** e nopol **31**.

**Tabela 9.** Hidroformilação/O-acilação do mirtenol (**10a**) e nopol (**11a**)<sup>a</sup>

Exp.	Substrato	Solvente	P/Rh	T (°C)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)			TOF <sup>b</sup> (h <sup>-1</sup> )
							<b>28</b> ou <b>32</b>	<b>54</b> ou <b>56</b>	<b>55</b> ou <b>57</b>	
1	Mirtenol	Tolueno	0	100	48	>99	0	75	23	1,8
					72	>99	0	63	30	
2	Mirtenol	Tolueno	10	100	72	>99	0	45	50	3,3
					96	>99	0	30	60	
3	Mirtenol	Tolueno	30	100	72	>99	0	44	53	2,9
					96	>99	0	31	64	
4	Mirtenol	Anisol	10	100	72	>99	0	18	73	5,1
					96	>99	0	10	80	
5	Mirtenol	Anisol	30	100	72	>99	0	43	56	3,6
					96	>99	0	32	57	
6	Nopol	Tolueno	30	120	72	>99	0	65	27	1,7
					96	>99	0	57	30	
7	Nopol	Anisol	30	120	72	>99	0	54	43	2,5
					96	>99	0	44	50	

<sup>a</sup> Condições reacionais: substrato (4 mmol), Ac<sub>2</sub>O (5 equiv., 2 mL), [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (5 μmol), ligante – tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito P(O-2,4-*t*Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, fase gasosa – 80 atm (CO/H<sub>2</sub>=1/1), volume total – 20 mL. Conversão (C) e seletividade foram calculados baseado no substrato convertido usando padrão interno (*p*-xileno). <sup>b</sup> TOFs – *turnover frequency* (mol do substrato convertido em produtos de hidroformilação por mol de Rh por hora) calculados com base na inclinação da seção quase linear da curva cinética (até ca. 40% de conversão).

Para esses substratos as reações foram realizadas a 100 ou 120 °C para garantir conversões razoáveis na etapa de hidroformilação (Tabela 9). Nessas condições, a etapa de acilação ocorre tão rapidamente que em 1 h (já na primeira alíquota analisada por CG) tanto o mirtenol (**27**) quanto o nopol (**31**) foram detectados apenas como seus respectivos acetatos **54** e **56**. Os aldeídos não acilados **28** e **32** não foram detectados em todos os experimentos



apresentados na Tabela 9. Os únicos produtos hidroformilados observados nessas reações foram os aldeídos acilados **55** e **57** (Figura 38).

Os substratos foram prontamente convertidos em acetatos correspondentes, evitando assim a formação de ambos os produtos colaterais: i) aldeídos saturados que não seriam reativos para hidroformilação (**26** e **30**) e ii) hemiacetais cíclicos que poderiam ser formados apenas a partir dos aldeídos não acilados **29** e **33**. Como mencionado anteriormente, estes últimos não foram formados nas condições aplicadas. Ambos os aldeídos acilados **55** e **57** foram isolados como uma mistura de dois isômeros separáveis por CG. Os isômeros possuem configurações diferentes em relação ao grupo formila e o grupo da ponte de isopropilideno: *trans* ou *cis*. Deve ser mencionado que se espera que os grupos  $-(CH_2)_nOH$  e  $-CHO$  em **55** e **57** sejam *trans* entre si, pois a adição do hidrogênio e do grupo formila à ligação dupla na hidroformilação ocorre de maneira *sin*. A razão entre os isômeros *trans* e *cis* dos aldeídos acilados formados a partir de mirtenol **27** e nopol **31** foi de ca. 9:1 (para **55**) e 4:1 (para **57**).

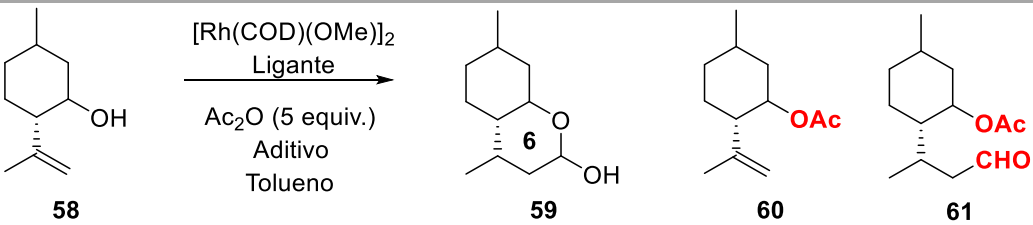
Em nosso trabalho anterior, observamos uma completa inércia do mirtenol tanto em um sistema não promovido, como na presença de  $PPh_3$ .<sup>82</sup> De fato, a hidroformilação só foi possível na presença do fosfito  $P(O-2,4-tBu-C_6H_3)_3$ . Por outro lado, no sistema estudado é importante destacar que na presença de  $Ac_2O$ , a hidroformilação do mirtenol ocorreu mesmo na ausência de ligante auxiliar (Tabela 9, Exp. 1). Este resultado sugere que a acilação do grupo hidroxila desempenha um papel importante na reatividade da ligação  $C=C$  na hidroformilação evitando a formação dos quelatos inativos mostrados acima (Figura 38). Na presença de  $P(O-2,4-tBu-C_6H_3)_3$ , a etapa de hidroformilação foi ainda mais rápida (Tabela 9, Exp. 2 e 3 vs. Exp. 1). O uso de anisol também teve um efeito benéfico na taxa de reação (Tabela 9, Exp. 4 e 5 vs. Exp. 2 e 3) permitindo obter o aldeído acilado **55** com rendimento de até 80% (Tabela 9, Exp. 4).

Em nosso trabalho anterior foi observado que o nopol era menos reativo do que o mirtenol frente a hidroformilação.<sup>82</sup> Por este motivo, as reações com nopol foram conduzidas a 120 °C (Tabela 9, Exp. 6 e 7). Na presença de  $Ac_2O$ , a hidroformilação do nopol ocorreu com alta seletividade e as reações indesejáveis foram completamente evitadas como no caso do mirtenol. Nenhum produto de isomerização e ciclização foi detectado nesses experimentos. Usando anisol com solvente, a hidroformilação foi mais rápida do que em tolueno obtendo rendimento de ca. 50% de aldeído acilado **57** (Tabela 9, Exp. 7). O resto do substrato permaneceu na forma acilada **56** e poderia ser, em princípio, reciclado em outro lote e hidroformilado para dar mais aldeído **57**.

No sistema não promovido, bem como na presença de  $PPh_3$  ou  $P(O-2,4-tBu-C_6H_3)_3$ , a O-acilação do isopulegol **58** não foi rápida o suficiente para prevenir completamente a formação

de hidroxialdeído, um precursor do produto cíclico **59**. Por este motivo, hemiacetal **59** e aldeído acilado **61** foram formados em quantidades comparáveis nestes experimentos (Figura 39, Tabela 10, Exp. 1, 2 e 3). O grupo hidroxila no hemiacetal **59** foi parcialmente acilado sob as condições de reação para dar o acetato correspondente que foi considerado juntamente com **59** para os cálculos de seletividade apresentados na Tabela 10. Após 24 h, a razão **61/59** foi de 1,0, 2,0 e 0,8 nos sistemas sem o ligante auxiliar, com PPh<sub>3</sub> e com P(O-2,4-*t*Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, respectivamente. A proporção maior de **61** na presença de PPh<sub>3</sub> reflete a baixa taxa de hidroformilação neste sistema (Tabela 10, Exp. 2). No experimento com PPh<sub>3</sub>, menos da metade do isopulegol que reagiu foi convertido nos produtos de hidroformilação **59** e **61** (Tabela 10, Exp. 2).

**Tabela 10.** Hidroformilação/O-acilação do isopulegol (**58**)<sup>a</sup>



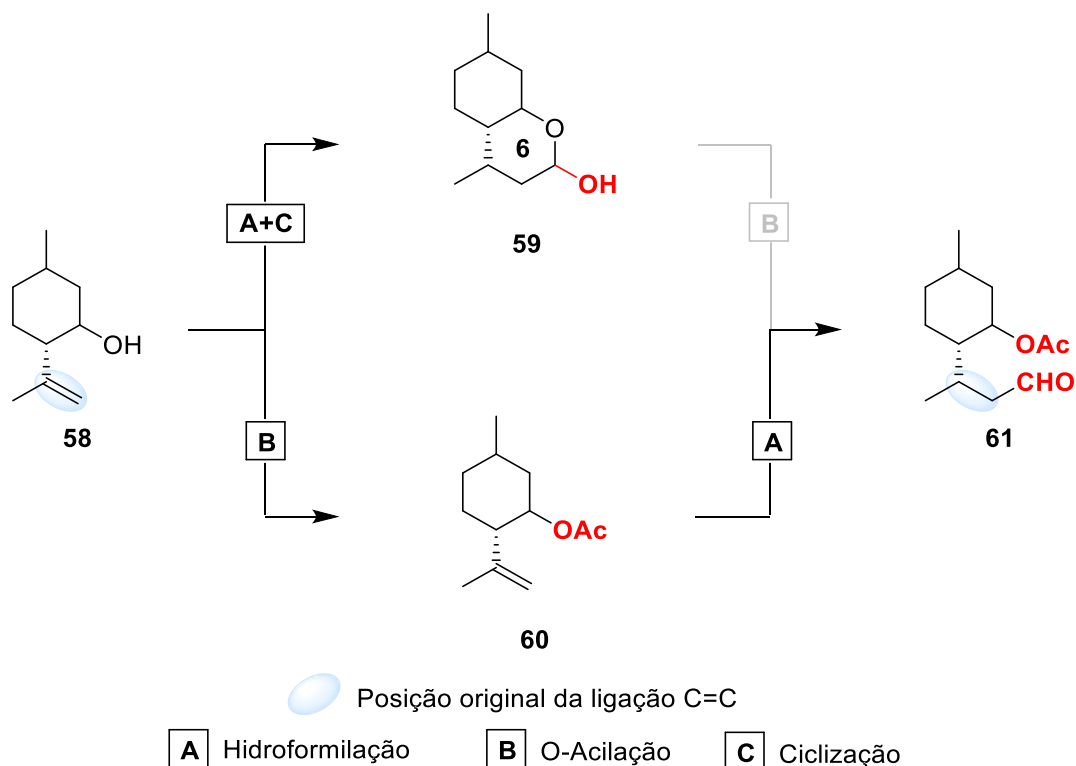
Exp.	Ligante (P/Rh)	Aditivo	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)			TOF <sup>b</sup> (h <sup>-1</sup> )
					<b>59</b> <sup>c</sup>	<b>60</b>	<b>61</b>	
1	-	-	6	68	46	34	18	52
			24	97	39	4	41	
2	PPh <sub>3</sub> (5)	-	6	44	11	79	9	1
			24	67	13	50	26	
3	P(O-2,4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5)	-	0.5	20	55	39	0	108
			6	>99	55	1	44	
4	P(O-2,4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5)	DMAP	0.5	94	0	95	3	72
			6	>99	0	15	84	
			24	>99	0	0	99	
5 <sup>d</sup>	P(O-2,4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5)	DMAP	0.5	87	0	86	1	56
			6	>99	0	27	71	
			24	>99	0	0	99	

<sup>a</sup> Condições reacionais: substrato (4 mmol), Ac<sub>2</sub>O (5 equiv., 2 mL), [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (5 μmol), ligante – trifetilfosfina (PPh<sub>3</sub>) ou tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfita P(O-2,4-*t*Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, fase gasosa – 40 atm (CO/H<sub>2</sub>=1/1), aditivo – 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 1 mol%), solvente – tolueno, volume total – 20 mL, 80 °C. Conversão (C) e seletividade foram calculados baseado no substrato convertido usando padrão interno (*p*-xileno). <sup>b</sup> TOFs – *turnover frequency* (mol do substrato convertido em produtos de hidroformilação por mol de Rh por hora) calculados com base na inclinação da seção quase linear da curva cinética (até ca. 30–40% de conversão). <sup>c</sup> Calculado junto com o acetato correspondente. <sup>d</sup> Solvente - anisol.

Nem a adição de PPh<sub>3</sub> ou de P(O-2,4-*t*Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> afetou significativamente a taxa de O-acilação em comparação com o sistema não promovido, como também observado para álcool perfílico e carveol. A quantidade de grupos hidroxila que foram acilados em 1 h nos

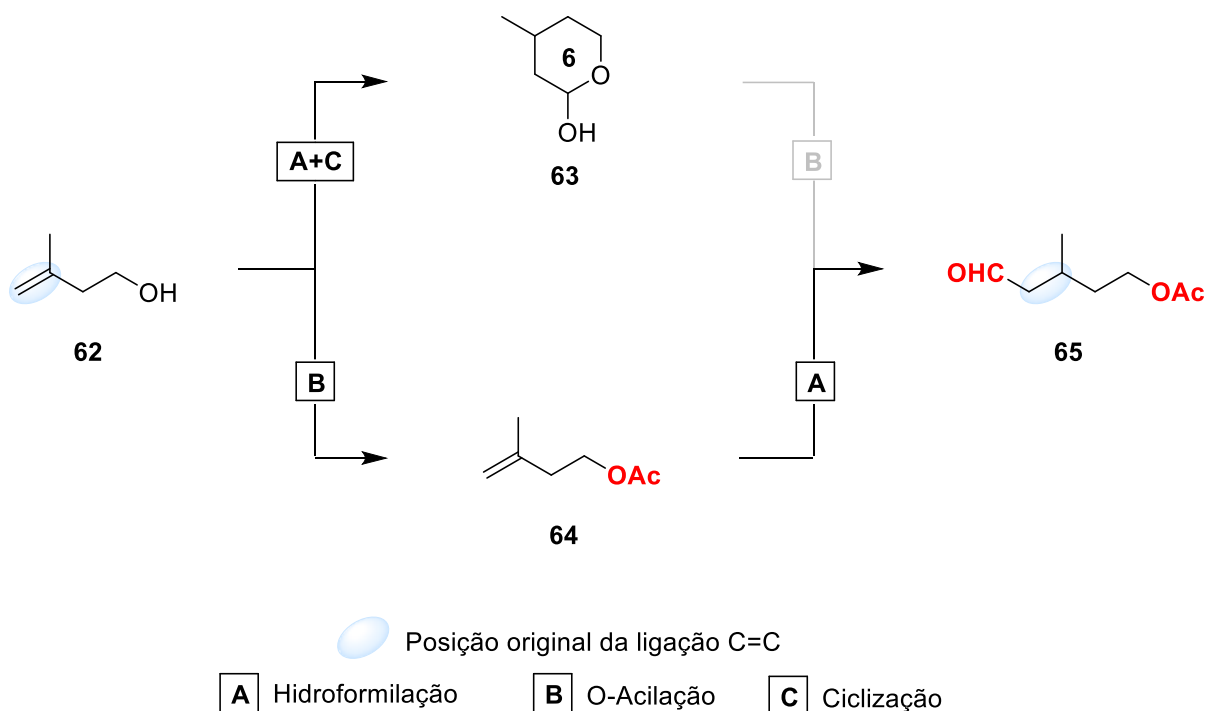


experimentos sem o ligando auxiliar, com  $\text{PPh}_3$  e com  $\text{P}(\text{O}-2,4\text{-}^t\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_3)_3$  foram ca. 15%, considerando os produtos **60** e **61** (Tabela 10, Exp. 1, 2 e 3).



**Figura 39.** Esquema do processo *one-pot* envolvendo hidroformilação/O-acilação do carveol (**58**).

As mesmas observações foram feitas para as reações com isoprenol (**62**). As reações com esse substrato são apresentadas na Tabela 11. A O-acilação do isoprenol também não foi suficientemente rápida para prevenir a formação de hemiacetal no sistema sem ligantes auxiliares e também com  $\text{P}(\text{O}-2,4\text{-}^t\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_3)_3$  (Tabela 11, Exp. 1 e 3). Nestes experimentos, o hemiacetal cíclico **63** e o aldeído acilado **65** foram formados em quantidades comparáveis (Figura 40). O grupo hidroxila no hemiacetal **63** foi parcialmente acilado sob as condições de reação para dar o acetato correspondente, que foi considerado juntamente com **63** para os cálculos de seletividade apresentados na Tabela 11. No experimento com  $\text{PPh}_3$ , a contribuição do aldeído acilado **65** foi muito maior do que em os sistemas mencionados acima (Tabela 11, Exp. 2). Este resultado reflete uma taxa de hidroformilação relativamente baixa no sistema  $\text{PPh}_3$ , de modo que o grupo hidroxila no substrato tem mais tempo para ser acilado antes que a hidroformilação ocorra. Aumentar a temperatura para 100 °C não ajudou a melhorar o equilíbrio cinético entre as etapas de hidroformilação e O-acilação (Tabela 11, cf. Exp. 3 e 4).



**Figura 40.** Esquema do processo *one-pot* envolvendo hidroformilação/O-acilação do isoprenol (62).

Esses problemas surgem devido pois a velocidade de hidroformilação é superior a velocidade de O-acilação. Portanto, uma forma de favorecer os produtos desejados seria aumentar a velocidade da O-acilação evitando a formação do hemiacetal. Para aumentar a taxa da etapa de O-acilação em relação à etapa de hidroformilação, foi necessário um catalisador adicional. O conceito de combinar catálise organometálica baseada em metais de transição e a organocatálise surgiu nos últimos anos como uma estratégia promissora para desenvolver novas vias sintéticas. Esta estratégia pode permitir transformações sem precedentes que não são possíveis usando os complexos de metais de transição ou os organocatalisadores separadamente.<sup>130</sup> Este tipo de combinação de catalisadores já foi explorado no contexto de hidroformilação pelos grupos de Breit<sup>131</sup> e Eilbracht.<sup>132</sup>

Dessa forma, o 4-dimetilaminopiridina (DMAP), um organocatalisador comumente usado para realizar O-acilação de álcoois,<sup>133</sup> foi empregado em nosso sistema. Para fins

<sup>130</sup> (a) Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 5352. (b) Z. Du, Z. Shao, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 1337.

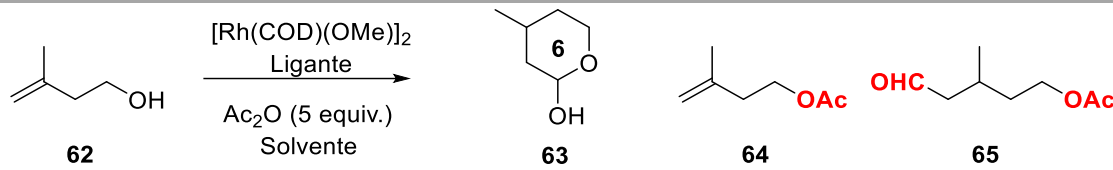
<sup>131</sup> O. Abillard, B. Breit, *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 349, 1891.

<sup>132</sup> S. Chercheja, P. Eilbracht, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 1897.

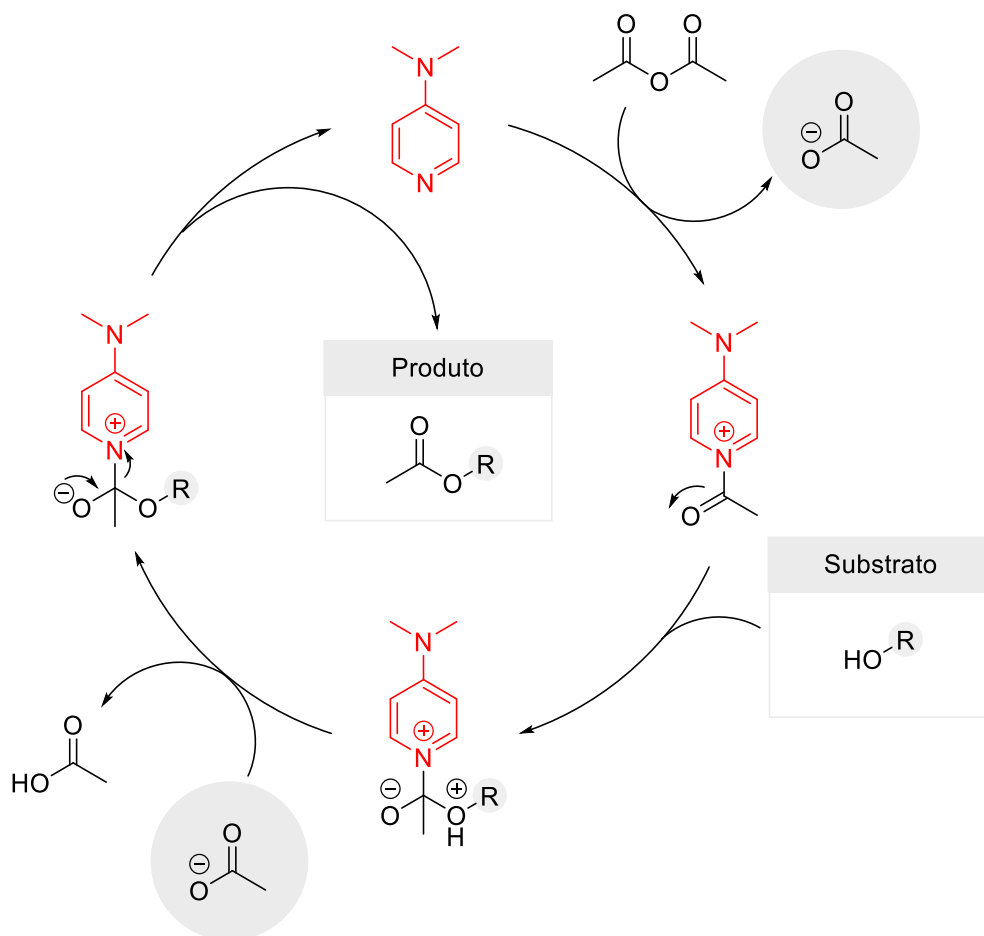
<sup>133</sup> (a) A. Sakakura, K. Kawajiri, T. Ohkubo, Y. Kosugi, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 14775. (b) S. Xu, I. Held, B. Kempf, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11, 4751. (c) W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, 8, 981.

didáticos, mecanismo de O-acilação utilizando DMAP como catalisador é mostrado na Figura 41. Esse mecanismo só é possível devido a formação do intermediário entre o grupo acetato e o DMAP, o qual torna-se um excelente eletrófilo para o ataque nucleofílico do álcool em questão, bem como um ótimo grupo abandonador.

**Tabela 11.** Hidroformilação/O-acilação do isoprenol (**19a**)<sup>a</sup>

								
Exp.	Ligante (P/Rh)	Aditivo	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)			TOF <sup>c</sup> (h <sup>-1</sup> )
					63 <sup>c</sup>	64	65	
1	-	-	1	93	42	31	26	232
			4	100	40	0	55	
2	PPh <sub>3</sub> (5)	-	1	87	4	94	2	17
			24	100	8	35	56	
3	P(O-2,4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5)	-	1	53	26	63	8	172
			6	100	36	0	60	
4 <sup>d</sup>	P(O-2,4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5)	-	1	100	31	12	53	N.D.
			6	100	32	0	65	
5	P(O-2,4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5)	DMAP	1	100	0	73	26	80
			24	100	0	0	98	
6 <sup>e</sup>	P(O-2,4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5)	DMAP	1	100	0	75	23	80
			24	100	0	0	98	

<sup>a</sup> Condições reacionais: substrato (4 mmol), Ac<sub>2</sub>O (5 equiv., 2 mL), [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (5 μmol), ligante – trifetilfosfina (PPh<sub>3</sub>) ou tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito P(O-2,4-*t*Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, fase gasosa – 40 atm (CO/H<sub>2</sub>=1/1), aditivo – 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 1 mol%), solvente – tolueno, volume total – 20 mL, 80 °C. Conversion (C) and selectivity were calculated based on the substrate reacted using an internal standard (*p*-xylene); N.D. - não determinado. Conversão (C) e seletividade foram calculados baseado no substrato convertido usando padrão interno (*p*-xileno). <sup>b</sup> TOFs – *turnover frequency* (mol do substrato convertido em produtos de hidroformilação por mol de Rh por hora) calculados com base na inclinação da seção quase linear da curva cinética (até ca. 30–40% de conversão). <sup>c</sup> Calculado junto com o acetato correspondente. <sup>d</sup> 100 °C. <sup>e</sup> Solvente - anisol.



**Figura 41.** Mecanismo de acilação de um álcool catalisado por DMAP.

De fato, sob as condições aplicadas, o isopulegol foi rapidamente convertido em seu acetato **60** (cerca de 90% de conversão em 30 min), evitando assim a formação de hidroxialdeído que daria o produto cíclico **59** (Tabela 11, Exp. 4 e 5). Usando quantidade catalítica de DMAP (1 mol% em relação ao substrato), o acetoxialdeído **61** foi obtido em tolueno, bem como em anisol quase quantitativamente em duas etapas consecutivas, em um processo catalítico tandem ortogonal,<sup>134</sup> ou seja, O-acilação seguida por hidroformilação em sites remotos catalisados por dois catalisadores distintos. A substituição de tolueno por anisol teve um leve impacto de desaceleração na etapa de O-acilação, mas não afetou a formação seletiva do produto desejado **61**.

A mesma estratégia foi empregada para o isoprenol. Para acelerar a etapa de O-acilação em relação à hidroformilação, DMAP também foi adicionado em quantidades catalíticas na reação com isoprenol **62** (Tabela 11, Exp. 5 e 6). Resultados semelhantes foram obtidos em tolueno e anisol. Nem mesmo traços de hemiacetal cíclico **63** foram detectados nesses

<sup>134</sup> T. Lohr, T. Marks, *Nature Chem.*, **2015**, 7, 477.



experimentos, o que implica que a formação do hidroxialdeído correspondente foi completamente suprimida. Na presença de DMAP, o produto desejado, acetoxialdeído **65**, foi obtido quase quantitativamente a partir do isoprenol via O-acilação da funcionalidade álcool seguida pela hidroformilação da ligação C=C. Estas duas reações consecutivas foram realizadas com sucesso em um processo catalítico em tandem ortogonal, com a etapa de O-acilação sendo realizada antes da etapa de hidroformilação devido à sua taxa de reação mais rápida sob essas condições.

Inspirando nesses resultados, aplicamos a metodologia às reações com álcool perfílico (**19**) e carveol (**17**) (Tabela 12). Em ambos os casos, a adição de DMAP aumentou significativamente a taxa da etapa de O-acilação (Tabela 12, Exp. 2 e 4 vs. Exp. 1 e 3). O efeito foi particularmente importante para o álcool secundário **17**, mais relutante à O-acilação do que álcool perfílico **19**, o que permitiu diminuir o tempo de reação de 24 para 4 h (Tabela 12, Exp. 4 vs. Exp. 3). Deve ser mencionado que para todos os substratos testados (**17**, **19**, **27** e **31**), a etapa de hidroformilação ocorreu mais lentamente na presença de DMAP nas mesmas condições. No entanto, o uso do segundo catalisador além do ródio foi altamente benéfico para toda a transformação de forma tandem desses substratos em termos de seletividade e/ou questões cinéticas. Por outro lado, para o mirtenol (**27**) e nopol (**31**), o cocatalisador adicional não é necessário e, além disso, não é desejável, pois sua O-acilação ocorre muito mais rápido do que a hidroformilação, mesmo na ausência de DMAP (Tabela 12).

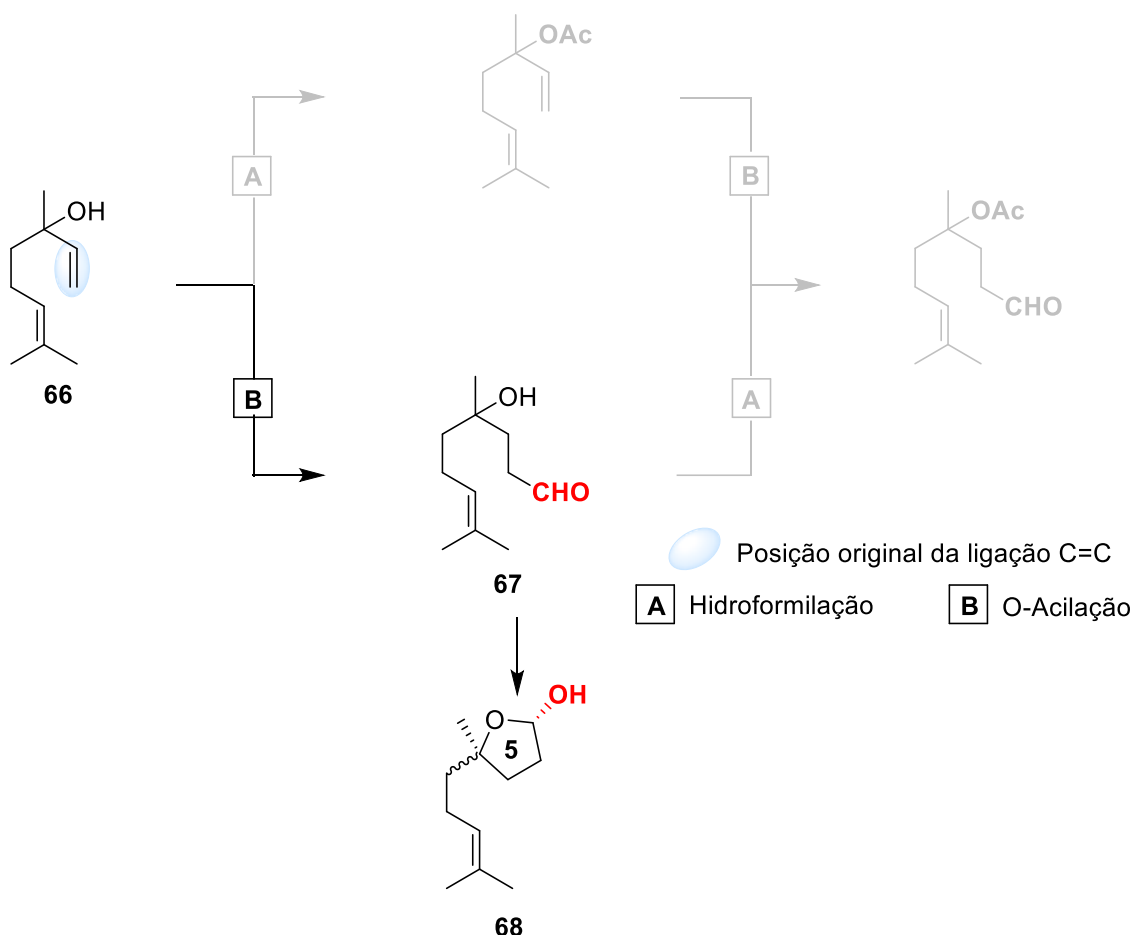
**Tabela 12.** Hidroformilação/O-acilação de álcool perfílico (**19**) e carveol (**17**): efeito de 4-dimetilaminopiridina (DMAP)<sup>a</sup>

Exp.	Substrato	Aditivo	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)			TOF <sup>c</sup> (h <sup>-1</sup> )
					<b>20</b> ou <b>18</b>	<b>52</b> ou <b>21</b>	<b>53</b> ou <b>22</b>	
1	<b>19</b>	-	1	97	25	9	64	344
			4	>99	0	0	98	
2	<b>19</b>	DMAP	1	>99	0	54	46	168
			4	>99	0	10	90	
3	<b>17</b>	-	1	72	74	8	18	288
			24	>99	2	5	93	
4	<b>17</b>	DMAP	1	>99	0	55	45	180
			4	>99	0	10	90	

<sup>a</sup> Condição reacional: substrato (4 mmol), Ac<sub>2</sub>O (5 equiv., 2 mL), [Rh (COD) (OMe)]<sub>2</sub> (5 μmol), ligante - P (O-2,4-*t*-Bu-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, P/Rh = 5; fase gasosa - 40 atm (CO/H<sub>2</sub> = 1/1), aditivo - 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 1 mol%), solvente - anisol, volume total - 20 mL, 80 °C. A conversão (C) e a seletividade foram calculadas com base no substrato reagido usando um padrão interno (*p*-xileno). <sup>b</sup> TOF - frequência de rotação (mol do substrato convertido em produtos de hidroformilação por mol de Rh por hora) calculada com base na inclinação da seção quase linear da curva cinética (até cerca de 30 – 40% de conversão).

Em busca de desafios maiores, esse sistema foi avaliado para outros substratos. A situação torna-se ainda mais complicada quando o álcool presente na estrutura do substrato é

terciário e, conseqüentemente, menos reativo quando comparado a sua hierarquia frente a reação de O-acilação. Esse foi o caso do linalol (**66**) e do nerolidol. Empregando as condições otimizadas para os outros substratos, com ou sem presença do DMAP, foi observado apenas o produto proveniente do processo de hidroformilação-hemiacetalização dando origem ao produto ciclizado **68** (Figura 42). Nestas condições o intermediário **67** não foi observado.



**Figura 42.** Esquema do processo *one-pot* envolvendo hidroformilação/O-acilação do linalol (**66**).

### 3.4 Conclusão

Neste trabalho desenvolvemos um processo *one-pot* que permite realizar a hidroformilação e O-acilação simultâneas de vários substratos no mesmo reator em um único procedimento. As reações ocorrem em paralelo sob as mesmas condições numa solução de



anisol, um solvente com um grau de sustentabilidade comparável ao do etanol e água. No caso dos substratos da classe dos propenilbenzenos, a etapa de acilação é mais lenta do que a hidroformilação na maioria dos casos. Os componentes parecem não interferir negativamente uns com os outros; pelo contrário, parece que os catalisadores necessários para a etapa de hidroformilação também aumentam a taxa de reação da O-acilação sob certas condições. Para 2-propenilbenzenos, a regioseletividade para os aldeídos lineares na etapa da hidroformilação pode ser controlada pelo uso do Xantphos como ligante auxiliar chegando a 99%. Para os 1-propenilbenzenos, é possível obter os aldeídos ramificados (contendo grupo formila na posição  $\alpha$  em relação ao anel benzeno) com seletividade de até 90%.

Esse processo também foi aplicado a valorização de matérias-primas biorrenováveis disponíveis a partir de óleos essenciais para a obtenção de moléculas com potencial interessante para a indústria de fragrâncias. A metodologia de hidroformilação/O-acilação foi aplicada a várias hidroxiolefinas provenientes da biomassa, bem como ao álcool hemiterpênico isoprenol. Durante o processo, ambas as reações, a hidroformilação e a O-acilação ocorrem concomitantemente em diferentes locais da molécula do substrato. Os componentes também não interferem negativamente uns com os outros; pelo contrário, o catalisador de hidroformilação parece acelerar a etapa de O-acilação. O método foi aplicado a álcoois primários e secundários com diferentes tipos de ligação C=C permitindo excelentes rendimentos dos produtos desejados.

No caso específico do mirtenol e do nopol, a O-acilação concomitante evita não apenas a indesejada isomerização do substrato, mas também parece impedir a formação de quelatos entre os substratos e as espécies ativas de ródio, resultando em maiores taxas de reação da hidroformilação.

Notavelmente, essa estratégia permitiu contornar a forte tendência do isopulegol e do isoprenol em formar derivados de tetraidropirano, supostamente produzidos pela hemiacetalização intramolecular espontânea de hidroxialdeídos intermediários formados na etapa da hidroformilação. Para ter sucesso, essa estratégia exigia que a O-acilação fosse mais rápida do que a hidroformilação, o que foi conseguido pela adição de um organocatalisador, a saber, 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Nessas condições, a formação de hemiacetais foi completamente evitada e os correspondentes acetoxialdeídos de isopulegol e isoprenol foram obtidos com altos rendimentos.



	$R^1-CH_2-OH$	$R^1-CH(OH)-R^2$	$C_6H_5-OH$	$R^1-C(OH)(R^2)(R^3)$
$R^1-CH=CH_2$	Gray box	Gray box	Green checkmark	Red X
$R^1-CH=CH-R^2$	Gray box	Gray box	Green checkmark	Gray box
$R^1-C(OH)=CH-R^2$	Green checkmark	Green checkmark	Gray box	Gray box
$R^1-C(OH)=CH-R^2-R^3$	Green checkmark	Gray box	Gray box	Gray box

Diminuição da reatividade (Hidroformilação)

→ Diminuição da reatividade (O-acilação)

**Figura 43.** Ordem de reatividade e combinação entre os grupos avaliados no processo *one-pot* de hidroformilação/O-acilação em sítios distintos.

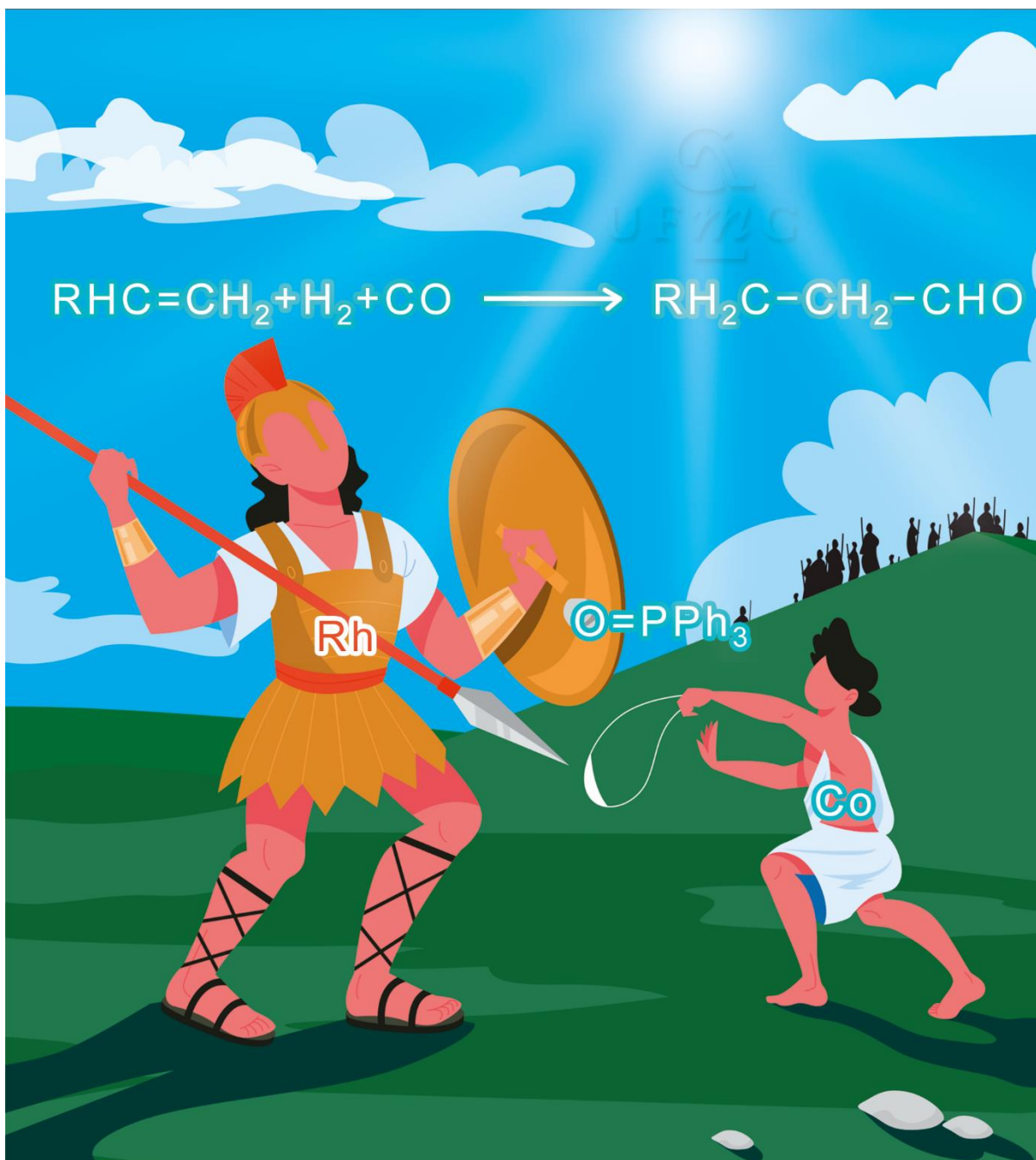
Assim, o protocolo da hidroformilação/O-acilação tandem não só permitiu uma metodologia sinteticamente mais eficiente, mas também permitiu uma seletividade muito maior, que não foi possível acessar apenas por hidroformilação. Os produtos apresentam aroma agradável e potencial para aplicação na indústria de fragrâncias. Até onde sabemos, nosso trabalho representa o primeiro relato do processo que combina um único recipiente a hidroformilação em uma ligação dupla C-C e uma funcionalização do mesmo substrato em um sítio reacional remoto. O processo de hidroformilação/O-acilação mostrou-se eficiente para diversos substratos contendo diferentes combinações de álcoois ou fenóis com uma variedade de olefinas. (Figura 43).





Tanto para a reação de hidroformilação como para a reação de O-acilação, ficou evidente a diminuição da reatividade devido ao aumento do impedimento espacial da olefina ou do grupo OH. Entre as combinações avaliadas, apenas álcoois terciários com olefinas terminais não tiveram sucesso no processo desenvolvido. Isso ocorre pela diferença de velocidade entre as duas reações aliada a questão da proximidade entre os grupos. Quando hidroformilada a ligação dupla C-C, o aldeído formado prontamente sofre o ataque nucleofílico intramolecular do grupo álcool formando o hemiacetal correspondente. Em alguns casos, o uso de DMAP pode contornar essa situação aumentando a velocidade de O-acilação frente a reação de hidroformilação, evitando assim o processo de hemiacetalização.

## CAPÍTULO IV



Os resultados desse capítulo deram origem a um artigo publicado na revista *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* com fator de impacto (2020) = 8,198.



## 4 HIDROFORMILAÇÃO CATALISADA POR COBALTO EM CONDIÇÕES BRANDAS NA PRESENÇA DE ÓXIDO DE FOSFINAS COMO PROMOTORES

### 4.1 Introdução

Atualmente, os processos industriais que envolvem a reação de hidroformilação empregam sistemas reacionais a base de fosfinas ou fosfitos como ligantes auxiliares e ródio como centro metálico, sendo esses os sistemas mais ativos e seletivos empregados em escala industrial. O cobalto apresenta vantagens em relação ao custo (o preço do Co é de cerca de 0,01% do Rh), sendo empregado em processos industriais para a conversão de olefinas de cadeia média e longa.<sup>135</sup> Infelizmente, sistemas alternativos a base cobalto foram pouco investigados nas últimas décadas. Esse metal foi deixado de lado por pesquisadores principalmente provavelmente pelas condições drásticas de operação exigidas. Para se ter uma ideia, os sistemas catalíticos de ródio modificado com fosfina geralmente operam em processos industriais com temperaturas que variam entre 80 a 130 °C e pressão entre 8 a 20 bar, enquanto os sistemas baseados em cobalto requerem condições muito mais drásticas: [CoH(CO)<sub>4</sub>] (140 – 200 °C e 100 – 300 bar) e o sistema de cobalto modificado com fosfina (180 – 200 °C e 50 – 150 bar). Altas pressões parciais de CO devem ser aplicadas em altas temperaturas de reação com catalisadores de cobalto para evitar sua decomposição em cobalto metálico.<sup>44</sup>

Recentemente, Stanley e colaboradores demonstraram que complexos específicos de cobalto apresentam taxas de reação próximas às alcançadas por sistemas de ródio de última geração.<sup>44</sup> As quatro tecnologias de catalisador industrial mais comuns estão resumidas na Tabela 13, junto com o sistema catiônico de Co (II) e bisfosfina relatado por Stanley e colaboradores. Paralelamente a essa descoberta, recente iniciamos um programa para operar reações de hidroformilação catalisadas por cobalto em condições brandas (temperatura e pressão). Uma abordagem clássica para melhorar a atividade e seletividade de catalisadores envolve o uso de ligantes auxiliares, os quais podem afetar drasticamente as propriedades estéreo-eletrônicas do catalisador.<sup>136</sup> De fato, na literatura pode se encontrar um número

---

<sup>135</sup> T. Pogrzeba, D. Müller, T. Hamerla, E. Esche, N. Paul, G. Wozny, R. Schomäcker, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2015**, *54*, 11953.

<sup>136</sup> P. W. N. M. Van Leeuwen, C. Claver, Rhodium Catalyzed Hydroformylation. In *Catalysis by Metal Complexes*; Springer Science & Business Media, Vol. 22, **2002**.



expressivo de ligantes a base de fósforo preparados e testados. Entretanto, alguns desses ligantes podem ser tão complexos estruturalmente que podem ser ainda mais caros do que os próprios metais, o que limita suas aplicações.

Embora as fosfinas e os fosfitos estejam bem estabelecidos como ligantes na hidroformilação de olefinas,<sup>18,29,98b</sup> os óxidos de alquil ou aril fosfinas são geralmente considerados inativos. De fato, em sistemas Rh/PPh<sub>3</sub> a desativação do catalisador ocorre normalmente quando as fosfinas sofrem oxidação.<sup>137</sup> Por outro lado, foi demonstrado que os óxidos de fosfina podem promover a inserção de CO em complexos de metal-alquil.<sup>138</sup> Por exemplo, o óxido de trifenilfosfina (TPPO) já foi empregado na hidroformilação catalisada por Rh de olefinas como octenos e nonenos obtendo resultados satisfatórios.<sup>139</sup> Além disso, Alper e colaboradores empregaram óxidos de fosfina nos derivados de vinil-areno na hidroformilação catalisada por ródio.<sup>140</sup> Ligantes bidentados contendo pelo menos uma fração de óxido de fosfina, tais como P(O)∩P, P(O)∩N e P(O)∩O também foram relatados para promover hidroformilação catalisada por Rh de aril-alquenos com maior seletividade para aldeídos ramificados em comparação com os análogos de fosfina.<sup>137c,141</sup> Até onde sabemos, não há investigação sobre o papel dos óxidos de fosfina na hidroformilação de olefinas catalisada por cobalto.

Neste capítulo descrevemos o uso de óxidos de fosfina estáveis e de baixo custo para promover a formação de catalisadores de cobalto ativos na hidroformilação de olefinas. Foram empregados os solventes verdes testados previamente obtendo resultados satisfatórios. Esse sistema foi efetivo para uma variedade de olefinas incluindo olefinas terminais e internas, as quais puderam ser convertidas em seus respectivos aldeídos com bons rendimentos em condições brandas quando comparados aos processos industriais existentes.

---

<sup>137</sup> (a) Falbe, J. *New Syntheses with Carbon Monoxide*; Springer: New York, **1980**; Vol. 73, p. 167. (c) C. Abu-Gnim, I. Amer, *J. Organomet. Chem.*, **1996**, 516, 235.

<sup>138</sup> (a) Q. Peng, D. He, *Catal. Lett.*, **2007**, 115, 19.; (b) T. Onoda, *Chemtech*, **1993**, 23, 34.

<sup>139</sup> (a) D. He, D. Pang, T.-E. Wang, Y. Chen, Y. Liu, J. Liu, Q. Zhu, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2001**, 174, 21. (b) US4528403A, 1985.

<sup>140</sup> H. J. Clark, R. Wang, H. Alper, Hydroformylation of alkenes employing rhodium (I) complexes and a phosphine oxide ligand. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 6224.

<sup>141</sup> (a) C. Abu-Gnim, I. Amer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 115. (b) C. Basoli, C. Botteghi, M. Cabras, G. Chelucci, M. Marchetti, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 488, C20.

**Tabela 13.** Comparação de catalisadores de hidroformilação industrial

Propriedades	Co(I) não modificado	Co(I) modificado com fosfina	Rh(I) não modificado	Rh(I) modificado com fosfina	Co(II) modificado com catiônico bifosfina
Catalisador	$\text{HCo}(\text{CO})_4$	$\text{HCo}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)$	$\text{HRh}(\text{CO})_4$	$\text{HRh}(\text{CO})(\text{PR}_3)_2$	$\text{HCo}(\text{CO})_n(\text{P}_2)^+$
Matéria-prima de alceno	Olefinas ramificadas e/ou internas	Olefinas lineares ( $\alpha$ ou interno)	Olefinas ramificadas e/ou internas	$\alpha$ olefinas de cadeia curta e substratos de especialidade	Olefinas ramificadas e/ou internas
Temperatura ( $^\circ\text{C}$ )	140-200	180-200	100-150	80-130	100-160
Pressão (bar)	100-300	50-150	100-300	8-20	10-50
Razão Ligante:metal	-	2:1	-	400-1600:1	1:1
Tipo de ligante	-	Alquil fosfina	-	$\text{PPh}_3$ (mais comum)	Difosfina
Quantidade de catalisador (ppm)	500-1500	1000-2500	1-10	10-250	60-600
Razão $\text{H}_2$ :CO	1:1	2:1	1:1	1.2:1	1:1
TOF ( $\text{min}^{-1}$ ) de $\alpha$ -olefinas	5-20	0,2-0,5	>150	40-600	10-60
Linear:Ramificado	1-4:1	8-10:1	1-2:1	10-20:1	1-2:1
Subproduto formado	Alta (acima de 30% de álcoois, parafinas, acetals, etc)	20-30% de parafinas	Baixo	Muito baixo	Baixo

FONTE: Adaptado da literatura.<sup>44</sup>

## 4.2 Objetivos específicos

Esse capítulo tem como objetivo desenvolver processos de hidroformilação catalisados por cobalto que operem em condições reacionais brandas.

## 4.3 Resultados e Discussão

Para investigar o efeito dos óxidos de fosfina na hidroformilação catalisada por cobalto em condições brandas (40 °C, 40 bar; CO/H<sub>2</sub> = 1:3), o substrato oct-1-eno (**1**) foi escolhido como modelo. Embora o substrato **1** seja comumente empregado para esse tipo de estudo, este substrato quando submetido as condições reacionais de hidroformilação pode gerar uma mistura complexa de produtos. Possíveis produtos dessa transformação podem dar origem a produtos provenientes da hidrogenação (**69**), isomerização (**70+71+72**) e hidroformilação (**2** e **3**) do substrato inicial. Além disso, devido a hidrogenação consecutiva dos aldeídos previamente formados podem ser convertidos aos seus respectivos álcoois (**73**) em um processo tandem.<sup>114,142</sup>. Em relação aos aldeídos, além dos regioisômeros linear e ramificado (**2** e **3**), também é possível a formação de aldeídos em outras posições provenientes do processo de isomerização-hidroformilação, os quais foram somados aos aldeídos **2** e **3** na coluna “Total de aldeídos”. A subtração entre “Total de aldeídos” e (**2+3**), mostra a quantidade de outros aldeídos formados. O mesmo procedimento foi realizado para o “Total de álcoois” (Tabela 14).

Inicialmente, a reação foi realizada com 1 mol% do pré-catalisador Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> na ausência de ligantes auxiliares ou promotores, resultando em apenas 5% de conversão do substrato **1** (Tabela 14, Exp. 1).

---

<sup>142</sup> T. Seidensticker, K. Ostrowski, A. Vorholt, A. J. Homogeneous Catalysis with Renewables. In Catalysis by Metal Complexes; Springer, Vol. 39, 2017, p. 107..

**Tabela 14.** Hidroformilação catalisada por cobalto do oct-1-eno (**1**): Avaliação de diferentes óxidos de fosfina<sup>a</sup>

Exp.	Promotor	C. <sup>b</sup> (%)	<b>69</b>	<b>70</b> <b>72</b> <sup>a</sup>	<b>2+3</b> (l:r)	Total de aldeídos	<b>73</b> (l:r)	Total de álcoois
1	-	5	15	30	50 (84:16)	55	0	0
2	P1	46	4	6	79 (81:19)	87	2 (99:1)	3
3	P2	48	4	7	78 (73:27)	87	1 (99:1)	2
4	P3	58	2	4	82 (73:27)	91	3 (67:33)	3
5	P4	58	3	5	81 (80:20)	89	3 (67:33)	3
6	P5	53	4	12	75 (81:19)	81	2 (50:50)	3
7	P6	89	2	9	73 (73:27)	83	6 (67:33)	6
8	P7	88	2	6	76 (74:26)	86	6 (67:33)	6
9	P8	91	3	16	67 (75:25)	76	5 (80:20)	5
10 <sup>c</sup>	P9	7	12	28	36 (84:16)	37	0	0
11	P10	20	7	14	74 (82:18)	79	0	0
12	P11	49	5	7	80 (82:18)	86	2 (50:50)	2
13	P12	20	6	11	77 (83:17)	83	0	0
14	P13	33	4	8	81 (83:17)	87	1 (99:1)	1
15	P14	89	3	4	79 (76:24)	89	4 (75:25)	4
16	P15	0	0	0	0	0	0	0

<sup>a</sup> Condições reacionais: substrato (2 mmol), Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (1 mol%), promotor (2 mol%), tolueno (4 mL), 40 bar (CO/H<sub>2</sub> = 1:3), 40 °C, 24 h. <sup>b</sup> Determinado por análise de GC usando isoctano como padrão interno. <sup>c</sup> 23% de outros produtos. <sup>d</sup> 1 mol% **P14**. <sup>e</sup> 4 mol% **P14**. <sup>f</sup> 8 mol% **P14**. <sup>g</sup> 32% molar **P14**. Os aldeídos totais representam os aldeídos (l:r) mais todos os outros aldeídos possíveis da isomerização da olefina.

