

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

Adelson de Oliveira Dias

**PROCESSOS CATALÍTICOS *ONE-POT* EM CONDIÇÕES DE
HIDROFORMILAÇÃO PARA APLICAÇÃO NA QUÍMICA FINA**

Belo Horizonte
2023

UFMG/ICEx/DQ. 1.536

T. 701

Adelson de Oliveira Dias

**PROCESSOS CATALÍTICOS *ONE-POT* EM CONDIÇÕES DE
HIDROFORMILAÇÃO PARA APLICAÇÃO NA QUÍMICA FINA**

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

Orientador: Profa. Dra. Elena Vitalievna Goussevskaia

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Nicolau dos Santos

Belo Horizonte
2023

Ficha Catalográfica

D541p Dias, Adelson de Oliveira.
2023 Processos catalíticos one-pot em condições de hidroformilação para aplicação na
T química fina [manuscrito] / Adelson de Oliveira Dias. 2023.
285 f. : il., gráfs., tabs.

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

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

Bibliografia: f. 150-161.
Anexos: f. 162-285.

1. Química inorgânica – Teses. 2. Química fina – Teses. 3. Catálise – Teses. 4. Olefinas – Teses. 5. Aminas – Teses. 6. Catalisadores – Teses. 7. hidrogenação – Teses. 8. Ródio – Teses. 9. Acetatos – Teses. 10. Aldeídos – Teses. 11. Espectroscopia de ressonância nuclear – Teses. 12. Ressonância magnética nuclear – Teses. 13. Espectrometria de massa – Teses. I. Goussevskaia, Elena Vitalievna, Orientadora. II. Santos, Eduardo Nicolau, Coorientador. III. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Processos Catalíticos *One-pot* em Condições de Hidroformilação para Aplicação na Química Fina"

Adelson de Oliveira Dias

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Elena Vitalievna Goussevskaia - Orientadora
UFMG

Prof. Eduardo Nicolau dos Santos - Coorientador
UFMG

Profa. Katia Bernardo Gusmão
UFRGS

Prof. Osvaldo de Lazaro Casagrande Junior
UFRGS

Profa. Maria Helena de Araujo
UFMG

Profa. Rosemeire Brondi Alves
UFMG

Belo Horizonte, 14 de abril de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Nicolau dos Santos, Professor do Magistério Superior**, em 14/04/2023, às 17:55, 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 14/04/2023, às 17:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Katia Bernardo Gusmão, Usuário Externo**, em 14/04/2023, às 17:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **OSVALDO DE LAZARO CASAGRANDE JUNIOR, Usuário Externo**, em 14/04/2023, às 17:56, 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 **Rosemeire Brondi Alves, Professora do Magistério Superior**, em 14/04/2023, às 17:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Helena de Araujo, Membro de comissão**, em 14/04/2023, às 17:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2221607** e o código CRC **17E131CC**.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por me proporcionar saúde e me guiar nesta longa jornada.

Agradecimento especial a minha esposa **Alexsandra**, amor da minha vida, pelo apoio, pela paciência, pelo seu amor e pela ajuda, fundamental na elaboração da escrita desta tese.

Aos meus orientadores, **Profa. Dra. Elena Vitalievna Goussevskaia**, pela ótima convivência, pela transmissão de conhecimento e ajuda no desenvolvimento do trabalho, e ao **Prof. Dr. Eduardo Nicolau dos Santos**, pela ótima convivência e ajuda no desenvolvimento do trabalho e a ambos pela notória e marcante orientação.

Aos membros do Laboratório de Catálise, pela amizade, pelos ensinamentos e pela companhia diária: **Kelley, Gabriel, Gabriel Martins, Ricardo, Maíra, Núbia, Camila, Rebecca, Victor, Lucas, Leonildo, Rayssa, Tiago, Abraão e Alix**.

De modo especial, ao **Fábio** e ao **Jesus**, pela parceria em diversos projetos e contribuição na construção dos artigos publicados.

À secretaria e ao colegiado do programa de Pós-Graduação em Química da UFMG, pelo auxílio e pelo excelente atendimento.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFMG, de forma especial, aos professores Dra. Rosemeire Brondi Alves, Dra. Maria Helena de Araújo, Dr. Guilherme Ferreira Lima, Dr. Osvaldo de Lázaro Casagrande Júnior (UFRGS), Dra. Katia Bernardo Gusmão (UFRGS) e Dr. Leonildo Alves Ferreira (UFG) pelo aceite na composição da banca avaliadora dessa Tese.

Ao setor de RMN do Departamento de Química, em particular a Dra. Ivana Lula pela ajuda na execução dos RMNs.

Ao CNPq, pela bolsa de doutorado concedida.

Ao Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais, instituição pública, gratuita e de excelente qualidade.

RESUMO

Neste trabalho, foram utilizados processos catalíticos tandem, como a hidroaminometilação (HAM) e a hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação, para a síntese de novos compostos, com potencial aplicação pela indústria de química fina. A (HAM) é um processo catalítico que permite sintetizar aminas a partir de olefinas e está perfeitamente alinhado com os preceitos da química verde. Logo, a HAM foi aplicada às hidroxiolefinas: isoprenol, linalol, nerolidol e isopulegol, empregando 4-metilpiperidina, morfolina e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina como aminas de partida. Sendo assim, várias aminas novas e estruturalmente complexas foram preparadas a partir de substratos biorrenováveis e de baixo custo, abrindo um caminho para explorar essa diversidade de substâncias quanto a atividade biológica. Os processos foram catalisados por complexo de ródio e otimizados pela variação dos parâmetros, tais como razão precursor catalítico/ligante, temperatura, natureza do ligante e pressão de CO/H₂. O sistema de ródio não promovido levou principalmente a aminoálcoois, enquanto certos sistemas de ródio promovidos por ligantes de fósforo forneceram aminas contendo na sua estrutura unidades de tetraidropirano ou tetraidrofurano com rendimentos moderados a altos. Na sequência, foi empregada a reação de hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação para a síntese de novos acetatos a partir de eugenol, isoeugenol, 2-alilfenol e 2-alil-6-metilfenol. Esse processo permitiu a valorização da matéria-prima biorrenovável de forma sustentável, muitas vezes, podendo diminuir ou eliminar a atividade alergênica de determinados substratos, que são comumente utilizados como ingredientes de fragrâncias. O processo foi realizado em duas etapas, ambas acontecendo no mesmo reator sem a separação dos produtos intermediários (processo *one-pot*). Na etapa de acetoxilação com álcool e anidrido acético, foi utilizado o organocatalisador DMAP (4-dimetilaminopiridina). Anidrido acético deve ser adicionado após as etapas de hidroformilação da olefina e de hidrogenação do aldeído, pois a presença deste reagente, na fase inicial, prejudica a seletividade do processo devido a sua interação com o aldeído nas condições utilizadas (150 °C), resultando na formação de produtos indesejáveis.

Palavras-chave: Hidroaminometilação. Acetoxilação. Ligantes de fósforo. Ródio. Acetatos.

ABSTRACT

In this work, tandem catalytic processes were used, such as hydroaminomethylation (HAM) and hydroformylation/hydrogenation/acetoxylation, for the synthesis of new compounds, with potential application by the fine chemistry industry. A (HAM) is a catalytic process that allows synthesizing amines from olefins and is perfectly aligned with the precepts of the green chemistry. Therefore, HAM was applied to hydroxyolefins: isoprenol, linalool, nerolidol and isopulegol, and employing 4-methylpiperidine, morpholine and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline as counterparts. Thus, several new and structurally complex amines were prepared from biorenewable and low-cost substrates, opening a path to explore this diversity of substances in terms of biological activity. The processes were catalyzed by rhodium complexes and optimized by the variation of the main parameters, such as catalytic/ligand precursor ratio, temperature, nature of the ligand and CO/H₂ pressure. The unpromoted rhodium system led mostly to aminoalcohols, while certain rhodium systems promoted by phosphorus ligands provide amines containing a tetrahydropyran or a tetrahydrofuran moiety in moderate to high yields. Next, the hydroformylation/hydrogenation/acetoxylation reaction was used for the synthesis of new acetates from eugenol, isoeugenol, 2-allylphenol and 2-allyl-6-methylphenol. This process allowed the valorization of the biorenewable raw material in a sustainable way, often being able to decrease or eliminate the allergenic activity of certain substrates, which are commonly used as fragrance ingredients. The process was carried out in two stages, both of which were happening in the same reactor without the separation of intermediate products (one pot process). In the acetoxylation stage with alcohol and acetic anhydride, the organocatalyst DMAP (4-dimethylaminopyridine) was used. Acetic anhydride should be added after the steps of hydroformylation of olefin and hydrogenation of the aldehyde, because the presence of this reagent in the initial phase of the reaction impairs the selectivity of the process due to its interaction with aldehyde under the conditions used (150 °C), resulting in the formation of undesirable products.

Keywords: Hydroaminomethylation. Acetoxylation. Phosphorus ligands. Rhodium. Acetates.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Variação da energia livre de Gibbs (ΔG) de uma reação química ao longo de uma rota não catalisada (a) e de uma rota catalisada (b).	18
Figura 2 - Saldo comercial da Química Fina no Brasil, nos últimos 10 anos.....	22
Figura 3 - Retrodoação π em carbonilas metálicas, contendo um ligante monodentado de fósforo.	27
Figura 4 - Ângulo de cone θ para o ligante monodentado $P(CH_3)_3$	27
Figura 5 - Decomposição de ligantes fosfitos na presença de água.	28
Figura 6 - Ângulo de quelatação (β) de ligantes bidentados.	29
Figura 7 - Estruturas dos ligantes de fósforo utilizados nas reações de HAM e hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação.	30
Figura 8 - Síntese de $[RhCl(COD)]_2$	33
Figura 9 - Síntese de $[Rh(OMe)(COD)]_2$	34
Figura 10 - Síntese de aririprazol e fexofenadina.....	39
Figura 11 - Produtos da hidroformilação e produtos secundários.	42
Figura 12 - Estrutura do precursor catalítico di- μ -metoxi-bis[(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)].	44
Figura 13 - Equilíbrios entre as espécies catalíticas de ródio.....	44
Figura 14 - Estruturas das aminas utilizadas nas reações de hidroaminometilação.	49
Figura 15 - Estruturas dos derivados piperidínicos utilizados comercialmente como fármacos no Brasil.....	50
Figura 16 - Estruturas dos derivados morfolinícos Gefitinibe, Amorolfina, Fenpropimorfe e Linezolida.	51
Figura 17 - Estruturas dos derivados da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina.	52
Figura 18 - Produção industrial de isoprenol.	53
Figura 19 - Estruturas dos fármacos salbutamol, propranolol e hidroxiclороquina. .	55
Figura 20 - HAM do isoprenol com PPh_3 (experimento 4), TCHP (experimento 8) e sem ligante (experimento 2).....	61
Figura 21 - HAM do isoprenol com a morfolina sem ligante de fósforo e com PPh_3	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 22 - HAM do isoprenol com a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina sem ligante de fósforo e com PPh ₃ .	67
Figura 23 - Formação de produtos secundários na hidroaminometilação do linalol com 4-metilpiperidina, sem ligante de fósforo, quando se utiliza uma temperatura de 100 °C.	72
Figura 24 - HAM do linalol com 4-metilpiperidina para obtenção do ATHF 11 e do aminoálcool 12 .	73
Figura 25 - Formação do ATHF 13 na presença de PPh ₃ .	77
Figura 26 - Síntese de 17 e 18 , utilizando ligantes de fósforo.	83
Figura 27 - HAM do nerolidol com 4-metilpiperidina, usando fosfito TBBP como ligante a 100 °C.	84
Figura 28 - Formação do aminoálcool 18 , na presença de ligantes monodentados de fósforo [tricicloexilfosfina e 2-(difenilfosfina)-N-N-dimetilbenzilamina].	85
Figura 29 - Curvas cinéticas para a síntese do aminoálcool 20 e do ATHF 19 .	87
Figura 30 - HAM do isopulegol com 4-metilpiperidina, usando sistemas reacionais sem ligante de fósforo e com ligantes PPh ₃ e TBBP.	92
Figura 31 - HAM do isopulegol com 4-metilpiperidina na presença das fosfinas PPh ₃ , TBP e TCHP.	94
Figura 32 - Hidroaminometilação do isopulegol com a morfolina sem ligante de fósforo e na presença de tricicloexilfosfina (TCHP).	96
Figura 33 - Rotas sintéticas para obtenção do aminoálcool 4 e do ATHP 3 .	99
Figura 34 (a) - Estudo comparativo da síntese do aminoálcool 4 em diferentes solventes.	100
Figura 34 (b) - Estudo cinético da síntese do aminoálcool 4 em diferentes solventes.	101
Figura 35 (a) - Estudo comparativo da síntese do ATHP 3 em diferentes solventes.	102
Figura 35 (b) - Estudo cinético da síntese do ATHP 3 em diferentes solventes.	103
Figura 36 - Estruturas das principais substâncias que podem desencadear a DCA.	108
Figura 37 - Reação de hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação.	110

LISTA DE FIGURAS

Figura 38 - Estruturas dos alil e propenilfenóis utilizados nas reações de hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação.	111
Figura 39 - Mecanismo da reação de acetoxilação de álcoois catalisada por DMAP.	114
Figura 40 – Curvas cinéticas para reações de hidroformilação/hidrogenação do eugenol na presença e na ausência de TBP (experimentos 12 e 11, respectivamente).....	128
Figura 41 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação/hidrogenação do eugenol e do isoeugenol.	139
Figura 42 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação/hidrogenação do isoeugenol.....	140
Figura 43 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação/hidrogenação do 2-alilfenol 47 na presença de ligantes tributilfosfina (TBP) e tricicloexilfosfina (TCHP).	144

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Relação acetato de etila/hexano para cada reação de hidroaminometilação (HAM).....	36
Tabela 2 - Hidroxiolefinas estudadas e suas plantas de origem	53
Tabela 3 - Parâmetro eletrônico χ e ângulo de cone θ para ligantes de fósforo	56
Tabela 4 - Hidroaminometilação do isoprenol com 4-metilpiperidina ^a	63
Tabela 5 - Hidroaminometilação do isoprenol com morfolina ^a	64
Tabela 6 - Hidroaminometilação do isoprenol com 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina ^a ...	66
Tabela 7 - Hidroaminometilação do linalol com 4-metilpiperidina ^a	70
Tabela 8 - Hidroaminometilação do linalol com morfolina ^a	76
Tabela 9 - Hidroaminometilação do nerolidol com 4-metilpiperidina ^a	81
Tabela 10 - Hidroaminometilação do nerolidol com morfolina ^a	85
Tabela 11 - Hidroaminometilação do isopulegol com 4-metilpiperidina ^a	90
Tabela 12 - Hidroaminometilação do isopulegol com morfolina ^a	95
Tabela 13 – Hidroformilação/hidrogenação do eugenol ^a	119
Tabela 14 – Processo <i>one-pot</i> em duas etapas: hidroformilação/hidrogenação - acetoxilação do eugenol ^a	130
Tabela 15 - Processo tandem: hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do eugenol ^a	133
Tabela 16 - Processo <i>one-pot</i> em duas etapas: hidroformilação/hidrogenação - acetoxilação do isoeugenol ^a	138
Tabela 17 - Processo <i>one-pot</i> em duas etapas: hidroformilação/hidrogenação - acetoxilação do 2-alilfenol ^a	142
Tabela 18 - Processo <i>one-pot</i> em duas etapas: hidroformilação/hidrogenação - acetoxilação do 2-alil-6-metilfenol ^a	146

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Reação de hidroaminometilação de olefinas.	37
Esquema 2 – Ciclo catalítico dissociativo para a reação de hidroformilação.	45
Esquema 3 - Reação da amina com aldeído para formar enamina.	47
Esquema 4 – Ciclos catalíticos propostos para a hidrogenação da enamina.	48
Esquema 5 - Hidroaminometilação do isoprenol 1 com as aminas secundárias 4-metilpiperidina (A₁), morfolina (A₂) e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (A₃).....	57
Esquema 6 - Proposta de mecanismo da reação de hidroaminometilação do isoprenol com 4-metilpiperidina.....	58
Esquema 7 - Hidroaminometilação do linalol com as aminas secundárias 4-metilpiperidina (A₁) e morfolina (A₂).	68
Esquema 8 - Proposta do mecanismo da hidroaminometilação do linalol com a 4-metilpiperidina.	69
Esquema 9 - Hidroaminometilação do nerolidol com as aminas secundárias 4-metilpiperidina (A₁) e morfolina (A₂).	79
Esquema 10 - Proposta do mecanismo reacional da hidroaminometilação do nerolidol com a 4-metilpiperidina.....	80
Esquema 11 - Hidroaminometilação do isopulegol com as aminas secundárias 4-metilpiperidina (A₁) e morfolina (A₂).	88
Esquema 12 - Proposta do mecanismo da hidroaminometilação do isopulegol com a 4-metilpiperidina.....	89
Esquema 13 - Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do eugenol 27 com a adição final do anidrido acético.	112
Esquema 14 - Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do eugenol 27 com adição inicial do anidrido acético.....	113
Esquema 15 - Formação de produtos da reação dos aldeídos acetoxilados 36 e 37	135
Esquema 16 – Hidroformilação do eugenol e reação dos aldeídos com Ac ₂ O.	136
Esquema 17 – Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do isoeugenol 34 com adição final do anidrido acético.	137
Esquema 18 - Processo em duas etapas: hidroformilação/hidrogenação e acetoxilação do 2-alilfenol 47	141

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 19 - Processo em duas etapas: hidroformilação/hidrogenação e acetoxilação do 2-ailil-6-metilfenol **55**.145

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ATHF	Aminotetraidrofurano
ATHP	Aminotetraidropirano
DEPT	Aprimoramento sem distorção por transferência de polarização
COD	1,5-ciclooctadieno
<i>J</i>	Constante de acoplamento
CG MS	Cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas
δ	Deslocamento químico
FID	Detecção por ionização em chama
DCM	Diclorometano
Ph05	2-(difenilfosfina)-N-N-dimetilbenzilamina
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
dl	Dupleto largo
dt	Dupleto triplo
ddd	Duplo dupleto duplo
COSY	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Bidimensional com Correlação de Deslocamentos Químicos Homonucleares
HMBC	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Bidimensional com Correlação de Ligações Múltiplas Heteronucleares
HSQC	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Bidimensional com Correlação de deslocamentos Químicos Heteronucleares
TOF	Frequência de rotação
ν	Frequência vibracional
HAM	Hidroaminometilação
IE	Impacto de elétrons
σ	Ligação frontal do tipo sigma
π	Ligação lateral do tipo pi
m	Multiplete

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

θ	Parâmetro espacial de Tolman
ν_{CO}	Parâmetro eletrônico de Tolman
χ	Parâmetro eletrônico de Tolman
m/z	Razão massa sobre carga
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
TMS	Tetrametilsilano
TBP	Tributilfosfina
TCHP	Tricicloexilfosfina
PPh ₃	Trifenilfosfina.
t	Tripleto
td	Tripleto duplo
tl	Tripleto largo
TBBP	Tris(2,4-di-terc-butilfenil) fosfito
XTP	Xantphos (4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno)

SUMÁRIO

1 CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO E OBJETIVOS GERAIS	18
1.1 INTRODUÇÃO	18
1.1.1 Catálise.....	18
1.1.2 Química fina.....	21
1.1.3 A importância das aminas.....	23
1.1.4 Ligantes auxiliares de fósforo.....	24
1.2 OBJETIVOS GERAIS.....	30
2 CAPÍTULO 2 – PARTE EXPERIMENTAL.....	31
2.1 REAGENTES COMERCIAIS.....	31
2.2 SÍNTESE DOS PRECURSORES CATALÍTICOS	32
2.2.1 Síntese do di-μ-cloro-bis[(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)] – [RhCl(COD)]₂.....	32
2.2.2 Síntese do di-μ-metoxi-bis[(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)] – [Rh(OMe)(COD)]₂	33
2.3 TESTES CATALÍTICOS	34
2.4 MONITORAMENTO CINÉTICO	34
2.5 SEPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS.....	36
3 CAPÍTULO 3 – HIDROAMINOMETILAÇÃO DE HIDROXIOLEFINAS.....	37
3.1 INTRODUÇÃO	37
3.1.1 Hidroaminometilação de olefinas	37
3.1.2 Hidroformilação.....	42
3.1.3 Condensação de amina com aldeído.....	46
3.1.4 Hidrogenação	47
3.1.5 Aminas representativas	49
3.1.5.1 4-metilpiperidina	50
3.1.5.2 Morfolina.....	50
3.1.5.3 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	51
3.1.6 Olefinas utilizadas	52
3.1.6.1 Isoprenol.....	53
3.1.6.2 Linalol.....	54
3.1.6.3 Nerolidol	54
3.1.6.4 Isopulegol.....	54

SUMÁRIO

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	55
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	56
3.3.1 Hidroaminometilação do 3-metil-3-buten-1-ol (isoprenol)	56
3.3.2 Hidroaminometilação do linalol	68
3.3.3 Hidroaminometilação do nerolidol.....	78
3.3.4 Hidroaminometilação do isopulegol.....	87
3.4 HIDROAMINOMETILAÇÃO DE ISOPRENOL COM 4-METILPIPERIDINA EM SOLVENTES ALTERNATIVOS AO TOLUENO	97
3.5 CONCLUSÃO.....	104
4 CAPÍTULO 4 – HIDROFORMILAÇÃO/HIDROGENAÇÃO/ACETOXILAÇÃO DE OLEFINAS	106
4.1 INTRODUÇÃO	106
4.2 PARTE EXPERIMENTAL.....	115
4.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	117
4.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	118
4.4.1 Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do eugenol	118
4.4.2 Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do isoeugenol.....	137
4.4.3 Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do 2-alilfenol	140
4.4.4 Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do 2-alil-6-metilfenol	144
4.5 CONCLUSÃO.....	147
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	148
REFERÊNCIAS	150
APÊNDICE A - Espectros de massas dos produtos (70 EV, IE)	162
APÊNDICE B - Dados espectroscópicos e espectros de RMN.....	185
APÊNDICE C - Publicações	285

1 CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO E OBJETIVOS GERAIS

1.1 INTRODUÇÃO

1.1.1 Catálise

A catálise pode ser definida como um processo que ocorre na presença de um catalisador, substância que, adicionada em pequenas quantidades, acelera a velocidade de uma reação química sem ser por ela intrinsicamente consumida [1]. O catalisador não modifica a variação da energia de Gibbs do processo, seu efeito é unicamente cinético, acelerando reações alternativas, termodinamicamente possíveis e com etapas que tenham menores energias de Gibbs de ativação (ΔG^\ddagger) em comparação com as etapas do processo não catalisado. Sendo assim, apesar de modificar o mecanismo reacional, não altera a variação da energia de Gibbs da reação global [2, 3]. Para ilustrar isso, na Figura 1, é mostrada a variação da energia livre de Gibbs (ΔG) de uma reação química ao longo de uma rota não catalisada (a) e de uma rota catalisada (b).

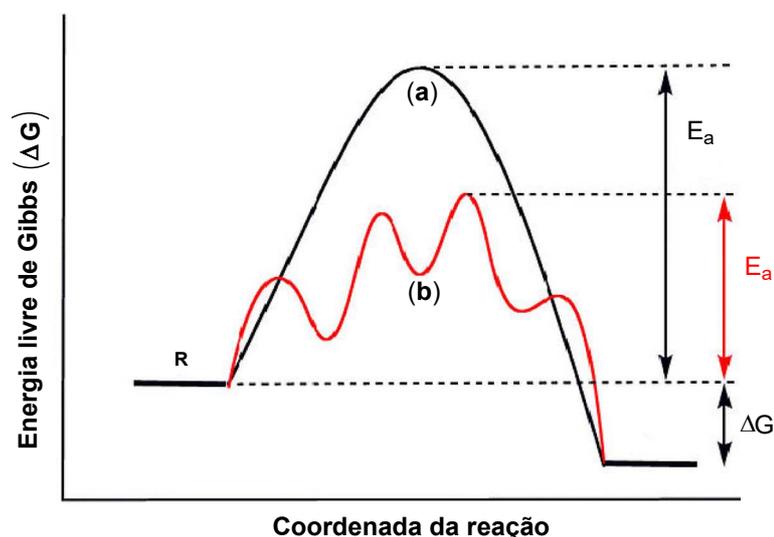


Figura 1 - Variação da energia livre de Gibbs (ΔG) de uma reação química ao longo de uma rota não catalisada (a) e de uma rota catalisada (b).

Os processos catalíticos são divididos em relação às fases em que se encontram os catalisadores e os reagentes. Na catálise homogênea, o catalisador e os reagentes encontram-se na mesma fase e, na catálise heterogênea, o catalisador

está em fase diferente dos reagentes e a reação ocorre na interfase. A princípio, não se pode dizer que a catálise heterogênea é melhor do que a catálise homogênea e vice-versa, ambas apresentam vantagens e desvantagens.

A catálise homogênea por complexos de metais de transição tem como principal vantagem a possibilidade de ocorrer em condições mais brandas de temperatura e pressão, gerando maior seletividade com um melhor aproveitamento dos substratos. Entretanto, apresenta como desvantagem a necessidade de serem adicionadas etapas ao processo para a separação dos produtos e reagentes e, na maioria das vezes, a reutilização do catalisador pode ser difícil [3].

A catálise heterogênea, por exemplo, por metais, óxidos e haletos ou sulfetos metálicos, tem como grande vantagem a fácil separação e recuperação do catalisador do meio de reação, o que é considerado pelos setores industriais um fator extremamente importante [4]. No entanto, os sistemas heterogêneos, geralmente, apresentam menor especificidade e seletividade que são exigidas em determinados processos [5].

Tanto a catálise homogênea quanto a heterogênea são muito importantes na perspectiva industrial. Nesse sentido, pode-se destacar que muitos produtos industriais, como a gasolina, o ácido sulfúrico e o ácido nítrico são produzidos, utilizando a catálise heterogênea, enquanto que na produção de agroquímicos e fármacos é empregada majoritariamente a catálise homogênea [5, 6].

De forma geral, a catálise desempenha um papel de fundamental importância na indústria química. Atualmente, estima-se que mais de 85% de toda a produção industrial química está baseada no uso de catalisadores em pelo menos uma das etapas da produção [5]. Além de aumentarem a velocidade de reações químicas, por meio de mecanismos que possuem energias de ativação menores, os catalisadores destacam-se pela capacidade de direcionar a formação dos produtos, muitas vezes de forma seletiva. Nesse caso, é possível alcançar maior produtividade e eficiência em um processo químico, notavelmente no que se refere ao consumo de matéria-prima e energia e a diminuição de resíduos [6].

A estabilidade de um catalisador pode ser avaliada por meio do número de rotações ou *turnover number* (TON) que ele pode promover até sua desativação. O TON é calculado como o número de mols de substrato convertido por mol do componente ativo do catalisador (por exemplo, metal), ou seja, indica a quantidade de ciclos catalíticos que um catalisador é capaz de completar antes de ser

desativado [5]. A atividade do catalisador pode ser expressa pela frequência de rotações ou *turnover frequency* (TOF), que indica a quantidade de mols de substrato convertido por mol do componente ativo de catalisador por unidade de tempo. Por fim, a seletividade de um sistema catalítico se refere à capacidade do catalisador de produzir o produto de interesse, gerando a mínima quantidade de produtos secundários [5].

Em particular, a reação de hidroformilação destaca-se por ser um processo catalítico homogêneo industrial antigo e que ainda representa elevada importância para atividade humana [3, 5]. Além disso, tem contribuído significativamente em processos que visam os princípios da química verde e o desenvolvimento sustentável [6-8]. As reações catalíticas, usualmente, promovem altas seletividades e representam uma ferramenta promissora para a transformação de matérias-primas biorrenováveis. Avanços nesta área são de grande importância para o desenvolvimento da indústria química [7, 9].

Nesse contexto, verifica-se a relevância tecnológica e científica da catálise, uma vez que, no início deste século, ocorreu a concessão de quatro prêmios Nobel em Química na área de Catálise [10, 11].

- Em 2001, o prêmio foi concedido a William S. Knowles e Ryoji Noyori por estudos de reações catalíticas de hidrogenação assimétrica, compartilhado com K. Sharpless, por estudos em oxidações catalíticas assimétricas. Esses estudos permitiram a síntese industrial de produtos homoquirais de alto valor agregado, tais como os componentes de fragrâncias e fármacos e a L-Dopa [12].

- Em 2005, Yves Chauvin fez jus ao referido prêmio pela elucidação do mecanismo da reação de metátese de olefinas e Robert H. Grubbs e Richard Schrock pelo desenvolvimento de catalisadores para reações de metátese de olefinas, o que contribuiu de forma decisiva nos avanços da síntese orgânica industrial [13].

- Em 2007, a concessão do prêmio foi para Gerhard Ertl (Fritz-Haber-Institut der Max-Planck-Gesellschaft/Alemanha) por seus estudos inovadores na química de superfícies, um assunto crucial para a catálise. Esses estudos permitiram compreender a síntese da amônia pelo processo Haber-Bosch [14].

- Em 2010, Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki foram agraciados com o prêmio pelo estudo das reações de acoplamento C-C catalisadas por paládio em

síntese orgânica. As aplicações incluem síntese de agroquímicos, ingredientes para a indústria farmacêutica e eletrônica [15].

1.1.2 Química fina

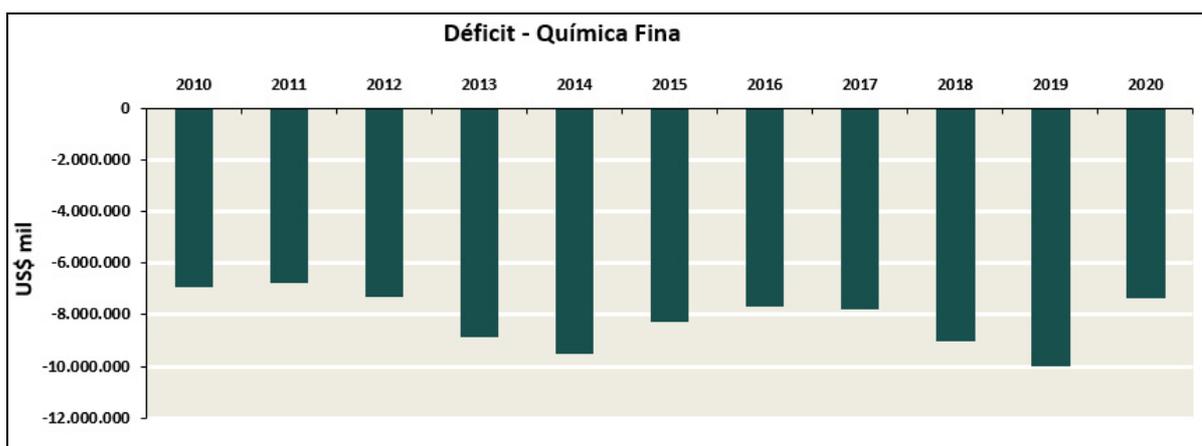
A indústria química brasileira está entre as dez maiores do mundo e, no faturamento líquido da indústria química mundial, ocupava a sexta posição no ano de 2017 [16]. Considerando todos os seus seguimentos, a indústria química teve, em 2018, um faturamento líquido estimado de US\$ 127,9 bilhões. Desse montante, o setor, denominado por química fina, detém, aproximadamente, 21% do faturamento do setor químico do país [17].

A química fina é o ramo da química que lida com produtos que requerem um elevado conteúdo tecnológico incorporado e alto grau de pureza [18]. A nomenclatura “química fina” foi criada para diferenciar o setor que atua com produção de químicos especiais, altamente tecnológicos e que possuem aplicações especializadas. Esse seguimento caracteriza-se pela produção de substâncias químicas mais complexas, geralmente, em menor escala e com alto valor agregado. De uma forma geral, os principais produtos que são obtidos por meio de processos industriais pertinentes à indústria da química fina são [18]:

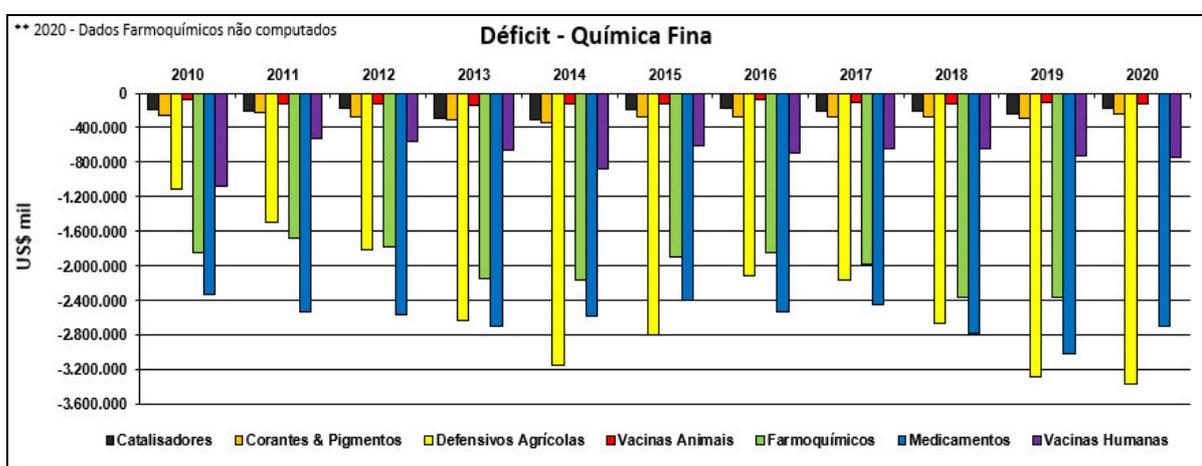
- defensivos agrícolas;
- fármacos, medicamentos e vacinas;
- corantes e pigmentos,
- extratos, óleos, essências e fragrâncias;
- catalisadores;
- aditivos para polímeros, graxas e lubrificantes;
- aditivos para indústria alimentícia e de cosméticos;
- insumos para mineração.

De acordo com o faturamento da indústria de química fina no Brasil, é fácil prever a importância que a pesquisa científica pode representar nesse setor. Por exemplo, a funcionalização de olefinas por reações catalíticas pode ser uma das áreas de grande importância para essa indústria. Pode-se acrescentar que a utilização de substratos de origem natural, abundantes e de baixo custo, seria uma vantagem do Brasil.

Na Figura 2 (a), é apresentada uma análise estatística realizada pela Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina (ABIFINA) sobre o complexo industrial da química fina que compreende os produtos com maior valor agregado dessa área, sejam os intermediários de síntese ou de uso (princípios ativos), sejam os formulados, conhecidos como especialidades da química fina. Os resultados mostram o déficit da química fina no Brasil, ou seja, divulgam a relação entre o que é importado e exportado no setor e demonstram como o Brasil ainda precisa crescer nesse importante segmento tecnológico [17, 19]. Na Figura 2 (b), é detalhada a deficiência comercial por classe de produto da química fina. Podemos notar que, apesar de o Brasil ocupar um lugar de protagonismo internacional na produção de alimentos, ou seja, o país é líder mundial na exportação de importantes alimentos como cana-de-açúcar, soja e café, no entanto, importa mais da metade dos defensivos agrícolas que usa.



(a)



(b)

Figura 2 - Saldo comercial da Química Fina no Brasil, nos últimos 10 anos.
Fonte: ABIFINA (Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina)

Portanto, no segmento da química fina, as espécies químicas envolvidas são estruturalmente complexas e os insumos utilizados são mais caros, o que torna imprescindível a utilização de processos mais seletivos. Devido a essas características, a catálise por complexos de metais de transição, especialmente a catálise homogênea, é muito empregada nesse setor [20, 21].

Nesse contexto, estão as reações catalíticas de funcionalização da ligação dupla como a hidroformilação, a hidroaminometilação, a metátese, a carbonilação, a acetoxilação, entre outras. Ainda de elevado interesse do segmento de química fina, existem as reações tandem, em que é realizada mais de uma transformação catalítica em um mesmo sistema de reação [21].

Por fim, também nesse segmento da química fina, estão os produtos amínicos, extremamente importantes para a síntese de fármacos e defensivos agrícolas.

1.1.3 A importância das aminas

A amina corresponde a uma função orgânica constituída de compostos orgânicos (presença de átomos de carbono) nitrogenados derivados da amônia (NH_3), na qual os átomos de hidrogênio são substituídos pelos grupos alquila ou arila. A partir disso, dependendo da substituição de hidrogênios na molécula, as aminas são classificadas em aminas primárias [quando um hidrogênio é substituído (R-NH_2)]; aminas secundárias [quando dois hidrogênios são substituídos ($\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$)] e aminas terciárias [quando três hidrogênios são substituídos pelo grupo alquila ou arila ($\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{N}$)] [22].

Essa função está presente em diversas substâncias usadas no cotidiano dos seres vivos [23] e algumas aminas polifuncionais são fármacos valiosos, como a efedrina, a epinefrina (adrenalina) e o anestésico novocaína [23]. Ademais, esse grupo é largamente utilizado em várias sínteses orgânicas, na produção de certos tipos de sabões, na vulcanização da borracha e na produção de sais de amônio [24, 25].

As aminas alifáticas estão entre os produtos químicos de grande importância na indústria de química fina e farmacêutica [26]. Uma série de aminas, enaminas e iminas são úteis como substâncias biologicamente ativas, corantes e produtos de

química fina. Há muitos métodos para a síntese de aminas alifáticas, nos quais se incluem aminação redutiva de compostos carbonílicos, hidrocianação de alcenos seguida de redução, entre outros. Apesar de vários métodos de síntese estarem disponíveis, a formação direta de aminas é difícil, devido ao grande número de subprodutos formados e pela necessidade de etapas de proteção e desproteção [26, 27]. Entre os vários métodos conhecidos para a síntese de aminas, a hidroaminometilação de olefinas (assunto abordado no capítulo 3, página 37) tem se destacado como um processo altamente eficiente.

1.1.4 Ligantes auxiliares de fósforo

Ligante é uma molécula ou um íon que tem pelo menos um par de elétrons que pode ser doado. Ligantes também podem ser chamados de bases de Lewis; ou seja, possuem um par ou mais elétrons livres ou não ligados em sua camada de valência, que, por exemplo, podem ser doados para um metal. Em termos de Química Orgânica, eles são denominados "nucleófilos". Além disso, os ligantes podem atuar como σ doadores ou π aceptores devido à disponibilidade de orbitais vazios, de simetria adequada e energias comparáveis com os orbitais t_{2g} do metal [29].

O metal é, geralmente, o principal agente nos processos catalíticos, entretanto, os ligantes de fósforo influenciam diretamente a atividade, a quimiosseletividade e a regioseletividade das reações catalíticas envolvidas na hidroformilação e, por conseguinte, na hidroaminometilação. Essa influência é realizada por meio da modulação de propriedades do complexo metálico de acordo com as características eletrônicas e espaciais intrínsecas de cada ligante [28-30].

Dessa forma, muitas indústrias utilizam ligantes auxiliares específicos para melhorar os rendimentos dos produtos almejados. Nesse segmento, a descoberta do catalisador constituído por ródio e trifenilfosfina serviu como base em sistemas catalíticos usados em processos industriais desenvolvidos pela Celanese (1974), Union Carbide Corporation (1976) e Mitsubishi Chemical Corporation (1978) [29, 31].

De forma peculiar, a eficácia do ciclo catalítico depende da velocidade de troca de ligantes no centro metálico, para que as etapas do ciclo catalítico sejam eficientemente executadas. Um dos fatores responsáveis pela velocidade da troca

de ligantes é conhecido como efeito trans. Esse efeito é um fenômeno cinético, que ocorre no estado de transição, no curso de uma reação, e é baseado na labilização dos ligantes trans à posição do ligante que exerce tal efeito. Existem componentes σ e π e a contribuição π , geralmente, é a mais forte. Portanto, essa ocorrência é mais eficiente em ligantes que são capazes de realizar a retrodoação, também conhecidos como ligantes π -ácidos [30, 31].

Em geral, quando um ligante com forte interação π , principalmente de retrodoação (ligantes π aceptores), faz uma ligação metal-ligante muito forte e, por consequência, desloca a densidade eletrônica do metal para si, acaba enfraquecendo a ligação deste com o ligante em posição trans. Tal enfraquecimento é conhecido como influência trans, nome que alguns autores preferem para distinguir especificamente esses efeitos moleculares do efeito cinético.

A IUPAC define a retrodoação como “uma ligação sinérgica com a doação de elétrons do orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) do ligante para o metal e doação de elétrons nd do metal de simetria π em relação ao eixo metal-ligante ao orbital vazio σ^* do ligante” (IUPAC, 2014).

Wilkinson, na década de 60, descobriu que complexos de ródio modificados com fosfinas eram mais ativos e seletivos na hidroformilação do que os catalisadores de primeira geração à base de cobalto. Desde então, o uso de catalisadores, contendo ligantes de fósforo, passou a ser a principal escolha nos laboratórios de pesquisa e indústrias [32]. Sendo assim, catalisadores de ródio e rutênio passaram a ser modificados por ligantes fosforados, uma vez que melhoram a regioseletividade da reação de hidroformilação e, conseqüentemente, a regioseletividade da reação de hidroaminometilação. Além disso, a presença desses ligantes minimiza a ocorrência de reações paralelas indesejáveis, como as reações de hidrogenação e isomerização [33]. De uma forma geral, os ligantes de fósforo podem influenciar diretamente a atividade, a quimiosseletividade, a regioseletividade e a estereosseletividade da ação catalítica de um metal [34].

Atualmente, uma grande variedade de ligantes está disponível comercialmente e muitos outros são sintetizados em pequena escala em laboratórios de pesquisa. Os átomos doadores mais empregados são oxigênio, fósforo, nitrogênio e enxofre. As propriedades eletrônicas e espaciais desses ligantes exercem forte influência na maneira como eles se ligam ao centro metálico

e, conseqüentemente, modulam a atividade e seletividade dos catalisadores, favorecendo ou desfavorecendo a formação de intermediários em um ciclo catalítico [34, 35].

Portanto, ligantes auxiliares de fósforo por meio de suas propriedades eletrônicas e estéricas possuem a capacidade de modificar as características da espécie catalítica predominante no meio reacional, influenciando a seletividade e a velocidade da reação catalítica envolvida.

De fato, referidos ligantes se coordenam facilmente ao centro metálico, devido à soma dos efeitos de interações, na qual o átomo de fósforo doa densidade eletrônica para o metal, e onde ocorre retrodoação do metal para o ligante, em virtude da existência de orbitais vazios no átomo de fósforo, que possuem simetria e energia adequada para que haja superposição com orbitais d preenchidos do metal [36]. Mais especificamente, as fosfinas possuem orbitais com energia e simetria adequada para serem bons doadores σ , no entanto, são maus receptores π , uma vez que recebem densidade eletrônica em orbitais σ^* de maior energia. Em contrapartida, será discutido mais a frente que os fosfitos são bons aceptores π , ou seja, a presença do átomo de oxigênio nos fosfitos retira densidade eletrônica do átomo de fósforo, reduzindo a energia dos orbitais σ^* e favorecendo a retrodoação eletrônica vinda do metal.

Sendo assim, uma forma de avaliar quantitativamente estas propriedades para ligantes de fósforo monodentados é por meio dos parâmetros eletrônico (ν_{CO}) e espacial (θ). Esses parâmetros, estabelecidos por C.A Tolman em 1977 [37], permitem a classificação sistemática dos ligantes de acordo com sua estrutura química, por meio da correlação entre sua capacidade doadora de densidade eletrônica e de seu volume espacial.

O parâmetro ν_{CO} mensura a habilidade do ligante em doar ou remover densidade eletrônica do centro metálico e é definido como o valor (em cm^{-1}) da banda de estiramento CO em um complexo $\text{NiL}(\text{CO})_3$, por meio de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, onde L é o ligante de fósforo. Altos valores de ν_{CO} indicam uma menor basicidade dos ligantes e, portanto, uma maior tendência π acceptora (favorece retroligação M-P e enfraquece a retroligação M-CO, ou seja, aumenta o caráter de ligação tripla entre os átomos de carbono e oxigênio

do CO), deslocando a frequência de estiramento CO para um número de onda maior, como se verifica na Figura 3(a).

Por outro lado, quanto menor for a intensidade da retrodoação π Ni \rightarrow L, maior será a retrodoação π Ni \rightarrow CO, o que aumenta o caráter de ligação dupla entre os átomos de carbono e oxigênio do CO, diminuindo a frequência de estiramento CO. Dessa forma, baixos valores de ν CO apontam para uma tendência sigma (σ) doadora dos ligantes que possuem maior basicidade, deslocando a frequência de estiramento CO para um número de onda menor. Esse fenômeno encontra-se ilustrado na Figura 3(b).

Além disso, Tolman [37] definiu o parâmetro eletrônico χ (Qui) para ligantes de fósforo com base nos espectros vibracionais de NiL(CO)₃; com L=P(t-Bu)₃ como referência ($\chi=0$). Assim, o parâmetro eletrônico χ para os outros ligantes é definido como a diferença entre as frequências de estiramento CO dos dois complexos. Então, de uma forma geral, quanto menor for o valor de χ maior será o caráter básico do ligante monodentado de fósforo.

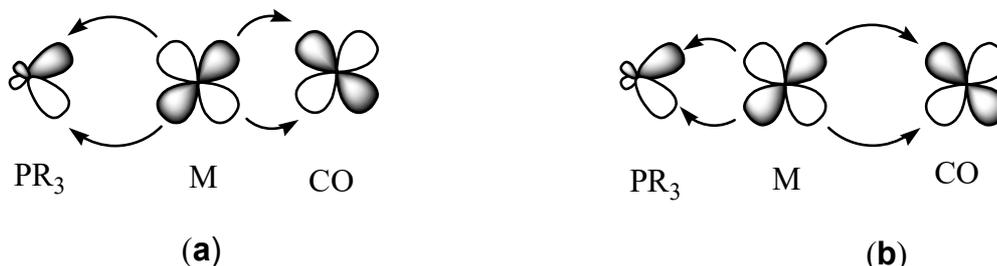


Figura 3 - Retrodoação π em carbonilas metálicas, contendo um ligante monodentado de fósforo.

O parâmetro θ é uma medida do impedimento estérico causado pelo ligante, sendo definido como ângulo de cone entre os substituintes ligados ao átomo de fósforo e o centro metálico [37]. Na Figura 4, está representado o ângulo de cone θ para uma ligação M-P, para o ligante P(CH₃)₃.

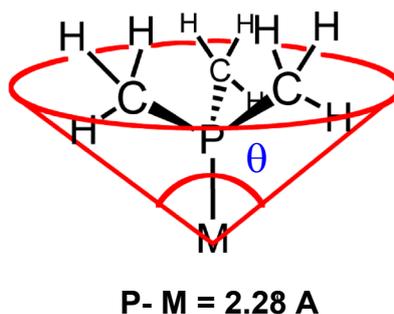


Figura 4 - Ângulo de cone θ para o ligante monodentado P(CH₃)₃.

Portanto, a capacidade de modular convenientemente os efeitos estéricos e os efeitos eletrônicos faz dos ligantes de fósforo um sistema versátil para a realização da catálise organometálica [38, 39].

Os ligantes mais utilizados na hidroaminometilação de olefinas são as fosfinas, os fosfitos, as difosfinas e os difosfitos, entretanto ligantes contendo nitrogênio também são utilizados com menor frequência. Quimicamente, as fosfinas possuem um átomo de fósforo diretamente ligado a um átomo de carbono. As difosfinas são mais utilizadas industrialmente, pois permitem um alto controle da regioseletividade. Todavia, os sistemas com difosfinas, geralmente, são menos ativos do que os com monofosfinas, em virtude de serem mais volumosas e, pelo impedimento estérico, dificultarem mais a coordenação da olefina na esfera de coordenação do metal, na fase inicial do ciclo catalítico [40].

Os fosfitos e difosfitos possuem um átomo de fósforo ligado a um fragmento –OR e são especialmente ativos em reações de hidroformilação por serem bons aceptores π , ou seja, a presença do átomo de oxigênio nos fosfitos ajuda na retirada de densidade eletrônica do fósforo e isso promove uma diminuição da energia dos orbitais σ^* da ligação P-R, favorecendo a retrodoação eletrônica vinda do metal. Dessa forma, ocorre uma diminuição de densidade eletrônica no centro metálico e isso viabiliza de forma mais eficiente a coordenação da dupla ligação olefínica ao centro metálico no início do ciclo catalítico. Além disso, o uso dos fosfitos com elevado ângulo de cone, devido a efeitos estéricos, permite um alto controle sobre a regioseletividade das reações. Todavia, esses ligantes são susceptíveis à hidrólise e podem se decompor na presença de água no meio da reação, como mostrado na Figura 5 [30, 41].

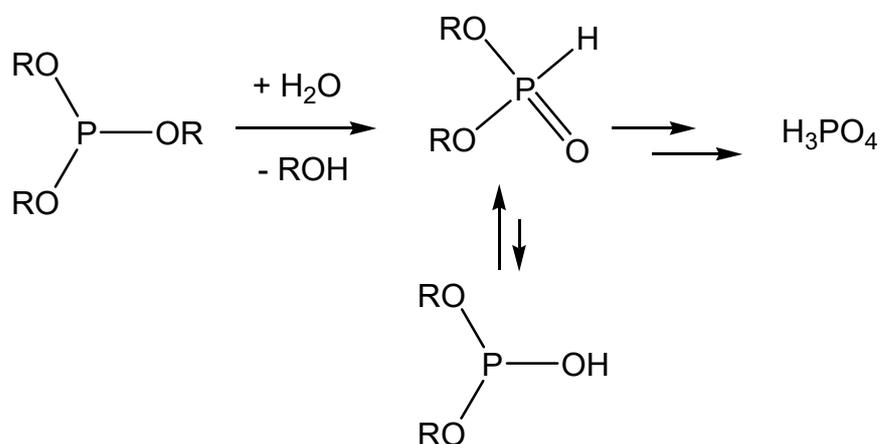


Figura 5 - Decomposição de ligantes fosfitos na presença de água.

Os ligantes monodentados escolhidos para uso neste trabalho foram a trifenilfosfina (PPh_3), o tris(2,4-di-terc-butilfenil) fosfito (TBBP), a tricicloexilfosfina (TCHP), a 2-(difenilfosfina)-N-N-dimetilbenzilamina (Ph05) e a tributilfosfina (TBP). Também foi usada a fosfina bidentada [Xantphos (XTP), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, ângulo de quelatação (β) de 108°]. O ângulo de quelatação é o ângulo do setor circular formado entre o centro metálico e o ligante, tendo aquele como vértice, e está representado na Figura 6 [42].

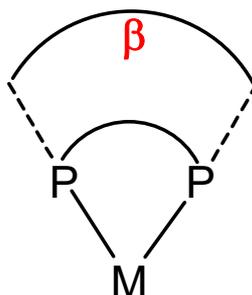


Figura 6 - Ângulo de quelatação (β) de ligantes bidentados.

Normalmente, esse parâmetro tem um efeito significativo na regioseletividade das reações de hidroformilação, ou seja, quanto maior o ângulo de quelatação maior será a tendência de se formarem aldeídos lineares, a partir de olefinas terminais, uma vez que o intermediário Rh-alquil formado requer um menor espaço na esfera de coordenação do centro metálico [43]. É importante salientar que, para muitas reações, a regioseletividade da reação não é governada apenas por fatores estéricos, existindo também os fatores eletrônicos que devem ser sempre levados em conta [44]. Portanto, assim como ocorre com ligantes monodentados, a influência dos ligantes bidentados também pode variar significativamente de acordo com as condições de cada sistema.

Dessa forma, foi utilizado o ligante Xantphos em reações de hidroformilação e também em reações de HAM e hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação, para favorecer majoritariamente a formação do aldeído linear. A estrutura desses ligantes está representada na Figura 7, página 30, e a maioria deles foi escolhida pelo baixo custo, facilidade de aquisição, aliado ao alto efeito promotor nas reações catalíticas de hidroformilação e hidroaminometilação, bem como na reação de hidroformilação/hidrogenação empregada para a síntese dos respectivos álcoois.

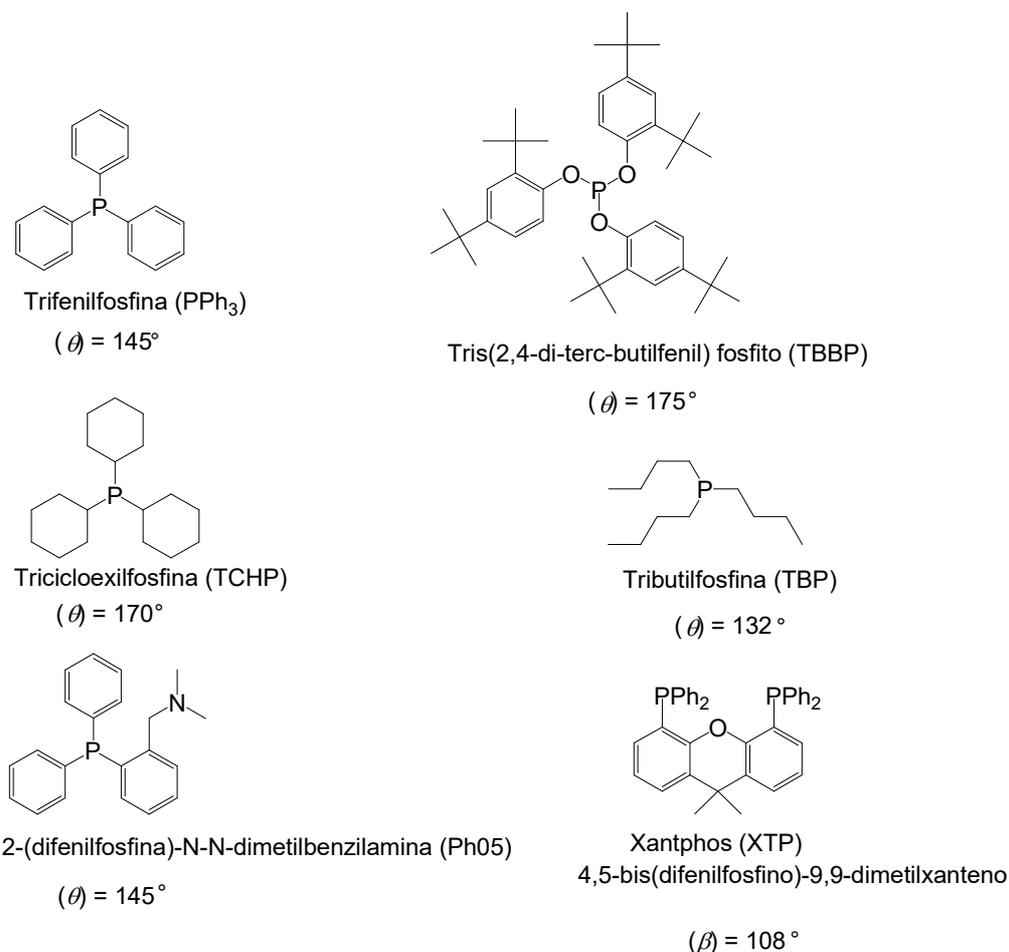


Figura 7 - Estruturas dos ligantes de fósforo utilizados nas reações de HAM e hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação.

1.2 OBJETIVOS GERAIS

O objetivo do presente trabalho consiste no desenvolvimento de processos para a síntese de produtos de potencial interesse para a indústria de química fina, por meio de metodologias catalíticas, envolvendo as sequências tandem e ou “one-pot”, utilizando como matéria-prima olefinas, em sua maioria, de origem natural, quais sejam:

- 1-hidroformilação/condensação/hidrogenação (hidroaminometilação);
- 2-hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação.

2 CAPÍTULO 2 – PARTE EXPERIMENTAL

2.1 REAGENTES COMERCIAIS

Os reagentes, abaixo relacionados, foram obtidos comercialmente e utilizados nas reações de HAM e ou Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação.

- 3-metil-3-buten-1-ol (Isoprenol) (97%, Sigma Aldrich);
- (S)-(-)-Linalol (99%, Aldrich);
- Nerolidol mistura cis e trans (95%, Sigma Aldrich);
- (S)-(-)- Isopulegol (95 %, Sigma Aldrich);
- Eugenol (99 %, Sigma Aldrich);
- Isoeugenol cis e trans (98% trans, Sigma Aldrich);
- 2-alilfenol (98%, Sigma Aldrich);
- 2-alil-6-metilfenol (98%, Sigma Aldrich);
- Anidrido acético (99,5 %, Sigma Aldrich);
- Ácido acético (99,7 %, Sciavicco);
- CDCl_3 (99%, Aldrich);
- 4-metilpiperidina (96%, Sigma Aldrich);
- Morfolina (99%, Vetec);
- 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (95%, Sigma Aldrich);
- *p*-Xileno (99%, Vetec);
- Tris(2,4-di-terc-butilfenil) fosfito (99%, Sigma Aldrich);
- 2-(difenilfosfina)-N-N-dimetilbenzilamina (95%, Sigma Aldrich);
- Trifenilfosfina (99%, Sigma Aldrich);
- Tricicloexilfosfina (95%, Sigma Aldrich);
- Tributilfosfina (95 %, Sigma Aldrich);
- 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (97%, Sigma Aldrich);
- 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (99%, Sigma Aldrich)
- Tolueno anidro (99,8%, Sigma Aldrich);
- Etanol anidro (99,9%, Sigma Aldrich);
- Tetraidrofurano anidro (99,9%, Sigma Aldrich);
- *p*-cimeno (99%, Sigma Aldrich);
- Anisol anidro (99,7 %, Sigma Aldrich)

Os reagentes TBBP, tributilfosfina e tricicloexilfosfina, bem como os solventes anidros tolueno, etanol, THF, *p*-cimeno e anisol foram armazenados sob atmosfera de argônio dentro de uma câmara do tipo Glove Box (ModeloLabMaster, MBRAUN). O tolueno foi coletado sob atmosfera de argônio e ou dentro da Glove box. O isoeugenol foi destilado no Kugelrohr e armazenado na Glove box.

2.2 SÍNTESE DOS PRECURSORES CATALÍTICOS

2.2.1 Síntese do di- μ -cloro-bis[(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)] – $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$

A síntese do complexo $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ foi feita de acordo com Crabtree e Giordano [45]. Foram pesados 2,0 g (8,80 mmol) de $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, no interior de uma Glove Box, e o sólido armazenado em um frasco de vidro com tampa. A um Schlenk de 100 mL, sob fluxo de argônio, foram adicionados uma barra magnética, 20 mL de uma solução desaerada de etanol-água (5:1), 3 mL (24,46 mmol) de 1,5-ciclooctadieno e 2,0 g (8,80 mmol) de $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Um condensador de refluxo, conectado à linha de argônio, foi acoplado ao Schlenk, o qual foi colocado em banho de óleo sob agitação.

A reação permaneceu, sob refluxo e agitação por 18 horas, à temperatura de 80°C. Ao final, o Schlenk foi removido e resfriado em banho de gelo até atingir o equilíbrio térmico. O sólido formado (amarelo) foi filtrado em um funil de placa sinterizada, lavando-se as paredes do Schlenk com porções de 5 mL de pentano. O sólido no funil foi lavado com 3 porções de 10 mL de pentano e porções de 5 mL de uma mistura resfriada de metanol-água (1:5), até que não fossem mais detectados íons cloreto no filtrado, por meio do teste com solução de nitrato de prata. O sólido amarelo foi, então, seco em um dessecador, sob vácuo por 24 horas, pesado e obtido com rendimento de 85%. Na Figura 8, página 33, está representada a equação da reação de obtenção de $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$.

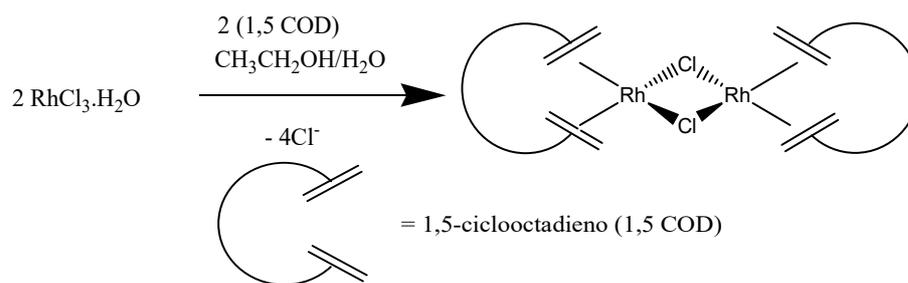


Figura 8 - Síntese de $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$.

2.2.2 Síntese do di- μ -metoxi-bis[(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)] - $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$

Para a síntese do complexo $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$, foi utilizado o procedimento descrito por Uson *et al.* [46]. A um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados 175 mg (0,355 mmol) de $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$, 15 mL (234,29 mmol) de diclorometano (DCM) e uma barra magnética. A mistura foi agitada até a dissolução completa do sólido e, então, foi adicionada ao balão uma mistura de 15 mL (370,79 mmol) de metanol e 40 mg (0,713 mmol) de hidróxido de potássio. O balão foi vedado com um septo de borracha e o sistema permaneceu sob agitação por 30 minutos à temperatura ambiente. Ao final, o solvente foi completamente removido em evaporador rotatório, sendo adicionados, subsequentemente, 10 mL de metanol frio e 15 mL de H_2O ao sólido residual, os quais foram transferidos para um funil de placa sinterizada e filtrados. O sólido no funil foi lavado com 10 porções de 5 mL de H_2O fria, seco em dessecador sob vácuo por 24 horas e recristalizado, utilizando diclorometano/hexano. O rendimento alcançado foi de 75% (sólido amarelo). Na Figura 9, página 34, está representada a equação da reação de obtenção de $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$.

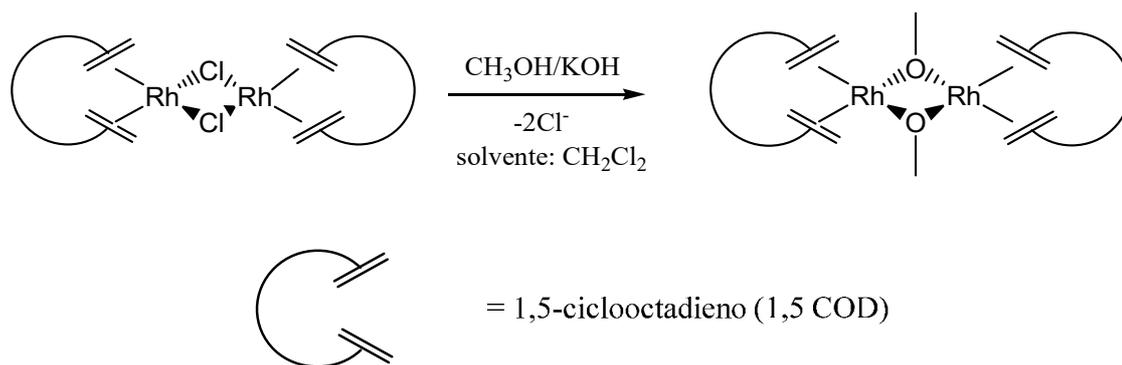


Figura 9 - Síntese de $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$.

2.3 TESTES CATALÍTICOS

Os testes catalíticos foram realizados com reatores do tipo autoclave (com capacidade de 100 mL) manufaturados em aço inoxidável e equipados com manômetro e amostrador. Toda a manipulação foi feita em atmosfera de argônio, a fim de minimizar a contaminação da reação com oxigênio e água presentes no ar. A uma autoclave aberta, adicionaram-se 5×10^{-6} mol ou 1×10^{-5} mol do precursor catalítico $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$, uma barra magnética e o ligante. O reator foi, então, selado, evacuado o ar e preenchido por argônio em uma linha de vácuo-argônio por 3 vezes. A um Schlenk de 1000 mL, sob argônio, foram adicionados, para as reações de HAM, 10 mmol do substrato, 10 mmol da amina-modelo, 5 mmol de *p*-xileno (padrão interno) e tolueno 20 mL. Para o processo de Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação, foram colocados 4 mmol do substrato e 2 mmol de *p*-xileno. O conteúdo do Schlenk foi transferido para o reator com o auxílio de uma seringa. A autoclave foi pressurizada com CO, H₂ (pressão total de 60 ou 80 atm) e colocada em uma chapa de aquecimento com temperatura e agitação controladas. Alíquotas foram retiradas periodicamente nos tempos 0h (início da reação), 1h, 2h, 4h, 6h, 24h e 48h (final da reação).

2.4 MONITORAMENTO CINÉTICO

O acompanhamento cinético das reações foi realizado por meio da amostragem periódica e a análise destas amostras no cromatógrafo a gás, utilizando

um equipamento SHIMADZU QP2010 – PLUS com coluna capilar polar RTx-Wax (30 m x 0,25 mm, 0,25 µm) ou com coluna capilar apolar RTx® - 5MS (30 m x 0,25 mm, 0,25 µm) e detector de ionização em chama (FID), com as programações, a seguir descritas:

Coluna capilar polar RTx-Wax:

- Temperatura inicial: 60 °C em isoterma por 3 minutos.
- Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto.
- Temperatura final: 220 °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 – H₂.

Coluna capilar apolar RTx® - 5MS:

- Temperatura inicial: 60 °C em isoterma por 3 minutos.
- Rampa de aquecimento: 10 °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 – H₂.

A conversão e a seletividade para um determinado produto foram determinadas em relação ao substrato convertido. Os cálculos de conversão e seletividade foram feitos com base nas áreas dos picos referentes a cada composto no cromatograma, normalizados pela área do padrão interno e corrigidos pelo respectivo fator de resposta, conforme ilustram as equações a seguir:

$$\text{Conversão (\%)} = \frac{(S_0 - S)}{S_0} \times 100 \qquad \text{Seletividade (\%)} = \frac{A_i}{(S_0 - S)} \times 100$$

Onde S₀ é a área do pico relativo ao substrato, antes do início da reação (alíquota de 0h); S e A_i são, respectivamente, a área do pico relativo ao substrato e a área do pico do respectivo produto i na alíquota a ser calculada.

2.5 SEPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

As aminas provenientes da reação de hidroaminometilação (HAM) do isoprenol com 4-metilpiperidina e o hemiacetal, resultado da hidroformilação do isoprenol, foram separadas por meio de cromatografia em coluna de sílica comum, utilizando-se um gradiente de acetato de etila/hexano, como representado na Tabela 1. As aminas lineares (aminoálcoois) do linalol, do nerolidol e do isopulegol com 4-metilpiperidina e morfolina, bem como as aminas lineares do isoprenol com morfolina e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina foram separadas por extração ácido-base. As aminas cíclicas do linalol com 4-metilpiperidina e morfolina, ou seja, aminotetraidrofuranos (ATHF) e também o ATHF do nerolidol com morfolina foram separadas diretamente no evaporador rotatório. Os aminotetraidropiranos (ATHP), resultantes da reação de HAM do isopulegol com 4-metilpiperidina e morfolina, assim como a ATHF do nerolidol com 4-metilpiperidina, foram separados com a fase móvel constituída de uma mistura de diclorometano (90%) + acetona (5%) + metanol (5%, + 10% de hidróxido de amônia) em coluna de alumina básica.

Os ésteres (acetatos) provenientes da reação de hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação para os substratos eugenol, isoeugenol, 2-alilfenol e 2-alil-6-metilfenol foram separados em coluna de sílica comum com a eluição de uma solução de acetato de etila/hexano de 20% (2:8). Os produtos secundários (outros produtos) oriundos da reação de Ac_2O com o aldeído do eugenol foram separados em coluna de sílica comum, usando um gradiente de acetato de etila/hexano de 20% (2:8), 30% (3:7) e 40% (4:6).

Tabela 1 - Relação acetato de etila/hexano para cada reação de hidroaminometilação (HAM)

Reação	Acetato de etila/hexano (%)
HAM do isoprenol com 4-metilpiperidina, ATHP	2,5
HAM do isoprenol com 4-metilpiperidina, aminoálcool	5,0
Hidroformilação do isoprenol	5,0

A caracterização de todos os produtos foi feita por meio de espectrometria de massas, utilizando-se um cromatógrafo a gás, acoplado a um espectrômetro GC2010-QP2010 plus Shimadzu, operando nas mesmas condições de eluição do

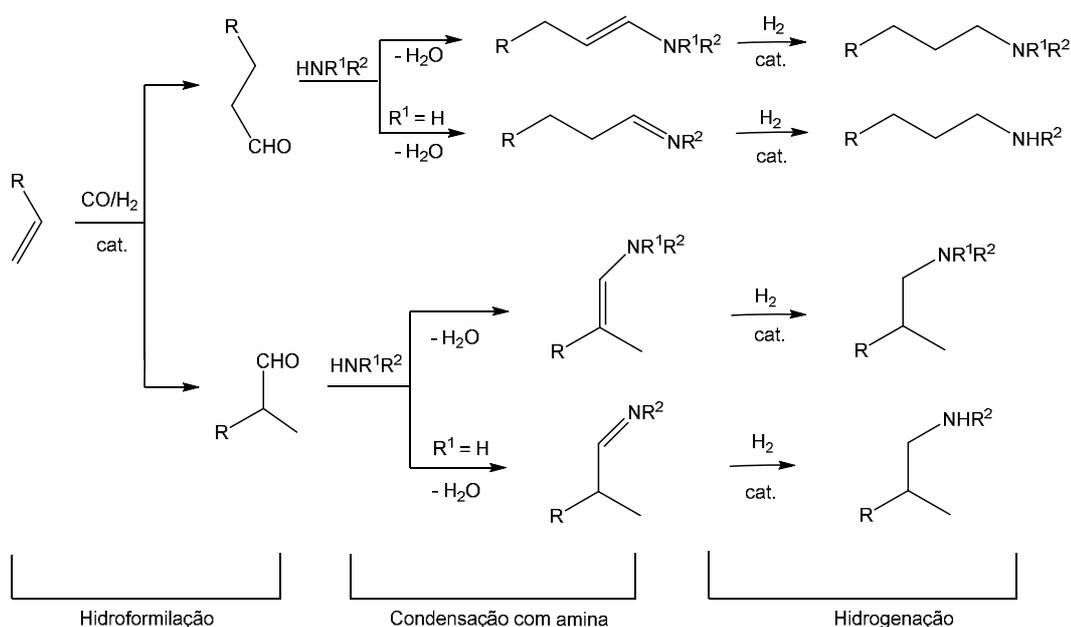
monitoramento cinético, no modo de ionização por impacto de elétrons (IE) a 70 eV e espectroscopia de RMN (^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HSQC e HMBC); solvente - CDCl_3 (99%, Aldrich); padrão interno – TMS, espectrômetro Bruker Advance DRX400).

3 CAPÍTULO 3 – HIDROAMINOMETILAÇÃO DE HIDROXIOLEFINAS

3.1 INTRODUÇÃO

3.1.1 Hidroaminometilação de olefinas

A hidroaminometilação, também conhecida como hidroformilação/aminação redutiva, consiste na funcionalização catalítica de uma ligação dupla carbono-carbono para a obtenção de uma amina homóloga, por meio de um processo tandem, envolvendo a hidroformilação da olefina, a condensação *in situ* do aldeído com uma amina para formar uma enamina ou imina e, em sequência, a hidrogenação dessas últimas [47]. Assim, é um processo altamente eficiente e de elevada economia atômica, visto que, teoricamente, o único subproduto formado é a água, admitindo-se uma seletividade de 100% para a reação global. As três etapas da reação de hidroaminometilação podem ser vistas no Esquema 1.



Esquema 1 - Reação de hidroaminometilação de olefinas.

Essa reação foi descrita na década de 40, quando Reppe (BASF) [48] descobriu a reação entre o monóxido de carbono e compostos acetilênicos na presença de amônia, água e quantidades quase estequiométricas de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ como catalisador. No entanto, as seletividades eram baixas e as condições de reação drásticas ($T > 300$ °C e pressões de até 150 bar).

Com o desenvolvimento de catalisadores de cobalto e ródio [49], simultaneamente à introdução de ligantes de fósforo [50], a hidroaminometilação se tornou um método poderoso para a síntese de aminas, tornando possível a produção de aminas estruturalmente complexas, a partir de substratos biorrenováveis e de baixo custo [47, 51].

Alcenos biorrenováveis, facilmente disponíveis a partir de óleos essenciais, estão atraindo uma atenção especial como matérias-primas para a HAM, uma vez que abrem um acesso conveniente a aminas sofisticadas à base de biomassa [51, 52]. Por exemplo, várias aminas obtidas a partir do limoneno têm apresentado propriedades antifúngicas e antiparasitárias contra *Leishmania (V.) braziliensis*, apresentando ainda uma melhor atividade *in vitro* do que a droga pentamidina. [53] Ademais, a HAM de monoterpenos simples, como limoneno, β -pineno e canfeno, já foi descrita em várias publicações, [47, 51, 52, 54, 55], enquanto os exemplos de uso de sesquiterpenos (terpenos constituídos por três unidades de isopreno) e monoterpenos funcionalizados como substratos para essa reação são muitas vezes limitados [53, 58].

Como exemplo, na Figura 10, página 39, está ilustrado que a síntese dos fármacos aririprazol (antipsicótico) e fexofenadina (antialérgico), muito utilizados na clínica médica, também pode ser efetuada, empregando a reação de hidroaminometilação [57].

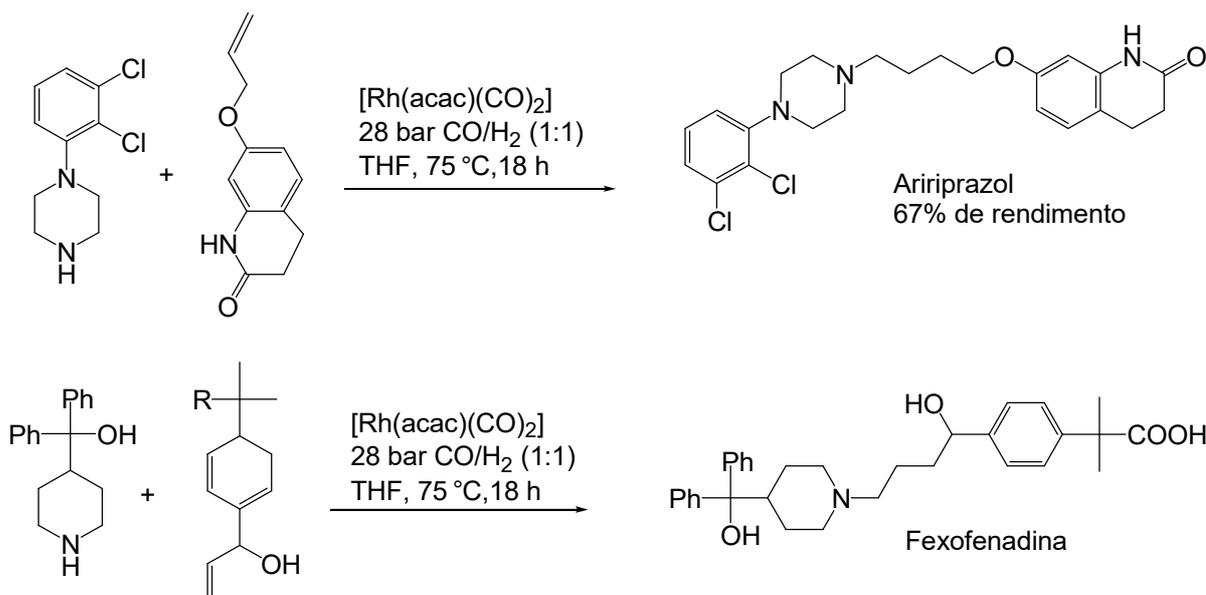


Figura 10 - Síntese de aririprazol e fexofenadina.

Dessa forma, aminas alifáticas sintetizadas pela hidroaminometilação podem representar uma classe de substâncias com grande importância na indústria de química fina [51, 57], ou seja, várias aminas, enaminas e iminas podem ser úteis como substâncias biologicamente ativas, corantes ou mesmo como intermediárias de produtos da química fina [57, 58, 59].

Uma série de métodos para a síntese de aminas alifáticas, nos quais se incluem a aminação redutiva de compostos carbonílicos, a hidrocianação de alcenos seguida de redução, são utilizadas [60]. Apesar de haver vários métodos disponíveis, a síntese direta de aminas é difícil, devido ao grande número de subprodutos formados e à necessidade de etapas de proteção e desproteção. Entre os vários métodos conhecidos para a síntese de aminas, a hidroaminometilação de olefinas se destaca como um processo altamente eficiente [51, 57, 61].

Embora bons resultados possam ser obtidos na hidroaminometilação de olefinas com aminas, na presença apenas do catalisador de ródio e gás de síntese (CO/H_2), a utilização de ligantes de fósforo ajuda a estabilizar as espécies catalíticas envolvidas no processo catalítico, podendo facilitar sua recuperação no fim da reação, facilitando sua reciclagem. Além disso, o uso de sistemas catalíticos de ródio modificados por ligantes de fósforo permite um melhor controle da quimiosseletividade e da regioseletividade nas reações de hidroaminometilação, uma vez que um ajuste fino das propriedades eletrônicas e estéricas desses ligantes

é fundamental para garantir alta atividade e seletividade do ródio nessas reações [62, 63].

Alguns estudos demonstraram que a presença de fosfinas [64] e fosfitos [65] minimiza a isomerização do substrato e favorece a regioseletividade na etapa de hidroformilação para formar os aldeídos específicos. Outro estudo, realizado por Whiteker [66], sobre hidroaminometilação de olefinas terminais catalisada por sistema ródio-bifosfito resultou na síntese de anti-histamínicos terfenadina e fexofenadina com alta regioseletividade na etapa da formação de aldeídos (proporção linear/ramificado de 20,6/1). Sendo assim, o controle da regioseletividade da hidroformilação é de particular interesse para a obtenção seletiva das aminas finais nas reações de hidroaminometilação.

Com esse objetivo, Beller e seu grupo de pesquisa têm desenvolvido vários sistemas catalíticos de hidroformilação/hidroaminometilação para transformar alquenos com a ligação dupla terminal e interna em aminas lineares [67-69]. O grupo demonstrou que um precursor catalítico de ródio, como o $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, na presença de difosfinas com grande impedimento estérico e grande ângulo de quelatação, como o Xantphos (9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno), Iphos (2,2'-bis[di(3,5-trifluorometilfenil)fosfinometil] - 1,1'-binaftila) e Naphos (1,1'-Bi[2-(difenilfosfinometil)naftaleno]), promove a produção majoritária do aldeído linear na etapa de hidroformilação, mesmo iniciando de um alqueno com a dupla ligação interna [67].

Isso ocorre devido à isomerização da ligação dupla carbono-carbono, ou seja, a sucessão da transferência de hidreto da ligação $\text{C}=\text{C}$ e a β -eliminação permitem a produção, principalmente, da espécie alquil-ródio linear, a qual é carbonilada, resultando em formação do aldeído terminal [70]. A boa regioseletividade na etapa de hidroformilação para formação do aldeído linear é facilitada pelo uso desses ligantes, uma vez que eles possuem grande ângulo de quelatação [71, 72]. Além disso, as propriedades eletrônicas desses ligantes também influenciam a atividade e a regioseletividade desses sistemas catalíticos [73, 74].

Em tese, as propriedades eletrônicas e estéricas desses ligantes possuem uma crucial influência para combinar alta atividade e boa seletividade do sistema catalítico. É bem conhecido que ligantes π ácidos proporcionam alta atividade na hidroformilação catalisada por ródio [75]. Estudos da influência dos ligantes e condições de reação levaram a seletividades elevadas para as aminas lineares, o

que constitui um procedimento economicamente atraente e ambientalmente favorável para a síntese de aminas alifáticas secundárias e terciárias [76, 77].

O grupo de Routaboul [78] estudou a hidroaminometilação do estireno com anilina, utilizando como catalisador o $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ na presença de ligantes bidentados. Foi observado que a adição do ácido tetrafluorobórico (HBF_4) ao meio reacional afeta positivamente o rendimento de aminas finais. O HBF_4 também interfere na regioseletividade da reação, favorecendo a formação da amina ramificada. Com o sistema Rh/Xantphos, sem usar o aditivo HBF_4 , o rendimento foi de 29% enquanto que com a adição de 1 mmol de HBF_4 , o rendimento aumentou para 94%. Esse estudo também apresentou resultados de excelente regioseletividade para aminas ramificadas, utilizando o ligante 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (dppf).

A maior parte dos sistemas catalíticos que utilizam ródio como catalisador emprega ligantes fosfinas. O uso dos fosfitos $\text{P}(\text{OR})_3$ como ligantes proporciona alta atividade na etapa da hidroformilação, devido ao fato de eles serem fracos sigma doadores e fortes π aceptores, facilitando a dissociação do CO do centro metálico e, conseqüentemente, a coordenação da olefina [41, 75]. No entanto, nas reações de hidroaminometilação, a utilização de fosfitos é menos comum. A baixa eficiência de fosfitos na hidroaminometilação foi atribuída a sua instabilidade hidrolítica [41, 80]. Em outras palavras, fosfitos podem reagir com a água formada na etapa de condensação da amina, sofrendo uma hidrólise. Dessa forma, os processos da hidroaminometilação que utilizam fosfitos, geralmente, geram produtos amínicos em baixos rendimentos [61, 75, 79].

Do ponto de vista econômico e ambiental, o desenvolvimento de novas, versáteis e seletivas rotas para síntese de aminas, a partir de matéria-prima barata, é de fundamental importância. Nesse contexto, as reações de hidroaminometilação tornam-se uma excelente possibilidade para a obtenção de derivados inéditos e com potencial de aplicação industrial [61, 81].

Para almejar melhores resultados em reações de hidroaminometilação, é fundamental compreender as reações individuais que compõem esse processo, as quais serão comentadas na sequência.

3.1.2 Hidroformilação

A hidroformilação de olefinas, também conhecida como processo oxo, representa um dos mais significativos e importantes processos da catálise homogênea industrial, sendo responsável pela produção de aldeídos, que pode chegar a 10-12 toneladas por ano [82, 83]. É a primeira etapa da reação de hidroaminometilação e consiste na adição de hidrogênio e de um grupo formila (-CHO) aos carbonos de uma ligação dupla, na presença de um catalisador, resultando em um aldeído. Essa reação foi descoberta na indústria química alemã Rührchemie AG pelo químico Otto Roelen (1897-1993), na época, pesquisador das plantas Fischer-Tropsch da empresa. Naquela ocasião, Roelen trabalhava com a reciclagem de eteno no processo de Fischer-Tropsch e observou que a olefina reagia na presença de gás de síntese (mistura de H₂ e CO) com um catalisador apropriado (mistura de cobalto, tório e óxido de magnésio), formando aldeído como produto [82].

No caso de olefinas, com ligação dupla terminal, podem ser formados dois aldeídos por essa reação: um linear, o qual é formado pela adição do grupo formila (-CHO) ao carbono terminal; e o ramificado, que é obtido pela adição do grupo formila ao carbono mais substituído. No entanto, produtos secundários oriundos da hidrogenação da ligação dupla e ou isomerização, também podem ser formados por essa reação, como apresentado na Figura 11 [41, 84, 85].

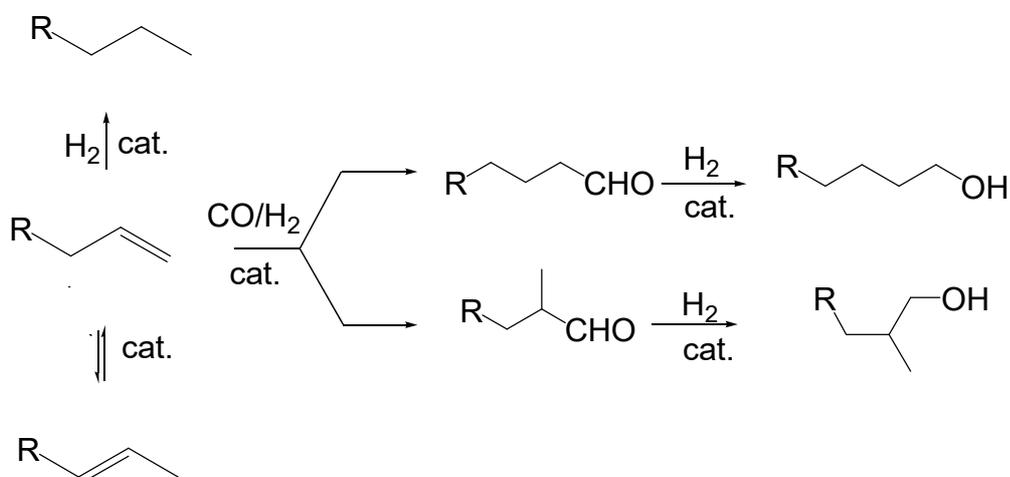


Figura 11 - Produtos da hidroformilação e produtos secundários.

Os aldeídos formados, bem como os seus derivados, podem ser obtidos por processos subsequentes ou até mesmo de forma *one-pot* [86] e são utilizados, principalmente, como desinfetantes, conservantes, plastificantes e surfactantes. Também podem ser importantes para a síntese de produtos da química fina. Nesse segmento, podemos destacar a produção de intermediários e ou de produtos farmacêuticos, como a urotropina (antisséptico urinário), e de ingredientes em composições na indústria de fragrâncias e aromas [87]. O uso generalizado dos aldeídos como intermediários na síntese orgânica pode ser explicado pela sua alta reatividade. Industrialmente, os aldeídos são compostos muito importantes na produção de resinas, corantes e ácidos orgânicos [88].

A utilização de ródio nas reações de hidroformilação ganhou maior repercussão na década de 1990. Isso pode ser explicado porque, em geral, o ródio favorece a coordenação dos grupos CO e H₂, bem como a aproximação do substrato e de ligantes, que participam efetivamente na esfera coordenante do metal. Especificamente, a alta atividade catalítica do Rh é relacionada à polaridade da ligação M-H. Estudos mostram que a elevada acidez do centro metálico facilita as etapas de coordenação do substrato e a eliminação redutiva do intermediário metal-acil, as quais frequentemente são as etapas limitantes do processo catalítico de hidroformilação [89].

Ademais, a utilização de ródio, geralmente, requer condições reacionais de pressão e temperatura mais brandas comparadas à utilização de outros metais de transição como o cobalto e rutênio. Essas vantagens atraíram a atenção da indústria química e da academia de forma que a pesquisa da reação de hidroformilação ainda é muito focada nesse metal [87, 89]. Sendo assim, o complexo dimérico de ródio (1) do tipo [RhX(COD)]₂ (em que COD é o ligante 1,5-ciclooctadieno e X é um ligante em ponte), representado na Figura 12, página 44, tem sido bastante utilizado em reações de hidroformilação como precursor catalítico, por apresentar inúmeras vantagens, como a estabilidade ao ar e a facilidade de manipulação e síntese. Sob altas pressões e na presença de (CO e H₂), esse precursor se transforma na espécie cataliticamente ativa.

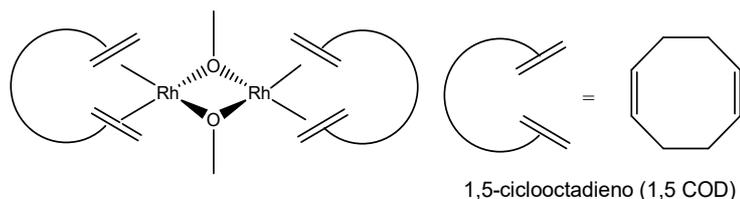


Figura 12 - Estrutura do precursor catalítico di- μ -metoxi-bis[(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)].

As condições reacionais utilizadas para um sistema de hidroformilação, que incluem temperatura, pressão dos gases CO e H₂ e a natureza e concentração do ligante de fósforo (P), determinam o equilíbrio entre os complexos de ródio presentes na reação, que podem conter nenhum, um, dois, três ou quatro ligantes fosforados. Isso influencia a formação da espécie cataliticamente ativa e, conseqüentemente, a sua atividade e seletividade [41, 89]. Na Figura 13 são representadas essas coordenações na esfera do metal.

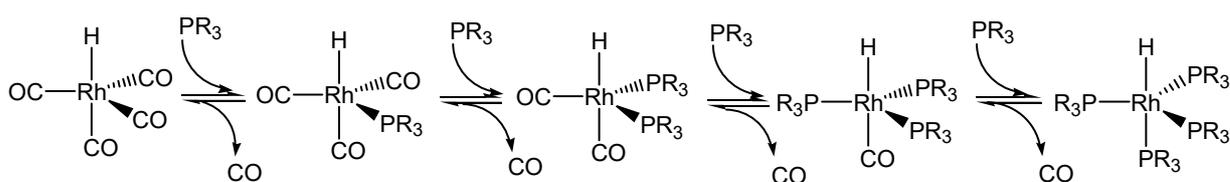
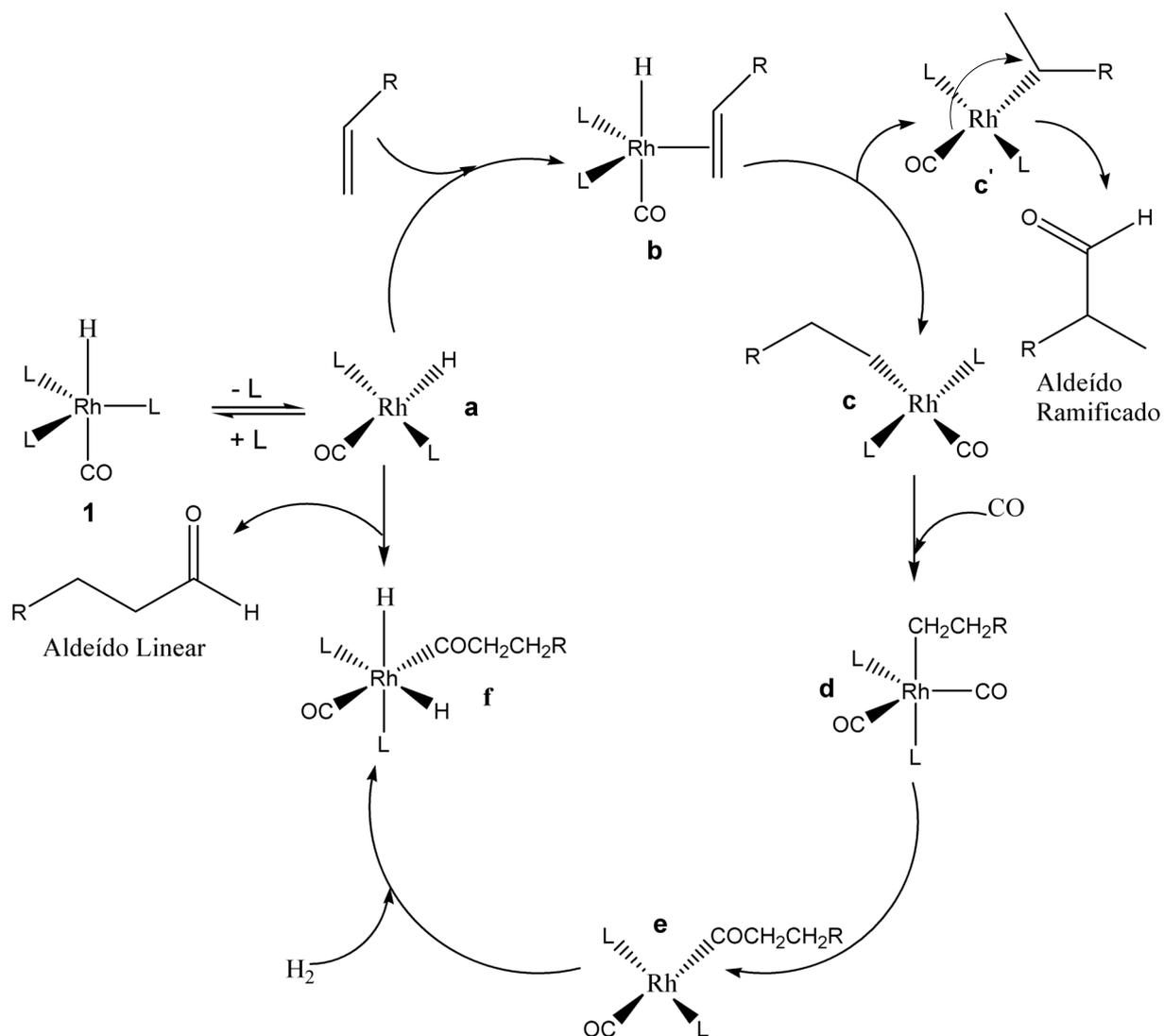


Figura 13 - Equilíbrios entre as espécies catalíticas de ródio.

São propostos dois possíveis mecanismos para a reação de hidroformilação: o associativo [90], no qual o substrato se coordena antes da primeira dissociação do ligante, formando um complexo hexacoordenado, e o dissociativo, que considera que a coordenação do substrato ocorre após a dissociação de um ligante, e, então ocorre a formação de um complexo alquil-ródio, sendo esse último o mais aceito atualmente [91].

Portanto, o ciclo catalítico da hidroformilação é constituído por um conjunto de reações elementares nas quais reagentes são consumidos, formando produtos e, regenerando as espécies ativas. No Esquema 2, página 45, estão apresentadas as etapas para um mecanismo de hidroformilação de olefinas, catalisada por um complexo de ródio.



Esquema 2 – Ciclo catalítico dissociativo para a reação de hidroformilação.

De acordo com o mecanismo dissociativo, o ciclo catalítico inicia-se com a dissociação de um ligante, a partir do complexo $\text{RhH}(\text{CO})(\text{L})_3$ (**1**) pentacoordenado de 18 elétrons, no qual L pode ser tanto um ligante fosforado quanto CO, de acordo com as condições da reação, conforme o equilíbrio. Com isso, na etapa (**a**), há formação de um complexo quadrático plano coordenativamente insaturado, gerando uma espécie cataliticamente ativa que possui 16 elétrons [92]. Posteriormente, a coordenação do substrato (**a**) gera o intermediário (**b**). A inserção migratória do hidreto para um carbono sp^2 da olefina leva à formação de um complexo alquil-ródio (**c**), também quadrático plano. Essa etapa é determinante para a regioseletividade da reação: se a inserção seguir a regra de Markovnikov, ou seja, se o hidreto for adicionado ao carbono menos substituído, será formado (**c'**) e, assim, formando o

aldeído ramificado; caso ela aconteça via Anti- Markovnikov (**c**), será obtido o aldeído linear [92, 93].

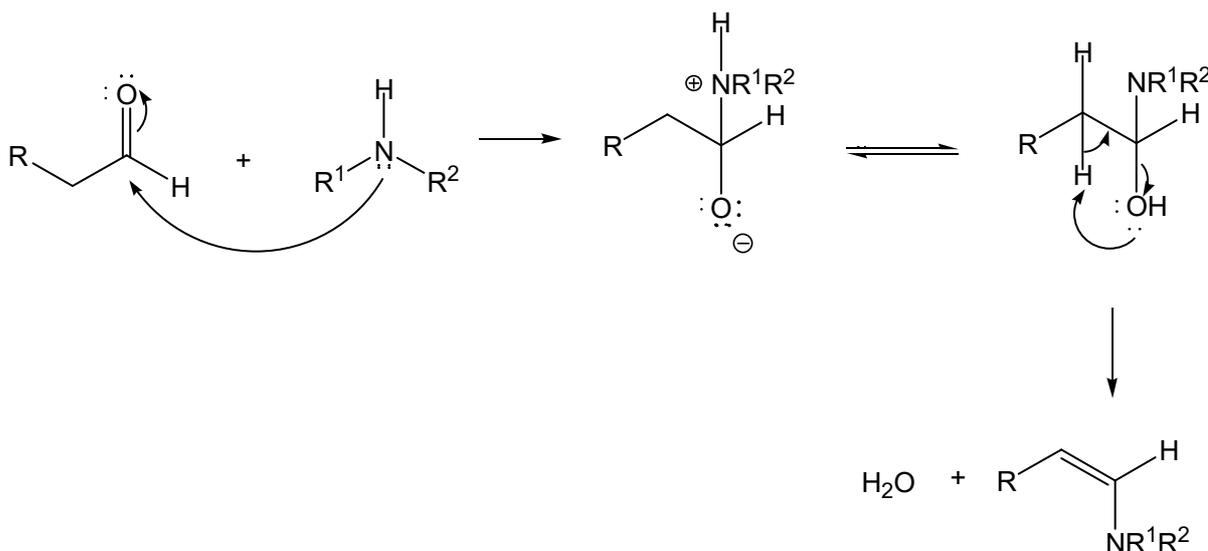
A regioquímica também é fortemente influenciada pelos efeitos estéricos e eletrônicos do ligante (L). Se L for volumoso, a formação do intermediário linear (**c**) é favorecida, pois ocupa menos espaço na esfera de coordenação do complexo em comparação ao intermediário ramificado (**c'**) [92].

Em seguida, o complexo (**c**) pode sofrer eliminação de hidreto β , o que leva à isomerização do substrato, ou ainda pode haver coordenação de uma molécula de CO para formar o complexo pentacoordenado (**d**) com geometria trigonal bipiramidal [92]. É importante ressaltar que a presença de ligantes fosforados pode prevenir a reação de β -eliminação, na medida em que estabilizam o complexo metálico [91].

O mecanismo da isomerização requer o surgimento de um sítio vacante no complexo. Dessa forma, sua ocorrência pode ser inibida pelo uso de temperaturas mais baixas e alta pressão de CO [93]. O complexo (**d**) é convertido no intermediário (**e**) através da inserção migratória do CO no grupo alquila. Por fim, (**e**) sofre adição oxidativa de uma molécula de H₂, levando à formação do complexo octaédrico (**f**), que, então, sofre eliminação redutiva do grupo acil e do hidreto, resultando na formação do aldeído e restaurando o catalisador (**a**) [92].

3.1.3 Condensação de amina com aldeído

Na presença de uma amina primária ou secundária, o aldeído formado na primeira etapa do processo de hidroaminometilação reage com esta amina, formando como produto da condensação uma enamina (no caso de uma amina secundária) ou uma imina (base de Schiff), no caso de uma amina primária [94]. No Esquema 3, página 47, é apresentada uma proposta de um mecanismo para a formação da enamina.

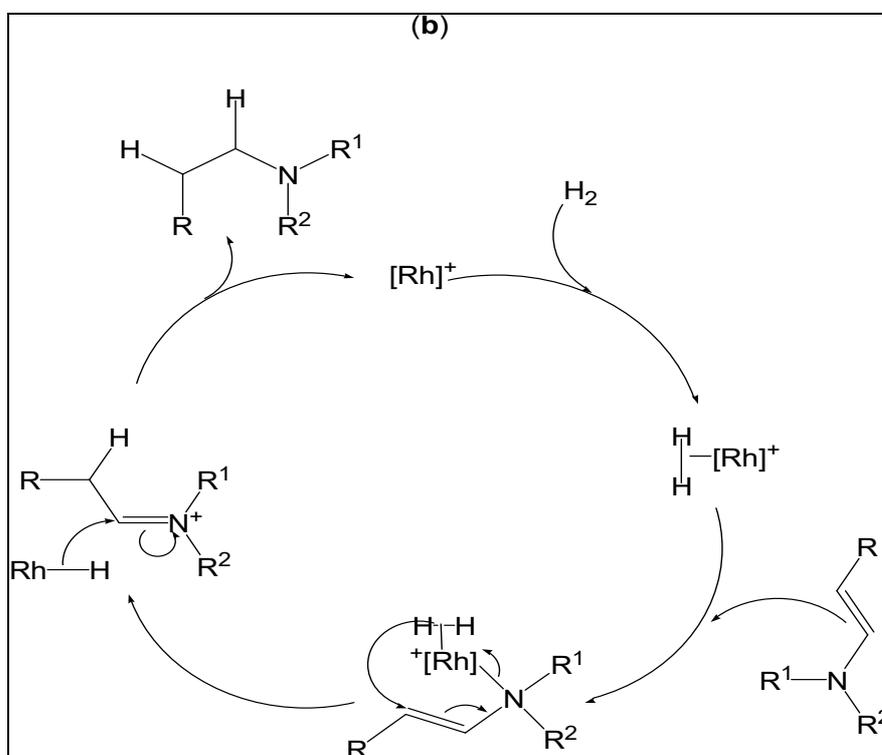
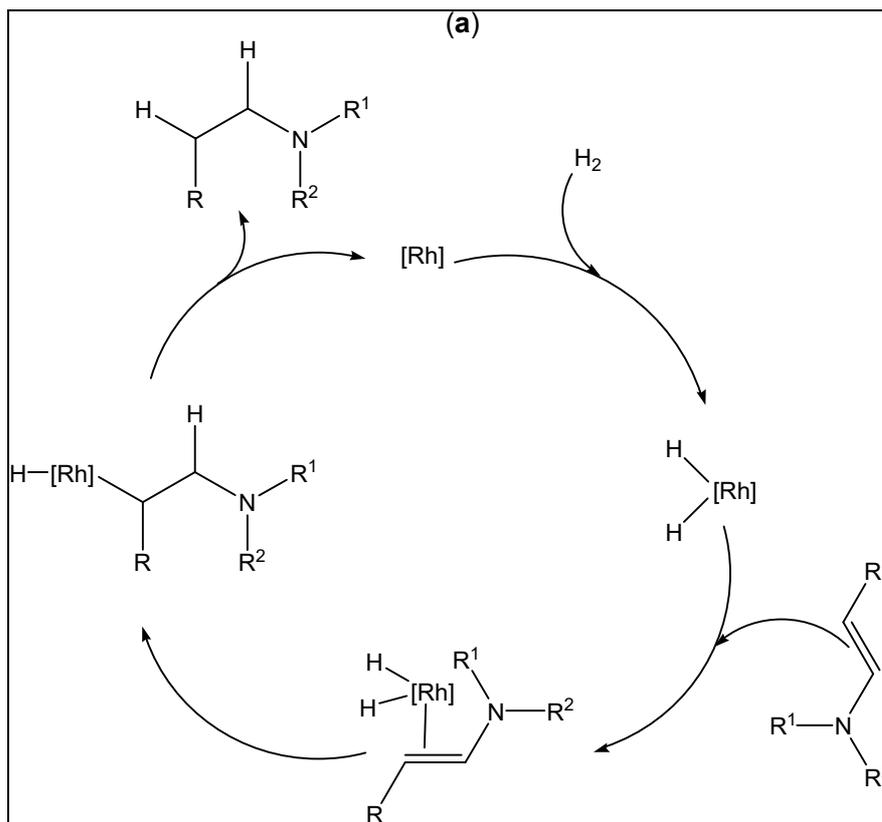


Esquema 3 - Reação da amina com aldeído para formar enamina.

3.1.4 Hidrogenação

Na última etapa do processo de hidroaminometilação ocorre a reação de hidrogenação da enamina ou imina que consiste na adição de átomos de hidrogênio à ligação dupla. Usualmente, essas reações são realizadas com hidrogênio molecular, sendo possível utilizar outras moléculas como fonte de hidrogênio, como por exemplo, álcoois e ácidos. As referidas reações são denominadas reações de transferência de hidrogênio [95-98]. Nos processos de hidroaminometilação, a hidrogenação da imina ou enamina, geralmente, é uma etapa mais lenta e pode requerer temperaturas mais elevadas, bem como uma pressão de H₂ superior à pressão de CO.

O mecanismo da hidrogenação de uma enamina (R-CH=CH-NR¹R²), atualmente discutido na literatura, envolve uma espécie ativa do ródio neutra (**a**) ou catiônica (**b**), representadas de forma simplificada como [Rh] ou [Rh]⁺ no Esquema 4, página 48. Ao longo do ciclo, a presença de ligantes de fósforo e sua natureza são cruciais para garantir tanto elevada velocidade da reação quanto alta seletividade dos produtos obtidos [98, 99].



Esquema 4 – Ciclos catalíticos propostos para a hidrogenação da enamina.

A espécie ativa neutra [Rh] reage com uma molécula de hidrogênio, por meio de uma adição oxidativa, gerando a espécie [Rh(H)₂] (Esquema 4, **a**). Logo após, ocorre a coordenação da enamina, com conseqüente transferência de hidreto, formando uma correspondente espécie alquil. Em seguida, ocorre a eliminação redutiva dos grupos alquil e hidreto, conduzindo à formação da amina esperada e restaurando a espécie ativa de [Rh].

Recentes estudos de hidrogenação de enaminas têm demonstrado que um intermediário catiônico, envolvendo um íon iminium, também pode estar envolvido (Esquema 4, **b**) [98]. Nessa proposta, uma espécie catiônica [Rh]⁺ ativa está presente como um complexo Rh-η²-diidrogênio. Ocorre a coordenação da enamina ao Rh pelo átomo de nitrogênio, em seguida acontece um rearranjo da ligação dupla, formando o íon iminium. Na sequência, o Rh-H é adicionado ao íon iminium, com recuperação da espécie ativa de ródio e eliminação do produto amínico. Em 2012, Crozet e outros mostraram que, em condições de reação de hidroaminometilação, existe um equilíbrio entre a espécie neutra [RhH(CO)₂L₂] e a catiônica [Rh(CO)(H₂)L₂]⁺, sendo que ambas participam simultaneamente nas reações tandem envolvidas neste processo [100, 101].

3.1.5 Aminas representativas

Neste trabalho, foram utilizadas três aminas para reagir com o aldeído originado na etapa da hidroformilação da olefina e formar aminas mais complexas como produtos finais de interesse para a química fina. É importante ressaltar que essas aminas foram escolhidas pelo fato de serem fáceis de adquirir, baixo custo e, principalmente, por possuírem inúmeras aplicações industriais, além de serem utilizadas na síntese de diversos fármacos. Na Figura 14, são representadas as estruturas dessas aminas.

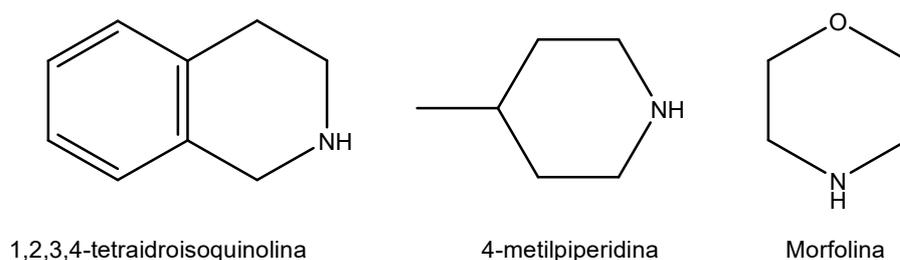


Figura 14 - Estruturas das aminas utilizadas nas reações de hidroaminometilação.