Surpreendentemente, a adição de óxidos de fosfina aumentou drasticamente a reatividade do sistema: até 91% do substrato foi consumido dependendo da natureza do óxido de fosfina nas mesmas condições empregadas. Por exemplo, na presença de óxido de trimetilfosfina (**P1**), conversão de 46% foi alcançada com 87% de seletividade para aldeídos (Tabela 14, Exp. 2). Aplicando óxidos de fosfina **P2-P4** com cadeias alquil maiores ou **P5** com o grupo adamantil, a conversão da olefina também aumentou (Tabela 14, Exp. 2-6).

Notavelmente, a substituição de um grupo adamantil por um grupo butil (**P6**) e hexil (**P7**) no óxido de fosfina **P5**, resultou em conversões superiores (89 e 88%, respectivamente; Tabela 14, Exp. 6 vs. 7 e 8). Por outro lado, o óxido de fosfina bidentada **P8** apresentou resultados semelhantes em termos de conversão (Tabela 14, Exp. 9), mas a seletividade para hidroformilação foi menor devido à formação de quantidades significativas de olefinas isoméricas (16%), as quais são menos reativas frente a reação de hidroformilação (Tabela 14, Exp. 9). Com base em um trabalho desenvolvido por Beller e colaboradores,<sup>143</sup> nós investigamos o desempenho de óxidos de acilfosfinas na hidroformilação do oct-1-eno catalisada por cobalto. Infelizmente, nenhum dos ligantes avaliados (**P9-P13**) mostraram resultados satisfatórios (Tabela 14, Exp. 10 – 14). Este resultado sugere que esses ligantes podem se ligar fortemente ao cobalto, evitando a formação de espécies cataliticamente ativas.

Em contraste, usando o simples óxido de trifetilfosfina (**P14**), obtivemos 89% de conversão e 89% de seletividade para a formação de aldeídos (Tabela 14, Exp. 15). Em termos de regioseletividade, o aldeído linear foi predominantemente formado ( $l/r = 76:24$ ). Esse resultado é semelhante aos observados em sistemas Rh/PPh<sub>3</sub> em condições semelhantes.<sup>144</sup> Em comparação com **P14**, a presença de **P15** inativou completamente o sistema reacional (Tabela 14, Exp. 16). Uma plausível explicação para o fenômeno observado está relacionada com a formação de um complexo estável entre o Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> e **P15**, o qual não é capaz de catalisar o processo de hidroformilação. De fato, é bem conhecido que o Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> reage com alcinos internos para formar complexos estáveis, especialmente na presença de grupos retiradores de elétrons, sendo considerados até mesmo como grupo protetor de alquinos.<sup>145</sup> Curiosamente, a hidroformilação de oct-1-eno leva principalmente ao produto linear (entre 73-84%) na presença dos sistemas de Co/óxido de fosfina estudados. Notavelmente, na maioria dos experimentos,

<sup>143</sup> S. Gowrisankar, H. Neumann, A. Spannenberg, M. Beller, *Organometallics*, **2014**, *33*, 94.

<sup>144</sup> F. G. Delolo, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Green Chem.*, **2019**, *21*, 1091.

<sup>145</sup> (a) K. M. Nicholas, R. Pettit, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, *12*, 3475. (b) G. Cetini, O. Gambino, R. Rosetti, E. Sappa, *J. Organomet. Chem.*, **1967**, *8*, 149.





apenas pequenas quantidades do produto de hidrogenação (octano), olefinas isoméricas (octenos internos) e até mesmo nonanóis foram observados.

Em seguida, selecionamos **P14** para estudar o impacto de diferentes quantidades do promotor nesta transformação (Tabela 15). Usando 1 mol% de **P14**, apenas 26% de oct-1-eno foi convertido (Tabela 15, Exp. 1). A conversão e seletividade para os aldeídos desejados atingiram os melhores valores quando aplicado 4 mol% de **P14** (Tabela 15, Exp. 2 vs. 3). Nessas condições, 90% de conversão e 92% de seletividade para aldeídos foram obtidos.

**Tabela 15.** Avaliação de diferentes quantidades de **P14** na hidroformilação do oct-1-eno<sup>a</sup>

Exp.	<b>P14</b> (mol%)	C. <sup>b</sup> (%)	<b>69</b>	<b>70</b> <b>72</b> <sup>a</sup>	<b>2+3</b> (l:r)	Total de aldeídos	<b>73</b> (l:r)	Total de álcoois
1	1	26	8	13	73 (82:18)	79	0	0
2	2	89	3	4	79 (76:24)	89	4 (75:25)	4
3	4	90	2	3	79 (76:24)	92	3 (67:33)	3
4	8	70	4	2	82 (73:27)	92	2 (50:50)	2
5	16	45	4	7	77 (71:29)	87	2 (50:50)	2
6	32	12	12	28	54 (67:33)	60	0	0

<sup>a</sup> Condições reacionais: substrato (2 mmol), Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (1 mol%), promotor (0-32 mol%), tolueno (4 mL), 40 bar (CO/H<sub>2</sub> = 1:3), 40 °C, 24 h. <sup>b</sup> Determinado por análise de GC usando isoctano como padrão interno. Os aldeídos totais representam os aldeídos (l:r) mais todos os outros aldeídos possíveis da isomerização da olefina.

Em termos de regioseletividade, o aldeído linear foi predominantemente formado (76% de seletividade), juntamente com os aldeídos ramificados (24% de seletividade). Com 8 mol% de óxido de fosfina a conversão diminuiu, mas nenhuma mudança significativa na seletividade foi observada (Tabela 15, Exp. 4). Aumentando ainda mais a quantidade de **P14**, não apenas a conversão, mas também a seletividade para aldeídos foi significativamente reduzida devido ao aumento do processo de isomerização da olefina (Tabela 15, Exp. 5 e 6).

Considerando nossa preocupação em utilizar solventes sustentáveis,<sup>86,123</sup> nós decidimos avaliar os mesmos solventes verdes testados anteriormente. Além disso, não foi possível encontrar na literatura estudos envolvendo o efeito de solventes verdes na hidroformilação de olefinas usando Co como catalisador. Para substituir o solvente modelo tolueno, atualmente classificado como problemático, alternativas como anisol, dimetil carbonato (DMC), dietil carbonato (DEC) e etanol foram investigadas (Tabela 16). Curiosamente, o tolueno e o anisol



mostraram resultados semelhantes em termos de conversão (90 vs. 85%) e seletividade para o produto linear (76 vs. 70), respectivamente (Tabela 16, Exp. 1 e 2). Em geral, a regioseletividade para o aldeído linear foi pouco afetada pela natureza do solvente. No entanto, DMC e DEC apresentaram desempenho inferior em relação ao tolueno e anisol em termos de taxa de reação (Tabela 16, Exp. 3 e 4). Em solução de etanol, os aldeídos foram prontamente convertidos nos acetais correspondentes com 90% de seletividade (Tabela 16, Exp. 5). A conversão também foi menor, o que pode ter sido causada pela desprotonação do  $\text{HCo}(\text{CO})_4$ , espécie cataliticamente ativa.

**Tabela 16.** Hidroformilação catalisada por cobalto na presença de **P14** do oct-1-eno (**1a**): Avaliação de solventes<sup>a</sup>

Exp.	Solvente	C. <sup>b</sup> (%)	Seletividade <sup>b</sup> (%)					
			69	70 72 <sup>a</sup>	2+3 (l:b)	Total de aldeídos	73 (l:b)	Total de álcoois
1	Tolueno	90	2	3	79 (76:24)	92	3 (67:33)	3
2	Anisol	85	2	9	74 (70:30)	86	3 (67:33)	3
3	DMC	64	2	5	81 (75:25)	90	3 (67:33)	3
4	DEC	49	3	11	76 (72:28)	83	3 (67:33)	3
5 <sup>c</sup>	Etanol	36	2	5	0	1	2 (50:50)	2

<sup>a</sup> Condições reacionais: substrato (2 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (1 mol%), **P14** (4 mol%), solvente (4 mL),  $\text{CO}/\text{H}_2 = 1:3$ , 24 h. <sup>b</sup> Determinado por análise de CG usando isoctano como padrão interno. <sup>c</sup> 90% de acetais. Os aldeídos totais representam os aldeídos (l:r) mais todos os outros aldeídos possíveis da isomerização da olefina.

Em seguida, investigamos os efeitos da temperatura e da pressão total de  $\text{CO}/\text{H}_2$  no sistema. Ao aumentar a temperatura de 40 para 60 °C, foi possível atingir a conversão completa do substrato com uma pequena variação na regioseletividade (Tabela 17, Exp. 2 vs. 1). Com o uso da mistura na proporção de 1:1 de  $\text{CO}$  e  $\text{H}_2$  na mesma pressão total de 40 bar, a conversão caiu para 35% (Tabela 17, Exp. 3). Este resultado sugere que o aumento da proporção de hidrogênio ajuda a ativar o precursor de cobalto e, portanto, aumentar a concentração de espécies catalíticas ativas. De fato, esse resultado está em acordo com as informações apresentadas na introdução, onde a lei de velocidade é de ordem positiva para a concentração de  $\text{H}_2$  e negativa para o  $\text{CO}$ . Reduzindo a pressão total para 20 bar e mantendo  $\text{CO}/\text{H}_2 = 1:3$ , ainda foi possível obter a conversão total (Tabela 17, Exp. 4 vs. 1). Mesmo sob uma pressão total de apenas 5 bar ( $\text{CO}/\text{H}_2 = 1:3$ ), a reação apresentou 69% de conversão em 24 h (Tabela 17, Exp. 5). A mudança da temperatura da reação dentro da faixa estudada não afetou a regioseletividade da hidroformilação (Tabela 17, Exp. 1 vs. 2). Por outro lado, a relação l/r



depende da composição da mistura gasosa, sendo a formação do aldeído linear mais favorecida com a mistura equimolar CO/H<sub>2</sub> (Tabela 17, Exp. 2 vs. 3).

**Tabela 17.** Hidroformilação catalisada por cobalto na presença de **P14** do oct-1-eno (**1a**): Avaliação de temperatura e pressão em soluções de anisol.<sup>a</sup>

Exp.	Temp. (°C)	Pressão (bar)	C. <sup>b</sup> (%)	Seletividade <sup>b</sup> (%)					
				<b>69</b>	<b>70 a</b> <b>72</b>	<b>2+3</b> (l:b)	Total de aldeídos	<b>73</b> (l:b)	Total de álcoois
1	40	40	85	2	9	74 (70:30)	86	3 (67:33)	3
2	60	40	>99	4	5	74 (66:34)	89	2 (50:50)	2
3 <sup>c</sup>	60	40	35	6	11	76 (80:20)	83	0	0
4	60	20	99	2	3	78 (69:31)	91	3 (67:33)	4
5	60	5	69	4	25	53 (51:49)	71	0	0

<sup>a</sup> Condições de reação: substrato (2 mmol), Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (1 mol%), **P14** (4 mol%), anisol (4 mL), CO/H<sub>2</sub> = 1:3, 24 h. <sup>b</sup> Determinado por análise de GC usando isooctano como padrão interno. <sup>c</sup> CO/H<sub>2</sub> = 1:1. Os aldeídos totais representam os aldeídos (l:r) mais todos os outros aldeídos possíveis da isomerização da olefina.

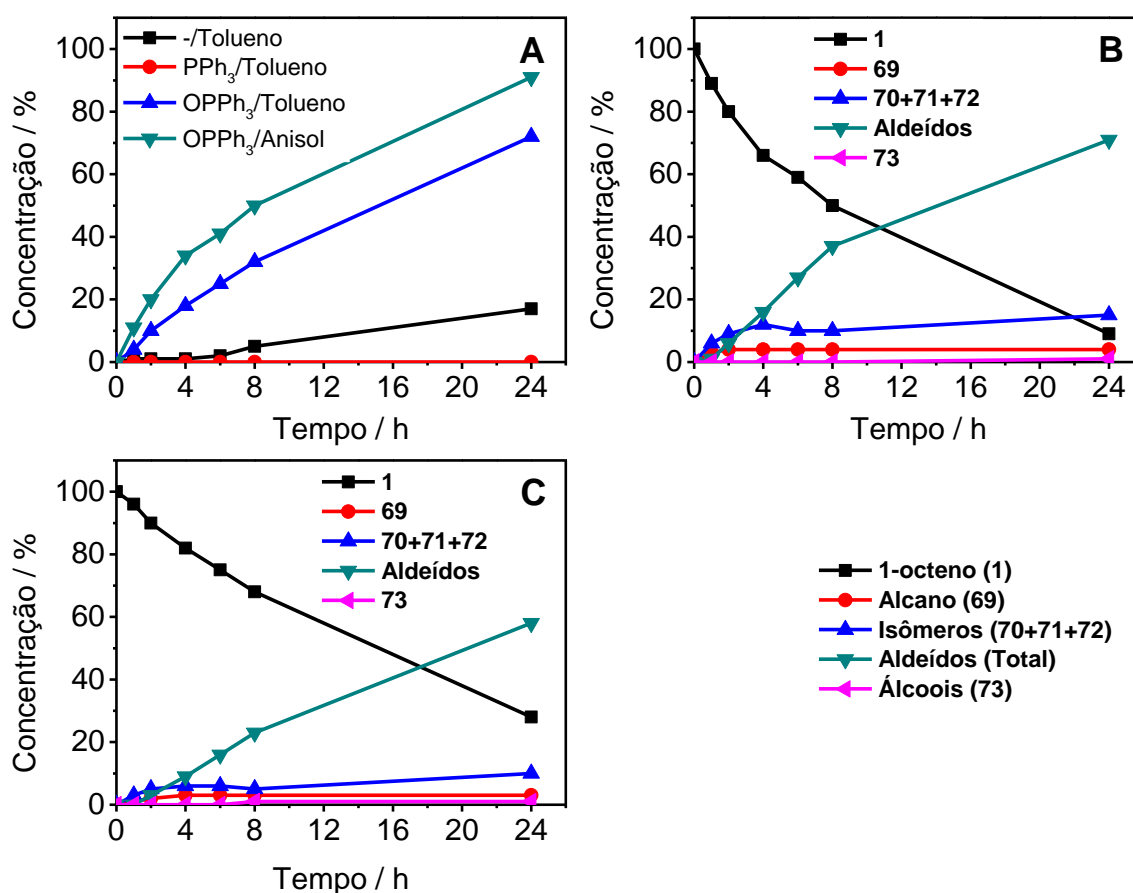
Para entender o papel do óxido de fosfina, investigamos o efeito do promotor e ligante na cinética da reação em diferentes solventes (Figura 44). As reações foram realizadas utilizando as seguintes condições: **1** (10 mmol), Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (1 mol%), **P14** ou PPh<sub>3</sub> (4 mol%), solvente (20 mL), isooctano (500 µL, padrão interno CG), 40 bar (CO/H<sub>2</sub> = 1:3), 60 °C e 24 h. A reação com o sistema sem a presença de promotor ou ligante em solução de tolueno mostrou um longo período de indução significativo (quase 6 h). Em seguida, a reação prosseguiu lentamente com apenas 10% do substrato convertido em 24 h (Figura 44A). Com PPh<sub>3</sub> como um ligante auxiliar o substrato permaneceu intacto (Figura 44A). De fato, em sistemas Co/PPh<sub>3</sub> são necessárias condições severas para que o sistema seja efetivo. Por outro lado, na presença de **P14**, o período de indução foi reduzido significativamente para poucos minutos e o TOF atingiu 2,3 h<sup>-1</sup> (Figura 44A).

Para explicar este forte efeito de aceleração, acreditamos que **P14** em atmosfera de gás de síntese permite uma rápida reação de desproporção do pré-catalisador Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> para dar origem a espécie HCo(CO)<sub>4</sub> cataliticamente ativa na reação de hidroformilação. Este processo também é conhecido por ser promovido por certas bases de Lewis.<sup>146</sup> A formação melhorada do catalisador ativo a partir do pré-catalisador permite que a reação de hidroformilação seja realizada em condições brandas. Além disso, de acordo com a hipótese de que HCo(CO)<sub>4</sub> é a espécie cataliticamente ativa está o fato de que a quimio- e regioselectividade não variam

<sup>146</sup> F. Hebrard, P. Kalck, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 4272.

significativamente com a variação do volume do óxido de fosfina, conforme mostrado na Tabela 15.

A substituição do tolueno pelo anisol levou a melhorias adicionais. Neste último caso, a taxa de reação inicial aumentou quase 2 vezes ( $\text{TOF} = 5,0 \text{ h}^{-1}$ ) em comparação com a hidroformilação catalisada por cobalto na solução de tolueno (Figura 44A). Efeitos semelhantes de solventes que aumentam a atividade catalítica foram destacados por Dyson e Jessop.<sup>90</sup> Em ambos os solventes, apenas traços de alcanos (**69**) e álcoois (**73**) foram observados. No entanto, o processo de isomerização para formação de octenos internos (**70+71+72**) parece ser ligeiramente mais proeminente em anisol do que em tolueno (Figura 44B, C). Deve-se mencionar que o *turnover frequency* ( $\text{TOF} = 5,0 \text{ h}^{-1}$ ) obtida a  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  e 40 bar ( $\text{CO}/\text{H}_2 = 1:3$ ) é consideravelmente menor do que a obtida com o catalisador catiônico de Co (II) relatado recentemente por Stanley e colaboradores para um substrato semelhante ( $\text{TOF} = 68 \text{ h}^{-1}$ ) a  $100 \text{ }^\circ\text{C}$  e 10 bar ( $\text{CO}/\text{H}_2 = 1:1$ ).<sup>44</sup> Embora a diferença possa ser explicada em parte pela



**Figura 44.** Hidroformilação catalisada por cobalto de oct-1-eno em diferentes solventes. Condições reacionais: **1** (10 mmol),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (1 mol%),  $\text{PPh}_3$  ou **P14** (se houver, 4 mol%), solvente (20 mL), isoctano (500  $\mu\text{L}$ ), 40 bar ( $\text{CO}/\text{H}_2 = 1:3$ ),  $60 \text{ }^\circ\text{C}$ , 24 h. A) Efeito dos promotores na conversão do substrato. B) Distribuição do produto. Promotor: **P14**, solvente - tolueno. C) Distribuição do produto. Promotor - **P14**, solvente - anisol.



temperatura mais baixa usada em nossos experimentos, uma diferença real na atividade catalítica não pode ser excluída. De qualquer forma, o sistema catalítico aqui apresentado tem a vantagem de empregar um promotor muito barato e estável (óxido de trifenilfosfina) para promover o clássico e prontamente disponível pré-catalisador  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ .

Para demonstrar a aplicabilidade geral deste sistema catalítico, estendemos o escopo do substrato para uma variedade de olefinas usando as seguintes condições otimizadas:  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (1 mol%), **P14** (4 mol%), 20 bar ( $\text{CO}/\text{H}_2 = 1:3$ ), e 60 °C em soluções de anisol (Tabela 18). Primeiro, comparamos a hidroformilação do oct-1-eno com a do oct-2-eno (**70**) e oct-4-eno (**72**). Normalmente, os sistemas de cobalto não modificados promovem a isomerização de olefinas internas e terminais em taxas de reação semelhantes por meio do chamado mecanismo de "chain-running" para dar todos os isômeros possíveis. Assim, há uma tendência geral de formar aldeídos lineares independentemente do isômero inicial devido ao deslocamento do equilíbrio para a formação da olefina mais reativa na hidroformilação por meio da geração irreversível do intermediário Co-acil(*n*-alquil).<sup>147</sup> Após 24 h, observamos maiores quantidades de isômeros (13 e 19% para os substratos **70** e **72**, respectivamente). Em ambos os casos, ao aumentar a pressão para 40 bar ( $\text{CO}/\text{H}_2 = 1:3$ ), os isômeros foram consumidos e 83 e 90% dos aldeídos foram obtidos com regioseletividade semelhante (Tabela 18, Exp. 1 e 2). Ambas as olefinas alifáticas, a de cadeia menor (hex-1-eno, **6**) e de cadeia mais longa (dodec-1-eno, **76**) puderam ser transformadas com sucesso em seus aldeídos correspondentes com bons rendimentos (Tabela 18, Exp. 3 e 4).

Usando substrato (**79**) contendo um grupo fenil na cadeia alifática, a contribuição do subproduto de hidrogenação da olefina aumentou (Tabela 18, Exp. 5). Aparentemente, a isomerização da ligação dupla para a posição adjacente ao anel aromático aumentou significativamente a formação do produto de hidrogenação. O favorecimento da reação de hidrogenação em relação a hidroformilação também foi observado quando o próprio estireno (**9**) foi submetido ao processo (Tabela 18, Exp. 6)

Gratificadamente, este processo também pode ser aplicado a substratos contendo grupos retiradores de elétrons. Particularmente, a olefina perfluoroalquil (**82**) foi transformada em seu aldeído linear (*l/r* = 99:1) com alto rendimento e regioseletividade em contraste com o

<sup>147</sup> (a) I. Kovacs, F. Ungvary, L. Marko, *Organometallics*, **1986**, 5, 209. (b) W. F. Edgell, C. Magee, G. Gallup, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 4185. (c) W. F. Edgell, G. Gallup, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 4188.

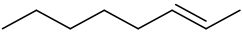
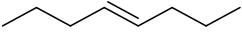
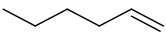
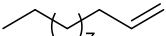
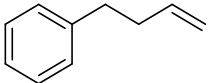
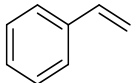


sistema de ródio relatados na literatura (Tabela 18, Exp. 7).<sup>148</sup> No caso do substrato **84** contendo o grupo funcional cetona, o produto de hidrogenação também foi observado em quantidades significativas. Isso pode ser justificado devido a isomerização da olefina para a posição  $\alpha$ , onde por efeitos eletrônicos o processo de hidrogenação é favorecido.

---

<sup>148</sup> (a) I. Ojima, K. Kato, M. Okabe, T. Fuchikami, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7714. (b) L. Fanfoni, L. Diab, T. Smejkal, B. Breit, *Chimia*, **2014**, *68*, 371.

**Tabela 18.** Hidroformilação catalisada por cobalto na presença de óxidos de fosfina: Escopo de substratos<sup>a</sup>

Exp.	Substrato	Temperatura (° C)	Conversão (%) <sup>b</sup>	Seletividade (%) <sup>b</sup>				
				Alcano	Isômeros	Aldeídos (l:r)	Total de aldeídos	Total de álcoois
1	 <b>70</b>	60 <sup>c</sup>	84	6 ( <b>69</b> )	13 ( <b>71+72</b> )	63 (60:40) ( <b>2+3</b> )	79	2 ( <b>73</b> )
		60	90	6 ( <b>69</b> )	9 ( <b>71+72</b> )	66 (61:39) ( <b>2+3</b> )	83	2 ( <b>73</b> )
2	 <b>72</b>	60 <sup>c</sup>	99	3 ( <b>69</b> )	19 ( <b>70+71</b> )	60 (60:40) ( <b>2+3</b> )	75 ( <b>73</b> )	2 ( <b>75</b> )
		60	99	4 ( <b>69</b> )	3 ( <b>70+71</b> )	75 (67:33) ( <b>2+3</b> )	90 ( <b>74</b> )	3 ( <b>75</b> )
3	 <b>6</b>	60	99	1	0	88 (70:30) ( <b>7+8</b> )	96	3
4	 <b>76</b>	60	99	2	4	69 (80:20) ( <b>77+78</b> )	91	3
5	 <b>79</b>	60	99	15	2	73 (75:25) ( <b>80+81</b> )	79	4
6	 <b>9</b>	60	99	49	0	47 (25:75) ( <b>11+10</b> )	47	4



Exp.	Substrato	Temperatura (° C)	Conversão (%) <sup>b</sup>	Seletividade (%) <sup>b</sup>				
				Alcano	Isômeros	Aldeídos (l:r)	Total de aldeídos	Total de álcoois
7	 82	60	99	7	-	83 (99:1) ( <b>83</b> )	83	10 (99:1)
8	 84	60	98	56	-	39 (79:21) ( <b>85+86</b> )	43	2 (50:50)
9	 87	60	99	3	6	66 (70:30) ( <b>88+89</b> )	88	3
10	 90	80	91	4	-	94 (99:1) ( <b>91</b> )	94	2
		100	99	14	-	78 (97:3) ( <b>91</b> )	78	8
11	 92	60	63	3	-	-	97 ( <b>93</b> )	0
		80	95	3	-	-	94 ( <b>93</b> )	3
12	 94	80	42	2	-	-	96 ( <b>95</b> )	2
		100	99	7	-	-	92 ( <b>95</b> )	1





Exp.	Substrato	Temperatura (° C)	Conversão (%) <sup>b</sup>	Seletividade (%) <sup>b</sup>			Total de aldeídos	Total de álcoois
				Alcano	Isômeros	Aldeídos (l:r)		
13	 <chem>CC(C)=C(C)C(C)(C)C</chem> (81%) + <chem>CC(C)=CC(C)C(C)(C)C</chem> (19%) <b>96</b>	100	84	0	-	-	97 ( <b>97</b> )	3
		120	99	0	-	-	70 ( <b>97</b> )	30 ( <b>98</b> )
14	 <chem>CC(C)=C(C)C</chem> <b>99</b>	120	99	10	-	-	66 ( <b>100</b> )	21 ( <b>101</b> )

<sup>a</sup> Condições reacionais: Substrato (2 mmol), Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (1 mol%), **P14** (4 mol%), anisol (4 mL), 40 bar (CO/H<sub>2</sub> = 1:3), 24 h. <sup>b</sup> Determinado por análise de CG usando isoctano como padrão interno. <sup>c</sup> 20 bar (CO/H<sub>2</sub> = 1:3). Os aldeídos totais representam os aldeídos (l:r) mais todos os outros aldeídos possíveis da isomerização da olefina.

Dessa forma, o rendimento para aldeído correspondente foi reduzido significativamente (Tabela 18, Exp. 8). Por outro lado, o substrato **87** contendo um grupo éster foi transformado em seus aldeídos correspondentes com seletividade satisfatória (Tabela 18, Exp. 9). Além disso, a hidroformilação do 3,3-dimetilbut-1-eno (**90**) levou exclusivamente ao produto linear (l/r = 99:1), o que é explicado pelo impedimento estérico do grupo *terc*-butil na posição  $\alpha$  (Tabela 18, Exp. 10).

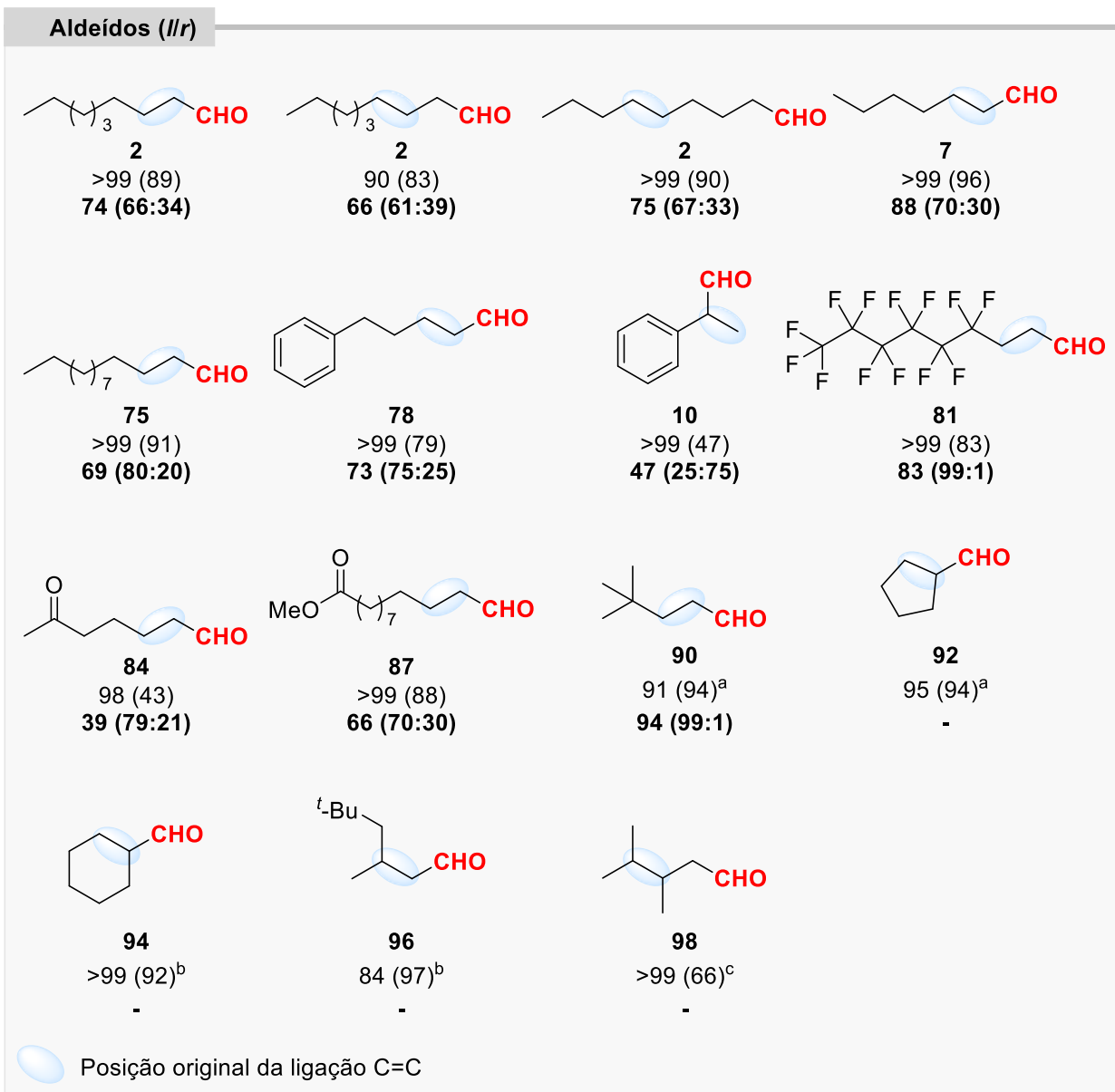
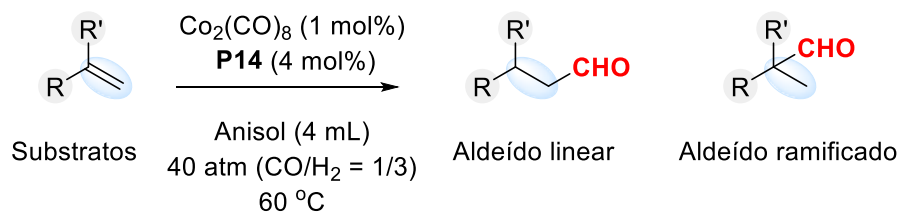
Em seguida, as olefinas cíclicas foram submetidas a esse processo. O ciclo penteno (**92**), bem como o ciclo hexeno (**94**) reagiram suavemente para dar os aldeídos desejados com bons rendimentos e seletividades (Tabela 18, Exp. 11 e 12).

As olefinas internas substituídas são um verdadeiro desafio para as reações de hidroformilação. Para esses substratos, mesmo os complexos de ródio modificados com fosfina são conhecidos por apresentarem desempenho insatisfatórios.<sup>44</sup> Para investigar o potencial de nosso sistema catalítico, decidimos usar o substrato industrialmente relevante diisobutileno (DIB) (**96**). O DIB é uma mistura de dois isômeros de trimetilpenteno (81 e 19%, respectivamente), resultante da dimerização do isobuteno.<sup>149</sup> Embora a temperatura tenha sido elevada para 120°, 84% do DIB foi convertido com 97% de seletividade para o aldeído linear correspondente (Tabela 18, Exp. 13). Finalmente, outro substrato desafiador, 2,3-dimetilbut-2-eno **99** foi empregado. Esta olefina interna tetrassubstituída foi totalmente convertida com 66% de seletividade para o aldeído (o regioisômero foi formado exclusivamente) e 21% do seu álcool correspondente (Tabela 18, Exp. 14). Deve ser mencionado que o aumento da produção de alcano e álcool (maior atividade de hidrogenação) nas experimentos realizados em temperaturas mais altas (Tabela 18, Exp. 10, 13 e 14) pode ser devido a possível formação de nanopartículas de cobalto pela decomposição dos complexos de cobalto devido as condições reacionais aplicadas.

Para a melhor visualização, a Figura 45 mostra os principais produtos de hidroformilação obtidos para todos os substratos testados.

---

<sup>149</sup> R. Sang, P. Kucmierczyk, R. Dühren, R. Razzaq, K. Dong, J. Liu, R. Franke, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2019**, *58*, 14365.



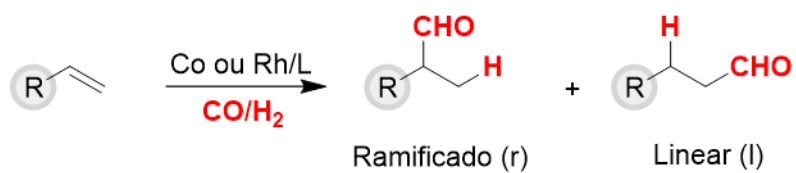
**Figura 45.** Principais produtos de hidroformilação obtidos. <sup>a</sup> 80 °C. <sup>b</sup> 100 °C. <sup>c</sup> 120 °C. Os dados são apresentados da seguinte forma: Conversão (Seletividade para aldeídos), Regiosseletividade (l: b).



#### 4.4 Conclusão

Pela primeira vez, o efeito benéfico dos óxidos de fosfina na hidroformilação de olefinas catalisadas por cobalto foi apresentado. Especificamente, na presença do óxido de trifetilfosfina (**P14**), um reagente simples e de baixo custo, uma variedade de compostos contendo ligação dupla C-C pode ser hidroformilada utilizando  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  como catalisador sob condições brandas (baixa temperatura e pressão). Empregando temperaturas ligeiramente mais altas, mesmo as olefinas cíclicas, internas ou pouco reativas devido a presença de grupos substituintes puderam ser hidroformiladas resultando em respectivos aldeídos com bons rendimentos. Foi demonstrado que a adição de óxidos de fosfina reduz drasticamente o tempo de ativação do pré-catalisador de cobalto. Além disso, mostramos que o anisol, um solvente com alto grau de sustentabilidade, pode ser usado com vantagem em tais processos.

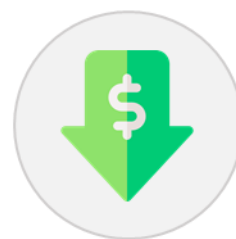
## CAPÍTULO V



Solvente



One-pot



Catalisador



## 5 CONCLUSÃO

“Nós precisamos transformar a maneira como fazemos quase tudo”. Um dos principais contribuintes para agravar a situação está relacionada a forma como produzimos tudo que está ao nosso redor. A manufatura de produtos, os quais inclui a indústria química, mais do que nunca demanda inovações para proporcionar o desenvolvimento econômico de forma sustentável. Desta forma, esta tese buscou desenvolver métodos tecnológicos de caráter sustentável para aprimorar a reação de hidroformilação, uma importante transformação química cujos produtos estão amplamente presentes no dia a dia da sociedade. Essa tese teve como foco três estratégias principais capazes de tornar esse processo mais sustentável: i) Uso de solventes verdes, ii) desenvolvimento de processos one-pot e iii) uso de catalisadores de metais não nobres.

Em relação ao uso de solventes verdes, foram avaliados o desempenho do tolueno, utilizado na maioria dos processos atuais de hidroformilação, com solventes de melhor classificação nos guias de solventes da GSK e CHEM21. O anisol, foi o destaque e mostrou ser eficiente em todos os outros processos avaliados neste trabalho. Em seguida, desenvolvemos um processo *one-pot* que permite realizar a hidroformilação e O-acilação simultâneas em sítios reacionais distintos, o qual foi aplicado para vários substratos. Esse processo foi utilizado para a valorização de matérias-primas biorrenováveis, dos quais os produtos possuem potencial aplicação como ingredientes de fragrâncias. Por último, mostramos que usando os óxidos de fosfina, um reagente simples e de baixo custo, podemos prover catalisadores a base de cobalto permitindo que o processo seja realizado sob condições brandas (baixa temperatura e pressão). A adição de óxidos de fosfina reduz drasticamente o tempo de ativação do pré-catalisador de cobalto.

Os temas abordados resultaram em avanços significativos, podemos dizer que esses processos seguem os princípios da Química Verde, mostrando que é possível combinar eficiência catalítica e a sustentabilidade.

Como perspectivas futuras, os resultados sugerem que outras reações de carbonilação podem ser exploradas no futuro dentro do contexto apresentado. Além disso, a busca por alternativas ao uso de gases CO/H<sub>2</sub> oferece um campo de pesquisa ascendente, principalmente, com o desenvolvimento de processos baseados em fotocatalise e eletrocatalise para essas transformações.



O aquecimento global é um dos maiores desafios que a humanidade precisará superar. A solução desse problema demandará cooperação e esforços internacionais para desenvolver políticas públicas e inovação científica em diversos setores da economia global. Esse trabalho é apenas um pequeno passo nesta direção, mas é um exemplo de que podemos buscar soluções por meio das inovações sustentáveis proporcionadas pela ciência.



## APÊNDICE





## 6 PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 Considerações gerais

As sínteses sensíveis ao ar e à umidade foram realizadas sob atmosfera de argônio em vidraria seca a vácuo com pistola de aquecimento. Todos os produtos químicos foram adquiridos de Aldrich, TCI, Alfa, Fluka, Acros ou Strem e foram usados sem purificação adicional, a menos quando mencionado. Todos os reagentes que requerem purificação foram purificados usando técnicas de laboratório padrão de acordo com métodos publicados por Perrin, Armarego e Perrin.<sup>150</sup> Tolueno foi coletado de uma máquina SPS e usado sem qualquer purificação adicional. Anisol, dimetil carbonato (DMC), dimetil carbonato (DEC) foram adquiridos em garrafas Sure/Seal™ e usados sem qualquer purificação adicional. O etanol foi refluxado por 6 horas em presença de raspas de magnésio e iodo sólido e armazenado em atmosfera inerte. O *p*-cimeno foi destilado em um aparelho de destilação de Kugelrohr, coletado sob atmosfera de argônio e armazenado na *glove box*. O  $\alpha$ -pineno foi tratado com Magnesol® e Celite® (cerca de 1% em peso) por 1 h a 80 °C, depois foi destilado sob argônio e armazenado em *glove box*. O estragol foi tratado com Magnesol® (2,5% m/v) e Celite® (1,5% m/v) por 1 h a 50 °C, depois foi destilado sob argônio e armazenado em *glove box*. O mesmo procedimento foi realizado para o limoneno.

A cromatografia em camada fina (TLC) foi realizada em placas de sílica cortadas à mão com revestimento de alumínio (5 x 10 cm, folhas de TLC pré-revestidas ALUGRAM® Xtra SIL G/UV<sub>254</sub>). Se necessário, ácido fosfomolibdico (20% em peso em 100 mL de etanol) ou permanganato de potássio (1,5 g de KMnO<sub>4</sub>, 10 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e 1,25 mL de NaOH a 10% em 200 mL de água) foram usados como reveladores. A cromatografia em coluna foi realizada usando sílica (0,035-0,070 mm, sílica gel 60, Fluka Chemika). Todos os produtos foram isolados por cromatografia em coluna de sílica gel usando misturas de pentano/acetato de etilo ou hexano/acetato de etila como eluentes.

---

<sup>150</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, Purification of laboratory chemicals, 2nd ed., Pergamon, Oxford, 1980.



## **6.2 Instrumentação e conduta experimental**

### **6.2.1 Balança analítica**

As pesagens dos reagentes foram realizadas em balanças analíticas SHIMADZU AUW220D e Mettler Toledo AB54, devidamente calibradas sendo ambas as balanças com cinco casas de precisão.

### **6.2.2 Evaporador rotatório**

Nos processos de evaporação do solvente foi utilizado um evaporador rotatório Yamato modelo RE200 com banho de água BM100 e sistema de refrigeração Ethik.

### **6.2.3 Ponto de fusão**

Os experimentos foram realizados em duplicatas, onde as amostras foram empacotadas em capilares fechados e analisadas por um equipamento de ponto de fusão Fisatom 430.

### **6.2.4 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)**

Os espectros foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro Perkin Elmer FTIR modelo GX, localizado no Departamento de química/UFMG utilizando o intervalo de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Em todas as amostras foi utilizado o método nujol®. Os dados obtidos são apresentados no seguinte padrão: IV [Nujol®,  $\text{cm}^{-1}$ , (intensidade)].



### 6.2.5 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-vis)

Os espectros eletrônicos de absorção na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) foram registrados utilizando um espectrofotômetro HP 8453A diode-array sendo a faixa de varredura de 190 a 1100 nm e o caminho óptico da cubeta de quartzo de 1 cm<sup>3</sup>. Os dados obtidos são apresentados no seguinte padrão: UV-vis (solvente, concentração mol L<sup>-1</sup>) λ/nm (ε/mol<sup>-1</sup> L cm<sup>-1</sup>).

### 6.2.6 Cromatografia a gás

O acompanhamento cinético das reações bem como as conversões foram realizadas por cromatografia a gás, utilizando um equipamento SHIMADZU QP2010 – PLUS com coluna capilar polar RTx-Wax (30 m x 0,25 mm, 0,25 μm) ou coluna capilar apolar RTx® - 5MS (30 m x 0,25 mm, 0,25 μm). Também foi utilizado um equipamento Agilent 7890A com uma coluna HP5 (30 m x 0,25 mm, 0,25 μm). Em ambos os casos foi utilizado o detector de ionização em chama (FID). Foram utilizados como padrão interno o *p*-xileno ou isoocatano. Exemplos de programação de corrida cromatográfica:

Coluna capilar polar RTx-Wax:

- Temperatura inicial: 80 °C em isoterma por 3 minutos.
- Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto.
- Temperatura final: 220 °C em isoterma por 5 minutos.
- Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto.
- Temperatura final: 230 °C em isoterma por 3 minutos.
- Temperatura do injetor: 210 °C.
- Temperatura do detector: 230 °C.
- Pressão Total: 50 KPa.
- Split: 30, gás de arraste – H<sub>2</sub>.

Coluna capilar apolar RTx® - 5MS:

- Temperatura inicial: 80 °C em isoterma por 3 minutos.



- Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto.
- Temperatura final: 220 °C em isoterma por 5 minutos.
- Rampa de aquecimento: 30 °C por minuto.
- Temperatura final: 300 °C em isoterma por 3 minutos.
- Temperatura do injetor: 250 °C.
- Temperatura do detector: 310 °C.
- Pressão Total: 56 KPa
- Split: 20, gás de arraste – H<sub>2</sub>.

### 6.2.7 Cromatografia a gás acoplado à espectrometria de massas (CG-EM)

Os experimentos foram realizados em um equipamento SHIMADZU QP2010 – PLUS ou MAT 95XP (Thermo ELECTRON CORPORATION). operando no método de ionização por impacto elétrons (IE) à 70 eV, com coluna capilar apolar Rtx®-5MS (30 m x 0,25 mm, 0,25 µm) e o mesmo programa utilizado na análise por CG, com alteração no gás de arraste, que neste caso é hélio.

Espectrometria de massa de alta resolução (HRMS) com ionização por electrospray (ESI) foram realizadas em um equipamento Agilent Technologies 6210 TOF LC/MS usando metanol (90%) + H<sub>2</sub>O (10%) e 0,1% de ácido fórmico como eluente. Os dados são fornecidos como unidades de massa por carga (m/z). Os dados obtidos são apresentados no seguinte padrão: CG-EM {m/z (abundância relativa) [fragmento característico]}<sup>+</sup>.

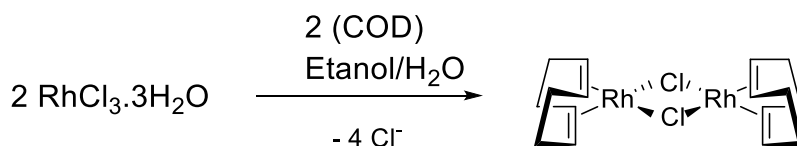
### 6.2.8 Ressonância magnética nuclear (RMN)

Os experimentos de ressonância magnética nuclear unidimensional <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, e DEPT, bem como os bidimensionais COSY, NOESY, HSQC e HMBC foram obtidos em um espectrômetro BRUKER DRX-400 Avance, pertencentes ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – LAREMAR, Departamento de Química/UFMG ou Espectrômetros Bruker AV 300 e 400 MHz do Leibniz Institute for Catalysis. V. (Leibniz-Institut für Katalyse) – LIKAT, Rostock, Alemanha.

Os espectros de NMR foram tratados e interpretados usando MestReNova (versão 14.0.1-23559) ou TopSpin (versão 4.1.3). Para a realização dos experimentos foi utilizado  $\text{CDCl}_3$  como solvente deuterado. Todos os dados de NMR são expressos como deslocamento químico ( $\delta$ ) em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS e a atribuição foi feita de acordo com o solvente residual. A multiplicidade de cada sinal foi designada da seguinte maneira; s (simpleto), d (duplete), t (triplete), br (largo), m (multiplete). Os sinais de solvente residual foram usados como referências para espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta \text{H} = 7,26 \text{ ppm}$ ,  $\delta \text{C} = 77,12 \text{ ppm}$ ). As constantes de acoplamento ( $J$ ) são cotadas em Hz. Todas as medições foram realizadas à temperatura ambiente, a menos que indicado de outra forma. Os dados obtidos são apresentados no seguinte padrão: RMN de  $^1\text{H}$  (Solvente-d, 300-400 MHz) [ $\delta$  (ppm), multiplicidade,  $J$  (Hz), integral)], RMN de  $^{13}\text{C}$  (Solvente-d, 75-100 MHz) [ $\delta$  (ppm), multiplicidade,  $J$  (Hz), integral)], RMN de  $^{31}\text{P}$  (Solvente-d, 121-162 MHz) [ $\delta$  (ppm), multiplicidade,  $J$  (Hz), integral)] e RMN de  $^{19}\text{F}$  (Solvente-d, 282-376 MHz) [ $\delta$  (ppm), multiplicidade,  $J$  (Hz), integral)].

### 6.3 Síntese de catalisadores, substratos e promotores

#### 6.3.1 Síntese do precursor $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Cl})_2]$

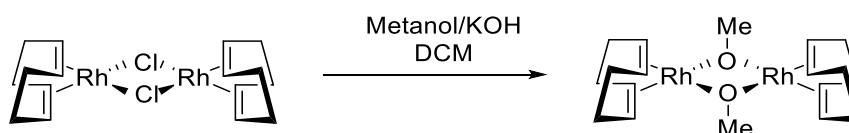


A síntese do  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Cl})_2]$  foi realizada de acordo com o descrito na literatura.<sup>151</sup> Em uma *glove box*, 2,0 g de  $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  foram pesados e transferidos a um schlenk contendo barra magnética. Ainda sob atmosfera inerte, foram adicionados ao schlenk 20 mL de uma solução desaerada de etanol-água (5:1) e 3 mL de 1,5-ciclooctadieno. O schlenk foi conectado a um condensador de refluxo e a mistura foi submetida, por 18 h, a agitação e temperatura (80 °C) constantes sob fluxo contínuo de argônio. Ao final, o schlenk foi resfriado em banho de gelo à temperatura ambiente e o sólido formado foi separado por filtração a vácuo utilizando-se um

<sup>151</sup> G. Giordano, R. H. Crabtree. *Inorg. Synth.*, **1990**, 28, 88.

funil de placa sinterizada. O material foi lavado com 3 porções de 10 mL de pentano e porções de 5 mL de uma mistura resfriada de metanol:água (1:5) para remoção de íons cloreto. A remoção dos íons cloreto foi monitorada por meio da adição de solução de nitrato de prata às frações do filtrado. Por fim, o sólido foi mantido por 24 h em um dessecador, sob vácuo. Foram obtidos 2,24 g (rendimento de 95%) de um composto amarelo alaranjado. O material foi submetido a uma avaliação do ponto de fusão, decompondo-se entre 220-236 °C (lit.: 220 °C). O produto foi caracterizado por meio de espectroscopia no infravermelho (IV) (bandas mais intensas listadas a seguir) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) (sinais característicos listados a seguir). **IV [Nujol<sup>®</sup>,  $\text{cm}^{-1}$ , (intensidade)]:**  $\nu$  2995, 2940, 2876, 2828, 1471, 1326 (f), 1301 (f), 1228 (m), 1214, 1174, 1151, 1078, 994, 962 (f), 866, 831, 797, 817, 795, 775, 486, 386.<sup>152</sup> **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  4.23 (s, 4H), 2.64 – 2.39 (m, 4H), 1.75 (q, 7.6, 4H). **UV-vis (DCM,  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ )  $\lambda/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$ ):** 243 (740), 350 (238), 393 (171).

### 6.3.2 Síntese do precatalisador $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$



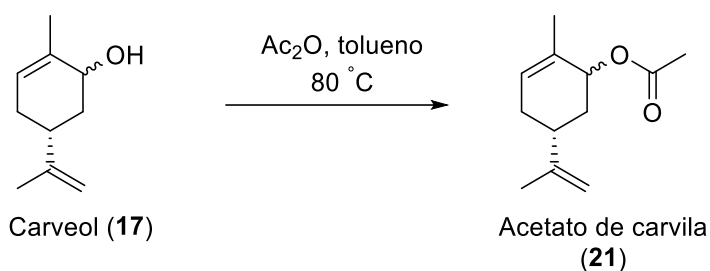
A síntese do  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$  foi realizada como descrito na literatura.<sup>153</sup> A um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados 175 mg de  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Cl})_2]$ , 15 mL de diclorometano e um agitador magnético. Após dissolução completa do complexo, foram adicionados 15 mL de metanol e 40 mg de hidróxido de potássio. A mistura foi mantida sob agitação por 30 minutos, a temperatura ambiente. Ao final, o solvente foi removido em um evaporador rotatório e lavado com 10 mL de metanol frio e 15 mL de água fria sendo, então, separado em um filtro de placa sinterizada. O sólido foi lavado com 10 porções de 5 mL de água fria e mantido por 24 h em um dessecador sob vácuo. Foram obtidos 129 mg (rendimento de 75%) de um composto de coloração amarela clara. O material foi submetido a uma avaliação da temperatura de fusão, decompondo-se entre 184-190 °C (lit.: 120-175 °C). O produto foi, ainda, caracterizado por meio de espectroscopia no infravermelho (IV) (bandas mais intensas

<sup>152</sup> J. Chatt, L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4735.

<sup>153</sup> R. Uson, R. A. Oro, J. A. Cabeza, *Inorg. Synth.*, **1985**, 23, 126.

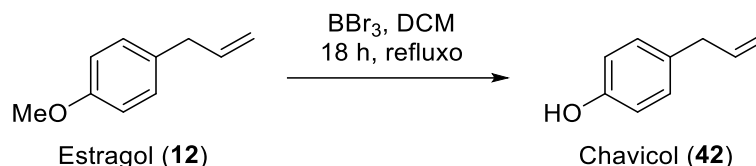
listadas a seguir). **IV** [Nujol<sup>®</sup>, cm<sup>-1</sup>, (intensidade)]:  $\nu$  3420; 1326; 1300; 1212; 1070; 998; 964; 874, 486. **UV-vis** (DCM,  $1,0 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>)  $\lambda$ /nm ( $\epsilon$ /mol<sup>-1</sup> L cm<sup>-1</sup>): 230 (8717), 260 (4316), 349 (1365), 393 (899).

### 6.3.3 Síntese do acetato de carvila (21)



Em um reator de aço inox contendo barra magnética foi preparada uma solução de carveol (0,2 mol), anidrido acético (1 mol, 5 equiv.) em 60 mL de tolueno. O reator foi fechado e purgado com argônio. Em seguida, o reator foi aquecido a 80 °C e agitado constantemente. Após 36 h, a solução reacional foi analisada por CG apresentando rendimento quantitativo. A mistura reacional foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4x 20 mL) e com solução saturada de NaCl (2x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada a vácuo. O bruto foi destilado em Kugelrohr a 70 °C e 10<sup>-1</sup> mbar. O composto isolado **21** foi identificado por CG-MS e por coinjeção em CG utilizando amostra autêntica (Sigma-Aldrich). O composto isolado como uma mistura de dois estereoisômeros, o primeiro isômero (menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z 194 (1), 152 (67), 134 (32), 119 (100), 109 (99), 108 (19), 107 (18), 105 (35), 93 (38), 92 (38), 91 (84), 84 (82), 79 (30), 77 (31), 55 (22); o segundo isômero (maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z 152 (46), 134 (42), 119 (90), 109 (79), 108 (17), 105 (35), 93 (32), 92 (36), 91 (79), 84 (100), 79 (29), 77 (28), 55 (22).

### 6.3.4 Síntese do chavicol (42)



A síntese do chavicol foi realizada como descrito na literatura.<sup>154</sup> Em uma solução de estragol (0,22 mol L<sup>-1</sup>) em diclorometano anidro, foi adicionado lentamente uma solução de BBr<sub>3</sub> (0,25 mol L<sup>-1</sup>) em diclorometano. O sistema foi mantido sob refluxo em atmosfera de inerte por 18 horas. A mistura reacional foi lavada em um funil de separação com água destilada (5x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica utilizando como eluente uma solução de 4:1 acetato de etila em hexano. O produto **42** foi obtido como um óleo incolor com rendimento de 78%. **RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,08 – 6,00 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,13 – 5,01 (m, 2H), 3,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H). **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 134 (100) [M]<sup>+</sup>, 131 (10), 119 (12), 115 (20), 107 (50), 91 (18), 79 (17), 77 (28).

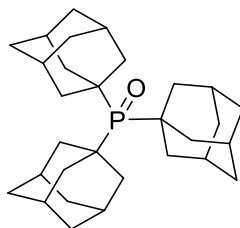
### 6.3.5 Procedimento geral de síntese de óxidos de fosfinas

Em um balão de fundo redondo seco de 100 mL contendo uma barra magnética, uma solução da fosfina correspondente (2 mmol) em 10 mL de THF seco foi resfriada em banho de gelo. Em seguida H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3 mmol, solução aquosa 30%) foi adicionado lentamente. Após o término da adição, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Após o consumo completo da fosfina correspondente, o qual foi verificado por TLC, o solvente foi removido em um evaporador rotatório. Então, o sólido obtido dissolvido em DCM, a solução foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi removido para se

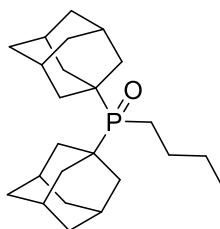
<sup>154</sup> (a) J. F. W. McOmie, M. L. Watts, D. E. West, *Tetrahedron*, **1968**, 24 (5), 2289. (b) H. Jo, M. Choi, M. Viji, Y. H. Lee, Y. S. Kwak, K. Lee, N. S. Choi, Y. J. Lee, H. Lee, J. T. Hong, M. K. Lee, J. K. Jung, *Molecules* **2015**, 20, 15966.



obter o óxido de fosfina desejado sem purificação adicional. Todos os óxidos de fosfina foram preparados de acordo com o procedimento relatado.<sup>155</sup>

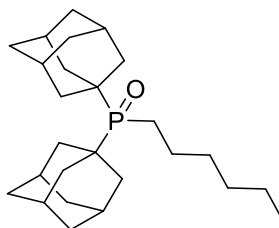
**P5**

O produto **P5** foi obtido pelo Procedimento geral de síntese de óxidos de fosfinas descrito acima. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,33 (br, 15H), 2,02 (br, 12H), 1,87 – 1,65 (m, 18H). **RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  46,16 (d,  $J = 46,3$  Hz), 38,05 (br), 36,78, 28,48 (d,  $J = 8,2$  Hz). **RMN de <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  49,73. **HRMS (ESI):** calculado 452,3208 para C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>PO, encontrado 453,3284 [M+H]<sup>+</sup>.

**P6**

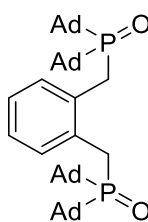
O produto **P6** foi obtido pelo Procedimento geral de síntese de óxidos de fosfinas descrito acima. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,02 (d,  $J = 4,2$  Hz, 18H), 1,75 (s, 12H), 1,62 – 1,60 (m, 4H), 1,44 – 1,38 (m, 2H), 0,93 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  40,48, 39,89, 36,78, 36,77, 36,62, 36,60, 27,86, 27,77, 25,36, 25,31, 25,11, 24,99, 19,42, 18,86, 13,92. **RMN de <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  52,00. **HRMS (ESI):** calculado 374,2739 para C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>PO, encontrado 375,2810 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>155</sup> C.-S. Wang, P. H. Dixneuf, J.-F. Soulé, *ChemCatChem*, **2017**, 9, 3117.



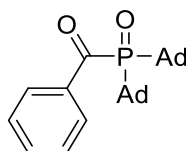
P7

O produto **P7** foi obtido pelo Procedimento geral de síntese de óxidos de fosfinas descrito acima. **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,01 (d,  $J = 4,3$  Hz, 18H), 1,74 (s, 12H), 1,64 – 1,56 (m, 4H), 1,42 – 1,27 (m, 6H), 0,88 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  40,45, 39,86, 36,82, 36,80, 36,68, 36,66, 31,80, 31,68, 31,63, 27,89, 27,80, 23,35, 23,30, 22,74, 19,88, 19,32, 14,21. **RMN de  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  50,76. **HRMS (ESI):** calculado 402,3051 para  $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{PO}$ , encontrado 403,3127  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



P8

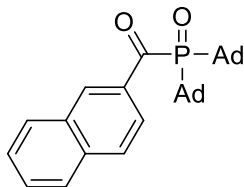
O produto **P8** foi obtido pelo Procedimento geral de síntese de óxidos de fosfinas descrito acima. **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,43 (dd,  $J = 5,8, 3,6$  Hz, 2H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 3,57 (d,  $J = 10,9$  Hz, 4H), 2,13 – 1,90 (m, 36H), 1,71 (d,  $J = 3,1$  Hz, 24H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  126,34, 41,56, 40,99, 36,81, 36,74, 28,05, 27,96. **RMN de  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  53,02. **HRMS (ESI):** calculado 738,4695 para  $\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{P}_2\text{O}_2$ , encontrado 739,4774  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



P9

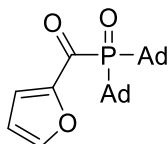
O produto **P9** foi obtido pelo Procedimento geral de síntese de óxidos de fosfinas descrito acima. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,56 – 8,46 (m, 2H), 8,10 – 7,33 (m, 3H), 2,26 – 2,12 (m, 6H), 2,11 – 1,90 (m, 12H), 1,86 – 1,63 (m, 12H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  210,45, 134,59, 129,78, 128,86, 41,34, 40,65, 36,92, 36,89, 36,57, 36,55, 27,96,

27,84. **RMN de  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  48,00. **HRMS (ESI):** calculado 422,2375 para  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{P}$ , encontrado 423,2453  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



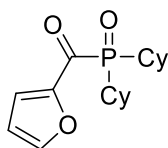
**P10**

O produto **P10** foi obtido pelo Procedimento geral de síntese de óxidos de fosfinas descrito acima. **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  9,26 (dd,  $J = 7,4, 1,3$  Hz, 1H), 8,87 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,90 (dd,  $J = 8,1, 1,4$  Hz, 1H), 7,71 – 7,51 (m, 3H), 2,32 – 2,21 (m, 6H), 2,16 – 2,05 (m, 6H), 2,04 – 1,95 (m, 6H), 1,80 – 1,67 (m, 12H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  212,10, 135,50, 135,13, 134,00, 129,41, 129,16, 129,04, 126,64, 125,15, 125,11, 41,48, 40,97, 37,20, 37,18, 36,65, 36,64, 28,06, 27,97. **RMN de  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  45,24. **HRMS (ESI):** calculado 472,2531 para  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{PO}_2$ , encontrado 473,2612  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



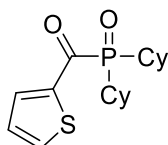
**P11**

O produto **P11** foi obtido pelo Procedimento geral de síntese de óxidos de fosfinas descrito acima. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,46 – 8,30 (m, 1H), 7,69 (dd,  $J = 17,5, 8,3$  Hz, 1H), 6,61 (dd,  $J = 15,7, 8,1$  Hz, 1H), 2,63 – 1,42 (m, 30H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  209,48, 148,03, 127,18, 113,13, 40,95, 40,25, 36,57, 36,41, 27,71. **RMN de  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  44,85. **HRMS (ESI):** calculado 412,5167 para  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{P}$ , encontrado 413,2248  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



**P12**

O produto **P12** foi obtido pelo Procedimento geral de síntese de óxidos de fosfinas descrito acima. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,32 (dd,  $J = 3,7, 0,8$  Hz, 1H), 7,70 (td,  $J = 1,6, 0,7$  Hz, 1H), 6,61 (dd,  $J = 3,7, 1,7$  Hz, 1H), 2,23 – 1,96 (m, 2H), 1,88 – 1,61 (m, 8H), 1,59 – 1,09 (m, 12H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  193,64 (d,  $J = 73,5$  Hz), 154,15 (d,  $J = 55,9$  Hz), 148,75, 127,82, 113,37, 26,45 (d,  $J = 4,4$  Hz), 26,28 (d,  $J = 4,7$  Hz), 25,78 (d,  $J = 1,6$  Hz), 25,49 (d,  $J = 3,3$  Hz), 24,89 (d,  $J = 3,1$  Hz). **RMN de  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  49,66. **HRMS (ESI):** calculado 308,1541 para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{P}$ , encontrado 309,1620  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**P13**

O produto **P13** foi obtido pelo Procedimento geral de síntese de óxidos de fosfinas descrito acima. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,82 (dd,  $J = 3,9, 1,2$  Hz, 1H), 7,81 (ddd,  $J = 4,9, 1,8, 1,1$  Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J = 4,9, 3,9$  Hz, 1H), 2,27 – 1,96 (m, 4H), 1,89 – 1,63 (m, 7H), 1,60 – 1,14 (m, 11H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  199,33, 146,18, 139,49, 137,13, 129,59, 35,09 (d,  $J = 60,2$  Hz), 26,47 (d,  $J = 3,3$  Hz), 26,30 (d,  $J = 3,6$  Hz), 25,78 (d,  $J = 1,6$  Hz), 25,56 (d,  $J = 3,1$  Hz), 24,96 (d,  $J = 3,0$  Hz), 20,75. **RMN de  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  51,79. **HRMS (ESI):** calculado 324,1313 para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{PS}$ , encontrado 325,1393  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 6.4 Reações e avaliações cinéticas

Todos os reagentes e solventes sensíveis ao ar foram manipulados sob atmosfera de argônio em uma *glove box* MBRAUN, vidraria tipo schlenk e uma linha dupla de vácuo e argônio.

### 6.4.1 Procedimento geral – Capítulo II

**ATENÇÃO:** O monóxido de carbono (CO) é extremamente inflamável e tóxico e a exposição a concentrações mais altas pode levar rapidamente ao coma. Todo o procedimento



deve ser realizado apenas por pessoas treinadas. A manipulação deve ser feita exclusivamente em uma capela com o indivíduo munido de um detector de CO. Em caso de detecção de CO, evacuar imediatamente o local e fechar o cilindro.

Os experimentos catalíticos foram realizados utilizando um reator de aço inoxidável 316 com capacidade de 100 mL. Foi preparada uma solução em um schlenk contendo: o substrato (4 – 8 mmol), *p*-xileno (2 – 4 mmol, padrão interno) e 20 mL do solvente desejado. A solução foi transferida para o reator contendo previamente o precursor catalítico  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})]_2$  (5  $\mu\text{mol}$ ) e o ligante fosforado (0,1 – 0,3 mmol). O reator foi pressurizado com gás de síntese ( $\text{CO}/\text{H}_2$ ) e aquecido como o indicado nos experimentos. Finalmente, a solução de reação foi agitada com um agitador magnético durante o tempo relatado. Amostras periódicas foram retiradas ao longo da reação através de um amostrador, sem a necessidade de despressurização do reator. Ao término do processo, a autoclave foi resfriada à temperatura ambiente e despressurizada. Todo o processo foi realizado dentro das normas de segurança padrão estabelecidas.

#### 6.4.2 Procedimento geral – Capítulo III

**ATENÇÃO:** O monóxido de carbono (CO) é extremamente inflamável e tóxico e a exposição a concentrações mais altas pode levar rapidamente ao coma. Todo o procedimento deve ser realizado apenas por pessoas treinadas. A manipulação deve ser feita exclusivamente em uma capela com o indivíduo munido de um detector de CO. Em caso de detecção de CO, evacuar imediatamente o local e fechar o cilindro.

Os experimentos catalíticos foram realizados em um reator de aço inoxidável 316 com capacidade de 100 mL equipado com amostrador para acompanhamento periódico da reação. Em um Schlenk foi adicionado respectivamente para o preparo de uma solução: 18 mL de solvente, agente acilante (2 – 5 equiv.), *p*-xileno (2 mmol) e substrato (4 mmol). A solução foi transferida para o reator contendo previamente o precursor catalítico  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})]_2$  (5  $\mu\text{mol}$ ) e o ligante fosforado (quando utilizado) em razões P/Rh bem definidas. O reator foi pressurizado com 40 atm de gás de síntese ( $\text{CO}/\text{H}_2 = 1:1$ ). A temperatura foi ajustada entre 80-100 °C utilizando-se banho termostatizado com agitação magnética. Ao término do processo, a autoclave foi resfriada à temperatura ambiente e despressurizada. Todo o processo foi realizado dentro das normas de segurança padrão estabelecidas.



### 6.4.3 Procedimento geral – Capítulo IV

**ATENÇÃO:** O monóxido de carbono (CO) é extremamente inflamável e tóxico e a exposição a concentrações mais altas pode levar rapidamente ao coma. Todo o procedimento deve ser realizado apenas por pessoas treinadas. A manipulação deve ser feita exclusivamente em uma capela com o indivíduo munido de um detector de CO. Em caso de detecção de CO, evacuar imediatamente o local e fechar o cilindro.

Em um experimento típico, as reações foram realizadas em frasco de vidro de 10 mL do tipo *vials* contendo uma barra magnética que foi sequencialmente carregado com  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (1 mol%), promotor (4 mol%) e solvente (4 mL) em uma *glove-box*. Os frascos foram fechados com tampa fenólica equipados com septo de borracha vermelha (PTFE). Em seguida os frascos fechados foram retirados da *glove-box*. Sob atmosfera inerte, os substratos (2 mmol) desejados foram adicionados e os frascos perfurados com uma agulha (para que exista troca de gases) e colocados em uma placa de metal dentro de um reator Parr da série 4560 (300 mL). O reator foi fechado e purgado três vezes com gás de síntese. Após a última liberação, o reator foi pressurizado com 40 bar ( $\text{CO}/\text{H}_2 = 1:3$ ) e aquecido a 60 °C por 24 h em um bloco de alumínio. Após o tempo de reação mencionado acima, o reator foi colocado em um banho de gelo para resfriar e interromper a reação. Finalmente, a pressão foi liberada, o reator foi purgado com  $\text{N}_2$  e aberto. Isooctano (100  $\mu\text{L}$ ) foi adicionado em cada frasco sendo empregado como padrão interno e os produtos foram analisados CG.

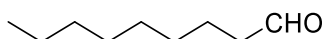
#### 6.4.3.1 Procedimento geral para experimentos cinéticos – Capítulo IV

**ATENÇÃO:** O monóxido de carbono (CO) é extremamente inflamável e tóxico e a exposição a concentrações mais altas pode levar rapidamente ao coma. Todo o procedimento deve ser realizado apenas por pessoas treinadas. A manipulação deve ser feita exclusivamente em uma capela com o indivíduo munido de um detector de CO. Em caso de detecção de CO, evacuar imediatamente o local e fechar o cilindro.

Em um experimento típico, uma solução foi preparada em um Schlenk sob atmosfera inerte (*glove-box*) contendo  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (1 mol%), fosfina ou óxido da fosfina correspondente (se houver, 4 mol%), substrato (10 mmol), e isooctano (500  $\mu\text{L}$ , padrão interno) no solvente desejado (20 mL). Em seguida, a solução foi transferida para um reator Parr da série 4560 (300

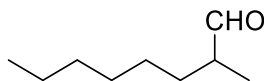
mL). sob atmosfera inerte. O reator foi pressurizado com 40 bar (CO/H<sub>2</sub> - 1:3) e aquecido com a temperatura desejada em um bloco de alumínio por 24 h. A reação foi periodicamente analisada por CG por coletas periódicas de amostras usando um tubo de imersão com válvula sem necessidade de despressurização do reator. No final da reação, o reator foi colocado em um banho de gelo para resfriar e interromper a reação. Finalmente, a pressão foi liberada, o reator foi purgado com N<sub>2</sub> e aberto. A conversão e a seletividade foram calculadas usando isooctano como padrão interno. Os *turnover frequencies* iniciais (TOFs) foram calculadas em conversões baixas, geralmente menores que 40%.

## 6.5 Caracterização e identificação de intermediários e produtos



2

O composto **2** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e Procedimento geral – Capítulo IV descritos acima. **Nonanal (2)**: (aldeído linear, maior tempo de retenção no CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 141 (1) [M-H]<sup>+</sup>, 124 (1), 114 (5), 99 (6), 98 (29), 96 (20), 95 (21), 85 (3), 83 (10), 82 (23), 81 (26), 71 (18), 70 (48), 69 (39), 68 (32), 67 (28), 57 (100), 56 (60), 55 (47), 54 (12), 45 (15), 44 (53). **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 9,78 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,43 (td, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 2H), 1,71 – 1,58 (m, 2H), 1,35 – 1,24 (m, 10H), 0,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 203,11, 44,06, 31,93, 29,45, 29,31, 29,23, 22,77, 22,23, 14,21. O composto isolado foi identificado por coinjeção no CG usando amostra comercial autêntica.<sup>156</sup>

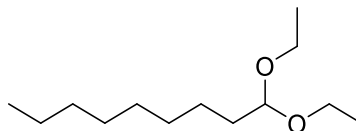


3

O produto **3** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e Procedimento geral – Capítulo IV descritos acima. **2-metiloctanal (3)**: (aldeído ramificado, menor tempo de retenção

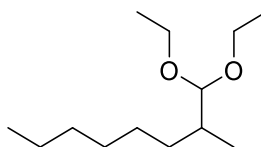
<sup>156</sup> (a) T. Orbegozo, J. G. de Vries, W. Kroutil, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 3445. (b) K. Layek, H. Maheswaran, R. Arundhathi, M. L. Kantam, S. K. Bhargava, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 606.

na CG): **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 100 (3), 95 (2), 92 (1), 91 (2), 85 (2), 84 (3), 71 (20), 69 (4), 68 (2), 67 (4), 59 (4), 58 (100), 57 (32), 56 (4), 55 (10).



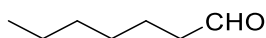
4

O produto **4** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e descrito acima. **1,1-dietoxinonano (4):** (aldeído linear, maior tempo de retenção no CG): **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 215 (0,2) [M-H]<sup>+</sup>, 187 (0,1) [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 171 (17) [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 125 (1), 104 (5), 103 (100) [M-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 85 (12), 83 (16), 75 (44), 72 (4), 69 (35), 67 (3), 57 (21), 55 (10), 48 (33), 44 (3).



5

O produto **5** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e descrito acima. **1,1-dietoxi-2-metiloctano (5):** (aldeído ramificado, menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 171 (10) [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 143 (1), 125 (2), 104 (6), 103 (100) [M-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 99 (10), 86 (3), 83 (8), 75 (49), 71 (15), 69 (20), 57 (10), 55 (7), 47 (33).

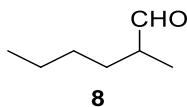


7

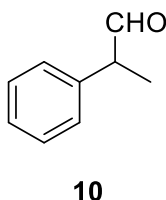
O produto **7** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e Procedimento geral – Capítulo IV descritos acima. **Heptanal (7):** (aldeído linear, maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 114 (0,4) [M]<sup>+</sup>, 86 (18), 81 (30), 68 (19), 69 (6), 71 (32), 70 (100), 68 (19), 57 (56), 55 (64), 45 (20), 44 (95). **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9,69 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,35 (td, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 2H), 1,66 – 1,44 (m, 2H), 1,38 – 1,12 (m, 6H), 0,93 – 0,73 (m, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 203,06, 44,03, 31,65, 28,95, 22,57, 22,16,



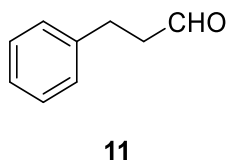
14,10. O composto isolado foi identificado por coinjeção no CG usando amostra comercial autêntica.<sup>157</sup>



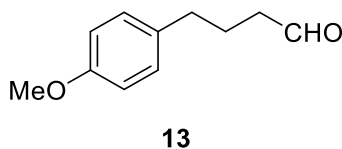
O produto **8** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e Procedimento geral – Capítulo IV descritos acima. **2-metilexanal (8)**: (aldeído ramificado, menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 114 (0,3) [M]<sup>+</sup>, 85 (5) [M-CHO]<sup>+</sup>, 72 (5), 58 (100), 57 (29), 55 (8).



O produto **10** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e Procedimento geral – Capítulo IV descritos acima. **2-fenilpropanal (10)**: (aldeído ramificado, menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 134 (9) [M]<sup>+</sup>, 106 (12), 105 (100) [M-CHO]<sup>+</sup>, 103 (14), 91 (8), 79 (24), 77 (19), 63 (3), 51 (9).

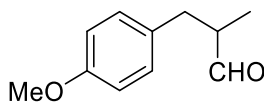


O produto **11** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e Procedimento geral – Capítulo IV descritos acima. **3-fenilpropanal (11)**: (aldeído linear, maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 134 (49) [M]<sup>+</sup>, 133 (10), 115 (8), 116 (6), 117 (2), 105 (31) [M-CHO]<sup>+</sup>, 103 (15), 92 (89), 91 (100), 79 (24), 78 (44), 77 (31), 65 (21), 51 (18).

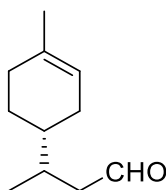


<sup>157</sup> P. Gogoia D. Konwar, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 3473.

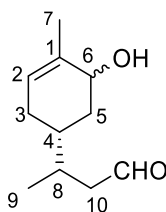
O produto **13** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e descrito acima. **4-(4-metoxifenil)butanal (13)**: (aldeído linear, maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 178 (12) [M]<sup>+</sup>, 135 (11) [M-CH<sub>2</sub>CHO]<sup>+</sup>, 134 (100), 122 (8), 121 (81), 119 (9), 91 (12), 78 (8), 77 (12), 65 (4), 51 (3).

**14**

O produto **14** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e descrito acima. **3-(4-metoxifenil)-2-metilpropanal (14)**: (aldeído ramificado, menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 178 (13) [M]<sup>+</sup>, 149, 134, 122 (9), 121 (100) [M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 91 (8), 78 (6), 77 (9), 65 (3), 51 (2).

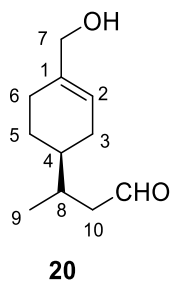
**16**

O produto **16** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e descrito acima. **(R)-3-((R)-4-metilcicloex-3-en-1-il)butanal (5b)**: **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 166 (5) [M]<sup>+</sup>, 148 (29), 133 (33), 123 (7), 122 (12), 121 (24), 107 (30), 106 (38), 105 (17), 95 (58), 94 (20), 93 (100), 92 (47), 91 (31), 81 (23), 79 (35), 77 (19), 71 (17), 69 (14), 68 (40), 67 (73), 55 (26), 53 (15).

**18**

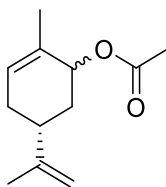
O produto **18** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e Procedimento geral – Capítulo III descritos acima. **(3R)-3-((1R)-5-hidroxi-4-metilcicloex-3-en-1-il)butanal (18)**: (composto inédito; isolado como mistura de quatro estereoisômeros), o primeiro par de isômeros (não separáveis na CG; menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z

182 (0,2)  $[M]^+$ , 167 (0,8)  $[M-CH_3]^+$ , 165 (0,4)  $[M-OH]^+$ , 153 (0,2)  $[M-CHO]^+$ , 137 (11), 121 (12), 120 (11), 111 (11), 110 (11), 109 (100), 108 (25), 107 (10), 95 (15), 93 (25), 91 (21), 84 (16), 81 (17), 79 (18), 77 (15), 69 (22), 55 (26); o segundo par de isômeros (não separáveis na CG; maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**:  $m/z$  167 (2)  $[M-CH_3]^+$ , 165 (0,5)  $[M-OH]^+$ , 153 (0,4)  $[M-CHO]^+$ , 138 (14), 137 (23), 131 (30), 123 (10), 122 (8), 121 (18), 120 (57), 119 (41), 111 (22), 109 (100), 108 (16), 107 (16), 105 (38), 97 (12), 95 (29), 94 (20), 93 (75), 91 (45), 84 (31), 83 (26), 81 (28), 72 (16), 69 (49), 67 (26), 57 (17), 55 (54), 53 (15). **RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  0,87, 0,88 e 0,89 (d,  $^2J \approx 7,0$  Hz, 3H;  $C^9H_3$ ), 1,10 – 1,40 (m, 1H;  $C^5HH$ ), 1,40 – 1,60 (m, 2H;  $C^3HH$ ,  $C^4H$ ), 1,68 e 1,70 (s, 3H;  $C^7H_3$ ), 1,90 – 2,05 (m, 3H;  $C^3HH$ ,  $C^5HH$ ,  $C^8H$ ), 2,10 – 2,25 (m, 1H;  $C^{10}HH$ ), 2,30 – 2,50 (m, 1H;  $C^{10}HH$ ), 3,92 e 4,0, (br. s, 1H;  $C^6H$ ), 5,37 e 5,47 (br. s, 1H;  $C^2H$ ), 9,68 ppm (br. d,  $^3J \approx 2,0$  Hz, 1H;  $CHO$ ). **RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  16,64, 16,81, 17,02 e 17,24 ( $C^9$ ); 18,98 e 21,02 ( $C^7$ ); 28,33, 28,37, 29,51 e 29,59 ( $C^3$ ); 32,01, 32,12, 32,22 e 32,25 ( $C^8$ ); 32,71, 32,87, 38,21 e 38,42 ( $C^4$ ); 34,80, 35,87, 36,28 e 37,32 ( $C^5$ ); 48,32, 48,47, 48,49 e 48,82 ( $C^{10}$ ); 68,42, 68,47, 70,92 e 70,96 ( $C^6$ ); 123,56, 123,60 e 125,17 ( $C^2$ ); 134,78, 134,81 e 136,93 ( $C^1$ ); 203,08, 203,11, 203,25 e 203,30 ppm ( $CHO$ ).



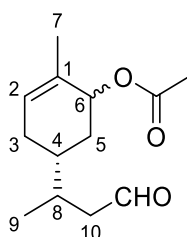
O produto **20** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e Procedimento geral – Capítulo III descritos acima. **(R)-3-((R)-4-(hidroximetil)cicloex-3-en-1-il)butanal (20)**: (isolado como uma mistura de dois estereoisômeros não separáveis na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**:  $m/z$  (%) 164 (1)  $[M-H_2O]^+$ , 121 (13), 120 (100), 109 (10), 107 (21), 105 (17), 95 (6), 94 (8), 93 (31), 92 (11), 91 (29), 83 (6), 81 (15), 79 (38), 77 (16), 71 (8), 69 (9), 67 (17), 57 (7), 55 (21), 53 (6). **RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  0,95 e 0,96 (d,  $^3J = 6,0$  Hz, 3H;  $C^9H_3$ ), 1,15 – 1,35 (m, 1H;  $C^5HH$ ), 1,40 – 1,55 (m, 1H;  $C^4H$ ), 1,70 – 1,90 (m, 2H;  $C^3HH$ ,  $C^5HH$ ), 1,95 – 2,15 (m, 4H;  $C^3HH$ ,  $C^6H_2$ ,  $C^8H$ ), 2,20 – 2,35 (m, 1H;  $C^{10}HH$ ), 2,45 – 2,55 (m, 1H;  $C^{10}HH$ ), 3,95 (br. s, 2H;  $C^7H_2$ ), 5,64 (br. s, 1H;  $C^2H$ ), 9,75 ppm (br. s, 1H;  $CHO$ ). **RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  16,59 e 16,96 ( $C^9$ ); 25,29 e 26,04 ( $C^5$ ); 26,15 e 26,32 ( $C^6$ ); 27,61 e 28,70 ( $C^3$ );

32,08 e 32,19 (C<sup>8</sup>); 38,57 e 38,67 (C<sup>4</sup>); 48,24 e 48,45 (C<sup>10</sup>); 68,58 (C<sup>7</sup>), 121,61 (C<sup>2</sup>); 137,48 e 137,52 (C<sup>1</sup>); 203,13 e 203,18 ppm (CHO).



21

O produto **21** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **(5R)-2-metil-5-(prop-1-en-2-il)cicloex-2-en-1-il acetate (21)**: (isolado como uma mistura de dois estereoisômeros), o primeiro isômero (menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z 194 (1), 152 (67), 134 (32), 119 (100), 109 (99), 108 (19), 107 (18), 105 (35), 93 (38), 92 (38), 91 (84), 84 (82), 79 (30), 77 (31), 55 (22); o segundo isômero (maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z 152 (46), 134 (42), 119 (90), 109 (79), 108 (17), 105 (35), 93 (32), 92 (36), 91 (79), 84 (100), 79 (29), 77 (28), 55 (22).

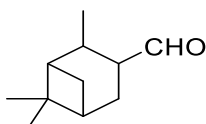


22

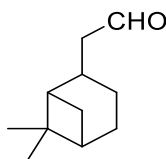
O produto **22** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **(5R)-2-metil-5-((R)-4-oxobutan-2-il)cicloex-2-en-1-il acetato (22)**: (composto inédito; isolado como uma mistura de quatro estereoisômeros) primeiro par de isômeros (não separáveis na CG; menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z 182 (40), 164 (28), 149 (8), 138 (7), 131 (25), 121 (24), 120 (41), 119 (36), 110 (11), 109 (100), 108 (46), 105 (57), 95 (11), 94 (17), 93 (71), 92 (17), 91 (48), 84 (13), 81 (12), 79 (30) 77 (30), 72 (8); segundo par de isômeros (não separáveis na CG; maior tempo de retenção em relação na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z 182 (29), 164 (12), 131 (29), 121 (20), 120 (49), 119 (42), 110 (11), 109 (100), 108 (45), 105 (57), 95 (11), 94 (18), 93 (73), 92 (17), 91 (49), 84 (14), 81 (12), 79 (33), 77 (30), 72 (11), 69 (11), 67 (9), 57 (11), 55 (18). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 0,83, 0,85 e 0,86 (d, <sup>2</sup>J ≈ 7,0 Hz, 3H; C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>), 1,10 – 1,40 (m, 1H; C<sup>5</sup>HH), 1,50 – 2,00 (m, 5H; C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>HH, C<sup>8</sup>H), 1,53 e 1,58 (s, 3H; C<sup>7</sup>H<sub>3</sub>), 1,97 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2,10 – 2,25 (m, 1H; C<sup>10</sup>HH), 2,35 – 2,45 (m, 1H;



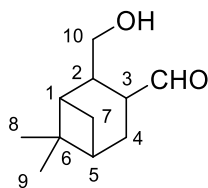
$C^{10}HH$ ), 5,12 e 5,29 (br. s, 1H;  $C^6H$ ), 5,48 e 5,61 (br. s, 1H;  $C^2H$ ), 9,66 ppm (br. s, 1H; CHO).  
**RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  16,02, 16,40 e 16,53 ( $C^9$ ); 18,33 e 20,18 ( $C^7$ ); 20,62, 20,78 e 20,79 ( $OCOCH_3$ ); 27,39, 27,52, 28,64 e 28,76 ( $C^3$ ); 31,03, 31,15, 31,28 e 31,44 ( $C^8$ ); 31,22, 31,64, 32,29 e 32,63 ( $C^5$ ); 32,82, 32,99, 37,17 e 37,42 ( $C^4$ ); 47,66, 47,76, 47,84 e 48,08 ( $C^{10}$ ); 70,06, 70,11, 72,56 e 72,60 ( $C^6$ ); 125,13, 125,17 e 127,28 ( $C^2$ ); 130,77, 130,80 e 132,79 ( $C^1$ ); 170,23 e 170,25 ( $OCOCH_3$ ); 201,71, 201,75, 201,80 e 201,84 ppm (CHO).

**24**

O produto **24** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e descrito acima. **2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptano-3-carbaldeído (24):** (maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 166 (0,3)  $[M]^+$ , 151 (5), 137 (16), 123 (16), 111 (84), 93 (96), 83 (94), 67 (64), 55 (100), 41 (78).

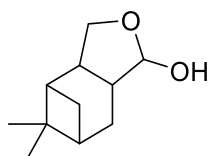
**26**

O produto **26** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e descrito acima. **2-(6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)acetaldeído (26):** isômero majoritário de **26** (*trans*, menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 166 (1,1)  $[M]^+$ , 151 (17)  $[M-CH_3]^+$ , 133 (22), 123 (44), 122 (75), 111 (19), 110 (15), 109 (23), 107 (57), 105 (26), 95 (30), 93 (36), 91 (25), 83 (36), 82 (46), 81 (61), 80 (24), 79 (100), 78 (23), 77 (19), 69 (62), 68 (19), 67 (67), 66 (17), 56 (19), 55 (89); isômero minoritário de **26** (*cis*, maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 166 (0,5)  $[M]^+$ , 151 (11)  $[M-CH_3]^+$ , 133 (16), 123 (34), 122 (57), 109 (18), 107 (49), 105 (22), 95 (28), 93 (30), 91 (24), 83 (29), 82 (45), 81 (56), 80 (23), 79 (100), 78 (21), 77 (20), 69 (64), 68 (20), 67 (68), 66 (17), 56 (17), 55 (90).



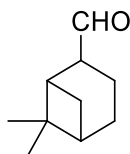
28

O produto **28** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e Procedimento geral – Capítulo III descritos acima. **2-(hidroximetil)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptane-3-carbaldeído (28)**: isômero majoritário de **3b** (*trans*, menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**:  $m/z$  (%) 164 (18)  $[M-H_2O]^+$ , 149 (24), 135 (21), 133 (18), 121 (35), 119 (37), 112 (29), 111 (75), 109 (24), 108 (24), 107 (41), 105 (34), 97 (22), 95 (61), 94 (20), 93 (85), 91 (84), 83 (27), 82 (20), 81 (56), 80 (22), 79 (100), 77 (53), 69 (68), 68 (41), 67 (63), 65 (18), 57 (16), 55 (48); **RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  0,73 (d,  $^2J = 10,1$  Hz, 1H;  $C^7HH$ ), 0,98 (s, 3H;  $C^9H_3$ ), 1,22 (s, 3H;  $C^8H_3$ ), 2,00 – 2,10 (m, 2H;  $C^1H$ ,  $C^5H$ ), 2,17 (dd,  $^3J = 2,5$  Hz,  $^3J = 8,1$  Hz, 2H;  $C^4H_2$ ), 2,30 – 2,40 (m, 1H;  $C^7HH$ ), 2,49 (q,  $^3J = 6,8$  Hz, 1H;  $C^2H$ ), 2,70 (q,  $^3J = 7,5$  Hz, 1H;  $C^3H$ ), 3,65 (dd,  $^4J = 3,1$  Hz,  $^3J = 6,9$  Hz, 2H;  $C^{10}H_2$ ), 9,68 ppm (d,  $^3J = 1,0$  Hz, 1H;  $CHO$ ). **RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  23,13 ( $C^9$ ), 26,28 ( $C^4$ ), 27,48 ( $C^8$ ), 32,35 ( $C^7$ ), 38,95 ( $C^6$ ), 40,62 ( $C^5$ ), 42,25 ( $C^1$ ), 44,23 ( $C^2$ ), 44,71 ( $C^3$ ), 66,59 ( $C^{10}$ ), 204,49 ppm ( $CHO$ ); isômero minoritário de **3b** (*cis*, maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**:  $m/z$  (%) 167 (7)  $[M-CH_3]^+$ , 164 (3)  $[M-H_2O]^+$ , 149 (17), 135 (28), 133 (15), 123 (24), 121 (37), 109 (20), 108 (15), 107 (60), 105 (27), 95 (45), 94 (18), 93 (100), 92 (20), 91 (75), 83 (43), 82 (51), 81 (59), 80 (20), 79 (96), 77 (49), 70 (27), 69 (96), 67 (70), 65 (16), 57 (21), 55 (65).

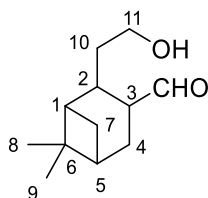


29

O produto **29** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e descrito acima. **5,5-dimetiloctaidro-4,6-metanoisobenzofuran-1-ol (29)**: **CG-EM (IE, 70 eV)**:  $m/z$  (%) 182 (0,2)  $[M]^+$ , 164 (43)  $[M-H_2O]^+$ , 149 (38), 125 (41), 121 (44), 119 (19), 111 (41), 109 (19), 108 (23), 107 (33), 105 (20), 97 (18), 96 (15), 95 (78), 94 (20), 93 (92), 91 (67), 83(25), 82 (36), 81 (56), 80 (30), 79 (100), 77 (41), 69 (53), 68 (19), 67 (58), 55 (36).

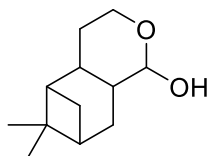
**30**

O produto **30** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e descrito acima. **6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptano-2-carbaldeído (30)**: isômero majoritário de **30** (maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 152 (0,5) [M]<sup>+</sup>, 137 (17) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 123 (45), 109 (29), 83 (49), 82 (86), 81 (68), 79 (43), 70 (33), 69 (82), 68 (19), 67 (100), 55 (37); isômero minoritário de **9d** (menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 152 (0,5) [M]<sup>+</sup>, 137 (17) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 123 (45), 109 (29), 83 (49), 82 (68), 81 (68), 79 (43), 70 (33), 69 (82), 68 (19), 67 (100), 55 (37).

**32**

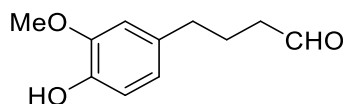
O produto foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e Procedimento geral – Capítulo III descritos acima. **2-(2-hidroxiethyl)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptane-3-carbaldeído (32)**: isômero majoritário de **32** (*trans*, menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 181 (2) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 178 (3) [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 163 (24) [M-CH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 151 (29), 147 (20), 135 (30), 121 (24), 112 (21), 111 (100), 109 (27), 107 (47), 105 (43), 95 (77), 94 (22), 93 (57), 91 (46), 83 (36), 81 (49), 79 (86), 77 (29), 69 (88), 67 (64), 55 (71); **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 0,70 (d, <sup>2</sup>J = 10,1 Hz, 1H; C<sup>7</sup>HH), 1,01 (s, 3H; C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>), 1,22 (s, 3H; C<sup>8</sup>H<sub>3</sub>), 1,65 – 1,80 (m, 2H; C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 1,95 – 2,15 (m, 2H; C<sup>1</sup>H, C<sup>5</sup>H), 2,15 – 2,25 (m, 2H; C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 2,30 – 2,40 (m, 1H; C<sup>7</sup>HH), 2,40 – 2,50 (m, 1H; C<sup>2</sup>H), 2,55 – 2,65 (m, 1H; C<sup>3</sup>H), 3,60 (t, <sup>3</sup>J = 6,4 Hz, 2H; C<sup>11</sup>H<sub>2</sub>), 9,64 ppm (br. s, 1H; CHO). **RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 22,97 (C<sup>9</sup>), 26,87 (C<sup>4</sup>), 27,60 (C<sup>8</sup>), 32,49 (C<sup>7</sup>), 37,18 (C<sup>2</sup>), 39,02 (C<sup>6</sup>), 39,39 (C<sup>10</sup>), 40,45 (C<sup>5</sup>), 45,38 (C<sup>1</sup>), 47,17 (C<sup>3</sup>), 60,54 (C<sup>11</sup>), 204,46 ppm (CHO); isômero minoritário de **32** (*cis*, maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 181 (9) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 178 (0,4) [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 163 (6) [M-CH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 123 (31), 121 (30), 111 (43), 109 (44), 108 (19), 107 (48), 105 (29), 98 (23), 95 (53), 93 (74), 91 (41), 83 (46), 82 (28), 81 (62), 79 (67), 77 (28), 69 (100), 67 (71), 57 (20), 55 (87), **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 0,85 (d, <sup>2</sup>J = 10,2 Hz, 1H; C<sup>7</sup>HH), 1,07 (s, 3H; C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>), 1,29 (s, 3H; C<sup>8</sup>H<sub>3</sub>), 1,65 – 1,80 (m, 2H; C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 1,95 – 2,15 (m, 4H; C<sup>1</sup>H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>2</sup>H), 2,15 – 2,25

(m, 1H;  $C^7HH$ ), 2,30 – 2,40 (m, 1H;  $C^5H$ ), 2,85 – 2,95 (m, 1H;  $C^3H$ ), 3,62 (t,  $^3J = 6,4$  Hz, 2H;  $C^{11}H_2$ ), 9,64 ppm (br. s, 1H;  $CHO$ ). **RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  20,77 ( $C^4$ ), 23,20 ( $C^9$ ), 27,63 ( $C^8$ ), 29,24 ( $C^7$ ), 36,02 ( $C^2$ ), 39,48 ( $C^6$ ), 40,31 ( $C^{10}$ ), 41,19 ( $C^5$ ), 45,79 ( $C^1$ ), 49,93 ( $C^3$ ), 61,22 ( $C^{11}$ ), 204,37 ppm ( $CHO$ ).

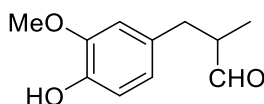


33

O produto **33** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo II e descrito acima. **6,6-dimetiloctaidro-1H-5,7-metanoisocromen-1-ol (33)**: isômero majoritário de **33** (menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 181 (2)  $[M-CH_3]^+$ , 178 (2)  $[M-H_2O]^+$ , 165 (25), 147 (20), 123 (61), 122 (53), 121 (29), 109 (21), 107 (42), 105 (17), 95 (43), 93 (34), 91 (20), 83 (22), 82 (35), 81 (99), 79 (72), 78 (20), 77 (16), 69 (100), 67 (97), 55 (51); isômero minoritário de **33** (maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 165 (20), 147 (14), 123 (52), 122 (43), 121 (23), 109 (20), 107 (36), 105 (15), 95 (41), 93 (31), 91 (21), 83 (20), 82 (33), 81 (92), 79 (63), 78 (15), 77 (16), 69 (100), 67 (86), 55 (50).

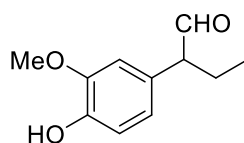
35 ( $\gamma$ )

O produto **35 ( $\gamma$ )** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)butanal (35 ( $\gamma$ ))**: **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 194 (25)  $[M]^+$ , 151 (10)  $[M-C_2H_3O]^+$ , 150 (98), 138 (11), 137 (100), 135 (21), 122 (22), 107 (7), 103 (3), 94 (11), 91 (7), 77 (11), 65 (6), 51 (5).

35 ( $\beta$ )

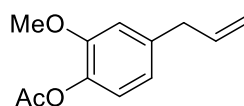
O produto **35 ( $\beta$ )** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-metilpropanal (35 ( $\beta$ ))**: **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 194 (18)  $[M]^+$ , 179 (0,2)  $[M-CH_3]^+$ , 138 (9), 137 (100), 124 (10), 122 (15), 109 (4), 107 (3), 105 (4), 94 (6), 91 (4), 81 (3), 77 (7), 65 (3), 55 (3), 51 (3).





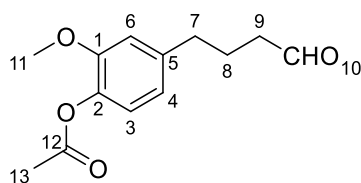
**35 (α)**

O produto **35 (α)** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)butanal [35 (α)]: CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 194 (17) [M]<sup>+</sup>, 165 (100) [M-CHO]<sup>+</sup>, 150 (7), 138 (6), 137 (64), 135 (8), 133 (40), 122 (8), 109 (5), 105 (46), 103 (9), 94 (6), 91 (10), 79 (13), 77 (18), 65 (7), 55 (7), 51 (7).



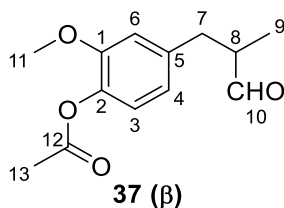
**36**

O produto **36** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **4-aliil-2-metoxifenil acetato (36): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 206 (4) [M]<sup>+</sup>, 165 (11) [M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 164 (100), 163 (4), 150 (3), 149 (28), 147 (4), 137 (8), 133 (13), 132 (11), 131 (17), 122 (3), 121 (9), 105 (4), 104 (10), 103 (10), 91 (10), 79 (3), 78 (3), 77 (8), 65 (4), 55 (6), 51 (3).

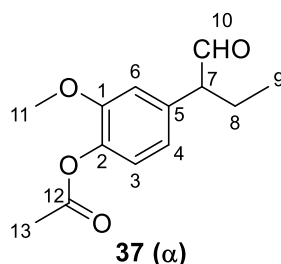


**37 (γ)**

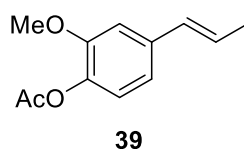
O produto **37 (γ)** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **2-metoxi-4-(4-oxobutil)fenil acetato [37 (γ)]: CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 236 (1), 195 (4), 194 (33), 166 (2), 151 (10), 150 (100), 138 (7), 137 (60), 135 (12), 122 (7), 107 (4), 94 (5), 91 (6), 79 (4), 77 (8), 65 (5), 55 (2), 51 (3). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,89 (tt, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 2H; C<sup>8</sup>H<sub>2</sub>), 2,23 (s, 3H; C<sup>13</sup>H<sub>3</sub>), 2,41 (t, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>3</sup>J = 2,0 Hz, 2H; C<sup>9</sup>H<sub>2</sub>), 2,57 (t, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 2H; C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3 H; C<sup>11</sup>H<sub>3</sub>), 6,67 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 1H; C<sup>4</sup>H), 6,70 (s, 1H; C<sup>6</sup>H), 6,87 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 1H; C<sup>3</sup>H), 9,71 ppm (t, <sup>3</sup>J = 2,0 Hz, 1H; C<sup>10</sup>HO). **RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 20,9 (C<sup>13</sup>), 23,7 (C<sup>8</sup>), 35,1 (C<sup>7</sup>), 43,3 (C<sup>9</sup>), 56,1 (C<sup>11</sup>), 112,8 (C<sup>6</sup>), 120,7 e 122,8 (C<sup>3</sup> e C<sup>4</sup>), 138,2 e 140,4 (C<sup>2</sup> e C<sup>5</sup>), 151,1 (C<sup>1</sup>), 169,4 (C<sup>12</sup>), 202,3 ppm (C<sup>10</sup>).



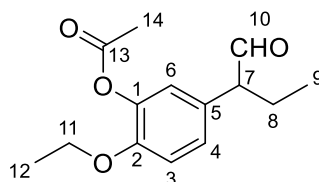
O produto **37 (β)** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **2-metoxi-4-(2-metil-3-oxopropil)fenil acetato [37 (β)]:** CG-EM (IE, 70 eV):  $m/z$  (%) 236 (1)  $[M]^+$ , 195 (4), 194 (32), 166 (5), 138 (9), 137 (100), 124 (12), 122 (6), 107 (3), 105 (4), 91 (4), 77 (6), 65 (3), 55 (2), 51 (2). **RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  1,03 (d,  $^3J = 8,0$  Hz, 3H;  $C^9H_3$ ), 2,22 (s, 3H;  $C^{13}H_3$ ), 2,49 (dd,  $^2J = 12,0$  Hz,  $^3J = 8,0$  Hz, 1H;  $C^7HH$ ), 2,50 – 2,60 (m, 1H;  $C^8H$ ), 3,00 (dd,  $^2J = 12,0$  Hz,  $^3J = 8,0$  Hz, 1H;  $C^7HH$ ), 3,73 (s, 3H;  $C^{11}H_3$ ), 6,66 (d,  $^3J = 8,0$  Hz, 1H;  $C^4H$ ), 6,69 (s, 1H;  $C^6H$ ), 6,86 (d,  $^3J = 8,0$  Hz, 1H;  $C^3H$ ), 9,63 ppm (br. s, 1H;  $C^{10}HO$ ). **RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  13,5 ( $C^9$ ), 20,8 ( $C^1$ ), 36,6 ( $C^7$ ), 48,1 ( $C^8$ ), 56,0 ( $C^{11}$ ), 113,3 ( $C^6$ ), 121,25 e 122,7 ( $C^3$  e  $C^4$ ), 138,1 e 138,4 ( $C^2$  e  $C^5$ ), 151,1 ( $C^1$ ), 169,2 ( $C^{12}$ ), 204,3 ppm ( $C^{10}$ ).



O produto **37 (α)** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **2-metoxi-4-(1-oxobutan-2-il)fenil acetato [37 (α)]:** CG-EM (IE, 70 eV):  $m/z$  (%) 236 (1)  $[M]^+$ , 197 (27), 166 (11), 165 (100)  $[M-C_4H_7O]^+$ , 137 (29), 133 (22), 105 (21), 91 (6), 79 (6), 77 (8), 65 (4), 55 (3), 51 (3). **RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  0,83 (t,  $^3J = 7,5$  Hz, 3H;  $C^9H_3$ ), 1,60 – 1,70 (m, 1H;  $C^8HH$ ), 1,95 – 2,05 (m, 1H;  $C^8HH$ ), 2,22 (s, 3H;  $C^{13}H_3$ ), 3,31 (td,  $^3J = 4,0$  Hz,  $^3J = 8,0$  Hz, 1H;  $C^7H$ ), 3,73 (s, 3H;  $C^{11}H_3$ ), 6,68 (s, 1H;  $C^6H$ ), 6,70 (d,  $^3J = 8,0$  Hz, 1H;  $C^4H$ ), 6,94 (d,  $^3J = 8,0$  Hz, 1H;  $C^3H$ ), 9,56 ppm (br. s, 1H;  $C^{10}HO$ ). **RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  11,8 ( $C^9$ ), 20,7 ( $C^{13}$ ), 23,0 ( $C^8$ ), 55,9 ( $C^{11}$ ), 60,6 ( $C^7$ ), 112,7 ( $C^6$ ), 121,00 e 123,2 ( $C^3$  e  $C^4$ ), 135,2 e 139,2 ( $C^2$  e  $C^5$ ), 151,5 ( $C^1$ ), 169,0 ( $C^{12}$ ), 200,7 ppm ( $C^{10}$ ).

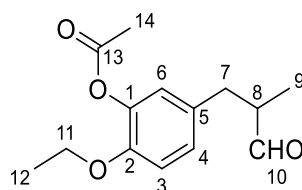


O produto **39** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **(E)-2-metoxi-4-(prop-1-en-1-il)fenil acetato (39): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 206 (5) [M]<sup>+</sup>, 165 (11), 164 (100), 149 (25), 133 (11), 132 (7), 131 (15), 121 (9), 104 (8), 103 (9), 91 (10), 77 (8), 65 (3), 55 (7).



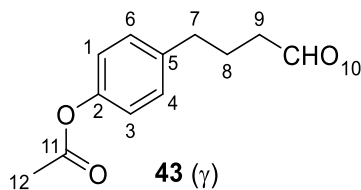
**41 (α)**

O produto **41 (α)** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **2-etoxi-5-(1-oxobutan-2-il)fenil acetato [41 (α)]: CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 250 (1) [M]<sup>+</sup>, 249 (4) [M-H]<sup>+</sup>, 221 (10), 208 (30), 180 (13), 179 (100), 151 (32), 133 (13), 123 (31), 105 (9), 91 (2), 77 (6), 65 (2), 55 (2). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,80 (t, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, 3H; C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>), 1,28 (t, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz, 3H; C<sup>12</sup>H<sub>3</sub>), 1,60 – 1,70 (m, 1H; C<sup>8</sup>HH), 1,90 – 2,00 (m, 1H; C<sup>8</sup>HH), 2,20 (s, 3H; C<sup>14</sup>H<sub>3</sub>), 3,25 (td, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 1H; C<sup>7</sup>H), 3,95 (q, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz, 2H; C<sup>11</sup>H<sub>2</sub>), 6,79 (s, 1H; C<sup>6</sup>H), 6,86 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 1H; C<sup>4</sup>H ou C<sup>3</sup>H), 6,88 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 1H; C<sup>4</sup>H ou C<sup>3</sup>H), 9,53 ppm (br. s, 1H; C<sup>10</sup>HO). **RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 11,7 (C<sup>9</sup>), 14,7 (C<sup>12</sup>), 20,6 (C<sup>14</sup>), 22,9 (C<sup>8</sup>), 59,7 (C<sup>7</sup>), 64,4 (C<sup>11</sup>), 113,9 (C<sup>3</sup>), 123,0 e 121,1 (C<sup>6</sup> e C<sup>4</sup>), 128,5 (C<sup>5</sup>), 140,4 (C<sup>1</sup>), 149,9 (C<sup>2</sup>), 168,9 (C<sup>13</sup>), 200,7 ppm (C<sup>10</sup>).

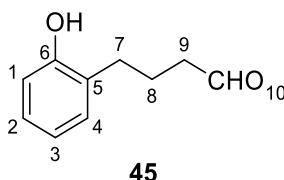


**41 (β)**

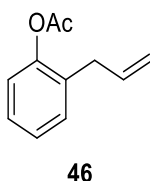
O produto **41 (β)** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **2-etoxi-5-(2-metil-3-oxopropil)fenil acetato [41 (β)]: CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 250 (5) [M]<sup>+</sup>, 209 (7), 208 (52), 194 (3), 180 (33), 179 (5), 165 (9), 152 (16), 151 (84), 142 (22), 138 (16), 133 (4), 123 (100), 110 (11), 105 (8), 100 (21), 91 (5), 77 (12), 67 (3), 65 (5), 58 (4), 51 (4).