3.1.5.1 4-metilpiperidina

A 4-metilpiperidina pode ser usada para sintetizar alguns compostos bioativos descritos na literatura [102-105]. Além disso, derivados piperidínicos estão presentes em muitos fármacos comerciais, tais como o antiaralérgico de segunda geração loratadina, o antialopécio e vasodilatador minoxidil e o metilfenidato, que é um estimulante do sistema nervoso e muito usado no transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). As estruturas desses medicamentos estão representadas na Figura 15.

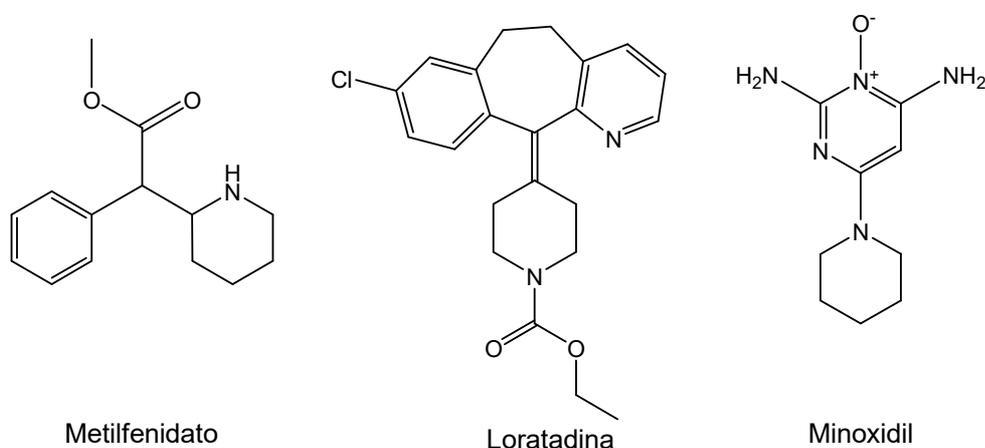


Figura 15 - Estruturas dos derivados piperidínicos utilizados comercialmente como fármacos no Brasil.

3.1.5.2 Morfolina

A morfolina tem uma aplicabilidade variada, podendo ser utilizada como solvente de resinas, de ceras, de caseínas e de tintas; emulsificante em indústrias de materiais de limpeza para pastas polidoras de automóveis, calçados e assoalhos; emulsionante de parafina e óleos minerais; acelerador de vulcanização; catalisador; herbicida/inseticida. Na categoria de herbicidas, a morfolina é importante para a síntese do fenpropimorfe que apresenta boa fungitoxicidade, especialmente, sobre *Phakopsora pachyrhizi*, causador da ferrugem da soja [106, 107].

Na clínica médica, a morfolina também é usada para a síntese do princípio ativo amorolfina, que é a primeira molécula de um novo grupo químico de drogas antifúngicas. Os derivados morfolínicos agem, principalmente, por meio de uma

potente e dupla inibição específica da biossíntese do esterol na célula do fungo. Por fim, a morfolina é muito importante na síntese orgânica do antibiótico linezolida e do agente anticâncer gefitinibe. As estruturas desses princípios ativos podem ser vistas na Figura 16.

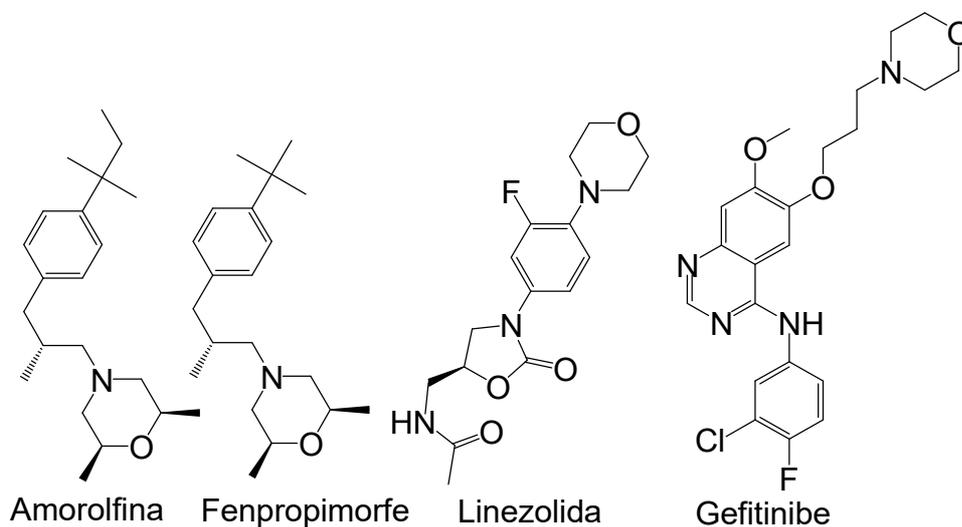


Figura 16 - Estruturas dos derivados morfolínicos Gefitinibe, Amorolfina, Fenpropimorfe e Linezolida.

3.1.5.3 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina

A 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina ou tetraidroisoquinolina (TIQ) é uma amina secundária derivada da hidrogenação da isoquinolina. Em um sentido mais amplo, o termo isoquinolina é usado para fazer referência a derivados de isoquinolina. A 1-benzilisoquinolina é a espinha dorsal estrutural que ocorre em alcalóides, incluindo a papaverina [108-111].

Além disso, o esqueleto da tetraidroisoquinolina é encontrado em alguns fármacos, como a solifenacina, utilizada para tratar a incontinência urinária e em alguns relaxantes musculares [112, 113]. Na década de 70, também foi importante para a síntese dos antidepressivos diclofensina e nomifensina, que foram retirados do mercado na década seguinte por questões de biossegurança e por induzirem dependência. Na Figura 17, página 52, estão apresentadas as estruturas desses derivados da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina.

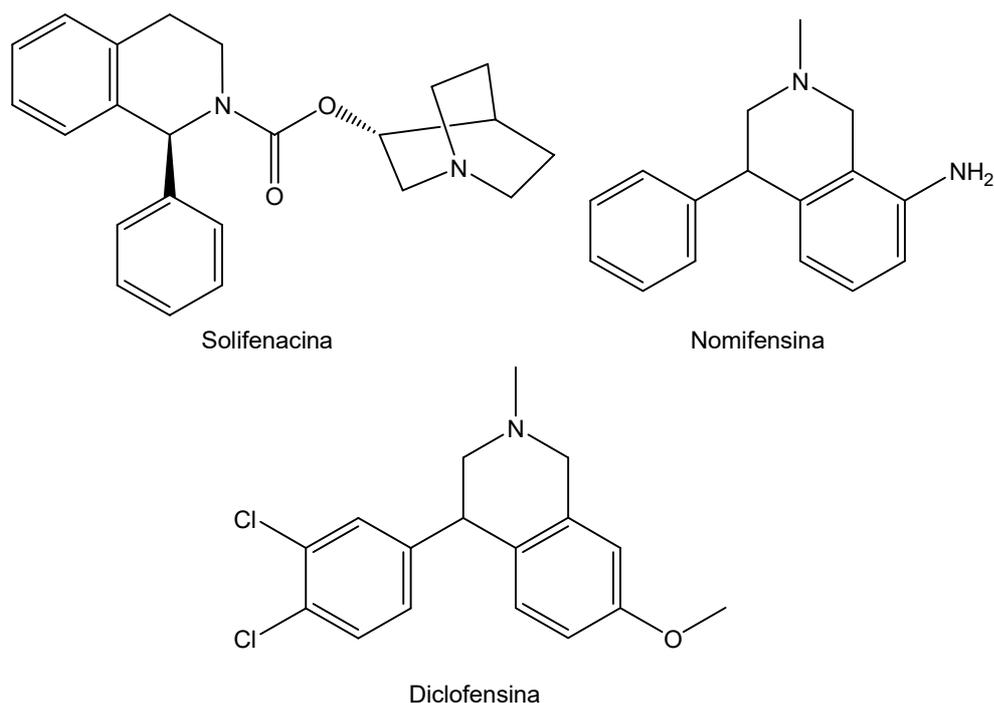
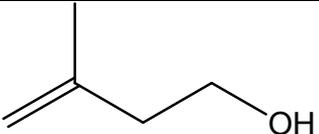
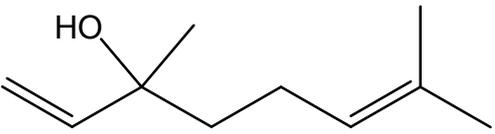
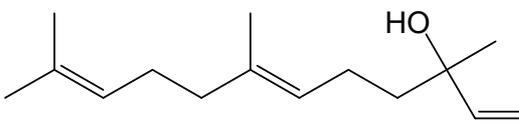
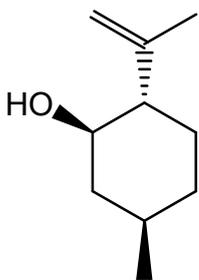


Figura 17 - Estruturas dos derivados da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina.

3.1.6 Olefinas utilizadas

O Brasil pode produzir uma grande diversidade de insumos de origem natural de maneira sustentável. Como exemplo, tem-se a família dos terpenos, derivados do isopreno, que são largamente encontrados nas regiões tropicais. Uma das classes desses terpenoides consiste em hidroxiolefinas, que são substâncias com um grupo alqueno e um grupo hidroxila em sua estrutura e que podem ser encontradas em muitas plantas. Nessa classe, destacam-se os álcoois alílicos $[\text{HO-CH}(\text{R}^1)\text{-CH}=\text{CH}(\text{R}^2)]$ e homoalílicos $[\text{HO-CH}(\text{R}^1)\text{-CH}(\text{R}^2)\text{-CH}=\text{CH}(\text{R}^3)]$. Como o isopreno é uma unidade estrutural de terpenos, o isoprenol, apesar de não ter uma planta de origem, foi escolhido como molécula modelo. Na Tabela 2, página 53, estão apresentadas as hidroxiolefinas utilizadas neste trabalho como substratos, bem como suas plantas de origem.

Tabela 2 - Hidroxiolefinas estudadas e suas plantas de origem

Hidroxiolefinas	Estrutura química	Plantas de Origem
Isoprenol		-
Linalol		Alfavaca, pau rosa e manjerição
Nerolidol		Lavanda e jasmin
Isopulegol		Poejo

3.1.6.1 Isoprenol

O isoprenol, também conhecido como 3-metil-3-buten-1-ol é um álcool homoalílico. É produzido industrialmente como um intermediário para o 3-metil-2-buten-1-ol (prenol), como mostrado na Figura 18. Inicialmente, para sua obtenção, utilizaram-se altas pressões e temperaturas, seguido de isomerização com o emprego de catalisador de paládio [114].

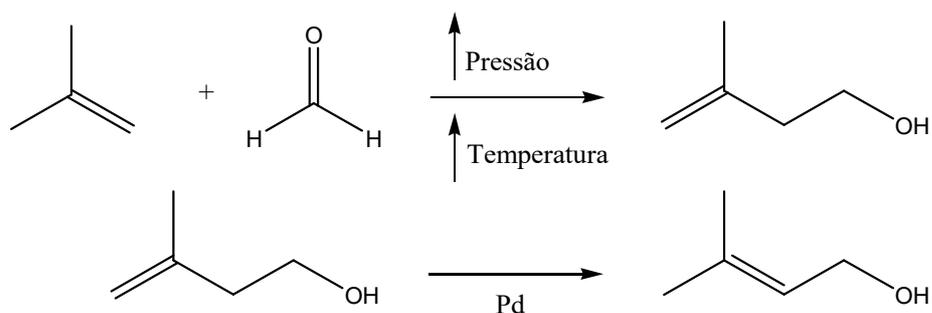


Figura 18 - Produção industrial de isoprenol.

3.1.6.2 Linalol

O linalol é um álcool alílico, componente de óleos essenciais aromáticos de origem vegetal, sendo muito importante na indústria farmacêutica, onde é utilizado como fixador de fragrâncias. Resultados mais recentes mostram o grande potencial do linalol para uso na terapia anticâncer [115]. O linalol obtido por síntese orgânica, que surgiu como alternativa na década de 80, não foi aprovado pela alta perfumaria e vem sendo utilizado mais intensamente por mercados menos exigentes como o de sabonetes [116].

3.1.6.3 Nerolidol

O nerolidol é um álcool alílico, encontrado em óleos essenciais de muitos tipos de plantas e flores. Usado como um agente aromatizador em perfumaria e extensamente estudado no tratamento de doenças neurodegenerativas [117]. Existem dois isômeros do nerolidol, *cis* e *trans*, que diferem na geometria em torno da ligação dupla central.

3.1.6.4 Isopulegol

O (-)-isopulegol é um álcool homoalílico de ocorrência natural. Em 2007 [118], pesquisadores decidiram estudar os efeitos comportamentais do isopulegol em modelos animais, sendo observadas potenciais propriedades depressivas, ansiolíticas e anticonvulsivas. O isopulegol também foi utilizado para prolongar a latência das convulsões e diminuir a taxa de mortalidade de camundongos que sofrem de convulsões por meio da modulação dos receptores GABA [119]. Outro estudo publicado em 2009 também comprovou que esse terpenóide poderia ser usado por possuir propriedades anti-inflamatórias e gastroprotetoras. Esse estudo, que foi novamente concluído em camundongos, mostrou que o isopulegol "apresenta efeitos gastroprotetores significativos em ambos os modelos de úlcera induzida pelo etanol e indometacina" [120].

A hidroaminometilação dessas hidroiolefinas pode gerar aminoálcoois, uma interessante classe de substâncias, algumas com importante atividade farmacológica [121]. Como exemplo, pode-se citar o salbutamol, utilizado como broncodilatador; o propranolol, um beta bloqueador, utilizado como anti-hipertensivo; e a hidroxiclороquina, um fármaco usado no tratamento da artrite reumatoide e da malária, o qual recentemente foi estudado para o tratamento da covid-19. As estruturas desses compostos são apresentadas na Figura 19. Importante mencionar, que os dois primeiros exemplos são princípios ativos que fazem parte da lista de medicamentos essenciais do Sistema Único de Saúde do Brasil.

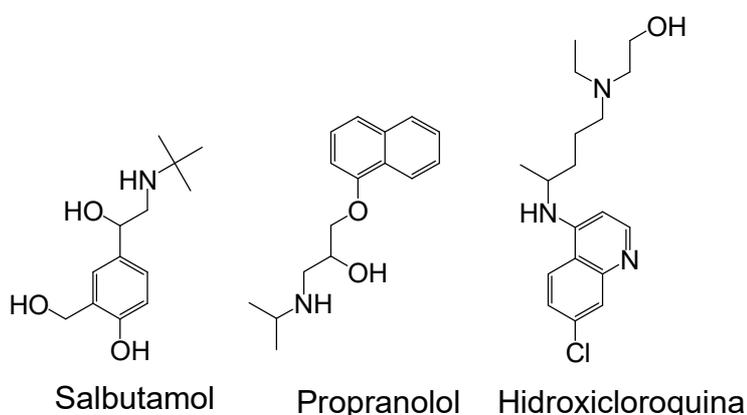


Figura 19 - Estruturas dos fármacos salbutamol, propranolol e hidroxiclороquina.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos do presente são:

- estudar a hidroaminometilação das hidroiolefinas (isoprenol, linalol, nerolidol e isopulegol) com aminas secundárias, cujas estruturas estejam presentes no esqueleto molecular de alguns fármacos, com o objetivo de obter aminas mais complexas, de interesse na indústria farmacêutica;
- propor o mecanismo da formação desses produtos em sistemas desenvolvidos;
- otimizar parâmetros da reação, tais como natureza do ligante, razão da pressão CO/H₂ e temperatura, com objetivo de obter altos rendimentos reacionais;
- avaliar a possibilidade de utilização de solventes “verdes”, como alternativa ao tolueno – um solvente tóxico, geralmente utilizado tanto na hidroformilação quanto na hidroaminometilação.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1 Hidroaminometilação do 3-metil-3-buten-1-ol (isoprenol)

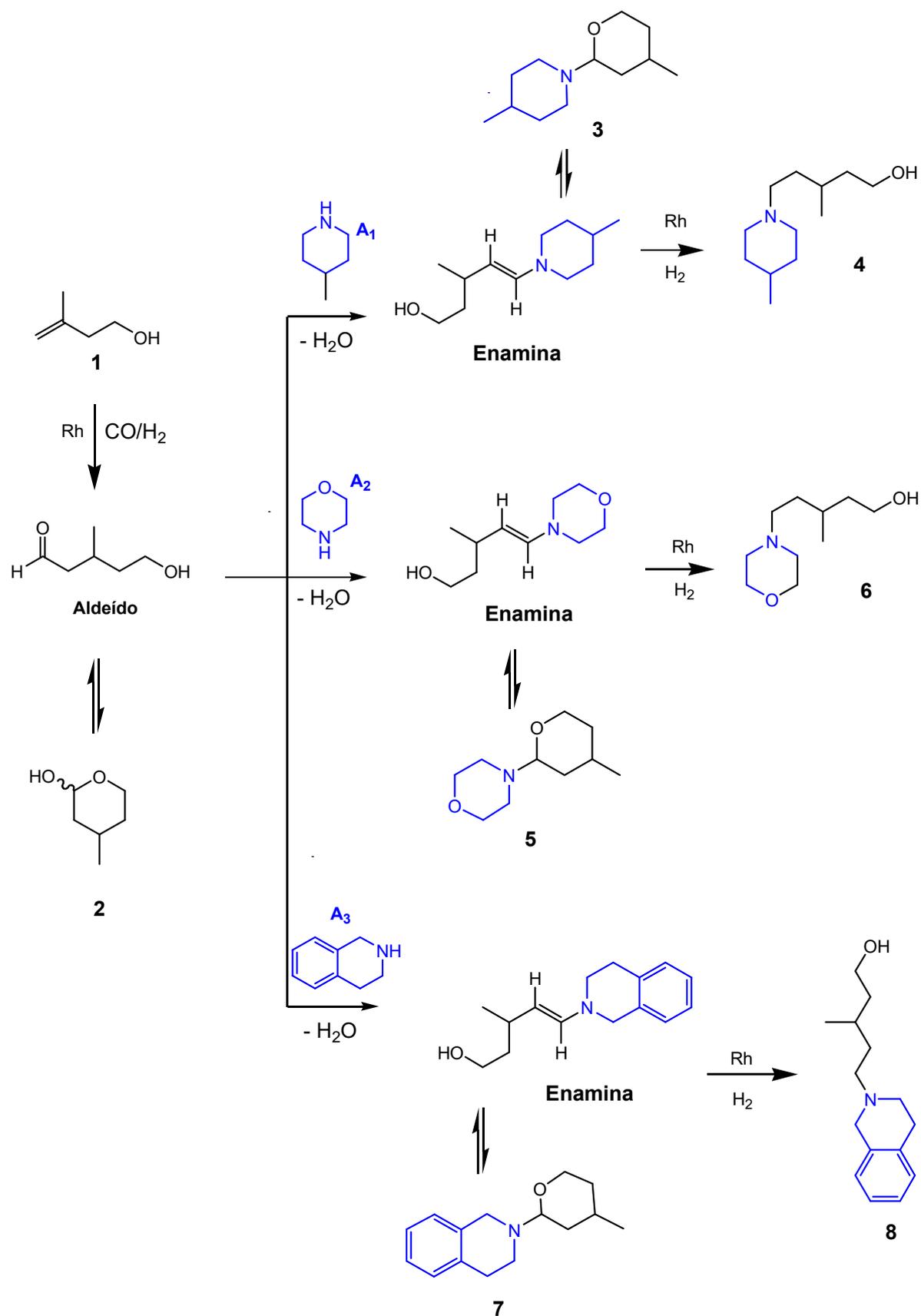
Inicialmente, realizou-se a hidroaminometilação do isoprenol **1** com as aminas secundárias 4-metilpiperidina (**A₁**), morfolina (**A₂**) e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (**A₃**), sem a presença de ligantes de fósforo e na presença do ligante trifenilfosfina (PPh₃), variando a razão fósforo/ródio (P/Rh=0,5 e P/Rh=5), em tolueno, a uma pressão de 60 atm, temperatura de 100°C e alterando, também, a relação de pressão de CO/H₂ (1:1 e 1:3) (Esquema 5, página 57).

Com o objetivo de combinar alta atividade e boa seletividade, as propriedades eletrônicas e estéricas dos ligantes exercem uma influência decisiva nos rendimentos reacionais. Sendo assim, segundo Tolman, na Tabela 3 são apresentados os parâmetros eletrônicos (χ) e estéricos (θ) dos ligantes que serão discutidos neste trabalho [122, 123].

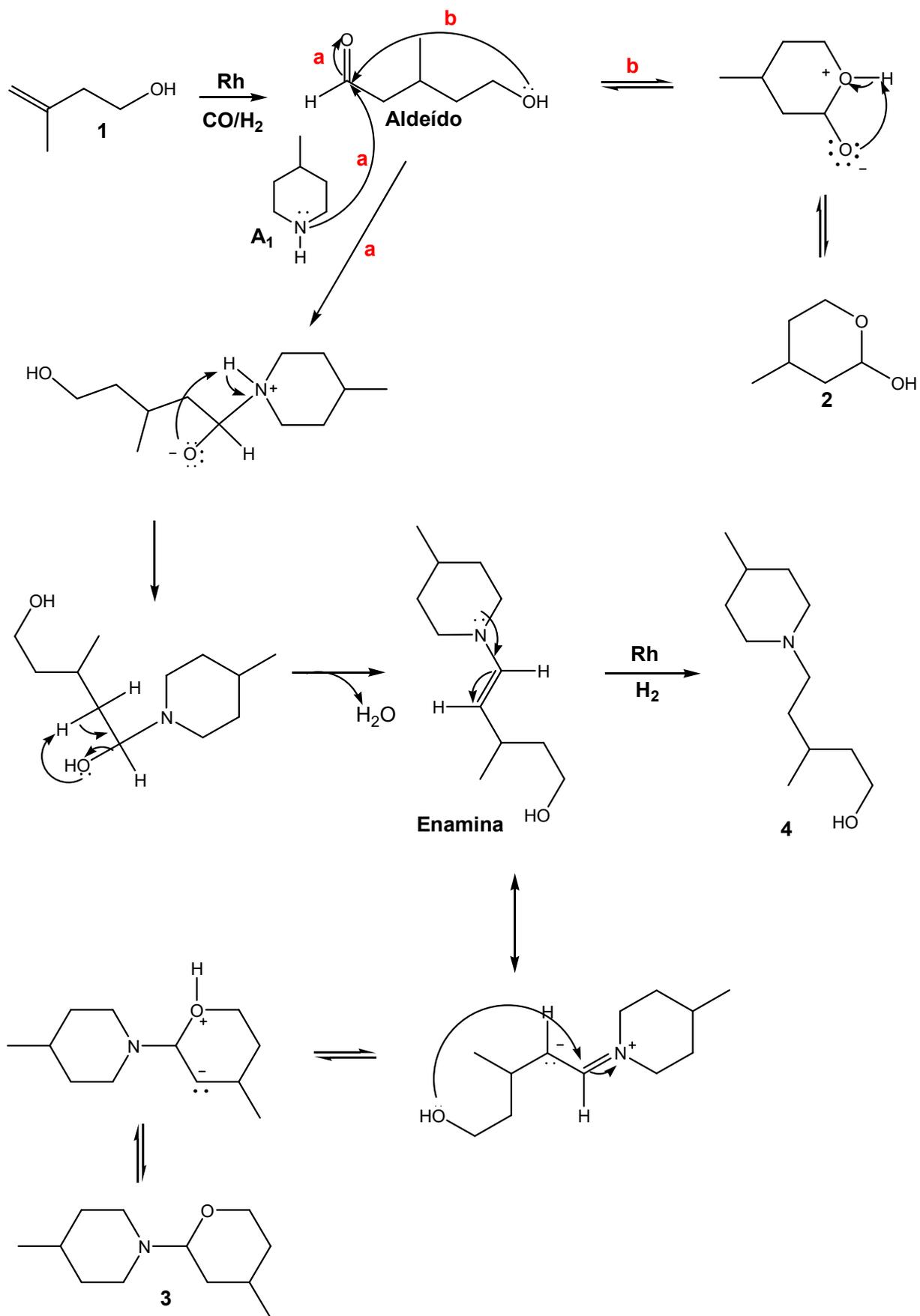
Tabela 3 - Parâmetro eletrônico χ e ângulo de cone θ para ligantes de fósforo

Ligante	Parâmetro eletrônico (χ)	Ângulo de cone (θ)
Trifenilfosfina (PPh ₃)	13,25	145°
tris(2,4-di-terc-butilfenil) fosfito (TBBP)	30,25	175°
Tricicloexilfosfina (TCHP)	1,40	170°
Tributilfosfina (TBP)	5,25	132°

No início, é formado um aldeído, resultante da etapa de hidroformilação. Esse aldeído está em equilíbrio com o hemiacetal **2**, que é formado via uma reação intramolecular. O mesmo aldeído, antes de ciclizar, também pode sofrer condensação com as aminas iniciais (**A₁**, **A₂** ou **A₃**) para formar as aminas cíclicas finais **3**, **5** e **7**, as quais podem ser chamadas de aminotetrahidropiranos (ATHP **3**, **5** e **7**) (Esquema 5, página 57). Em algumas situações, a pressão de hidrogênio e a ação catalítica do Rh são suficientes para hidrogenar a enamina intermediária e, assim, formar as aminas lineares finais ou aminoálcoois **4**, **6** e **8** (Esquema 5, página 57).



Esquema 5 - Hidroaminometilação do isoprenol **1** com as aminas secundárias 4-metilpiperidina (**A**₁), morfolina (**A**₂) e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (**A**₃).



Esquema 6 - Proposta de mecanismo da reação de hidroaminometilação do isoprenol com 4-metilpiperidina.

No Esquema 6, página 58, é apresentada uma proposta do mecanismo para a formação do ATHP **3** e do aminoálcool **4** em condições de hidroaminometilação, a partir do isoprenol e da 4-metilpiperidina. Foi observado que a hidroformilação do isoprenol ocorreu com alta regioseletividade, resultando exclusivamente no aldeído terminal com o grupo formila ligado ao carbono terminal (carbono α). Esse aldeído nunca foi detectado no CG durante as reações. Nesse caso, o aldeído pode ou se ciclizar, formando o hemiacetal **2**, ou reagir com 4-metilpiperidina. Como resultado da condensação do aldeído com a amina forma-se a enamina. A enamina pode sofrer a hidrogenação catalisada por Rh, resultando no aminoálcool **4** ou a ciclização intramolecular, originando o ATHP **3**.

Em princípio, pode ser formado um par de diastereoisômeros de ATHP que se diferem por posições, do grupo metila e a amina, em relação ao anel pirânico. Mas, surpreendentemente, a ciclização das enaminas, no caso isoprenol, nas condições de reação utilizadas, ocorreu com alta estereosseletividade, resultando em somente um isômero do ATHP **3** e, como será explicado posteriormente, dos aminoálcoois **5** e **7**. Os resultados das reações entre isoprenol e várias aminas estão apresentados nas Tabelas 4, 5 e 6 (páginas 63, 64 e 66, respectivamente).

Estudos prévios da hidroformilação de alguns monoterpenos [35, 36, 38, 87] demonstraram que devem ser utilizados complexos de ródio promovidos por ligantes de fósforo para minimizar a isomerização da ligação dupla desses substratos. Por outro lado, é conhecido que a hidrogenação (última etapa do processo de hidroaminometilação) requer baixa relação P/Rh ou mesmo sistemas sem ligantes de fósforo. Isso ocorre porque espécies de ródio menos impedidas estericamente são mais eficientes para essa reação [56, 121]. Dessa forma, uma condição deve ser encontrada para cada par alqueno/amina, para que, por um lado, se possa prevenir a isomerização e a hidrogenação do alqueno, sem afetar a sua hidroformilação e, por outro lado, garantir alta velocidade de hidrogenação da enamina, quando se almeja a formação do aminoálcool. Entretanto, no caso das hidroxiolefinas, como o isoprenol, quando foram utilizados sistemas catalíticos promovidos por ligantes de fósforo, evitou-se a isomerização do substrato, mas a hidrogenação da enamina foi dificultada, formando seletivamente um aminotetrahidropirano (ATHP) como produto final. Isso pode ser verificado no Esquema 6, e evidenciado nos resultados dos experimentos 3-9 da Tabela 4 (página 63). É importante salientar que nenhum aldeído (hidroxialdeído) ou hemiacetal **2** foi

detectado em quantidades apreciáveis em todas as reações e que o balanço de massa foi devidamente fechado pela somatória dos outros produtos formados que são oriundos, principalmente, de isomerização e ou de hidrogenação do substrato.

Inicialmente, utilizou-se um sistema catalítico com pressão de H₂ e CO em uma relação 1/1 (experimento 1, Tabela 4, página 63) e verificou-se que a hidrogenação da enamina não é muito efetiva. Logo, para a obtenção majoritária do aminoálcool **4**, como produto final, foi necessário usar um sistema catalítico sem ligante de fósforo e altas pressões de hidrogênio (CO/H₂=1/3), para melhorar a etapa da hidrogenação da enamina (experimento 2, Tabela 4, página 63).

Seguindo essa linha de raciocínio, no experimento 2 observou-se que a espécie ativa de ródio sem o ligante de fósforo, RhH(CO)₄, promoveu conversão superior a 99% do isoprenol e uma seletividade de 85% para o aminoálcool **4**, na presença de uma relação CO/H₂ (1/3), em 6 horas de reação. Não obstante, é conhecido que a utilização de ligantes de fósforo minimiza a isomerização do substrato e estabiliza melhor as espécies catalíticas envolvidas nos ciclos de hidroformilação e hidrogenação, podendo inclusive facilitar uma eventual reciclagem do catalisador no final da reação [61].

No experimento 3 (Tabela 4, página 63), na tentativa de não prejudicar a etapa de hidrogenação pela excessiva coordenação do ligante na esfera de coordenação do metal, foi utilizada uma pequena quantidade de ligante trifenilfosfina (relação P/Rh=0,5). No entanto, verificou-se que apesar de se obter uma conversão elevada, em 24 horas de reação, a etapa da hidrogenação foi inibida. Somente 15% do aminoálcool **4** foi formado, enquanto foi obtido 70% do ATHP **3**.

No experimento 4 (Tabela 4), é mostrado que, quando se utilizou a trifenilfosfina em uma concentração mais elevada (P/Rh=5), em 24 horas de reação, obteve-se uma conversão de 90%, contudo a reação é bem mais lenta em relação ao sistema não promovido por ligante de fósforo, o que pode ser verificado nos gráficos da Figura 20, página 61. A hidrogenação da enamina também ficou suprimida e observou-se, majoritariamente, o ATHP **3** como produto final (seletividade de 90%). Esse resultado também foi observado, quando foi usado excesso de hidrogênio (experimento 5, Tabela 4, página 63). Dessa forma, obtiveram-se duas rotas sintéticas distintas e bastante seletivas para a síntese tanto de uma amina cíclica (ATHP), fruto da condensação intramolecular da enamina,

quanto de uma amina linear (aminoálcool), resultado de uma efetiva hidrogenação da enamina.

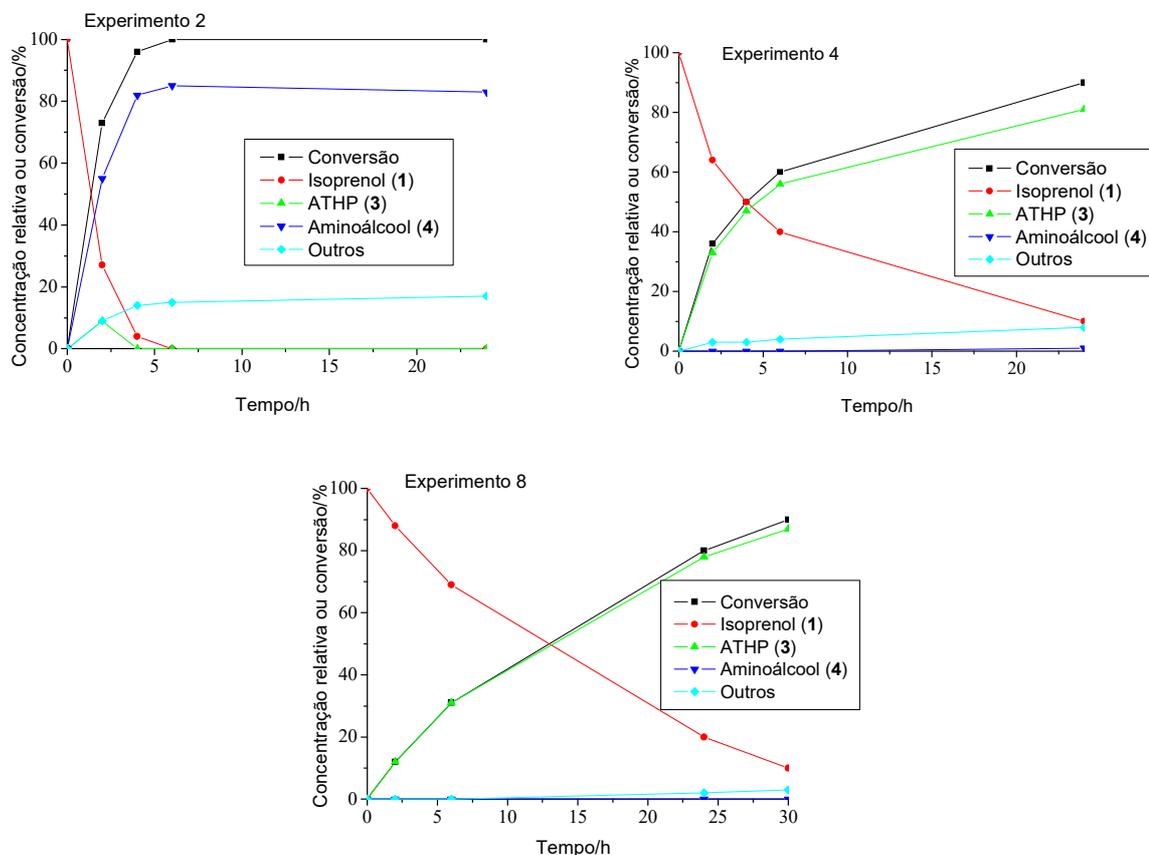


Figura 20 - HAM do isoprenol com PPh_3 (experimento 4), TCHP (experimento 8) e sem ligante (experimento 2).

Condições: substrato – 10 mmol, amina – 10 mmol, $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ – (5 μmol), ligante – (P/Rh=5), fase gasosa - 60 atm ($\text{CO}/\text{H}_2=1/1$ para PPh_3 e $\text{CO}/\text{H}_2=1/3$ para sem ligante e TCHP), 100 °C, tolueno - 20 mL.

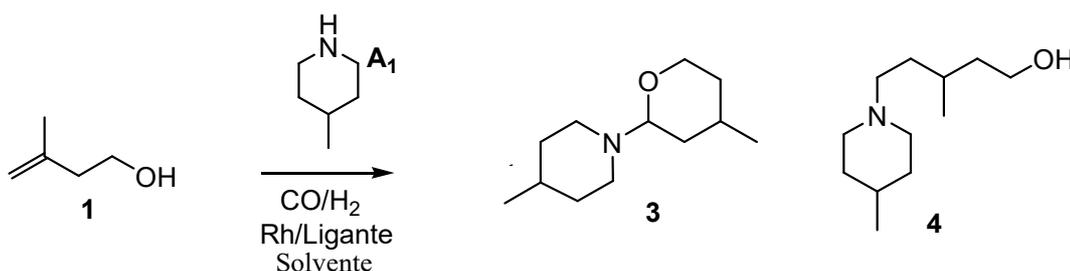
Utilizou-se o fosfito TBBP, muito ativo na etapa de hidroformilação [30, 40], com relações de CO/H_2 1/3 e 1/1 (experimentos 6 e 7 da Tabela 4, página 63). Ademais, foi usado uma relação P/Rh=10, uma vez que o fosfito TBBP é um ligante volumoso e com elevado ângulo de cone, como mostrado na Tabela 3 (página 56) e, assim, com alto impedimento estérico, o que viabiliza a coordenação de apenas uma espécie de fósforo ao centro metálico $\text{RhH}(\text{CO})_3(\text{TBBP})$. Lamentavelmente, a presença desse ligante na esfera de coordenação do ródio, mesmo nas condições de maior pressão de hidrogênio, não foi suficiente para promover a hidrogenação da enamina intermediária e formar o aminoálcool **4**. No entanto, a presença do fosfito é uma ótima alternativa para a síntese do ATHP **3** com altos rendimentos. Em geral, fosfitos podem sofrer hidrólise com a água formada na etapa de condensação da 4-metilpiperidina com o aldeído e isso pode desestabilizar as espécies catalíticas

envolvidas na etapa de hidrogenação da HAM, o que dificulta a formação do aminoálcool **4** [30, 51].

Também foi utilizada a tricicloexilfosfina (TCHP), uma fosfina mais básica que os outros ligantes usados até o momento e com elevado ângulo de cone, (Tabela 3, página 56) [122, 123]. Dessa forma, espécies bi ou tricoordenadas ao Rh $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{TCHP})_2]$ não seriam formadas facilmente, o que facilitaria a coordenação da enamina e do H_2 ao centro metálico, favorecendo a hidrogenação. Em segundo lugar, a TCHP, sendo mais básica, poderia doar mais densidade eletrônica para o Rh, facilitando a adição oxidativa de H_2 ao centro metálico. Entretanto, Clarke demonstrou que fosfinas mais aceptoras de elétrons, menos básicas, que embora possam contribuir mais para a eliminação β do hidrogênio, no ciclo da hidroformilação, e assim, promover uma maior isomerização inicial do substrato, favorecem melhor a etapa de hidrogenação da enamina, uma vez que a etapa determinante da velocidade desse processo é a eliminação redutiva da amina e não a etapa de adição oxidativa de hidrogênio [99].

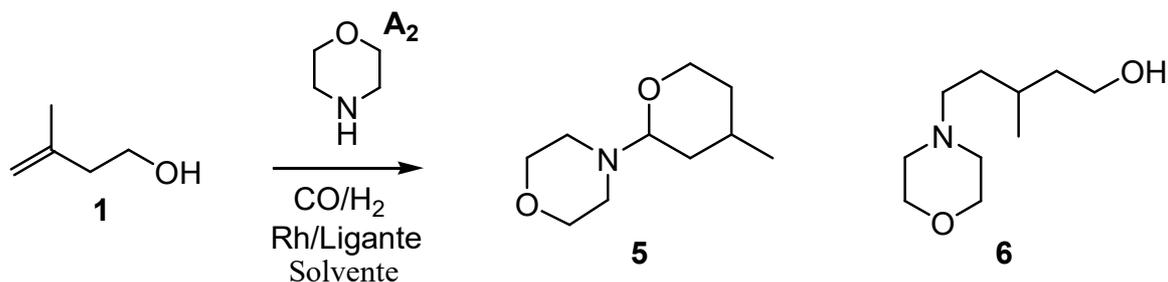
Logo, levando-se em conta a diminuição dos efeitos estéricos que a TCHP promove, foi feita uma reação com uma relação $\text{P/Rh}=5$ e $\text{CO/H}_2=1/3$ (experimento 8, Tabela 4, página 63). Todavia, a coordenação desse ligante ao Rh também inibiu a etapa de hidrogenação e o sistema apresentou alta seletividade para o ATHP **3**. Além disso, o sistema foi um pouco menos ativo, quando comparado com os outros ligantes de fósforo, resultando em uma conversão de 90% em 30 horas de reação, como pode ser visto no gráfico da Figura 20, página 61. A TCHP ao doar mais densidade eletrônica ao Rh, reforça, no início do ciclo da hidroformilação, a retrodoação eletrônica do Rh para a carbonila, que está inicialmente coordenada ao centro metálico, isso dificulta tanto a descoordenação dessa carbonila como também a coordenação inicial do substrato, diminuindo a velocidade da hidroformilação.

Por fim, foi testada a fosfina bidentada Xantphos (XTP), experimento 9, Tabela 4). Verificou-se que com esse ligante a reação ocorreu muito lentamente, havendo uma conversão de 7% em 24 horas de reação e com alta seletividade para o ATHP **3**. Acredita-se que quando XTP se coordena ao centro metálico, ocorre um grande impedimento estérico promovido pelo grupo metila, presente na estrutura do isoprenol. Isso dificulta a coordenação da ligação dupla do isoprenol ao Rh no início do ciclo catalítico, afetando a hidroformilação e, conseqüentemente as outras etapas da HAM.

Tabela 4 - Hidroaminometilação do isoprenol com 4-metilpiperidina^a

Exp.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)			TOF (h ⁻¹)
					Produtos amínicos		Outros	
					3	4		
1	-	2	1/1	54	42	40	18	270
		24		>99	80	20	0	
2	-	2	1/3	73	13	75	12	365
		6		>99	0	85	15	
3 ^b	PPh ₃ (0,5)	2	1/3	65	75	15	10	325
		24		97	70	15	15	
4	PPh ₃ (5)	2	1/1	36	93	0	7	180
		24		90	90	1	9	
5	PPh ₃ (5)	2	1/3	34	92	0	8	170
		24		93	90	0	10	
6	TBBP (10)	2	1/3	45	86	0	14	225
		24		97	90	0	10	
7	TBBP (10)	2	1/1	48	86	0	14	240
		24		98	90	0	10	
8	TCHP (5)	2	1/3	12	>99	0	0	60
		30		90	97	0	3	
9	XTP (10)	24	1/1	7	99	0	1	10

^aCondições: isoprenol, (10 mmol); 4-metilpiperidina, (10 mmol); *p*-xileno, (5 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5x10⁻⁶ mol); trifenilfosfina (PPh₃), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; tris(2,4-di-*tert*-butilfenil) fosfito (TBBP), (1x10⁻⁴ mol), P/Rh=10; 4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (XTP) (Xantphos), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=10; tricicloexilfosfina (TCHP), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; 60 atm; T=100 °C.
^bTrifenilfosfina (PPh₃), (0,5x10⁻⁵ mol), P/Rh=0,5. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Tabela 5 - Hidroaminometilação do isoprenol com morfolina^a

Exp.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)		TOF (h ⁻¹)	
					Produtos amínicos 5	Outros 6		
1	-	2	1/3	82	11	77	12	
		6		>99	0	85	15	
2	PPh ₃	2	1/1	45	>99	0	0	
	(5)	24		97	93	0	7	
3	TBBP	2	1/1	59	91	0	9	
	(10)	6		>99	84	5	11	
4	TCHP	2	1/3	10	>99	0	0	
		(5)		24	82	93	0	7
		48		95	95	0	5	

^aCondições: isoprenol, (10 mmol); morfolina, (10 mmol); *p*-xileno, (5 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5x10⁻⁶ mol); trifenilfosfina (PPh₃), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; tris(2,4-di-*tert*-butilfenil) fosfito (TBBP), (1x10⁻⁴ mol), P/Rh=10; tricicloexilfosfina (TCHP), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; 60 atm; T=100 °C. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Na Tabela 5, estão apresentados os resultados da hidroaminometilação do isoprenol com a morfolina. O hemiacetal **2** foi detectado no experimento 2 e, com um rendimento menor que 4%, o seu resultado foi computado como outros produtos. As melhores condições reacionais obtidas para a hidroaminometilação do isoprenol com a 4-metilpiperidina foram aplicadas na hidroaminometilação desse substrato com a morfolina. Dessa forma, para a síntese do ATHP **5** (Esquema 5, página 57) utilizou-se o ligante trifenilfosfina numa relação P/Rh=5, com gás de síntese CO/H₂=1/1 (60 atm). Verificou-se que, em 24 horas de reação, ocorreu uma conversão de 97% e seletividade de 93% para o ATHP **5** (experimento 2). Para a obtenção do

aminoálcool **6**, empregou-se um sistema sem ligante de fósforo (experimento 1), no qual se obteve uma conversão acima de 99% e elevada seletividade para **6**, em 6 horas de reação. A cinética dessas duas reações está representada no gráfico da Figura 21.

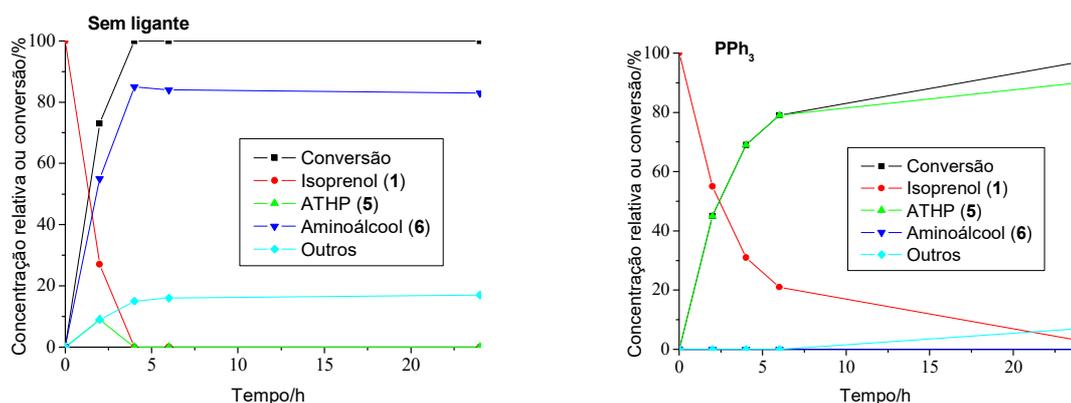
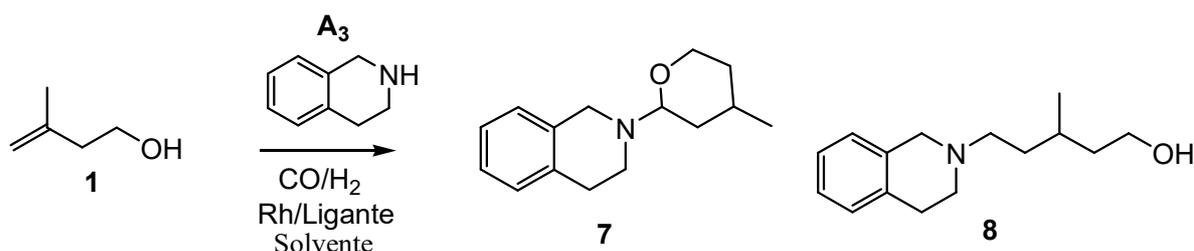


Figura 21 - HAM do isoprenol com a morfolina sem ligante de fósforo e com PPh₃. Condições: substrato – 10 mmol, amina – 10 mmol, [Rh(OMe)(COD)]₂ – (5 μmol), ligante – (P/Rh=5), fase gasosa - 60 atm (CO/H₂=1/1 para PPh₃ e CO/H₂=1/3 para sem ligante), 100 °C, tolueno - 20 mL.

A presença da tricicloexilfosfina ou do fosfito TBBP (experimento 3 e 4, Tabela 5, página 64), uma fosfina e um fosfito com elevado ângulo de cone (Tabela 3, página 56), não favoreceu a etapa da hidrogenação da enamina, logo o ATHP **5**, que é originado da ciclização intramolecular da enamina, foi obtido majoritariamente. O fosfito TBBP é um ligante com boas características π -aceptoras e facilita a coordenação inicial do isoprenol na esfera de coordenação do Rh, o que acelera a etapa de hidroformilação, dessa forma, obtém-se um alto rendimento na produção do ATHP **5**, em 6 horas de reação. Por outro lado, na reação com a TCHP, uma fosfina com característica mais básica que a PPh₃, essa coordenação inicial do isoprenol fica dificultada, em virtude da alta densidade eletrônica doada ao Rh pela TCHP. Sendo assim, a etapa de hidroformilação ocorre mais lentamente. Nesse caso, observou-se uma menor velocidade de reação com a fosfina TCHP, sendo necessárias 48 horas de reação para obter um elevado rendimento do ATHP **5**.

Tabela 6 - Hidroaminometilação do isoprenol com 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina^a

Exp.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)		TOF (h ⁻¹)	
					Produtos amínicos			
					7	8		
1	-	2	1/3	66	18	74	8	330
		6		>99	0	86	14	
2	PPh ₃ (5)	2	1/1	50	96	0	4	250
		24		96	94	1	5	
3	TBBP (10)	2	1/1	95	80	5	15	475
		6		>99	71	11	18	
4	TCHP (5)	2	1/1	74	81	6	13	370
		6		>99	64	24	12	

^aCondições: isoprenol, (10 mmol); 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina, (10 mmol); *p*-xileno, (5 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5x10⁻⁶ mol); trifenilfosfina (PPh₃), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; tris(2,4-di-terc-butilfenil) fosfito (TBBP), (1x10⁻⁴ mol), P/Rh=10; tricicloexilfosfina (TCHP), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; 60 atm; T=100 °C. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Na Tabela 6, estão sumariados os melhores resultados da hidroaminometilação do isoprenol com a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina. Para essas reações, não foi detectado o hemiacetal **2**. Para obter o ATHP **7** (experimento 2) foi utilizado o sistema catalítico na presença do ligante trifenilfosfina, numa relação P/Rh=5. Nesse caso, em 24 horas, obteve-se uma conversão de 96% e uma seletividade de 94% para o ATHP **7**. Quando se utilizou o sistema sem ligante de fósforo (experimento 1), em 6 horas de reação, ocorreu uma conversão acima de 99% e uma seletividade para o aminoálcool **8** de 86%.

Na Figura 22, página 67, observa-se que a cinética dessa reação, na presença da trifenilfosfina, que é uma fosfina com boa característica σ doadora e fraca π aceptora, a velocidade da reação é mais lenta, quando comparada com a reação sem ligante de fósforo. Isso pode ser explicado por fatores eletrônicos e estéricos desse ligante, ou seja, PPh₃ doa densidade eletrônica para o centro metálico, o que dificulta um pouco a coordenação da olefina ao Rh. Além disso,

PPh_3 é um ligante com pequeno ângulo de cone e, assim, espécies catalíticas bi e tricoordenadas ao Rh podem ser formadas $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$, o que também pode contribuir para aumentar a dificuldade de coordenação inicial do isoprenol ao Rh.

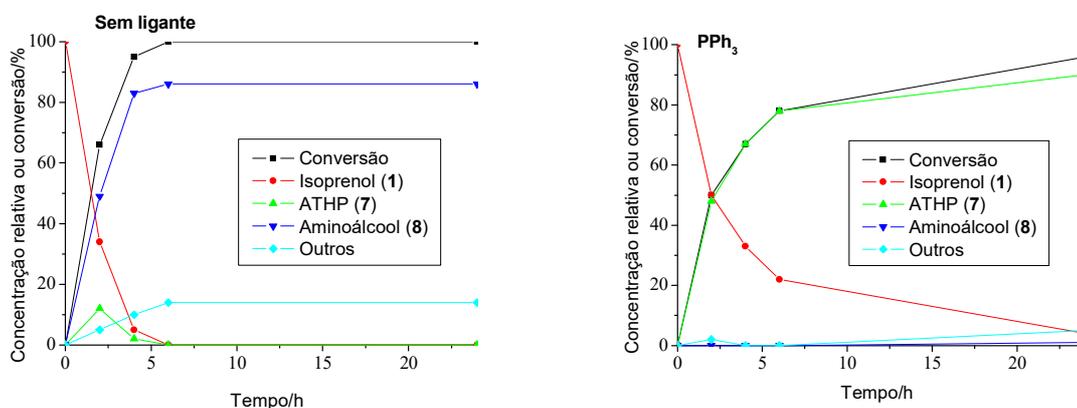


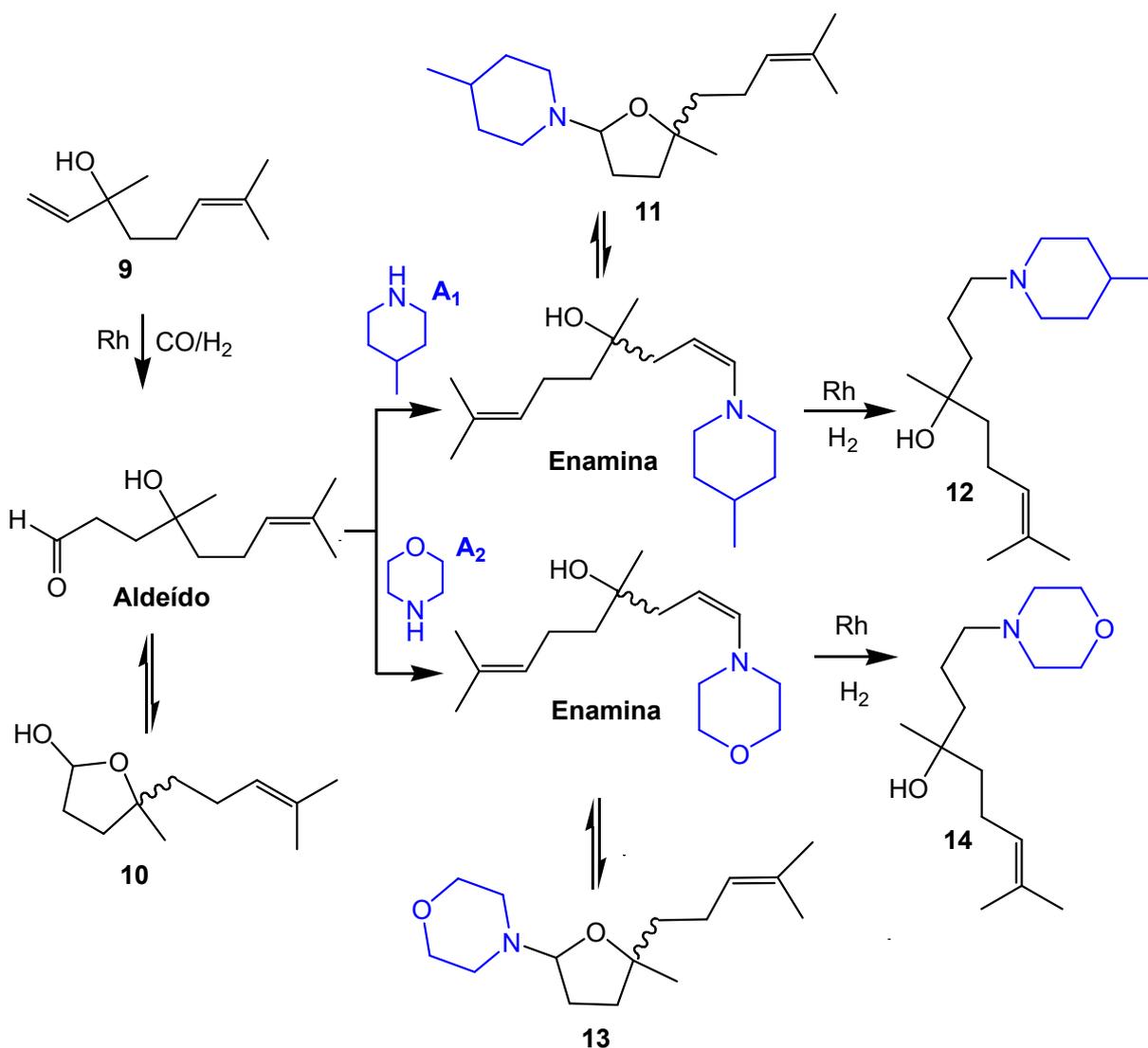
Figura 22 - HAM do isoprenol com a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina sem ligante de fósforo e com PPh_3 . Condições: substrato – 10 mmol, amina – 10 mmol, $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ – (5 μmol), ligante – (P/Rh=5), fase gasosa - 60 atm ($\text{CO}/\text{H}_2=1/1$ para PPh_3 e $\text{CO}/\text{H}_2=1/3$ para sem ligante), 100 °C, tolueno - 20 mL.