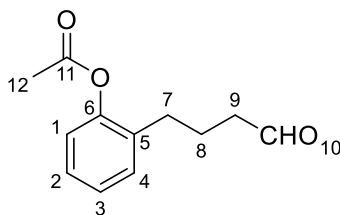
O produto **43 (γ)** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **4-(4-oxobutil)fenil acetato [43 (γ)]: CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 206 (1) [M]<sup>+</sup>, 164 (17), 121 (9), 120 (100), 107 (37), 91 (5), 77 (9), 65 (3), 51 (2). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,94 (tt, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 2H; C<sup>8</sup>H<sub>2</sub>), 2,27 (s, 3H; C<sup>13</sup>H<sub>3</sub>), 2,40 – 2,50 (m, 2H; C<sup>9</sup>H<sub>2</sub>), 2,64 (t, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, 2H; C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 6,99 (d, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, 2H; C<sup>4</sup>H e C<sup>6</sup>H), 7,17 (d, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, 2H; C<sup>1</sup>H e C<sup>3</sup>H), 9,71 ppm (t, <sup>3</sup>J = 1,5 Hz, 1H; C<sup>10</sup>HO). **RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 21,3 (C<sup>12</sup>), 23,7 (C<sup>8</sup>), 34,5 (C<sup>7</sup>), 43,2 (C<sup>9</sup>), 121,6 (C<sup>4</sup> e C<sup>6</sup>), 129,5 (C<sup>1</sup> e C<sup>3</sup>), 138,9 (C<sup>5</sup>), 149,1 (C<sup>2</sup>), 169,8 (C<sup>11</sup>), 202,3 ppm (C<sup>10</sup>).



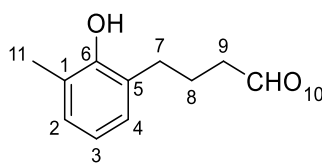
O produto **45** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **4-(2-hidroxifenil)butanal (45): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%): 164 (14) [M]<sup>+</sup>, 145 (1), 133 (5), 121 (10), 120 (100), 119 (10), 108 (25), 107 (63), 91 (18), 79 (17), 65 (4), 63 (3), 57 (5), 51 (6).



O produto **46** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **2-allylphenil acetato (46): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 176 (16) [M]<sup>+</sup>, 135 (10) [M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 134 (100), 133 (40), 119 (46), 118 (6), 117 (10), 116 (6), 115 (15), 107 (10), 105 (12), 91 (23), 79 (7), 78 (7), 77 (13), 63 (3), 55 (2), 51 (6).

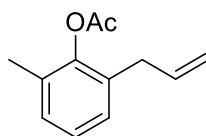
47 ( $\gamma$ )

O produto **47** ( $\gamma$ ) foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **2-(4-oxobutil)fenil acetato [47 ( $\gamma$ )]: CG-EM (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) 206 (1)  $[M]^+$ , 188 (1), 178 (1), 165 (4), 164 (34), 163 (3), 146 (4), 134 (3), 121 (12), 120 (100), 119 (6), 108 (26), 107 (41), 91 (11), 77 (12), 65 (3), 57 (3), 51 (3). **RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  1,80 – 1,90 (m, 2H;  $C^8H_2$ ), 2,26 (s, 3H;  $C^{12}H_3$ ), 2,35 (td,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^3J = 6,9$  Hz, 2H;  $C^9H_2$ ), 2,50 (t,  $^3J = 7,5$  Hz, 2H;  $C^7H_2$ ), 6,95 (d,  $^3J = 8,0$  Hz, 1H;  $C^1H$ ), 7,10 – 7,20 (m, 3H;  $C^2H$ ,  $C^3H$ ,  $C^4H$ ), 9,69 ppm (br. s, 1H;  $C^{10}HO$ ). **RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  21,1 ( $C^{12}$ ), 22,5 ( $C^8$ ), 29,4 ( $C^7$ ), 43,2 ( $C^9$ ), 122,6 ( $C^1$ ), 126,4 ( $C^3H$ ), 127,6, 130,4 e 133,3 ( $C^2$ ,  $C^4$  e  $C^5$ ), 149,3 ( $C^6$ ), 169,7 ( $C^{11}$ ), 202,2 ppm ( $C^{10}$ ).



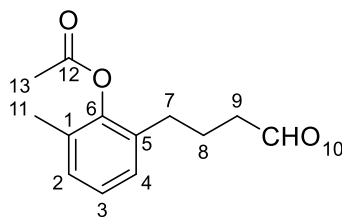
49

O produto **49** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **4-(2-hidroxi-3-metilfenil)butanal (49): CG-EM (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) 178 (26)  $[M]^+$ , 160 (2), 145 (4), 135 (11), 134 (100), 133 (11), 122 (31), 121 (94), 119 (11), 107 (11), 91 (37), 77 (28), 65 (7), 51 (4).

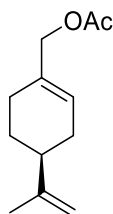


50

O produto **50** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **2-aliil-6-metilfenil acetato (50): CG-EM (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) 190 (13)  $[M]^+$ , 149 (11)  $[M-C_3H_5]^+$ , 148 (100), 147 (17), 134 (8), 133 (75), 132 (7), 131 (9), 129 (5), 121 (6), 119 (5), 115 (10), 105 (23), 91 (14), 77 (10), 65 (4), 51 (4).

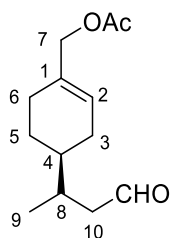
51 ( $\gamma$ )

O produto **51 ( $\gamma$ )** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **2-metil-6-(4-oxobutil)fenil acetato [51 ( $\gamma$ )]: CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 220 (1)  $[M]^+$ , 178 (45), 160 (3), 135 (11), 134 (100), 133 (5), 122 (31), 121 (63), 107 (5), 105 (4), 91 (17), 77 (12), 51 (2). **RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  1,80 – 1,90 (m, 2H;  $C^8H_2$ ), 2,06 (s, 3H;  $C^{13}H_3$ ), 2,26 (s, 3H;  $C^{11}H_3$ ), 2,35 (td,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^3J = 6,9$  Hz, 2H;  $C^9H_2$ ), 2,44 (t,  $^3J = 7,5$  Hz, 2H;  $C^7H_2$ ), 6,95 – 7,00 (m, 3H;  $C^1H, C^2H, C^3H$ ), 9,66 ppm (br. s, 1H;  $C^{10}HO$ ). **RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  16,5 ( $C^{11}$ ), 20,6 ( $C^{13}$ ), 22,4 ( $C^8$ ), 29,5 ( $C^7$ ), 43,2 ( $C^9$ ), 126,2, 127,8 e 129,2 ( $C^2, C^3$  e  $C^4$ ), 130,7 e 133,3 ( $C^1$  e  $C^5$ ), 148,1 ( $C^6$ ), 169,2 ( $C^{12}$ ), 202,5 ppm ( $C^{10}$ ).



52

O produto **52** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **(R)-4-(prop-1-en-2-il)cicloex-1-en-1-il)metil acetato (52): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 152 (16)  $[M-C_2H_2O]^+$ , 134 (27), 119 (63), 106 (33), 105 (35), 93 (42), 92 (52), 91 (100), 84 (25), 79 (39), 77 (25), 68 (50), 67 (45), 53 (19).

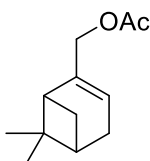


53

O produto **53** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **(4-(4-oxobutan-2-il)ciclohex-1-en-1-il)metil acetato (53):** (isolado como uma mistura de dois isômeros não separáveis na CG): **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 182 (1), 164 (3), 146 (1), 136 (1), 131 (6), 120 (100), 105 (21), 93 (31), 91 (33), 79 (22), 77 (17), 55 (8). **RMN de  $^1H$  (400**

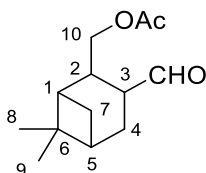


**MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  0,84 e 0,85 (d,  $^3J = 6,0$  Hz, 3H; C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>), 1,00 – 1,25 (m, 1H; C<sup>5</sup>HH), 1,30 – 1,45 (m, 1H; C<sup>4</sup>H), 1,60 – 1,75 (m, 2H; C<sup>3</sup>HH, C<sup>5</sup>HH), 1,85 – 2,05 (m, 4H; C<sup>3</sup>HH, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>8</sup>H), 1,94 (s, 3H; OCOCH<sub>3</sub>), 2,05 – 2,20 (m, 1H; C<sup>10</sup>HH), 2,35 – 2,40 (m, 1H; C<sup>10</sup>HH), 4,32 (br. s, 2H; C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 5,61 (br. s, 1H; C<sup>2</sup>H), 9,65 ppm (br. t,  $^3J = 2$  Hz, 1H; CHO). **RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  16,56 e 16,92 (C<sup>9</sup>); 20,85 (OCOCH<sub>3</sub>); 25,09 e 26,15 (C<sup>5</sup>); 26,38 e 26,48 (C<sup>6</sup>); 27,65 e 28,76 (C<sup>3</sup>); 32,01 e 32,12 (C<sup>8</sup>); 38,21 e 38,31 (C<sup>4</sup>); 48,23 e 48,45 (C<sup>10</sup>); 68,24 (C<sup>7</sup>), 125,44 (C<sup>2</sup>); 132,87 e 132,89 (C<sup>1</sup>); 170,83 (OCOCH<sub>3</sub>), 202,69 e 202,74 ppm (CHO).



54

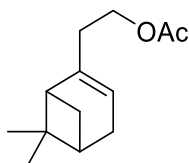
O produto **54** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **(6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)metil acetato (54): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 193 (2) [M-H]<sup>+</sup>, 166 (8), 165 (12), 151 (14) [M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>, 148 (18), 140 (13), 137 (12), 133 (19), 124 (23), 123 (30), 122 (51), 121 (10), 111 (19), 110 (20), 109 (15), 107 (35), 106 (12), 97 (16), 96 (34), 95 (64), 94 (19), 93 (48), 91 (11), 83 (17), 82 (20), 81 (100), 79 (18), 71 (27), 69 (32), 67 (42), 55 (40).



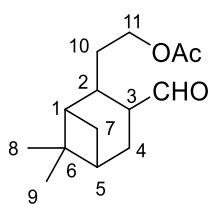
55

O produto **55** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **(3-formil-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil acetato (55):** isômero majoritário de **3d** (*trans*, menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 209 (3), 207 (5), 164 (9), 149 (24), 136 (12), 135 (28), 131 (12), 123 (10), 121 (40), 108 (15), 107 (56), 105 (22), 96 (13), 95 (45), 94 (18), 93 (100), 91 (60), 82 (35), 81 (33), 79 (67), 77 (28), 69 (52), 67 (47), 55 (29), 53 (12); **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  0,93 (s, 3H; C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>), 1,16 (s, 3H; C<sup>8</sup>H<sub>3</sub>), 1,10 – 1,25 (m, 1H; C<sup>7</sup>HH), 1,96 (s, 3H; OCOCH<sub>3</sub>), 1,90 – 2,10 (m, 3H; C<sup>1</sup>H, C<sup>4</sup>HH, C<sup>5</sup>H), 2,20 – 2,40 (m, 2H; C<sup>4</sup>HH, C<sup>7</sup>HH), 2,55 – 2,80 (m, 2H; C<sup>2</sup>H, C<sup>3</sup>H), 4,04 (d,  $^3J = 8,0$  Hz, 2H; C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 9,57 ppm (d,  $^3J = 2,0$  Hz, 1H; CHO). **RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  20,77 (OCOCH<sub>3</sub>), 22,85 (C<sup>9</sup>), 27,44 (C<sup>8</sup>), 30,46 (C<sup>4</sup>), 32,21 (C<sup>7</sup>), 37,14 (C<sup>2</sup>), 37,95 (C<sup>6</sup>), 40,58 (C<sup>5</sup>), 42,01 (C<sup>1</sup>),

42,95 (C<sup>3</sup>), 67,60 (C<sup>10</sup>), 171,11 (OCOCH<sub>3</sub>), 202,26 ppm (CHO); isômero minoritário de **3d** (*cis*, maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 209 (2), 182 (2), 164 (8), 149 (24), 136 (10), 135 (27), 133 (11), 131 (12), 123 (9) 122 8), 121 (40), 120 (8), 119 (10), 117 (4), 111 (5), 109 (7), 107 (61), 105 (25), 98 (7), 97 (5), 96 (12), 95 (44), 94 (18), 93 (100), 91 (61), 83 (10), 82 (37), 81 (35), 79 (70), 77 (30), 69 (46), 67 (42), 65 (11), 57 (9), 55 (29). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,93 (s, 3H; C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>), 1,16 (s, 3H; C<sup>8</sup>H<sub>3</sub>), 1,10 – 1,25 (m, 1H; C<sup>7</sup>HH), 1,96 (s, 3H; OCOCH<sub>3</sub>), 1,90 – 2,10 (m, 3H; C<sup>1</sup>H, C<sup>4</sup>HH, C<sup>5</sup>H), 2,20 – 2,40 (m, 2H; C<sup>4</sup>HH, C<sup>7</sup>HH), 2,55 – 2,80 (m, 2H; C<sup>2</sup>H, C<sup>3</sup>H), 4,04 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 2H; C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 9,57 ppm (d, <sup>3</sup>J = 2,0 Hz, 1H; CHO). **RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 20,77 (OCOCH<sub>3</sub>), 23,58 (C<sup>9</sup>), 25,97 (C<sup>4</sup>), 27,23 (C<sup>8</sup>), 32,00 (C<sup>7</sup>), 38,37 (C<sup>6</sup>), 39,87 (C<sup>2</sup>), 40,29 (C<sup>5</sup>), 42,22 (C<sup>1</sup>), 44,42 (C<sup>3</sup>), 67,81 (C<sup>10</sup>), 171,11 (OCOCH<sub>3</sub>), 202,26 ppm (CHO).

**56**

O produto **56** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **2-(6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]ept-2-en-2-il)etil acetato (56):** **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 207 (0,1) [M-H]<sup>+</sup>, 165 (0,2) [M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>, 149 (2) [M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 148 (13) [M-HOAc]<sup>+</sup>, 133 (23), 106 (12), 119 (6), 105 (100), 104 (14), 93 (8), 92 (9), 91 (19), 77 (8), 79 (15).

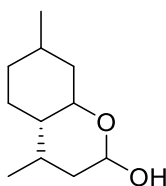
**57**

O produto **57** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **2-(3-formil-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]eptan-2-il)etil acetato (57):** isômero majoritário de **57** (*trans*, menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 178 (7) [M-HOAc]<sup>+</sup>, 163 (38), 150 (21), 145 (22), 122 (16), 119 (16), 117 (18), 111 (80), 109 (25), 107 (54), 105 (43), 96 (17), 95 (100), 93 (61), 91 (47), 81 (32), 79 (89), 77 (25), 69 (44), 67 (63), 55 (36). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,66 (d, <sup>2</sup>J = 12,0 Hz, 1H; C<sup>7</sup>HH), 0,96 (s, 3H; C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>), 1,16 (s, 3H; C<sup>8</sup>H<sub>3</sub>), 1,70 – 1,85 (m, 2H; C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 1,96 (s, 3H; OCOCH<sub>3</sub>), 1,90 – 2,05 (m, 3H; C<sup>1</sup>H, C<sup>4</sup>HH, C<sup>5</sup>H), 2,05 – 2,15 (m, 1H; C<sup>4</sup>HH), 2,25 – 2,40 (m, 2H; C<sup>2</sup>H, C<sup>7</sup>HH), 2,45 – 2,55 (m, 1H; C<sup>3</sup>H), 4,02 (t, <sup>3</sup>J =



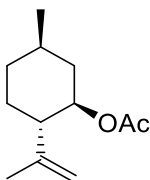


6,0 Hz, 2H;  $C^{11}H_2$ ), 9,55 ppm (br. s, 1H; CHO). **RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  21,09 ( $OCOCH_3$ ), 23,03 ( $C^9$ ), 26,67 ( $C^4$ ), 27,66 ( $C^8$ ), 32,25 ( $C^7$ ), 35,34 ( $C^{10}$ ), 37,62 ( $C^2$ ), 39,08 ( $C^6$ ), 40,43 ( $C^5$ ), 44,62 ( $C^1$ ), 47,51 ( $C^3$ ), 63,09 ( $C^{11}$ ), 171,17 ( $OCOCH_3$ ), 202,63 ppm (CHO); isômero minoritário de **57** (*cis*, maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 223 (4)  $[M-CH_3]^+$ , 178 (2)  $[M-HOAc]^+$ , 163 (16), 149 (23), 135 (24), 121 (33), 119 (17), 109 (49), 108 (27), 107 (65), 105 (33), 95 (49), 94 (18), 93 (100), 91 (44), 82 (18), 81 (45), 79 (75), 77 (26), 69 (48), 67 (81), 55 (35), 53 (16). **RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  0,66 (d,  $^2J = 12,0$  Hz, 1H;  $C^7HH$ ), 1,02 (s, 3H;  $C^9H_3$ ), 1,24 (s, 3H;  $C^8H_3$ ), 1,70 – 1,85 (m, 2H;  $C^{10}H_2$ ), 1,96 (s, 3H;  $OCOCH_3$ ), 1,90 – 2,05 (m, 4H;  $C^1H$ ,  $C^2H$ ,  $C^4HH$ ,  $C^5H$ ), 2,05 – 2,15 (m, 1H;  $C^4HH$ ), 2,25 – 2,40 (m, 1H;  $C^7HH$ ), 2,80 – 2,90 (m, 1H;  $C^3H$ ), 4,05 (t,  $^3J = 6,0$  Hz, 2H;  $C^{11}H_2$ ), 9,59 ppm (br. s, 1H; CHO). **RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  20,61 ( $C^4$ ), 21,15 ( $OCOCH_3$ ), 23,29 ( $C^9$ ), 27,78 ( $C^8$ ), 29,18 ( $C^7$ ), 36,07 ( $C^{10}$ ), 36,41 ( $C^2$ ), 39,55 ( $C^6$ ), 41,16 ( $C^5$ ), 45,54 ( $C^1$ ), 49,98 ( $C^3$ ), 63,36 ( $C^{11}$ ), 171,29 ( $OCOCH_3$ ), 204,04 ppm (CHO).



59

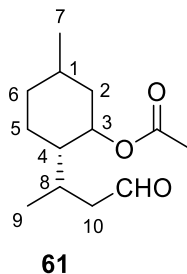
O produto **59** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **4,7-dimetiloctaidro-2H-cromen-2-ol (59): EM (70 eV, EI):** m/z (%) 166 (54)  $[M-H_2O]^+$ , 151 (56), 133 (31), 123 (17), 122 (15), 121 (11), 107 (23), 105 (16), 98 (10), 95 (58), 93 (27), 91 (24), 83 (55), 81 (100), 79 (25), 71 (39), 69 (18), 67 (43), 55 (55).



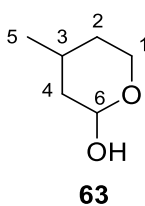
60

O produto **60** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **5-metil-2-(prop-1-en-2-il)cicloexil acetato (60): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 196 (1)  $[M]^+$ , 163 (2), 153 (2), 145 (3), 139 (8), 138 (2), 137 (14), 136 (99)  $[M-HOAc]^+$ , 135 (8), 122 (11), 121 (100), 111 (10), 109 (29), 108 (31), 107 (84), 105 (6), 97 (13), 95 (27), 94 (49), 93 (91), 92

(18), 91 (12), 83 (11), 81 (81), 80 (28), 79 (45), 77 (11), 71 (11), 69 (35), 68 (21), 67 (34), 57 (6), 56 (7), 55 (32), 53 (17), 44 (6).

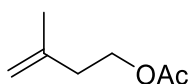


O produto **61** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **(2S)-5-metil-2-((R)-4-oxobutan-2-il)cicloexil acetato (61)**: isômero majoritário de **61** (menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 208 (2), 193 (2), 183 (2), 166 (10), 165 (10), 151 (15), 148 (12), 139 (14), 137 (10), 133 (15), 124 (40), 123 (30), 122 (41), 121 (10), 111 (17), 110 (47), 109 (18), 107 (27), 106 (11), 95 (72), 93 (38), 83 (16), 82 (26), 81 (100), 80 (15), 77 (5), 71 (24), 69 (26), 68 (16), 67 (38), 57 (11), 56 (8), 54 (6), 53 (7); isômero minoritário de **5d** (maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 208 (4), 193 (4), 183 (1), 166 (12), 165 (16), 151 (20), 148 (25), 140 (18), 139 (13), 137 (15), 133 (25), 124 (33), 123 (40), 122 (71), 121 (14), 113 (8), 111 (24), 110 (26), 109 (18), 107 (43), 106 (16), 97 (15), 96 (28), 95 (75), 94 (20), 93 (57), 91 (11), 84 (13), 81 (100), 80 (12), 79 (19), 77 (7), 71 (29), 69 (29), 68 (15), 67 (39), 57 (11), 55 (45), 53 (10). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 0,82 e 0,84 (d, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz, 6H; C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>, C<sup>7</sup>H<sub>3</sub>), 0,90 – 1,10 (m, 1H; C<sup>2</sup>HH), 1,15 – 1,45 (m, 3H; C<sup>1</sup>H, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>HH), 1,50 – 1,75 (m, 4H; C<sup>5</sup>HH, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>8</sup>H), 1,95 – 2,05 (m, 1H; C<sup>2</sup>HH), 1,99 (s, 3H; OCOCH<sub>3</sub>), 2,20 – 2,30 (m, 1H; C<sup>10</sup>HH), 2,40 – 2,50 (m, 1H; C<sup>10</sup>HH), 4,55 – 4,65 (m, 1H; C<sup>3</sup>H), 9,61 (majoritário) e 9,68 ppm (br. s, 1H; CHO). **RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 17,81 (C<sup>9</sup>); 21,31 e 21,41 (C<sup>7</sup>); 21,89 e 21,93 (OCOCH<sub>3</sub>); 25,30 (C<sup>5</sup>); 26,86 (C<sup>8</sup>); 31,27 e 31,30 (C<sup>1</sup>); 34,10 e 34,29 (C<sup>6</sup>); 40,73 e 40,82 (C<sup>2</sup>); 46,64 (C<sup>10</sup>); 46,69 (C<sup>4</sup>); 73,47 e 73,60 (C<sup>3</sup>); 170,78 (OCOCH<sub>3</sub>), 202,74 ppm (CHO).



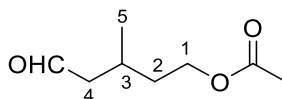
O produto **63** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **4-metiltetraidro-2H-piran-2-ol (63)**: (isolado como uma mistura de dois estereoisômeros não

separáveis na CG): **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 116 (1), 115 (9), 98 (7), 91 (13), 85 (6), 83 (25), 70 (42), 69 (31), 56 (19), 55 (100), 53 (9), 44 (25); isômero majoritário: **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,90 (d,  $^3J = 6,6$  Hz, 3H;  $\text{C}^5\text{H}_3$ ), 0,90 – 1,00 (m, 1H;  $\text{C}^4\text{HH}$ ), 1,05 – 1,25 (m, 1H;  $\text{C}^2\text{HH}$ ), 1,40 – 1,55 (m, 1H;  $\text{C}^2\text{HH}$ ), 1,55 – 1,70 (m, 1H;  $\text{C}^3\text{H}$ ), 1,75 – 1,85 (m, 1H;  $\text{C}^4\text{HH}$ ), 3,41 (ddd,  $^3J = 2,2$  Hz,  $^2J = ^3J = 12,2$  Hz, 1H;  $\text{C}^1\text{HH}$ ), 3,93 (br. d,  $^2J = 12,2$  Hz, 1H;  $\text{C}^1\text{HH}$ ), 4,59 ppm (dd,  $^3J = 1,5$  Hz,  $^3J = 9,4$  Hz, 1H;  $\text{C}^6\text{H}$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  21,99 ( $\text{C}^5$ ), 29,58 ( $\text{C}^3$ ), 33,71 ( $\text{C}^2$ ), 41,77 ( $\text{C}^4$ ), 65,80 ( $\text{C}^1$ ), 96,38 ppm ( $\text{C}^6$ ); isômero minoritário: **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,84 (d,  $^3J = 6,6$  Hz, 3H;  $\text{C}^5\text{H}_3$ ), 1,05 – 1,25 (m, 2H;  $\text{C}^2\text{HH}$  e  $\text{C}^4\text{HH}$ ), 1,40 – 1,55 (m, 1H;  $\text{C}^2\text{HH}$ ), 1,55 – 1,70 (m, 1H;  $\text{C}^4\text{HH}$ ), 1,75 – 1,85 (m, 1H;  $\text{C}^4\text{HH}$ ), 1,90 – 2,00 (m, 1H;  $\text{C}^3\text{H}$ ), 3,56 (br. d,  $^2J = 12,2$ , 1H;  $\text{C}^1\text{HH}$ ), 3,93 (br. d,  $^2J = 12,2$  Hz, 1H;  $\text{C}^1\text{HH}$ ), 5,20 ppm (br. s, 1H;  $\text{C}^6\text{H}$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  22,25 ( $\text{C}^5$ ), 23,73 ( $\text{C}^3$ ), 34,26 ( $\text{C}^2$ ), 38,86 ( $\text{C}^4$ ), 59,90 ( $\text{C}^1$ ), 91,78 ppm ( $\text{C}^6$ ).



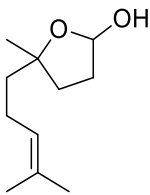
64

O produto **64** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **3-metilbut-3-en-1-il acetato (64):** **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 115 (23), 98 (20), 83 (45), 73 (18), 71 (36), 70 (57), 69 (90), 61 (48), 56 (27), 55 (100).



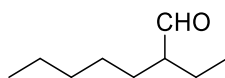
65

O produto **65** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **3-metil-5-oxopentil acetato (65):** **CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 157 (5)  $[\text{M}-1]^+$ , 128 (3), 115 (100), 99 (17), 97 (20), 83 (40), 82 (44), 73 (27), 69 (34), 67 (53), 56 (20), 55 (72). **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,89 (d,  $^3J = 4,0$  Hz, 3H;  $\text{C}^5\text{H}_3$ ), 1,40 – 1,65 (m, 3H;  $\text{C}^2\text{H}_2$ ,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 1,93 (s, 3H;  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,15 – 2,25 (m, 1H;  $\text{C}^4\text{HH}$ ), 2,30 – 2,40 (m, 1H;  $\text{C}^4\text{HH}$ ), 3,95 – 4,05 (m, 3H;  $\text{C}^1\text{H}_2$ ), 9,65 ppm (t,  $^3J = 2,0$  Hz, 1H;  $\text{CHO}$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  19,63 ( $\text{C}^5$ ), 20,78 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 25,01 ( $\text{C}^3$ ), 35,14 ( $\text{C}^2$ ), 50,57 ( $\text{C}^4$ ), 62,09 ( $\text{C}^1$ ), 170,86 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 201,87 ppm ( $\text{CHO}$ ).



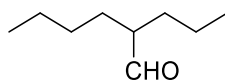
68

O produto **68** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo III e descrito acima. **5-metil-5-(4-metilpent-3-en-1-il)tetraidrofuran-2-ol (68)**: (*cis*, maior tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 184 (1) [M]<sup>+</sup>, 166 (5) [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 122 (50), 109 (37), 107 (72), 101 (37), 95(21), 83 (60), 81(21), 69 (100), 67(40), 55(71). (*trans*, menor tempo de retenção na CG): **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 184 (1) [M]<sup>+</sup>, 166 (5) [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 122 (40), 109 (30), 107 (46), 97 (27), 95 (32), 91 (7), 83 (44), 81 (32) 70 (11), 69 (100), 67 (49), 55 (41), 53 (26).



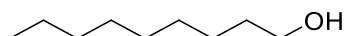
73

O produto **73** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **2-etileptanal (73)**: **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 142 (1) [M]<sup>+</sup>, 124 (1), 100 (3), 95 (4), 86 (9), 72 (100), 71 (21), 57(56), 55 (11), 54 (3).



74

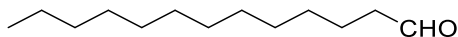
O produto **74** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **2-propilexanal (74)**: **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 142 (1) [M]<sup>+</sup>, 100 (28), 91 (3), 86 (69), 82 (31), 71 (37), 68 (11), 58 (14), 57 (100), 55 (16).



75

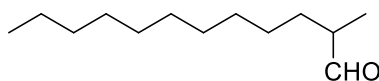
O produto **75** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **Nonanol (75)**: **CG-EM (IE, 70 eV)**: m/z (%) 126 (4) [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 98 (38), 97 (46), 84 (31), 83 (51), 82 (19), 70 (90), 69 (75), 56 (91), 55 (100), 43 (63), 41 (73). **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 3,64 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,66 – 1,52 (m, 3H), 1,43 – 1,24 (m, 12H), 0,89 (d, *J* = 7,1

Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  63,16, 32,93, 32,01, 29,71, 29,57, 29,39, 25,88, 22,79, 14,21.



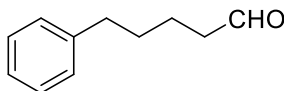
77

O produto **77** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **Tridecanal (77): CG-EM (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) 198 (1)  $[\text{M}]^+$ , 154 (16), 124 (18), 123 (14), 111 (15), 110 (22), 109 (21), 98 (11), 97 (32), 96 (56), 95 (46), 85 (22), 84 (21), 83 (51), 82 (93), 81 (55), 71 (45), 69 (55), 68 (57), 67 (56), 57 (100), 44 (31). **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  9,70 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 2,35 (td,  $J = 7,4, 1,9$  Hz, 2H), 1,66 – 1,48 (m, 2H), 1,20 (s, 18H), 0,85 – 0,78 (m, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  203,06, 44,05, 32,05, 29,78, 29,76, 29,72, 29,57, 29,50, 29,48, 29,31, 22,82, 22,23, 14,24. O composto isolado foi identificado por coinjeção no CG usando amostra comercial autêntica.<sup>158</sup>



78

O produto **78** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **2-metildodecanal (78): CG-EM (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) 198 (1)  $[\text{M}]^+$ , 156 (4), 140 (11), 95 (6), 85 (6), 71 (20), 58 (100), 57 (24), 55 (18), 41 (23).

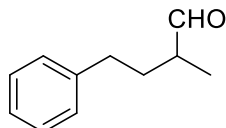


80

O produto **80** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **5-fenilpentanal (80): CG-EM (IE, 70 eV):**  $m/z$  (%) 162 (25)  $[\text{M}]^+$ , 144 (14), 133 (8), 129 (22), 118 (19), 117 (27), 105 (14), 92 (27), 91 (100), 65 (15). **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  9,82 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 3H), 2,75 – 2,67 (m, 2H), 2,52

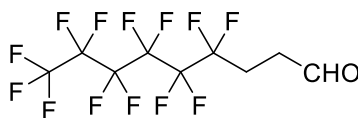
<sup>158</sup> X. Tang, X. Jia, Z. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140* (11), 4157.

(m, 2H), 1,88 – 1,64 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  202,72, 142,04, 128,48, 128,46, 125,95, 43,83, 35,74, 30,97, 21,77.



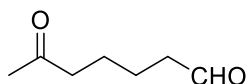
81

O produto **81** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **2-metil-4-fenilbutanal (81): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 162 (5)  $[\text{M}]^+$ , 105 (26), 104 (100), 92 (10), 91 (53), 65 (11).



83

O produto **83** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-tridecafluorononanal (83): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 376 (6),  $[\text{M}]^+$ , 375 (7), 357 (2), 328 (38), 289 (7), 245 (8), 239 (7), 219 (7), 181 (4), 169 (5), 131 (25), 119 (15), 109 (100), 100 (11), 89 (15), 79 (20), 77 (18), 69 (36), 59 (47), 51 (13). **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  9,77 (br, s, 1H), 2,78 – 2,73 (m, 2H), 2,51 – 2,27 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  198,06, 119,26, 118,60, 115,43, 113,01, 110,94, 108,03, 34,94, 23,79 (t,  $J = 22,4$  Hz). **RMN de  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  -80,89 (t,  $J = 10,0$ , 3F), -114,22 até -114,50 (m, 2F), -121,81 até -122,11 (m, 2F), -122,79 até -123,10 (m, 2F), -123,45 até -123,63 (m, 2F), -126,10 até -126,33 (m, 2F).<sup>159</sup>

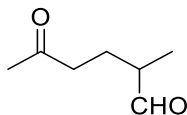


85

O produto **85** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **6-oxoheptanal (85): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 128 (1)  $[\text{M}]^+$ , 114 (17), 113 (8), 100 (100), 84 (11), 83 (13), 68 (24), 67 (25), 56 (17), 55 (42). **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  9,74 (t,  $J =$

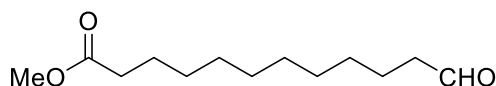
<sup>159</sup> G. W. Buchanan, R. Smits, E. Munteanu, *J. Fluor. Chem.*, **2003**, 123 (2), 255.

1,6 Hz, 1H), 2,51 – 2,29 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,73 – 1,48 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  208,55, 202,24, 43,65, 43,25, 29,91, 23,10, 21,47.<sup>160</sup>



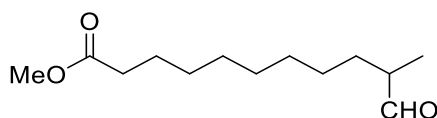
86

O produto **86** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **2-metil-5-oxoexanal (86): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 128 (11)  $[\text{M}]^+$ , 100 (16), 84 (14), 85 (15), 73 (100), 14 (67), 56 (13), 55 (19).



88

O produto **88** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **metil 12-oxododecanoato (88): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 228 (1)  $[\text{M}]^+$ , 200 (14), 197 (9), 185 (41), 157 (11), 153 (42), 143 (16), 135 (26), 129 (11), 112 (23), 111 (19), 101 (9), 98 (35), 97 (21), 95 (22), 87 (70), 84 (19), 83 (24), 81 (20), 74 (100), 69 (39) 67 (19), 59 (22), 57 (15). **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  9,77 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,42 (td,  $J = 7,3, 1,9$  Hz, 2H), 2,30 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,71 – 1,54 (m, 4H), 1,40 – 1,25 (m, 12H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  202,94, 174,32, 51,43, 43,89, 34,08, 29,31, 29,30, 29,19, 29,12, 29,10, 24,92, 22,05.<sup>161</sup>

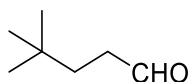


89

O produto **89** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **Metil 10-metil-11-oxoundecanoato (89): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 228 (1), 200 (39), 171 (55), 157 (27), 143 (29), 139 (75), 129 (12), 115 (11), 111 (17), 101 (14), 97 (38), 95 (25), 87 (100), 53 (30), 81 (26), 74 )67), 69 (56), 58 (33), 55 (71).

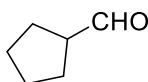
<sup>160</sup> C. Ghobril, C. Sabot, C. Mioskowski, R. Baati, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4104.

<sup>161</sup> M. J. Gorczynski, P. K. Smitherman, T. E. Akiyama, H. B. Wood, J. P. Berger, S. B. King, C. S. Morrow, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52 (15), 4631.



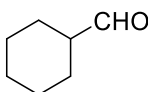
91

O produto **91** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **4,4-dimetilpentanal (91): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 114 (1) [M]<sup>+</sup>, 99 (3), 86 (8), 81 (40), 79 (10), 71 (7), 57 (100), 56 (12), 55 (27). **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9,75 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 2,43 – 2,33 (m, 2H), 1,57 – 1,44 (m, 2H), 0,88 (s, 12H). **RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 203,19, 39,96, 35,62, 29,43, 29,20. O composto isolado foi identificado por coinjeção no CG usando amostra comercial autêntica.<sup>162</sup>



93

O produto **93** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **Ciclopentanecarbaldeído (93): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 98 (35), 83 (5), 80 (11), 70 (13), 69 (100), 67 (19), 57 (47). **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9,61 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 2,79 – 2,67 (m, 1H), 1,92 – 1,75 (m, 2H), 1,67 – 1,55 (m, 6H). **RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 204,31, 43,59, 26,66, 26,01. O composto isolado foi identificado por coinjeção no CG usando amostra comercial autêntica.



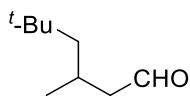
95

O produto **95** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **Ciclohexanecarbaldeído (95): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 112 (14) [M]<sup>+</sup>, 111 (1), 94 (36), 83 (74), 81 (10), 79 (21), 70 (24), 68 (35), 67 (10), 56 (10), 55 (100), 53 (9). **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9,56 (s, 1H), 2,26 – 2,11 (m, 1H), 1,91 – 1,76 (m, 2H), 1,76 – 1,45 (m, 3H), 1,36 – 1,20 (m, 5H). **RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 204,96, 49,98, 26,01, 25,97, 25,05. O composto isolado foi identificado por coinjeção no CG usando amostra comercial autêntica.<sup>163</sup>

<sup>162</sup> R. Takeuchi, N. Sato, *J. Organomet. Chem.*, **1990**, 393 (1), 1.

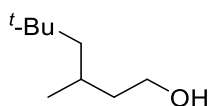
<sup>163</sup> J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133 (42), 16901.





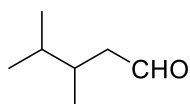
97

O produto **97** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **3,5,5-trimetilexanal (97): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 142 (1) [M]<sup>+</sup>, 127 (1), 109 (27), 100 (13), 98 (29), 85 (10), 83 (67), 57 (100), 56 (17), 55 (19). **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9,67 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 2,38 – 2,21 (m, 1H), 2,22 – 1,88 (m, 2H), 1,30 – 1,01 (m, 2H), 0,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,84 (s, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 203,80, 50,64, 43,78, 30,06, 26,98, 22,78.



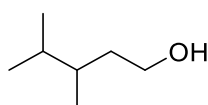
98

O produto **98** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **3,5,5-trimetilexan-1-ol (98): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 129 (20) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 111 (14), 87 (17), 14 (83), 70 (13), 69 (48), 57 (100), 56 (36).



100

O produto **100** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **3,4-dimetilpentanal (100): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 114 (1) [M]<sup>+</sup>, 96 (13), 81 (11), 72 (12), 71 (34), 70 (100), 57 (41), 55 (37). **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9,77 (dd, *J* = 2,9, 1,9 Hz, 1H), 2,52 – 2,35 (m, 1H), 2,29 – 2,12 (m, 1H), 2,06 – 1,86 (m, 1H), 1,74 – 1,48 (m, 1H), 1,11 – 0,70 (m, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 203,49, 48,53, 33,73, 32,43, 19,81, 18,63, 16,43.



101



O produto **101** foi obtido pelo Procedimento geral – Capítulo IV e descrito acima. **3,4-dimetilpentan-1-ol (101): CG-EM (IE, 70 eV):** m/z (%) 101 (27) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 83 (26), 71 (20), 70 (79), 57 (11), 56 (54), 55 (100).

## 6.6 Espectros de RMN

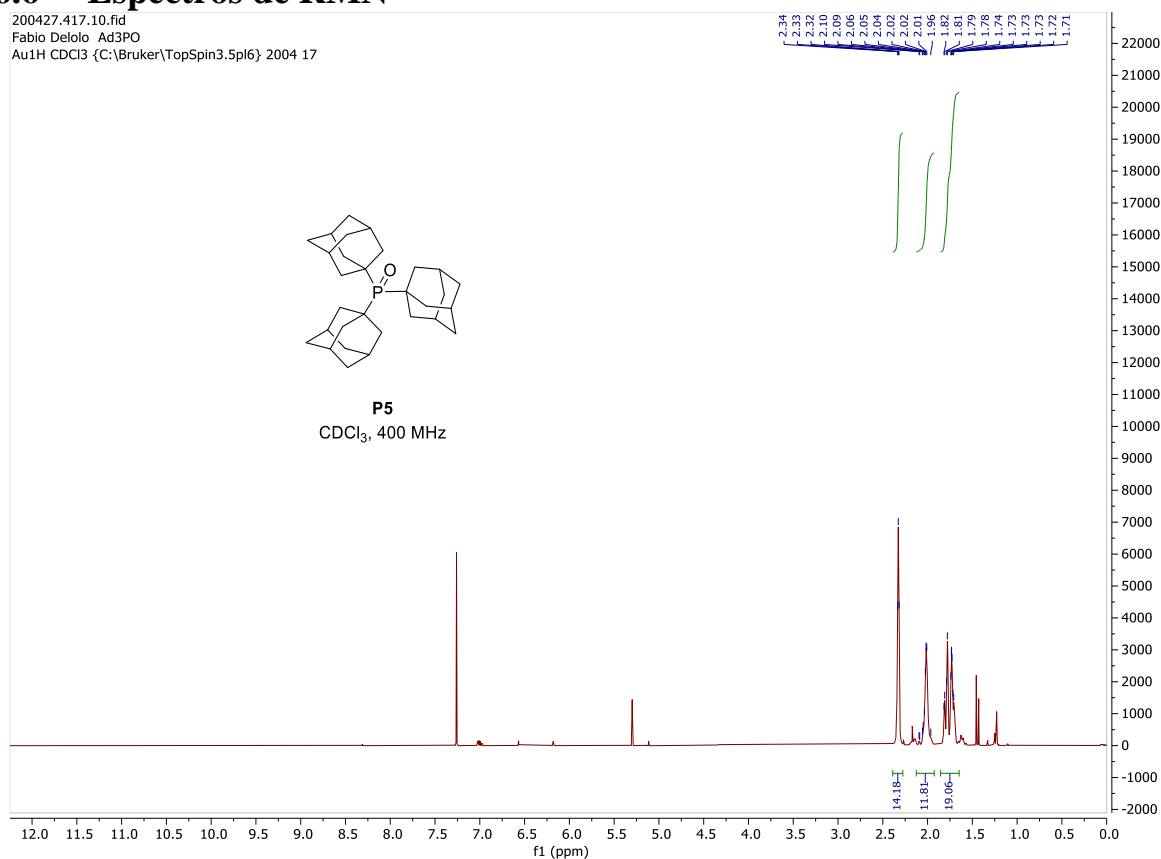


Figura 46. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **P5**.

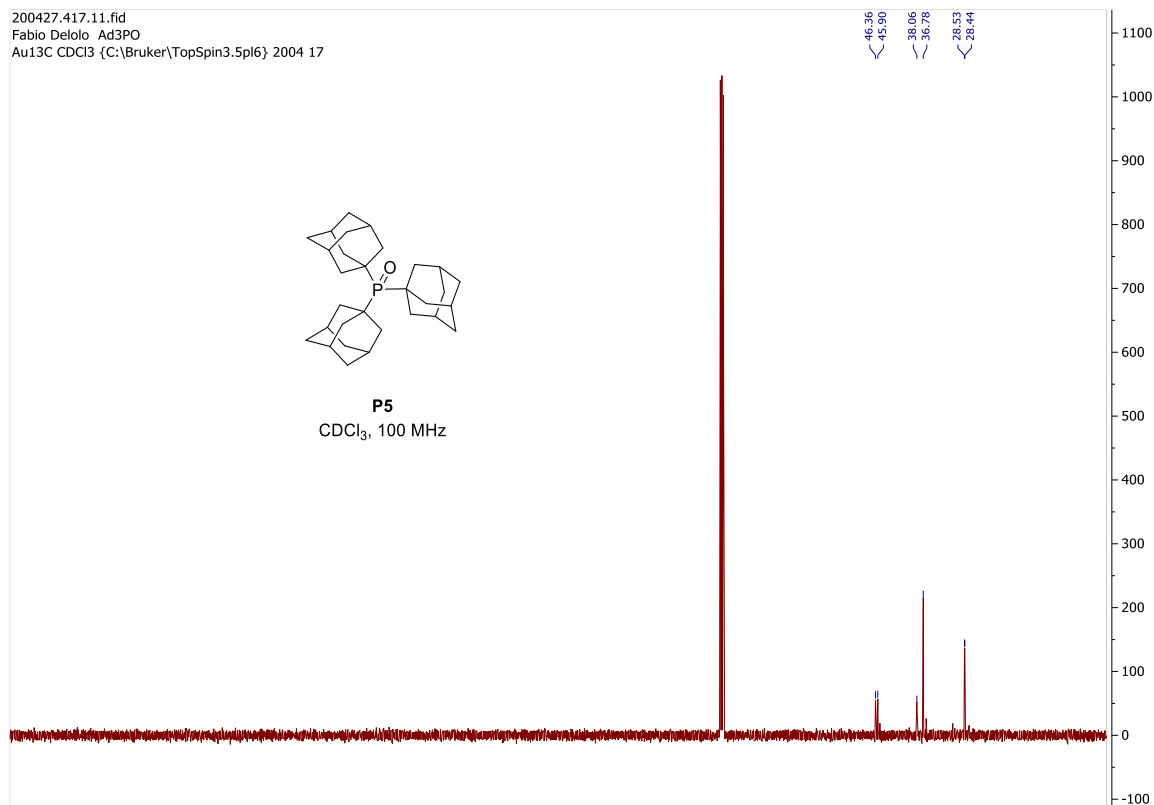


Figura 47. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **P5**.

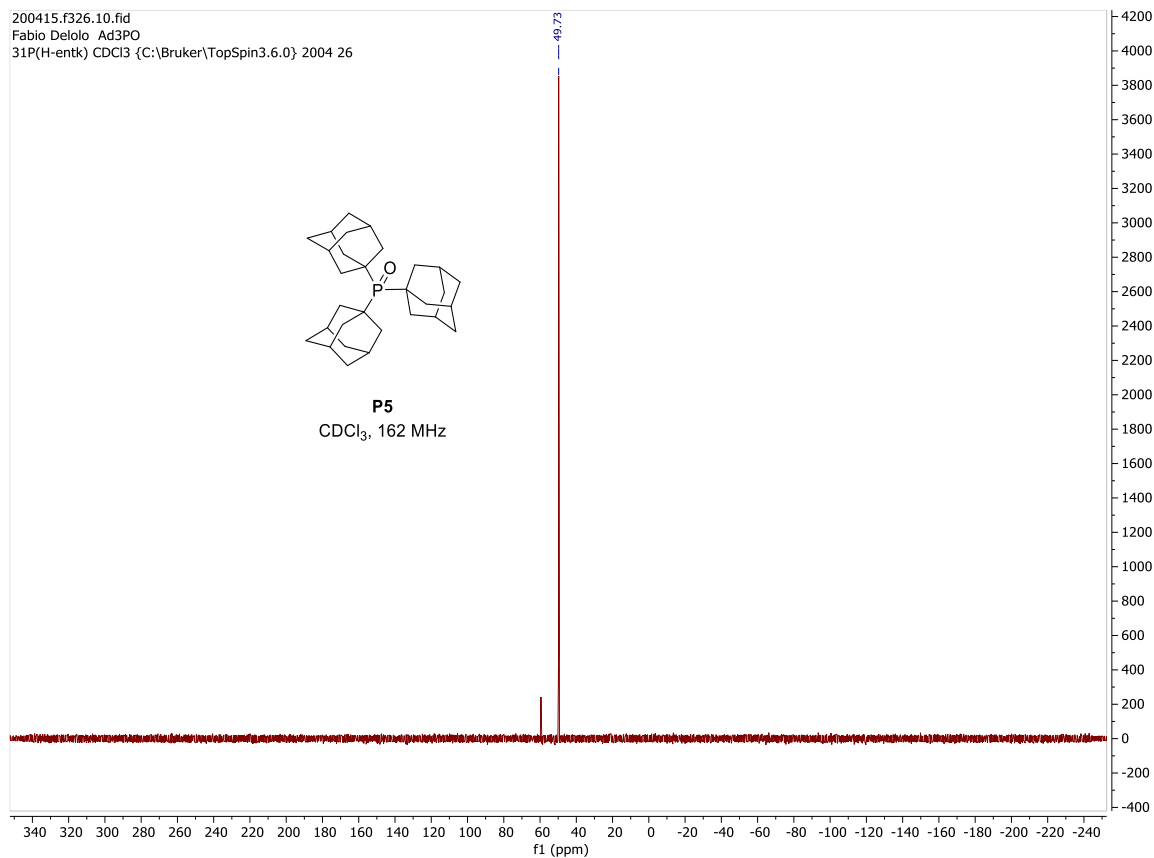


Figura 48. Espectro de RMN de <sup>31</sup>P em CDCl<sub>3</sub> do composto **P5**.

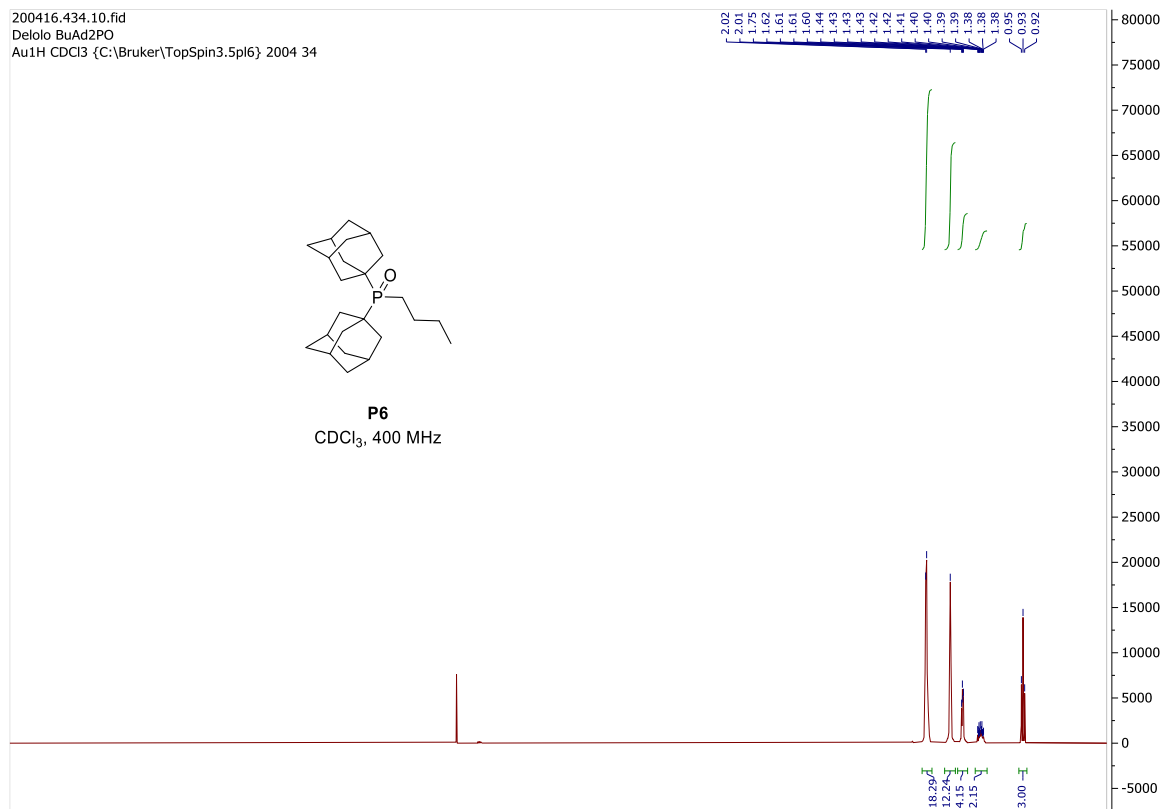


Figura 49. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **P6**.

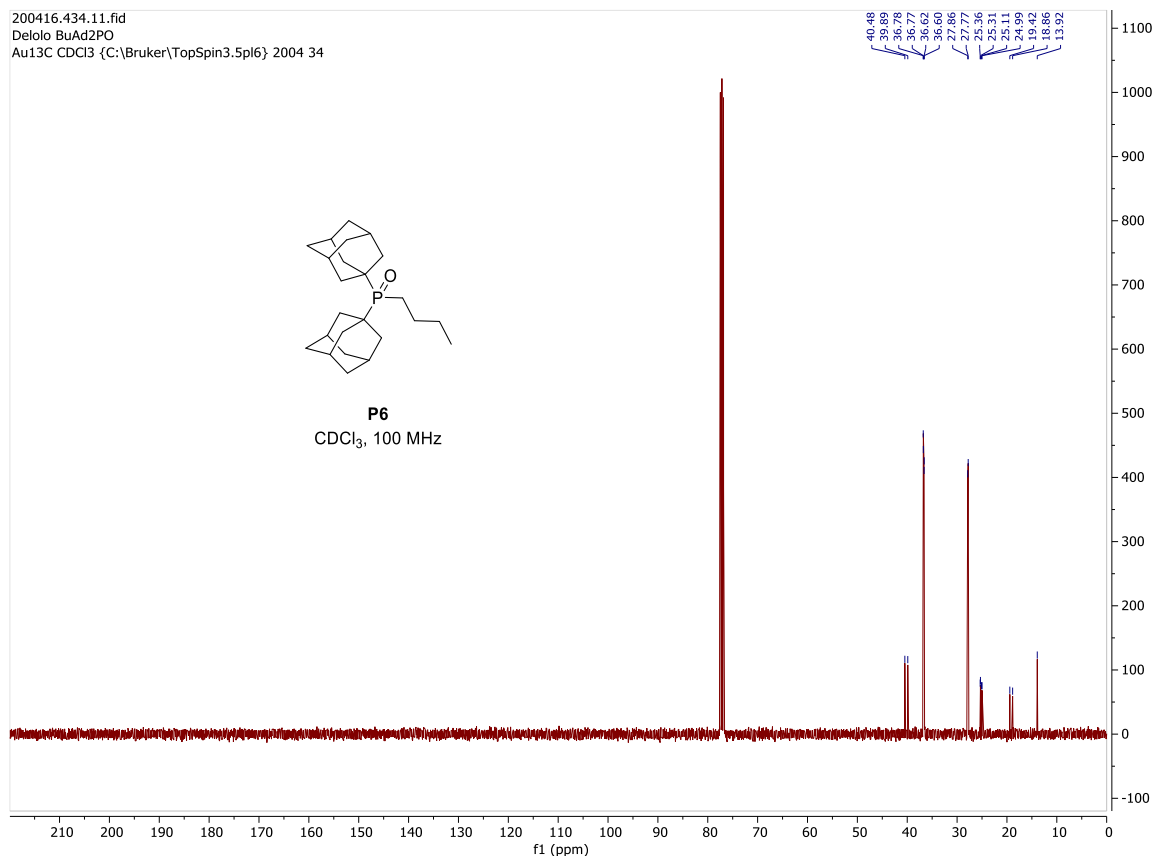


Figura 50. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **P6**.

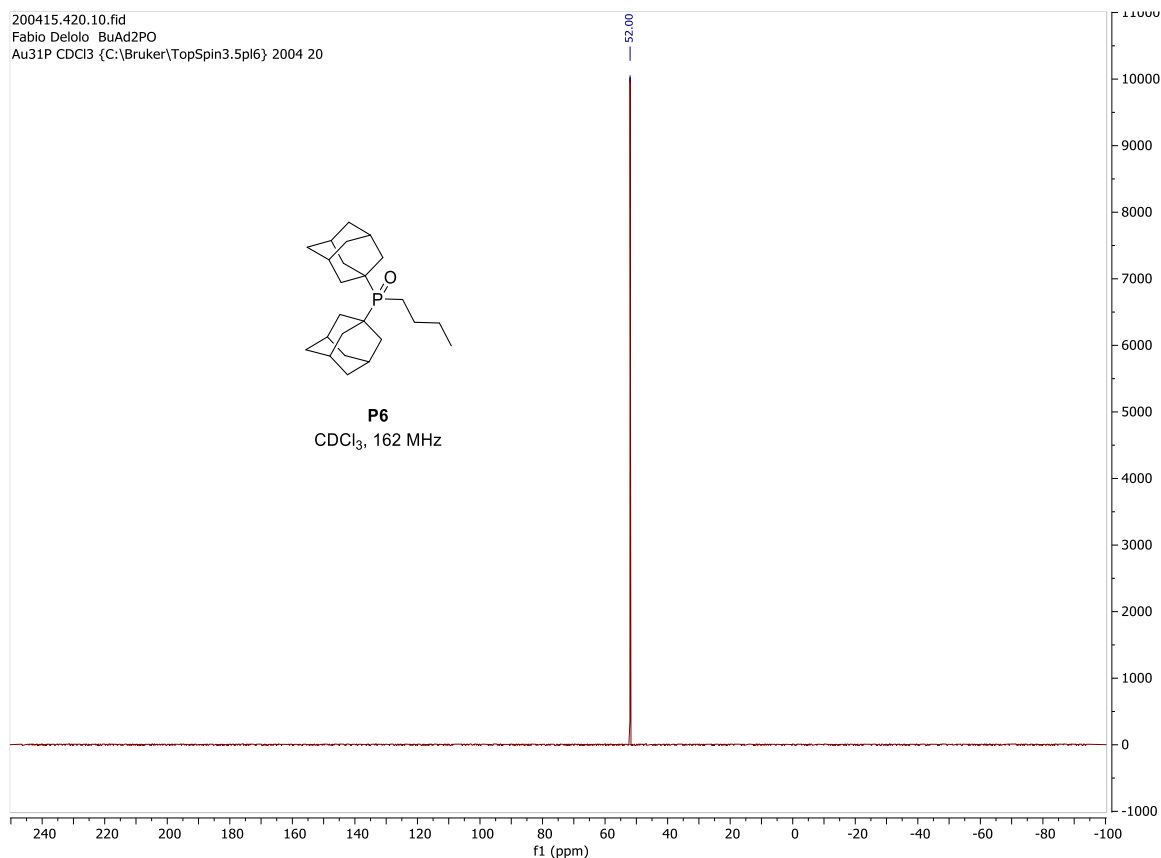


Figura 51. Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **P6**.

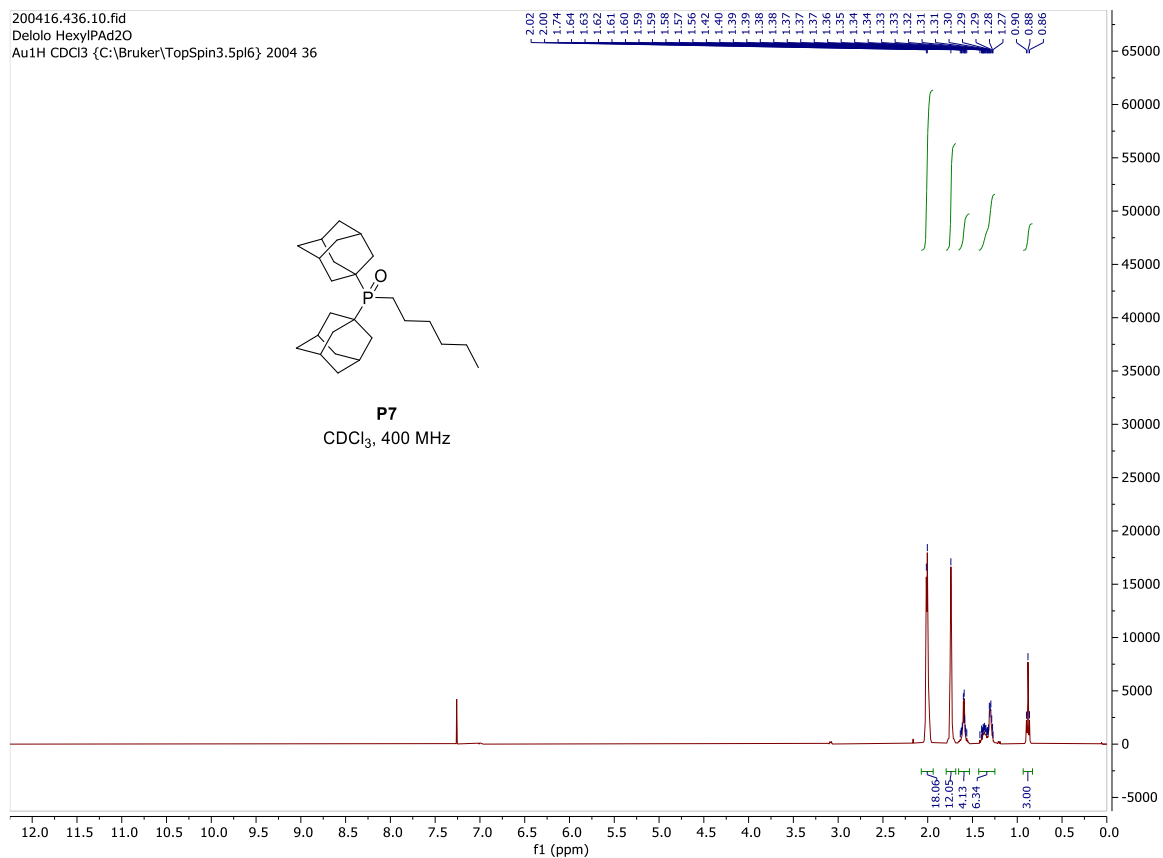


Figura 52. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **P7**.

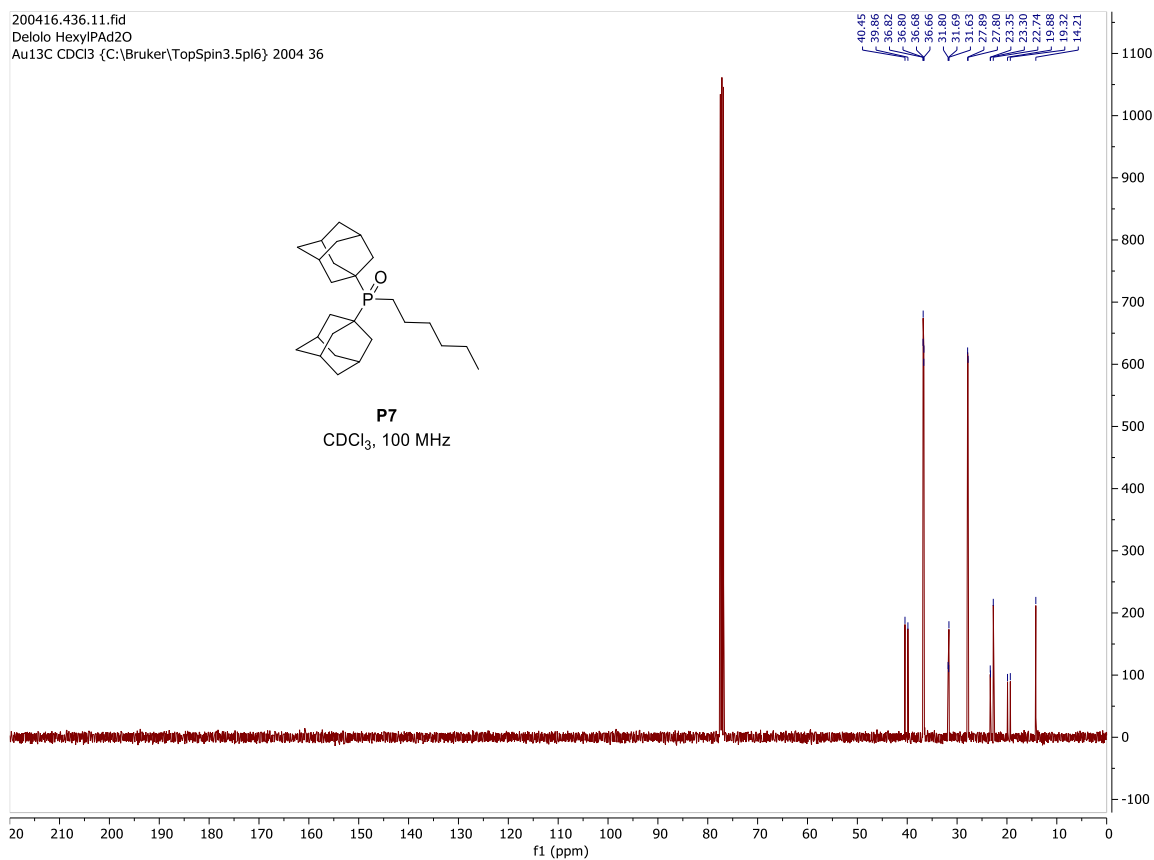
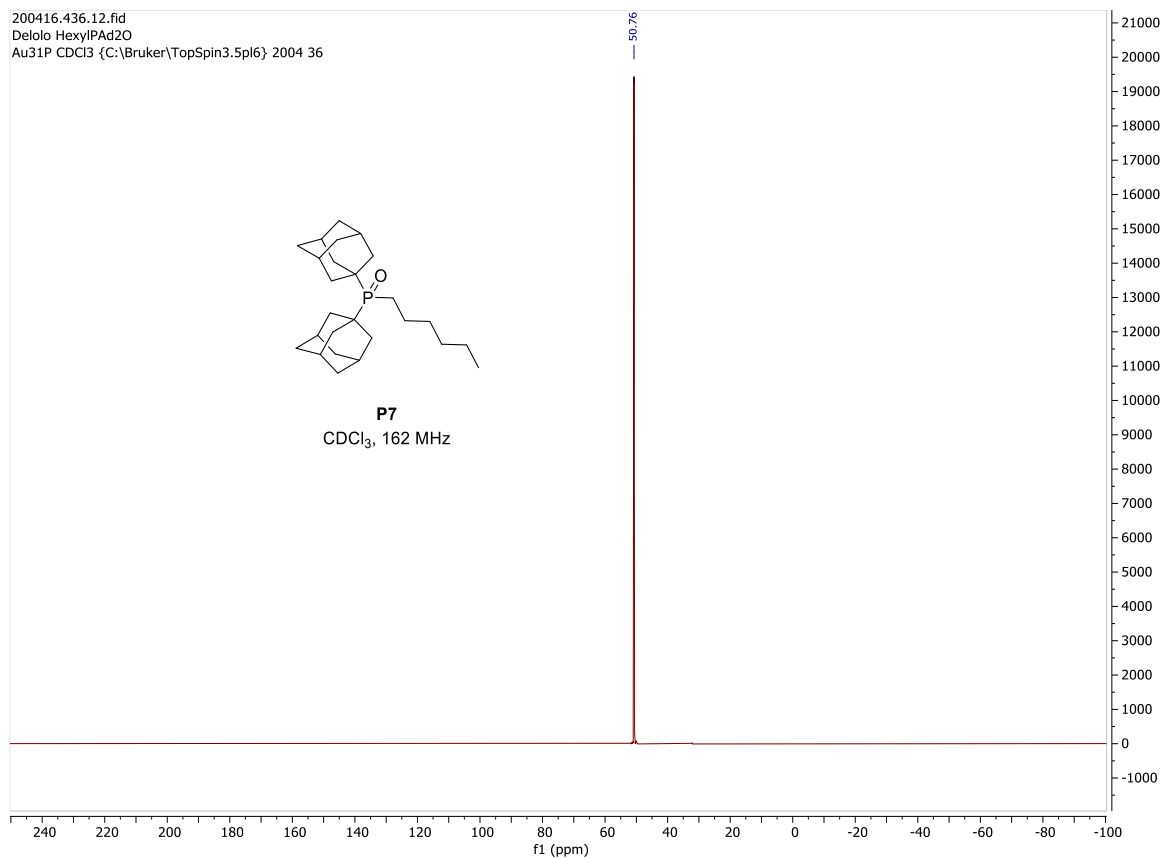
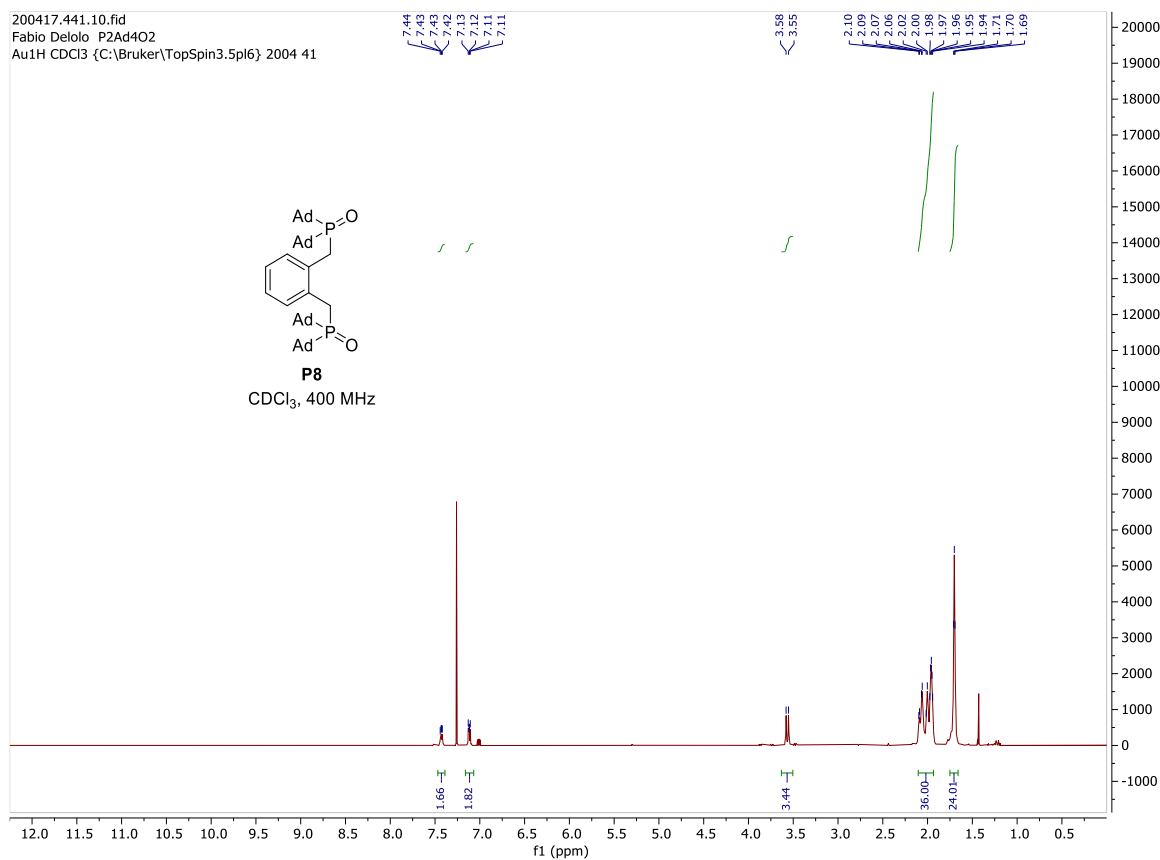


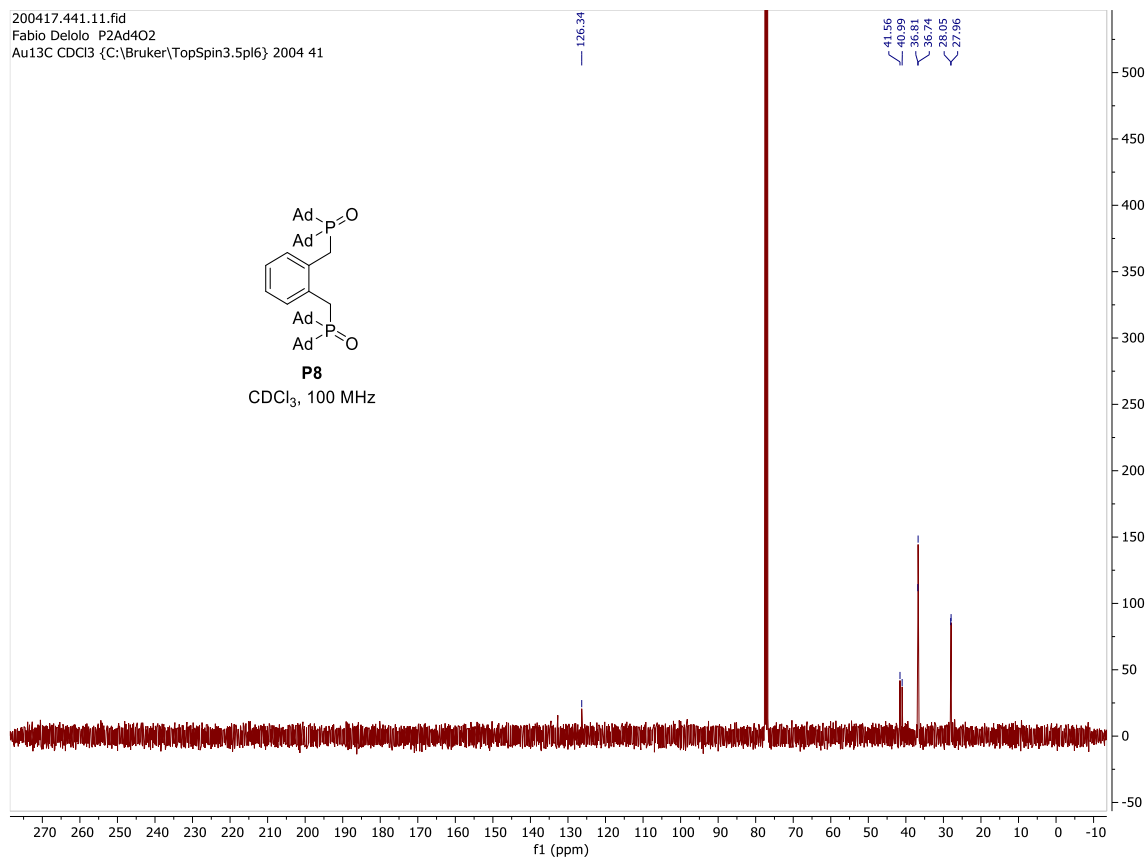
Figura 53. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **P7**.



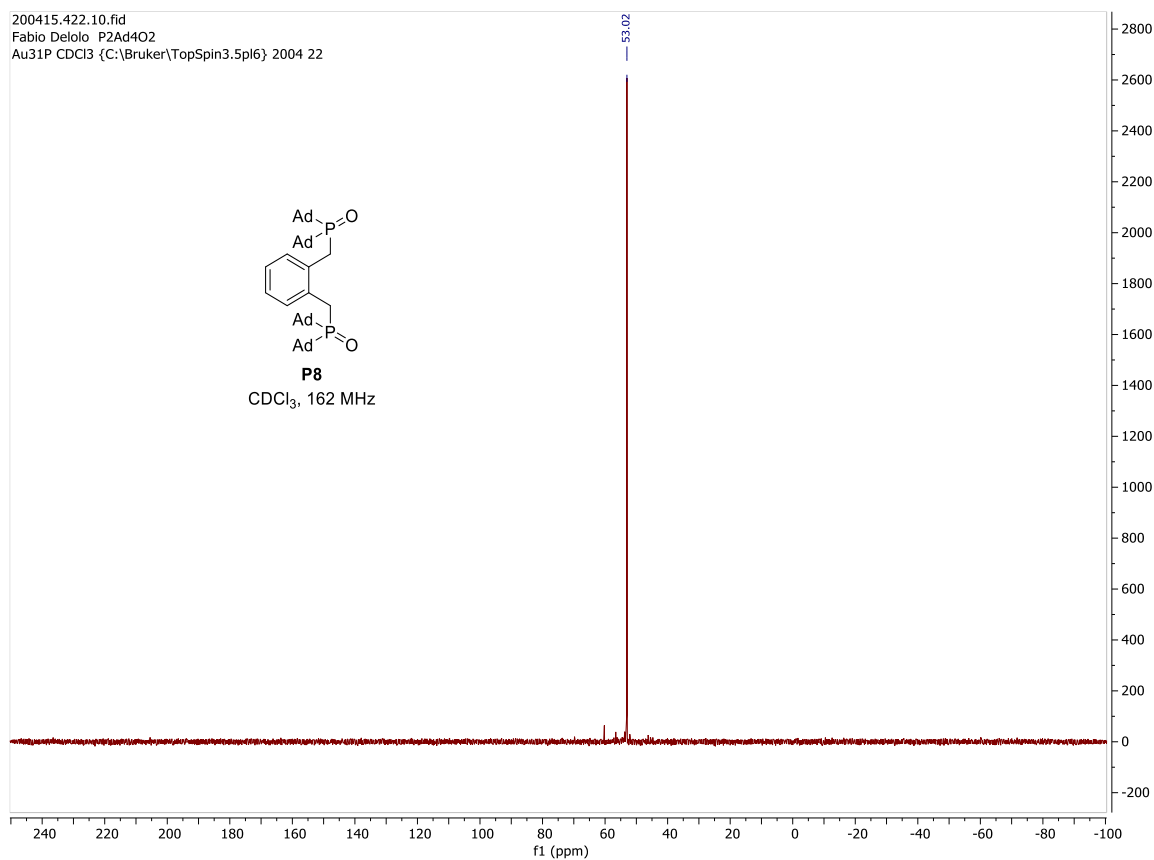
**Figura 54.** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **P7**.



**Figura 55.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **P8**.

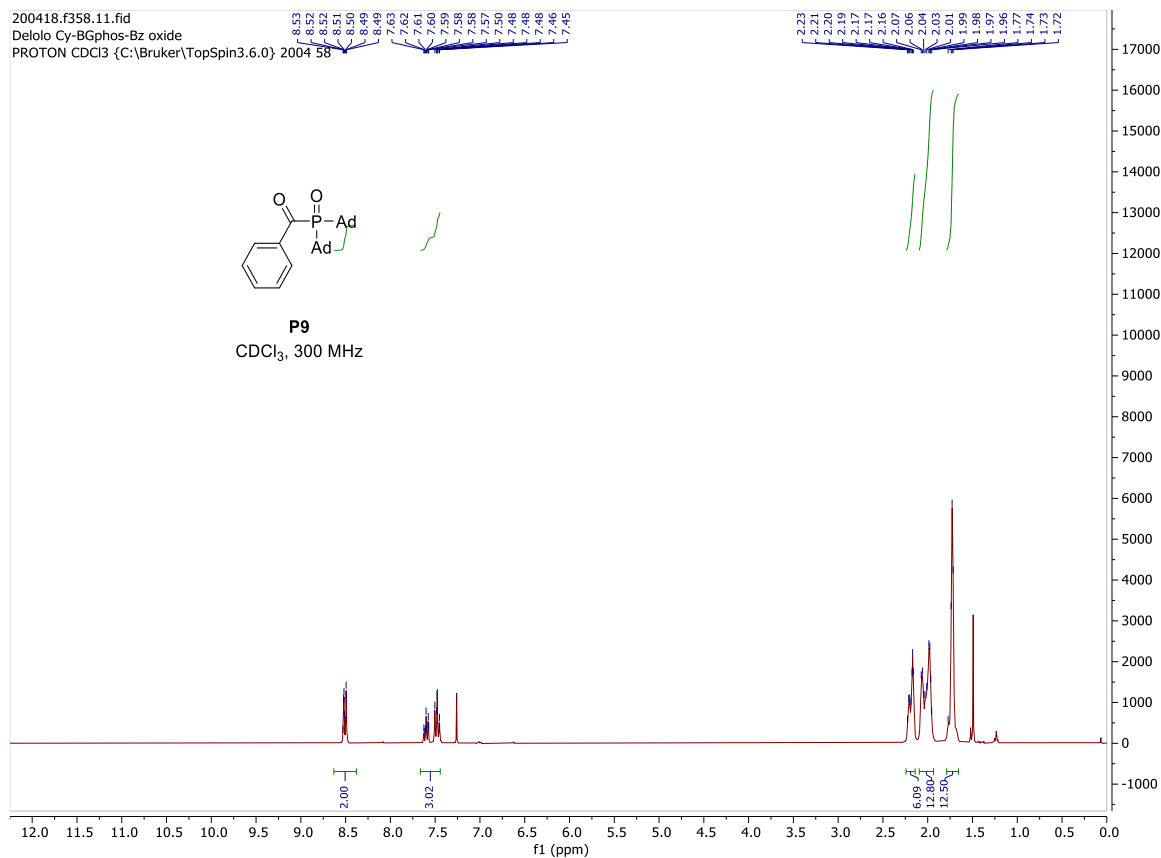


**Figura 56.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **P8**.

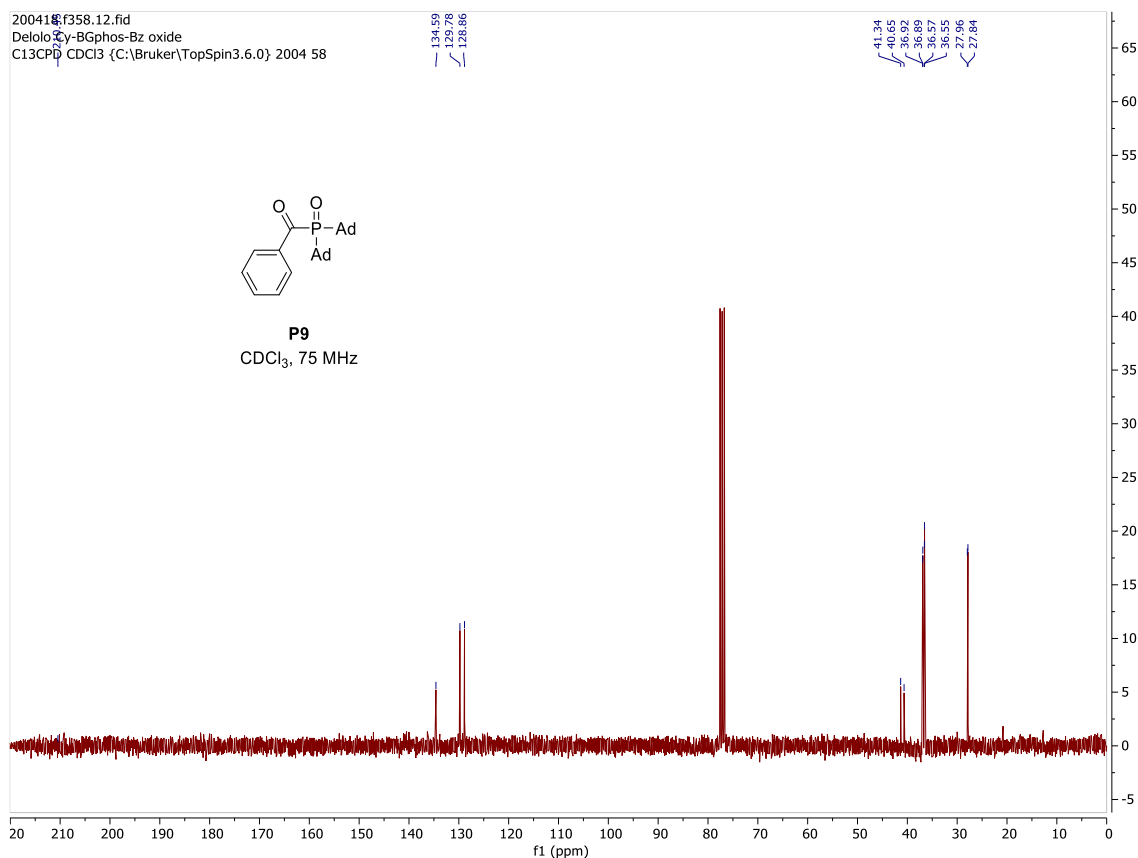


**Figura 57.** Espectro de RMN de <sup>31</sup>P em CDCl<sub>3</sub> do composto **P8**.

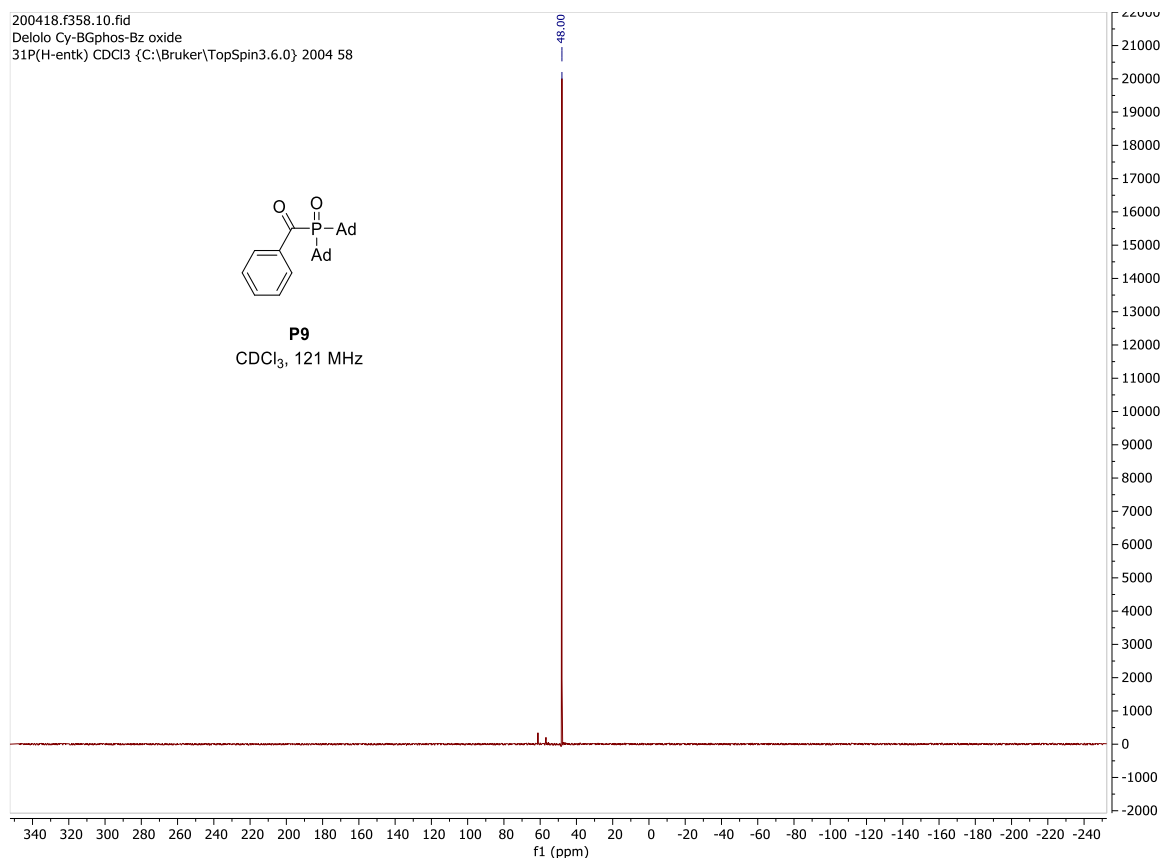




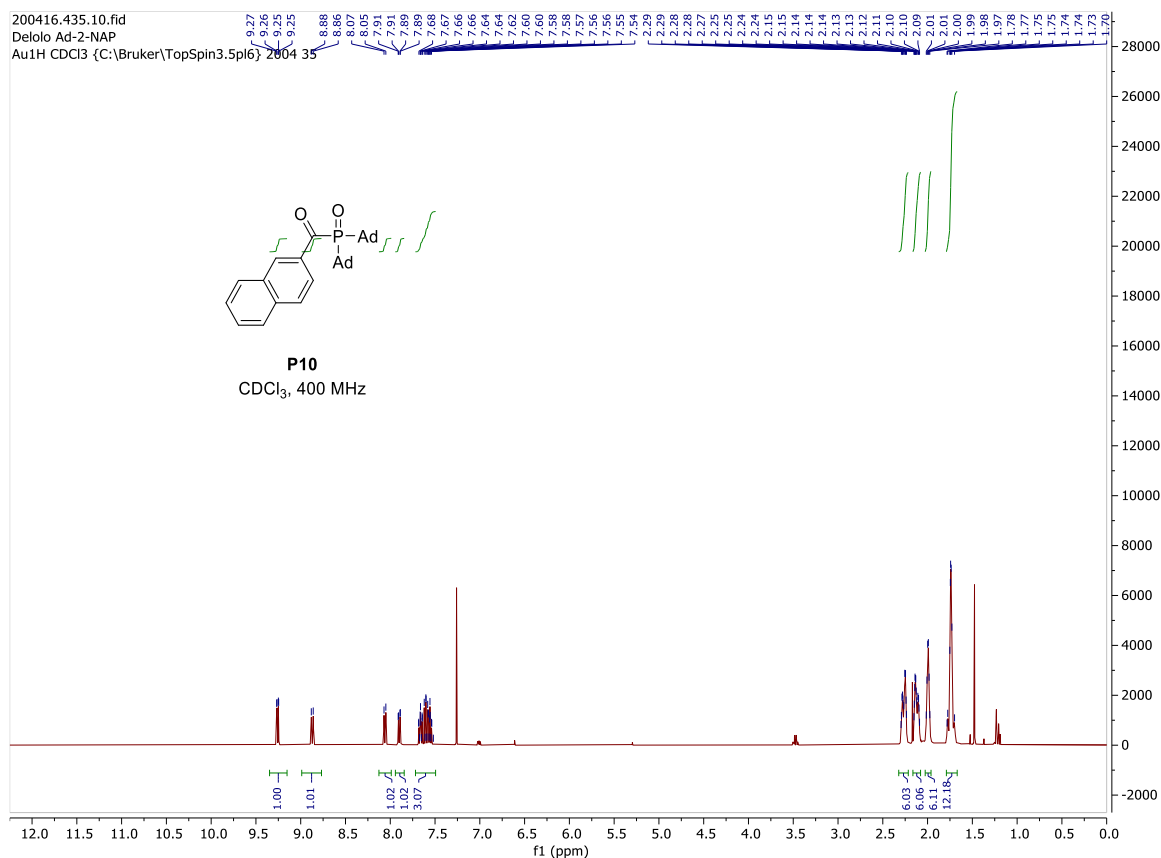
**Figura 58.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **P9**.



**Figura 59.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **P9**.



**Figura 60.** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  em CDCl<sub>3</sub> do composto **P9**.



**Figura 61.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em CDCl<sub>3</sub> do composto **P10**.

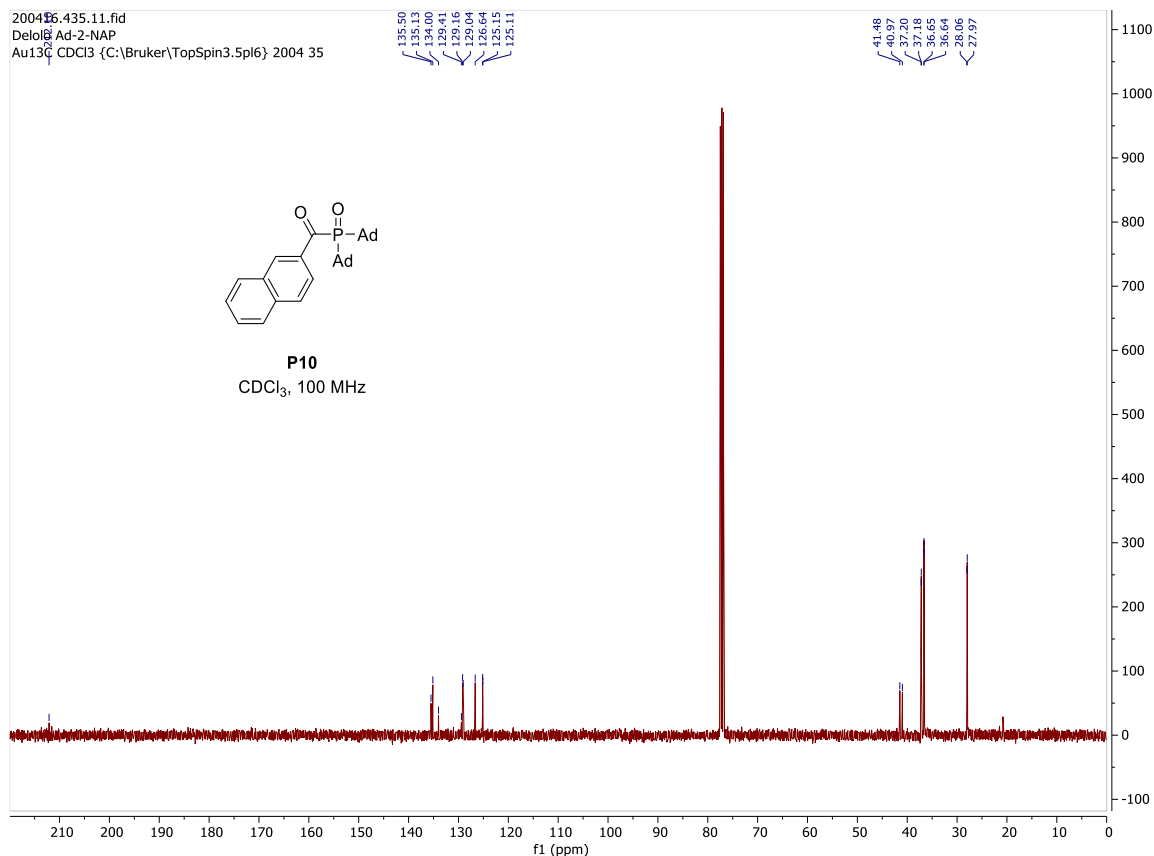


Figura 62. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **P10**.

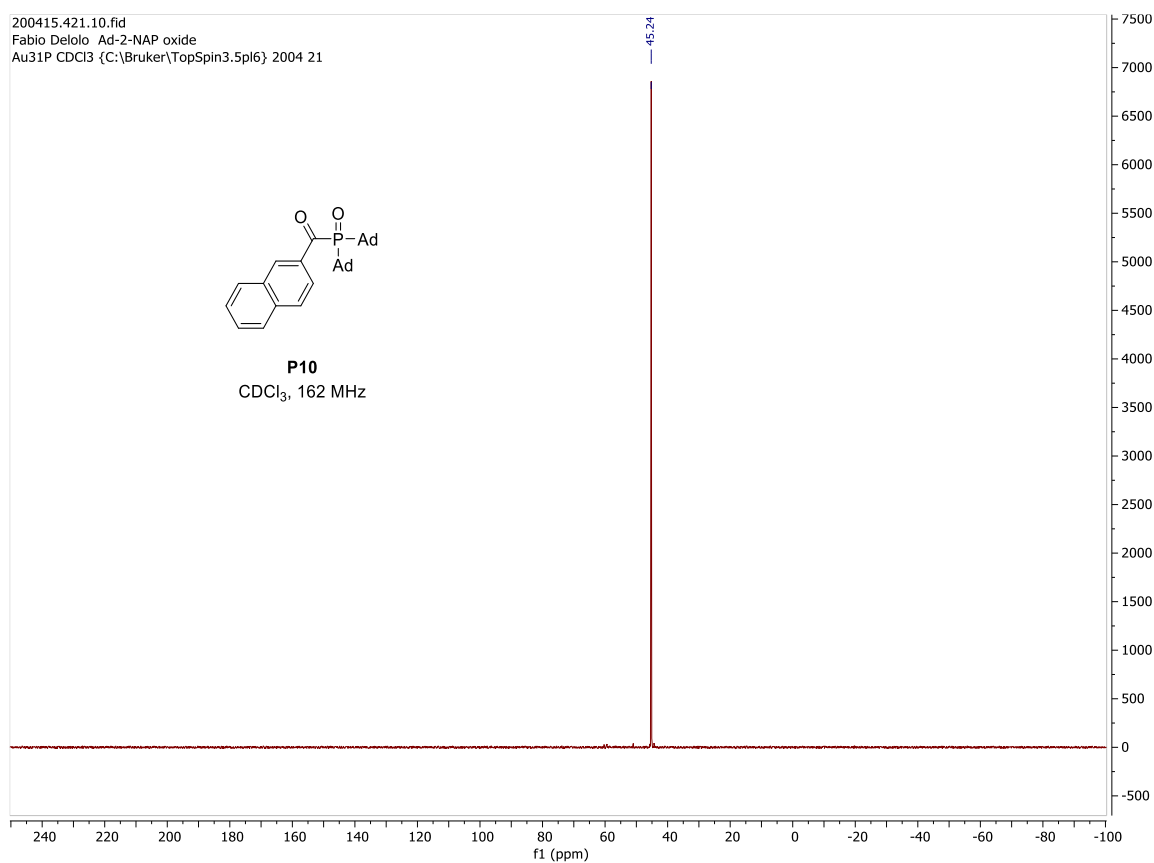


Figura 63. Espectro de RMN de <sup>31</sup>P em CDCl<sub>3</sub> do composto **P10**.

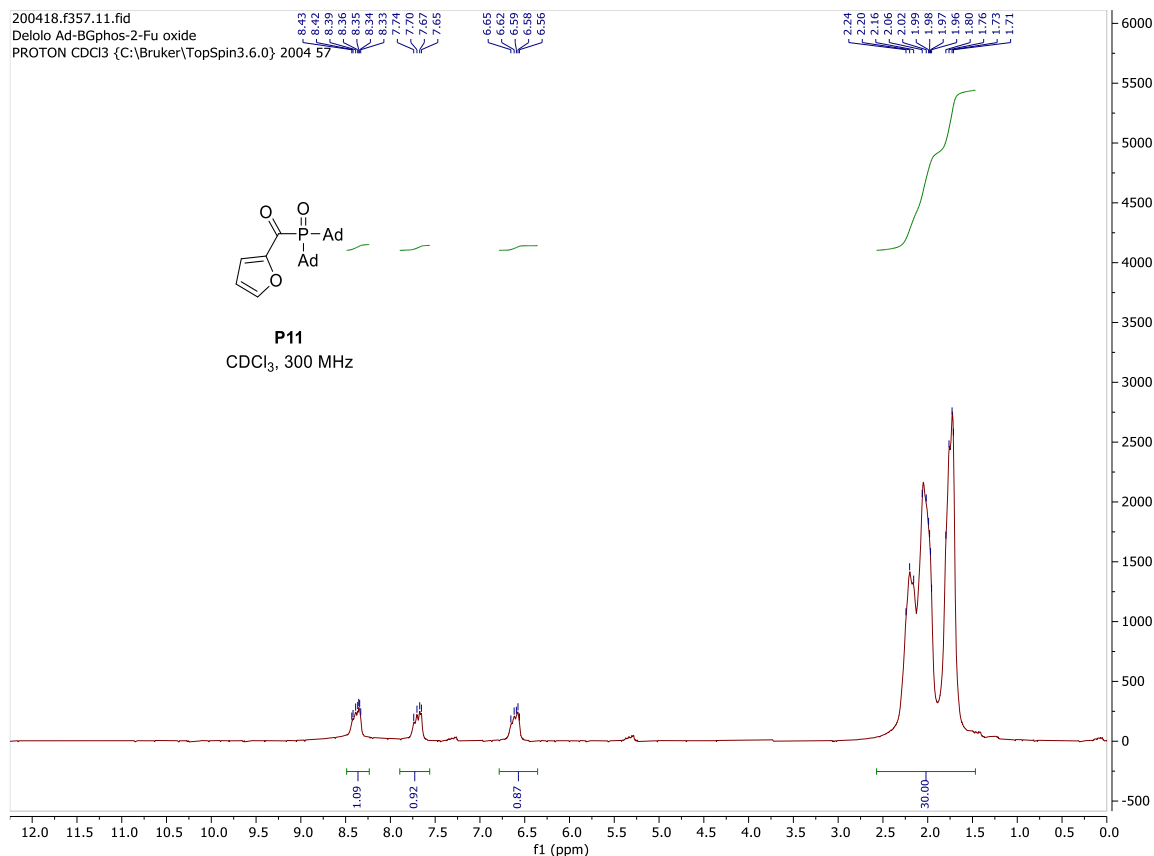


Figura 64. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **P11**.

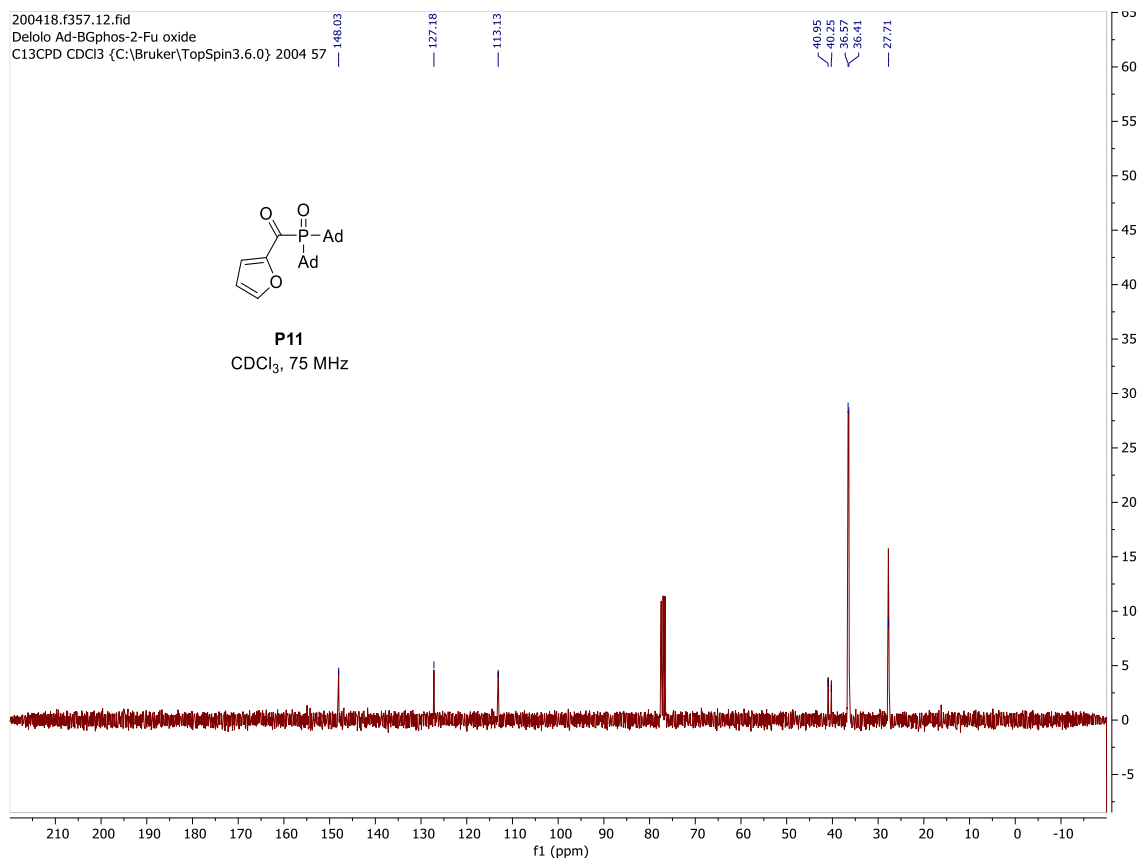


Figura 65. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **P11**.

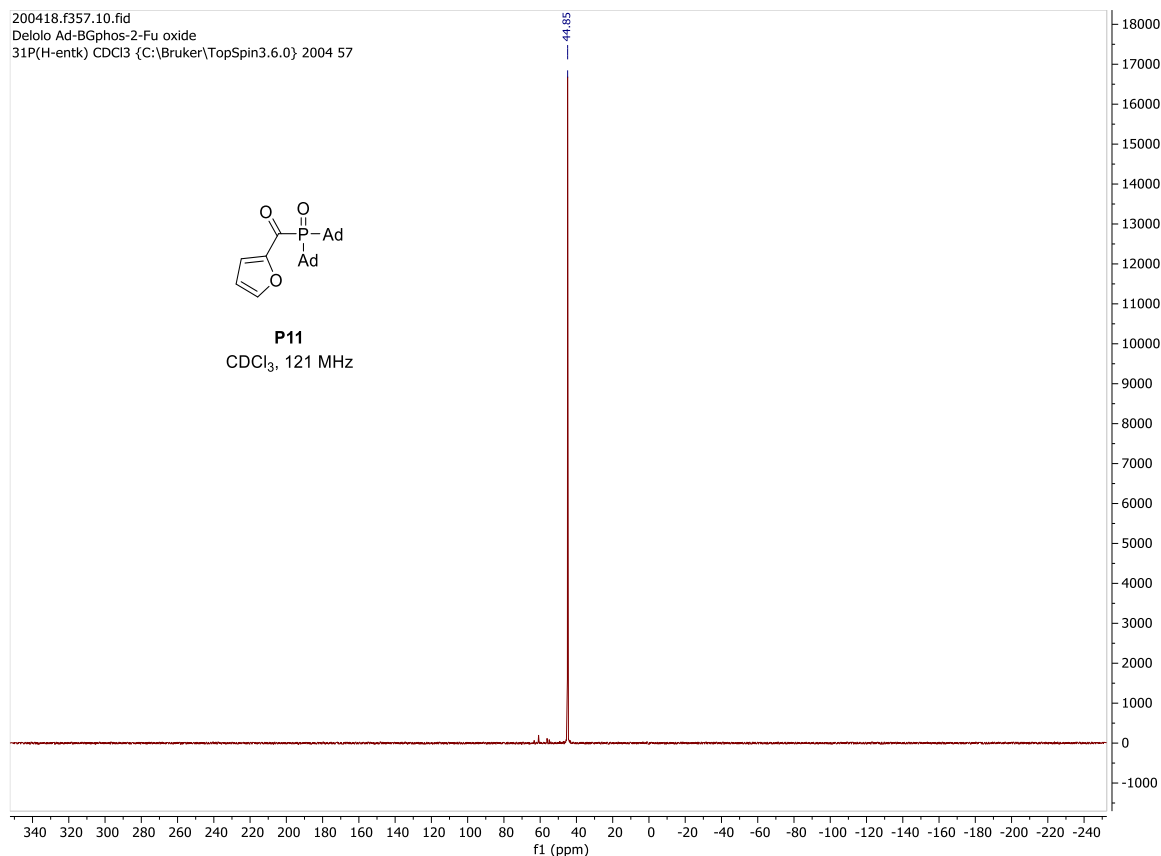


Figura 66. Espectro de RMN de <sup>31</sup>P em CDCl<sub>3</sub> do composto **P11**.