Observou-se que o fosfito TBBP e a fosfina TCHP não foram efetivos para promover a hidrogenação total da enamina e obteve-se parcialmente aminoálcool **8**. (experimento 3 e 4, Tabela 6, página 66).

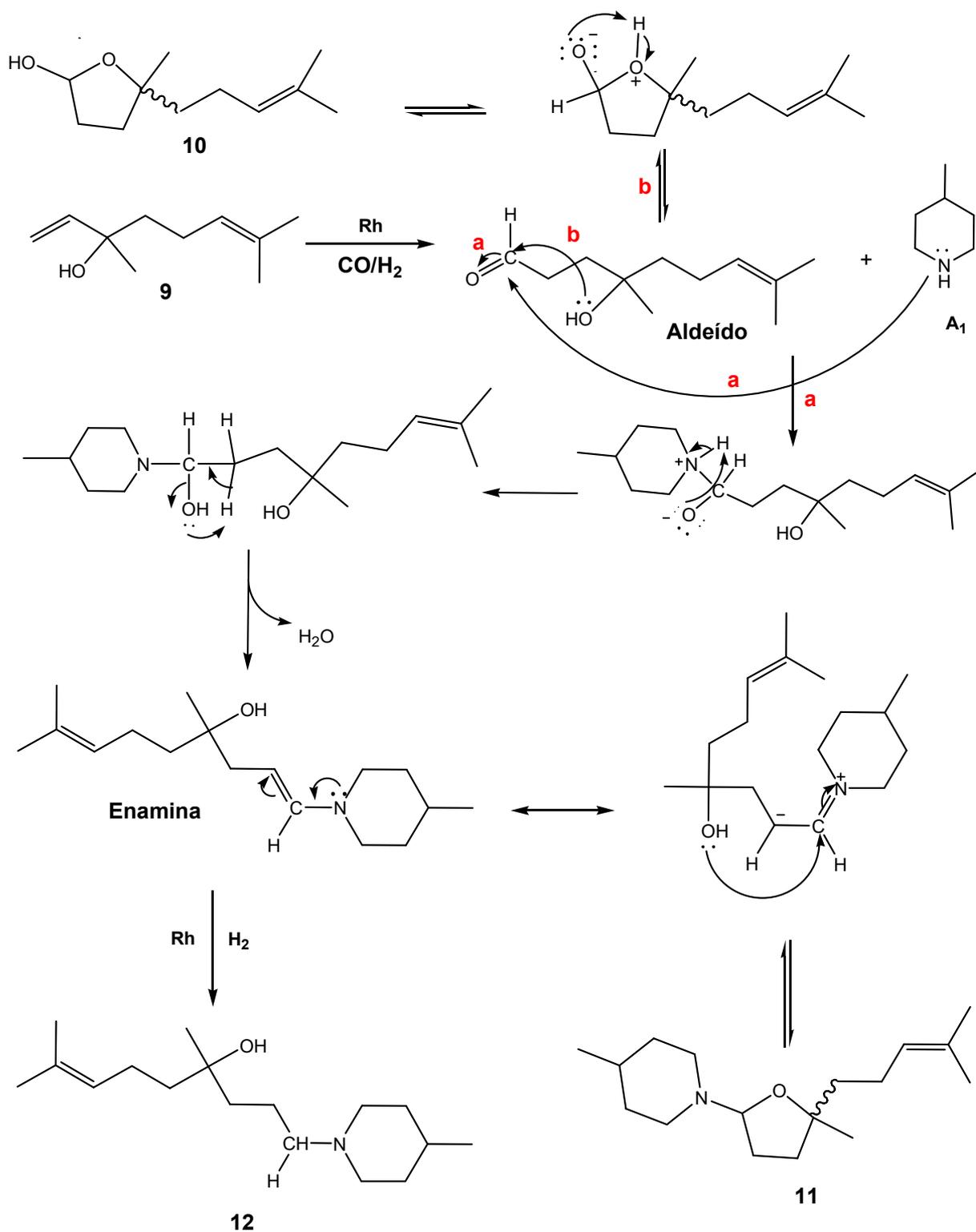
Também foram realizadas reações de HAM com os substratos linalol, nerolidol e isopulegol. No entanto, não serão apresentados os resultados das reações dessas hidroxiolefinas com a amina 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina. Verificou-se que essa amina aromática, na presença de tais hidroxiolefinas, promoveu reações secundárias, possivelmente oligomerização. Esses oligômeros formados não são detectados pela técnica de Cromatografia Gasosa, o que gerou expressiva perda de massa no decorrer da reação, afetando diretamente o cálculo dos rendimentos reacionais.

3.3.2 Hidroaminometilação do linalol

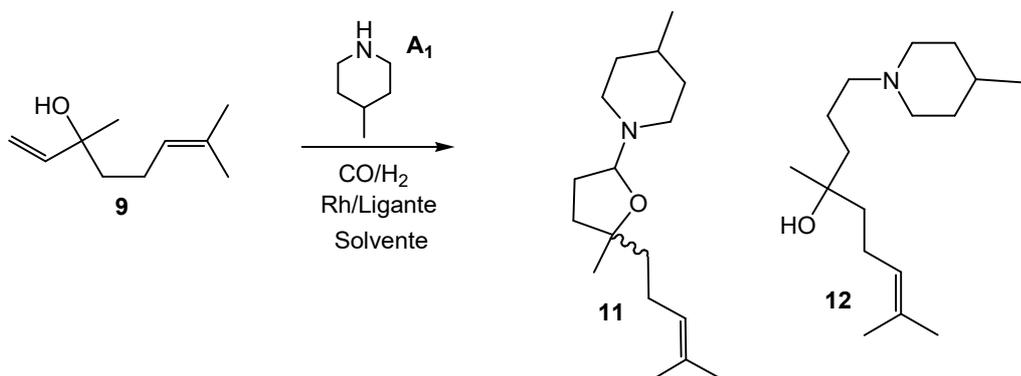
A hidroaminometilação do linalol com as aminas secundárias 4-metilpiperidina (**A₁**) e morfolina (**A₂**) está representada no Esquema 7. O mecanismo da reação de hidroaminometilação desse substrato com a amina **A₁** pode ser visto no Esquema 8, página 69. Os resultados reacionais estão apresentados nas Tabelas 7 e 8 (páginas 70-71 e 76, respectivamente).



Esquema 7 - Hidroaminometilação do linalol com as aminas secundárias 4-metilpiperidina (**A₁**) e morfolina (**A₂**).

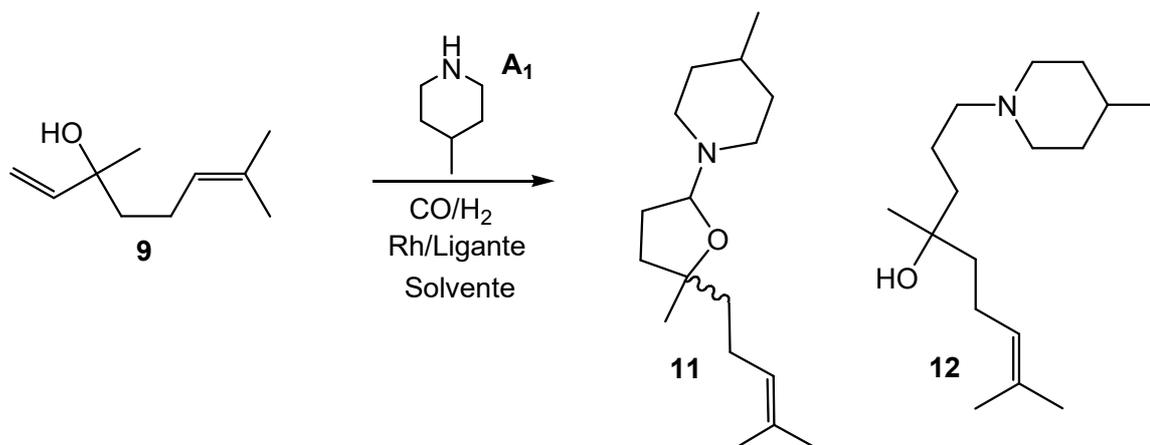


Esquema 8 - Proposta do mecanismo da hidroaminometilação do linalol com a 4-metilpiperidina.

Tabela 7 - Hidroaminometilação do linalol com 4-metilpiperidina^a (continua)

Exp.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	T (°C)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)			TOF (h ⁻¹)
						Produtos amínicos		Outros	
						11	12		
1	-	2	100	1/3	>99	0	59	41	500
		6			>99	0	49	51	
2	-	2	80	1/3	91	64	15	21	455
		6			>99	0	70	30	
3	-	2	60	1/3	31	85	0	15	150
		24			>99	17	58	25	
4	-	2	60	1/11	58	75	3	22	290
		24			>99	1	71	28	
5	PPh ₃ (5)	2	80	1/3	45	83	5	12	225
		4			>99	91	0	9	
6	PPh ₃ (5)	2	60	1/1	29	92	0	8	145
		6			>99	93	0	7	
7	TBBP (10)	1	60	1/11	>99	87	0	13	1000
8	TCHP (1)	2	50	1/11	35	75	0	25	175
		24			>99	75	0	25	

^aCondições: linalol, (10 mmol); 4-metilpiperidina, (10 mmol); *p*-xileno, (5 mmol), tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5x10⁻⁶ mol); trifenilfosfina (PPh₃), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; tris(2,4-di-terc-butilfenil) fosfito (TBBP), (1x10⁻⁴ mol), P/Rh=10; 2-(difenilfosfina)-N-N-dimetilbenzilamina (Ph05), (1x10⁻⁵ mol), P/Rh=1; tricicloexilfosfina (TCHP), (1x10⁻⁵ mol), P/Rh=1; tributilfosfina (TBP), 5x10⁻⁵ mol, P/Rh=5; 60 atm. ^bTrifenilfosfina (PPh₃), (1x10⁻⁵ mol), P/Rh=1; ^c2-(difenilfosfina)-N-N-dimetilbenzilamina (Ph05), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Tabela 7 - Hidroaminometilação do linalol com 4-metilpiperidina^a (conclusão)

Exp.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	T (°C)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)		TOF (h ⁻¹)	
						Produtos amínicos	Outros		
						11	12		
9 ^b	PPh ₃	2	50	1/11	69	80	0	20	345
	(1)	24			>99	6	69	25	
10	Ph05	2	50	1/11	30	84	15	16	150
	(1)	24			99	67	4	29	
11	TBP	2	50	1/11	14	84	0	16	70
	(5)	24			97	87	0	13	
12 ^c	Ph05	2	50	1/11	45	88	5	12	225
	(5)	24			92	85	0	15	

^aCondições: linalol, (10 mmol); 4-metilpiperidina, (10 mmol); *p*-xileno, (5 mmol), tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5x10⁻⁶ mol); trifenilfosfina (PPh₃), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; tris(2,4-di-terc-butilfenil) fosfito (TBBP), (1x10⁻⁴ mol), P/Rh=10; 2-(difenilfosfina)-N-N-dimetilbenzilamina (Ph05), (1x10⁻⁵ mol), P/Rh=1; tricicloexilfosfina (TCHP), (1x10⁻⁵ mol), P/Rh=1; tributilfosfina (TBP), 5x10⁻⁵ mol, P/Rh=5; 60 atm; ^bTrifenilfosfina (PPh₃), (1x10⁻⁵ mol), P/Rh=1; ^c2-(difenilfosfina)-N-N-dimetilbenzilamina (Ph05), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Na Tabela 7, página 70 e 71, estão relacionados os resultados da hidroaminometilação do linalol com a 4-metilpiperidina. Inicialmente, foram realizados experimentos sem a presença de ligante de fósforo (experimentos 1-4, Tabela 7, página 70), utilizando uma relação com alta concentração de H₂, CO/H₂=1/3 ou CO/H₂=1/11, na tentativa de se obter um sistema catalítico que fosse eficiente tanto na etapa de hidroformilação quanto na etapa de hidrogenação da

enamina [51, 75] e, assim, o aminoálcool **12** (Esquema 7, página 68) fosse obtido em altos rendimentos.

O experimento 1 da Tabela 7 foi realizado a uma temperatura de 100 °C, seguindo a linha de raciocínio utilizada na hidroaminometilação do isoprenol. Verificou-se que, nessa temperatura, as conversões são rápidas, acima de 99% em 2 horas de reação. Contudo, há formação de uma grande quantidade de outros produtos indesejáveis, certamente oriundos de hidroformilação da outra ligação dupla presente na molécula do linalol ou mesmo de isomerização da ligação dupla e consequente hidroformilação do isômero ou mesmo pela hidrogenação da dupla ligação. No gráfico, Figura 23, estão ilustradas essas reações secundárias que favorecem a formação de outros produtos, o que dificulta a síntese final do aminoálcool **12**.

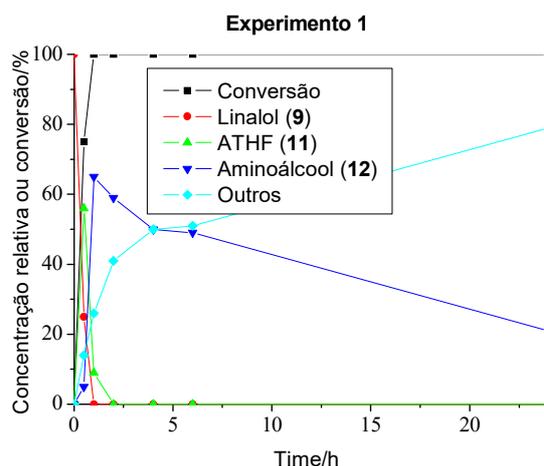


Figura 23 - Formação de produtos secundários na hidroaminometilação do linalol com 4-metilpiperidina, sem ligante de fósforo, quando se utiliza uma temperatura de 100 °C. Condições: substrato – 10 mmol, amina – 10 mmol, $[Rh(OMe)(COD)]_2$ – (5 μ mol), fase gasosa - 60 atm (CO/H₂=1/3), 100 °C, tolueno - 20 mL.

Quando se utilizou uma temperatura de reação de 80°C (experimento 2, Tabela 7, página 70), também foram formados produtos indesejáveis, caracterizados como outros produtos na Tabela 7, no entanto, o aminoálcool **12** foi sintetizado, em 6 horas de reação, com um rendimento aproximado de 70%. A temperatura da reação foi reduzida para 60 °C com fase gasosa de CO/H₂=1/3, sendo que, nesse caso, a reação de HAM foi mais lenta e ocorreu conversão acima de 99% em 24 horas de reação e com seletividade para o aminoálcool **12** de 58% (experimento 3, Tabela 7, página 70).

Na tentativa de acelerar a etapa de hidrogenação sem aumentar a temperatura, realizou-se uma reação nas mesmas condições do experimento 3,

apenas alterando a relação CO/H₂ para 1/11 (experimento 4, Tabela 7, página 70). Verificou-se uma melhora razoável na seletividade de **12** que foi obtida com 71% de rendimento, em 24 horas de reação. Também com o objetivo de produzir o aminoálcool **12**, a temperatura do sistema foi aumentada para 80 °C, na presença de PPh₃, P/Rh=5 (experimento 5, Tabela 7, página 70). Nessas condições, o aminotetraidrofurano (ATHF) **11** teve um excelente rendimento em 4 horas de reação. Como a PPh₃ possui um ângulo de cone pequeno, espécies bi ou tricoordenadas [RhH(CO)₂(PPh₃)₂] ao Rh são formadas e isso inibe a etapa de hidrogenação da enamina, mesmo usando uma alta concentração de H₂, favorecendo a condensação intramolecular da enamina para formar o ATHF **11**.

Com o objetivo de obter majoritariamente o ATHF **11** como produto final, realizou-se o experimento 6, Tabela 7, na presença de excesso de ligante trifetilfosfina, em uma concentração de 50 μmol (relação P/Rh=5), para promover a formação de espécies de Rh com duas ou três trifetilfosfinas, como citado anteriormente. Isso desfavorece a etapa de hidrogenação da hidroaminometilação e minimiza a formação do aminoálcool **12**. Nesse caso, conseguiu-se, em 6 horas de reação, um elevado rendimento para o ATHF **11** (conversão do linalol acima de 99% e seletividade de **11** de 93%). A síntese majoritária de **11** também pode ser realizada em um curto tempo de reação (1 hora, experimento 7), utilizando o fosfito TBBP. Na Figura 24, pode-se observar a cinética de formação para o aminotetraidrofurano **11**, na presença de PPh₃, e para o aminoálcool **12**, sem ligante de fósforo (experimentos 6 e 4 respectivamente, Tabela 7, página 70).

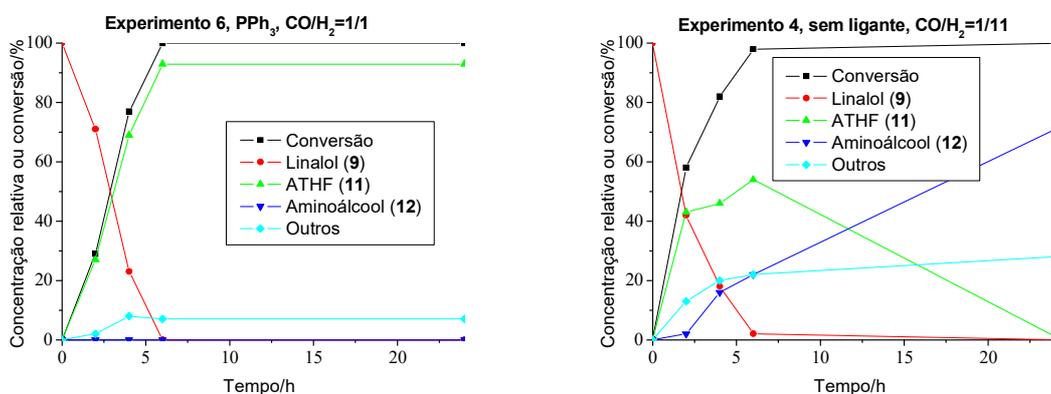


Figura 24 - HAM do linalol com 4-metilpiperidina para obtenção do ATHF **11** e do aminoálcool **12**. Condições: substrato – 10 mmol, amina – 10 mmol, [Rh(OMe)(COD)]₂ – (5 μmol), ligante – (P/Rh=5), fase gasosa - 60 atm (CO/H₂=1/1 para PPh₃ e CO/H₂=1/11 para sem ligante), 60 °C, tolueno - 20 mL.

Analisando a cinética de acúmulo dos produtos em reações do linalol com a 4-metilpiperidina, percebe-se que em alguns experimentos ocorreu a formação do aminoálcool **12**, a partir do ATHF **11** (reações sem ligante de fósforo, experimento 4, Tabela 7, página 70). Foi observado que, após quase completa conversão do substrato, a concentração do ATHF **11** começa a diminuir e paralelamente a concentração do aminoálcool **12** aumenta e ele se torna o produto majoritário final. Isso ocorre porque a etapa de ciclização da enamina é reversível (Esquema 8, página 69), ou seja, o ATHF **11** se converte em enamina e esta última está sendo hidrogenada, gerando o aminoálcool **12**, como se verifica no gráfico da Figura 24, página 73.

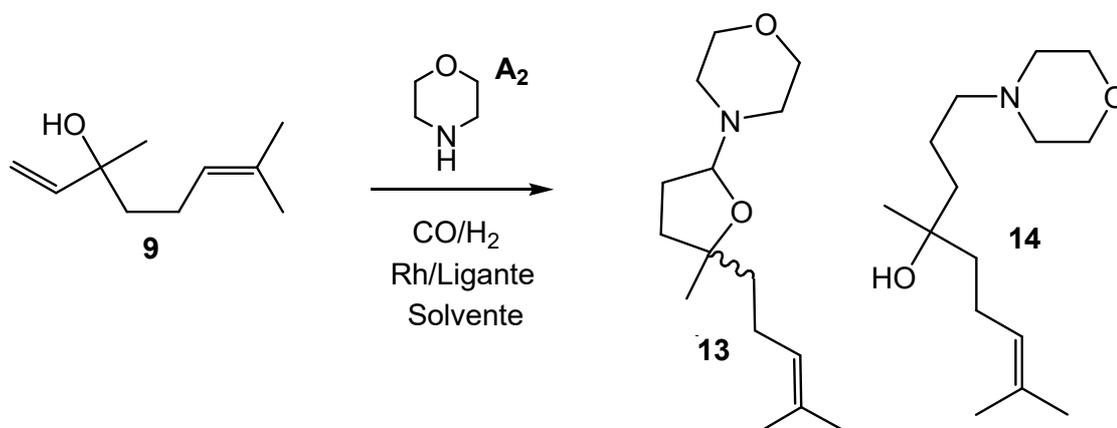
O fosfito TBBP possui em sua estrutura um átomo de oxigênio diretamente ligado ao átomo de fósforo. O oxigênio, sendo mais eletronegativo, retira densidade eletrônica do fósforo e por isso foi caracterizado como um excelente ligante π acceptor e um fraco σ doador. Dessa forma, quando coordenado ao Rh, no início do ciclo catalítico, o fosfito retira densidade eletrônica do centro metálico, inibindo a retrodoação eletrônica do metal para o ligante carbonila, inicialmente coordenada na esfera do Rh, essa dinâmica favorece a saída da carbonila e a coordenação do substrato (ligação dupla do linalol) na esfera de coordenação do metal, logo, a etapa de hidroformilação ocorre mais rapidamente e, conseqüentemente, a condensação da amina com o aldeído formado na hidroformilação. Portanto, ocorre a formação da enamina com o ataque nucleofílico da 4-metilpiperidina, no entanto, a água formada nessa etapa pode hidrolisar o fosfito e desestabilizar as espécies catalíticas envolvidas na etapa de hidrogenação que, por sua vez, tornam-se ineficientes na hidrogenação dessa enamina, favorecendo sua ciclização intramolecular para formar o ATHF **11** [57].

Ligantes de fósforo podem estabilizar as espécies catalíticas envolvidas tanto na hidroformilação quanto na hidrogenação, além de minimizar a hidrogenação e a isomerização da olefina envolvida [40, 51, 67, 90]. Dessa forma, é sempre interessante tentar conseguir metodologias catalíticas que sejam eficazes na presença de ligantes de fósforo. Nesse sentido, utilizou-se a tricicloexilfosfina (TCHP), um ligante de elevado ângulo de cone e com forte caráter σ doador, em baixa concentração de fósforo (P/Rh=1), para tentar melhorar a etapa de hidrogenação da enamina e, assim, formar o aminoálcool **12** (experimento 8, página 70). No entanto, a presença desse ligante em tal concentração não favoreceu a

etapa da hidrogenação e não ocorreu a formação de **12**. Na verdade, o ATHF **11** foi obtido com um bom rendimento em 24 horas de reação.

Foram realizadas duas reações com baixa concentração de fosfina e elevada concentração de H₂, usando ligantes com baixo ângulo de cone, ou seja, a trifenilfosfina (PPh₃) e a 2-(difenilfosfina)-N-N-dimetilbenzilamina (Ph05), (experimentos 9 e 10, respectivamente, Tabela 7, página 71). Esses ligantes, nessa concentração, não favorecem a formação majoritária de espécies bi ou tricoordenadas ao Rh, logo a etapa de hidrogenação da enamina pode ocorrer de forma efetiva. Observou-se que, nessas condições, em 24 horas de reação, somente com o uso da PPh₃ consegue-se efetivamente formar o aminoálcool **12** com rendimento próximo ao sistema sem ligante de fósforo (experimento 4, página 70). Isso ocorre porque o ligante Ph05 possui um átomo de nitrogênio em sua estrutura que aumenta a densidade eletrônica doada ao Rh, ou seja, é um ligante um pouco mais básico que a trifenilfosfina. Segundo Clarke, fosfinas menos básicas, nessa comparação a PPh₃, ou seja, mais aceptoras de elétrons, aceleram a hidrogenação da enamina, pois favorecem a etapa de eliminação redutiva do produto, que é a etapa determinante da velocidade nessa etapa da hidrogenação da enamina [99]. Portanto, do ponto de vista eletrônico isso pode explicar porque o ligante Ph05 foi ineficiente para hidrogenar a enamina, quando comparado com a PPh₃ (experimento 10, Tabela 7, página 71).

Por fim, quando se utilizaram os ligantes com baixo ângulo de cone, tributilfosfina e 2-(difenilfosfina)-N-N-dimetilbenzilamina (experimentos 11 e 12, Tabela 7, página 71), numa relação P/Rh=5, notou-se a formação majoritária do ATHF **11**. Acredita-se que a utilização de uma concentração mais elevada desses ligantes (P/Rh=5) permitiu a coordenação de mais de uma espécie de fósforo na esfera coordenante do metal, formando RhH(CO)₂(ligante)₂ e isso aumentou o impedimento estérico do centro metálico, dificultando a coordenação de H₂, o que minimizou a velocidade da etapa da hidrogenação da HAM, facilitando a condensação intramolecular da enamina e por conseguinte a formação seletiva do ATHF **11**.

Tabela 8 - Hidroaminometilação do linalol com morfolina^a

Exp.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)			TOF (h ⁻¹)
					Produtos amínicos		Outros	
					13	14		
1	-	2	1/11	45	88	0	12	225
		24		>99	8	70	22	
2	PPh ₃ (5)	2	1/1	45	89	0	11	225
		24		>99	75	7	18	
3 ^b	PPh ₃ (20)	2	1/1	37	87	0	13	185
		24		>99	93	0	7	
4	TBBP (10)	2	1/1	80	87	0	13	400
		6		>99	87	2	11	
5	TCHP (5)	2	1/11	31	87	0	13	155
		24		>99	71	5	24	

^aCondições: linalol, (10 mmol); morfolina, (10 mmol); *p*-xileno, (5 mmol), tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5x10⁻⁶ mol); trifenilfosfina (PPh₃), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; tris(2,4-di-*tert*-butilfenil) fosfito (TBBP), (1x10⁻⁴ mol), P/Rh=10; tricicloexilfosfina (TCHP), (1x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; 60 °C; 60 atm; ^bTrifenilfosfina (PPh₃), (20x10⁻⁵ mol), P/Rh=20. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Para a realização da hidroaminometilação do linalol com a morfolina, foram utilizadas as melhores condições das reações com a 4-metilpiperidina, sendo que, nas condições empregadas, o hemiacetal **10** não foi detectado no CG. Assim, na Tabela 8, são apresentados os resultados desses experimentos. No experimento 1, utilizou-se o sistema catalítico sem ligante de fósforo, uma vez que nessas condições a obtenção do aminoálcool **14** é maximizada. Espécies catalíticas sem

ligante de fósforo, embora possam isomerizar e hidrogenar o linalol, são muito efetivas na hidrogenação da enamina e facilitam a formação do aminoálcool **14**. Nesse caso, **14** foi obtido com rendimento de 70%, em 24 horas de reação. Todavia, para sintetizar o ATHF **13**, com altos rendimentos, é preciso suprimir a etapa de hidrogenação da enamina e isso foi realizado com a adição do ligante PPh₃ em alta concentração (P/Rh=20), ou seja, espécies bi e tricoordenadas ao Rh são formadas com mais facilidade e em maior número e inibem a etapa de hidrogenação da enamina (experimento 3, tabela 8, página 76). Isto também pode ser observado no estudo cinético representado na Figura 25, em que se usou a trifenilfosfina numa concentração de 50 μmol (P/Rh=5, experimento 2, Tabela 8) e 200 μmol (P/Rh=20, experimento 3).

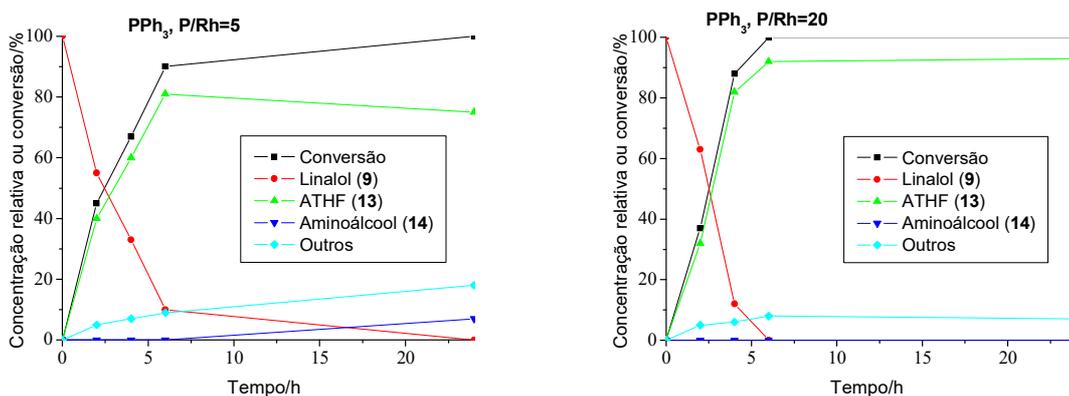


Figura 25 - Formação do ATHF **13** na presença de PPh₃.

Condições: substrato – 10 mmol, amina – 10 mmol, [Rh(OMe)(COD)]₂ – (5 μmol), ligante – (P/Rh=5 ou P/Rh=20), fase gasosa - 60 atm (CO/H₂=1/1), 60 °C, tolueno - 20 mL.

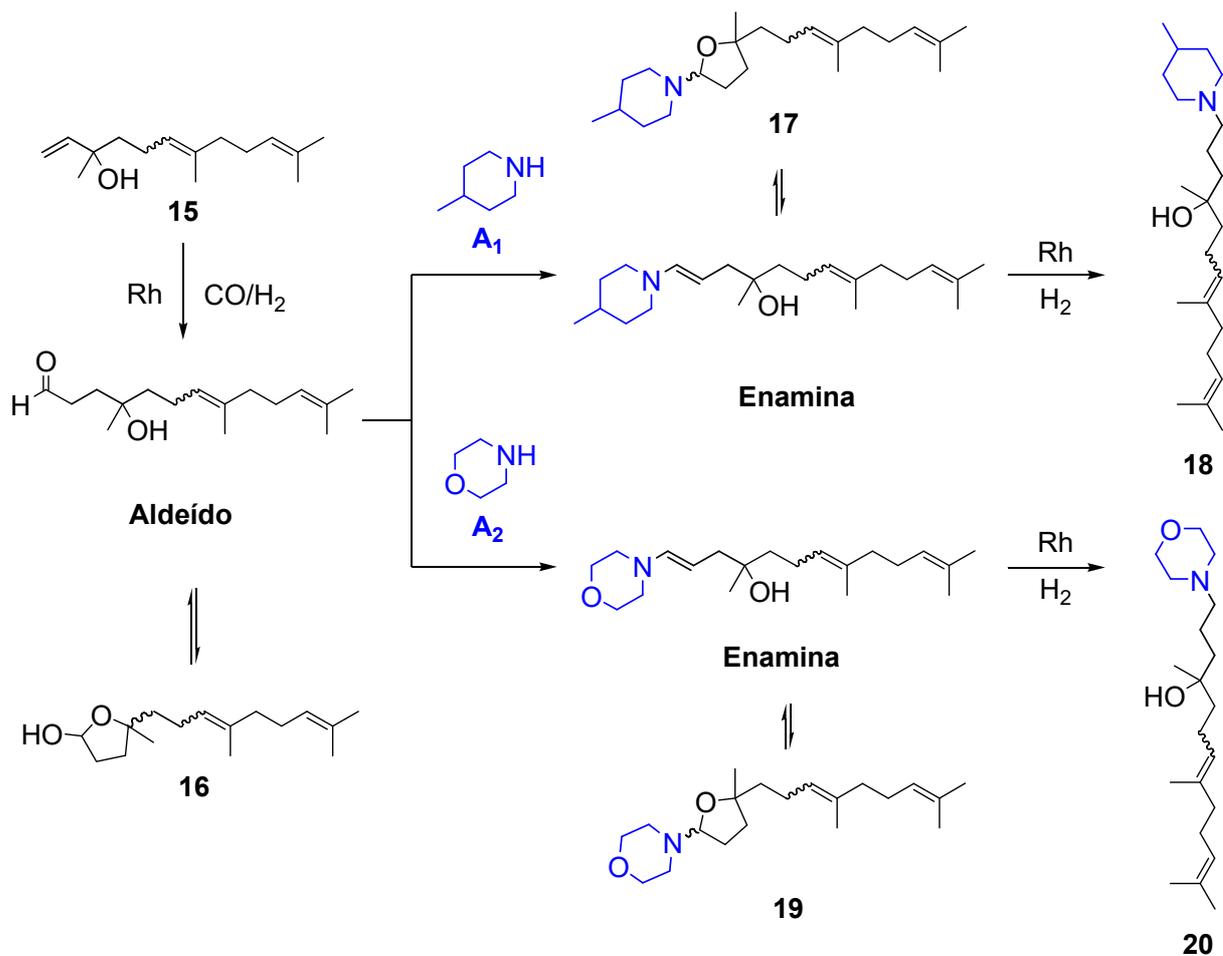
Uma alternativa para a síntese de **13**, com alto rendimento e em menor tempo de reação, é a utilização do fosfito TBBP (experimento 4, Tabela 8, página 76). Como visto, fosfitos aceleram a etapa de hidroformilação e favorecem a obtenção do aldeído. Esse aldeído reage com a amina (morfolina) presente no meio reacional para produzir uma enamina que, na ausência de uma hidrogenação catalítica (hidrólise do fosfito), sofre ciclização intramolecular para formar o aminotetraidrofurano (ATHF) **13**.

Conforme mencionado, o ligante de elevado ângulo de cone, como a tricicloexilfosfina (TCHP, experimento 5, Tabela 8, página 76), evita a formação de espécies catalíticas bi e tricoordenadas ao Rh, que podem prejudicar a etapa de hidrogenação da HAM. No entanto, ligantes mais básicos como a TCHP podem doar

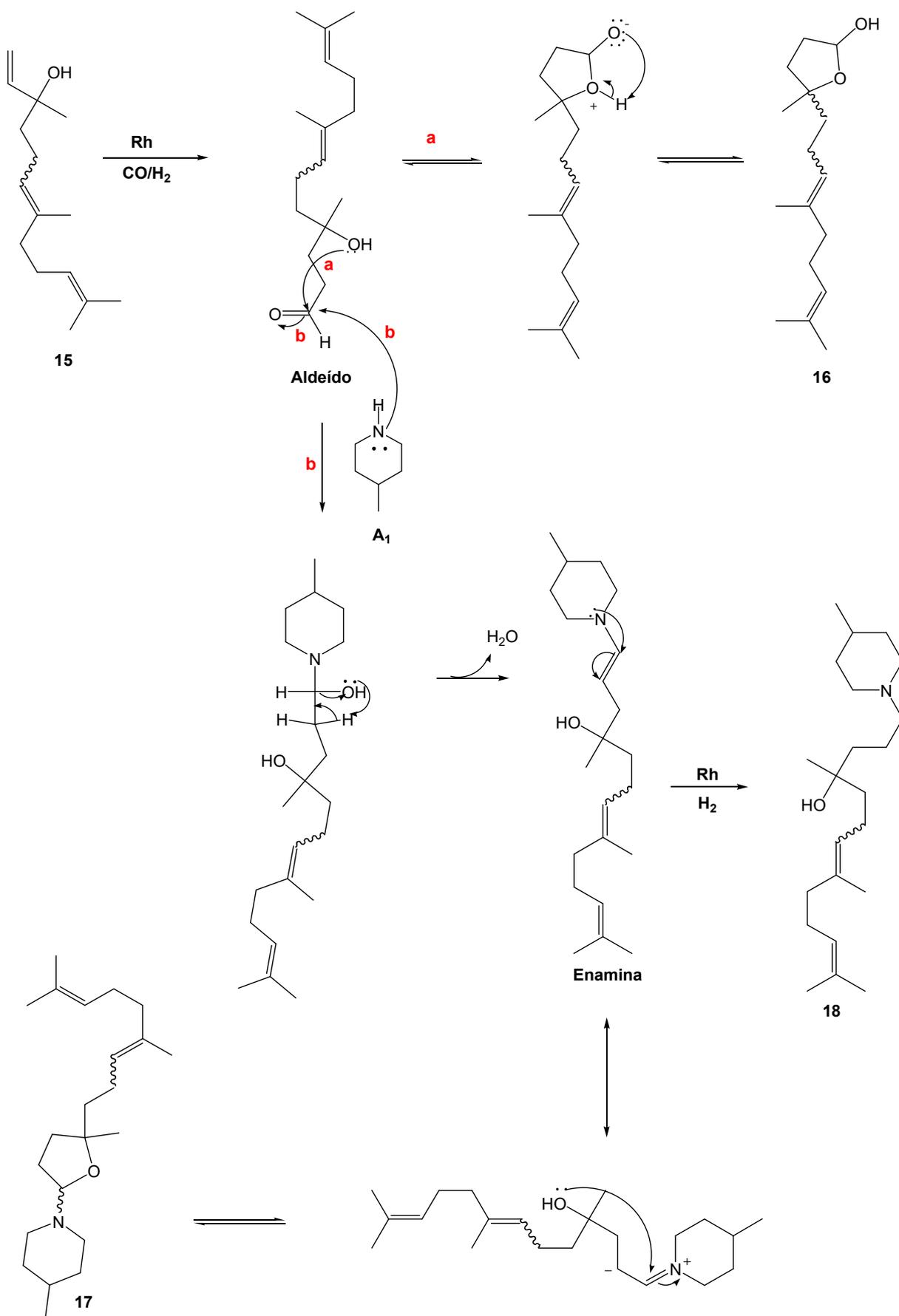
mais densidade eletrônica para o centro metálico, o que torna a reação de hidroformilação um pouco mais lenta, uma vez que, essa doação de densidade eletrônica para o metal dificulta mais a coordenação do substrato no início do ciclo catalítico. Ademais, ligantes mais básicos podem dificultar a etapa da eliminação redutiva no ciclo de hidrogenação da enamina e isso pode prejudicar os rendimentos do aminoálcool **14**. [99] Dessa forma, o ATHF **13** é obtido majoritariamente e a reação é bem mais lenta se comparada ao sistema com o fosfito TBBP [47, 51].

3.3.3 Hidroaminometilação do nerolidol

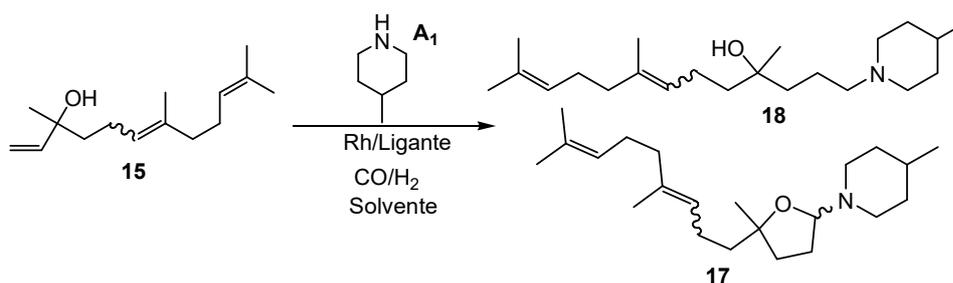
A hidroaminometilação do nerolidol com as aminas secundárias 4-metilpiperidina (**A₁**) e morfolina (**A₂**) está representada no Esquema 9, página 79. Uma proposta de mecanismo da hidroaminometilação desse substrato com a respectiva amina **A₁** pode ser vista no Esquema 10, página 80. Os resultados reacionais estão apresentados nas Tabelas 9 e 10 páginas 81 e 85, respectivamente.



Esquema 9 - Hidroaminometilação do nerolidol com as aminas secundárias 4-metilpiperidina (A_1) e morfolina (A_2).



Esquema 10 - Proposta do mecanismo reacional da hidroaminometilação do nerolidol com a 4-metilpiperidina.

Tabela 9 - Hidroaminometilação do nerolidol com 4-metilpiperidina^a

Exp.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	T (°C)	CO/ H ₂	C (%)	Seletividade (%)			TOF (h ⁻¹)
						Produtos amínicos		Outros	
						17	18		
1	-	2	100	1/3	>99	13	62	25	500
		24			>99	13	47	40	
2	-	2	50	1/11	23	75	7	18	115
		24			>99	26	56	18	
		48			>99	0	80	20	
3	PPh ₃ (5)	2	60	1/1	26	89	0	11	130
		24			>99	86	0	14	
4 ^b	PPh ₃ (20)	2	100	1/1	>99	91	0	8	500
		24			>99	77	0	23	
5	TCHP (1)	2	60	1/11	57	74	3	23	285
		24			>99	0	76	24	
6	TBBP (10)	0,5	60	1/11	69	86	0	14	1380
		2			>99	80	2	18	
7	TBBP (10)	0,5	100	1/3	>99	79	8	13	2000
		2			>99	54	15	31	
8	Ph05 (1)	2	60	1/11	50	80	0	20	250
		24			>99	0	62	38	

^aCondições: nerolidol, (10 mmol); 4-metilpiperidina, (10 mmol); *p*-xileno, (5 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5x10⁻⁶ mol); tris(2,4-di-*tert*-butilfenil) fosfito (TBBP), (1x10⁻⁴ mol), P/Rh=10; trifenilfosfina (PPh₃), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; tricicloexilfosfina (TCHP), (1x10⁻⁵ mol), P/Rh=1; 2-(difenilfosfina)-*N,N*-dimetilbenzilamina (Ph05), (1x10⁻⁵ mol), P/Rh=1; 60 atm; ^btrifenilfosfina (PPh₃), (20x10⁻⁵ mol), P/Rh=20. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Na Tabela 9, página 81, estão apresentados os resultados da hidroaminometilação do nerolidol com a amina secundária 4-metilpiperidina. Nas condições reacionais utilizadas, o hemiacetal **16** não foi observado no CG durante as análises efetuadas. Inicialmente, foi realizada uma reação a 100 °C com alta concentração de H₂ e sem ligante de fósforo (experimento 1, Tabela 9). A essa temperatura, o aminoálcool **18** foi produzido com uma seletividade de 62%, em 2 horas de reação, contudo ocorreram reações secundárias, provavelmente, envolvendo a hidroformilação das outras ligações duplas, bem como a hidrogenação e a isomerização do nerolidol. Houve ainda uma pequena decomposição de **18** e a formação de 40% de outros produtos indesejáveis, em 24 horas de reação.

Sendo assim, para minimizar reações laterais como isomerização e ou hidrogenação do nerolidol (**15**), bem como a hidroformilação das ligações duplas internas na estrutura de **15**, utilizou-se uma temperatura de 50 °C, aumentando ainda mais a pressão de hidrogênio, para facilitar a etapa de hidrogenação da enamina e maximizar a formação do aminoálcool **18** (experimento 2, Tabela 9, página 81). A essa temperatura a cinética da reação de HAM foi mais lenta, a isomerização e a hidrogenação de **15** foi inibida e o aminoálcool **18** sintetizado com um rendimento de 80%, em 48 horas de reação.

Realizou-se também um estudo, usando excesso de ligante trifenilfosfina (PPh₃), um ligante com pequeno ângulo de cone e com forte capacidade sigma (σ) doadora e fraca capacidade π aceptora, em uma relação P/Rh=5 a 60 °C, experimento 3, e também a 100 °C, com uma relação P/Rh=20, experimento 4. O objetivo desses dois experimentos foi suprimir a etapa de hidrogenação da enamina e, assim, favorecer a síntese do aminotetraidrofurano (ATHF) **17** [122,123]. Nesses dois experimentos, constatou-se que a presença de PPh₃ é muito importante para inibir a etapa de hidrogenação da reação de HAM e, dessa forma, a síntese do ATHF **17** foi maximizada.

Portanto, existem duas condições em que o produto **17** pode ser obtido: 1- sob condições mais brandas de temperatura, em um tempo reacional de 24 horas e com rendimento de 86% (experimento 3, Tabela 9, página 81); 2 - a 100 °C, em um tempo menor de reação (2 horas) e com rendimento de 91% (experimento 4, Tabela 9).

No experimento 5 da Tabela 9, página 81, foi utilizado um ligante monodentado de fósforo mais básico do que a trifenilfosfina e com elevado ângulo de cone, numa relação P/Rh=1 e com alta concentração de H₂. A intenção dessa reação foi diminuir a formação de espécies bi ou tricoordenadas com o Rh, inibir a isomerização inicial do substrato e favorecer a hidrogenação da enamina, evitando sua ciclização intramolecular para formar mais efetivamente o aminoálcool **18**. A temperatura de 60 °C foi escolhida para inibir reações indesejáveis e a decomposição dos produtos finais. Como resultado, formou-se o aminoálcool **18** com rendimento de 76 %. Na Figura 26, estão apresentadas graficamente a síntese do ATHF **17**, utilizando o ligante PPh₃ e também a obtenção do aminoálcool **18**, na presença do ligante TCHP, ambas as reações a 60 °C.

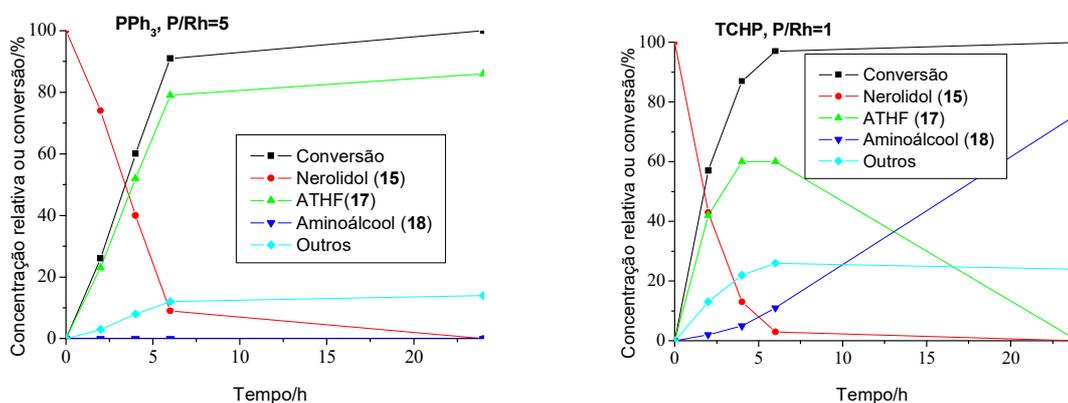


Figura 26 - Síntese de **17** e **18**, utilizando ligantes de fósforo.

Condições: substrato – 10 mmol, amina – 10 mmol, [Rh(OMe)(COD)]₂ – (5 μmol), ligante – (P/Rh=5 ou P/Rh=1), fase gasosa - 60 atm (CO/H₂=1/1 para PPh₃ e CO/H₂=1/11 para TCHP), 60 °C, tolueno - 20 mL.

Na presença do fosfito TBBP, um ligante com forte capacidade π acceptora e muito ativo na etapa de hidroformilação [38, 40], foi possível obter o ATHF **17** em altos rendimentos (experimento 6 e 7, Tabela 9, página 81). Nesse caso, **17** pode ser obtido com rendimento de 79% em apenas 30 minutos de reação, a 100 °C ou com rendimento semelhante, em 2 horas de reação, a 60 °C. É importante salientar que a 100 °C, a reação tem que ser interrompida em 30 minutos para evitar reações secundárias de hidroformilação das ligações duplas internas do nerolidol e ou isomerização, hidrogenação dessas ligações. Cineticamente, foi possível avaliar a HAM do nerolidol com a 4-metilpiperidina, utilizando o ligante TBBP a 100 °C, conforme se verifica na Figura 27, página 84.

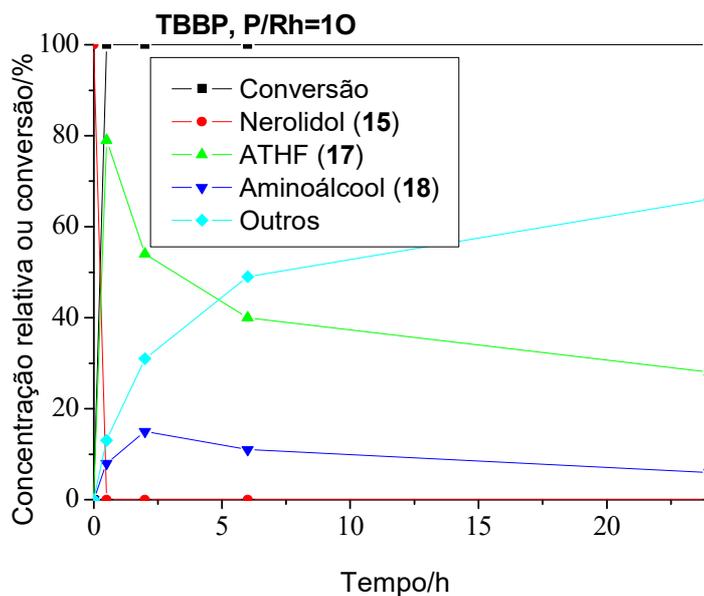


Figura 27 - HAM do nerolidol com 4-metilpiperidina, usando fosfito TBBP como ligante a 100 °C. Condições: substrato – 10 mmol, amina – 10 mmol, $[Rh(OMe)(COD)]_2$ – (5 μ mol), ligante – (P/Rh=10), fase gasosa - 60 atm (CO/H₂=1/3), 100 °C, tolueno - 20 mL.

O fosfito TBBP tem um elevado ângulo de cone [122] e, apesar de empregada uma elevada concentração desse ligante (P/Rh=10), não se observa com o centro metálico espécies bi ou tri-coordenadas. A hidrogenação da enamina deveria ser favorecida e, conseqüentemente, promover a síntese majoritária de **18**, contudo, acredita-se que o fosfito é hidrolisado pela água formada na etapa de condensação da 4-metilpiperidina com o aldeído e isso desestabiliza as espécies catalíticas envolvidas na hidrogenação da enamina, o que acarreta na formação do ATHF **17** [41, 71].

Na Figura 28, página 85, é mostrada uma comparação das reações com tricicloexilfosfina (TCHP) (experimento 5, Tabela 9, página 81) e 2-(difenilfosfina)-N-N dimetilbenzilamina (Ph05) (experimento 8, Tabela 9) na hidroaminometilação do nerolidol com a 4-metilpiperidina (CO/H₂=11, T=60 °C, P/Rh=1). Observou-se que ligantes com ângulo de cone elevado, como é o caso da tricicloexilfosfina, favorecem a etapa de hidrogenação da enamina e facilitam a formação do aminoálcool **18** como produto final, mostrando ser uma melhor alternativa para a síntese de **18**, na presença de ligante de fósforo. Nesse contexto, é importante lembrar que ligantes de fósforo estabilizam melhor as espécies catalíticas envolvidas nas reações de HAM e podem facilitar o reuso do catalisador [51].

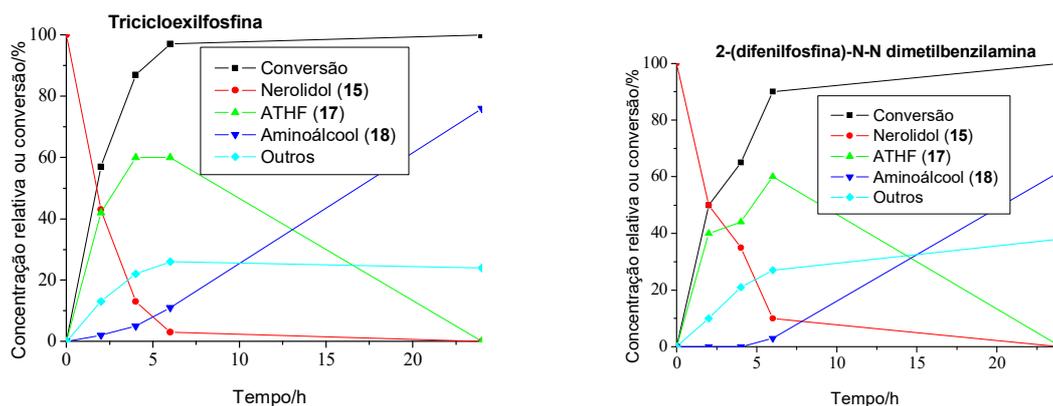
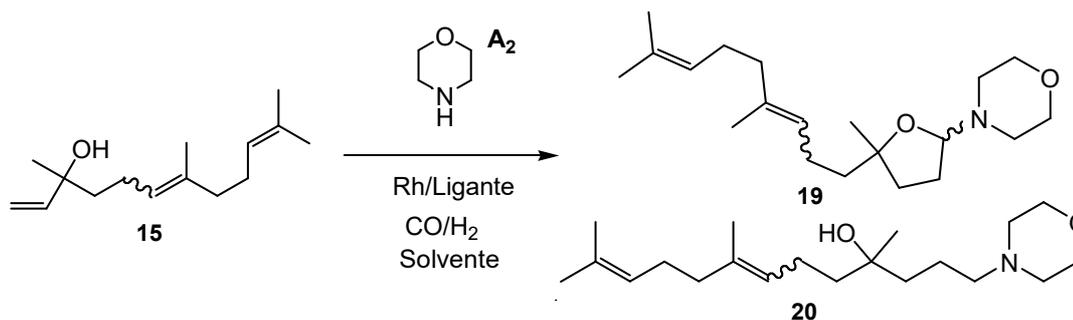


Figura 28 – Formação do aminoálcool **18**, na presença de ligantes monodentados de fósforo [tricicloexilfosfina e 2-(difenilfosfina)-N-N-dimetilbenzilamina].
Condições: substrato – 10 mmol, amina – 10 mmol, $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{COD})_2]$ – (5 μmol), ligante – (P/Rh=1), fase gasosa - 60 atm (CO/H₂=1/11), 60 °C, tolueno - 20 mL.

Tabela 10 - Hidroaminometilação do nerolidol com morfolina^a



Exp.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)		TOF (h ⁻¹)
					Produtos amínicos 19	Outros 20	
1	-	2	1/11	40	89	0	200
		24		88	62	22	
2 ^b	-	2	1/5	29	85	0	73
		24		>99	15	69	
		48		>99	0	85	
3	PPh ₃ (5)	2	1/1	34	91	0	170
		6		98	91	9	
4	TCHP (5)	2	1/11	85	75	0	425
		4		>99	80	1	
		24		>99	52	25	

^aCondições: nerolidol, (10 mmol); morfolina (10 mmol); *p*-Xileno, (5 mmol); tolueno, (20 mL); $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{COD})_2]$, (5x10⁻⁶ mol); trifenilfosfina (PPh₃), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; tricicloexilfosfina (TCHP), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; 60 °C; 60 atm; ^b $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{COD})_2]$, (1x10⁻⁵mol). TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Na Tabela 10, página 85, estão apresentados os resultados da hidroaminometilação do nerolidol com a amina secundária morfolina. Inicialmente, realizou-se um experimento sem a presença de ligante de fósforo, a 60 °C, e com alta pressão de hidrogênio ($\text{CO}/\text{H}_2=1/11$) (experimento 1, Tabela 10), para facilitar a etapa da hidrogenação e, assim, ocorrer a formação seletiva do aminoálcool **20**. No entanto, os resultados não foram comparativos com a reação realizada para a amina 4-metilpiperidina (experimento 2, Tabela 9, página 81), apresentando um baixo rendimento para o aminoálcool **20**, em 24 horas de reação.

Percebe-se que a etapa de hidrogenação na hidroaminometilação com a morfolina é mais lenta do que a da 4-metilpiperidina. Além disso, tanto a conversão do substrato (hidroformilação) quanto a formação da amina na reação com a morfolina são consideravelmente mais lentas. Essa diferença na cinética da reação pode ser explicada pelo fato da morfolina ser menos nucleofílica do que a 4-metilpiperidina e, dessa forma, a etapa de condensação da morfolina com o aldeído fica mais lenta, formando menos enamina, intermediário que poderá formar, por ciclização interna, o ATHF **19** ou, pela hidrogenação da enamina, o aminoálcool **20**.

Com o objetivo de acelerar as etapas de hidroformilação e hidrogenação da enamina, foi realizado um experimento com o dobro do catalisador (experimento 2, Tabela 10, página 85) e uma relação $\text{CO}/\text{H}_2=1/5$. A concentração de H_2 foi um pouco menor do que a do experimento 1 para prevenir a hidrogenação inicial do nerolidol. Nesse teste, a conversão, em 24 horas de reação, melhorou consideravelmente, mas a etapa de hidrogenação só foi mais efetiva em 48 horas de reação.

Em seguida, com o objetivo de obter seletivamente o ATHF **19**, realizou-se um experimento com altas concentrações de trifetilfosfina para inibir a hidrogenação da enamina (experimento 3, Tabela 10, página 85). Nesse experimento, **19** foi obtido com aproximadamente 90% de rendimento, em 6 horas de reação.

Finalmente, foi realizado um experimento com a TCHP e alta concentração de H_2 , entretanto, o aminoálcool **20** foi obtido com baixos rendimentos (experimento 4, Tabela 10). O gráfico da Figura 29, página 87, ilustra a cinética das melhores condições obtidas para a síntese do aminoálcool **20** (experimento 2, Tabela 10) e do aminotetraidrofurano **19** (experimento 3, Tabela 10).

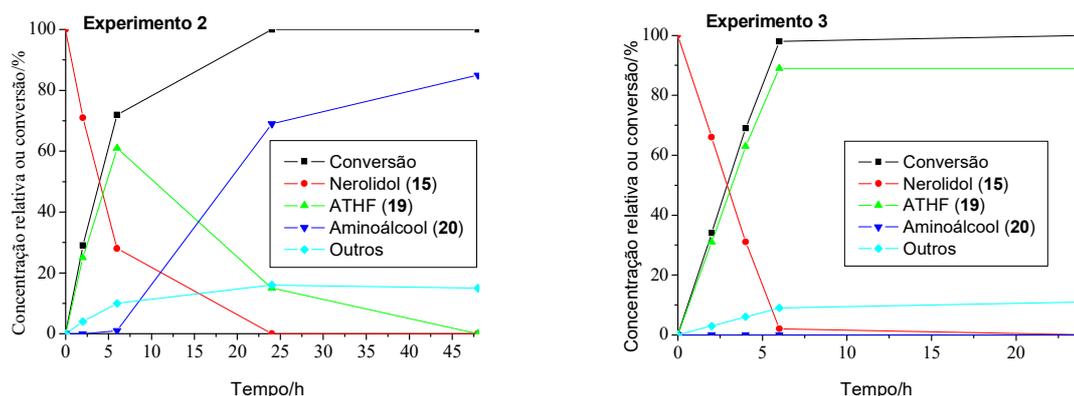
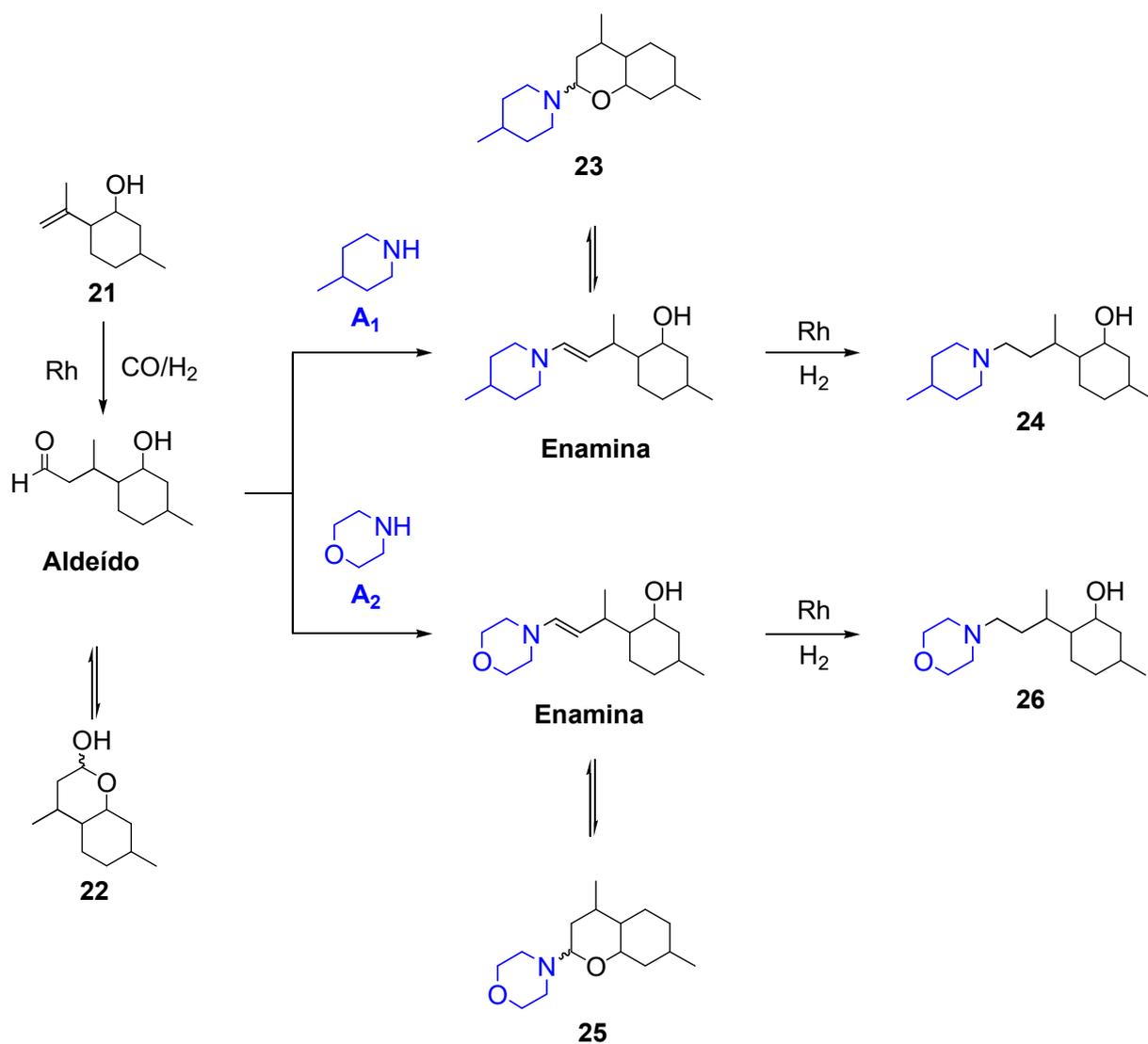


Figura 29 - Curvas cinéticas para a síntese do aminoálcool **20** e do ATHF **19**.

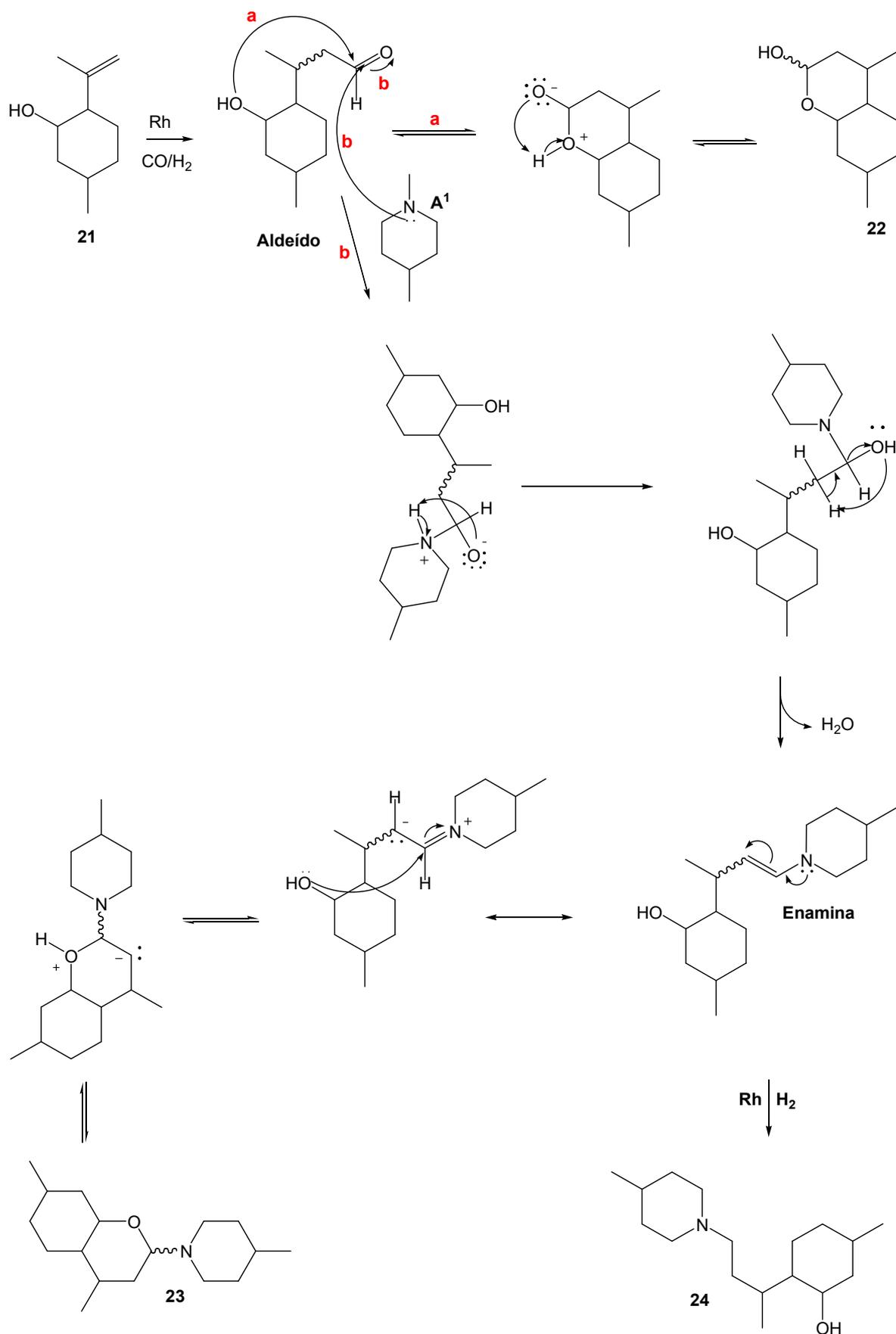
Condições: substrato – 10 mmol, amina – 10 mmol, $[Rh(OMe)(COD)]_2$ – (5 ou 10 μ mol), ligante – (P/Rh=5), fase gasosa - 60 atm ($CO/H_2=1/1$ para PPh_3 e $CO/H_2=1/5$ sem ligante), 60 °C, tolueno - 20 mL.

3.3.4 Hidroaminometilação do isopulegol

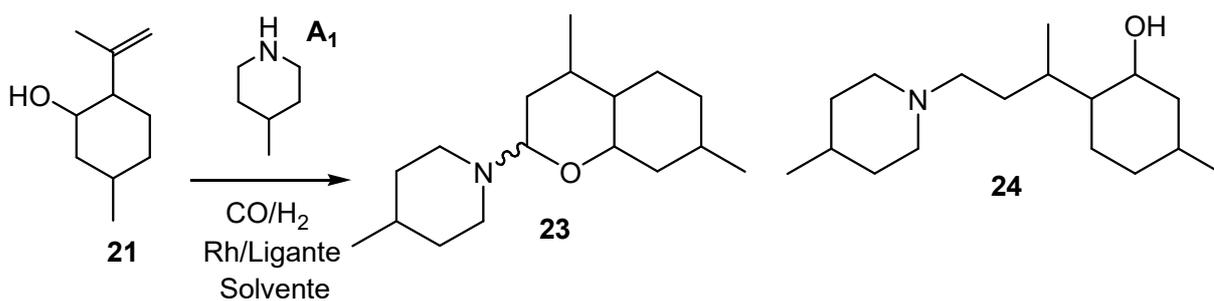
A hidroaminometilação do isopulegol com as aminas secundárias 4-metilpiperidina (**A**₁) e morfolina (**A**₂) está representada no Esquema 11, página 88. Uma proposta de mecanismo para a hidroaminometilação desse substrato com a amina **A**₁ pode ser visualizada no Esquema 12, página 89. Os resultados das reações da hidroaminometilação do isopulegol com as referidas aminas secundárias estão apresentados nas Tabelas 11 e 12 (páginas 90 e 95, respectivamente).



Esquema 11 - Hidroaminometilação do isopulegol com as amins secundárias 4-metilpiperidina (**A₁**) e morfolina (**A₂**).



Esquema 12 - Proposta do mecanismo da hidroaminometilação do isopulegol com a 4-metilpiperidina.

Tabela 11 - Hidroaminometilação do isopulegol com 4-metilpiperidina^a

Exp.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)		TOF (h ⁻¹)	
					Produtos amínicos			
					23	24		
1	-	2	1/3	34	51	40	170	
		24		98	4			
2	-	2	1/11	35	67	16	175	
		24		98	4	94		2
3	PPh ₃ (5)	2	1/1	22	95	0	110	
		24		69	97	0		
		48		84	90	0		10
4 ^b	PPh ₃ (20)	2	1/1	8	100	0	40	
		48		81	100	0		0
5	TBBP (10)	2	1/3	31	90	0	155	
		6		58	95	0		5
		24		>99	94	2		4
6	TCHP (5)	2	1/1	34	89	0	170	
		6		80	71	26		3
		24		>99	16	83		1
7	TCHP (5)	2	1/11	29	72	18	145	
		24		>99	10	90		0
8	TBP (5)	2	1/1	5	100	0	25	
		24		76	99	1		0
		48		95	98	2		0

^aCondições: isopulegol, (10 mmol); 4-metilpiperidina, (10 mmol); *p*-xileno, (5 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5x10⁻⁶ mol); trifenilfosfina (PPh₃), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; tris(2,4-di-terc-butilfenil) fosfito (TBBP), (1x10⁻⁴ mol), P/Rh=10; Tributilfosfina, (TBP), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; tricicloexilfosfina (TCHP), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; T=100 °C; 60 atm; ^bTrifenilfosfina (PPh₃), 20x10⁻⁵, P/Rh=20. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Na Tabela 11, página 90, encontram-se os resultados da hidroaminometilação do isopulegol com a 4-metilpiperidina. Inicialmente, utilizou-se as mesmas condições reacionais da hidroaminometilação do isoprenol, discutidas anteriormente, ou seja, para obtenção do aminoálcool **24** foram realizadas reações sem ligante de fósforo, com excesso de hidrogênio na fase gasosa e temperatura de 100 °C (experimento 1, Tabela 11). Nesse experimento, com uma relação CO/H₂=1/3 e em 24 horas de reação, obteve-se **24** com um rendimento aproximado de 90%. Na tentativa de acelerar a hidrogenação da enamina, a pressão parcial do H₂ foi aumentada (CO/H₂=1/11, experimento 2, Tabela 11), mantendo a pressão total constante. Entretanto, os resultados não se alteraram significativamente, indicando que a etapa de hidrogenação da enamina não foi acelerada pelo excesso de hidrogênio.

Os experimentos 3 e 4 da Tabela 11 foram realizados na presença de excesso do ligante trifenilfosfina (PPh₃), um ligante com pequeno ângulo de cone e que forma mais facilmente espécies bi e tricoordenadas ao Rh [(RhH(CO)₂(PPh₃)₂], [RhHCO(PPh₃)₃]. Além disso, essa fosfina é um ligante com boas características σ doadoras e fraca π acceptora [36, 38]. A associação de referidas propriedades torna o centro metálico com maior densidade eletrônica, além de aumentar o impedimento estérico, o que dificulta a coordenação inicial do isopulegol na esfera de coordenação do metal. Dessa forma, a cinética da reação fica mais lenta, quando comparada com o sistema sem ligante de fósforo.

Ademais, as espécies catalíticas formadas também reduzem a hidrogenação da enamina, na medida em que dificultam a coordenação do H₂ ao Rh, bem como a retrodoação eletrônica do Rh para os orbitais antiligantes da ligação H-H. Sendo assim, a síntese do aminoálcool **24** é diretamente afetada, entretanto, a ciclização intramolecular da enamina é favorecida, estimulando a formação do ATHP **23**. Verificou-se que, com uma maior quantidade de PPh₃ (P/Rh=20, experimento 4), a seletividade de **23** foi melhorada. Assim, **23** foi obtido com 81% de rendimento, em 48 horas de reação (experimento 4, Tabela 11).

Em seguida, foi utilizado o fosfito TBBP (experimento 5, Tabela 11, página 90), um ligante de fósforo com boas características π acceptoras, muito ativo na etapa de hidroformilação [74, 85]. Esperava-se apenas uma espécie de P coordenada com o centro metálico, uma vez que o TBBP possui elevado ângulo de cone [122] e gera alto impedimento estérico na esfera de coordenação do ródio, o que impede a coordenação de mais uma espécie TBBP. Então, almejava-se uma maior atividade

do ródio na etapa de hidrogenação. Contudo, as espécies catalíticas com o TBBP podem ser desestabilizadas pela hidrólise que o fosfito sofre com a água formada durante a etapa de condensação da 4-metilpiperina com o aldeído, afetando diretamente a eficiência da etapa de hidrogenação da HAM. Nesse experimento, o aminoálcool **24** foi obtido com baixas quantidades. Preferencialmente, formou-se o ATHP **23** com rendimento de 94%, em 24 horas de reação. Como ilustração da ação dos ligantes, fosfina e fosfito em comparação com o experimento sem ligante de fósforo, foram construídos gráficos da cinética da reação e estão apresentados na Figura 30.

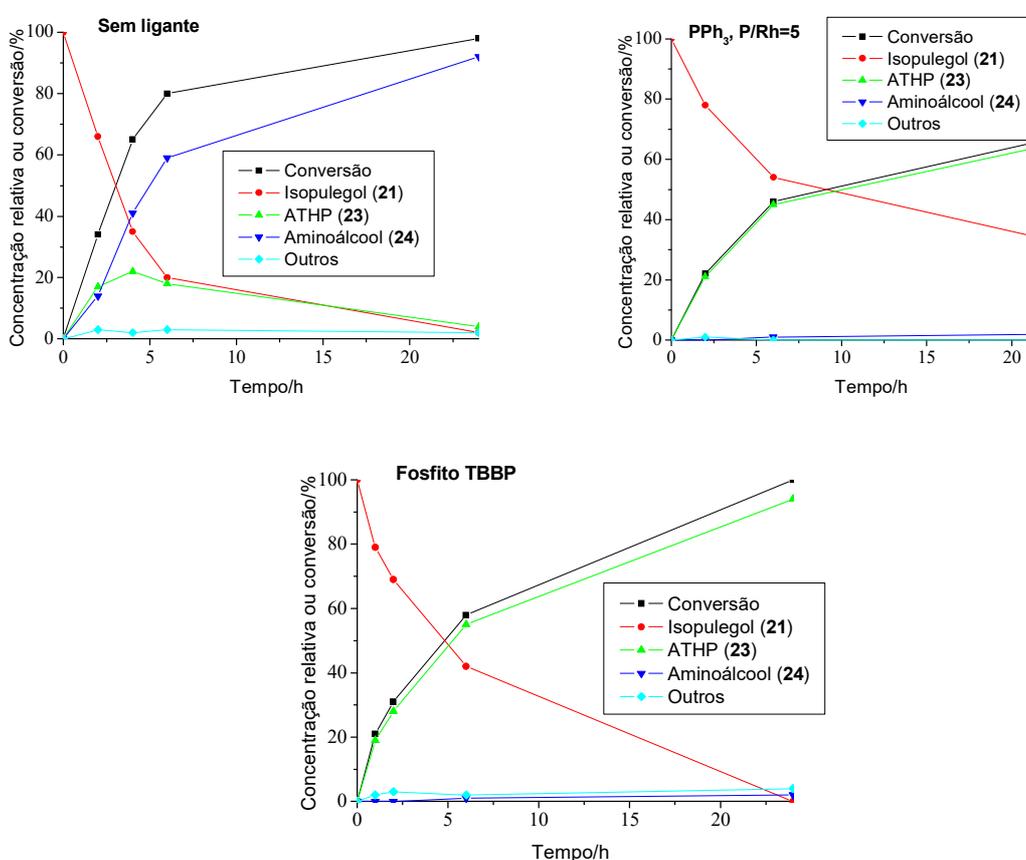


Figura 30 - HAM do isopulegol com 4-metilpiperidina, usando sistemas reacionais sem ligante de fósforo e com ligantes PPh₃ e TBBP.

Condições: substrato – 10 mmol, amina – 10 mmol, [Rh(OMe)(COD)]₂ – (5 μmol), ligante – (PPh₃, P/Rh=5; TBBP, P/Rh=10), fase gasosa - 60 atm (CO/H₂=1/3 ou 1/1 para PPh₃), 100 °C, tolueno - 20 mL.

Percebe-se que o sistema catalítico com o fosfito TBBP é mais eficiente para obtenção do ATHP **23**. Mesmo utilizando uma alta concentração de hidrogênio (CO/H₂=1/3), a etapa de hidrogenação não foi efetiva o suficiente para formar o aminoálcool **24** e obteve-se seletivamente o ATHP **23**. Fosfitos são mais ativos na

etapa de hidroformilação [85], pois são bons aceptores π , retiram densidade eletrônica do metal, por meio da retrodoação, e auxiliam o deslocamento do CO da esfera de coordenação do Rh, o que facilita a coordenação da olefina ao Rh, no ciclo catalítico, acelerando a etapa de hidroformilação. Logo, fosfitos podem facilitar a condensação da amina com o aldeído, formando uma enamina que cicliza-se prontamente para formar o ATHP **23**. Esperava-se que o fosfito TBBP pudesse facilitar a hidrogenação, uma vez que possui elevado ângulo de cone e espécies bi ou tricoordenadas ao Rh não são formadas. Todavia, a hipótese proposta foi a de que o fosfito TBBP reagiria com a molécula de água, que é formada na condensação da amina com o aldeído, provocando a desativação das espécies catalíticas envolvidas nessa etapa do ciclo catalítico.

Como relatado anteriormente, um ligante com ângulo de cone elevado pode melhorar a etapa de hidrogenação no processo da hidroaminometilação, uma vez que favorece a coordenação da enamina e também de H₂ [51]. No entanto, o uso de uma fosfina mais básica potencializa a doação de densidade eletrônica para o metal e, dificulta a coordenação inicial do substrato, prejudicando a etapa de hidroformilação. Além disso, fosfinas mais básicas podem até ajudar na etapa de adição oxidativa de H₂, entretanto, minimizam a velocidade da etapa de eliminação redutiva da amina, no ciclo da hidrogenação da enamina, e isso prejudica a síntese de **24** [99]. Nesse sentido, foram realizados os experimentos 6 e 7 com a monofosfina tricicloexilfosfina (TCHP). A primeira reação foi feita com uma relação CO/H₂=1/1, gerando um rendimento do aminoálcool **24** de 83% (experimento 6, Tabela 11, página 90). Aumentando a relação CO/H₂ para 1/11 (experimento 7, Tabela 11) melhorou-se o rendimento de **24** para 90%, em 24 horas de reação. Confirma-se aqui que os efeitos estéricos da TCHP superam os efeitos eletrônicos, favorecendo a síntese do aminoálcool **24**.

Também foi realizada a hidroaminometilação do isopulegol com a 4-metilpiperidina, na presença de tributilfosfina (TBP), um ligante mais básico e com pequeno ângulo de cone [122, 123], quando comparado com a trifenilfosfina. Utilizou-se uma relação P/Rh=5 e CO/H₂=1/1 (experimento 8, Tabela 11, página 90), obtendo-se, em 48 horas de reação, 93% de rendimento para o ATHP **23**.

O ligante TBP possui um pequeno ângulo de cone [37, 122] e pode coordenar-se mais facilmente ao Rh, formando espécie bi ou trissubstituídas {[RhH(CO)₂(TBP)₂] ou [RhHCO(TBP)₃]}, inibindo fortemente a coordenação inicial do

substrato na esfera de coordenação do Rh, assim como ocorre com a PPh_3 , dificultando tanto a etapa de hidroformilação como a etapa de hidrogenação da enamina. Isso explica uma cinética mais lenta para a reação de HAM com esse ligante, quando comparado com o sistema sem ligante ou na presença de TCHP, bem como a presença majoritária do ATHP **23** no fim da reação. É possível verificar essa cinética mais lenta dos ligantes com pequeno ângulo de cone TBP e PPh_3 , nos gráficos da Figura 31, em que se compara a reação de HAM do isopulegol com 4-metilpiperidina na presença das fosfinas PPh_3 , TBP e TCHP.

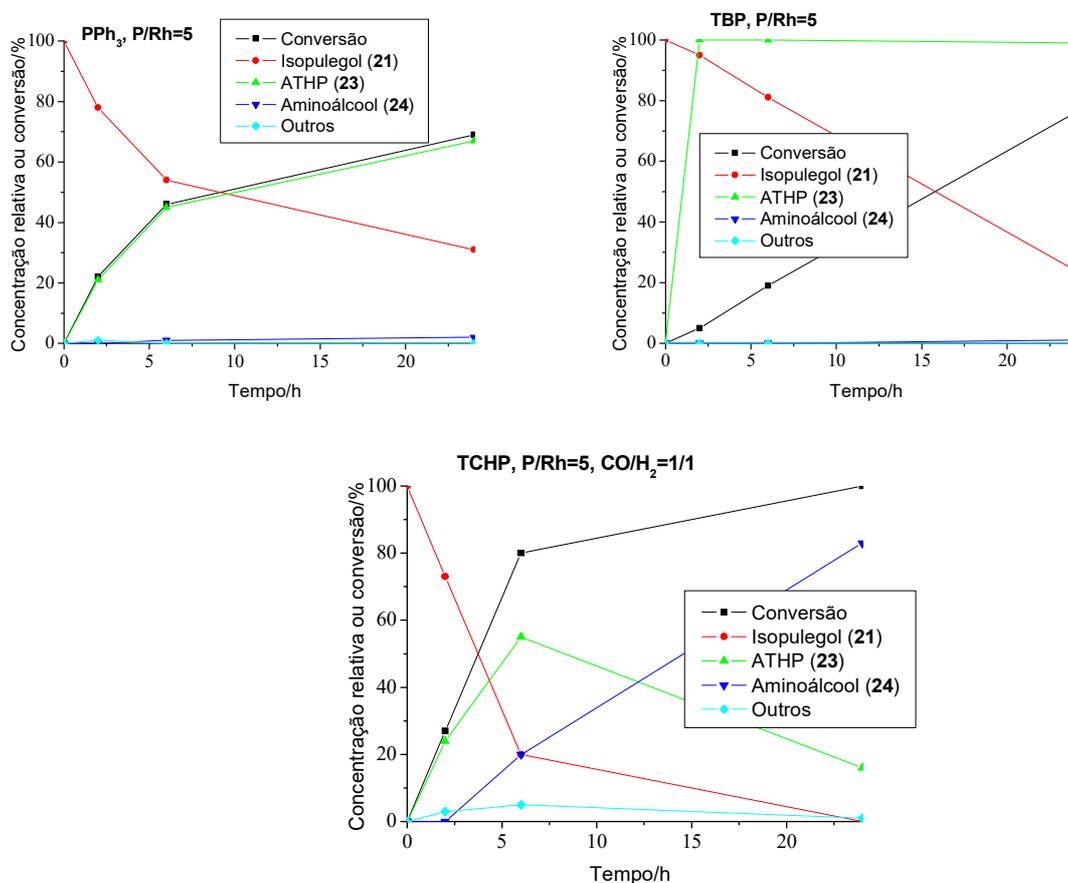
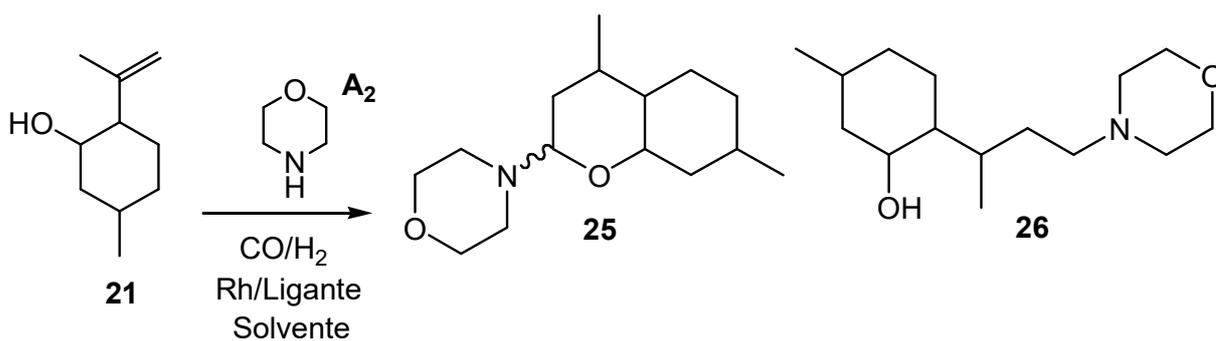


Figura 31 - HAM do isopulegol com 4-metilpiperidina na presença das fosfinas PPh_3 , TBP e TCHP. Condições: substrato – 10 mmol, amina – 10 mmol, $[Rh(OMe)(COD)]_2$ – (5 μ mol), ligante – (P/Rh=5), fase gasosa - 60 atm ($CO/H_2=1/1$), 100 °C, tolueno - 20 mL.

Tabela 12 - Hidroaminometilação do isopulegol com morfolina^a

Exp.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)			TOF (h ⁻¹)
					Produtos amínicos		Outros	
					25	26		
1	TBBP (10)	2	1/1	53	87	4	9	265
		6		>99	85	11		
2	PPh ₃ (5)	2	1/1	23	95	0	5	115
		24		76	98	2		
3	TCHP (5)	2	1/3	86	42	47	11	430
		24		>99	0	99		
4	-	2	1/3	48	25	64	11	240
		24		>99	0	99		

^aCondições: isopulegol, (10 mmol); morfolina, (10 mmol); *p*-xileno, (5 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5x10⁻⁶ mol); trifenilfosfina (PPh₃), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; tris(2,4-di-terc-butilfenil) fosfito (TBBP), (1x10⁻⁴ mol), P/Rh=10; Tricicloexilfosfina (TCHP), (5x10⁻⁵ mol), P/Rh=5; T=100 °C; 60 atm. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Na Tabela 12, estão apresentados os resultados da hidroaminometilação do isopulegol com a morfolina. Foram empregadas as melhores condições reacionais obtidas com a amina 4-metilpiperidina para realizar as reações com a morfolina. Preliminarmente, foram planejadas reações para obter o aminotetraidropirano (ATHP) **25**. Então, realizou-se uma reação na presença do fosfito TBBP com uma relação P/Rh=10 e pressão de CO/H₂=1/1 (experimento 1, Tabela 12), em que **25** foi obtido com bom rendimento em 6 horas de duração. No entanto, na presença da trifenilfosfina, em uma relação P/Rh=5 (experimento 2, Tabela 12), formou-se majoritariamente o ATHP **25** com uma boa conversão (76%) e excelente seletividade

(98%) em 24 horas de reação. Esse resultado corresponde ao rendimento de aproximadamente 75% do ATHP **25**. Notou-se, claramente, que a cinética da reação com a fosfina é mais lenta do que com o fosfito, um comportamento semelhante ao observado com a 4-metilpiperidina, certamente porque espécies bi ou tricoordenadas com o Rh estão presentes com a trifenilfosfina, inibindo os processos de hidroformilação e hidrogenação, além dos fatores eletrônicos do fosfito, que favorecem muito a etapa de hidroformilação [51, 59, 85].

Além disso, na presença da tricicloexilfosfina, uma fosfina mais básica, com ângulo de cone maior e melhor σ doadora do que a trifenilfosfina (experimento 3, Tabela 12, página 95), verificou-se, como mostrado na Figura 32, que esse ligante consegue promover melhor a etapa de hidrogenação da enamina, certamente por possuir alto impedimento estérico na coordenação do metal, não permitindo que novas moléculas de TCHP se coordenem e, assim, não prejudicando a etapa da hidrogenação da enamina. Assim, o catalisador consegue realizar mais facilmente a hidrogenação da enamina, logo o aminoálcool **26** é obtido majoritariamente.

Esse resultado é semelhante ao encontrado sem a presença de ligante de fósforo em 24 horas de reação (experimento 4, Tabela 12, página 95). Tal fato é importante, uma vez que o ligante de fósforo pode estabilizar melhor as espécies catalíticas envolvidas nos ciclos catalíticos e, por fim, facilitar uma eventual reciclagem do catalisador ao final da reação. A cinética dessas últimas reações pode ser visualizada na Figura 32.

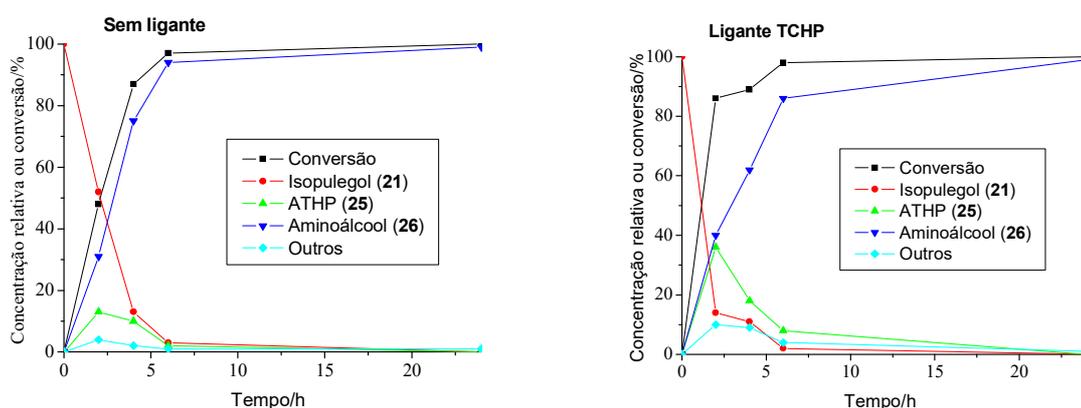


Figura 32 - Hidroaminometilação do isopulegol com a morfolina sem ligante de fósforo e na presença de tricicloexilfosfina (TCHP).

Condições: substrato – 10 mmol, amina – 10 mmol, $[Rh(OMe)(COD)]_2$ – (5 μ mol), ligante – (P/Rh=5), fase gasosa - 60 atm (CO/H₂=1/3), 100 °C, tolueno - 20 mL.

3.4 HIDROAMINOMETILAÇÃO DE ISOPRENOL COM 4-METILPIPERIDINA EM SOLVENTES ALTERNATIVOS AO TOLUENO

Os solventes encontram diversas aplicações nas indústrias químicas, farmacêuticas, de petroquímica e gás e são muito importantes em processos de síntese e de purificação dos compostos de forma geral. Geralmente representam a maior parte de todo o material envolvido em uma transformação química, logo, a substituição de um solvente ambientalmente incorreto por alternativas mais sustentáveis é uma forma efetiva de reduzir não apenas o impacto ambiental gerado pelo processo, mas também de conferir maior segurança às pessoas expostas.

Os solventes podem ser classificados de acordo com sua polaridade, volatilidade, nucleofilia, acidez, capacidade coordenante entre outros parâmetros, que podem mudar o resultado e a performance de uma reação química. Por isso, eles são muito importantes nos processos catalíticos, ou seja, os solventes podem interagir diretamente com o catalisador, com os substratos e com os produtos, sendo que todas essas interações podem aumentar ou diminuir a velocidade de reação e/ou a sua seletividade. De uma forma geral, um solvente que estabiliza o estado de transição mais eficiente do que o estado inicial do processo (ou seja, o conjunto dos reagentes) deve acelerar a reação. Esta é a base das regras de Hughes-Ingold sobre os efeitos dos solventes [124, 125].

Dessa forma, um solvente que estabiliza um dos dois estados de transição concorrentes que controla a seletividade deve aumentar a seletividade do produto obtido por meio do estado de transição estabilizado mais eficientemente [124-126]. Além disso, a preocupação com a agressão ambiental que alguns solventes promovem, torna necessária a busca por alternativas mais seguras e sustentáveis [127].

Logo, os solventes, além de influenciar os rendimentos dos produtos de uma reação química, têm um grande impacto na eficiência energética, nas contribuições para o efeito de estufa, na segurança, na geração de resíduos e nas questões de saúde dos processos industriais [128]. O tolueno é classificado como um solvente com risco intermediário em guias de solventes recentes [128] (GSK, Pfizer, Sanofi e AstraZeneca) e é largamente empregado na indústria. Como alternativa, decidiu-se testar outros solventes, na sua maioria com ranqueamento melhor do que o tolueno,

que poderiam ser usados no processo de HAM, com o objetivo de melhorar os rendimentos da reação e sua sustentabilidade. Para isso, realizamos a reação de HAM do isoprenol com a amina 4-metilpiperidina em quatro solventes alternativos ao tolueno. Entre esses solventes, foram utilizados o anisol e o etanol como alternativas mais “verdes”, ou seja, o emprego desses solventes é uma opção para se buscar desenvolver um processo mais seguro, mais amigável ambientalmente e com uma melhor classificação de sustentabilidade. É importante ressaltar que a química sustentável também leva em consideração a competitividade econômica e as implicações sociais dessas práticas, adicionalmente, os recursos utilizados devem ser renováveis à mesma taxa de sua utilização [127]. Além dos referidos solventes, foram escolhidos o *p*-cimeno, também considerado com risco intermediário pelos guias de solvente e o THF, um solvente mais tóxico que o tolueno e de risco mais elevado, mas que é muito utilizado em síntese orgânica, bem como na catálise organometálica.

De todos os solventes relatados até o momento, o etanol é certamente o mais vantajoso, pois é produzido no Brasil em larga escala por tecnologias eficientes de fermentação de cana-de-açúcar e biomassa, fazendo desse país um dos maiores produtores mundiais [129]. Entretanto, nas reações de hidroformilação, pode ocorrer a reação de acetalização entre o etanol e o aldeído formado, diminuindo a seletividade e o rendimento para os aldeídos de interesse, bem como a inibição da formação da enamina nos processos de HAM [130, 131]. Todavia, se a amina de partida for bem mais nucleofílica do que o etanol, essas reações de acetalização normalmente não ocorrem em temperaturas abaixo de 100 °C [51].

O *p*-cimeno, além de ser usado como solvente de tintas e vernizes, também é importante na obtenção de diversos produtos da química fina como herbicidas, fragrâncias e do *o*-cresol. O seu uso como solvente em diversas reações também vem sendo alvo de investigações, principalmente pelo fato de ele ser um solvente biorrenovável, quando sintetizado a partir da desidrogenação catalítica do limoneno [132].

O anisol ou metoxibenzeno é um líquido incolor com um odor agradável reminiscente de semente de anis e, de fato, muitos de seus derivados são encontrados em fragrâncias naturais e artificiais. O anisol apresenta um sabor adocicado. O composto é produzido principalmente artificialmente e é um precursor

de outros compostos sintéticos. Mais recentemente, o anisol vem sendo estudado como um solvente alternativo utilizado em reações de hidroformilação [133].

O THF é solúvel em água e produz peróxido quando guardado, o que pode causar explosões se for destilado a seco, de forma que deve ser guardado com um agente redutor (sulfato ferroso, por exemplo).

Buscando uma alternativa ao tolueno, um solvente largamente utilizado na indústria, foram realizados alguns experimentos com os solventes tetraidrofurano (THF), *p*-cimeno, anisol e etanol. Foi avaliada a eficiência desses solventes na reação de hidroaminometilação (HAM) do isoprenol (**1**) com a amina 4-metilpiperidina (**A**₁), tanto para a obtenção do aminotetrahidropirano (ATHP) **3** quanto para o aminoálcool **4**. Nestas reações foi utilizado um lote novo do complexo de ródio [Rh(OMe)(COD)]₂, que foi previamente sintetizado, utilizando a metodologia descrita na parte experimental (página 32 e 33) [45, 46]. Os resultados da síntese do aminoálcool **4**, nos diversos solventes estudados podem ser vistos nos gráficos da Figura 34 (a), página 100. Já o acompanhamento cinético das reações realizadas para a síntese do aminoálcool **4** (rota **a** da Figura 33) pode ser visualizado nos gráficos da Figura 34 (b), página 101, seguindo o esquema reacional, sem uso de ligante de fósforo. Para a síntese majoritária do ATHP **3**, é necessário o uso de ligantes de fósforo. Nesse caso, foi usada a trifenilfosfina, em uma concentração 50 μmol (P/Rh=5) (rota **b** da Figura 33) e os resultados são apresentados no gráfico da Figura 35 (a), página 102. O acompanhamento cinético dessas reações está apresentado nos gráficos da Figura 35 (b), página 103.

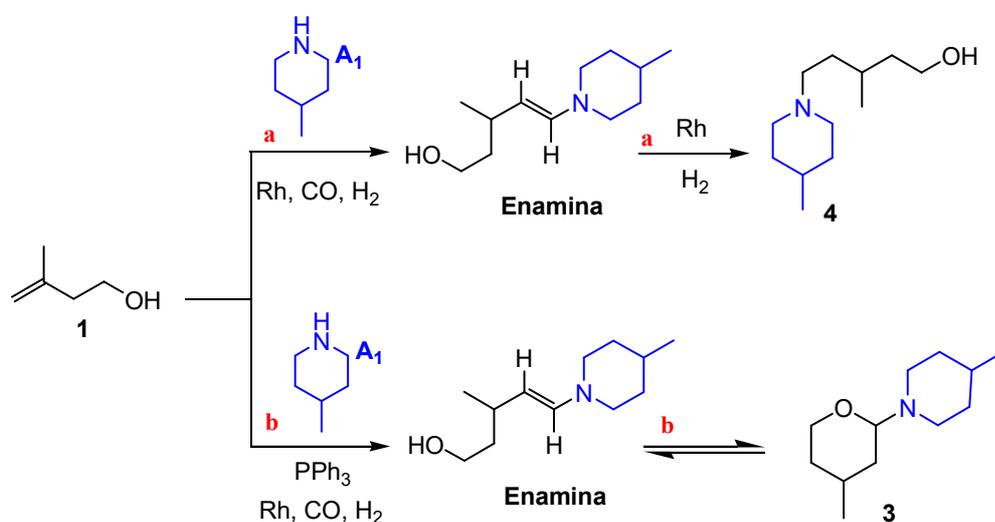


Figura 33 - Rotas sintéticas para obtenção do aminoálcool **4** e do ATHP **3**.

Pela análise dos gráficos das Figuras 34 (b), página 101, conclui-se que a síntese do aminoálcool **4** pode ser feita de forma mais rápida, em 6 horas de reação, e com rendimento de aproximadamente 70%, usando os solventes tolueno e *p*-cimeno. O uso do solvente anisol, um solvente “verde” e sustentável, também é uma alternativa interessante, uma vez que conduz ao aminoálcool **4** com rendimento aproximado de 60% em 6 horas de reação. Entretanto, o etanol e o THF não apresentaram bons resultados nesse tempo de reação. Na Figura 34 (a), pode-se avaliar, mais facilmente, os resultados da conversão do substrato, bem como a seletividade do aminoálcool **4** ao final da reação (24 horas). Pela análise desse gráfico, observou-se que a reação em anisol atingiu rendimentos de **4** próximos a reação em tolueno, sendo assim, o anisol é uma excelente alternativa ao tolueno. O THF e o *p*-cimeno também apresentam conversões e seletividade para **4** próximos ao tolueno. Já o etanol não é uma alternativa interessante, pois o rendimento de **4** nesse solvente é menos expressivo, se comparado àquele conseguido com o tolueno.

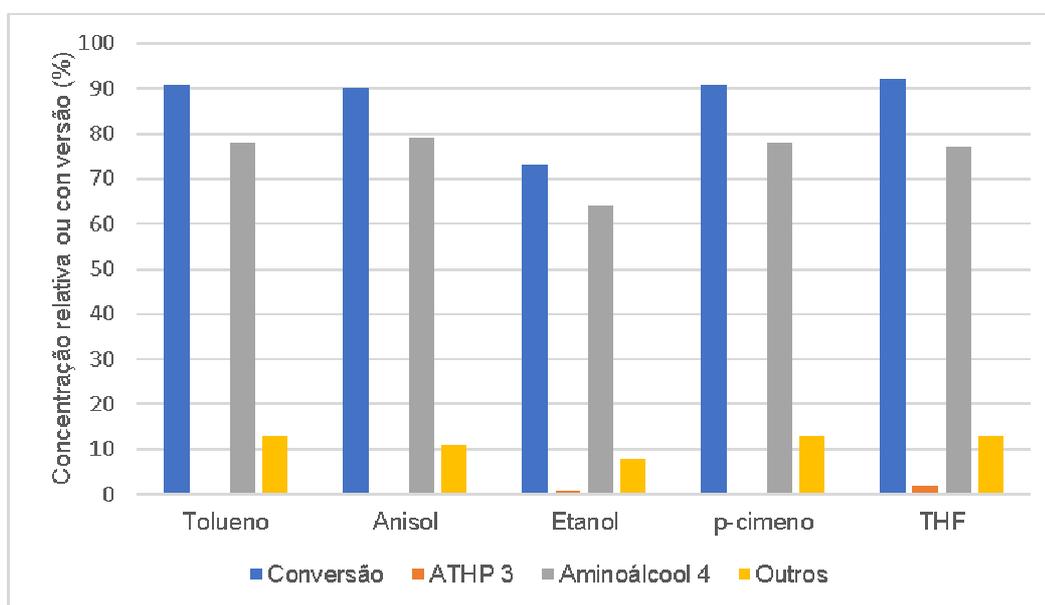


Figura 34 (a) - Estudo comparativo da síntese do aminoálcool **4** em diferentes solventes.

Condições: isoprenol (**1**), (10 mmol); 4-metilpiperidina (**A**₁), (10 mmol); *p*-xileno, (5 mmol); solvente, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5x10⁻⁶ mol); CO/H₂=1/3, 60 atm; T=100 °C; 24h.

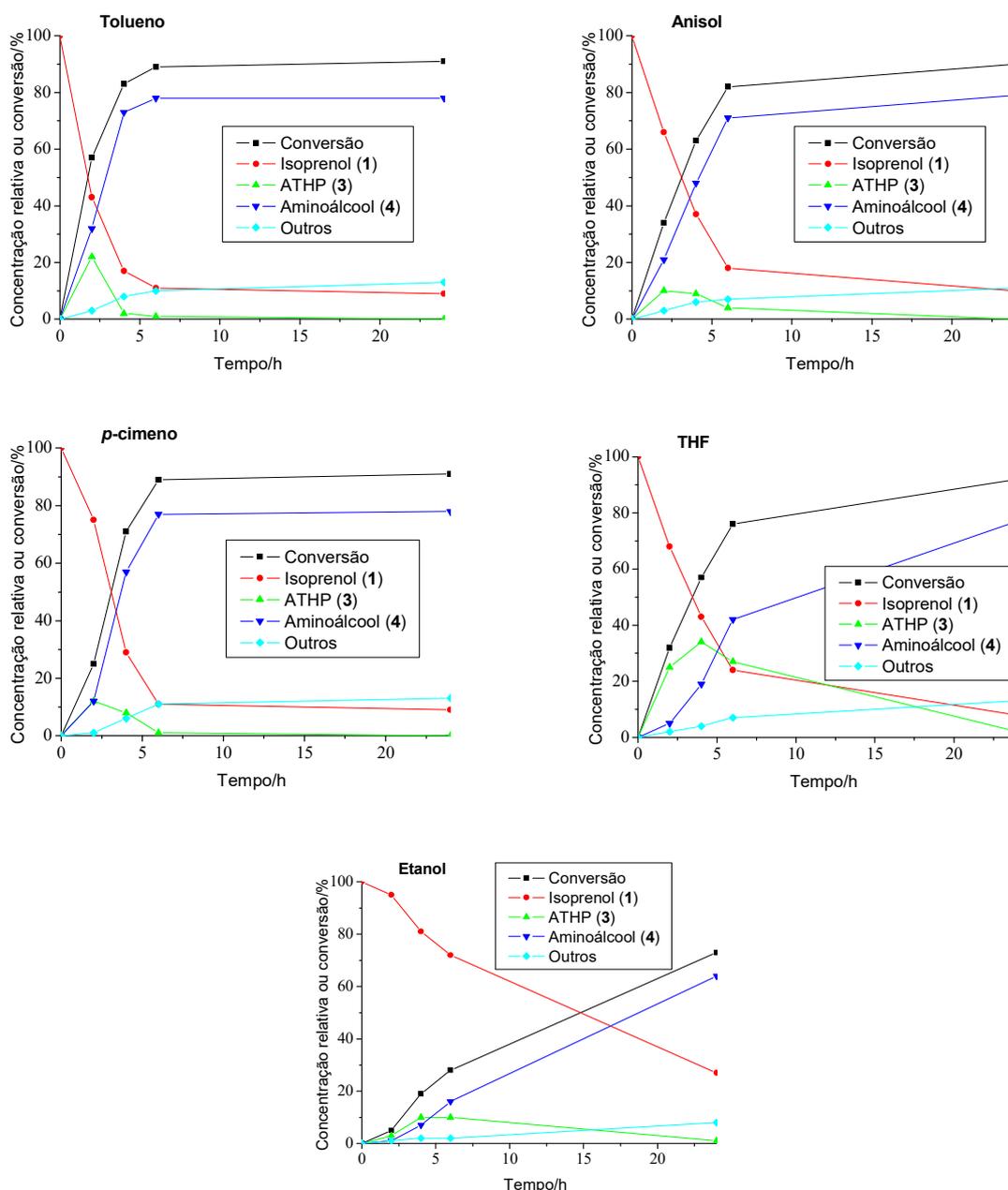


Figura 34 (b) - Estudo cinético da síntese do aminoálcool **4** em diferentes solventes. Condições: isoprenol (**1**), (10 mmol); 4-metilpiperidina (**A₁**), (10 mmol); *p*-xileno, (5 mmol); solvente, (20 mL); $[Rh(OMe)(COD)]_2$, (5×10^{-6} mol); $CO/H_2=1/3$, 60 atm; $T=100$ °C.