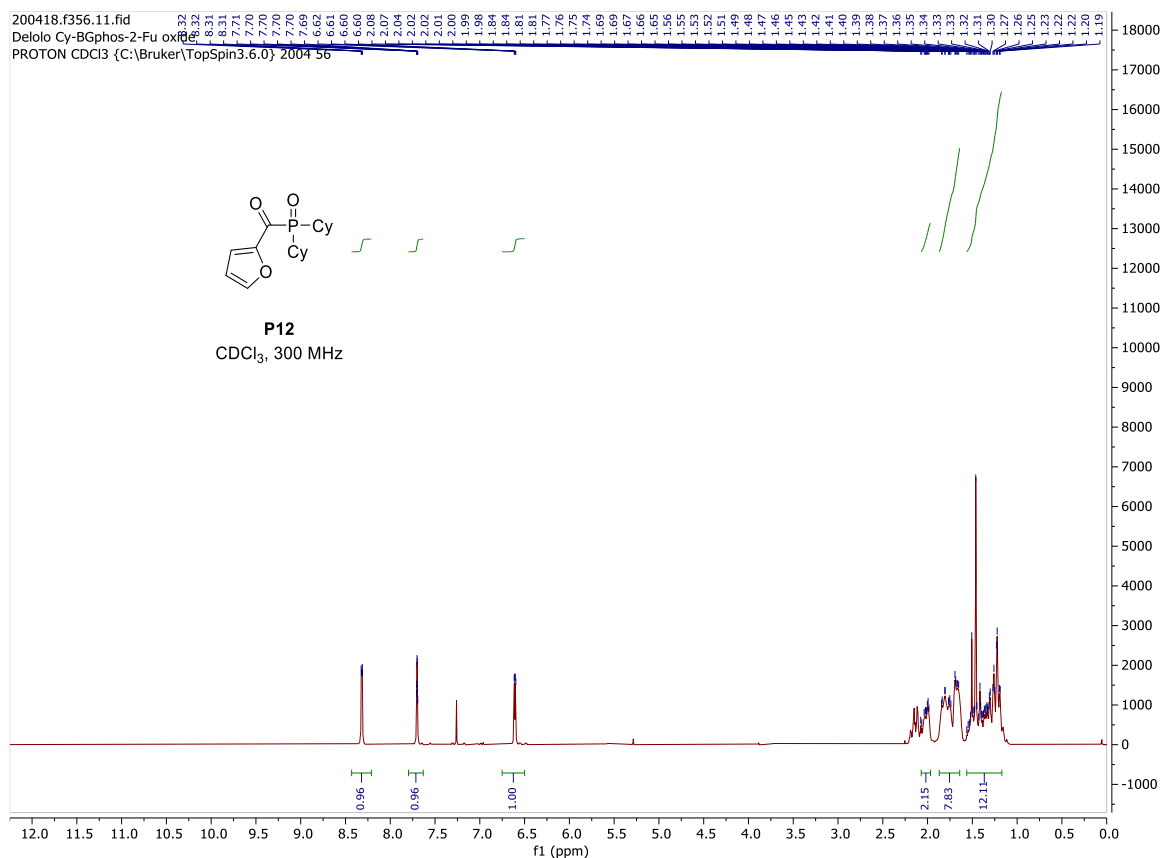
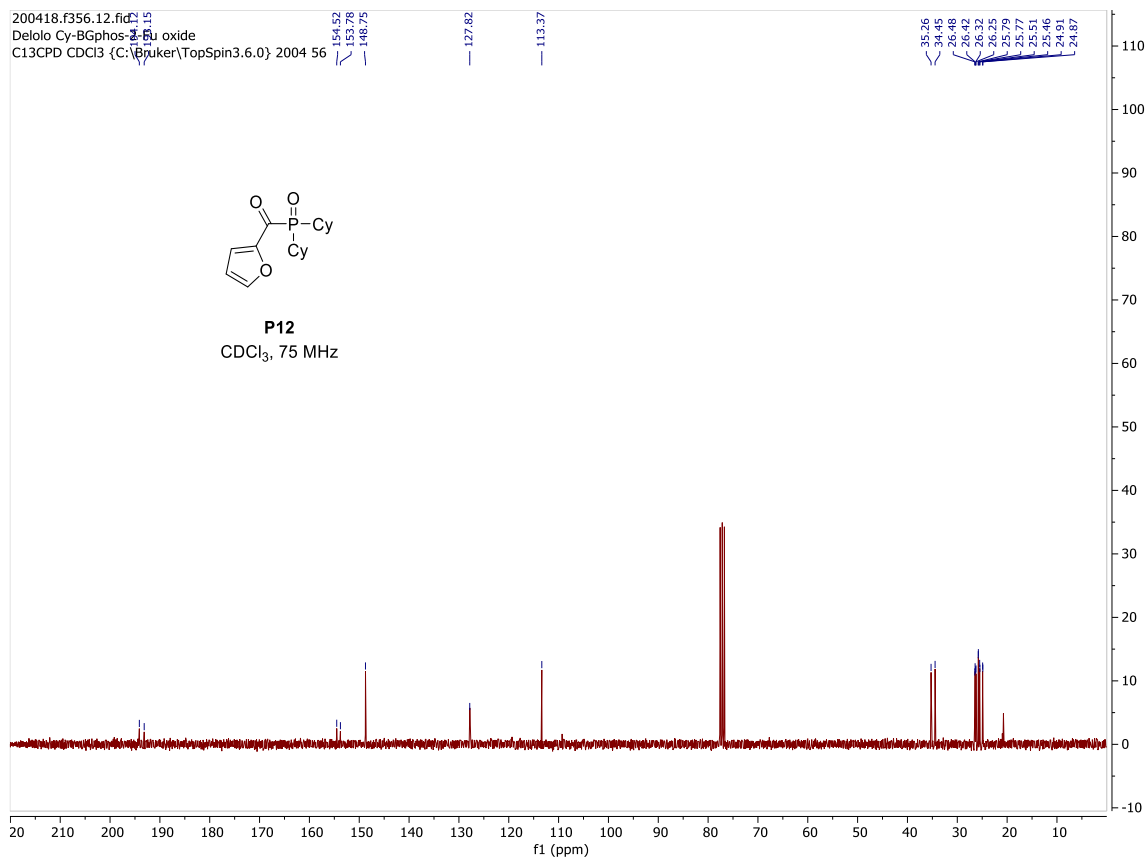
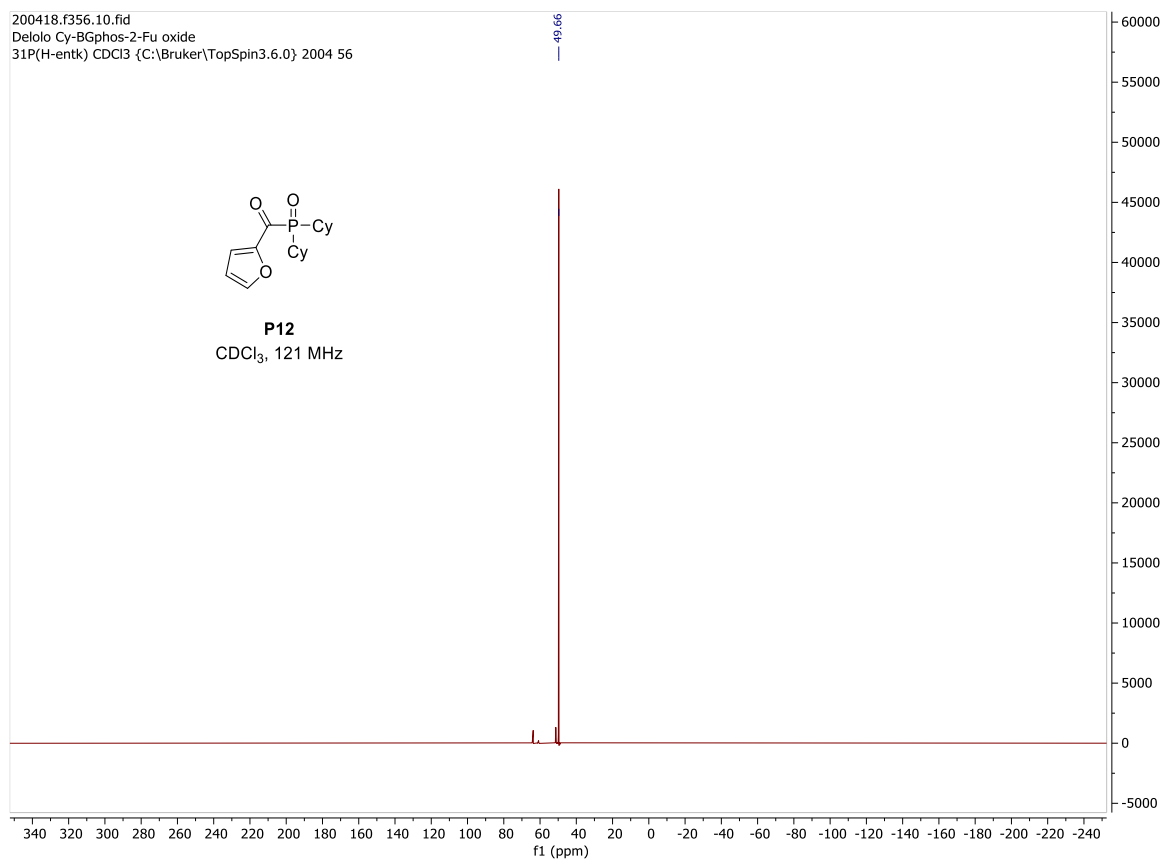


Figura 67. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **P12**.



**Figura 68.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **P12**.



**Figura 69.** Espectro de RMN de <sup>31</sup>P em CDCl<sub>3</sub> do composto **P12**.

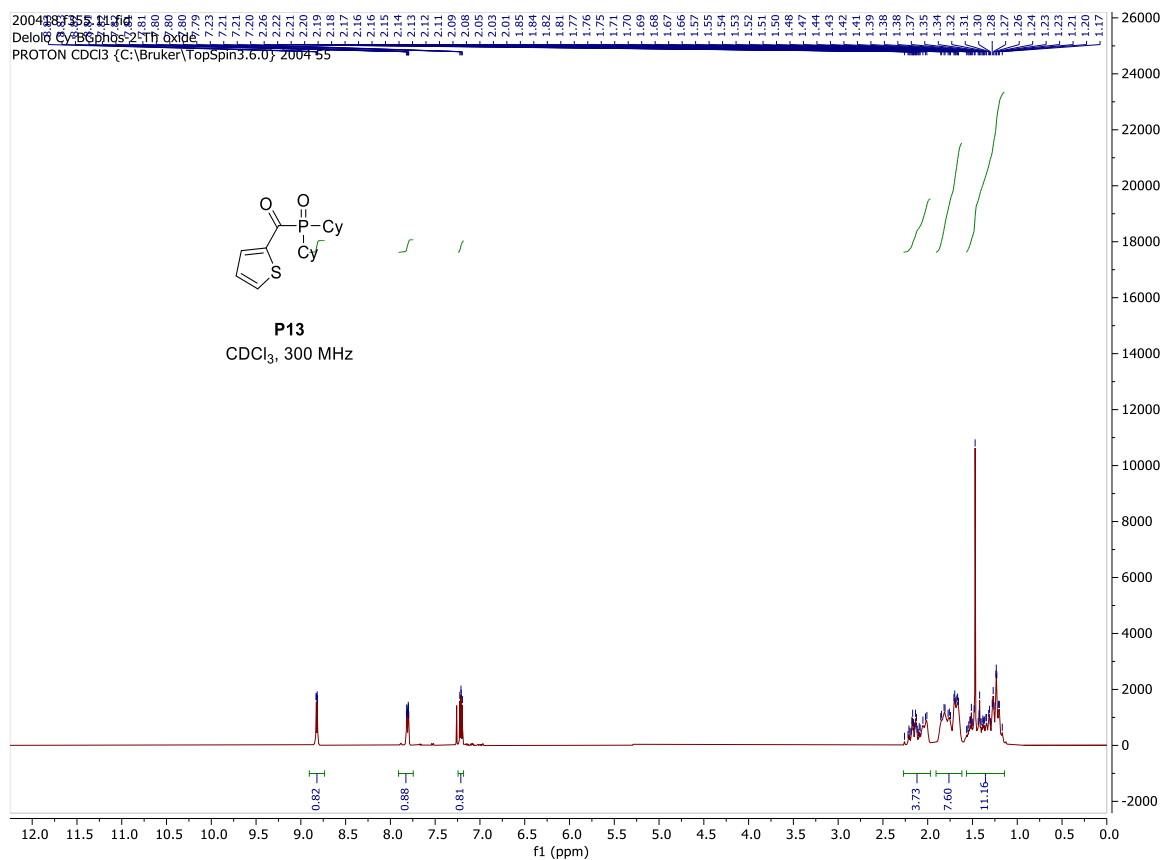


Figura 70. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **P13**.

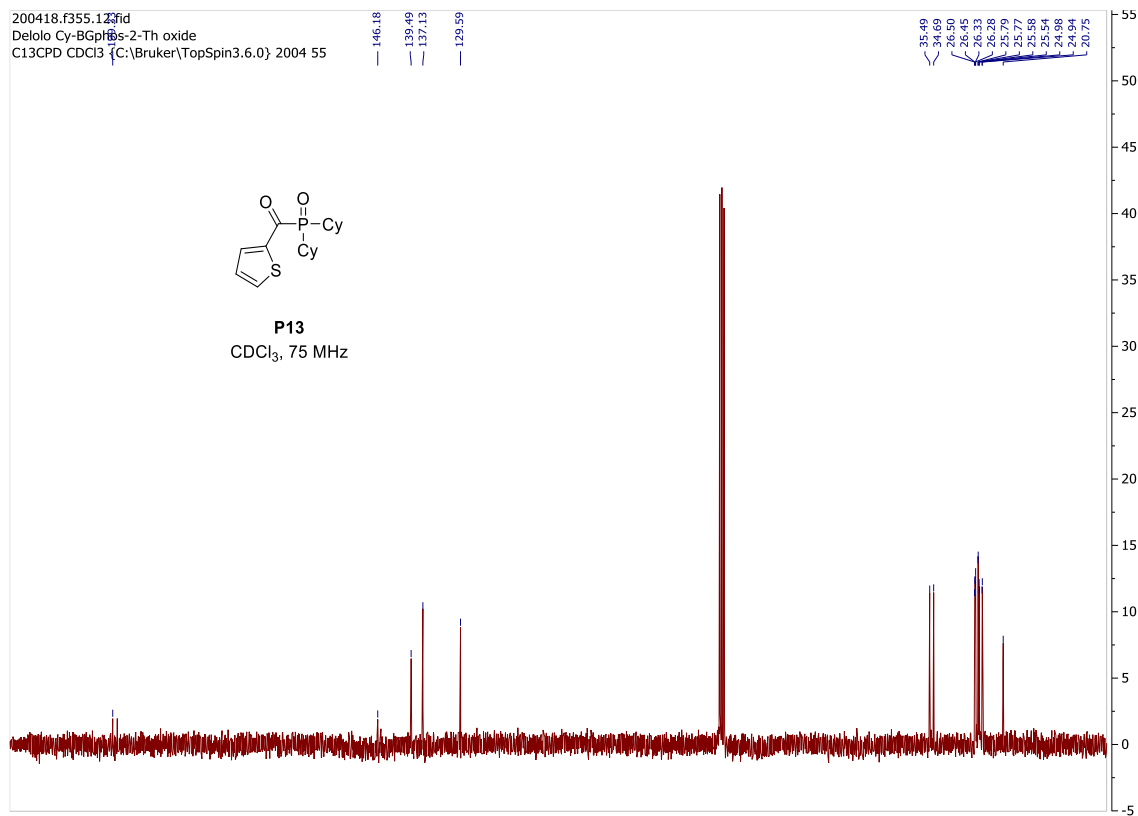


Figura 71. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **P13**.

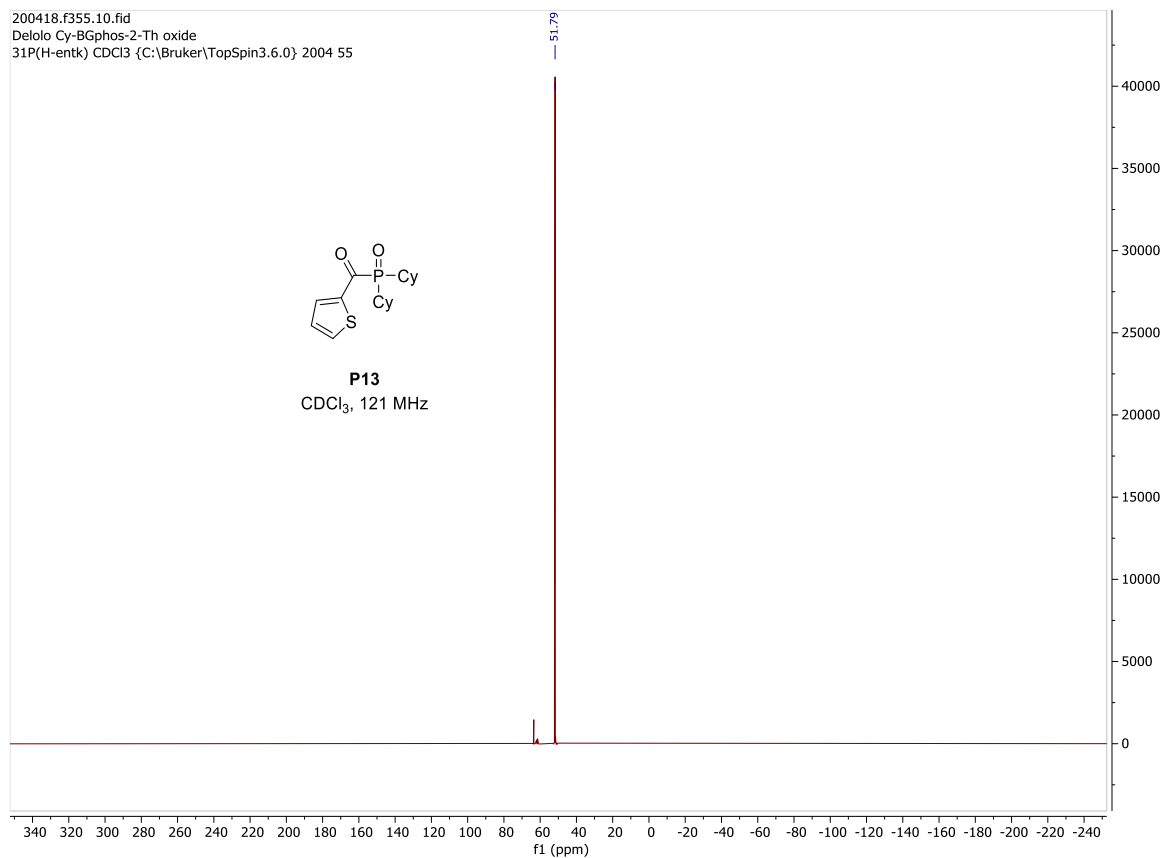


Figura 72. Espectro de RMN de <sup>31</sup>P em CDCl<sub>3</sub> do composto **P13**.

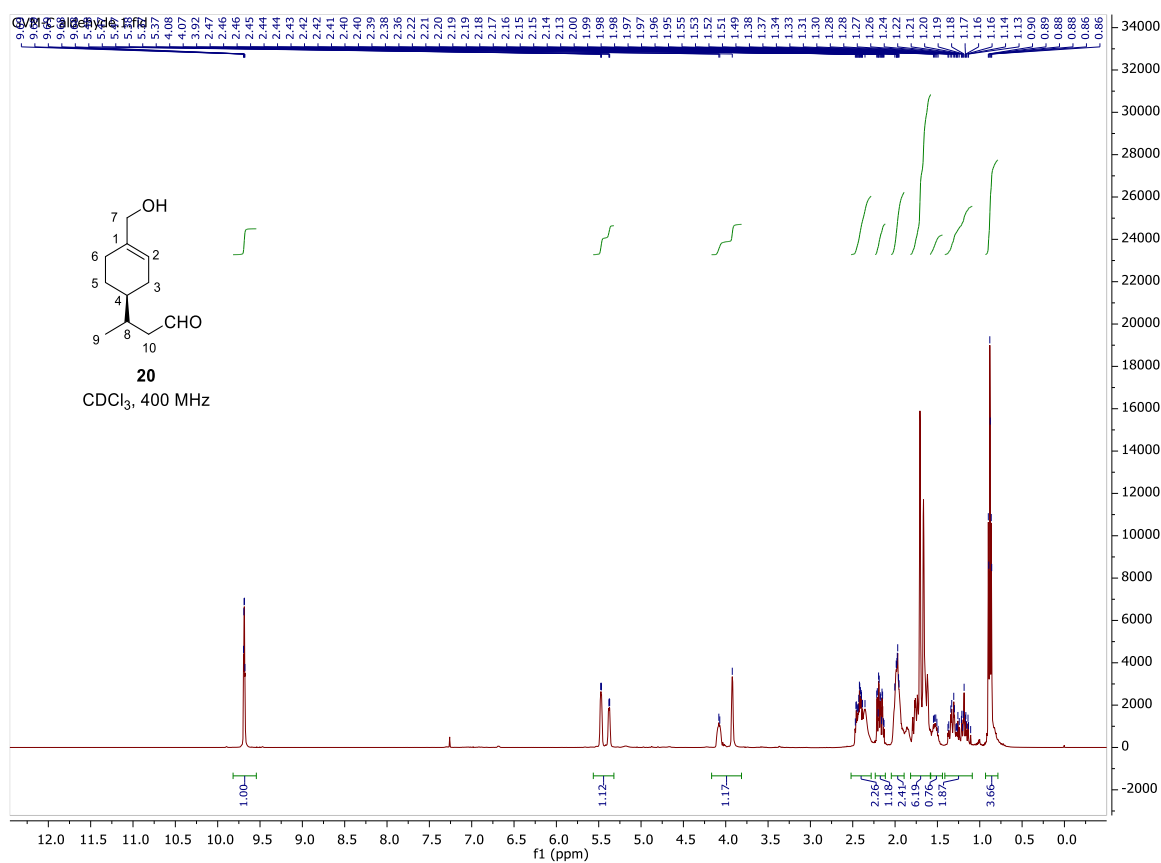


Figura 73. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **20**.



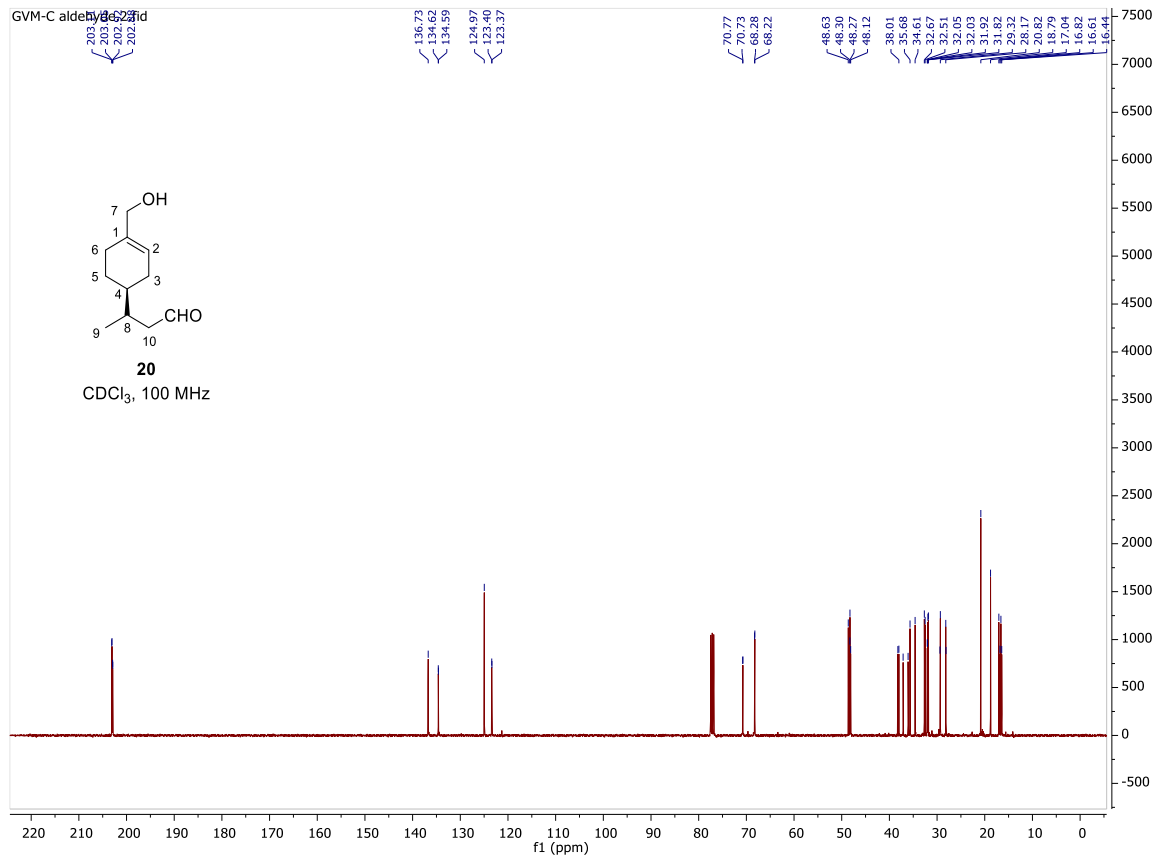


Figura 74. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **20**.

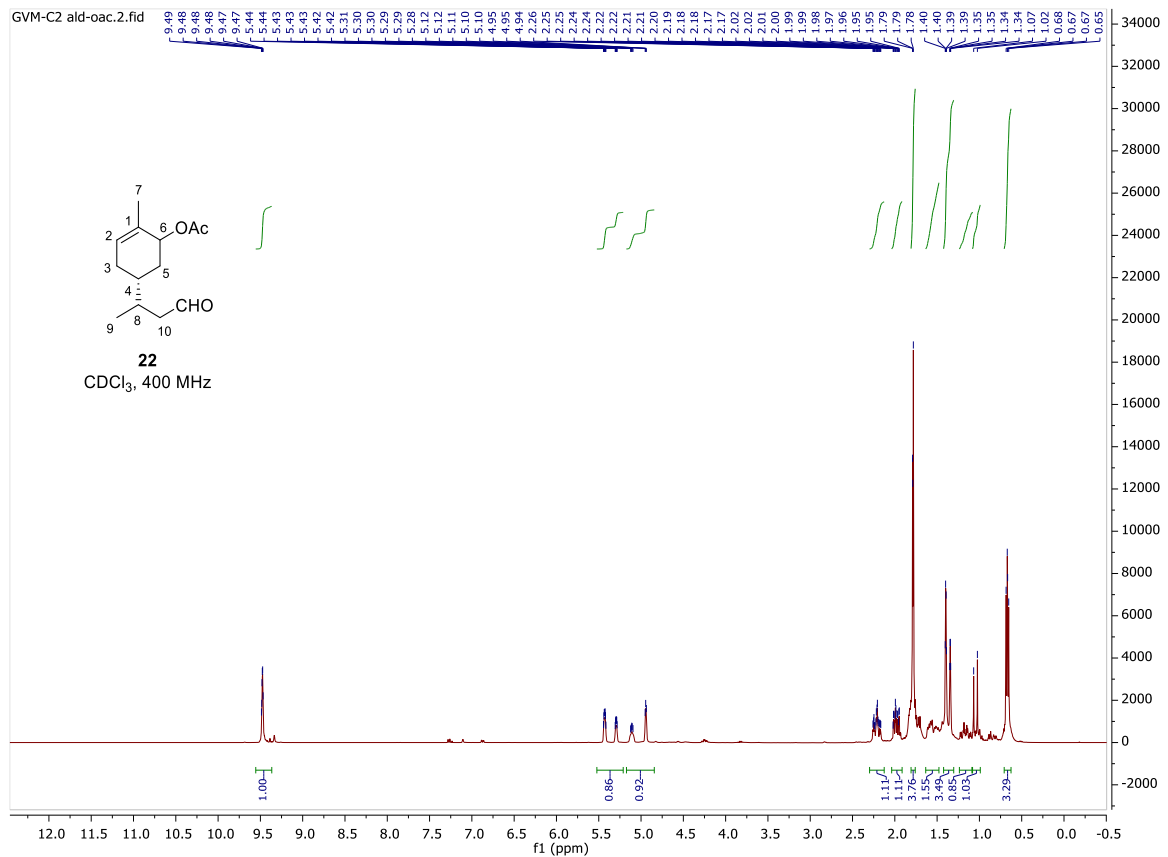


Figura 75. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **22**.

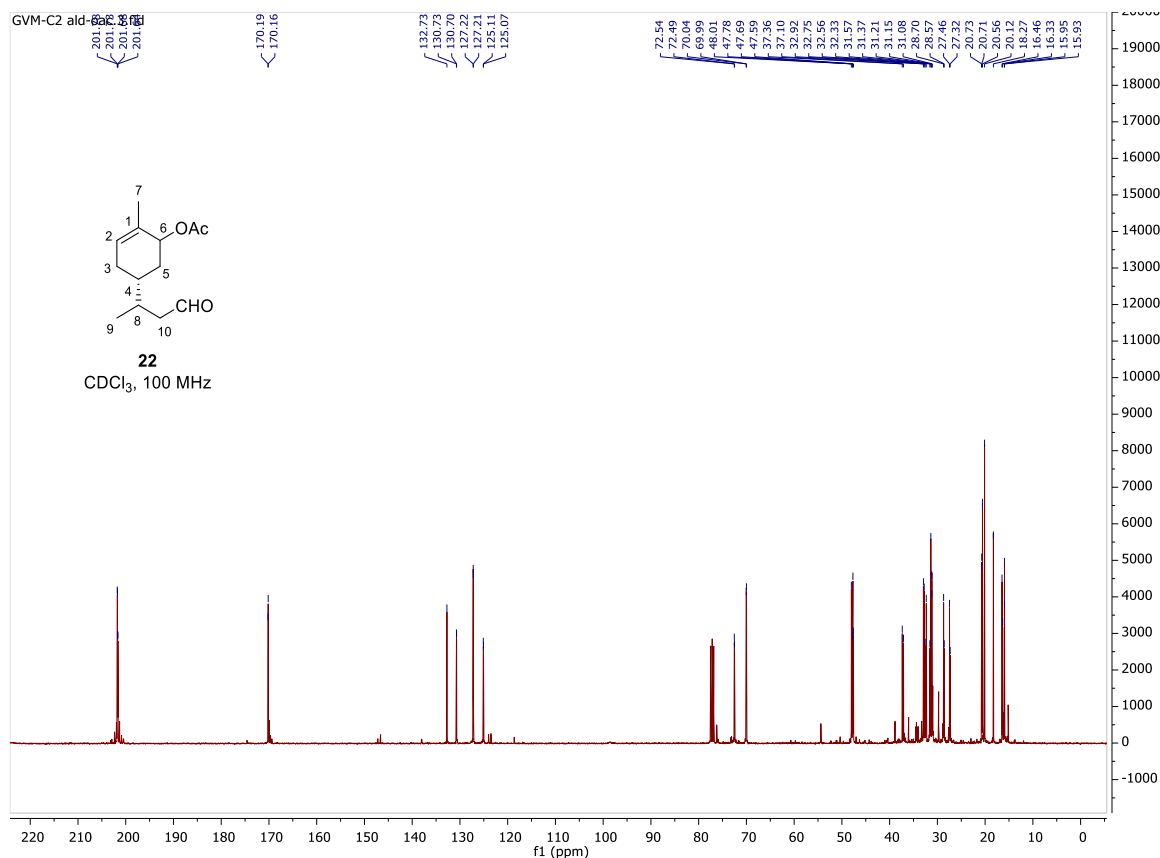


Figura 76. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **22**.

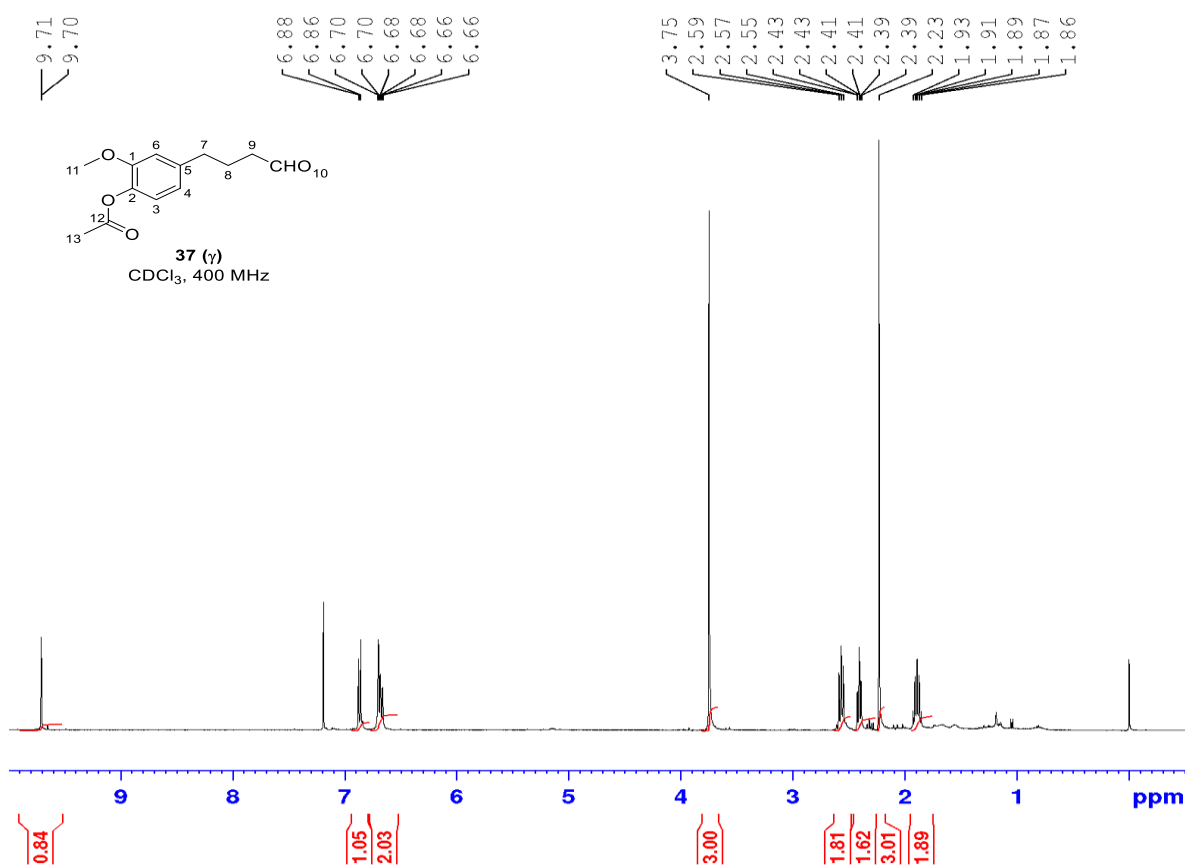


Figura 77. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **37 (γ)**.

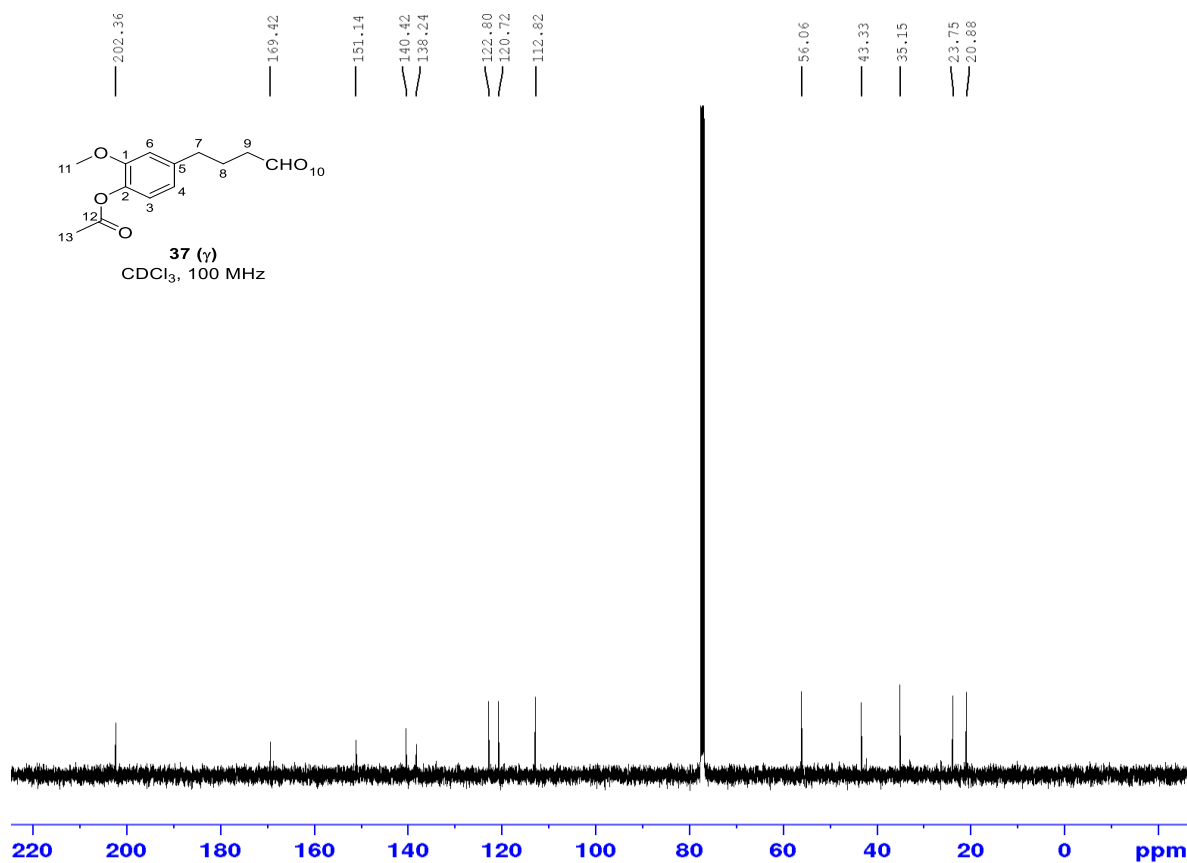


Figura 78. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **37** ( $\gamma$ )

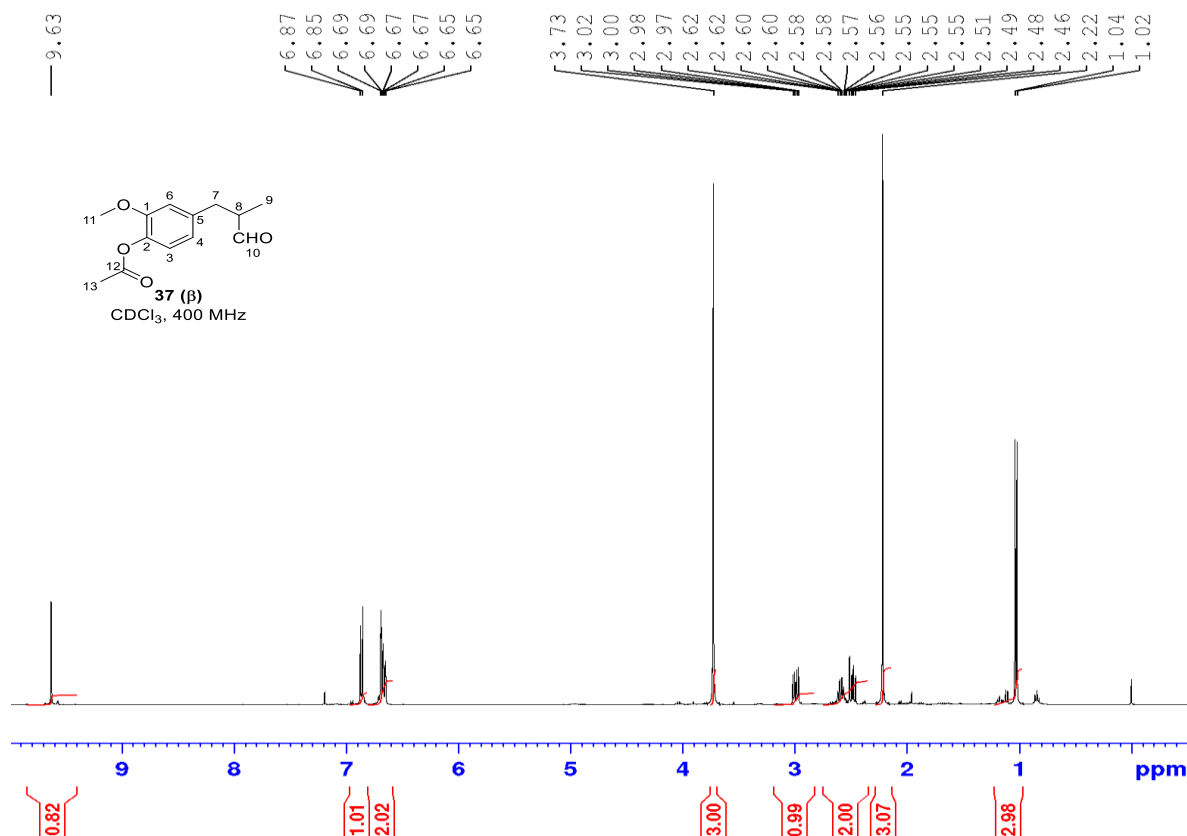


Figura 79. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **37** ( $\beta$ ).

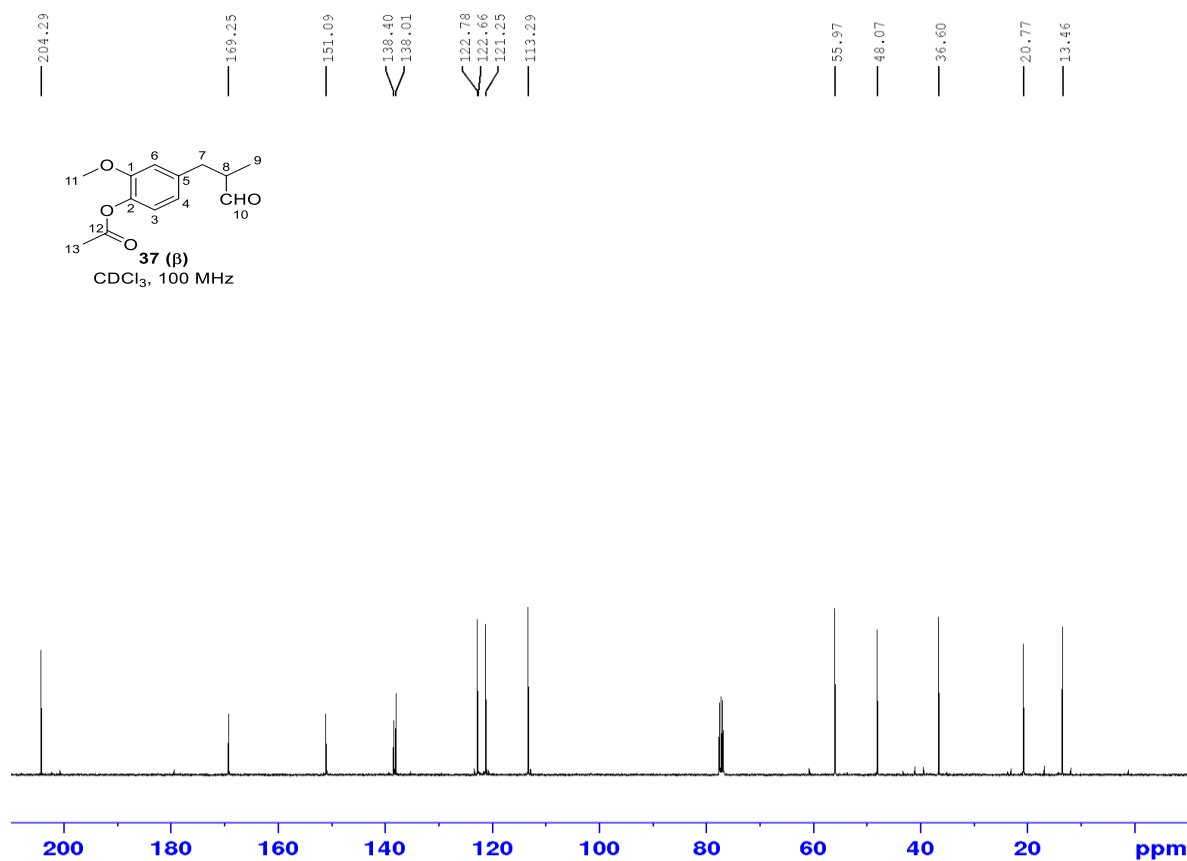


Figura 81. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **37 (β)**

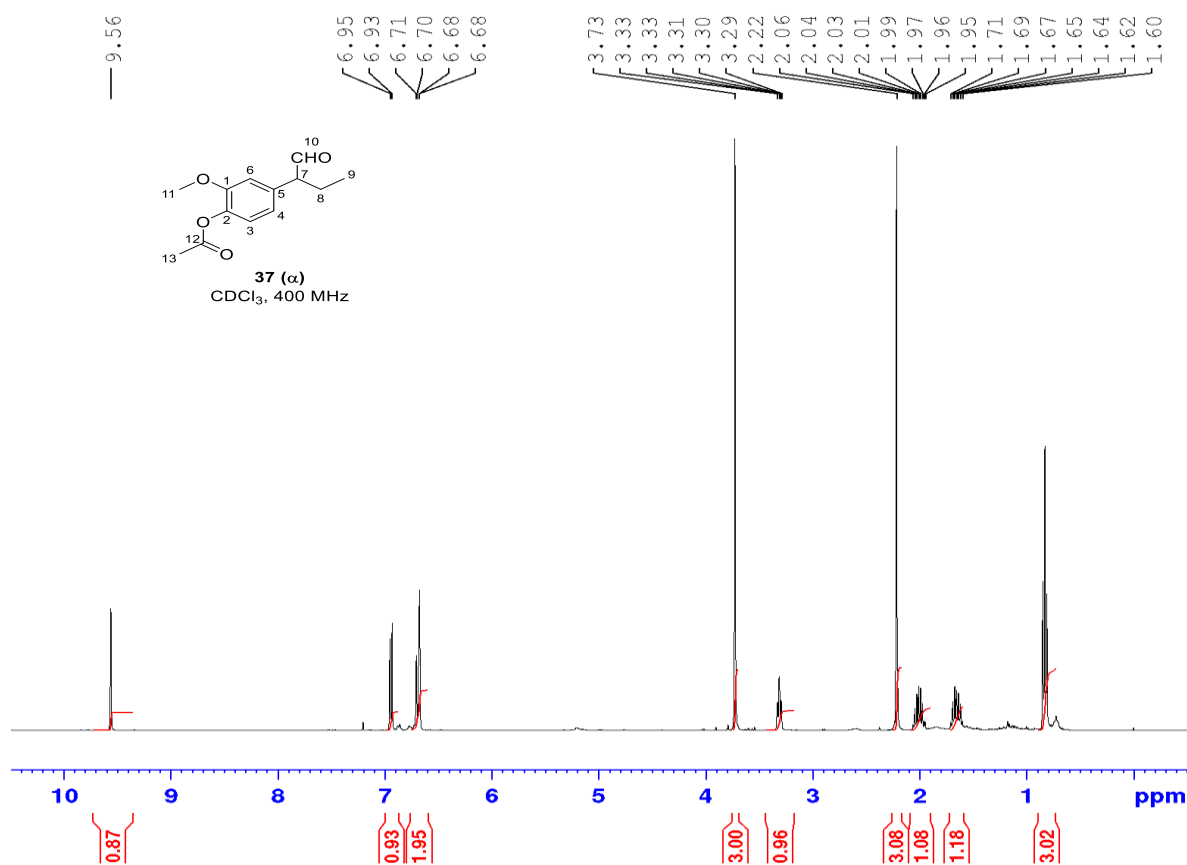


Figura 80. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **37 (α)**

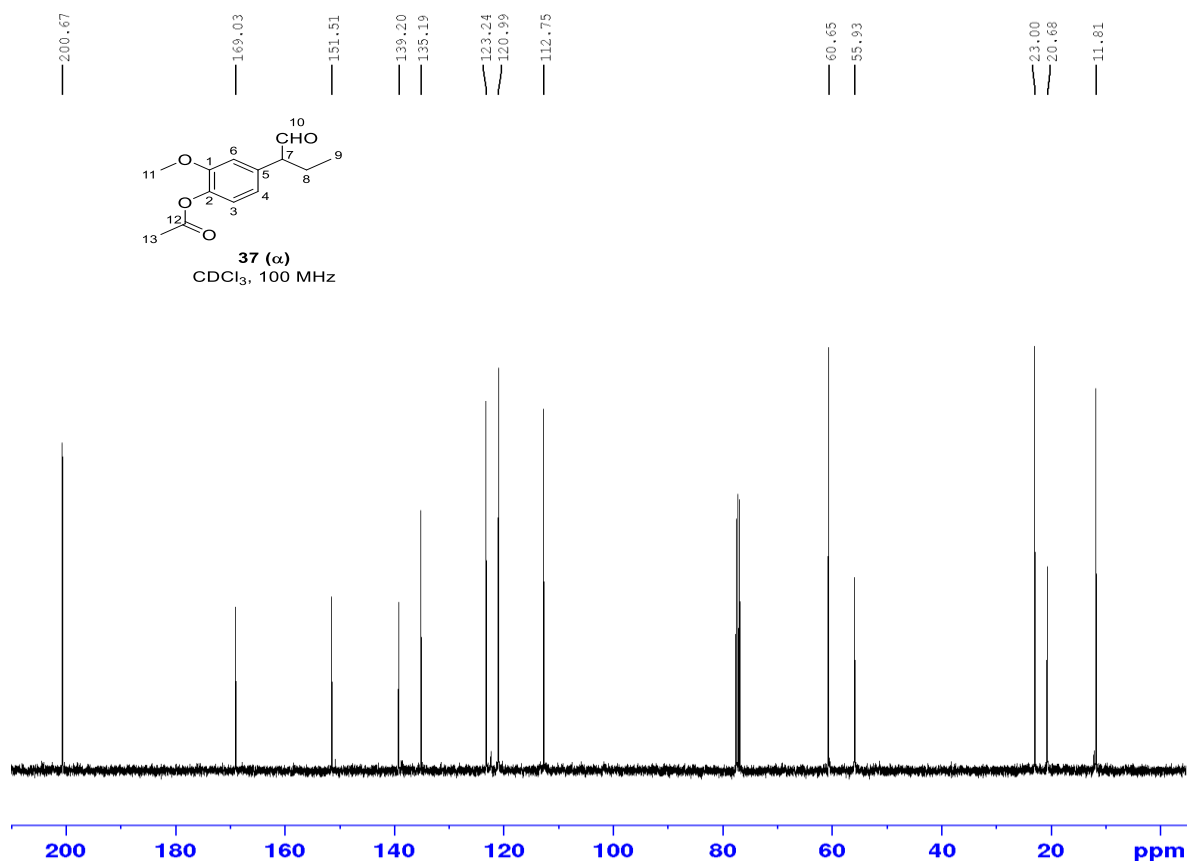


Figura 82. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **37 (α)**.