De acordo com os gráficos da Figura 35 (a), página 102, e Figura 35 (b), página 103, os melhores solventes para a síntese do ATHP **3** são o *p*-cimeno e o THF. O anisol apresenta resultados ligeiramente melhores que o tolueno, porém um pouco piores que o *p*-cimeno e o THF. O etanol mostra-se como a alternativa menos interessante para a síntese de **3**. Nesse caso, o etanol pode influenciar fortemente a etapa de condensação da amina com o aldeído para formar a enamina, uma vez que existe uma possibilidade do etanol, que está em maior concentração no meio

reacional, abstrair o hidrogênio β em uma das etapas da rota de formação da enamina. De forma geral, solventes polares estabilizam o estado fundamental de intermediários carregados, isso aumenta a energia de ativação desta etapa [124], dificultando a formação da enamina.

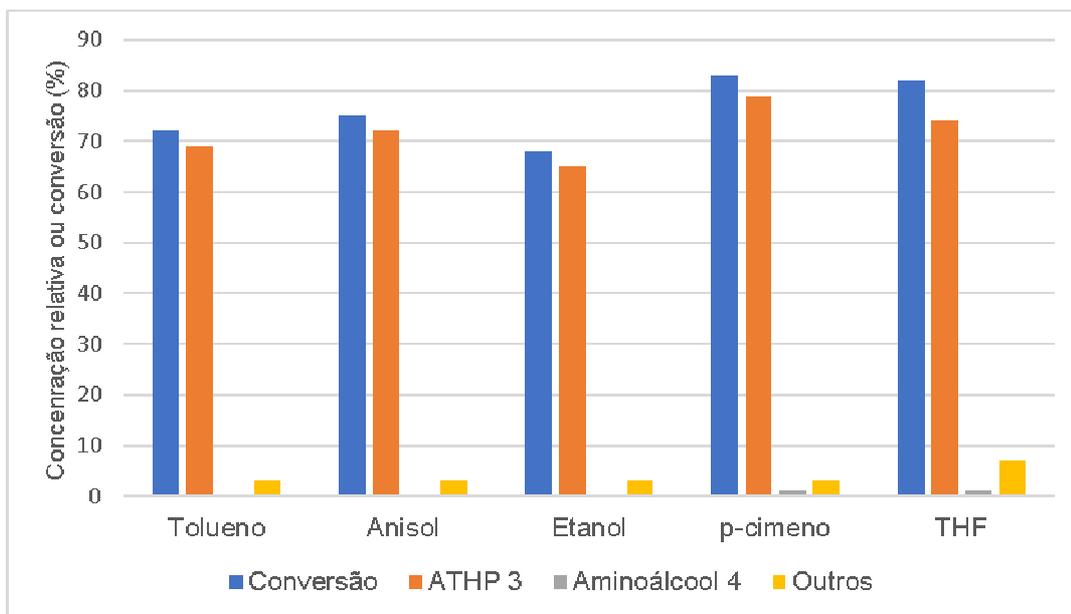


Figura 35 (a) - Estudo comparativo da síntese do ATHP 3 em diferentes solventes. Condições: Isoprenol (**1**), (10 mmol); 4-metilpiperidina (**A**₁), (10 mmol); *p*-xileno, (5 mmol); solvente, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5x10⁻⁶ mol); trifenilfosfina (PPh₃), (50 μmol), P/Rh=5; CO/H₂=1/1, 60 atm; T=100 °C; 24h.

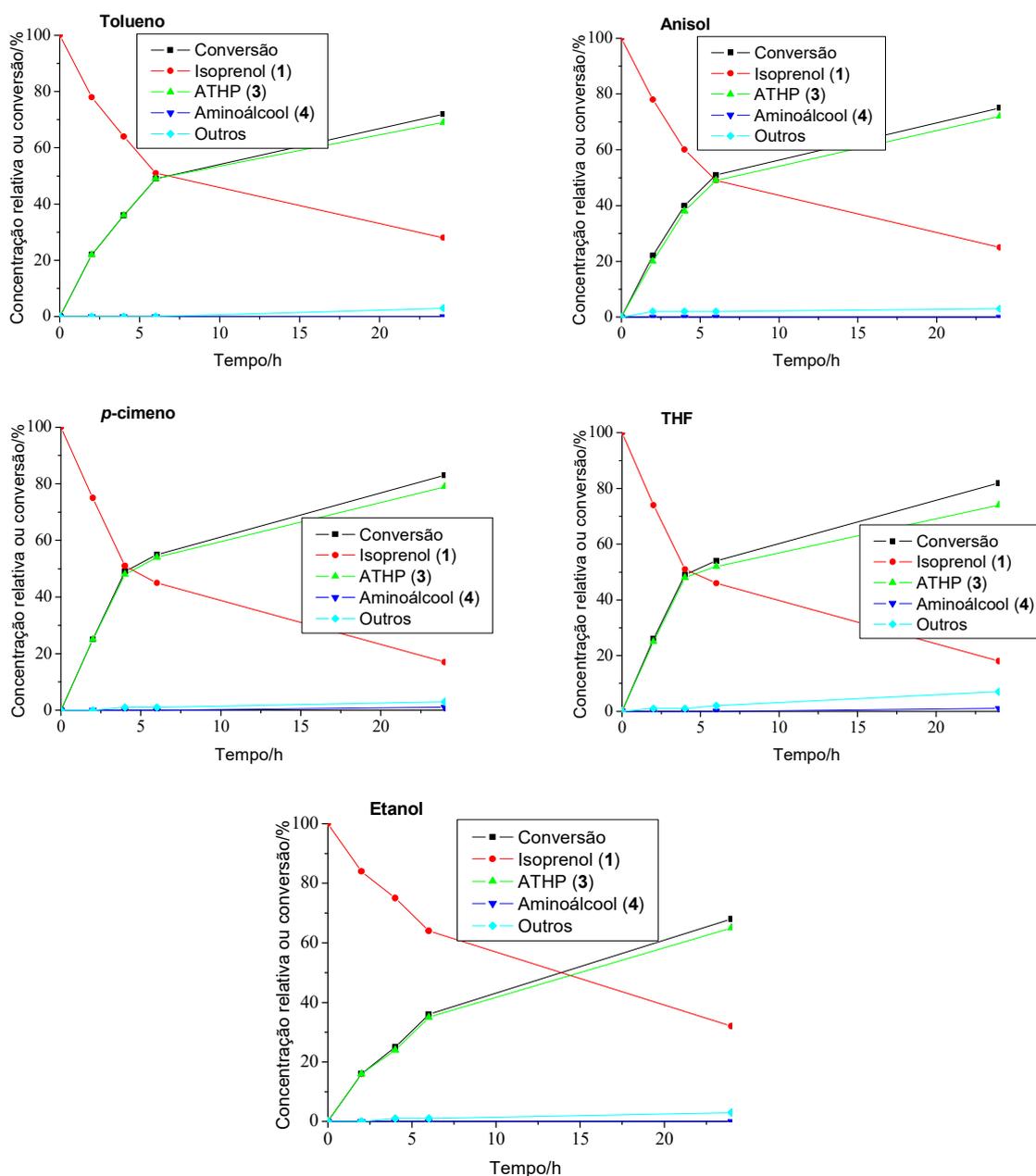


Figura 35 (b) - Estudo cinético da síntese do ATHP **3** em diferentes solventes. Condições: Isoprenol (**1**), (10 mmol); 4-metilpiperidina (**A₁**), (10 mmol); *p*-xileno, (5 mmol); solvente, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5x10⁻⁶ mol); trifenilfosfina (PPh₃), (50 μmol), P/Rh=5; CO/H₂=1/1, 60 atm; T=100 °C.

Conforme os gráficos da Figura 35 (b), na presença de PPh₃ a reação de HAM é mais lenta do que no sistema sem ligante de fósforo, como discutido anteriormente. Nesse caso, os melhores rendimentos do ATHP **3** foram obtidos no tempo de 24 horas, resultado que pode ser melhor observado na Figura 35 (a). Foi possível verificar que o solvente *p*-cimeno é o melhor solvente para a síntese deste produto, seguido do THF. O anisol também apresenta ótimos resultados, até um pouco melhores que o tolueno, sendo uma ótima opção de um solvente “verde” para

a obtenção de **3**. No entanto, com o etanol, um solvente altamente sustentável, os rendimentos do ATHP **3** foram consideravelmente menores do que com outros solventes.

3.5 CONCLUSÃO

A reação de hidroaminometilação, descoberta por Reppe *et al.*, é uma poderosa ferramenta para a síntese de aminas de estruturas complexas. A hidroaminometilação é um processo tandem que envolve as reações de i) hidroformilação de um alqueno, produzindo aldeído, ii) condensação do aldeído com uma amina, gerando enamina ou imina e iii) hidrogenação da enamina ou imina, formando uma amina. A maioria dos sistemas catalíticos utilizados na hidroaminometilação consiste em complexos de ródio que contêm somente CO como ligante (catalisador não promovido) ou na presença de ligantes auxiliares de fósforo (catalisador promovido).

O catalisador de ródio não promovido por ligantes de fósforo é muito eficiente na reação de hidroaminometilação, todavia o seu emprego é limitado a substratos ou condições em que a isomerização da ligação dupla na molécula do substrato não é significativa. Porém, a presença de ligantes de fósforo pode inibir a isomerização, estabilizar melhor o catalisador e facilitar sua eventual reciclagem.

Muitos esforços têm sido envidados para adaptar a esfera de coordenação do centro metálico, para obter simultaneamente produtos com altos rendimentos, alta quimiosseletividade para as aminas e alta regioseletividade para aminas lineares ou ramificadas, abrindo caminhos para a síntese de moléculas de interesse da química fina, em particular, com potencial de aplicação na indústria farmacêutica.

Neste trabalho, hidroxiolefinas (a maioria de origem natural) foram convertidas efetivamente em suas derivadas aminas com estrutura aberta (aminoálcoois), utilizando sistemas catalíticos de ródio sem a adição de ligante auxiliar de fósforo. Por outro lado, aminas cíclicas [aminotetrahidropiranos (ATHP) ou aminotetrahidrofuranos (ATHF)], oriundas da ciclização intramolecular da enamina, foram sintetizadas com altos rendimentos nas condições, nas quais a etapa de hidrogenação foi suprimida por ligantes de fósforo com baixo ângulo de cone. A

maioria dos produtos obtidos são inéditos e de potencial interesse para a indústria de química fina.

A presença de ligantes de fósforo com forte caráter σ doador e com pequeno ângulo de cone, como a PPh_3 , o Ph_3P e o TBP, desacelera tanto a etapa de hidroformilação quanto a etapa de hidrogenação, permitindo a obtenção dos ATHP ou ATHF com altos rendimentos. Fosfinas com elevado ângulo de cone, como a tricicloexilfosfina (TCHP), facilitam a hidrogenação e promovem a formação seletiva de aminoálcoois como produtos finais. O tris (2,4-di-terc-butilfenil) fosfito (TBBP), um ligante com forte característica π aceptora, acelera tanto a etapa da hidroformilação quanto a etapa da condensação do aldeído com amina, o que favorece, em algumas situações, a síntese dos ATHP e ATHF. Entretanto, o TBBP não é tão efetivo na etapa de hidrogenação, dificultando a obtenção majoritária dos aminoálcoois.

No estudo de solventes alternativos ao tolueno realizado com isoprenol e 4-metilpiperidina, observou-se que o anisol, um solvente mais “verde” que o tolueno, se destacou e mostrou-se igualmente efetivo ao tolueno. Tanto o aminotetrahidropirano **3** quanto o aminoálcool **4** foram obtidos com excelentes rendimentos em 24 horas de reação. No entanto, o etanol não apresentou a mesma eficiência e não é um solvente recomendável para essa reação, uma vez que os rendimentos de **3** e **4** foram bem menores, quando comparados com as reações em tolueno e anisol.

O *p*-cimeno, assim como o tolueno, é um solvente de risco intermediário e, certamente, pode ser usado como alternativa ao tolueno. Os resultados para a síntese de **3** e **4** foram um pouco melhores, quando comparados com as reações em tolueno. Com o THF, um solvente de risco elevado, os rendimentos de **3** e **4** foram próximos aos obtidos em tolueno ou ligeiramente melhores, no caso de **3**. No entanto, como o THF é considerado pelos guias de solventes com risco mais elevado do que o tolueno do ponto de vista ambiental, não se recomenda sua utilização nessas reações de HAM.

4 CAPÍTULO 4 – HIDROFORMILAÇÃO/HIDROGENAÇÃO/ACETOXILAÇÃO DE OLEFINAS

4.1 INTRODUÇÃO

Os perfumes, de uma forma geral, têm sido parte da vida civilizada há vários séculos. Inicialmente, com a descoberta do fogo, faziam parte de eventos religiosos, há cerca de 800 mil anos. Os deuses eram homenageados com a oferta de fumaça proveniente da queima de madeira e de folhas secas. Essa prática foi adotada pelos sacerdotes dos mais diversos cultos, que utilizavam folhas, madeira e materiais de origem animal como incenso, na crença de que a fumaça com cheiro adocicado levaria suas preces para os deuses. Daí o termo 'perfume' originar-se das palavras latinas *per* (que significa origem de) e *fumare* (fumaça) [134]. Todos nós temos preferências por determinados aromas, os quais podem nos mudar o humor ou suscitar emoções. Provavelmente, o mais primitivo dos nossos sentidos, o olfato tem a capacidade de nos recordar experiências passadas. As mensagens olfativas são enviadas para áreas do cérebro associadas à emoção, à criatividade e à memória [134].

A análise química de perfumes revelou que eles são uma complexa mistura de compostos orgânicos denominada fragrância. As fragrâncias possuem propriedades odoríferas e são amplamente utilizadas em cosméticos, produtos de higiene, purificadores de ar, produtos farmacêuticos, brinquedos, no setor têxtil e em ambientes industriais. As fragrâncias, características dos perfumes, foram obtidas durante muito tempo exclusivamente a partir de óleos essenciais extraídos de flores, plantas, raízes e de alguns animais selvagens. Esses óleos receberam o nome de óleos essenciais, porque continham a essência, ou seja, aquilo que confere à planta seu odor característico. Embora os óleos essenciais sejam ainda hoje obtidos a partir de fontes naturais, com o avanço tecnológico, as substâncias responsáveis pela característica organoléptica puderam ser isoladas, caracterizadas e, posteriormente, obtidas por síntese orgânica em larga escala [135].

O potencial odorífico desses compostos é responsável pela relação entre o indivíduo que produz a essência e o meio ambiente onde ele se encontra, sendo utilizado para a defesa de forma funcional e/ou comunicação [136]. Em termos

fisiológicos, as moléculas entram em contato com os receptores biológicos 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 [137]. Outro ponto interessante é a variabilidade genética do receptor odorante, a qual modifica as percepções de cada pessoa, variando principalmente em relação à intensidade e sensação, quando determinada molécula entra em contato com os receptores [138].

Em relação ao mercado, no ano de 2017, as vendas globais de fragrâncias superaram 8,2 bilhões de dólares, excluindo as vendas nos Estados Unidos e Canadá [139]. A indústria de fragrâncias também contribuiu com 415.000 empregos no mundo [139]. Contudo, algumas fragrâncias podem causar Dermatite de Contato Alérgica (DCA) e, em geral, pacientes com dermatite ativa ou com histórico de "pele sensível" são comumente aconselhados a procurar produtos que são rotulados como "livres de fragrâncias". Na população geral, a taxa de reação alérgica às fragrâncias varia entre 0,7% e 2,6% da população [140, 141].

Desde 2005, na União Europeia, produtos cosméticos e detergentes devem ser rotulados para a presença de 26 produtos químicos de fragrância, dos quais 2 são extrato de musgo de carvalho (*evernia prunastri* e *evernia furfuracea*), caso esses produtos estejam presentes em uma concentração acima de 10 ppm (0,001%) em produtos sem enxague, como por exemplo cremes e perfumes e superior a 100 ppm (0,01%) em produtos com enxague tais como sabonetes e detergentes [142]. Sendo assim, foi criado o Regulamento de Cosméticos 1223/2009, elaborado pelo Parlamento Europeu e pelo Conselho de Produtos Cosméticos, que estabeleceu uma lista de 24 substâncias alergênicas com maior incidência de DCA, bem como níveis "seguros" para sua utilização [143].

No Brasil, o Ministério da Saúde, por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), publicou a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 530, de 4 de agosto de 2021, que dispõe sobre a lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter, exceto nas condições e com as restrições estabelecidas [144]. Nesta lista, constam os componentes de fragrâncias e aromas que devem ser indicados na rotulagem dos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, quando sua concentração exceder 0,001% nos produtos sem enxague e 0,01% nos produtos com enxague. As estruturas de tais substâncias podem ser vistas na Figura 36, página 108. Destaca-se que esses

produtos são os mesmos presentes no regulamento de cosméticos criado anteriormente na Europa.

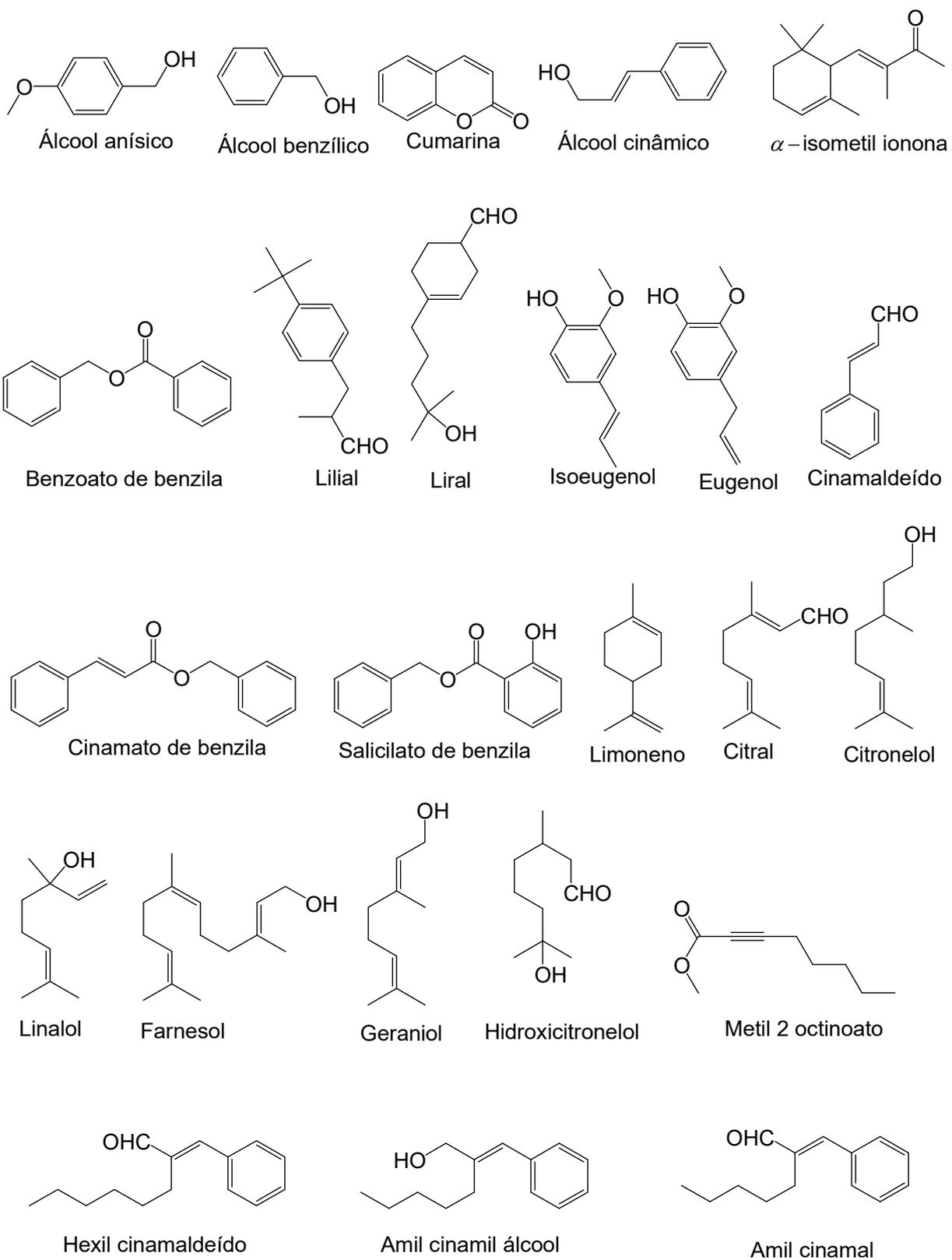


Figura 36 - Estruturas das principais substâncias que podem desencadear a DCA.

A citada rotulação propicia que os indivíduos mais sensíveis a quadros alérgicos verifiquem a composição e, conseqüentemente, evitem a exposição a determinado ingrediente. Ademais, fornece aos médicos uma ferramenta para melhorar o diagnóstico e avaliar a relevância clínica. No entanto, apesar das resoluções existentes, muitos dos cosméticos comercializados no mercado possuem em sua composição quantidades dessas substâncias acima dos níveis permitidos por lei [144].

Portanto, diante das restrições relacionadas à atividade alergênica de ingredientes de fragrâncias, a indústria tem buscado reestruturar seus processos e produtos que envolvam essas moléculas. Existe uma eminente necessidade de encontrar novos compostos que possuam propriedades organolépticas semelhantes ou até mais interessantes e que tenham baixo potencial alergênico, bem como novos mercados para a matéria-prima atualmente empregada na linha de produção [145]. Uma alternativa é a modificação estrutural dessas moléculas com propriedades alergênicas comprovadas. Muitas vezes, os análogos obtidos podem ter o efeito odorífero desejável potencializado e/ou os efeitos indesejáveis minimizados [146].

Dessa forma, a alteração na estrutura destas substâncias, por meio do processo tandem e ou *one-pot* que envolve as reações de hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação, é uma rota interessante para (a) desenvolver novos produtos, que possam ser usados como ingredientes de fragrâncias; (b) melhorar a qualidade da fragrância ou ampliar o escopo de aplicação; (c) eliminar ou reduzir a dermatite de contato alérgica. Ademais, os ésteres obtidos no processo reacional citado anteriormente também podem ser intermediários para a síntese de moléculas mais complexas, com potencial aplicabilidade na indústria de química fina. Essas reações podem ser vistas na Figura 37, página 110.

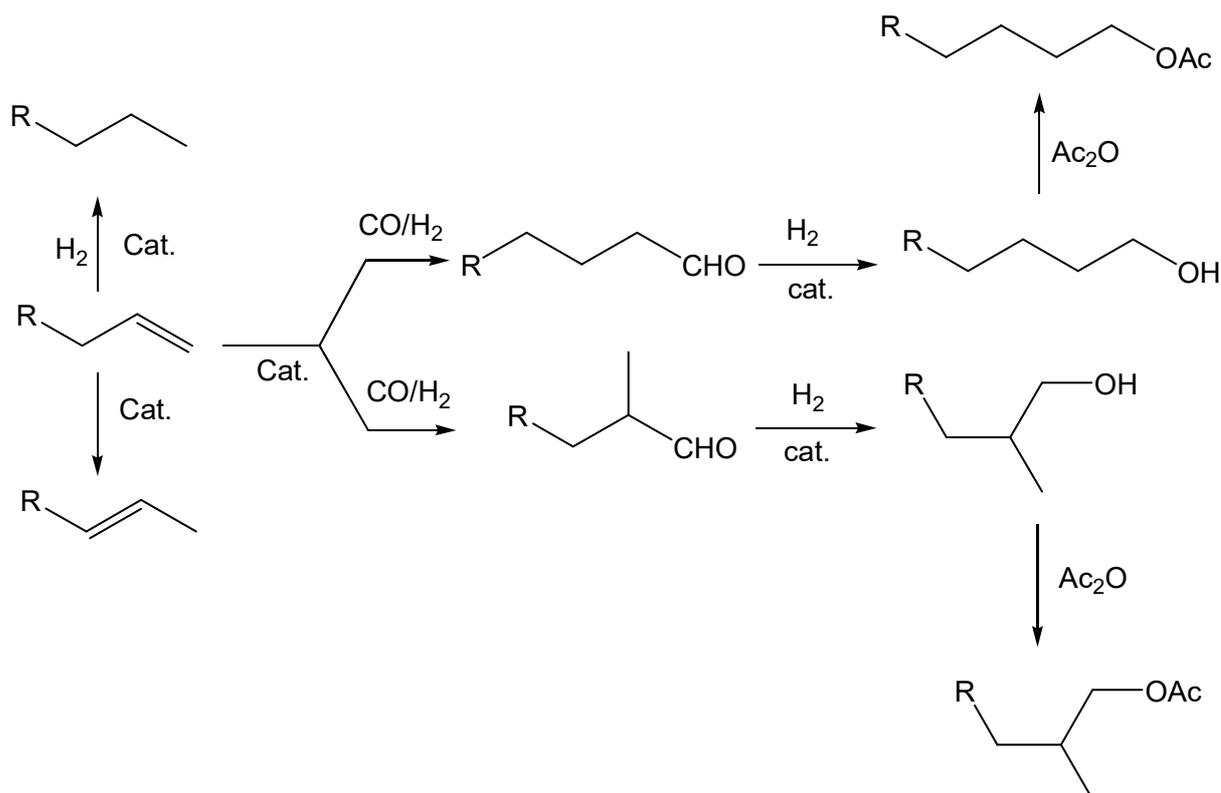


Figura 37 - Reação de hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação.

Sendo assim, a aplicação das reações de hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação em substratos biorrenováveis, como os alil e propenil fenóis, respectivamente, eugenol e isoeugenol, importantes matérias-primas renováveis à base de biomassa, representa uma rota estratégica para a síntese de substâncias com um alto potencial organoléptico e menor potencial alergênico.

Os ésteres (acetatos) formados nessa reação são uma classe importante de compostos relevantes para a indústria de fragrâncias, devido a seus aromas de fruta adocicados [147]. Esses compostos, geralmente, possuem características desejáveis, quando comparados aos seus álcoois ou fenóis correspondentes, ou seja, apresentam menor toxicidade, maior estabilidade e sabores especiais e, de forma particular, podem ser úteis como flavorizantes [148].

O eugenol está presente em cravo, canela e mirra. O isoeugenol ocorre nos óleos essenciais de plantas como ylang-ylang (*Odorata de Cananga*). Tanto o eugenol quanto o isoeugenol, representados na Figura 38, página 111, apresentam características organolépticas que lhes conferem uma alta aplicabilidade como ingredientes de fragrâncias na indústria de perfumes e como ingredientes de

produtos de consumo, tais como sabonetes, xampus, detergentes e aplicações cosméticas tópicas em geral. No entanto, como comentado anteriormente, alguns indivíduos experimentam uma urticária como reação à exposição por longo prazo ao eugenol e isoeugenol, supostamente, relacionada ao grupo fenol presente nas suas estruturas. Além desses compostos, foi realizada a sequência de reações de hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação para os substratos 2-alilfenol e 2-alil-6-metilfenol, ambos representados na Figura 38.

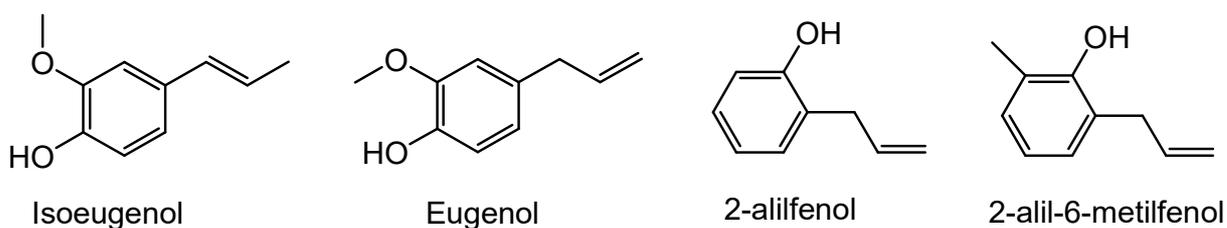


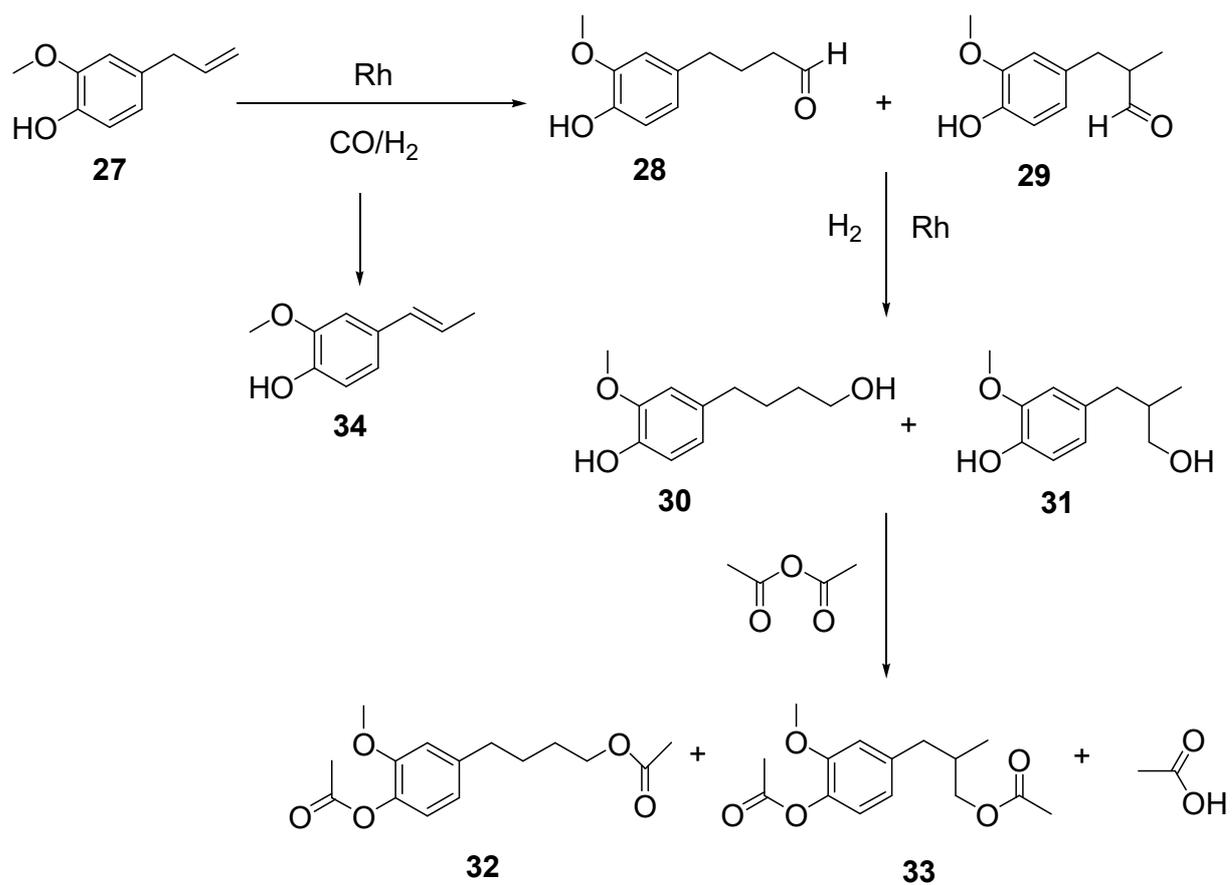
Figura 38 - Estruturas dos alil e propenilfenóis utilizados nas reações de hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação.

Portanto, será desenvolvido um processo sustentável, eficiente e seletivo para a síntese de moléculas com potenciais propriedades organolépticas, que possam ser usadas como flavorizantes e ou aromatizantes, bem como reduzir a atividade alergênica de ingredientes utilizados em cosméticos. Os acetatos obtidos com todos os substratos também podem ser utilizados como intermediários para a síntese de outras moléculas mais complexas, por exemplo, por meio da reação de transesterificação ou da reação de aminólise.

A estratégia consiste na realização de um processo *one-pot*, envolvendo as reações de hidroformilação e hidrogenação para a formação de um álcool, seguido da acetoxilação, por meio da utilização de anidrido acético (Ac₂O) (Figura 37, página 110).

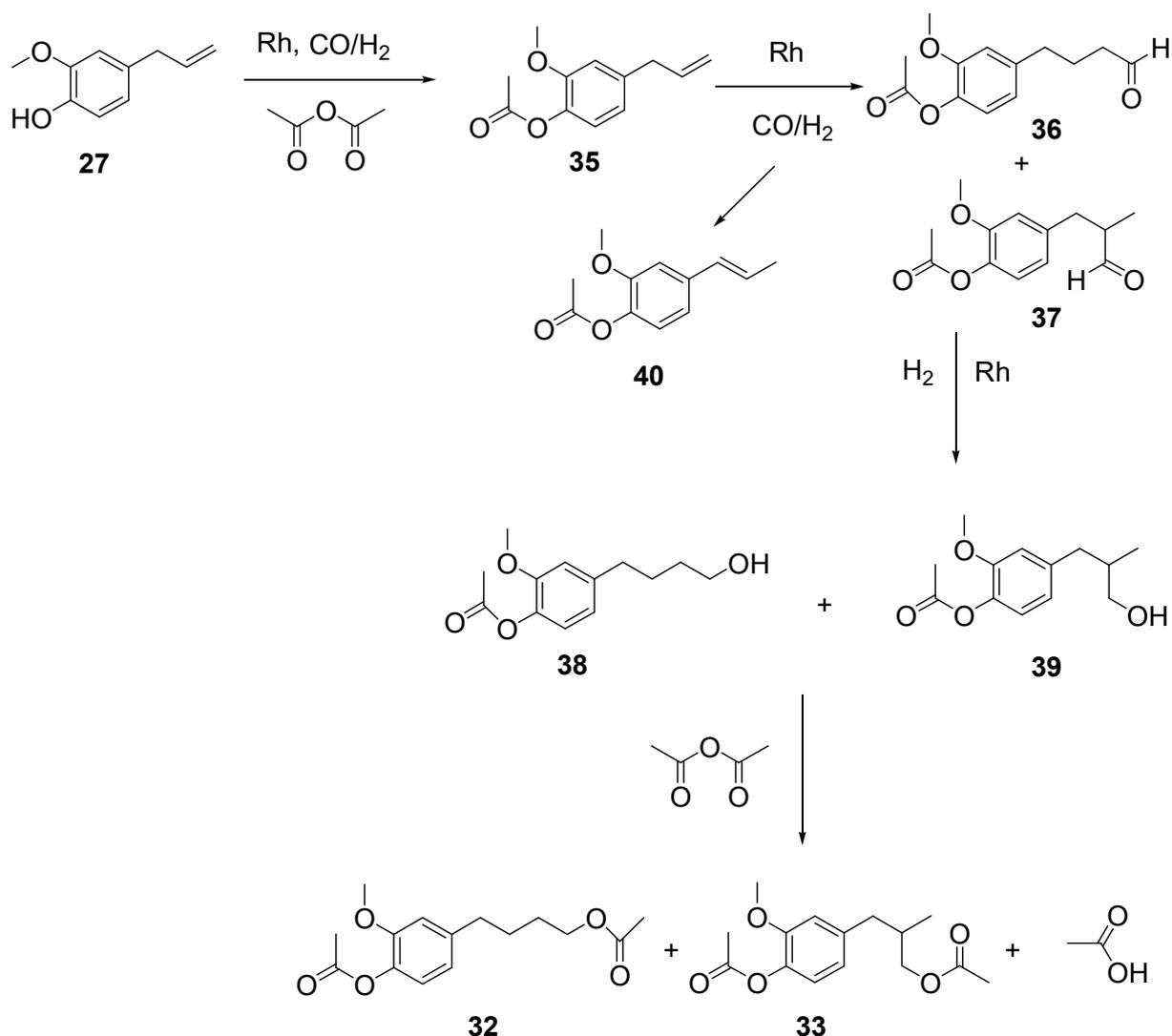
Mais especificamente, essa síntese pode ser executada de duas formas:

1 - O Ac₂O é colocado no final, logo após as etapas de hidroformilação/hidrogenação do eugenol (Esquema 13, página 112) [149, 150]. Nessa etapa, depois da formação do álcool, a autoclave é resfriada e despressurizada e, então, adiciona-se o anidrido acético, deixando a autoclave sob agitação por 10 minutos em temperatura ambiente. Assim, a reação de acetoxilação para formação dos respectivos ésteres ocorre de forma simultânea [151].



Esquema 13 - Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do eugenol **27** com a adição final do anidrido acético.

2 - Ac₂O é adicionado no início, diretamente na autoclave, juntamente com os outros reagentes (Esquema 14).



Esquema 14 - Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do eugenol **27** com adição inicial do anidrido acético.

O organocatalisador 4-dimetilaminopiridina (DMAP) pode ser utilizado para acelerar a acetoxilação de álcoois [152], motivo pelo qual é adicionado ao sistema reacional no início, juntamente com o substrato, o catalisador, o ligante de fósforo e o solvente. O mecanismo para a reação é mostrado na Figura 39, página 114, em que se verifica a formação de um intermediário pela reação entre o grupo acetato e o DMAP, o qual se torna um excelente eletrófilo para o ataque nucleofílico do álcool. Nesse contexto, é importante ressaltar que alguns estudos de hidroformilação/hidrogenação de olefinas, utilizando catalisadores de Rh

modificados com ligantes nitrogenados como o DMAP, revelam que tais ligantes nitrogenados favorecem a formação do álcool linear [153].

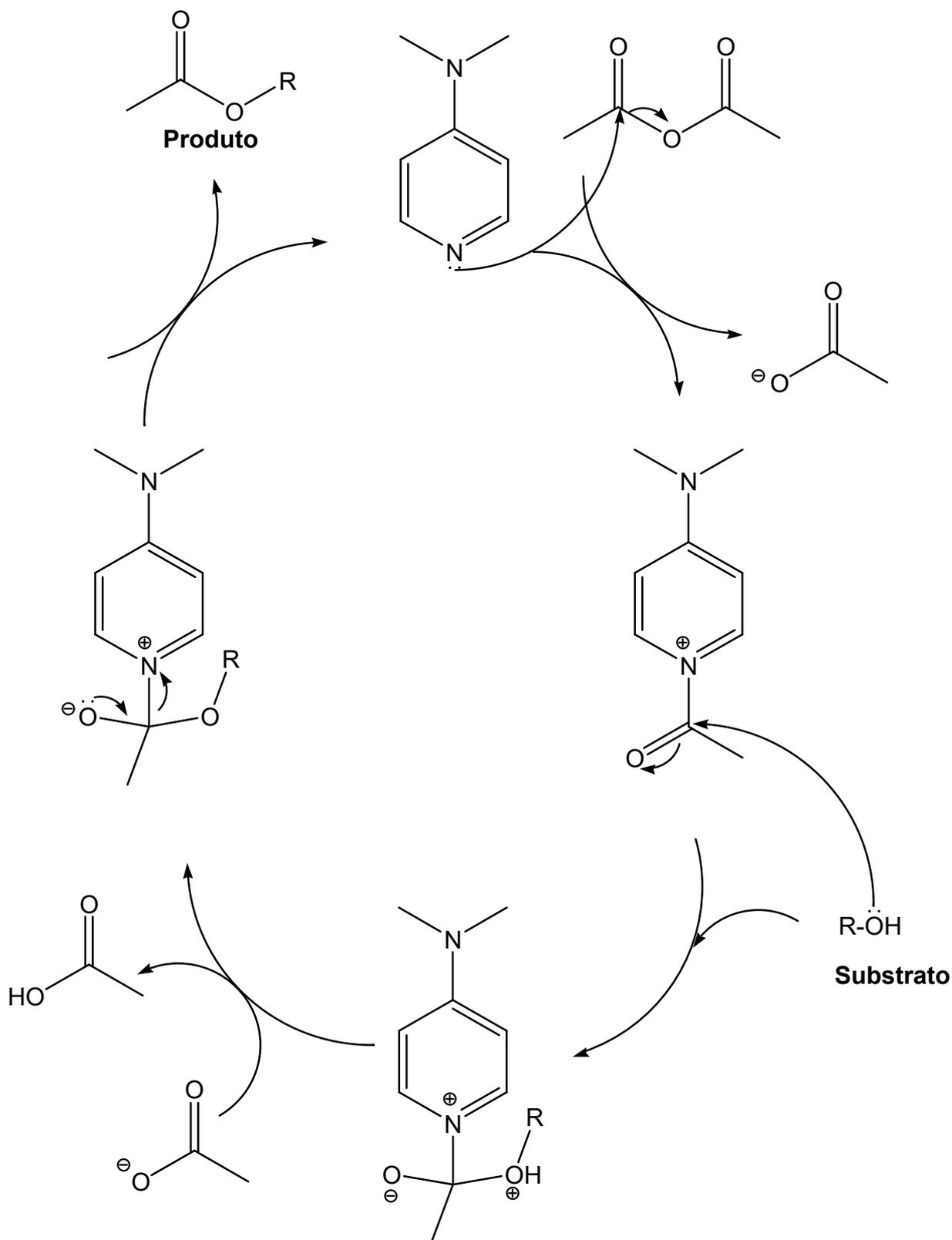


Figura 39 - Mecanismo da reação de acetoxilação de álcoois catalisada por DMAP.

4.2 PARTE EXPERIMENTAL

Nas reações de hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação, os testes catalíticos também foram conduzidos com reatores do tipo autoclave manufacturados em aço inoxidável e equipados com manômetro e amostrador. Toda a manipulação foi feita em atmosfera de argônio, inclusive, na maioria dos processos, os reagentes foram adquiridos de uma câmara do tipo glove box, a fim de minimizar a contaminação da reação com oxigênio e água presentes no ar. Mais especificamente, adicionaram-se 5×10^{-6} mol ou 1×10^{-5} mol do precursor catalítico $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$, uma barra magnética, o ligante de fósforo e 0,04 mmol de DMAP a uma autoclave aberta. O reator foi, então, selado, evacuado o ar e preenchido por argônio em uma linha de vácuo-argônio por 3 vezes. A um Schlenk de 1000 mL ou de 500 mL, sob argônio, foram adicionados, para estas reações, 4 mmol do substrato, 2 mmol de *p*-xileno (padrão interno) e tolueno 20 mL. Na sequência, o conteúdo do Schlenk foi transferido para o reator com o auxílio de uma seringa. A autoclave foi pressurizada com CO, H₂ (pressão total de 60 ou 80 atm) e colocada em uma chapa de aquecimento com temperatura e agitação controladas. Alíquotas foram retiradas periodicamente nos tempos 0h (início da reação), 2h, 4h, 6h, 24h, 30h e 48h (final da reação).

É importante lembrar que para o processo tandem da hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação, o anidrido acético (Ac₂O) é adicionado na mistura inicial da reação, já para o processo *one-pot* esse ingrediente é colocado no final, logo após a depressurização e resfriamento da autoclave (processo em duas etapas).

O acompanhamento cinético dessas reações foi feito por meio de amostragem periódica e a análise destas amostras por cromatografia gasosa, utilizando um equipamento SHIMADZU QP2010 – PLUS com coluna capilar apolar RTx[®] - 5MS (30 m x 0,25 mm, 0,25 μm) e detector de ionização em chama (FID), com as programações, descritas a seguir:

Coluna capilar apolar RTx[®] - 5MS:

- Temperatura inicial: 60 °C em isoterma por 3 minutos.
- Rampa de aquecimento: 10 °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 – H₂.

A conversão e a seletividade para um determinado produto foram determinadas em relação ao substrato convertido. Os cálculos de conversão e seletividade foram feitos com base nas áreas dos picos referentes a cada composto no cromatograma, normalizados pela área do padrão interno e corrigidos pelo respectivo fator de resposta.

Os ésteres (acetatos) provenientes da reação de hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação para os substratos eugenol, isoeugenol, 2-alilfenol e 2-alil-6-metilfenol foram separados em coluna de sílica comum com a eluição de uma solução de acetato de etila/hexano de 20% (2:8). Os produtos secundários (outros produtos) oriundos da reação de AC₂O com o aldeído do eugenol foram separados em coluna de sílica comum, usando um gradiente de acetato de etila/hexano de 20% (2;8), 30% (3:7) e 40% (4:6).

A caracterização de todos os produtos foi feita por meio de espectrometria de massas, utilizando-se um cromatógrafo a gás, acoplado a um espectrômetro GC2010-QP2010 plus Shimadzu, operando nas mesmas condições de eluição do monitoramento cinético, no modo de ionização por impacto de elétrons (IE) a 70 eV e espectroscopia de RMN (¹H, ¹³C, DEPT 135, COSY, HSQC e HMBC); solvente - CDCl₃ (99%, Aldrich); padrão interno – TMS, espectrômetro Bruker Advance DRX400).

4.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos do presente trabalho foram:

1- desenvolver processos sustentáveis, eficientes e seletivos para a síntese de moléculas com potenciais propriedades organolépticas a partir de alil e propenilfenóis, alguns de origem natural. Foram realizadas as reações de hidroformilação, hidrogenação e acetoxilação destes substratos, de forma simultânea ou consecutiva, num processo *one-pot*, possibilitando a sua valorização de forma sustentável.

2- em particular, pretendeu-se obter acetatos derivados do eugenol e do isoeugenol (empregados comercialmente como ingredientes de fragrâncias) que possuíssem menor ou nenhum potencial alergênico do que esses fenóis. Além disso, os acetatos obtidos a partir de todos os substratos utilizados também podem ser úteis como intermediários para a síntese de outras moléculas mais complexas, por exemplo, por meio de reações de transesterificação ou de aminólise. Dessa forma, esses novos produtos podem ser utilizados na indústria de alimentos, na indústria farmacêutica, de perfumaria e na produção de sabões e flavorizantes.

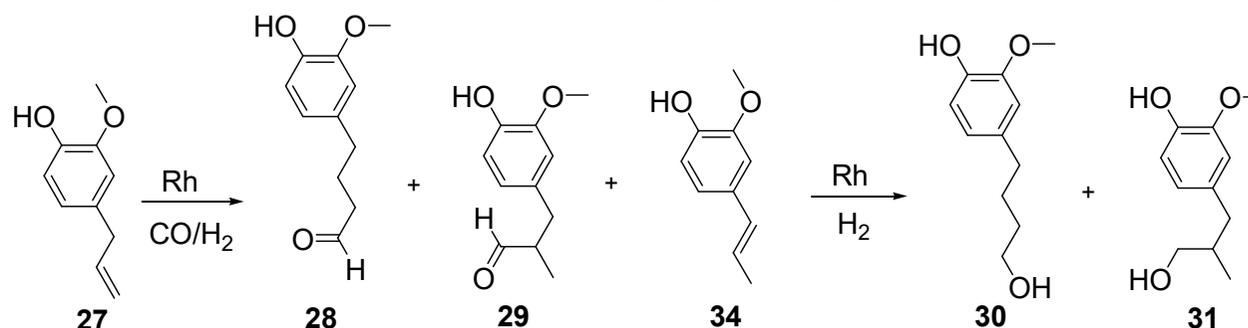
4.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.4.1 Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do eugenol

Inicialmente, foram realizadas reações para otimizar as condições de hidrogenação dos aldeídos formados na etapa de hidroformilação e, assim, formar majoritariamente os álcoois correspondentes. Esses álcoois, na presença de Ac_2O e DMAP, formarão os acetatos finais (reação de acetoxilação). É importante salientar que o organocatalisador 4-dimetilaminopiridina (DMAP) é fundamental para acelerar a reação de acetoxilação, pois sem ele a reação acontece de forma muito lenta.

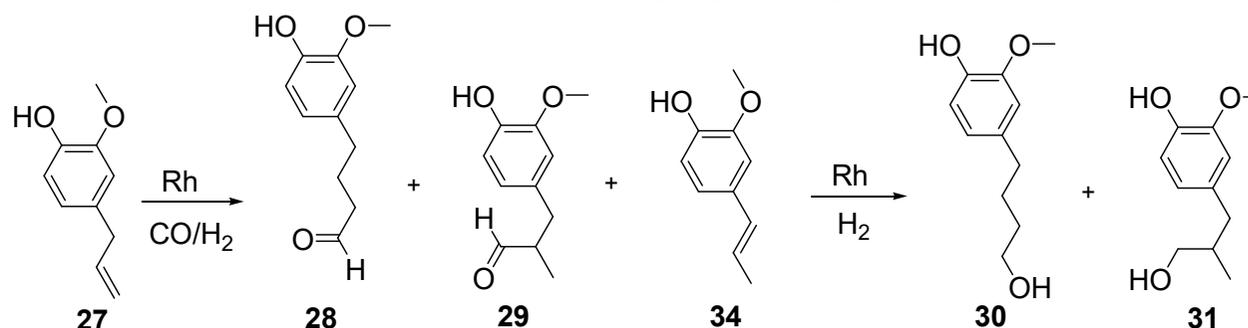
A estratégia principal é uma sequência tandem em que a hidroformilação e a hidrogenação são realizadas passo a passo. É conhecido que a produção de álcoois via hidroformilação/hidrogenação é importante e desafiadora [149]. Nesse sentido, um único catalisador de Rh, por meio de uma reação tandem, efetuará tanto a etapa de hidroformilação quanto a etapa de hidrogenação. Um desafio particular é o controle da indesejada hidrogenação da ligação dupla do substrato. Sequências em que a hidroformilação é combinada com uma condensação aldólica subsequente dos aldeídos são de enorme importância econômica, entretanto podem interferir na hidrogenação dos aldeídos e dificultar a obtenção dos álcoois e devem ser inibidas nesse processo [149].

Os desempenhos de diferentes sistemas catalíticos, com base em ródio e ligantes de fósforo, são mostrados a seguir. Inicialmente, na Tabela 13, páginas 119-125, são relatados os resultados da hidroformilação/hidrogenação do eugenol **27**. Na sequência, na Tabela 14, páginas 130 e 131, estão os resultados das reações nas condições otimizadas para a obtenção dos álcoois **30** e **31**, bem como dos acetatos **32** e **33**.

Tabela 13 – Hidroformilação/hidrogenação do eugenol^a (continua)

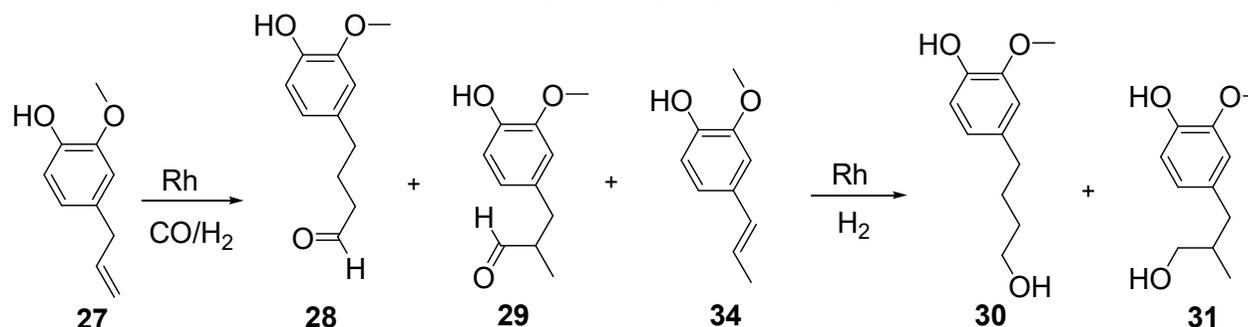
EXP.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	T (° C)	Pressão (atm)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)					TOF (h ⁻¹)	
							Aldeídos		Álcoois		Isômero		Outros
							28	29	30	31	34	Outros	
1	-	2			1/1	>99	52	34	0	0	9	5	200
		6	100	60	1/1	>99	53	38	0	0	2	7	
		24			1/1	>99	53	39	0	0	0	8	
2	PPh ₃ (5)	2			1/1	>99	68	30	0	0	0	2	200
		6	100	60	1/1	>99	66	33	0	0	0	1	
		24			1/1	>99	64	35	0	0	0	1	
3	TBBP (5)	2			1/1	>99	55	43	0	0	0	2	200
		6	100	60	1/1	>99	55	44	0	0	0	1	
		24			1/1	>99	55	44	0	0	0	1	

^aCondições: eugenol, (4 mmol); *p*-xileno (2 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5 μmol); Ph05 (2-(difenil)-N-N-dimetilbenzilamina), (P/Rh=5, 50 μmol); PPh₃ (trifenilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TCHP (tricicloexilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TBP (tributilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TBBP (tris(2,4-di-terc-butilfenil fosfito), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); 4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (XTP) (Xantphos), (P/Rh=10, 50 μmol); ^b[Rh(OMe)(COD)]₂, (10 μmol); ^cDMAP (4-dimetilaminopiridina), 40 μmol. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Tabela 13 – Hidroformilação/hidrogenação do eugenol^a (continua)

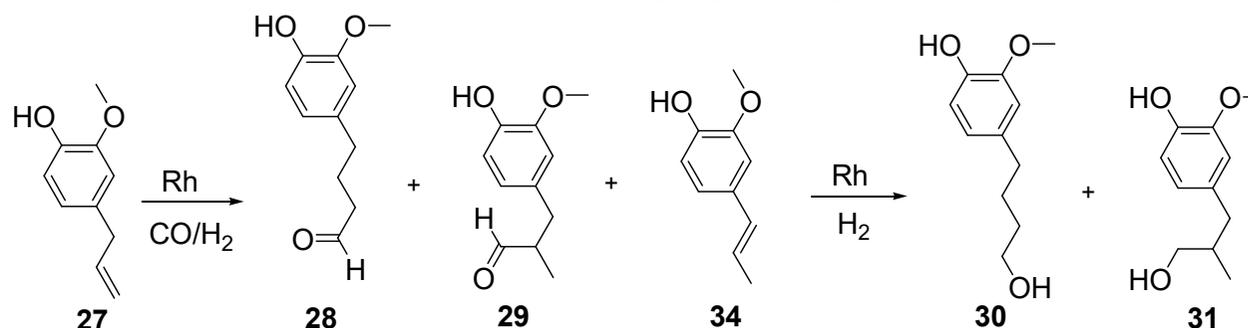
EXP.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	T (° C)	Pressão (atm)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)					TOF (h ⁻¹)									
							Aldeídos		Álcoois		Isômero		Outros								
							28	29	30	31	34	Outros									
		2			1/1	>99	56	35	0	0	8	1	200								
4	Ph05 (5)	6	100	60	1/1	>99	56	36	0	0	5	3									
		24												1/1	>99	57	36	0	0	0	7
5	TCHP (5)	2	100	60	1/1	>99	56	43	0	0	0	1	200								
		6												1/1	>99	57	42	0	0	0	1
		24												1/1	>99	56	43	0	0	0	1
6	TBP (5)	2	100	60	1/1	>99	66	33	0	0	0	1	200								
		6												1/1	>99	65	33	2	0	0	0
		24												1/1	>99	46	27	20	7	0	0

^aCondições: eugenol, (4 mmol); *p*-xileno (2 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5 μmol); Ph05 (2-(difenil)-N-N-dimetilbenzilamina), (P/Rh=5, 50 μmol); PPh₃ (trifenilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TCHP (tricicloexilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TBP (tributilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TBBP (tris(2,4-di-terc-butilfenil fosfito), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); 4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (XTP) (Xantphos), (P/Rh=10, 50 μmol); ^b[Rh(OMe)(COD)]₂, (10 μmol); ^cDMAP (4-dimetilaminopiridina), 40 μmol. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Tabela 13 – Hidroformilação/hidrogenação do eugenol^a (continua)

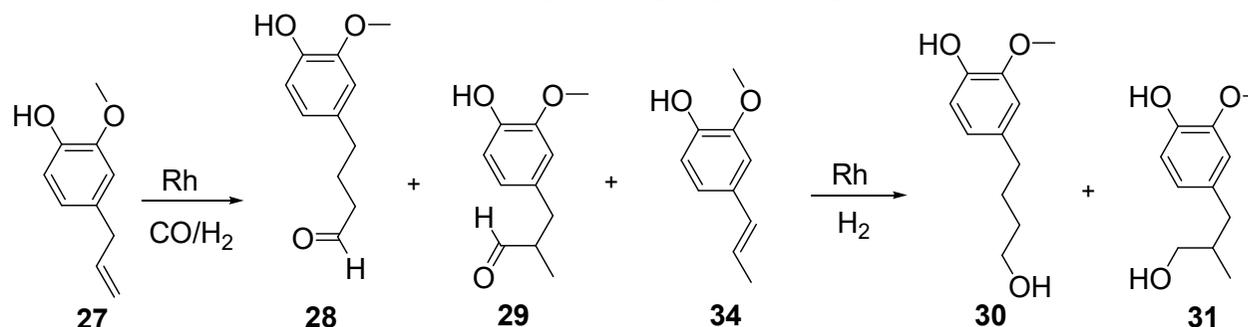
EXP.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	T (° C)	Pressão (atm)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)					TOF (h ⁻¹)	
							Aldeídos		Álcoois		Isômero		Outros
							28	29	30	31	34	Outros	
		2			1/1	>99	67	32	1	0	0	0	200
7	TBP	6	100	60	1/1	>99	63	33	3	1	0	0	
	(10)	24			1/1	>99	40	23	27	10	0	0	
8		2			1/1	37	98	2	0	0	0	0	74
	XTP (10)	6 24	100	60	1/1 1/1	93 98	91 90	4 4	0 1	0 0	0 0	5 5	
9		2			1/1	>99	64	32	1	0	0	3	200
	TBP (10)	6 24	130	60	1/1 1/1	>99 >99	61 38	33 24	5 27	1 9	0 0	0 2	

^aCondições: eugenol, (4 mmol); *p*-xileno (2 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5 μmol); Ph05 (2-(difenil)-N-N-dimetilbenzilamina), (P/Rh=5, 50 μmol); PPh₃ (trifenilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TCHP (tricicloexilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TBP (tributilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TBBP (tris(2,4-di-terc-butilfenil fosfito), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); 4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (XTP) (Xantphos), (P/Rh=10, 50 μmol); ^b[Rh(OMe)(COD)]₂, (10 μmol); ^cDMAP (4-dimetilaminopiridina), 40 μmol. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Tabela 13 – Hidroformilação/hidrogenação do eugenol^a (continua)

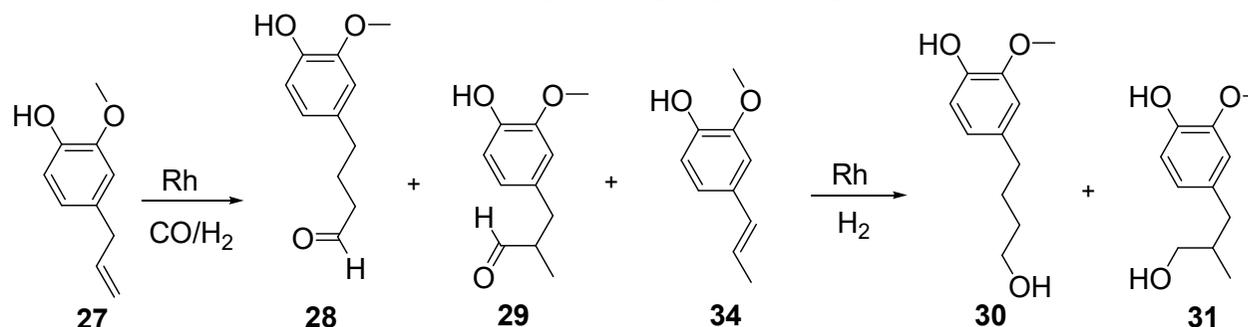
EXP.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	T (° C)	Pressão (atm)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)					TOF (h ⁻¹)	
							Aldeídos		Álcoois		Isômero		Outros
							28	29	30	31	34		
		2			1/1	>99	66	33	1	0	0	0	200
10 ^b	TBP (5)	6	130	60	1/1	>99	62	30	5	3	0	0	
		24					43	24	23	10	0	0	
11	TBP (10)	2	150	60	1/5	>99	57	30	8	3	0	2	200
		6					45	26	20	7	0	2	
		24					17	13	48	20	0	2	
12	-	2	150	60	1/5	>99	41	23	9	7	0	20	200
		6					30	15	21	15	0	19	
		24					7	3	45	29	0	16	

^aCondições: eugenol, (4 mmol); *p*-xileno (2 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5 μmol); Ph05 (2-(difenil)-*N,N*-dimetilbenzilamina), (P/Rh=5, 50 μmol); PPh₃ (trifenilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TCHP (tricicloexilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TBP (tributilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TBBP (tris(2,4-di-*tert*-butilfenil fosfito), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); 4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (XTP) (Xantphos), (P/Rh=10, 50 μmol); ^b[Rh(OMe)(COD)]₂, (10 μmol); ^cDMAP (4-dimetilaminopiridina), 40 μmol. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Tabela 13 – Hidroformilação/hidrogenação do eugenol^a (continua)

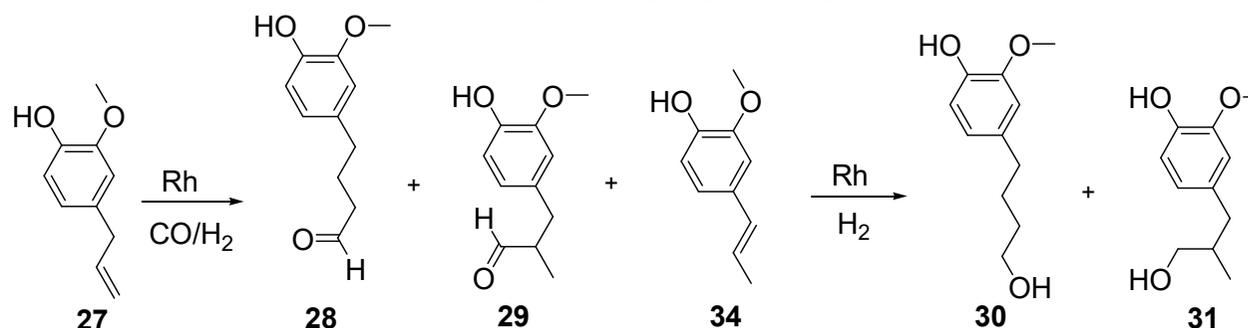
EXP.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	T (° C)	Pressão (atm)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)					TOF (h ⁻¹)	
							Aldeídos		Álcoois		Isômero		Outros
							28	29	30	31	34		
		2			1/5	>99	56	31	9	3	0	1	200
13 ^c	TBP	6	150	60	1/5	>99	38	22	29	10	0	1	
	(10)	24			1/5	>99	10	9	57	24	0	0	
14 ^c		2			1/7	75	66	32	2	0	0	0	150
	TBP	6	120	80	1/7	>99	54	30	13	3	0	0	
	(10)	24			1/7	>99	18	17	47	18	0	0	
15		2			1/5	>99	48	35	10	6	0	1	200
	TCHP	6	150	60	1/5	>99	27	22	29	21	0	1	
	(10)	24			1/5	>99	4	4	51	40	0	1	

^aCondições: eugenol, (4 mmol); *p*-xileno (2 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5 μmol); Ph05 (2-(difenil)-*N,N*-dimetilbenzilamina), (P/Rh=5, 50 μmol); PPh₃ (trifenilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TCHP (tricicloexilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TBP (tributilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TBBP (tris(2,4-di-*tert*-butilfenil fosfito), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); 4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (XTP) (Xantphos), (P/Rh=10, 50 μmol); ^b[Rh(OMe)(COD)]₂, (10 μmol); ^cDMAP (4-dimetilaminopiridina), 40 μmol. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Tabela 13 – Hidroformilação/hidrogenação do eugenol^a (continua)

EXP.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	T (° C)	Pressão (atm)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)					TOF (h ⁻¹)							
							Aldeídos		Álcoois		Isômero		Outros						
							28	29	30	31	34	Outros							
		2			1/5	>99	69	30	0	0	0	1	200						
16 ^c	PPh ₃ (10)	6	150	60	1/5	>99	69	30	0	0	0	1							
		24												70	28	0	0	0	2
17 ^c	TBBP (10)	2	150	60	1/5	>99	53	40	2	2	0	3	200						
		6												53	40	4	2	0	1
		24												52	40	4	3	0	1
18	XTP (10)	2	150	60	1/5	>99	79	3	3	0	0	16	200						
		6												75	3	7	0	0	15
		24												53	1	30	0	0	16

^aCondições: eugenol, (4 mmol); *p*-xileno (2 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5 μmol); Ph05 (2-(difenil)-*N,N*-dimetilbenzilamina), (P/Rh=5, 50 μmol); PPh₃ (trifenilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TCHP (tricicloexilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TBP (tributilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TBBP (tris(2,4-di-*tert*-butilfenil fosfito), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); 4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (XTP) (Xantphos), (P/Rh=10, 50 μmol); ^b[Rh(OMe)(COD)]₂, (10 μmol); ^cDMAP (4-dimetilaminopiridina), 40 μmol. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Tabela 13 – Hidroformilação/hidrogenação do eugenol^a (conclusão)

EXP.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	T (° C)	Pressão (atm)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)					TOF (h ⁻¹)	
							Aldeídos		Álcoois				Isômero
							28	29	30	31	34	Outros	
		2			1/5	>99	76	3	8	0	0	13	200
19°	XTP	6	150	60	1/5	>99	66	3	16	0	0	15	
	(10)	24			1/5	>99	23	0	55	2	0	20	

^aCondições: eugenol, (4 mmol); *p*-xileno (2 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5 μmol); Ph05 (2-(difenil)-N-N-dimetilbenzilamina), (P/Rh=5, 50 μmol); PPh₃ (trifenilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TCHP (tricicloexilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TBP (tributilfosfina), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); TBBP (tris(2,4-di-terc-butilfenil fosfito), (P/Rh=5, 50 μmol), (P/Rh=10, 100 μmol); 4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (XTP) (Xantphos), (P/Rh=10, 50 μmol); ^b[Rh(OMe)(COD)]₂, (10 μmol); ^cDMAP (4-dimetilaminopiridina), 40 μmol. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Observou-se que sem a presença de ligante de fósforo, a 100 °C, a etapa de hidroformilação do eugenol é prontamente concluída em 2 horas; entretanto, a hidrogenação do aldeído não é efetiva e os álcoois **30** e **31** não são formados, mesmo deixando a reação ocorrer por 24 horas (experimento 1, Tabela 13, página 119). Também foram realizados experimentos com os ligantes trifenilfosfina e o fosfito TBBP (experimentos 2 e 3 respectivamente, Tabela 13). A trifenilfosfina é um ligante que inibe a isomerização do eugenol, no entanto, numa concentração mais elevada, como a que foi utilizada (P/Rh=5), espécies contendo duas ou três moléculas de trifenilfosfina podem ser formadas $[(\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2)]$. Estas espécies são menos ativas e a atividade do catalisador na etapa da hidrogenação dos aldeídos **28** e **29** diminui. Além disso, PPh_3 não é tão básica como TBP e TCHP para aumentar a densidade eletrônica do Rh e facilitar a etapa de hidrogenação [51]. Dessa forma, os álcoois **30** e **31** não foram obtidos, mesmo realizando a experiência a 150 °C (experimento 16, Tabela 13, página 124).

O fosfito TBBP (experimento 3, Tabela 13) possui elevado ângulo de cone e formação das espécies com mais de uma fosfito coordenado ao Rh, por exemplo $[(\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{TBBP})_2)]$, não são favorecidas [122], o que poderia facilitar a hidrogenação do aldeído. Além disso, fosfitos são bons aceptores π e, geralmente, aceleram a hidroformilação [87]. Com a formação rápida dos aldeídos **28** e **29**, poderia ocorrer mais facilmente a hidrogenação, no entanto, isso não aconteceu. O TBBP é um fraco σ doador e não doa de forma efetiva densidade eletrônica para o centro metálico e, por sua vez, não facilita a retrodoação do metal para os orbitais antiligantes da ligação H-H, isso pode inibir um pouco a adição oxidativa de H_2 , bem como diminuir a densidade eletrônica da espécie M-H, dificultando a etapa de hidrogenação. O resultado disso é que os aldeídos **28** e **29** se acumulam no decorrer da reação, mesmo aumentando a temperatura para 150 °C, (experimento 17, Tabela 13, página 124).

Na tentativa de acelerar a etapa de hidrogenação do aldeído, foram realizados alguns experimentos com ligantes que possuem grupos ou átomos que melhoram a capacidade σ doadora da fosfina para o centro metálico. A doação de densidade eletrônica ao ródio faz com que melhore a retrodoação do ródio para os orbitais σ antiligantes da ligação H-H, além de doar mais densidade eletrônica para a espécie M-H, o que pode facilitar a hidrogenação dos aldeídos. Essa retrodoação eletrônica é responsável pela quebra da ligação entre os hidrogênios e formação da

espécie metal hidreto (M-H), a qual participa na hidrogenação do aldeído, resultando nos respectivos álcoois. Ademais, as propriedades estéricas que alguns ligantes com pequeno ângulo de cone promovem na esfera do metal também podem afetar o rendimento dos álcoois, na medida em que se formam mais espécies com duas ou três fosfinas coordenadas ao Rh, que podem dificultar tanto a etapa da hidroformilação quanto a da hidrogenação. Sendo assim, foram realizados experimentos com as fosfinas 2-(difenilfosfina)-N-N-dimetilbenzilamina (Ph05), tricicloexilfosfina (TCHP) e tributilfosfina (TBP). Inicialmente, à temperatura de 100 °C, com os ligantes Ph05 e TCHP (experimentos 4 e 5, Tabela 13, página 120) não se verificou formação dos álcoois **30** e **31**. No entanto, com a presença do ligante TBP, um ligante com baixo ângulo de cone, mais básico do que a PPh₃ e Ph05, ou seja, com boas características sigma doadoras, os álcoois **30** e **31** foram obtidos com rendimentos de 27%, em 24 horas de reação (experimento 6, Tabela 13, página 120). Dobrando a concentração da fosfina TBP (experimento 7, Tabela 13, página 121), os rendimentos de **30** e **31** melhoraram ligeiramente, sinalizando que os fatores eletrônicos da TBP superam os efeitos estéricos de forma significativa.

A presença da fosfina bidentada Xantphos (experimento 8, Tabela 13, página 121), um ligante com elevado ângulo de quelatação, que facilita a formação do aldeído linear **28** e, conseqüentemente, do álcool **30** e do acetato **32**, desfavorece tanto a cinética de hidroformilação como a hidrogenação de **28**, logo os álcoois **30** e **31** não foram observados em quantidades significativas. Na presença de TBP, aumentou-se a temperatura para 130 °C (experimento 9, Tabela 13) ou dobrou-se a concentração do catalisador, aumentando também a concentração de H₂ a 130 °C (experimento 10, Tabela 13, página 122). Porém, foi observado que a etapa de hidrogenação não é afetada significativamente pela alteração desses parâmetros.

Na sequência, ainda na presença de TBP, aumentou-se a temperatura para 150 °C, com uma relação CO/H₂=1/5 (experimento 11, Tabela 13, página 122). Nota-se que, nessas condições, **30** e **31** são obtidos com bons rendimentos, em 24 horas de reação. Realizou-se ainda uma reação à 150 °C, sem a presença de ligante de fósforo (experimento 12, Tabela 13, página 122). Nesse caso, **30** e **31** também foram obtidos com bons rendimentos, entretanto, ocorreu, como esperado, uma significativa hidrogenação inicial do substrato. Na Figura 40, página 128, pode-se verificar que a hidrogenação dos aldeídos **28** e **29** na presença de TBP é mais lenta do que no sistema sem ligante de fósforo, bem como que, na ausência da fosfina,

ocorre maior formação de outros produtos, principalmente originados da hidrogenação do eugenol. Entretanto, os rendimentos finais dos álcoois **30** e **31** são semelhantes para os dois sistemas, em 24 horas de reação. É importante ressaltar que sistemas com ligantes de fósforo são mais vantajosos, pois, além de controlar bem a isomerização e a hidrogenação do eugenol, são importantes para estabilizar as espécies catalíticas envolvidas nos ciclos catalíticos e, por consequência, de favorecer uma possível reciclagem do catalisador.

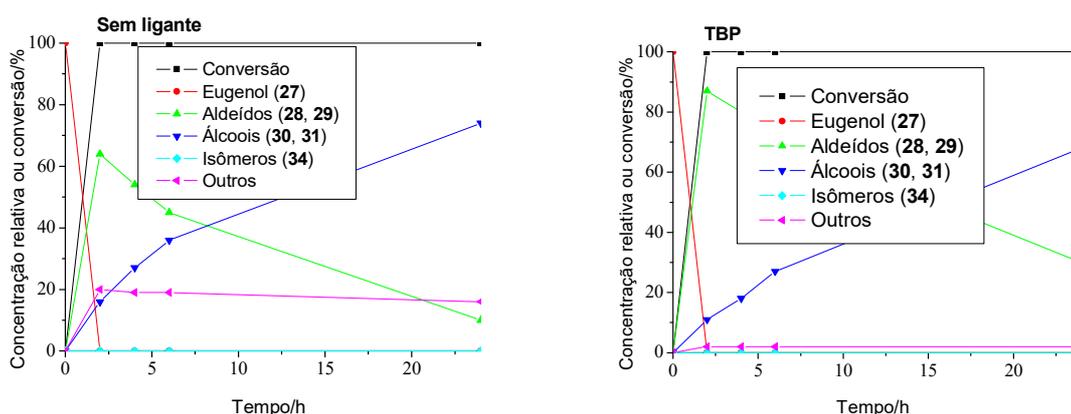
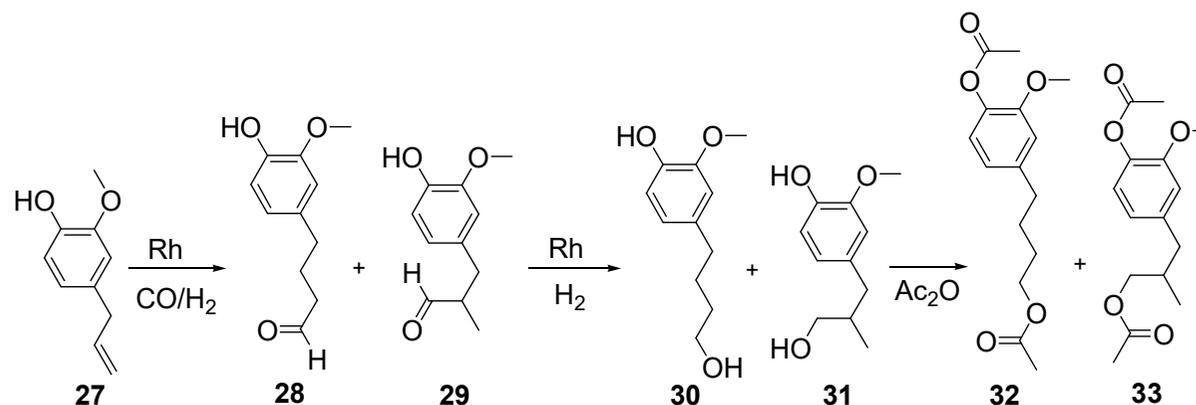


Figura 40 – Curvas cinéticas para reações de hidroformilação/hidrogenação do eugenol na presença e na ausência de TBP (experimentos 12 e 11, respectivamente).
Condições reacionais: substrato – 4 mmol, $[Rh(OMe)(COD)]_2$ – (5 μ mol), ligante – (P/Rh=10), fase gasosa - 60 atm (CO/H₂=1/5), 150 °C, tolueno - 20 mL.

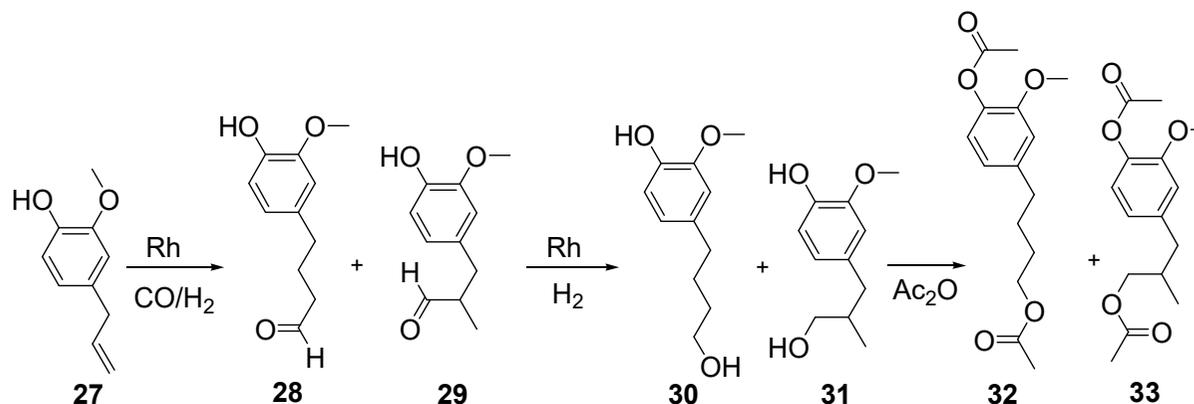
O experimento 13 (Tabela 13, página 123), na presença de TBP, mostrou que a utilização do organocatalisador DMAP (4-dimetilaminopiridina) importante na etapa de acetoxilação do álcool com o anidrido acético, também contribui na formação dos álcoois **30** e **31**, melhorando ligeiramente o rendimento do álcool linear **30**. Em uma pressão total de 80 atm (CO/H₂=1/7), a 120 °C, na presença de DMAP (experimento 14, Tabela 13), os rendimentos dos álcoois **30** e **31** foram mais baixos, comparando com o experimento 13. Isso indica que, provavelmente, a temperatura tem uma contribuição mais importante do que a concentração de H₂ na etapa de hidrogenação dos aldeídos. Na sequência, foi feito um experimento com a tricicloexilfosfina (TCHP) a 150 °C (experimento 15, Tabela 13, página 123). TCHP tem elevado ângulo de cone, o que não favorece a formação de espécies catalíticas de Rh bi e tricoordenadas $[RhH(CO)_2(TCHP)_2]$, além de ser mais básica do que a PPh₃. Portanto, principalmente pelos fatores estéricos promovidos por esse ligante, esperava-se que a hidrogenação dos aldeídos ocorresse de forma mais efetiva. Pode-se notar que realmente os álcoois **30** e **31** foram obtidos com altos

rendimentos em 24 horas de reação. Por fim, com o uso de Xantphos, um ligante que maximiza a formação do aldeído linear **28** e, conseqüentemente, do álcool **30** (experimento 18 e 19, Tabela 13, páginas 124 e 125, respectivamente), foi possível observar a necessidade de uma temperatura de 150 °C, assim como o uso de DMAP para melhorar os rendimentos dos álcoois **30** e **31**.

Tabela 14 – Processo *one-pot* em duas etapas: hidroformilação/hidrogenação - acetoxilação do eugenol^a (continua)

Exp.	Etapa 1: Hidroformilação/hidrogenação							Etapa 2: Acetoxilação		
Exp.	Ligante	Tempo	C	Seletividade (%)			TOF	Conversão (%)	Seletividade (%)	
				Aldeídos	Álcoois	Outros		de álcoois	Acetatos	Outros
	(P/Rh)	(h)	(%)	28 29	30 31		(h ⁻¹)	30 e 31	32 33	
1	TBP (10)	2 48	>99 >99	51 28 2 2	12 4 62 30	5 4	200	>99	65 32	3
2	TCHP (10)	2 30	>99 >99	52 37 11 4	5 5 43 40	1 2	200	>99	49 41	10
3	XTP (10)	2 48	>99 >99	76 3 5 0	8 0 63 3	13 29	200	>99	71 3	26

^aCondições: Etapa 1 - eugenol, (4 mmol); *p*-xileno (2 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5 μmol); 60 atm; CO/H₂=1/5; TCHP (tricicloexilfosfina) (100 μmol, P/Rh=10); TBP (tributilfosfina), (100 μmol, P/Rh=10); 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (XTP) (Xantphos), (50 μmol, P/Rh=10); DMAP (4-dimetilaminopiridina), (40 μmol); T=150 °C; ^bsem DMAP. Etapa 2 - Anidrido acético (Ac₂O), 40 mmol, 1 atm, CO/H₂=0; tempo de reação=10 min. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Tabela 14 – Processo *one-pot* em duas etapas: hidroformilação/hidrogenação - acetoxilação do eugenol^a (conclusão)

Exp.	Etapa 1: Hidroformilação/hidrogenação							Etapa 2: Acetoxilação		
Exp.	Ligante	Tempo	C	Seletividade (%)			TOF	Conversão (%)	Seletividade (%)	
				Aldeídos	Álcoois	Outros		de álcoois	Acetatos	Outros
	(P/Rh)	(h)	(%)	28 29	30 31		(h ⁻¹)	30 e 31	32 33	
4 ^b	TCHP (10)	2 30	>99 >99	50 35 5 1	7 7 50 42	1 2	200	20	2 1	17
5 ^b	-	2 30	>99 >99	41 21 1 0	14 12 54 32	12 13	200	12	0 0	12

^aCondições: Etapa 1 - eugenol, (4 mmol); *p*-xileno (2 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5 μmol); 60 atm; CO/H₂=1/5; TCHP (tricicloexilfosfina) (100 μmol, P/Rh=10); TBP (tributilfosfina), (100 μmol, P/Rh=10); 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (XTP) (Xantphos), (50 μmol, P/Rh=10); DMAP (4-dimetilaminopiridina), (40 μmol); T=150 °C; ^bsem DMAP. Etapa 2 - Anidrido acético (Ac₂O), 40 mmol, 1 atm, CO/H₂=0; tempo de reação=10 min. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Na Tabela 14, páginas 130 e 131, estão apresentados os resultados da hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do eugenol com ou sem a adição de Ac_2O depois de concluir as etapas de hidroformilação e hidrogenação. Como discutido anteriormente, o ligante tributilfosfina (TBP) favorece a etapa de hidrogenação catalítica do aldeído, principalmente pelos fatores eletrônicos envolvidos nessa etapa do ciclo. Sendo assim, no experimento 1 (Tabela 14), na presença inicial de DMAP, os álcoois **30** e **31** foram obtidos com ótimos rendimentos em 48 horas de reação. Após as 48 horas, a autoclave foi resfriada e despressurizada, em seguida, adicionou-se excesso de anidrido acético, deixando a mistura sob agitação à temperatura ambiente por 10 minutos, para que ocorresse a acetoxilação dos álcoois. Dessa forma, observou-se a formação dos produtos almejados **32** e **33** com elevados rendimentos.

O ligante tricicloexilfosfina (TCHP) é um ligante de ângulo de cone elevado, ou seja, os efeitos estéricos promovidos por esse ligante na esfera do Rh, facilita a etapa de hidrogenação do aldeído. Ademais, por ser um ligante com boas características σ doadoras pode ajudar na adição oxidativa de H_2 . Portanto, após adição de Ac_2O , os produtos acilados **32** e **33** são produzidos com elevado rendimento (experimento 2, Tabela 14, página 130).

Utilizou-se também o Xantphos (experimento 3, Tabela 14), um ligante bidentado muito empregado em processos de hidroformilação de olefinas terminais para promover a formação majoritária do aldeído linear e, por conseguinte, a do álcool linear. Com esse ligante, apesar de ocorrer uma hidrogenação parcial do eugenol, o acetato linear **32** foi obtido com rendimento de 71%.

Foram realizados dois experimentos para avaliar o papel de DMAP na etapa final do processo, ou seja, na acetoxilação dos álcoois **30** e **31**. Observou-se que, na ausência de DMAP, experimentos 4 e 5 da Tabela 14, página 131, a etapa de acetoxilação dos álcoois **30** e **31** é fortemente afetada e não ocorre a formação dos produtos acetoxilados **32** e **33** de forma significativa, indicando que esse organocatalisador é essencial para que ocorra o processo de acetoxilação de forma rápida.

Na Tabela 15, página 133, estão apresentados os resultados para a hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do eugenol, catalisadas pelo complexo de ródio $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$, na presença de anidrido acético, que foi adicionado em excesso na fase inicial da reação (Esquema 14, página 113).

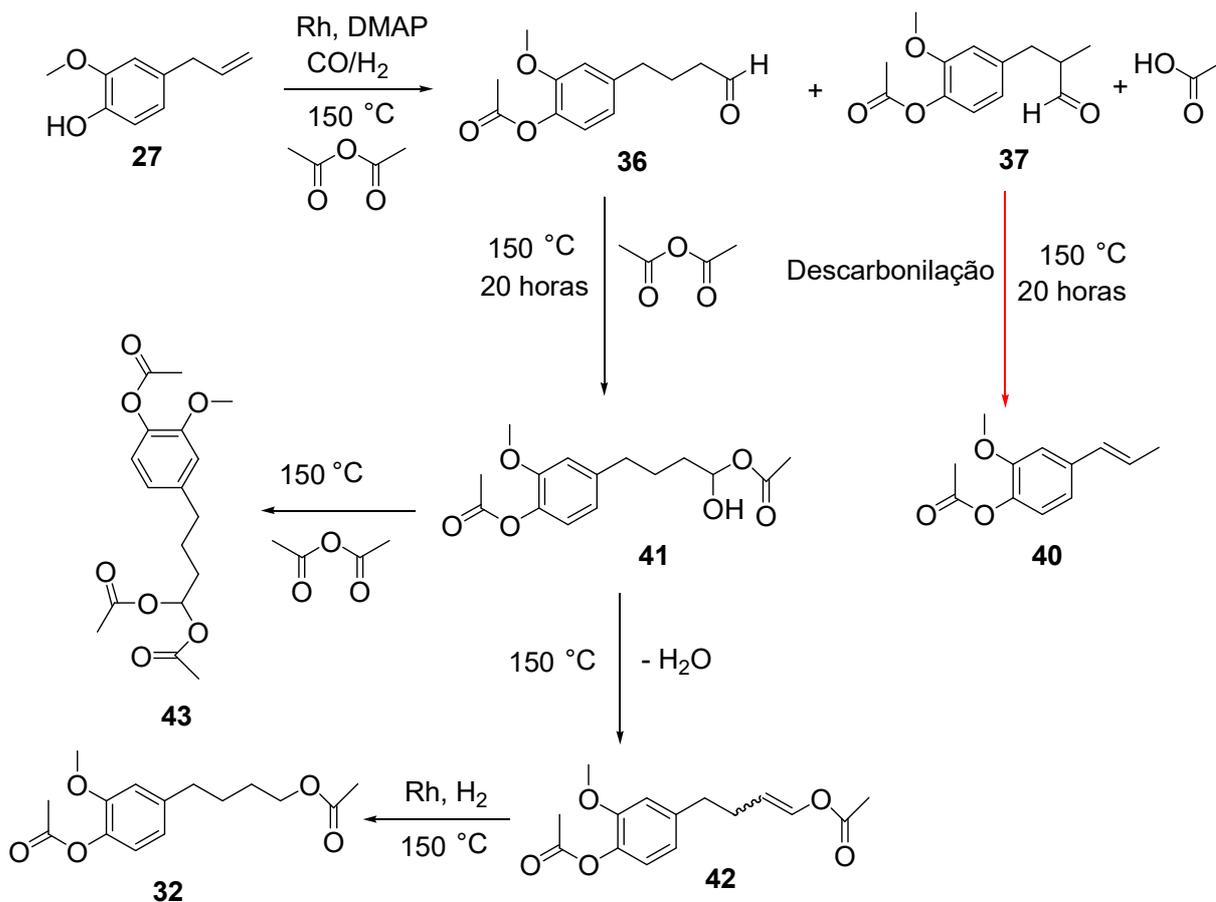
Tabela 15 - Processo tandem: hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do eugenol^a

Exp.	Ligante (P/Rh)	Tempo (h)	CO/H ₂	C (%)	Seletividade (%)						TOF (h ⁻¹)	
					Aldeídos		Álcoois		Acetatos			Outros
					36	37	38	39	32	33		
1 ^{b, c}	TBP (10)	2	1/7	>99	62	35	0	0	1	0	2	200
		6	1/7	>99	58	32	0	0	5	0	5	
		24	1/7	>99	40	22	0	0	20	0	18	
2 ^{b, c, d}	TBP (10)	2	1/7	93	58	27	0	0	2	0	13	186
		6	1/7	>99	43	10	0	0	6	0	41	
		24	1/7	>99	9	0	0	0	14	0	77	
3 ^{c, d, e}	TBP (10)	2	1/5	99	53	20	0	0	3	0	24	198
		6	1/5	>99	38	8	0	0	7	0	47	
		24	1/5	>99	9	0	0	0	14	0	77	
4 ^{d, e}	TCHP (10)	2	1/5	80	54	19	0	0	2	0	25	160
		4	1/5	>99	44	10	0	0	5	0	41	
		24	1/5	>99	8	0	0	0	12	0	80	
5 ^{d, e}	XTP (10)	2	1/5	83	64	1	0	0	2	0	33	166
		6	1/5	>99	32	0	0	0	17	2	38	
		24	1/5	>99	3	0	0	0	31	1	65	

^aCondições: eugenol, (4 mmol); *p*-xileno (2 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5x10⁻⁶ mol); TBP (tributilfosfina), (1x10⁻⁴ mol, P/Rh=10); Tricicloexilfosfina (TCHP), (1x10⁻⁴ mol, P/Rh=10), 4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, XTP (Xantphos), (5x10⁻⁵ mol, P/Rh=10); anidrido acético (AC₂O), (30x10⁻³ mol); T=120 °C; 60 atm; ^b80 atm; ^canidrido acético (AC₂O), (20x10⁻³ mol); ^dDMAP (4-dimetilaminopiridina), (4x10⁻⁵ mol); ^e150 °C. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

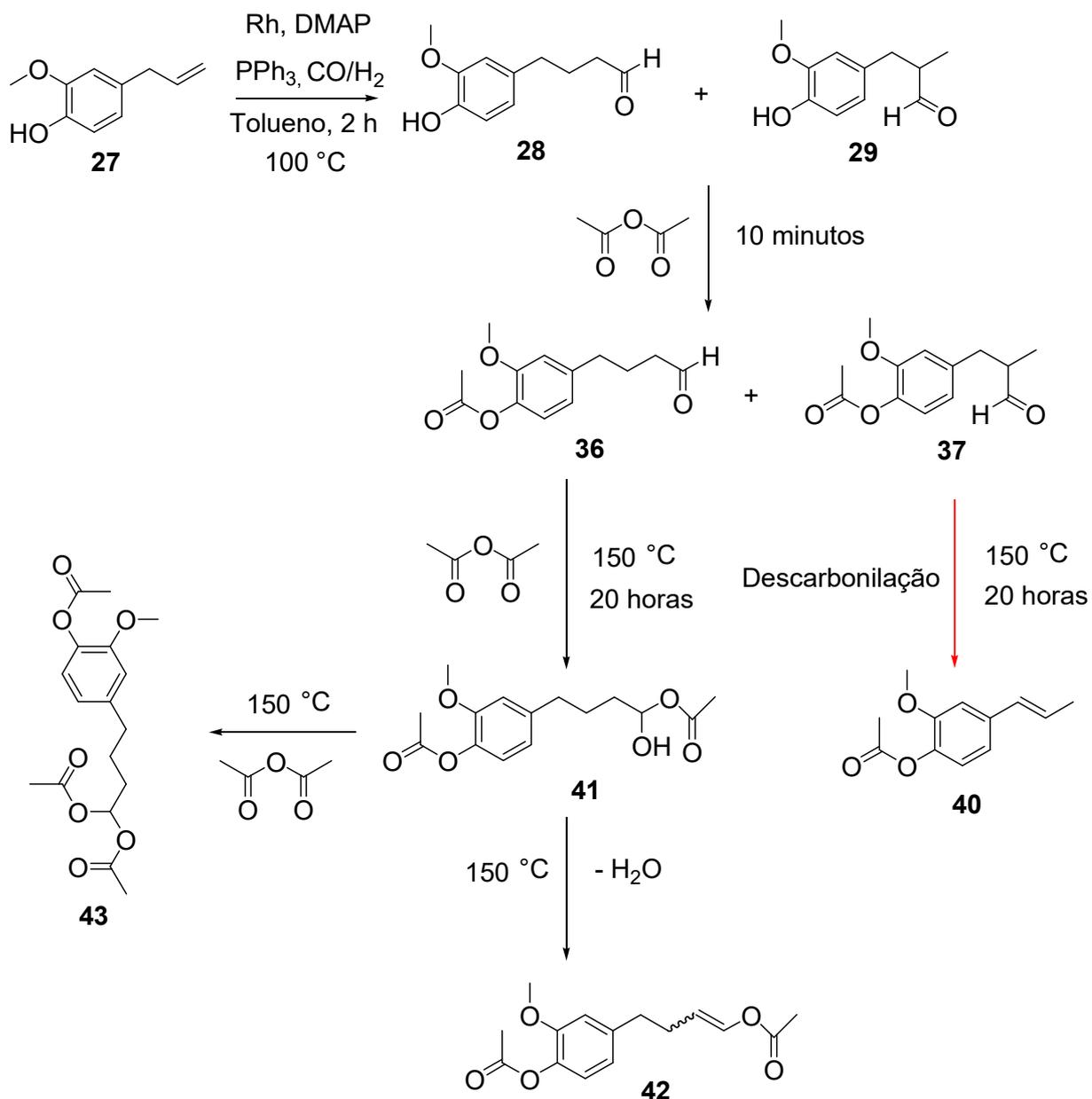
Na presença do anidrido acético, na mistura inicial, sob as condições reacionais citadas na Tabela 15, página 133, a etapa de hidrogenação dos aldeídos acilados **36** e **37** é dificultada, inibindo a formação dos álcoois acilados **38** e **39** e, conseqüentemente, dos acetatos **32** e **33**. Dessa forma, observou-se a formação de uma grande quantidade de produtos indesejáveis, apresentados na Tabela 15 como “outros” e que são originados da reação do anidrido acético com os aldeídos acilados **36** e **37**, experimentos 1–5.

Por meio da espectrometria de massas (Apêndice A, páginas 175-177) e RMN (Apêndice B, páginas 202 e 203), foi verificado que esses outros produtos formados são majoritariamente os compostos **40**, **41** e **42**. O produto **40** (isoeugenol acilado) é, provavelmente, resultado da descarbonilação do aldeído acilado **37**, o produto **41** é obtido por meio da reação de **36** com o Ac_2O a $150\text{ }^\circ\text{C}$. O produto **41** pode perder uma molécula de água, gerando uma ligação dupla, e formar isômeros *cis* e *trans* do composto **42** (vinil acetato). Surpreendentemente, o produto **43**, que seria esperado como resultado da acetoxilação de **41**, não foi detectado em quantidades significativas nas reações mostradas na Tabela 15. A presença de H_2 e Rh no meio também pode resultar na hidrogenação da ligação dupla de **42** para formar o produto final **32**. Uma proposta para a formação de **40**, **41**, **42**, **43** e **32** está apresentada no Esquema 15, página 135.



Esquema 15 - Formação de produtos da reação dos aldeídos acetoxilados **36** e **37**.

Para provar que esses produtos secundários são originados da reação entre o aldeído acetoxilado e o Ac_2O , realizou-se um experimento na presença de DMAP (eugenol – 4 mmol, $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ - 50 μmol , DMAP - 40 μmol , PPh_3 - 50 μmol , ($\text{P/Rh}=5$), 60 atm ($\text{CO/H}_2=1/1$), tolueno – 20 mL, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 2 horas). Com o uso de PPh_3 , a etapa de hidrogenação do aldeído é fortemente inibida, conforme mostrado no experimento 2, Tabela 13, página 119. A reação resultou majoritariamente nos aldeídos **28** e **29**. Após essas 2 horas, o reator foi resfriado e despressurizado. Em seguida, adicionaram-se 40 mmol de Ac_2O e agitou-se por 10 minutos, o que resultou na formação dos aldeídos acetoxilados **36** e **37**. Na sequência, o reator foi fechado novamente sem a presença de CO e H_2 e colocado sob aquecimento a $150\text{ }^\circ\text{C}$ por 20 horas. Os produtos formados nessa reação são demonstrados no Esquema 16, página 136.



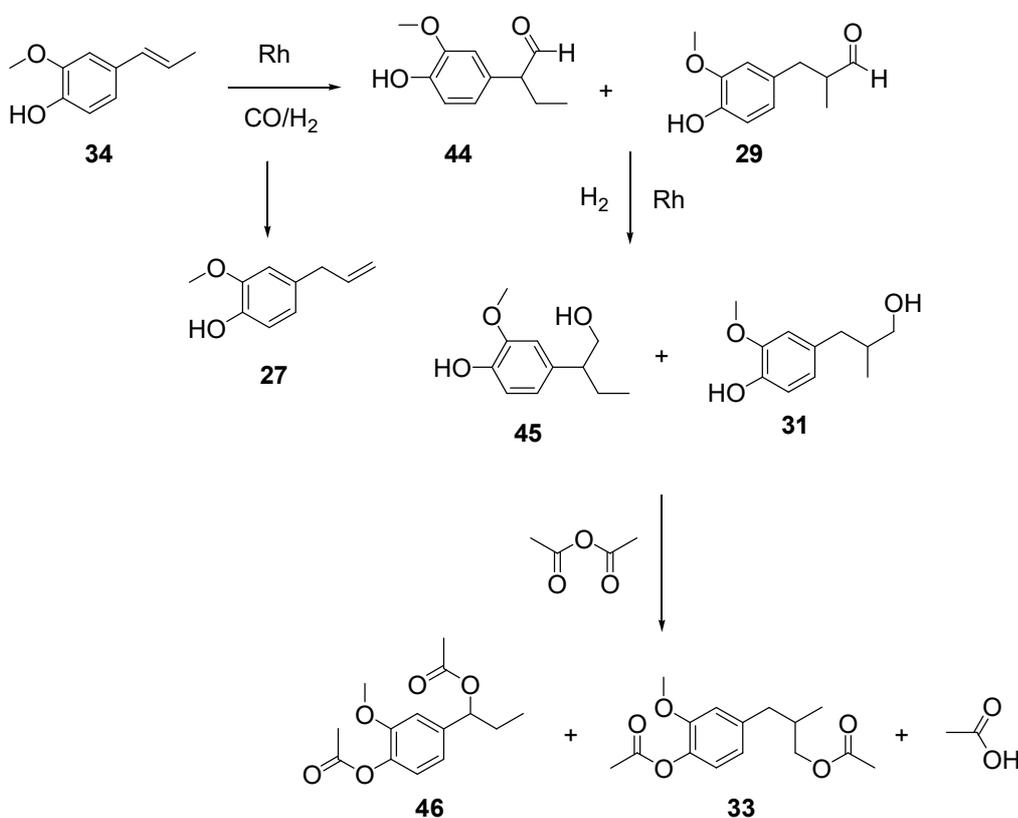
Esquema 16 – Hidroformilação do eugenol e reação dos aldeídos com Ac_2O .

Notou-se que, no final dessa reação, ocorreu a formação majoritária dos produtos **40**, **41** e **42**, os quais foram separados em coluna de sílica comum, usando uma fase móvel de acetato de etila/hexano numa razão de concentração que variou de 20, 30 e 40%. A seguir, os compostos **40**, **41** e **42** foram isolados da mistura e suas estruturas foram determinadas por espectrometria de massas e RMN. Dessa forma, esse experimento reforça a ideia de que **40**, **41** e **42** são realmente produtos indesejáveis da reação dos aldeídos acetoxilados **36** e **37** com Ac_2O a 150°C . O produto **43** não foi observado nestas condições reacionais, provavelmente, devido a decomposição do Ac_2O em ácido acético.

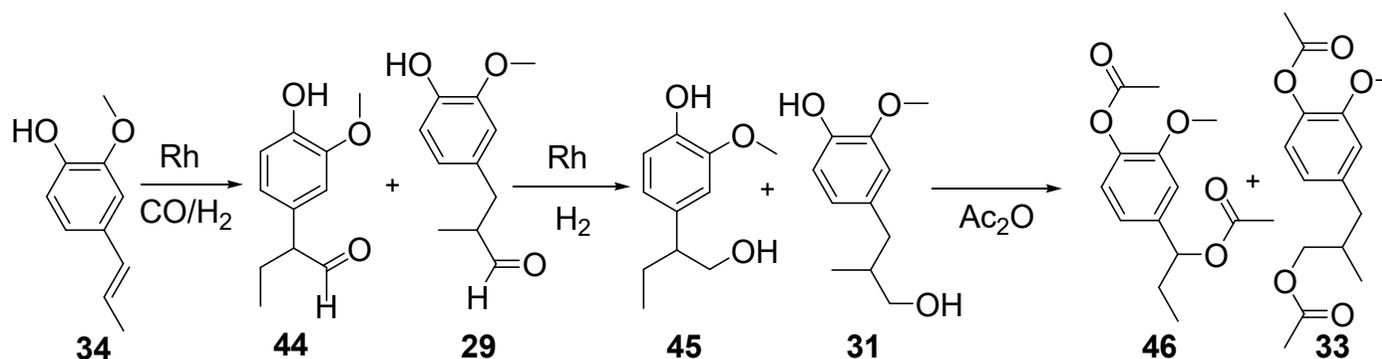
Repetiu-se o mesmo experimento com a PPh_3 . Após a formação dos aldeídos **28** e **29**, foi adicionado excesso de ácido acético (40 mmol). O objetivo era avaliar se o anidrido acético estava se decompondo em ácido acético e promovendo a formação dos produtos **41**, **42** e **40**. Após 20 horas, constatou-se que **41**, **42** e **40** não são formados, ou seja, a formação de **41**, **42** e **40** depende exclusivamente da presença de Ac_2O . Como a reação da acetoxilação do eugenol, na presença inicial de anidrido acético (Ac_2O), gerou muitos produtos indesejáveis (Esquema 15, Tabela 15), originados da reação do Ac_2O com os aldeídos acetoxilados **36** e **37**, para os substratos isoeugenol, 2-alilfenol e 2-alil-6-metilfenol o processo foi realizado em duas etapas (processo *one-pot*), ou seja, o anidrido acético foi adicionado após a formação dos respectivos álcoois.

4.4.2 Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do isoeugenol

A reação de hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do isoeugenol pode ser vista no Esquema 17. Os resultados estão apresentados na Tabela 16, página 138.



Esquema 17 – Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do isoeugenol **34** com adição final do anidrido acético.

Tabela 16 - Processo *one-pot* em duas etapas: hidroformilação/hidrogenação - acetoxilação do isoeugenol^a

Exp.	Etapa 1: Hidroformilação/hidrogenação							Etapa 2: Acetoxilação			
Exp.	Ligante	Tempo	C	Seletividade (%)			TOF	Conversão (%)		Seletividade (%)	
				Aldeídos	Álcoois	Outros		de álcoois		Acetatos	Outros
	(P/Rh)	(h)	(%)	44 29	45 31		(h ⁻¹)	45 e 31		46 33	
1	TBP (10)	2 48	99 >99	63 27 10 3	6 2 60 27	2 0	198	>99		61 29	10
2	TCHP (10)	2 48	>99 >99	44 23 0 0	12 7 57 30	14 13	200	>99		58 29	13
3	XTP (10)	2 48	9 99	80 20 21 1	0 0 62 12	0 4	18	>99		70 9	21

^aCondições: Etapa 1 - isoeugenol, (4 mmol); *p*-xileno (2 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5 μmol); 60 atm; CO/H₂=1/5; TCHP (tricicloexilfosfina) (100 μmol P/Rh=10); TBP (tributilfosfina) (100 μmol, P/Rh=10); 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (XTP) (Xantphos), (50 μmol, P/Rh=10); DMAP (4-dimetilaminopiridina), (40 μmol); T=150 °C. Etapa 2 - Anidrido acético (Ac₂O), (40 mmol), 1 atm, CO/H₂=0; tempo de reação=10 min. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

O isoeugenol é um propenilbenzeno com a presença de uma ligação dupla interna, o que torna a etapa de hidroformilação desse substrato mais lenta quando comparado com a hidroformilação do alilbenzeno eugenol. Na Figura 41, é possível avaliar essa cinética da reação na presença do ligante Xantphos. A diferente reatividade destes dois substratos pode ser explicada pela maior barreira estérica na coordenação da ligação dupla interna da olefina no Rh [154]. No entanto, à temperatura de 150 °C e com ligantes com um caráter mais básico, como TBP e TCHP (experimento 1 e 2, Tabela 16, página 138), a reação da hidroformilação do isoeugenol foi realizada com sucesso.

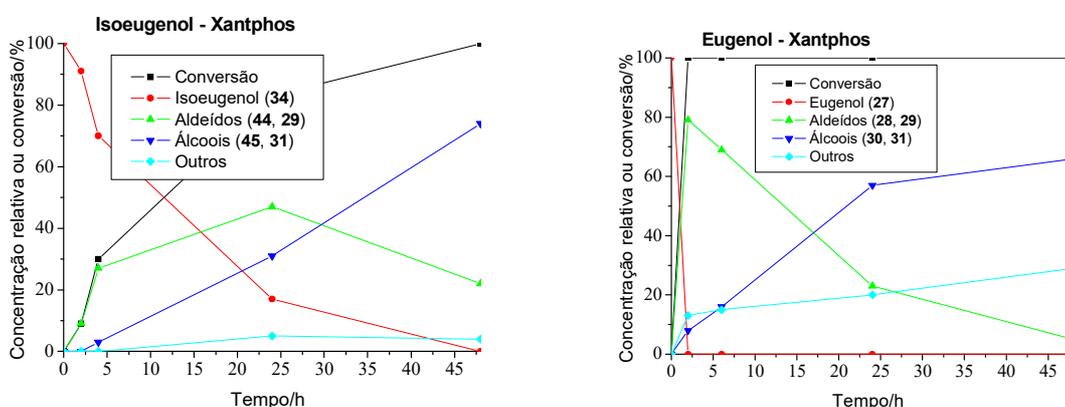


Figura 41 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação/hidrogenação do eugenol e do isoeugenol. Condições: substrato – 4 mmol, $[Rh(OMe)(COD)]_2$ – (5 μ mol), Xantphos – (P/Rh=10), fase gasosa - 60 atm (CO/H₂=1/5), 150 °C, tolueno - 20 mL.