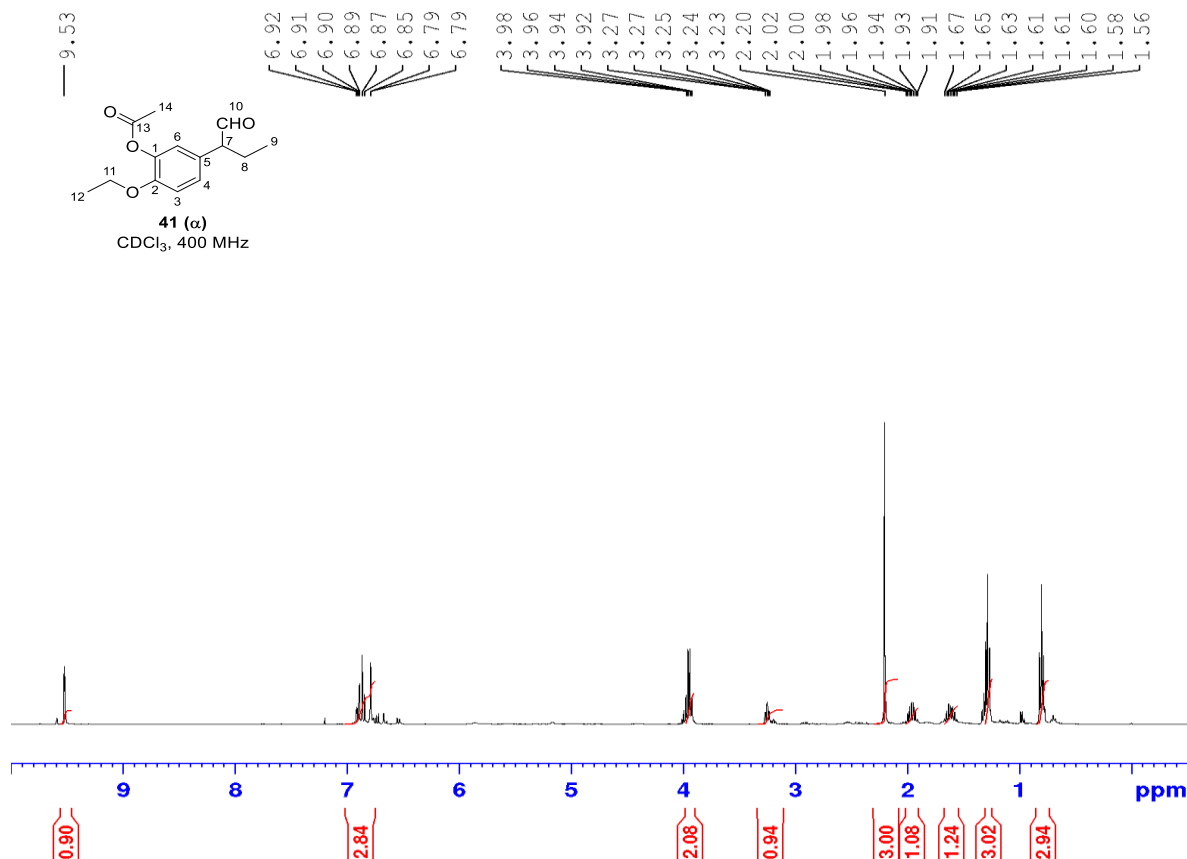
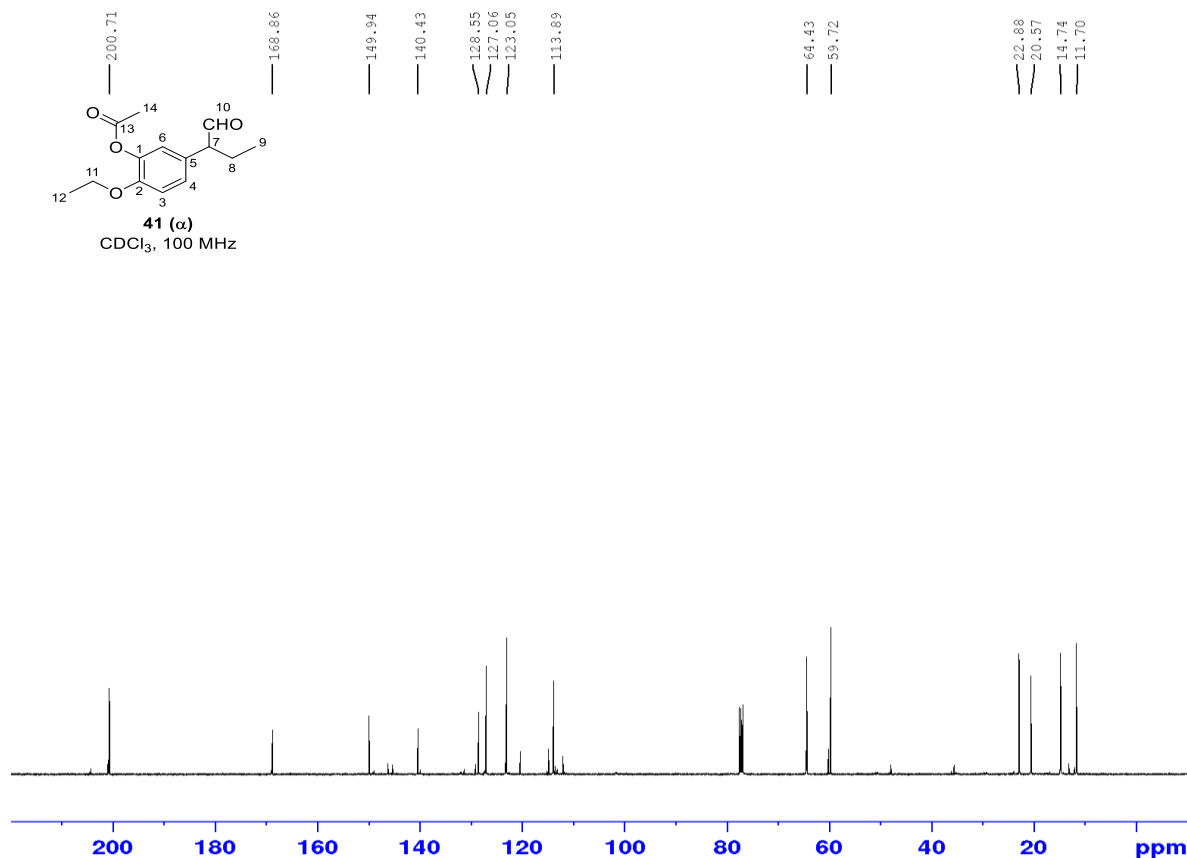
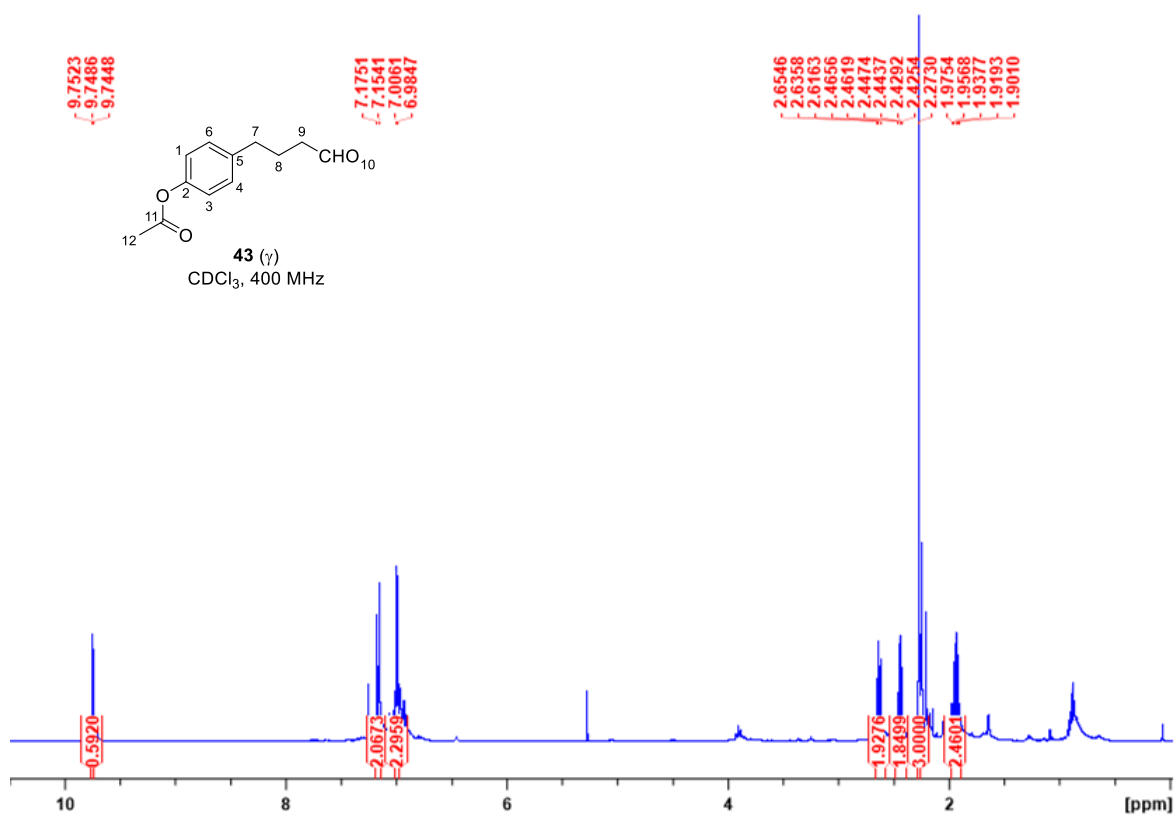


Figura 83. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **41 (α)**.



**Figura 84.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **41** ( $\alpha$ ).



**Figura 85.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **43** ( $\gamma$ )

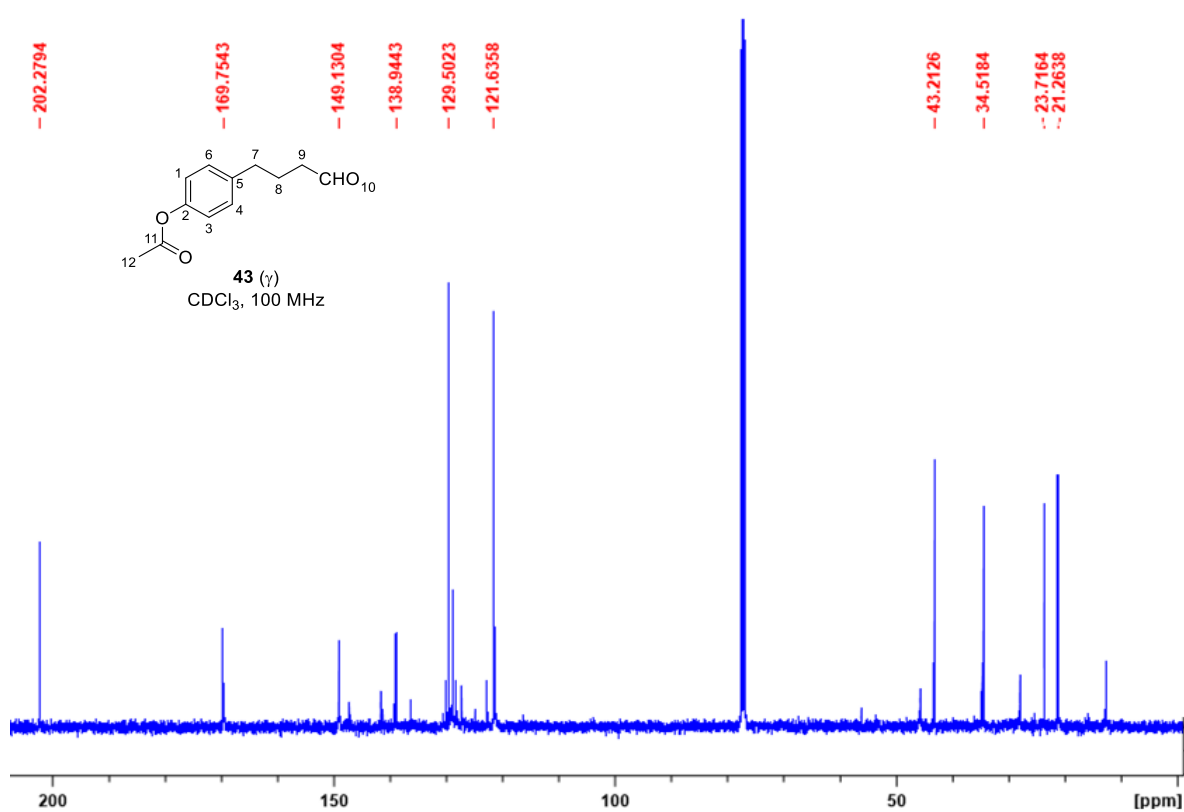


Figura 86. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em CDCl<sub>3</sub> do composto **43** ( $\gamma$ ).

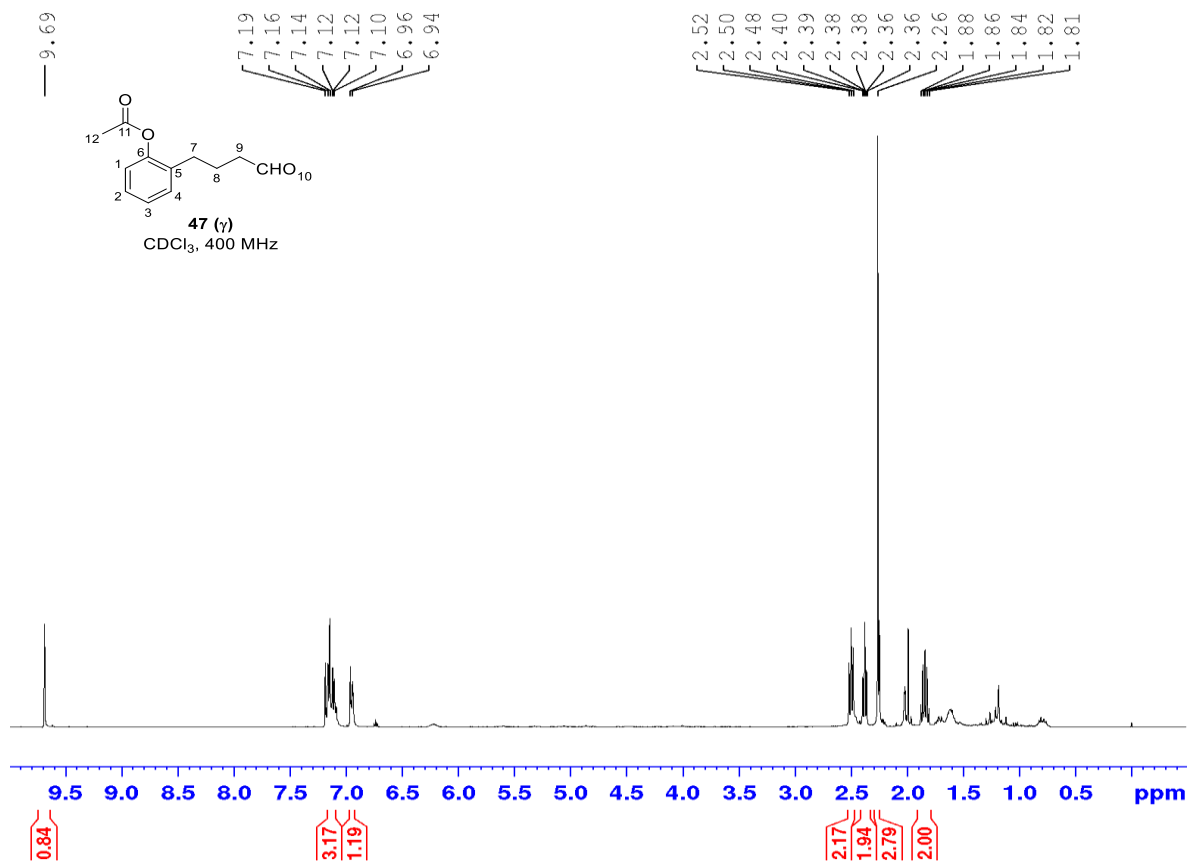
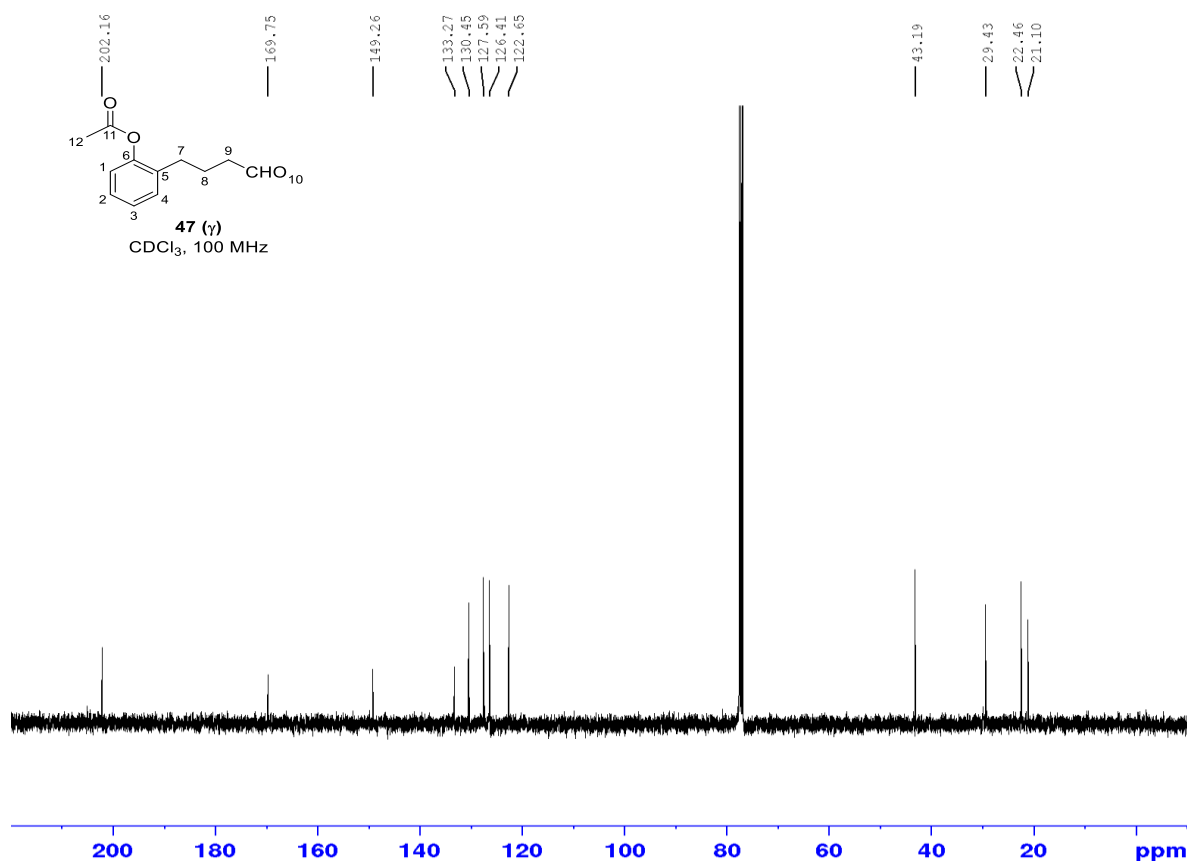
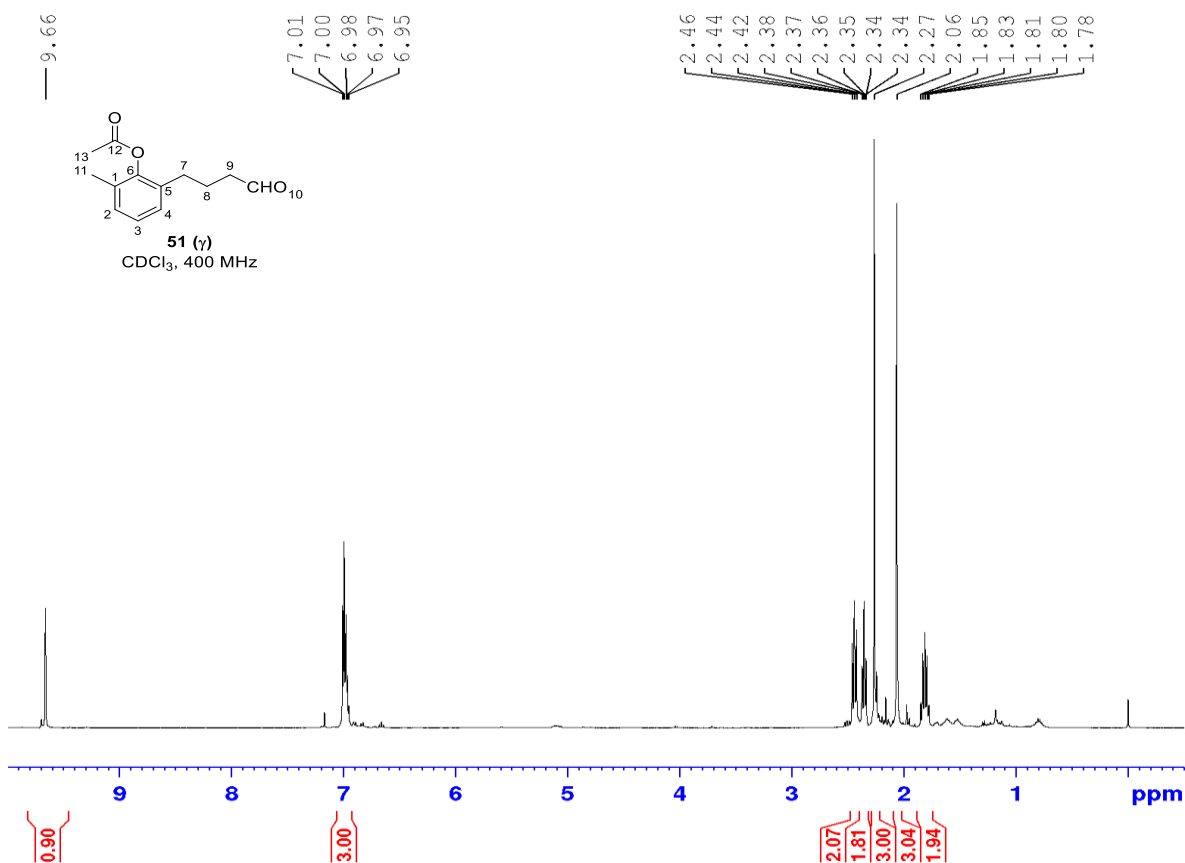


Figura 87. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em CDCl<sub>3</sub> do composto **47** ( $\gamma$ ).



**Figura 88.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **47** ( $\gamma$ ).



**Figura 89.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **51** ( $\gamma$ ).



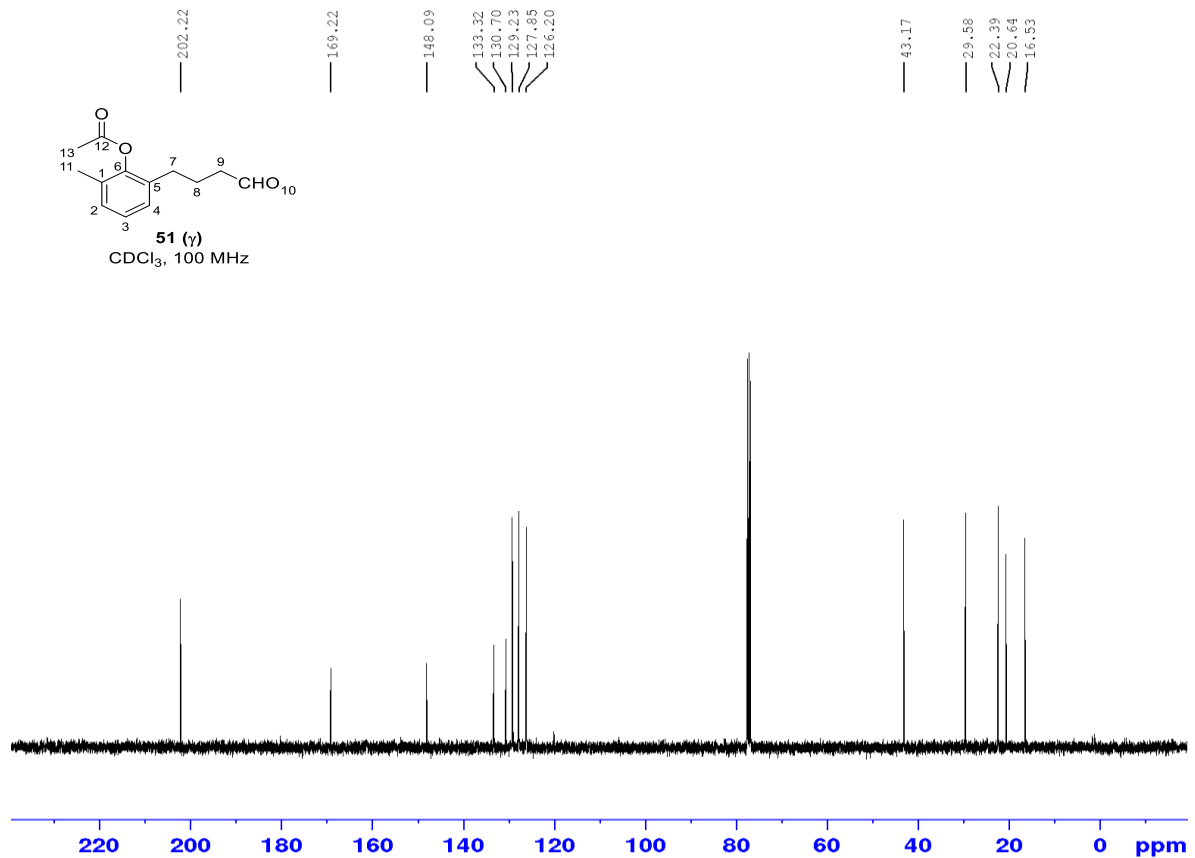


Figura 90. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **51** ( $\gamma$ ).

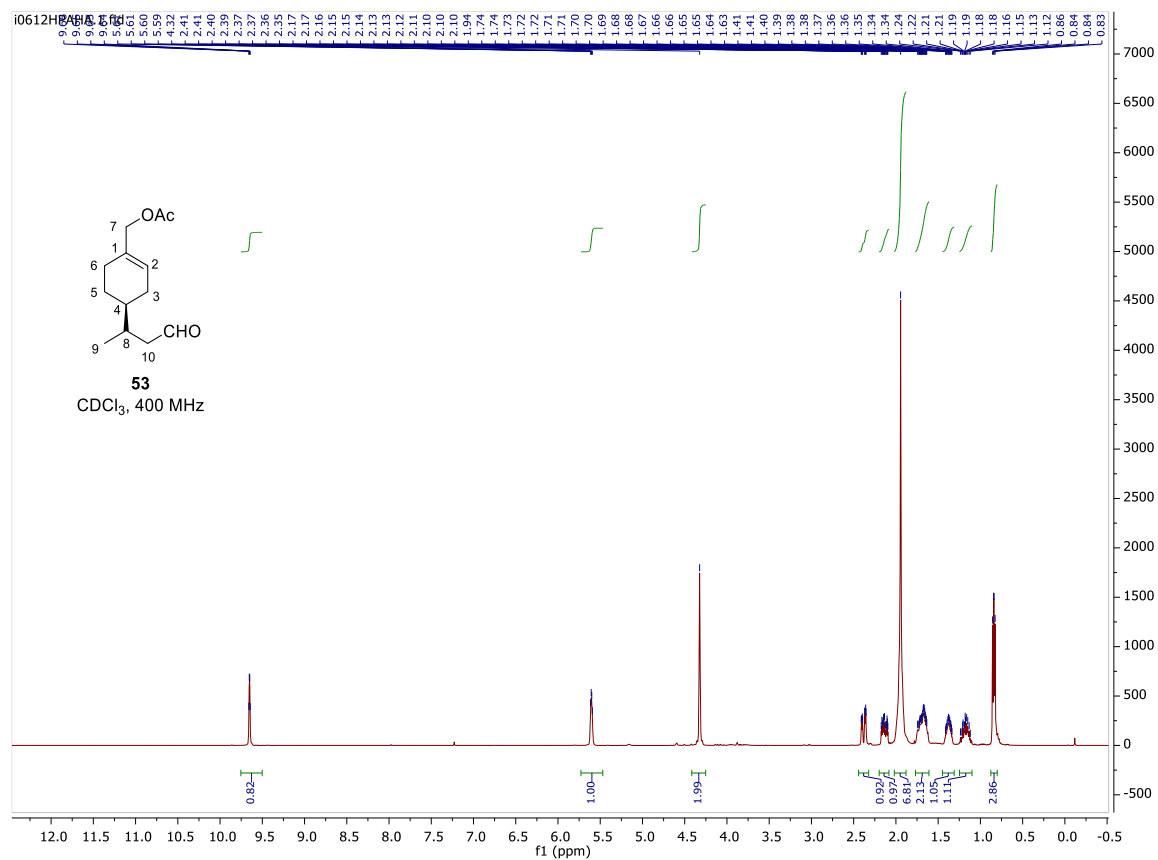


Figura 91. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **53**.

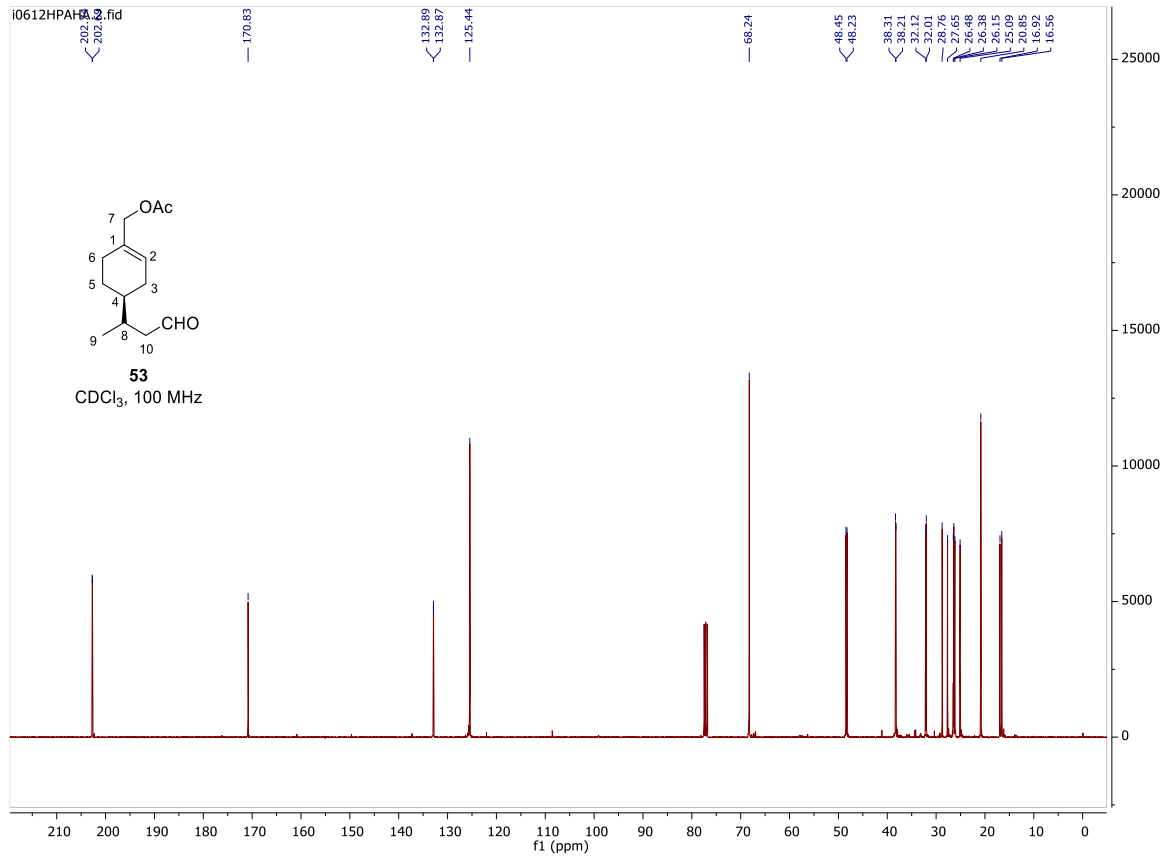


Figura 92. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **53**.

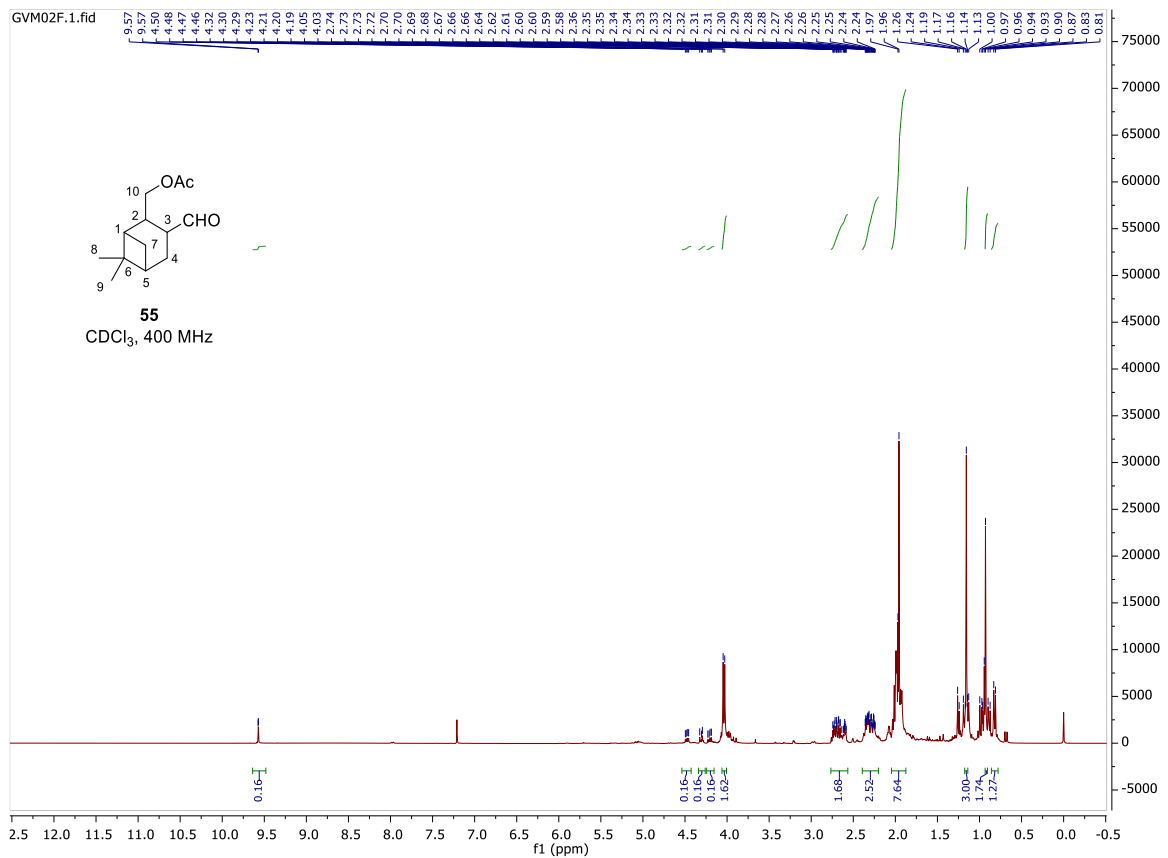


Figura 93. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **55**.

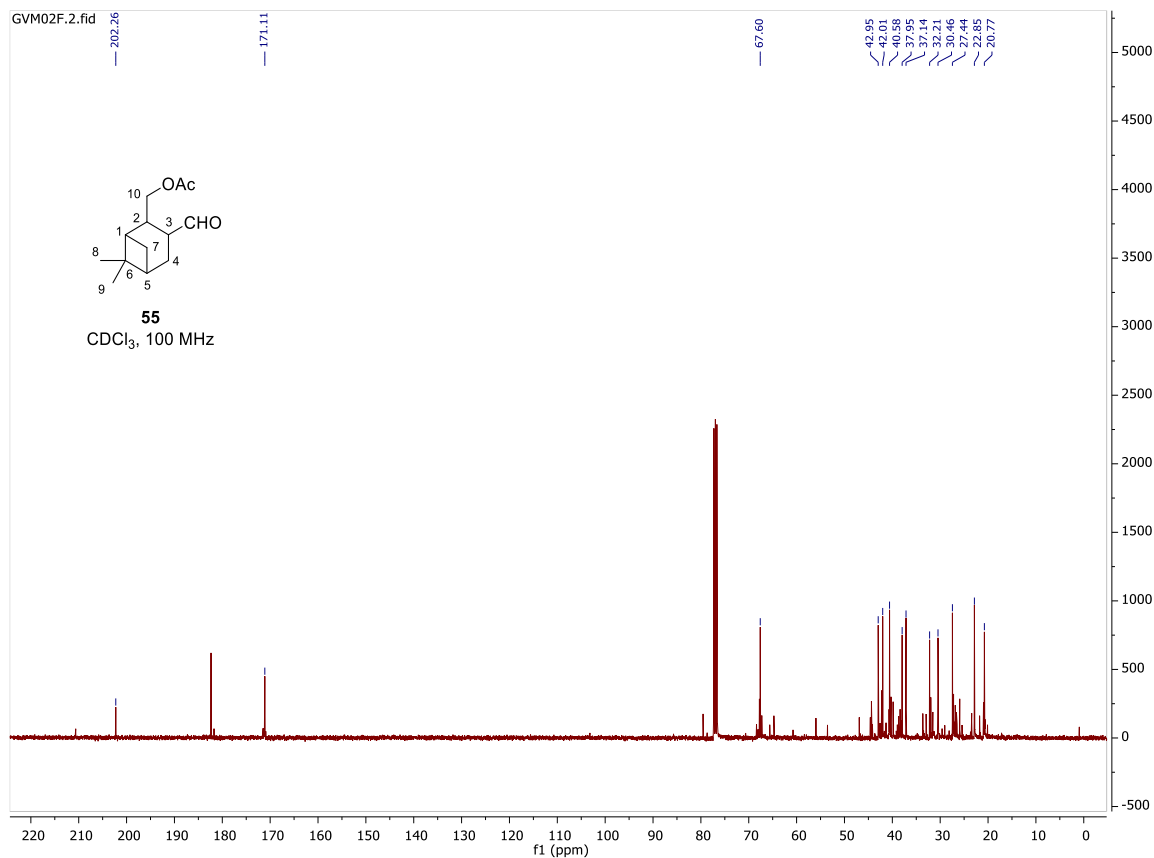


Figura 94. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto 55.

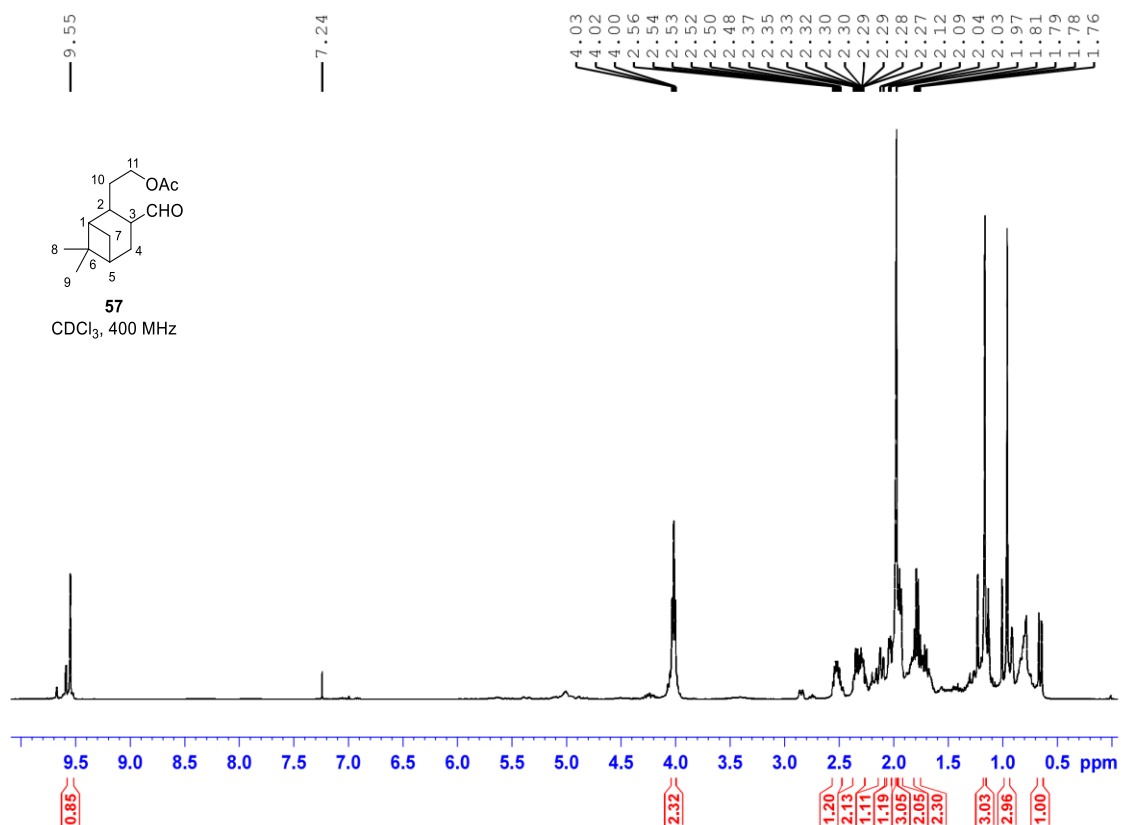


Figura 95. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto 57.

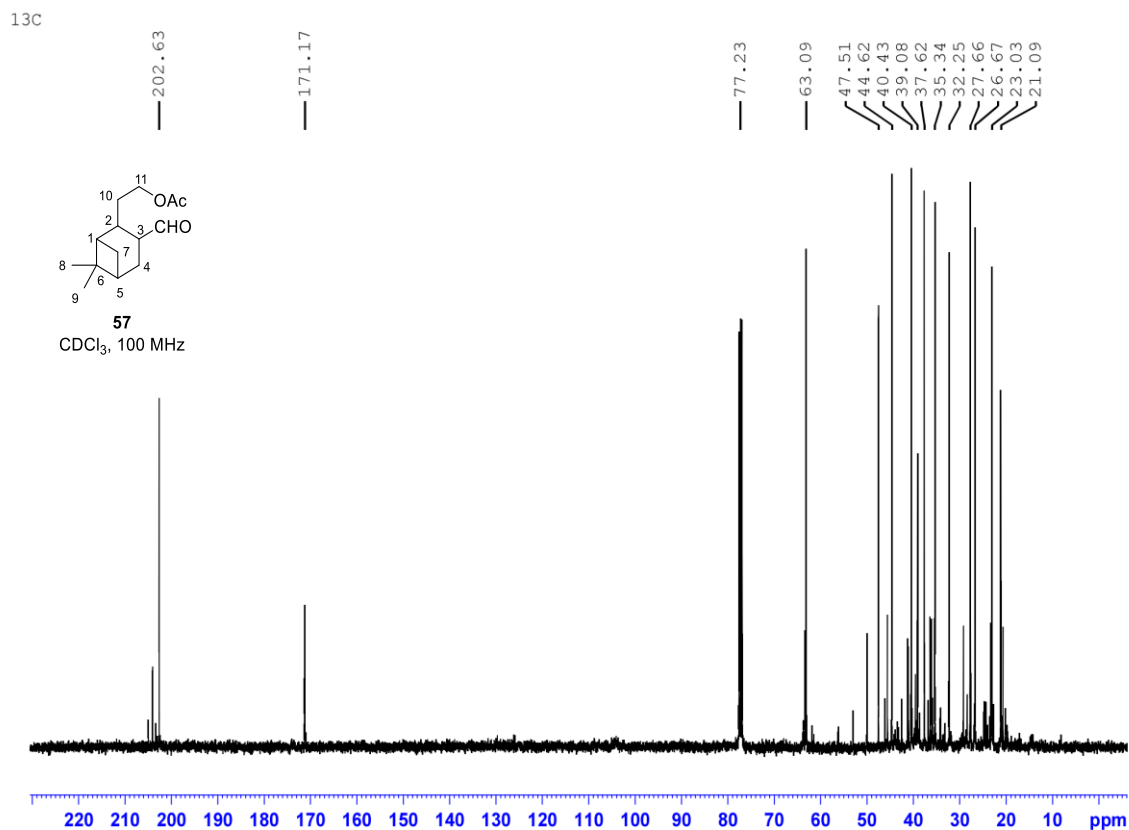


Figura 96. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto 57.

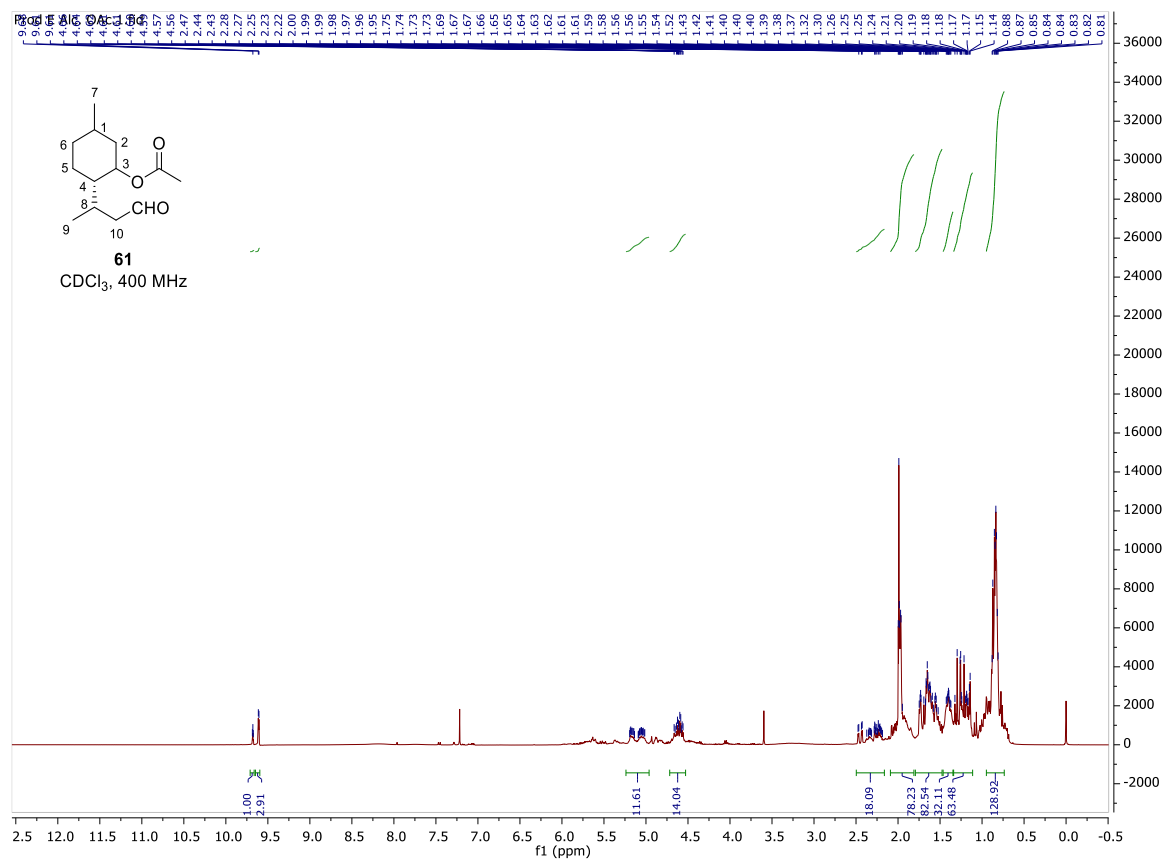


Figura 97. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto 61.

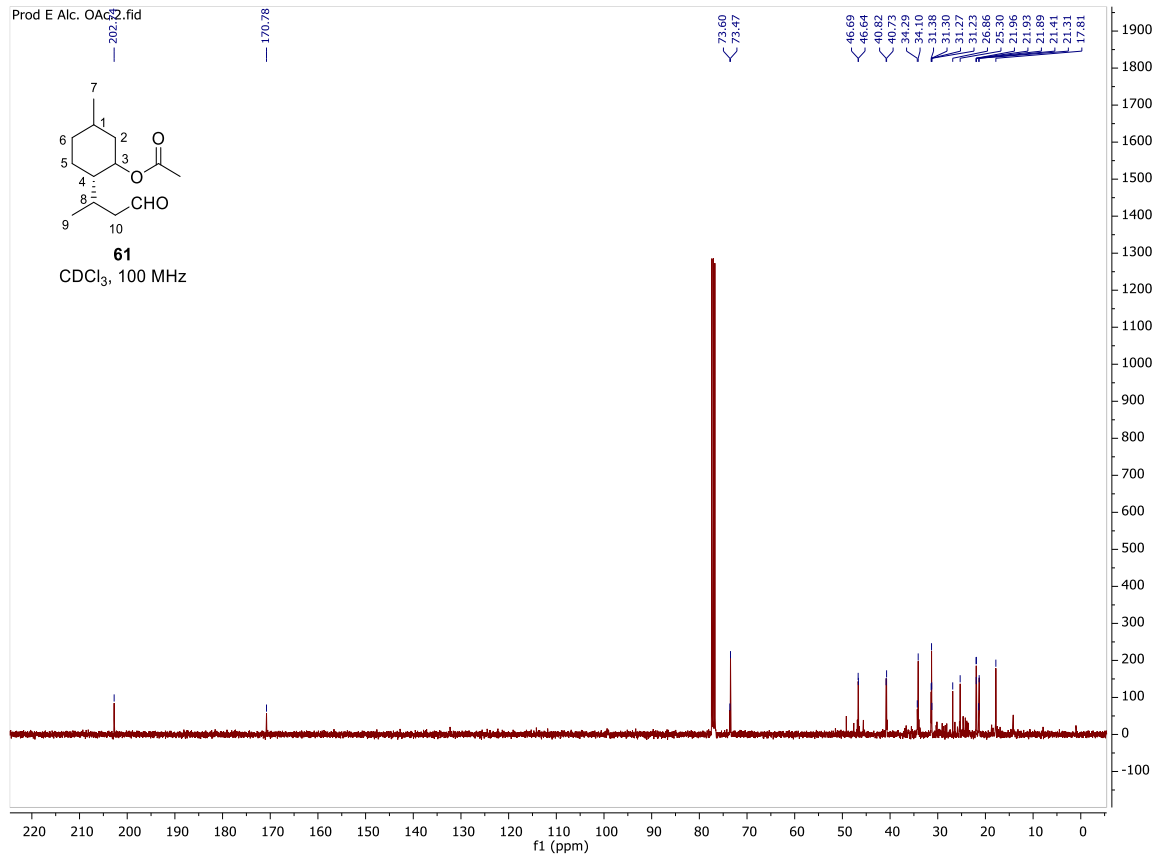


Figura 98. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **61**.

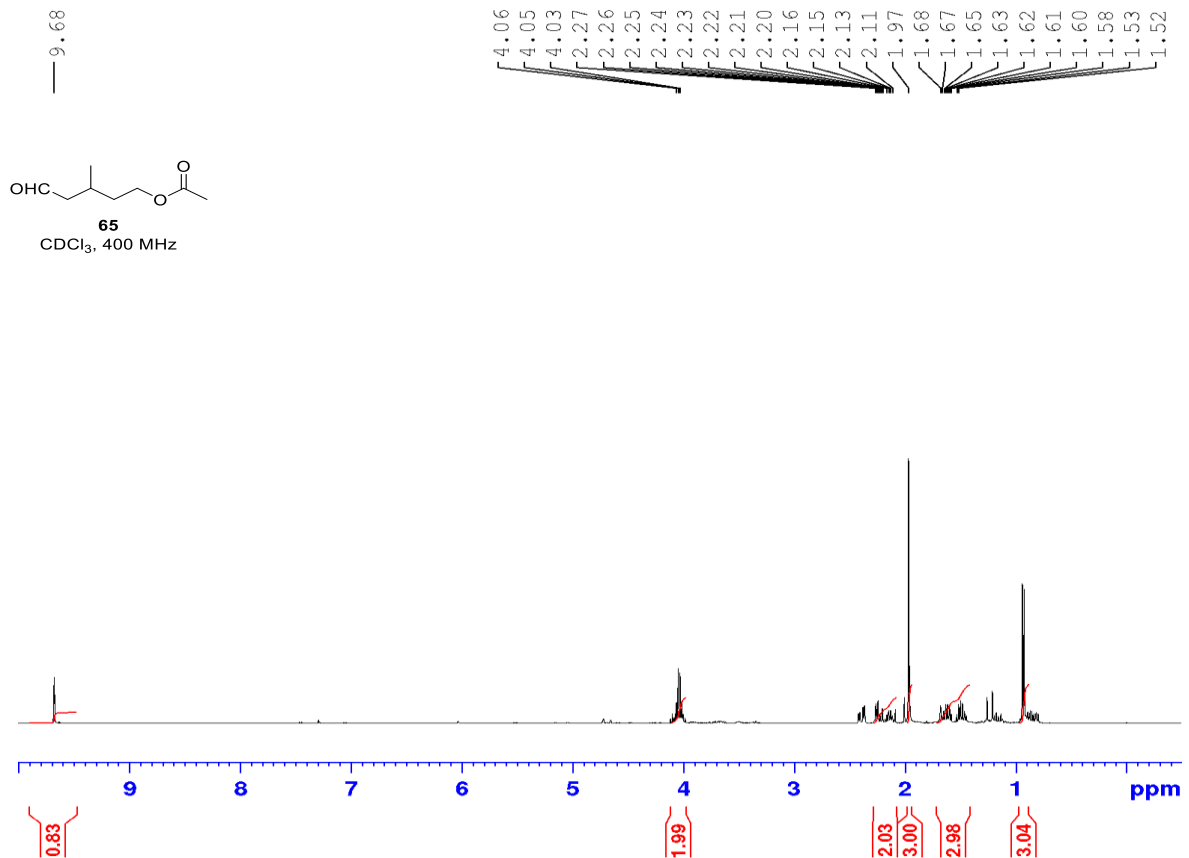
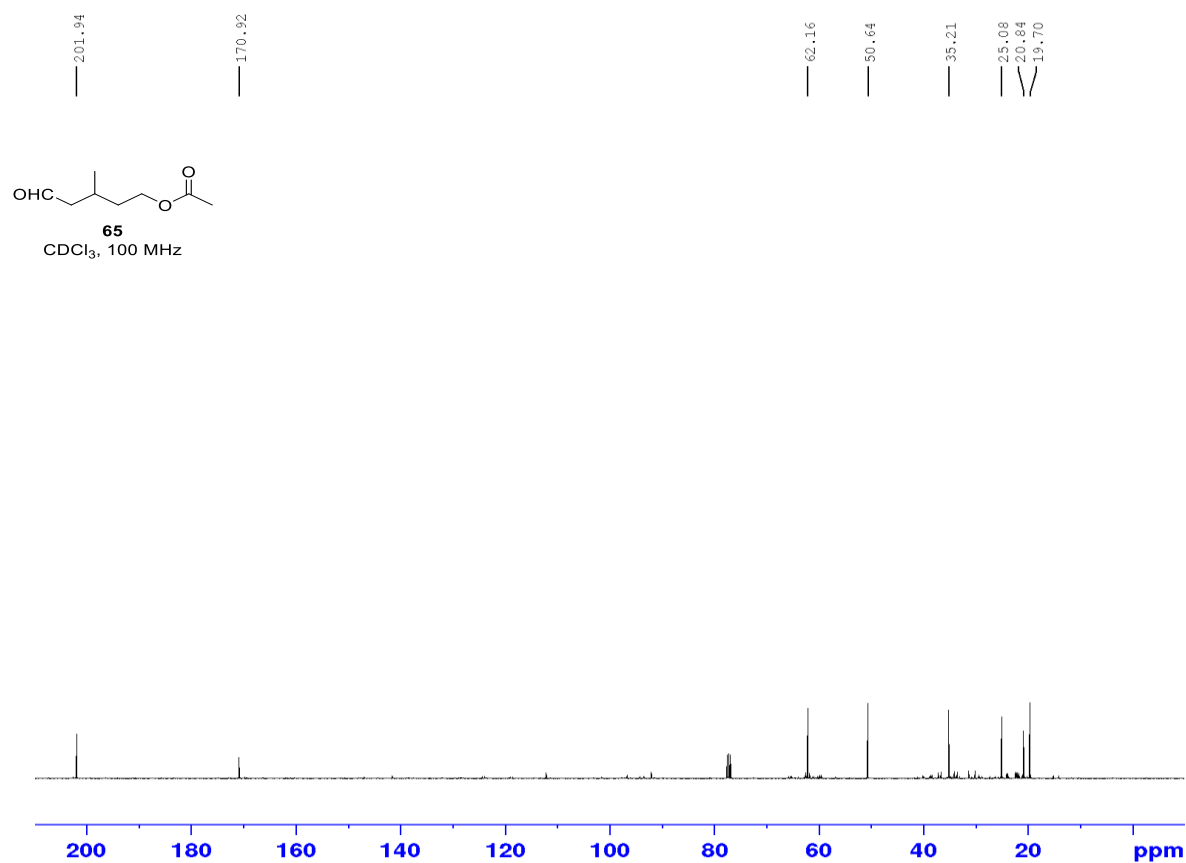


Figura 99. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **65**.



**Figura 100.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **65**.



## 6.7 PRODUÇÃO ACADEMICA DURANTE O PERÍODO DE DOUTORADO

### 6.7.1 Depósito de patentes junto ao CTIT

- 1) Fábio G. Delolo, Gabriel M. Vieira, Eduardo N. dos Santos, Elena V. Gusevskaya. Processo de obtenção de compostos multifuncionalizados derivados de álcoois terpênicos ou arilpropenóides, produtos e uso. 2019, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020190278595, título: "Processo de obtenção de compostos multifuncionalizados derivados de álcoois terpênicos ou arilpropenóides, produtos e uso" , Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 26/12/2019.
- 2) Jesus A. Avendaño Villarreal, Fábio G. Delolo, Artur V. Granato, Eduardo N. dos Santos. Catalisadores e processo de obtenção de estirenos substituídos. 2020, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020200135724, título: "Catalisadores e processo de obtenção de estirenos substituídos" , Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 01/07/2020.

### 6.7.2 Artigos publicados

- 1) Fábio G. Delolo, Eduardo N. dos Santos, Elena V. Gusevskaya, *Green Chem.*, **2019**, *21*, 1091.
- 2) Fábio G. Delolo, Gabriel M. Vieira, Jesus A.A. Villarreal, Eduardo N. dos Santos, Elena V. Gusevskaya, *Catal. Today*, **2021**, *381*, 272.
- 3) Fábio G. Delolo, Ji Yang, Helfried Neumann, Eduardo N. dos Santos, Elena V. Gusevskaya, Matthias Beller, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2021**, *9 (14)*, 5148.



### 6.7.3 Artigos publicados em colaboração ou fora do escopo da tese

- 1) Mileny P. de Oliveira, Fábio G. Delolo, Jesus A.A. Villarreal, Eduardo N. dos Santos, Elena V. Gusevskaya, *Appl. Catal. A-Gen.*, **2021**, 616, 118082.
- 2) Jesus A. Avendaño Villarreal, Artur V. Granato, Fábio G. Delolo, Eduardo N. dos Santos, *Mol. Catal.*, **2021**, 509, 111631.
- 3) Jesus A. A. Villarreal, Fábio G. Delolo, Artur V. Granato, Elena V. Gusevskaya, Eduardo N. dos Santos, *Catal. Sci. Technol.*, **2021**, Advance Article.
- 4) Ji Yang, Fábio G. Delolo, Anke Spannenberg, Ralf Jackstell, Matthias Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61, e202112597.
- 5) Fábio G. Delolo, Johannes Fessler, Helfried Neumann, Kathrin Junge, Eduardo N. dos Santos, Elena V. Gusevskaya, Matthias Beller, *Chem. Eur. J.*, **2022**. *Just accepted*.

### 6.7.4 Prêmios

- 1) Bolsa de doutorado Sanduiche concedida pela CAPES/PrInt (88887.364603/2019-00).
- 2) Prêmio Victor Teixeira da Silva – 2021 concedido pela sua participação no 21º Congresso Brasileiro de Catálise.
- 3) Apresentação de Destaque no 21º Congresso Brasileiro de Catálise concedido pela *Royal Society of Chemistry* (RSC).
- 4) Prêmio JP-SBQ -2021 concedido pela Sociedade Brasileira de Química (SBQ) e *Royal Society of Chemistry* (RSC).

### 6.7.5 Informações adicionais sobre o autor

<http://lattes.cnpq.br/9249500644603471>

<https://orcid.org/0000-0001-7968-9506>

<https://www.researchgate.net/profile/Fabio-Delolo>

<https://www.linkedin.com/in/f%C3%A1bio-godoy-delolo-42aa12a0/>



## 6.8 PRIMEIRA PÁGINA DOS ARTIGOS PUBLICADOS

# Green Chemistry



PAPER

View Article Online  
View Journal | View Issue



Cite this: *Green Chem.*, 2019, **21**, 1091

## Anisole: a further step to sustainable hydroformylation†

Fábio G. Delolo,  Eduardo N. dos Santos \* and Elena V. Gusevskaya \*

Hydroformylation, also known as the “oxo” process, is a major industrial process that employs rhodium or cobalt catalysts in solution; therefore the solvent of this process is a critical issue for its sustainability. Although several innovative solutions have been proposed recently, traditional fossil-derived solvents dominate the scenario for this reaction. In this paper, we studied a series of solvents considered more sustainable in recent ranks in the hydroformylation of a series of olefins. Anisole, a solvent with an impressive sustainability rank and very scarcely exploited in hydroformylation, proved to be an excellent alternative for this reaction.

Received 1st December 2018,  
Accepted 28th January 2019

DOI: 10.1039/c8gc03750g

rsc.li/greenchem

### Introduction

Hydroformylation (the “oxo process”) provides a powerful and atom-economical access to aldehydes and alcohols. The reaction consists of the metal catalyzed addition of a carbon monoxide and hydrogen mixture (“syngas”) to olefins. This transformation is one of the most important homogeneously catalyzed reactions applied in the chemical industry, responsible for the global annual manufacture of more than 10 million tons of products.<sup>1,2</sup> Hydroformylation is widely used for the production of both bulk and fine chemicals and is especially important for the flavor & fragrance industry due to the remarkable olfactory properties of aldehydes.<sup>3</sup> The majority of academic and industrial hydroformylation processes involve rhodium as the most active and selective catalyst.

Within the green chemistry concept, an ideal option would be performing the reaction under solvent-free conditions; however, most applications require solvents. Besides the obvious function of dissolving reactants, catalysts and products, the use of solvents provides important advantages for many chemical processes related to, *e.g.*, the selectivity and exothermicity control, viscosity and mass transfer problems, and safety and handling issues.<sup>4,5</sup> As solvents usually represent a significant part of the whole material involved in a chemical process, their replacement for “greener” alternatives is an effective way to improve the process sustainability and to reduce its environmental footprint.<sup>4,5</sup>

In the specific case of hydroformylation, if one of the reactants is a liquid, it is possible in principle to run the reaction

without solvents in neat reactants,<sup>6</sup> but this may be detrimental to the activity of the system.<sup>7</sup> In the majority of the cases, a solvent is required for industrial processes, *e.g.*, in the rhodium-catalyzed hydroformylation of propene, the largest application of hydroformylation. In the Low Pressure Oxo Process (LPO),<sup>8</sup> a high boiling point solvent is used to keep the catalyst dissolved during the distillation of the products, but this leads to the thermal stress of the catalyst. A major breakthrough for propene hydroformylation was developed by Ruhrchemie/Rhône Poulenc, in which the rhodium catalyst was kept in a water solution by the employment of a water-soluble phosphorus ligand.<sup>2</sup> The catalyst is recovered by decantation of the water phase *before the distillation step*. This strategy inspired the development of other biphasic systems, such as the fluorous phase,<sup>9</sup> and ionic liquid systems.<sup>10</sup> Alternative solvents, such as supercritical carbon dioxide<sup>11</sup> and thermomorphic solvent systems<sup>12–15</sup> have also been the subject of intense research in recent years.

Solvents derived from biomass like gamma-valerolactone,<sup>16</sup> methyl-THF,<sup>17</sup> *p*-cymene<sup>18</sup> or organic carbonates, such as propylene carbonate,<sup>19</sup> diethyl carbonate (DEC)<sup>17,18</sup> and dimethyl carbonate (DMC),<sup>18</sup> now produced through green routes, have recently been used in hydroformylation. Nevertheless, the sustainability rank of these solvents is not completely set, and there are still some concerns about their sustainable use; thus, alternative solutions are necessary. To the best of our knowledge, however, monophasic systems containing conventional solvents, such as toluene and THF, with low sustainability ranks still dominate the scenario of hydroformylation in both academia and industry.

In the present work, our efforts were on the use of anisole as a solvent for hydroformylation. This low-cost, non-toxic and biodegradable compound occupies a prestigious position in recent solvent selection guides<sup>20,21</sup> and is highly rec-

Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil. E-mail: elena@ufmg.br, nicolau@ufmg.br

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c8gc03750g



Contents lists available at ScienceDirect

Catalysis Today

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/cattod](http://www.elsevier.com/locate/cattod)



## One-pot hydroformylation/O-acylation of propenylbenzenes for the synthesis of polyfunctionalized fragrances

Fábio G. Delolo, Gabriel M. Vieira, Jesus A.A. Villarreal, Eduardo N. dos Santos\*, Elena V. Gusevskaya\*

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

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Oxo process  
 rhodium  
 Flavor and fragrance  
 Allergenic  
 One-pot reaction

### ABSTRACT

A process involving the hydroformylation/O-acylation of propenylbenzenes with a phenolic group is described for eugenol, isoeugenol, chavicol, propenyl guaethol, 2-allylphenol, and 2-allyl-6-methylphenol. The reactions occur in parallel, under the same reaction conditions in anisole, a solvent with an impressive sustainability rank comparable to those of ethanol and water. The products contain formyl and acetoxy moieties, both established olfactory groups in flavor and fragrance industry, and present potential as new fragrance components with less allergenic properties. To the best of our knowledge, this is the first time that a one-pot process involving hydroformylation combined with further functionalization in a remote site is described.

### 1. Introduction

Hydroformylation is a practical and atom-economical catalytic tool to incorporate carbon monoxide and hydrogen (syngas) into olefins in order to access aldehydes [1–6]. Rhodium complexes in solution are the most active and selective catalysts applied both in academia and industry. This transformation is widely used to supply the production of commodity and fine chemicals and is especially important for the flavor and fragrance industry [5,7,8]. Due to the well-known organoleptic properties of aldehydes, the fragrance industry uses the hydroformylation reaction to introduce and/or modify olfactory properties of synthetic or natural starting materials.

The potential of hydroformylation in fine chemistry can be significantly extended by the integration of this reaction in one-pot multi-step processes and tandem catalysis [9–17]. Performing two or more chemical reactions in a single vessel and without the isolation of intermediate products allows approaching complex molecules in a more economical and sustainable way. As concerned to hydroformylation, these processes usually involve the hydroformylation reaction as the first step, with a primarily formed aldehyde group being converted into other functionalities by a second reaction *in situ*. In some cases, the process includes the prior isomerization of internal olefins into terminal counterparts which are more reactive in hydroformylation [13]. To the best of our knowledge, there is no description in the literature of processes involving a hydroformylation step and a simultaneous modification in a reactive site

different from the original olefin. Such kind of processes allow introducing an additional functionality in the molecule, in a parallel way, along with the introduction of the aldehyde group.

Along with aldehydes, acetate esters constitute an important class of products relevant for the fragrance industry due to their sweet fruit odors [18]. These compounds often possess more desirable characteristics than corresponding alcohols or phenols (lower toxicity, higher stability and special flavors) and are particularly useful as food additives [19,20]. In addition, the acylation of phenolic groups in fragrance ingredients tends to decrease their allergenic activity. For example, isoeugenyl acetate was shown to be a less allergenic alternative to isoeugenol, a widely used commercial fragrance ingredient known as an important allergen for consumers [21]. This is a particularly important issue for the cosmetic industry, which currently faces strong restrictions in the kind and the allowed concentration of active ingredients due to their allergenic properties. The search for new ingredients with similar odoriferous properties, but less allergenic than the currently available is desirable, and a logical way to pursue this objective is promoting structural changes in established flavor and fragrance ingredients.

The presence of both aldehyde and acetate functionalities combines in the same molecule two different classes of olfactory important groups, responsible for both heart (floral) and top (fruits) notes, respectively, in flavor compositions. Along with the perspective to create new fragrances, to improve their scent impression or to broaden the scope of their application; it is particularly important that multi-functional

\* Corresponding authors.

E-mail addresses: [nicolau@ufmg.br](mailto:nicolau@ufmg.br) (E.N. dos Santos), [elena@ufmg.br](mailto:elena@ufmg.br) (E.V. Gusevskaya).

<https://doi.org/10.1016/j.cattod.2020.04.053>

Received 16 December 2019; Received in revised form 23 March 2020; Accepted 25 April 2020

Available online 5 May 2020

0920-5861/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

## Cobalt-Catalyzed Hydroformylation under Mild Conditions in the Presence of Phosphine Oxides

Fábio G. Delolo, Ji Yang, Helfried Neumann, Eduardo N. dos Santos, Elena V. Gusevskaya,\* and Matthias Beller\*

 Cite This: *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2021, 9, 5148–5154

 Read Online

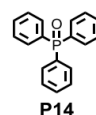
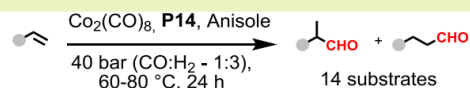
ACCESS |

 Metrics & More

 Article Recommendations

 Supporting Information

**ABSTRACT:** In the presence of phosphine oxides, specifically triphenylphosphine oxide (P14), the cobalt-catalyzed hydroformylation of olefins takes place under mild conditions compared to traditional processes. It is shown that the addition of P14 dramatically improves the preactivation of the classic cobalt precatalyst, thus saving time and energy. In addition, we show that anisole, a solvent with a high sustainability rank, can be used advantageously in such processes.



- Phosphine oxides as promoters;
- Mild conditions (temperature & pressure);
- Anisole as green solvent.

**KEYWORDS:** carbonylation, oxo process, green solvents, catalysis promoter, bulky olefins

### INTRODUCTION

Hydroformylation of olefins is the most important process in the chemical industry to produce aliphatic aldehydes (global annual manufacture of around 10 million tons) for a range of applications.<sup>1–8</sup> Although the original cobalt-catalyzed process was discovered and commercialized more than 80 years ago,<sup>9,10</sup> there is still intense research both in industry and academia on this topic, especially regarding the development of new catalysts.

Nowadays, the majority of known hydroformylation reactions involve rhodium phosphine or phosphite complexes as the most active and selective catalysts. Despite their cost advantages (Co price is about 0.01% of Rh) and although still used in industrial processes for medium and long-chain olefins,<sup>11</sup> alternative cobalt catalysts have been only scarcely investigated in the last decades. Phosphine-modified rhodium catalytic systems usually operate in industrial processes at 80–130 °C and 8–20 bar, whereas the systems based on cobalt require much more drastic conditions: HCo(CO)<sub>4</sub> (140–200 °C and 100–300 bar) and the phosphine-modified cobalt system (180–200 °C and 50–150 bar).<sup>12</sup> It should also be mentioned that high partial pressures of carbon monoxide must be applied at high reaction temperatures with cobalt catalysts to prevent their decomposition to cobalt metal.<sup>12</sup> Interestingly, Stanley and co-workers demonstrated that specific cobalt complexes show reaction rates close to those achieved by state-of-the-art rhodium systems.<sup>12</sup> Parallel to this recent discovery, we started a program to operate Co-catalyzed hydroformylations under milder conditions (temperature and pressure). As an approach to improve catalyst activity and selectivity, usually known ligands are modified, which can

strongly affect the electronic and steric properties of the catalyst center.<sup>13</sup> Indeed, a plethora of P ligands has been prepared, but some of them can be even more expensive than the metals themselves, which limits their applications.

While phosphines and phosphites are well established as promoters in the hydroformylation of olefins,<sup>14</sup> alkyl or aryl phosphine oxides are generally considered inactive. In fact, deactivation of the catalyst is typically occurring when phosphines undergo oxidation.<sup>4,15,16</sup> Conversely, it was shown that phosphine oxides might promote the insertion of carbon monoxide in metal alkyl complexes.<sup>17,18</sup> As an example, triphenylphosphine oxide (TPPO) has been employed in Rh-catalyzed hydroformylation of higher olefins such as octenes and nonenes.<sup>18–20</sup> In addition, Alper and co-workers employed a phosphine oxide ligand in the rhodium-catalyzed hydroformylation vinyl arene derivatives.<sup>21</sup> Bidentate ligands containing at least one phosphine oxide moieties such as P(O)/P, P(O)/N, and P(O)/O were also reported to promote Rh-catalyzed hydroformylations of aryl alkenes with higher selectivity to branched aldehydes as compared to the phosphine analogues.<sup>16,22,23</sup> To the best of our knowledge, there is no such investigation about the role of phosphine oxides in the cobalt-catalyzed hydroformylation of olefins.

Received: January 11, 2021

Revised: March 15, 2021

Published: March 31, 2021





## 7 REFERÊNCIAS

- [1] <https://www.breakthroughenergy.org/>. Acesso em 01/11/2021.
- [2] (a) C. L. Quéré, R. B. Jackson, M. W. Jones, A. J. P. Smith, S. Abernethy, R. M. Andrew, A. J. De-Gol, D. R. Willis, Y. Shan, J. G. Canadell, P. Friedlingstein, F. Creutzig, G. P. Peters, *Nat. Clim. Chang.*, **2020**, *10*, 647. (b) P. M. Forster, H. I. Forster, M. J. Evans, M. J. Gidden, C. D. Jones, C. A. Keller, R. D. Lamboll, C. Le Quéré, J. Rogelj, D. Rosen, C.-F. Schleussner, T. B. Richardson, C. J. Smith, S. T. Turnock, *Nat. Clim. Chang.*, **2020**, *10*, 913. (c) Z. Liu, P. Ciais, Z. Deng, R. Lei, S. J. Davis, S. Feng, B. Zheng, D. Cui, X. Dou, B. Zhu, R. Guo, P. Ke, T. Sun, C. Lu, P. He, Y. Wang, X. Yue, Y. Wang, Y. Lei, H. Zhou, Z. Cai, Y. Wu, R. Guo, T. Han, J. Xue, O. Boucher, E. Boucher, F. Chevallier, K. Tanaka, Y. Wei, H. Zhong, C. Kang, N. Zhang, B. Chen, F. Xi, M. Liu, F.-M. Bréon, Y. Lu, Q. Zhang, D. Guan, P. Gong, D. M. Kammen, K. He, H. J. Schellnhuber, *Nat Commun.*, **2020**, *11*, 5172. (d) P. Friedlingstein, M. O'Sullivan, M. W. Jones, R. M. Andrew, J. Hauck, A. Olsen, G. P. Peters, W. Peters, J. Pongratz, S. Sitch, C. Le Quéré, J. G. Canadell, P. Ciais, R. B. Jackson, S. Alin, L. E. O. C. Aragão, A. Arneeth, V. Arora, N. R. Bates, M. Becker, A. Benoit-Cattin, H. C. Bittig, L. Bopp, S. Bultan, N. Chandra, F. Chevallier, L. P. Chini, W. Evans, L. Florentie, P. M. Forster, T. Gasser, M. Gehlen, D. Gilfillan, T. Gkritzalis, L. Gregor, N. Gruber, I. Harris, K. Hartung, V. Haverd, R. A. Houghton, T. Ilyina, A. K. Jain, E. Joetzjer, K. Kadono, E. Kato, V. Kitidis, J. I. Korsbakken, P. Landschützer, N. Lefèvre, A. Lenton, S. Lienert, Z. Liu, D. Lombardozzi, G. Marland, N. Metzl, D. R. Munro, J. E. M. S. Nabel, S.-I. Nakaoka, Y. Niwa, K. O'Brien, T. Ono, P. I. Palmer, D. Pierrot, B. Poulter, L. Resplandy, E. Robertson, C. Rödenbeck, J. Schwinger, R. Séférian, I. Skjelvan, A. J. P. Smith, A. J. Sutton, T. Tanhua, P. P. Tans, H. Tian, B. Tilbrook, G. van der Werf, N. Vuichard, A. P. Walker, R. Wanninkhof, A. J. Watson, D. Willis, A. J. Wiltshire, W. Yuan, X. Yue, S. Zaehle, *Earth Syst. Sci. Data*, **2020**, *12*, 3269.
- [3] <https://www.bbc.com/news/science-environment-24021772>. Acesso em 01/11/2021.
- [4] B. Gates, *How to Avoid a Climate Disaster: The Solutions We Have and the Breakthroughs We Need*. First large print edition. New York: Random House Large Print, **2021**.
- [5] (a) M. E. Porter, M. R. Kramer, *Harv. Bus. Rev.*, **2006**, *84 (12)*, 78. (b) L. Aligleri, L. A. Aligleri, I. Kruglianskas, *Gestão socioambiental: responsabilidade e sustentabilidade do negócio*. São Paulo: Atlas, **2009**. (c) S. L. F. Gonçalves Dias, L. Labegalini, J. M. Csillagc, *Produção*, **2012**, *22 (3)*, 517. (d) A. B. Carroll, *Business & Society*, **1999**, *38 (3)*, 268. (e) A. McWilliams, D. Siegel, *Strat. Mgmt. J.*, **2000**, *21*, 603.





- [6] P. Marion, B. Bernela, A. Piccirilli, B. Estrine, N. Patouillard, J. Guilbotf, F. Jérôme. *Green Chem.*, **2017**, *19*, 4973.
- [7] (a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30. (b) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35* (9), 686. (c) P. Anastas, N. Eghbalia, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 301.
- [8] L. dos S. Mello, *Catálise por complexos metálicos: I – Complexos de Ni(II), Cu(II) e Pd(II) com bases de Schiff na oxidação de catecóis; II – Complexos de Ru(II) com ligantes tipo-pinça na desidrogenação de álcoois* - tese de doutorado, Departamento de Química - UFSCar, **2021**.
- [9] (a) P. T. Anastas, M. M. Kirchhof, T. C. Williamson, *Appl. Catal., A.*, **2001**, *221* (1-2), 3. (b) I. P. Beletskaya, L. M. Kustov, *Russ. Chem. Rev.*, **2010**, *79* (6), 441.
- [10] Gold Book. IUPAC, **2014**, 1670.
- [11] (a) A. Behr, P. Neubert, *Applied homogeneous catalysis*. Wiley-VCH, **2012** (b) B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vols. 1 e 2., Wiley-VCH, New York, **1996**. (c) P. W. N. M. van Leeuwen, *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2004**.
- [12] S. S. Joshi, A. Bhatnagar, V. V. Ranade, *Catalysis for Fine and Specialty Chemicals*. in *Industrial Catalytic Processes for Fine and Specialty Chemicals*. Elsevier Inc., **2016**, p. 317.
- [13] B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. 2 ed. Wiley-VCH, **2002**.
- [14] <https://www.chem.ox.ac.uk/catalysis#/>. Acesso em 01/11/2021.
- [15] J.-B. Peng, H.-Q. Geng, X.-F. Wu, *Chem*, **2019**, *5*, 526.
- [16] F. Fischer, H. Tropsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1926**, *59*, 830.
- [17] (a) Y. Chen, J. Wei, M. S. Duyar, V. V. Ordonsky, A. Y. Khodakov, J. Liu, *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, *50*, 2337. (b) I. C. Have, B. M. Weckhuysen, *Chem. Catalysis*, **2021**, *1* (2), 339. (c) X. Pan, F. Jiao, D. Miao, X. Bao, *Chem. Reviews*, **2021**, *121* (11), 6588. (d) M. Wolf, N. Fischer, M. Claeys, *Chem. Catalysis*, **2021**, *1* (5), 1014.
- [18] R. Franke, D. Selent, A. Börner. *Chem. Rev.*, **2012**, *112* (11), 5675.
- [19] G. D. Frey, *J. Organomet. Chem.*, **2014**, *754*, 5.
- [20] P. Kalck, C. Le Berre, P. Serp, *Coord. Chem. Rev.*, **2020**, *402*, 213078.
- [21] (a) C. Yoo, A. J. M. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143* (32), 12633. (b) J. Qi, J. Finzel, H. Robotjazi, M. Xu, A. S. Hoffman, S. R. Bare, X. Pan, P. Christopher, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142* (33), 14178. (c) A. Haynes, P. M. Maitlis, G. E. Morris, G. J. Sunley, H. Adams, P. W. Badger, C. M. Bowers, D. B. Cook, P. I. P. Elliott, T. Ghaffar, H. Green, T. R. Griffin, M.



- Payne, J. M. Pearson, M. J. Taylor, P. W. Vickers, R. J. Watt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 2847.
- [22] M. M. Brubaker, D. D. Coffman, H. H. Hoehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 1509.
- [23] I. Ryu, K. Kusano, A. Ogawa, N. Kambe, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1295.
- [24] I. Ryu, N. Sonoda, D. P. Curran, *Chem. Rev.*, **1996**, *96* (1), 177.
- [25] H. Koch, *Brennstoff-Chemie*, **1955**, *36*, 321.
- [26] (a) X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 9047. (b) A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3318.
- [27] (a) J. D. Ricker, L. M. Geary, *Top Catal.*, **2017**, *60*, 609. (b) J. Blanco-Urgoiti, L. Añorbe, L. Pérez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 32. (c) I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, M. I. Foreman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1973**, *1*, 977.
- [28] (a) D. M. Lindsay, W. J. Kerr, Recent Advances in the Pauson–Khand Reaction. In *Cobalt Catalysis in Organic Synthesis* (eds M. Hapke and G. Hilt), **2020**. (b) J. D. Ricker, L. M. Geary, *Top. Catal.*, **2017**, *60*, 609. (c) H.-W. Lee, F.-Y. Kwong, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 789. (d) J. H. Park, K.-M. Chang, Y. K. Chung, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253* (21–22), 2461.
- [29] A. Börner, R. Franke, *Hydroformylation: Fundamentals, Processes, and Applications in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, **2016**.
- [30] A. I. Keulemans, A. Kwantes, T. van Bavel, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1948**, *67*, 298.
- [31] B. Cornils, A. Börner, R. Franke, B. Zhang, E. Wiebus, K. Schmid, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Four Volumes*; John Wiley & Sons, **2017**, p. 23.
- [32] <https://chemicals.oq.com/en/products/overview/a-day-with-oq-chemicals.html>. Acesso em 29/08/2021.
- [33] H.-W. Bohnen, B. Cornils, *Adv. Catal.*, **2002**, *47*, 1.
- [34] Roelen, O. (1938/1952) (Chemische Verwertungsgesellschaft Oberhausen m.b.H.) DE 849548; (1943) US 2327066.
- [35] G. G. Stanley, Hydroformylation (OXO) Catalysis. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons, Inc (Ed.), **2017**.
- [36] (a) D. S. Breslow, R. F. Heck, *Chem. Ind.*, **1960**, 467. (b) R. F. Heck, D. S. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4023.



- [37] J. G. de Vries, Hydroformylation of Alkenes: Industrial applications. In C-1 Building Blocks in Organic Synthesis, Vol 1: Science of Synthesis. GEORG THIEME VERLAG KG. **2014**. p. 193.
- [38] (a) L. H. Slaugh, R. D. Mullineaux, *J. Organomet. Chem.*, **1968**, *13*, 469. (b) L. G. Canell, L. H. Slaugh, R. D. Mullineaux, (1965) (to Shell Internationale Research Maatschappij B. V.), DE 1186455.
- [39] W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 12492.
- [40] B. L. Haymore, A. van Asselt, G. R. Beck, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1984**, *415*, 159. (b) B. Fell, W. Rupilius, F. Asinger, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 3261.
- [41] D. Evans, J. A. Osborn, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A.*, **1968**, 3133.
- [42] R. L. Pruet, J. A. Smith, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 327.
- [43] (a) R. Tudor, A. Shah, *Johnson Matthey Technol. Rev.*, **2017**, *61*, 246. (b) R. Tudor, M. Ashley, *Platinum Metals Rev.*, **2007**, *51*, (3), 116.
- [44] D. M. Hood, R. A. Johnson, A. E. Carpenter, J. M. Younker, D. J. Vinyard, G. G. Stanley, *Science*, **2020**, *367*, 542.
- [45] B. Cornils, E. Wiebus, K. Schmid, Science of Synthesis – References Library (ed. S. Kobayashi), Thieme, Stuttgart, **2012**, p. 807.
- [46] M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1995**, *104*, 17.
- [47] A. Behr, P. Neubert, Applied Homogeneous Catalysis. Weinheim: Wiley-VCH, **2012**.
- [48] (a) J. A Gillespie, et al. Phosphorus Ligand Effects in Homogeneous Catalysis and Rational Catalyst Design. In: Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, **2012**. p. 1. (b) P. W. N. M. Van Leeuwen, Introduction to hydroformylation. In: P. W. N. M. Van Leeuwen.; C. Claver (Eds.). Rhodium catalyzed hydroformylation. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, **2002**.
- [49] C. A. Tolman, *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 313.
- [50] (a) C. P. Casey, G. T. Whiteker, *Isr. J. Chem.*, **1990**, *30*, 299. (b) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, *Pure Appl. Chem.*, **1999**, *71*, 1443. (c) M-N. Birkholz, Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 1099. (d) P. D. Achord, P. Kiprof, B. Barker, *Theochem*, **2008**, *849*, 103.
- [51] E. Zuidema, P. E. Goudriaan, B. H. G. Swennenhuis, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Lutz, A. L. Spek, *Organometallics*, **2010**, *29* (5), 1210.



- [52] P. W. N. M. van Leeuwen, Z. Freixa, Bite Angle Effects of Diphosphines in Carbonylation Reactions. In: L. Kollár (Ed.). *Modern Carbonylation Methods*. John Wiley & Sons, **2008**, p. 1..
- [53] Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Dalton Trans.*, **2003**, 1890.
- [54] P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 895.
- [55] (a) P. W. N. M. van Leeuwen, C. F. Roobeek, *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *258*, 343. (b) A. van Rooy, E. N. Orij, P. C. J. Kamer, F. van den Aardweg, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1096. (c) T. Jongsma, G. Challa, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Organomet. Chem.*, **1991**, *421*, 121.
- [56] K. Stoll, R. Wolf, (1990) (SandozPatent-GmbH), DE 4001397.
- [57] P. W. N. M. van Leeuwen, C. Roobeek, C. (1981) (Shell International Research Maatschappij B. V.), EP 0054986
- [58] A. G. George, D. R. Bryant, J. M. Maher, (1995) (Union Carbide Chemicals & Plastics Technology Corporation), EP 0697391.
- [59] (a) W. R. Stahel, *Nature*, **2016**, *531*, 435. (b) Y. Geng, J. Sarkis, R. Bleischwitz, *Nature*, **2019**, *565*, 153. (c) <https://ellenmacarthurfoundation.org/>. Acesso em 02/11/2021.
- [60]  
<https://www.europarl.europa.eu/news/en/headlines/economy/20151201STO05603/circular-economy-definition-importance-and-benefits>. Acesso em 02/11/2021.
- [61] S. K. Bardhan, S. Gupta, M. E. Gorman, M. A. Haider, *Renew. Sust. Energ. Rev.*, **2015**, *51*, 506.
- [62] S. Burt, *Int. J. Food. Microbiol.*, **2004**, *94* (3), 223.
- [63] C. Sell. *The Chemistry of Fragrances: From perfumer to consumer*. Cambridge: RSC Publishing, **2006**.
- [64] E. Breitmaier, *Terpenes*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2006**.
- [65] S. C Bhatla, M. A. Lal, *Plant Physiology, Development and Metabolism*, Springer Singapore, **2018**.
- [66] D. Tholl, Biosynthesis and Biological Functions of Terpenoids in Plants. In: Schrader J., Bohlmann J. (eds) *Biotechnology of Isoprenoids. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, vol 148. Springer, Cham., **2015**.
- [67] (a) Z. G. Brill, M. L. Condakes, C. P. Ting, T. J. Maimone, *Chem. Rev.*, **2017**, *117* (18), 11753. (b) D. Agar, *Handbook of chiral chemicals*, 2<sup>nd</sup> edn. CRC Press, Taylor & Francis, Boca





- Raton, FL., **2005**. (c) M. Touaibia, C. Boutekedjiret, S. Perino, F. Chemat, Natural Terpenes as Building Blocks for Green Chemistry. In: Li Y., Chemat F. (eds) Plant Based “Green Chemistry 2.0”. Green Chemistry and Sustainable Technology. Springer, Singapore., **2019**.
- [68] G. M. Vieira, Hidroformilação de terpenos e propenilbenzenos de ocorrência natural para a síntese de produtos da química fina - tese de doutorado, Departamento de Química - UFMG, **2020**.
- [69] M. de Bruyne, T. C. Baker, *J. Chem. Ecol.*, **2008**, *34*, 882.
- [70] (a) C. Adams, L. Doucé, *L. J. Sens. Stud.*, **2017**, *32*, 12256. (b) K. J. Rossiter, *Chem. Rev.*, **1996**, *96* (8), 3201. (c) C.-Y. Su, K. Menuz, J. R. Carlson. *Cell*, **2009**, *139* (1), 45. (d) A. Keller, R. C. Gerkin, Y. Guan, A. Dhurandhar, G. Turu, B. Szalai, J. D. Mainland, Y. Ihara, C. W. Yu, R. Wolfinger, C. Vens, L. Schietgat, K. De Grave, R. Norel, DREAM Olfaction Prediction Consortium, G. Stolovitzky, G. A. Cecchi, L. B. Vosshall, P. Meyer, *Science*, **2017**, *355* (6327), 820. (e) V. Bhandawat, J. Reiser, K. W. Yau, *Science*, **2005**, *308*, 1931.
- [71] (a) A. Keller, H. Zhuang, Q. Chi, L. B. Vosshall, H. Matsunami, *Science*, **2017**, *355* (6327), 820. (b) C. Trimmer, A. Keller, N. R. Murphy, L. L. Snyder, J. R. Willer, M. H. Nagai, N. Katsanis, L. B. Vosshall, H. Matsunami, J. D. Mainland, *PNAS*, **2019**, *116* (19), 9475.
- [72] E. V. Gusevskaya, J. Jiménez-Pinto, A. Börner, *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 382.
- [73] (a) D. J. C. Constable, C. Jimenez-Gonzalez, R. K. Henderson, *Org. Process Res. Dev.*, **2007**, *11*, 133. (b) C. Jimenez-Gonzalez, A. D. Curzons, D. J. C. Constable, V. L. Cunningham, *Clean Techn. Environ. Policy.*, **2005**, *7*, 42.
- [74] (a) C. J. Clarke, W. C. Tu, O. Levers, A. Bröhl, J. P. Hallett, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 747. (b) Y. L. Gu, F. Jerome, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 9550.
- [75] W. Alsalahi, A. M. Trzeciak, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2015**, *408*, 147.
- [76] R. M. Deshpande, S. S. Divekar, B. M. Bhanage, R. V. Chaudhari, *J. Mol. Catal.*, **1992**, *77*, L13.
- [77] (a) I. T. Horvath, J. Rabai, *Science*, **1994**, *266*, 72. (b) D. F. Foster, D. J. Adams, D. Gudmunsen, A. M. Stuart, E. G. Hope, D. J. Hamilton, *Chem. Commun.*, **2002**, *7*, 722.
- [78] (a) L. Tao, M. M. Zhong, J. Chen, S. Jayakumar, L. N. Liu, H. Li, Q. H. Yang, *Green Chem.*, **2018**, *20*, 188. (b) J. Dupont, R. F. de Souza, P. A. Z. Suarez, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3667. (c) M. Ali, A. Gual, G. Ebeling, J. Dupont, *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 2224.
- [79] D. Koch, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 13398.
- [80] (a) A. Jorke, T. Gaide, A. Behr, A. Vorholt, A. Seidel-Morgenstern, C. Hamel, *Chem. Eng. J.*, **2017**, *313*, 382. (b) G. Kiedorf, D. M. Hoang, A. Muller, A. Jorke, J. Markert, H. Arellano-



- Garcia, A. Seidel-Morgenstern, C. Hamel, *Chem. Eng. Sci.*, **2014**, *115*, 31. (c) E. Schafer, Y. Brunsch, G. Sadowski, A. Behr, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2012**, *51*, 10296; (d) A. Behr, D. Obst, B. Turkowski, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, *226*, 215.
- [81] (a) P. Pongracz, B. Bartal, L. Kollar, L. T. Mika, *J. Organomet. Chem.*, **2017**, *847*, 140. (b) P. Pongrácz, L. Kollár, L. T. Mika, *Green Chem.*, **2016**, *18*, 842.
- [82] F. G. Delolo, K. C. B. Oliveira, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Mol. Catal.*, **2019**, *462*, 1.
- [83] A. C. Faria, K. C. B. Oliveira, A. C. Monteiro, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Catal. Today*, **2019**.
- [84] P. Neubert, S. Fuchs, A. Behr, *Green Chem.*, **2015**, *17*, 4045.
- [85] (a) J. Pospesch, I. Fleischer, R. Franke, S. Buchholz, M. Beller. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52* (10), 2852. (b) F. Ungváry. *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251* (15-16), 2087.
- [86] (a) D. Prat, A. Wells, J. Hayler, H. Sneddon, C. R. McElroy, S. Abou-Shehada, P. J. Dunn, *Green Chem.*, 2016, **18**, 288. (b) C. M. Alder, J. D. Hayler, R. K. Henderson, A. M. Redman, L. Shukla, L. E. Shuster, H. F. Sneddon, *Green Chem.*, 2016, **18**, 3879.
- [87] A. V. Granato, A. G. Santos, E. N. dos Santos, *ChemSusChem*, **2017**, *10*, 1832.
- [88] (a) X. Li, T. Qin, L. Li, B. Wu, T. Lin, L. Zhong, *Catal Lett.*, **2021**, *151*, 2638. (b) X. Jin, K. Zhao, F. Kong, F. Cui, Q. Liu, Y. Zhang, *Catal Lett*, **2014**, *144*, 192. (c) O. Diebolt, C. Cruzeuil, C. Müller, D. Vogt, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 670.
- [89] (a) E. Fernandez, A. Polo, A. Ruiz, C. Claver, S. Castillon, *Chem. Commun.*, **1998**, *0*, 1803. (b) M. C. de Freitas, C. G. Vieira, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *ChemCatChem*, **2013**, *5*, 1884. (c) J. Norinder, C. Rodrigues, A. Börner, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2014**, *391*, 139.
- [90] P. J. Dyson, P. G. Jessop, *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, *6*, 3302.
- [91] I. Wender, S. Metlin, S. Ergun, H. W. Sternberg, H. Greenfield, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 5401.
- [92] (a) WO9505354-A1; (b) AU9476141-A; (c) US5488174-A; (d) EP714385-A1; (e) BR9407280-A; (f) JP9501917-W; (g) CN1129438-A; (h) EP714385-B1; (i) DE69414578-E; (j) ES2123823-T3; (k) SG55063-A1; (l) KR338320-B; (m) CN1072633-C; (n) CA2169651-C; (o) JP3744536-B2; (p) US4533756-A
- [93] H. Klein, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. Commun.*, **2005**, *0*, 2283.
- [94] M. Ahmed, R. P. J. Bronger, R. Jackstell, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 8979.
- [95] S. Sirol, P. Kalck, *New J. Chem.*, **1997**, *21*, 1129.



- [96] J. G. da Silva, H. J. V. Barros, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Appl. Catal., A*, **2006**, 309, 169. (b) C. G. Vieira, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Appl. Catal., A*, **2013**, 466, 208. (c) M. C. de Freitas, K. C. B. de Oliveira, A. de Camargo Faria, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, 4, 1954.
- [97] J. G. da Silva, H. J. V. Barros, A. Balanta, A. Bolanos, M. L. Novoa, M. Reyes, R. Contreras, J. C. Bayon, E. V. Gusevskaya, E. N. dos Santos, *Appl. Catal., A*, **2007**, 326, 219.
- [98] (a) O. Diebolt, H. Tricas, Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *ACS Catal.*, **2013**, 3, 128. (b) H. Tricas, O. Diebolt, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Catal.*, **2013**, 298, 198. (c) R. Crous, M. Datt, D. Foster, L. Bennie, C. Steenkamp, J. Huysen, L. Kirsten, G. Steyl, A. Roodt, *Dalton Trans.*, **2005**, 1108.
- [99] [www.ifraorg.org](http://www.ifraorg.org)
- [100] W. A. Poucher, (Poucher's perfumes, cosmetics and soaps. The production, manufacture and application of perfumes, vol 2, 9<sup>th</sup> edn. Chapman and Hall, London, **1993**).
- [101] A. C. de Groot, P. J. Frosch, Fragrances as a cause of contact dermatitis in cosmetics: clinical aspects and epidemiological data. In: Frosch PJ, Johansen JD, White IR (eds) *Fragrances: beneficial and adverse effects*. Springer, Berlin, **1998**, p. 66.
- [102] L. Schneller-Pavelescu, G. Ochando-Ibernón, J. F. Silvestre-Salvador, *Curr. Treat Options Allergy*, **2019**, 6, 92.
- [103] (a) A. C. de Groot, P. J. Frosch, *Contact Derm.*, **1997**, 36, 57. (b) P. J. Frosch, J. D. Johansen, I. R. White (eds) *Fragrances: beneficial and adverse effects*. Springer, Berlin, **1998**.
- [104] <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/34512>. Acesso em: 11/10/2021.
- [105] S. H. Lysdal, J. D. Johansen, *Contact Dermat.*, **2009**, 61(6), 320.
- [106] M. F. S. Hafner, S. D. G. Munhoz, A. G. Jeldes, R. Lazzarini, *An. Bras. Dermatol.*, **2018**, 93 (6), 910.
- [107] P. N. Rito, R. F. Presgrave, E. N. Alves, G. Huf, M. H. S. Villas Bôas, *Rev Inst Adolfo Lutz*, **2012**, 71, 557.
- [108] C. Chambers, Q. Chaudry, S. C. Rastogi, I. R. White, Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on fragrance allergens in cosmetic products. **2012**, 3, 334.
- [109] (a) S. C. Rastogi, T. Menné, J. D. Johansen, *Contact Dermatitis*, **2003**, 48, 130. (b) <https://www.telegraph.co.uk/news/health/news/10860886/Chanel-and-Dior-forced-to-reformulate-perfumes-under-new-EU-laws.html> Acesso em: 28/07/2019



- [110] (a) J. Hibbel, E. Wiebus, B. Cornils, *Chem. Ing. Technol.*, **2013**, *85*, 1853. (b) G.T. Whiteker, C.J. Cobley, in: M. Beller, H.-U. Blaser (Eds.), *Organometallics as Catalysts in the Fine Chemical Industry*, Springer, Berlin Heidelberg, **2012**, p. 35..
- [111] (a) P. Kalck, M. Urrutigoity, C. Claver (Ed.), *Rhodium Catalysis*, Springer International Publishing, Cham, **2018**, p. 69.. (b) B. P. Bondžić, *J. Mol. Catal.*, **2015**, *408*, 310. (c) P. Kalck, M. Urrutigoity, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 3833.
- [112] (a) G. M. Torres, R. Frauenlob, R. Franke, A. Börner, *Catal. Sci. Technol.*, **2015**, *5*, 34. (b) A. Behr, A. J. Vorholt, K. A. Ostrowski, T. Seidensticker, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 982. (c) P. Eilbracht, A. M. Schmidt, *Catalytic Carbonylation Reactions*, Springer, **2006**, p. 65. (d) D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2365. (e) P. Eilbracht, L. Bärfacker, C. Buss, C. Hollmann, B. E. Kitsos-Rzychon, C. L. Kranemann, T. Rische, R. Roggenbuck, A. Schmidt, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 3329.
- [113] (a) B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, 1471. (b) B. M. Trost, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1995**, *34*, 259. (c) Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866.
- [114] M. Vilches-Herrera, L. Domke, A. Börner, *ACS Catal.*, **2014**, *4*, 1706.
- [115] K.G. Fahlbusch, F.J. Hammerschmidt, J. Panten, W. Pickenhagen, D. Schatkowski, K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2003**.
- [116] (a) A. Martin, V. Silva, L. Perez, J. García-Serna, M. J. Cocero, *Chem. Eng. Technol.*, **2007**, *30*, 726. (b) J. Xiong, Y. Huang, H. Zhang, L. Hou, *Food Sci. Technol. Res.*, **2014**, *20*, 207.
- [117] S. Tanaka, C. Royds, D. Buckley, D. A. Basketter, A. Goossens, M. Bruze, C. Svedman, T. Menné, J. D. Johansens, I. R. White, J. P. McFadden, *Contact Dermat.*, **2004**, *51*, 288.
- [118] L. J. A. Behr, P. T. Anastas (Ed.), *Handbook of Green Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, p. 69.
- [119] T. Koeduka, E. Fridman, D. R. Gang, D. G. Vassão, B. L. Jackson, C. M. Kish, I. Orlova, S. M. Spassova, N. G. Lewis, J. P. Noel, *PNAS*, **2006**, *103*, 10128.
- [120] J. D. Johansen, J.-P. Lepoittevin, *Contact Derm.*, Springer, **2011**, 607.
- [121] (a) A. C. da Silva, K. C. B. de Oliveira, E. V. Gusevskaya, E. N. dos Santos, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2002**, *179*, 133. (b) J.-M. Frances, A. Thorez, P. Kalck, *Nouv. J. Chim.*, **1984**, *8*, 213. (c) P. Kalck, D. Park, F. Serein, A. Thorez, *J. Mol. Catal.*, **1986**, *36*, 349.
- [122] P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, *Catal. Sci. Technol.*, **2018**, *8*, 26.
- [123] F. G. Delolo, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Green Chem.*, **2019**, *21*, 1091.



- [124] S. Tananka, C. Royds, D. Buckley, D. A. Basketter, A. Goossens, M. Bruze, C. Svedman, T. Menné, J. D. Johansen, I. R. White, J. P. McFadden, *Contact Dermat.*, **2004**, *51*, 288.
- [125] (a) M. D. Barratt, D. A. Basketter, *Contact Dermat.*, **1992**, *27*, 98. (b) F. Bertrand, D. A. Basketter, D. W. Roberts, J. P. Lepoittevin, *Chem. Res. Toxicol.*, **1997**, *10*, 335.
- [126] J. D. Johansen, S. C. Rastogi, T. Menné, *Br. J. Dermatol.*, **1996**, *135*, 419.
- [127] T.C. Chen, C.O. Da Fonseca, A.H. Schönthal, *Am. J. Cancer Res.*, **2015**, *5*, 1580.
- [128] S. Bhatia, D. McGinty, C. Letizia, A. Api, *Food Chem. Toxicol.*, **2008**, *46*, S85.
- [129] K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, *Common fragrance and flavor materials: preparation, properties and uses*, John Wiley & Sons, **2008**.
- [130] (a) Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 5352. (b) Z. Du, Z. Shao, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 1337.
- [131] O. Abillard, B. Breit, *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, *349*, 1891.
- [132] S. Chercheja, P. Eilbracht, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 1897.
- [133] (a) A. Sakakura, K. Kawajiri, T. Ohkubo, Y. Kosugi, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 14775. (b) S. Xu, I. Held, B. Kempf, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 4751. (c) W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, *8*, 981.
- [134] T. Lohr, T. Marks, *Nature Chem.*, **2015**, *7*, 477.
- [135] T. Pogrzeba, D. Müller, T. Hamerla, E. Esche, N. Paul, G. Wozny, R. Schomäcker, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2015**, *54*, 11953.
- [136] P. W. N. M. Van Leeuwen, C. Claver, *Rhodium Catalyzed Hydroformylation. In Catalysis by Metal Complexes; Springer Science & Business Media, Vol. 22, 2002*.
- [137] (a) Falbe, J. *New Syntheses with Carbon Monoxide; Springer: New York, 1980; Vol. 73, p. 167*. (c) C. Abu-Gnim, I. Amer, *J. Organomet. Chem.*, **1996**, *516*, 235.
- [138] (a) Q. Peng, D. He, *Catal. Lett.*, **2007**, *115*, 19.; (b) T. Onoda, *Chemtech*, **1993**, *23*, 34.
- [139] (a) D. He, D. Pang, T.-E. Wang, Y. Chen, Y. Liu, J. Liu, Q. Zhu, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2001**, *174*, 21. (b) US4528403A, 1985.
- [140] H. J. Clark, R. Wang, H. Alper, *Hydroformylation of alkenes employing rhodium (I) complexes and a phosphine oxide ligand. J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6224.
- [141] (a) C. Abu-Gnim, I. Amer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 115. (b) C. Basoli, C. Botteghi, M. Cabras, G. Chelucci, M. Marchetti, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, *488*, C20.
- [142] T. Seidensticker, K. Ostrowski, A. Vorholt, A. J. *Homogeneous Catalysis with Renewables. In Catalysis by Metal Complexes; Springer, Vol. 39, 2017; p. 107*.



- [143] S. Gowrisankar, H. Neumann, A. Spannenberg, M. Beller, *Organometallics*, **2014**, *33*, 94.
- [144] F. G. Delolo, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Green Chem.*, **2019**, *21*, 1091.
- [145] (a) K. M. Nicholas, R. Pettit, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, *12*, 3475. (b) G. Cetini, O. Gambino, R. Rosetti, E. Sappa, *J. Organomet. Chem.*, **1967**, *8*, 149.
- [146] F. Hebrard, P. Kalck, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 4272.
- [147] (a) I. Kovacs, F. Ungvary, L. Marko, *Organometallics*, **1986**, *5*, 209. (b) W. F. Edgell, C. Magee, G. Gallup, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 4185. (c) W. F. Edgell, G. Gallup, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 4188.
- [148] (a) I. Ojima, K. Kato, M. Okabe, T. Fuchikami, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7714. (b) L. Fanfoni, L. Diab, T. Smejkal, B. Breit, *Chimia*, **2014**, *68*, 371.
- [149] R. Sang, P. Kucmierczyk, R. Dühren, R. Razzaq, K. Dong, J. Liu, R. Franke, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2019**, *58*, 14365.
- [150] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, Purification of laboratory chemicals, 2nd ed., Pergamon, Oxford, **1980**.
- [151] G. Giordano, R. H. Crabtree, *Inorg. Synth.*, **1990**, *28*, 88.
- [152] J. Chatt, L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4735.
- [153] R. Uson, R. A. Oro, J. A. Cabeza, *Inorg. Synth.*, **1985**, *23*, 126.
- [154] (a) J. F. W. McOmie, M. L. Watts, D. E. West, *Tetrahedron*, **1968**, *24* (5), 2289. (b) H. Jo, M. Choi, M. Viji, Y. H. Lee, Y. S. Kwak, K. Lee, N. S. Choi, Y. J. Lee, H. Lee, J. T. Hong, M. K. Lee, J. K. Jung, *Molecules* **2015**, *20*, 15966.
- [155] C.-S. Wang, P. H. Dixneuf, J.-F. Soulé, *ChemCatChem*, **2017**, *9*, 3117.
- [156] (a) T. Orbegozo, J. G. de Vries, W. Kroutil, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 3445. (b) K. Layek, H. Maheswaran, R. Arundhathi, M. L. Kantam, S. K. Bhargava, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 606.
- [157] P. Gogoia D. Konwar, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 3473.
- [158] X. Tang, X. Jia, Z. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140* (11), 4157.
- [159] G. W. Buchanan, R. Smits, E. Munteanu, *J. Fluor. Chem.*, **2003**, *123* (2), 255.
- [160] C. Ghobril, C. Sabot, C. Mioskowski, R. Baati, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4104.
- [161] M. J. Gorczynski, P. K. Smitherman, T. E. Akiyama, H. B. Wood, J. P. Berger, S. B. King, C. S. Morrow, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52* (15), 4631.
- [162] R. Takeuchi, N. Sato, *J. Organomet. Chem.*, **1990**, *393* (1), 1.
- [163] J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133* (42), 16901.