No isoeugenol, o carbono α , o mais próximo ao anel aromático, fica com uma carga parcialmente positiva devido à retirada de densidade eletrônica pelo anel aromático. A deficiência eletrônica nesse carbono α viabiliza a coordenação da olefina ao Rh nessa posição, gerando majoritariamente o aldeído α **44**. Ademais, alguns autores relatam que a formação preferencial desse aldeído na posição α é observada na maioria dos sistemas de ródio e acredita-se que esteja relacionada à estabilização de intermediários de ródio por meio da formação de espécies de η^3 -benzil-ródio, o que favoreceria o produto ramificado com grupo formila na posição α [155–157].

Nos experimentos 1 e 2 da Tabela 16, página 138, observa-se que tanto o ligante TCHP quanto o ligante TBP são muito efetivos para a síntese dos álcoois **45** e **31** e que devido a fatores eletrônicos, como comentado anteriormente, forma-se

majoritariamente o aldeído **44** com grupo formila mais próximo ao anel aromático [154] e, por consequência, o álcool **45** e o acetato **46**. A presença do ligante bidentado Xantphos (XTP) promove a formação majoritária do produto **46** (experimento 3, tabela 16, página 138). Os gráficos da Figura 42 mostram a cinética das reações, resultando em álcoois **45** e **31**, na presença dos ligantes TCHP, TBP e Xantphos.

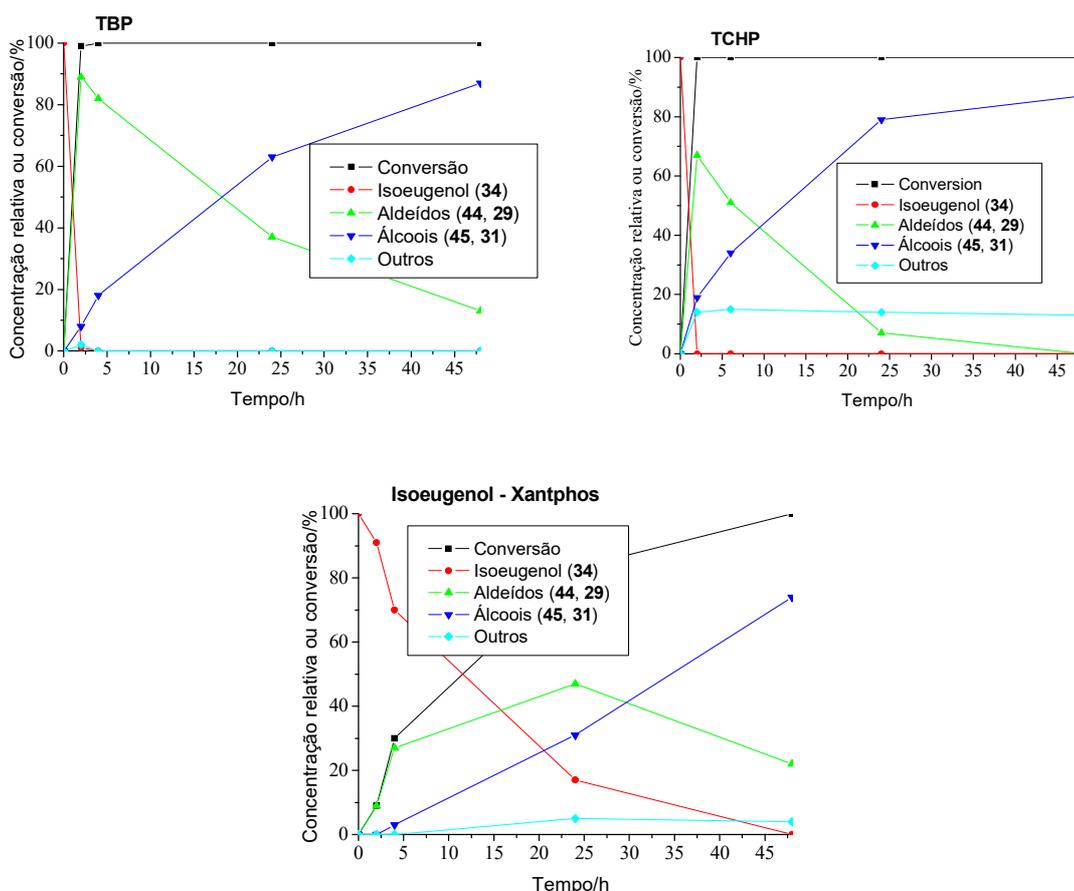


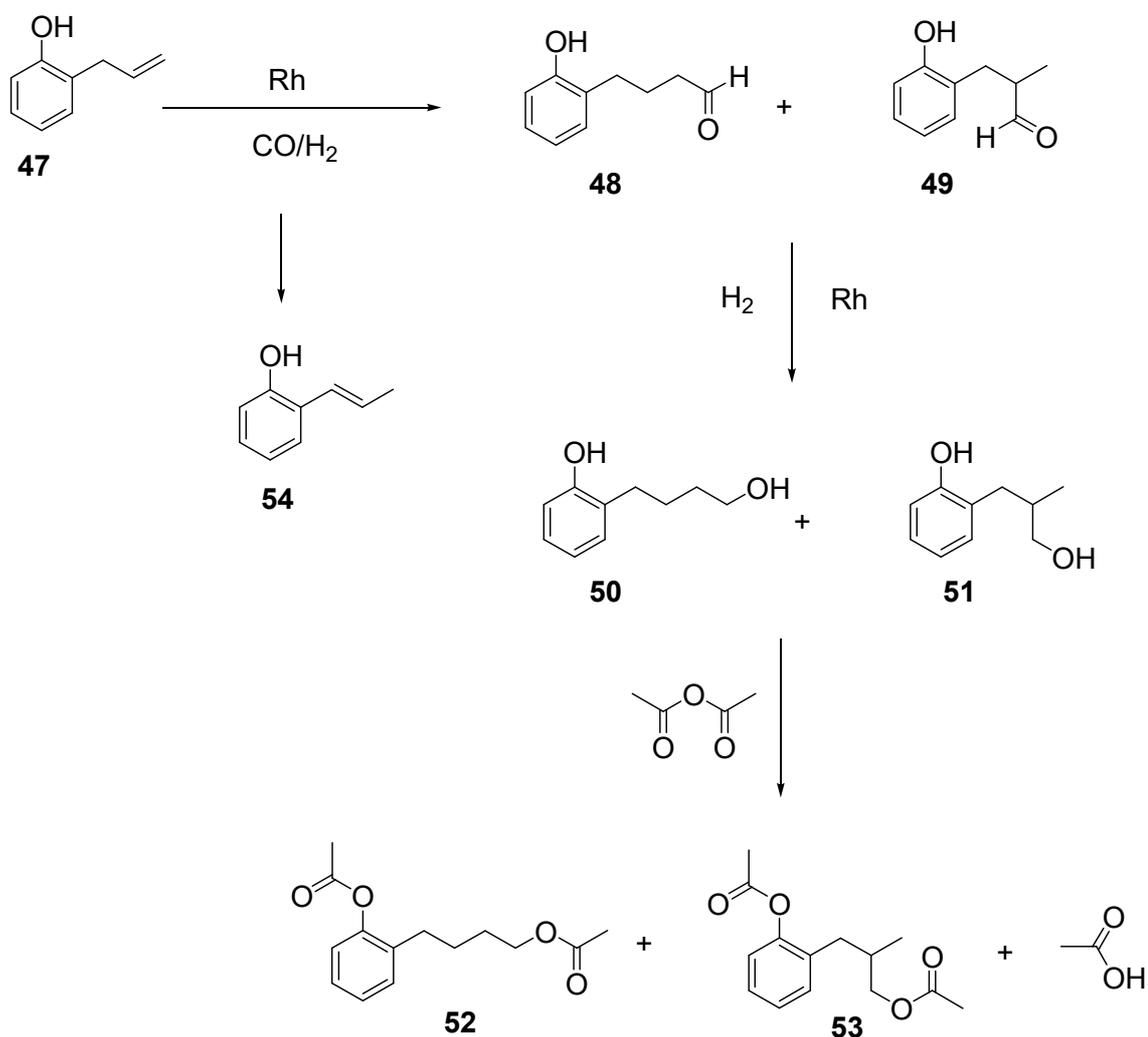
Figura 42 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação/hidrogenação do isoeugenol. Condições: substrato – 4 mmol, $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ – (5 μmol), ligante (TBP, TCHP ou Xantphos) – (P/Rh = 10), fase gasosa - 60 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/5$), 150 °C, tolueno - 20 mL.

4.4.3 Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do 2-ailfenol

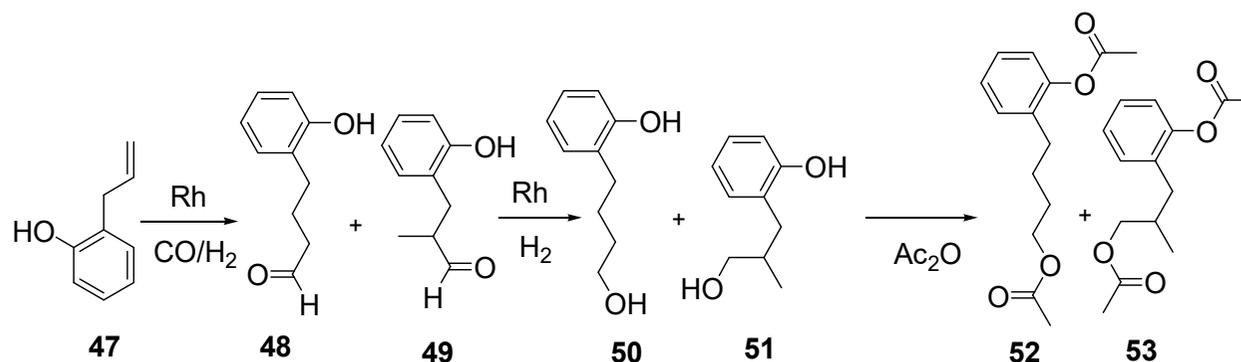
Como comentado anteriormente, o mesmo processo foi aplicado para os substratos 2-ailfenol e 2-ail-6-metilfenol. O 2-ailfenol é um membro da classe dos fenóis com a presença do grupo alila na posição 2, podendo ser usado como

intermediário em síntese orgânica e tem um papel como um agente antifúngico na agroindústria.

O processo da hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do 2-aliifenol foi realizado em duas etapas no mesmo reator, ou seja, o anidrido acético (Ac_2O) foi adicionado ao final da reação, logo após a formação dos respectivos álcoois. O esquema do processo está apresentado no Esquema 18. Os resultados estão apresentados na Tabela 17, página 142.



Esquema 18 - Processo em duas etapas: hidroformilação/hidrogenação e acetoxilação do 2-aliifenol 47.

Tabela 17 - Processo *one-pot* em duas etapas: hidroformilação/hidrogenação - acetoxilação do 2-aliilfenol^a

Exp.	Etapa 1: Hidroformilação/hidrogenação							Etapa 2: Acetoxilação					
Exp.	Ligante	Tempo	C	Seletividade (%)			TOF	Conversão (%)		Seletividade (%)			
				Aldeídos		Álcoois	Outros		de álcoois		Acetatos	Outros	
	(P/Rh)	(h)	(%)	48	49	50	51		50 e 51		52	53	
1	TBP (10)	2 30	99 >99	0	26	64	4	2	198				
				0	3	67	29	0		>99	67	30	3
2	TCHP (10)	2 48	>99 >99	47	39	11	1	2	200				
				0	22	60	17	1		>99	61	19	20
3	XTP (10)	2 48	95 >99	73	5	7	0	15	190				
				7	4	74	1	14		>99	77	1	22

^aCondições: Etapa 1 – 2-aliilfenol, (4 mmol); *p*-xileno (2 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5 μmol); 60 atm; CO/H₂=1/5; TCHP (tricicloexilfosfina) (100 μmol, P/Rh=10); TBP (tributilfosfina), (100 μmol, P/Rh=10); 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (XTP) (Xantphos), (50 μmol, P/Rh=10); DMAP (4-dimetilaminopiridina), (40 μmol); T=150 °C. Etapa 2 - Anidrido acético (Ac₂O), (40 mmol), 1 atm, CO/H₂=0; tempo de reação=10 min. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

A utilização de ligantes de características básicas como a TBP e TCHP (experimentos 1 e 2, Tabela 17, página 142) favoreceu a síntese dos respectivos álcoois **50** e **51** com excelentes rendimentos. Na sequência, com a adição de anidrido acético, na presença inicial de DMAP, os ésteres **52** e **53** foram facilmente obtidos.

Ligantes mais básicos (TBP e TCHP) e com elevado ângulo de cone (TCHP) facilitam a etapa de hidrogenação catalítica, uma vez que doam mais densidade eletrônica ao centro metálico, favorecendo a retrodoação eletrônica do metal para os orbitais antiligantes da ligação H-H. Por conseguinte, ocorre a ruptura da ligação entre os hidrogênios e forma-se uma espécie metal hidreto (M-H), responsável pela sequência da hidrogenação catalítica do aldeído ao respectivo álcool (adição oxidativa de H₂). Notou-se que, na presença do ligante TBP, um ligante de ângulo de cone pequeno, quando comparado à TCHP, a etapa de hidrogenação catalítica dos aldeídos **48** e **49** para os álcoois **50** e **51** acontece de forma mais rápida, ou seja, os efeitos eletrônicos desse ligante superam os seus efeitos estéricos, possivelmente pela maior doação de densidade eletrônica para a espécie M-H.

Foi observado que os referidos ligantes não favorecem a hidrogenação e nem a isomerização do 2-alilfenol. Além disso, existe uma maior dificuldade de hidrogenação do aldeído ramificado pelas barreiras estéricas existentes entre o grupo formila e a hidroxila em posição orto no anel aromático.

A TBP é um ligante de ângulo de cone pequeno e pode formar mais espécies bi e tricoordenadas ao Rh e, assim, dificultar a coordenação do hidrogênio na esfera de coordenação do metal, diminuindo a velocidade da etapa de hidrogenação. No entanto, os efeitos eletrônicos de doação para a espécie M-H desse ligante superam os fatores estéricos e observa-se que a etapa de hidrogenação é mais efetiva, quando comparado com os outros ligantes de fósforo utilizados nesse sistema. Além disso, observou-se que a etapa de hidroformilação do 2-alilfenol com a TBP é mais rápida quando comparada com a TCHP. Dessa forma, acredita-se que a coordenação do substrato, do CO e, por fim, de H₂ é facilitada na presença da tributílfosfina, quando comparada à TCHP, como demonstrado no gráfico da Figura 43, página 144. Verifica-se que a velocidade da reação hidroformilação/hidrogenação do substrato no sistema com TBP é superior se comparada com o sistema com a TCHP, portanto os álcoois **50** e **51** são obtidos

com maiores rendimentos na presença da tributilfosfina. A hipótese mais provável é que os efeitos estéricos promovidos pela TCHP, mesmo com a formação de espécies monocoordenadas ao Rh, inibam a hidrogenação do aldeído ramificado **49**, fazendo com que ocorra maior acúmulo desse aldeído no final da reação (experimento 2, Tabela 17, página 142).

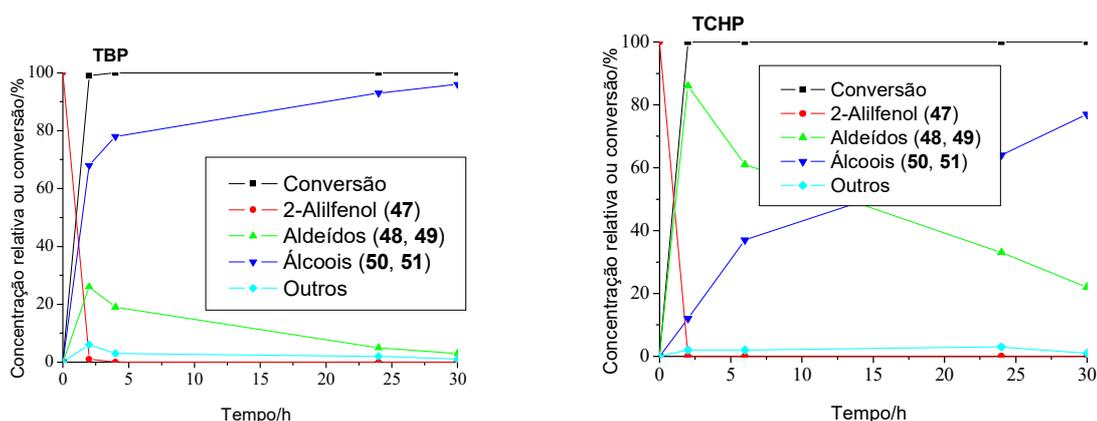


Figura 43 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação/hidrogenação do 2-aliifenol **47** na presença de ligantes tributilfosfina (**TBP**) e tricicloexilfosfina (**TCHP**).

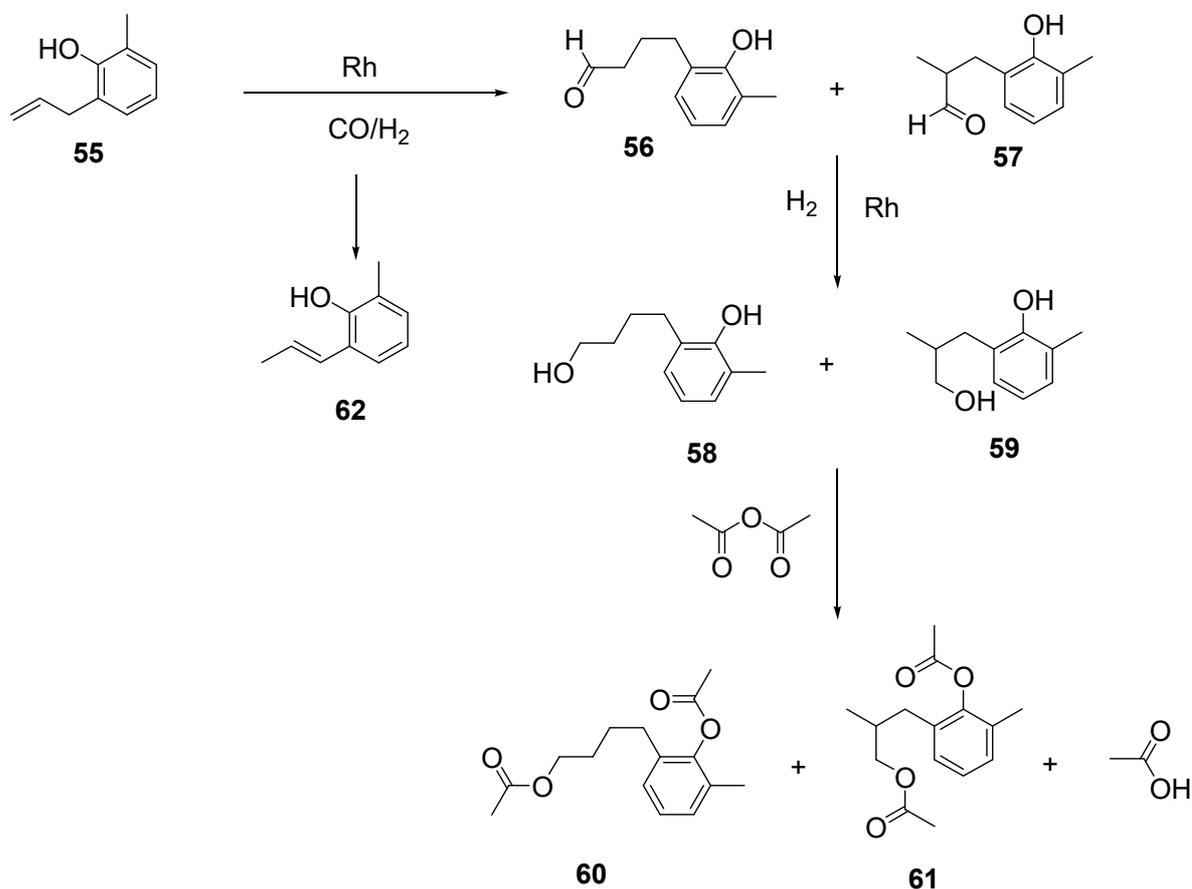
Condições: substrato – 4 mmol, $[Rh(OMe)(COD)]_2$ – (5 μ mol), ligante – (P/Rh=10), fase gasosa - 60 atm (CO/H₂=1/5), 150 °C, tolueno - 20 mL.

Por fim, a ação de Xantphos, um ligante de fósforo bidentado (experimento 3, Tabela 17, página 142), favorece a formação do aldeído linear **48** e promove, a formação majoritária do produto acetoxilado linear **52** com bom rendimento, em 48 horas. Notou-se que esse ligante contribuiu para a hidrogenação inicial do substrato, cerca de 14% do substrato é hidrogenado nas duas primeiras horas de reação. Isso ocorre porque a velocidade da etapa de hidroformilação com esse ligante é mais lenta, podendo favorecer a hidrogenação inicial do substrato. Os produtos dessa hidrogenação são incluídos na Tabela 17 na coluna “outros”.

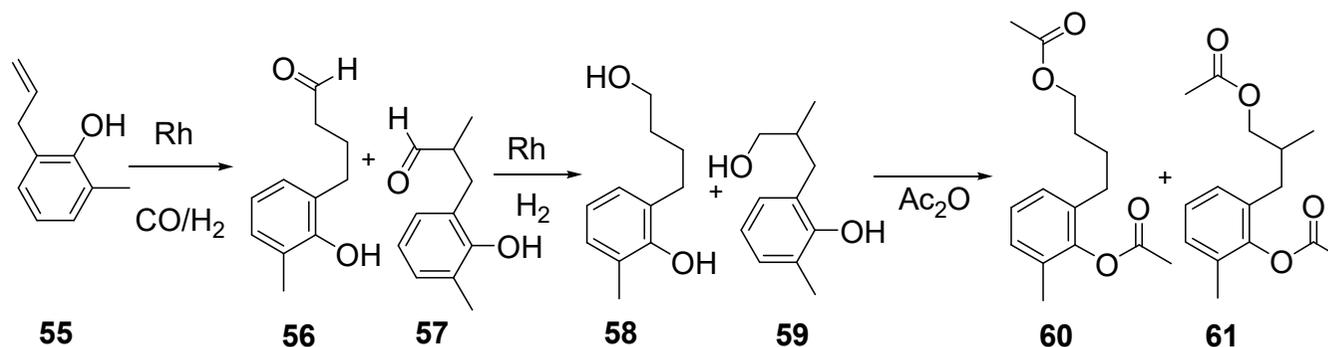
4.4.4 Hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do 2-aliil-6-metilfenol

O 2-aliil-6-metilfenol pertence à classe de compostos orgânicos conhecidos como ortocresóis, ou seja, são compostos orgânicos, contendo um fragmento ortocresol. Normalmente, é utilizado como um precursor na síntese de outras moléculas. O processo da hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação do 2-aliil-6-metilfenol foi

realizado em duas etapas no mesmo reator, ou seja, o anidrido acético (Ac_2O) foi adicionado ao final da reação, logo após a formação dos respectivos álcoois. O esquema do processo está apresentado no Esquema 19. Os resultados estão apresentados na Tabela 18, página 146.



Esquema 19 - Processo em duas etapas: hidroformilação/hidrogenação e acetoxilação do 2-álil-6-metilfenol **55**.

Tabela 18 - Processo *one-pot* em duas etapas: hidroformilação/hidrogenação - acetoxilação do 2-aliil-6-metilfenol^a

Exp.	Etapa 1: Hidroformilação/hidrogenação						Etapa 2: Acetoxilação						
Exp.	Ligante	Tempo	C	Seletividade (%)			TOF	Conversão (%)		Seletividade (%)			
				Aldeídos	Álcoois	Outros		de álcoois	Acetatos	Outros			
	(P/Rh)	(h)	(%)	56	57	58	59	(h ⁻¹)	58 e 59	60	61		
1	TBP (10)	2 30	>99 >99	13 0	14 23	67 70	1 5	5 2	200	>99	66	9	25
2	TCHP (10)	2 30	99 >99	51 15	21 36	6 45	1 3	21 1	198	>99	45	7	48
3	XTP (10)	2 48	>99 >99	80 8	1 0	4 72	0 0	15 20	200	>99	76	0	24

^aCondições: Etapa 1 – 2-aliil-6-metilfenol, (4 mmol); *p*-xileno (2 mmol); tolueno, (20 mL); [Rh(OMe)(COD)]₂, (5 μmol); 60 atm; CO/H₂=1/5; TCHP (tricicloexilfosfina) (100 μmol, P/Rh=10); TBP (tributilfosfina), (100 μmol, P/Rh=10); 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (XTP) (Xantphos), (50 μmol, P/Rh=10); DMAP (4-dimetilaminopiridina), (40 μmol); T=150 °C. Etapa 2 - Anidrido acético (Ac₂O), (40 mmol), 1 atm, CO/H₂=0; tempo de reação=10 min. TOF - frequência média de turnover (de zero até 2 h de reação): mol do substrato convertido por mol de Rh por hora.

Há um considerável impedimento estérico pela presença do grupo metila e da hidroxila em posição orto ao grupo alila, dificultando a etapa de hidrogenação do aldeído ramificado **57**. Na presença de um ligante com baixo ângulo de cone como a TBP (experimento 1, Tabela 18, página 146), a hidroformilação de **55** ocorre prontamente, resultando no aldeído linear **56** que é conseqüentemente hidrogenado, formando o álcool linear **58**. O aldeído ramificado **57** também é formado na hidroformilação de **55**, contudo sua hidrogenação catalítica é inibida pelos efeitos estéricos promovidos pela presença da hidroxila e da metila no anel aromático. Dessa forma, o álcool linear **58** é obtido majoritariamente enquanto o álcool ramificado **59** é formado com baixo rendimento.

O uso de TCHP, um ligante com ângulo de cone mais elevado do que a TBP, e que tende a formar espécies catalíticas com apenas um ligante coordenado ao Rh ($\text{RhH}(\text{CO})_3\text{TCHP}$), não favoreceu a etapa de hidrogenação dos aldeídos **56** e **57**. Nesse contexto, destaca-se a ideia de que o efeito estérico promovido por tal ligante na esfera de coordenação do metal, para esse substrato, dificulta a coordenação das espécies envolvidas na etapa de hidrogenação, o que minimiza a formação do álcool **58** e principalmente do álcool ramificado **59** e, por conseguinte, dos produtos acetoxilados **60** e **61**.

A presença do ligante Xantphos (experimento 3, Tabela 18) favoreceu a obtenção majoritária do aldeído menos impedido estericamente **56**, o que possibilitou a formação do álcool linear **58** e, após a adição de Ac_2O , do produto acetoxilado **60** (rendimento de 76%, em 48 horas de reação). Observou-se ainda que esse ligante favoreceu uma pequena hidrogenação inicial do substrato, resultado computado na Tabela 18, página 146, como parte de outros produtos. A velocidade da hidroformilação com esse ligante foi mais lenta, se comparada com os ligantes TBP e TCHP, o que favoreceu um pouco a hidrogenação inicial do substrato, prejudicando o rendimento do produto acetoxilado **60**.

4.5 CONCLUSÃO

A reação de hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação dos alil e propenil fenóis permitiu, de forma eficaz, a síntese de acetatos finais. Os acetatos oriundos do eugenol e do isoeugenol podem ter aplicação como ingredientes de fragrâncias

com menor potencial de desencadear a dermatite alérgica de contato. Além disso, essas moléculas podem ser precursoras de outros produtos da química fina. Os acetatos provenientes dos substratos 2-alilfenol e 2-aliil-6-metilfenol podem ser importantes intermediários de reações como aminólise ou transesterificação na síntese de outros produtos de interesse para a química fina.

Observou-se que a obtenção dos acetatos só foi possível com a realização do processo em duas etapas, sendo ambas acontecendo no mesmo reator sem a separação e purificação dos produtos intermediários (processo *one-pot*). Verificou-se ainda que para a formação dos acetatos na etapa de acetoxilação do álcool com o anidrido acético é necessária a presença do organocatalisador DMAP (4-dimetilaminopiridina). O Ac_2O deve ser adicionado após a formação dos respectivos álcoois, ou seja, após etapas de hidroformilação e de hidrogenação, pois a presença deste reagente na mistura inicial afeta negativamente a seletividade do processo. Foi verificado que este impacto negativo do Ac_2O se deve a sua interação com o aldeído nas condições utilizadas (150 °C), resultando na formação de produtos indesejáveis.

O uso de ligantes de fósforo mais básicos, como tributilfosfina e tricicloexilfosfina, favorece a etapa de hidrogenação do aldeído, contribuindo diretamente para a formação dos acetatos como produtos finais. No sistema com ligante bidentado Xantphos, a etapa da hidroformilação é mais lenta, se comparada com sistemas contendo ligantes TBP e TCHP, o que prejudica a seletividade para os acetatos devido à hidrogenação parcial do substrato.

5- CONSIDERAÇÕES FINAIS

No processo catalítico de hidroaminometilação, foi observado que as hidroiolefinas, a maioria de origem natural, foram eficientemente convertidas em aminoálcoois, utilizando sistemas catalíticos de ródio sem a adição de ligante auxiliar de fósforo. Aminas cíclicas (ATHP ou ATHF), originadas da ciclização intramolecular da enamina, foram sintetizadas com excelentes rendimentos nas condições em que a etapa de hidrogenação foi inibida por ligantes de fósforo com

baixo ângulo de cone. Monofosfinas com elevado ângulo de cone, como a tricicloexilfosfina, promoveram, em alguns sistemas, a hidrogenação e facilitaram a formação seletiva de aminoálcoois como produtos finais. O tris(2,4-di-terc-butilfenil) fosfito (TBBP), um ligante com forte caráter π acceptor, muito ativo na etapa da hidroformilação, contribuiu enormemente para a síntese de ATHP e ATHF, no entanto, o TBBP não é efetivo na etapa de hidrogenação, dificultando a obtenção do aminoálcool como produto final. O solvente anisol mostrou ser uma excelente alternativa ao tolueno na reação de HAM do isoprenol com a 4-metilpiperidina.

Já o processo catalítico de hidroformilação/hidrogenação/acetoxilação dos alil e propenilfenóis permitiu, de forma eficaz, a síntese de acetatos finais com bons rendimentos. Os acetatos oriundos do eugenol e do isoeugenol são capazes de apresentar características organolépticas sem promover a dermatite de contato alérgica e, portanto, podem ter aplicação como ingredientes de fragrâncias. Além disso, todos os acetatos obtidos podem ser precursores de outros produtos da química fina.

A síntese dos acetatos só foi possível com a realização do processo *one-pot* em duas etapas, ademais, o uso de ligantes de fósforo mais básicos, como a tricicloexilfosfina e a tributilfosfina favoreceram a etapa de hidrogenação do aldeído, contribuindo diretamente para a formação dos acetatos como produtos finais.

A maioria dos produtos obtidos em ambos os processos catalíticos estudados são inéditos e de potencial interesse para a indústria de química fina.

REFERÊNCIAS

- [1] IUPAC Compendium of Chemical Terminology, Eletronic version. Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org/C00876.html>> Acesso em 24/04/2020.
- [2] SHRIVER, D. F.; ATKINS, P.; Catálise. Química Inorgânica. 4 ed. Porto Alegre: Bookman, 702-732, 2008.
- [3] ORO, L. A.; SOLA, E.; Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea. Zaragoza; 2000.
- [4] BANKS, R. L.; Heterogeneous Catalysis. 1983, 403.
- [5] BEHR, A.; NEUBERT, P.; Applied Homogeneous Catalysis. Wiley-VCH, 2012
- [6] BARRAULT, J. et al. Catalysis and fine chemistry. *Catalysis Today*, v. 75, n. 1-4, p. 177-181, Jul., 2002.
- [7] HAGEN, J.; Introduction in Industrial Catalysis: A practical Approach, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2015.
- [8] ROTHENBERG, G.; Catalysis. Concepts and Green Application. 2008.
- [9] JOSHI, S. S.; BHATNAGAR, A.; RANADE, V. V.; Catalysis for Fine and Specialty Chemicals. 2016.
- [10] BERNARDO-GUSMAO, K.; PERGHER, S. B. C. e SANTOS, E. N.; Um Panorama da Catálise no Brasil nos últimos 40 anos. *Química Nova* 2017, vol.40, n.6, pp.650-655.
- [11] Prêmios Nobel em Química na temática de Catálise. Disponível em https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/, Acesso em 20/04/2020.
- [12] The Nobel Prize in Chemistry 2001. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001.> Acesso em 20/04/2020.
- [13] The Nobel Prize in Chemistry 2005. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005.> Acesso em 20/04/2020.
- [14] The Nobel Prize in Chemistry 2007. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2007.> Acesso em 20/04/2020.
- [15] The Nobel Prize in Chemistry 2010. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010.> Acesso em 20/04/2020.

- [16] A indústria Química Brasileira. ABQUIM - Associação Brasileira da Indústria Química. Disponível em: <<http://www.abiquim.org.br/pdf/indQuimica/aindustriaQuimica-sobresetor.pdf>>. Acesso em 22/04/2020.
- [17] Estatísticas. ABFINA – Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, biotecnologias e suas especialidades. Disponível em: <[HTTP://www.abifina.org.br/estatistica.faturamento.php](http://www.abifina.org.br/estatistica.faturamento.php)>. Acesso em 22/04/2020.
- [18] Química fina: sua origem e importância – REVISTA USP, São Paulo, n.76, p. 68-77, dezembro/fevereiro 2007-2008.
- [19] DE OLIVEIRA, N., B. Inovação e Produção na Química Fina. Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades. Química Nova, Vol. 28, Suplemento, S79-S85, 2005.
- [20] PARSHALL, G. W.; ITTEL, S. D.; Homogeneous Catalysis: The application and chemistry of catalysis by soluble transition metal complexes, New York, John Wiley & Sons, 1992.
- [21] STEINBORN, D.; Fundamentals of Organometallic Catalysis. 1ª ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2012.
- [22] MORRISON, R., BOYD, R.; Química Orgânica. Cap. 22 e 23. 11ª ed., Fundação Calouste Gulbenkian, 1994.
- [23] AMINE APPLICATIONS AND PROPERTIES DATA, Technical Bulletin Huntsman. Disponível em: http://www.huntsman.com/performance_products/ Acesso em 22/04/2020.
- [24] Aniline PubChem. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/aniline>. Acesso em 22/04/2020.
- [25] NGUYEN, K.A.; FORSTER, H.; ADSKAVEG, J. E.; Quaternary Ammonium Compounds as New Sanitizers for Reducing the spread of the Olive Knot Pathogen on Orchard Equipment. *Plant Disease* 2017 101: 7, 1188-1193
- [26] a) MARCH, J.; Advanced Organic Chemistry, 4th ed., Wiley, New York, 1992, 768; b) Müller, T. E.; Beller, M.; *Chem. Rev.*; 1998, 98, 675. c) Yamamoto, Y.; Radhakrishnan, U.; *Chemical Society, Reviews*, 1999, 28, 199.
- [27] COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M.; Substâncias Carboniladas e derivados, Porto Alegre, Editora Bookman, 2003.
- [28] CORNILS, B.; HERRMAN, W.A.; Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds. 2ª ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [29] GILLESPIE, J. A. 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. 1–26.

- [30] KAMER, P.C.J.; REEK, J.N.H.; VAN LEEUWEN, P.W.N.M.; Rhodium phosphite catalysts. In: VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; CLAVER, C. (Eds.). Rhodium catalyzed hydroformylation. Kluwer Academic Publishers, 2002. p. 35-59.
- [31] CORNILS, B.; HERRMANN, W.A.; Concepts in homogeneous catalysis: The industrial view. *Journal of Catalysis*. Anais.2003.
- [32] EVANS, D.; OSBORN, J.A.; WILKINSON, G.; Hydroformylation of alkenes by use of rhodium complex catalysts, *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, (1968) 3133-3142.
- [33] VAN LEEUWEN, P.W.N.M.; CLAVER, C.; Rhodium Catalyzed Hydroformylation, Springer, 2002.
- [34] (a) GILLESPIE, J. A. et al. Phosphorus Ligand Effects in Homogeneous Catalysis and Rational Catalyst Design. In: Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis. CHICHESTER, U.K: John Wiley & Sons, Ltd, 2012. p. 1–26. (b) VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; Introduction to hydroformylation. In: VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; CLAVER, C. (Eds.). Rhodium catalyzed hydroformylation. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2002.
- [35] GUO, Y.; FU, H.; CHEN; H. LI, X.; *Catalysis Communications* 9, 1842. 2008.
- [36] JAGTAP, S.A.; BHANAGE, B.M.; Rhodium/phosphine catalysed selective hydroformylation of biorenewable olefins, *Applied Organometallic Chemistry* 32, 2018, 1-9.
- [37] TOLMAN, C.A.; Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis, *Chemical Reviews*, 77 (1977) 313-348.
- [38] BARROS, H.J.V.; OSPINA, M.L.; ARGUELLO, E., ROCHA, W.R.; GUSEVSKAYA, E.V.; DOS SANTOS, E.N.; Rhodium catalyzed hydroformylation of b-pinene and camphene: effect of phosphorous ligands and reaction conditions on diastereoselectivity, *Journal of Organometallic Chemistry*, 671 (2003) 150 – 157.
- [39] BÖRNER, A.; Phosphorus ligands in asymmetric catalysis: synthesis and applications. Wiley-VCH, 2008.
- [40] NEIBECKER, D.; REAU, R.; Phospholes as ligands for rhodium systems in homogeneously catalyzed hydroformylation reactions. Optimization of the reaction parameters and comparison of the different catalytic-systems, *Journal of Molecular Catalysis*, 57 (1989) 153-163.
- [41] BÖRNER, A., FRANKE, R., Hydroformylation: Fundamentals, Process and Application in Organic Synthesis, p. 170, V1. Wiley-VCH, 2016.
- [42] ZUIDEMA, E. et al. Phenoxaphosphine-Based Diphosphine Ligands: Synthesis and Application in the Hydroformylation Reaction. *Organometallics*, v. 29, n. 5, p. 1210- 1221, 2010.

- [43] VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; FREIXA, Z. Bite Angle Effects of Diphosphines in Carbonylation Reactions. In: KOLLÁR, L. (Ed.). *Modern Carbonylation Methods*. John Wiley & Sons, 2008, p. 1-25.
- [44] FREIXA, Z.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M. Bite angle effects in diphosphine metal catalysts: steric or electronic? *Dalton Transactions*, v. 10, p. 1890-1901, 2003.
- [45] GIORDANO, G.; CRABTREE, R. H.; HEINTZ, R. M. D.; FORSTER, MORRIS D.E.; Di- μ -Chloro- Bis(η^4 -1,5-Cyclooctadiene)-Dirhodium(I), *Inorganic Syntheses*, John Wiley & Sons, Inc.1990, pp. 88-90.
- [46] USON, R.; ORO, L. A.; CABEZA, J. A.; BRYNDZA, H. E.; STEPPO, M. P.; Dinuclear Methoxy, Cyclooctadiene, and Barrelene Complexes of Rhodium(I) and Iridium(I), *Inorganic Syntheses*, John Wiley & Sons, Inc.1985, pp. 126-130.
- [47] MELO, D. S.; PEREIRA, S. S.; DOS SANTOS, E. N.; An efficient method for the transformation of naturally occurring monoterpenes into amines through rhodium catalyzed hydroaminomethylation, *Applied Catalysis a: General*, 2012, 411-412, 70-76.
- [48] REPPE, W.; Neuere entwicklungen auf dem gebiete der chemie des acetylens und kohlenoxyds, *Experientia*, 5 (1949) 93-110.
- [49] TKATCHENKO, I.; STONE, F. G. A.; ABEL, E. W.; Synthesis with Carbon Monoxide and a Petroleum Product A2 - Wilkinson, Geoffrey, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon, Oxford, 1982, pp. 101-223.
- [50] EILBRACHT, P.; BARFACKER, L.; BUSS, C.; HOLLMANN, C.; KITSOS-RZYCHON, B. E.; KRANEMANN, C. L.; RISCHÉ, T.; ROGGENBUCK, R.; SCHMIDT, A., Tandem reaction sequences under hydroformylation conditions: New synthetic applications of transition metal catalysis, *Chemical Reviews*, 99 (1999) 3329-3365.
- [51] DIAS, A. O.; GUTIÉRREZ, M. G. P.; VILLARREAL, J. A. A.; CARMO, R. L. L., OLIVEIRA; K. C. B., SANTOS, A. G., DOS SANTOS; E. N., GUSEVSKAYA, E. V.; Sustainable route to biomass-based amines: rhodium catalyzed hydroaminomethylation in green solvents. *Applied Catalysis a: General*, 2019, 574, 97-104.
- [52] BEHR, A., VORHOLT, A. J., OSTROWSK, K. A., SEIDENSTICKER, T.; *Green Chem.* 2014, 16, 982–1006.
- [53] GRAEBIN, C. S., MADEIRA, M. D., YOKOYAMA-YASUNABA, J. K. U., MIGUEL, D. C., ULIANA, S. R. B., BENITEZ, D., CERECETTO, H., GONZALEZ, M., DA ROSA, R. G., EIFLER-LIMA, V. L., *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 1524-1528.
- [54] GRAEBIN, C. S., EIFLER-LIMA, V. L., DA ROSA, R. G., *Catal. Commun.* 2008, 9, 1066-1070.
- [55] LIU, J., KUBIS, C., FRANKE, R., JACKSTELL, R., BELLER, M., *ACS Catal.* 2016, 6, 907–912.

- [56] ALI, M., GUAL, A., EBELING, G., DUPONT, J.; *ChemSusChem* 2016, 9, 2129–2134.
- [57] CROZET, D.; URRUTIGOÏTY, M.; KALCK, P.; Recent Advances in Amine Synthesis by Catalytic Hydroaminomethylation of Alkenes, *ChemCatChem* 3 (2011) 1102–1118.
- [58] FAßBACH, T. A.; GAIDE, T.; TERHORST, M.; BERH, A.; VORHOLT, A. J.; Renewable Surfactants through the Hydroaminomethylation of Terpenes. *Chemcatchem*, 2017, 9, 1359-1362.
- [59] CHEN, C.; DONG, X. Q.; ZHANG, X.; Recent progress in rhodium-catalyzed hydroaminomethylation *Organic. Chemistry Frontiers*, 2016, 3, 1359–1370.
- [60] COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M.; *Substâncias Carboniladas e derivados*, Porto Alegre, Editora Bookman, 2003.
- [61] KALCK, P.; URRUTIGOÏTY, M.; Tandem hydroaminomethylation reaction to synthesize amines from alkenes. *Chemical Reviews*, 2018, 118, 3833–3861.
- [62] BELLER, M.; SEAYAD, J.; TILLACK, A.; JIAO H.; *Angew. Chem.* 2004, 116, 3448-3479; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3368-3398.
- [63] GROSS, T.; SEAYAD, A.; AHMED, M.; BELLER, M.; *Organic Letters*, 2002, 4, 2055.
- [64] SEAYAD, A.; AHMED, M.; KLEIN, H.; JACKESTELL, R.; GROSS, T., BELLER, M.; *Tetrahedron Letters*, 2004, 45, 869.
- [65] BRIGGS, J. R.; KLOSIN, J.; WHITEKER, G. T.; *Organic Letters*, 2005; 22, 4795.
- [66] WHITEKER, G. T.; *Topics in Catalysis*, 2010; 53; 1025.
- [67] AHMED, M.; SAYAD, A.; JACKSTELL, R.; GROSS, T.; BELLER, M.; *Journal of American Chemical Society*, 2003, 125, 10311-10318.
- [68] HARTWIG, J. F.; *Science*, 2002, 297, 1653-1654.
- [69] AHMED, M.; BRONGER, R. P. J.; JACKSTELL, R.; KAMER, P. C. J.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; BELLER, M.; *Chem. Eur. J.* 2006, 12, 8979-8988.
- [70] GABTREE, R. H.; *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4^{ed}. Wiley, 2005, 239-241.
- [71] VAN DER VEN, L. A.; KEEVEN, P. H.; SCHOEMAKER, G. C.; REEK, J. N. H.; KAMER, P. C. J.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; LUTZ, M.; SPEK, A. L.; *Organometallics*, 2000, 19, 873-883.
- [72] BRONGER, R. P. J.; KAMER, P. C. J.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; *Organometallics*, 2003, 22, 5358-5369.

- [73] TOLMAN, C. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 2953-2956.
- [74] VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*, Springer, 2004.
- [75] KAMER, P. C. J.; REEK, J. N. H.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; In *Rhodium catalyzed Hydroformylation* (Eds.: VAN LEEUWEN, P.W.N.M., CLAVER, C.); Kluwer Academic Publisher, 2000, 35-62.
- [76] OLIVEIRA, K. C. B.; CARVALHO, S. N.; DUARTE, M. F.; GUSEVSKAYA, E. V.; DOS SANTOS, E. N.; EL KARROUMI, J.; GOUYGON, M.; URRUTIGOÏTY, M.; *Appl. Catal. A*, 2015, 497, 10-16.
- [77] RAOUFMOGHADDAM, S.; Recent advances in catalytic C-N bond formation: a comparison of cascade hydroaminomethylation and reductive amination reactions with the corresponding hydroamidomethylation and reductive amidation reactions. *Org. Biomol. Chem.*, 2014, 12, 7179.
- [78] ROUTABOUL, L.; BUCH, C.; KLEIN, H.; JACKSTELL, R.; BELLER, M.; *Tetrahedron Letters*, 2005, 46, 7401.
- [79] ANGELOVSKI, G.; EILBRACHT, P., (2003). Synthesis of hydroquinone-, biphenol-, and binaphthol-containing aza macroheterocycles via regioselective hydroformylation and reductive amination. *Tetrahedron*, 59(41), 8265-8274.
- [80] SEAYAD, A.; AHMED, M.; KLEIN, H.; JACKSTELL, R.; GROSS, T.; BELLER, M. Internal olefins to linear amines. *Science*, 2002, 297, 1676-1678.
- [81] ARENA, C. G.; Amines via hydroaminomethylation: An updated overview. *Current Organic Chemistry*, 2021, 25, 1831-1852.
- [82] FREY, G.D.; 75 Years of oxo synthesis - The success story of a discovery at the OXEA Site *Ruhrchemie Journal of Organometallic Chemistry*, 2014.
- [83] CORNILS, B.; HERRMANN, W.A.; RASCH, M.; OTTO, R.; Pioneer in Industrial Homogeneous Catalysis, *Angewandte Chemie-International Edition*, 33 (1994) 2144-2163.
- [84] VAN LEEUWEN; P. W. N. M.; CLAVER, C.; *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht. Netherlands 2000.
- [85] CORNILS, B.; HERRMANN, W. A.; *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; 1996; Vol. 1, 1-25.
- [86] BONDŽIĆ, B.; Rh catalyzed multicomponent tandem and one-pot reactions under hydroformylation conditions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2015.
- [87] GUSEVSKAYA, E.; JIMÉNEZ-PINTO, J.; BÖRNER, A.; Hydroformylation in the realm of scents. *ChemCatChem*, 2014.

[88] <https://chemicals.oq.com/en/products/overview/a-day-with-oq-chemicals.html>.
Acessado em 13/12/2022

[89] FRANKE, R.; SELENT, D.; BÖRNER, A.; *Applied hydroformylation Chemical Reviews*, 2012.

[90] EVANS, D.; OSBORN, J. A.; WILKINSON, G.; Hydroformylation of alkenes by use of rhodium complex catalysts, *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, (1968) 3133-3142.

[91] FROHNING, K.; Carbon Monoxide and Synthesis Gas Chemistry: Hydroformylation (Oxo Synthesis, Roelen Reaction), (2008) 27-200.

[92] BHADURI, S.; MUKESH, D.; Homogeneous Catalysis: mechanisms and industrial applications. New York: John Wiley & Sons, 2000.

[93] BELLER, M. et al.; Catalytic Markovnikov and anti-Markovnikov functionalization of alkenes and alkynes: Recent developments and trends. *Angewandte Chemie-International Edition*, v. 43, n. 26, p. 3368-3398, Jun, 2004.

[94] MCMURRY, J.; Química orgânica. 4. Ed. ed. Belmont: Cengage Learning, 2012

[95] ORO, L. A.; CARMONA, D.; In the Handbook of homogeneous hydrogenation; de Vries, J.G., Elsevier, C. J., Eds.; WILEY-VCH: Weinheim, Germany, 2007; Vol. 1, pp 3-31.

[96] FABRELLO, A.; BACHELIER, A.; URRUTIGOÏTY, M.; KALCK, P.; Mechanistic analysis of the transition metal-catalyzed hydrogenation of imines and functionalized enamines. *Coord. Chem. Rev.* 2010, 254, 273-287.

[97] XIE, J.-H.; ZHU, S.-F.; ZHOU, Q.-L.; Recent advances in transition metal-catalyzed enantioselective hydrogenation of unprotected enamines. *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 4126-4139.

[98] TIN, S.; FANJUL, T.; CLARKE, M. L.; Remarkable co-catalyst effects on the enantioselective hydrogenation of unfunctionalised enamines: both enantiomers of product from the same enantiomer of catalyst. *Catal. Sci. Technol.* 2016, 6, 677-680.

[99] FUENTES, J. A.; WAWRZYNIAK, P.; ROFF, G. J.; BÜHL, M.; CLARKE, M. L.; On the rate-determining step and the ligand electronic effects in rhodium catalyzed hydrogenation of enamines and the hydroaminomethylation of alkenes. *Catal. Sci. Technol.* 2011, 1, 431-436.

[100] CROZET, D.; GUAL, A.; MCKAY, D.; DINOI, C.; GODARD, C.; URRUTIGOÏTY, M.; DARAN, J.-C.; MARON, L.; CLAVER, C.; KALCK, P.; Interplay between cationic and neutral species in the rhodium-catalyzed hydroaminomethylation reaction. *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 7128-7140.

- [101] CROZET, D.; MCKAY, D.; BIJANI, C.; GUAL, A.; GODARD, C.; CLAVER, C.; MARON, L.; URRUTIGOÏTY, M.; KALCK, P.; Interception of a Rh(I)- Rh(III) dinuclear trihydride complex revealing the dihydrogen activation by [Rh(CO)₂(R,R)-Ph-BPE]. *Dalton Trans.* 2012, 41, 3369–3373.
- [102] REHMAN, Z.; SHAHZAD, S.; ALI, S.; GUO-XIN, J.; Preparation, Spectroscopy, Antimicrobial Assay, and X-Ray Structure of Dimethyl bis-(4-methylpiperidine dithiocarbamate-S, S)-tin (IV). *Turkish Journal of Chemistry* 31(4), 435-442, (2007).
- [103] WYRZYKIEWICZ, E; WENDZONKA, M.; KEDZIA, B.; Synthesis and antimicrobial activity of new (E)-4-[piperidino (4'-methylpiperidino-, morpholino-) N-alkoxy] stilbenes. *European Journal of Medicinal Chemistry* 41(4), 519-525, (2006).
- [104] NOWAKOWSKA, Z.; KEDZIA, B.; SCHROEDER, G.; Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial evaluation of new (E)-chalcones. *European Journal of Medicinal Chemistry* 43(4), 707-713, (2008).
- [105] GALEANO, C. F. V.; MONROY, Z.; JENNY, R.; PEREZ, J.; CASTANEDA, E.R.; GARCIA, J.E.; Efficient synthesis of peptides with 4-methylpiperidine as Fmoc removal reagent by solid phase synthesis. *Journal of the Mexican Chemical Society* 58(4), 386-392, (2014).
- [106] JANTSCH, A. J.; NETO, N.; Eficácia de Fungicidas no Controle do Fungo *Phokospora pachyrhizi* na Cultura de Soja. *Ciência e Tecnologia*, Cruz Alta, V. 3, n°1, p. 36-43, 2019.
- [107] CHECHI, A.; GUISSI-MAZETTI, V. C.; ZUCHELLI, E.; DEUNER, C. C.; FORELINI, C. A.; BOLLER, W.; Sensibilidade in Vivo de *Phokospora pachyrhizi* a Fungicidas. *Ciência Rural* vol. 50 n°1, Santa Maria, 2020.
- [108] GILCHRIST, T. L.; (1997). *Heterocyclic Chemistry* (3rd ed.). Essex, UK: Addison Wesley Longman.
- [109] KATRITSKY, A. R.; POZHARSKII, A. F.; (2000). *Handbook of Heterocyclic Chemistry* (2nd ed.). Oxford, UK: Elsevier.
- [110] KATRITSKY, A. R.; REES, C. W.; SCRIVEN, E. F. (Eds.). (1996). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995* (Vol. 5). Tarrytown, NY: Elsevier.
- [111] O'NEIL, MARYADELE J.; (Ed.) (2001). *The Merck Index* (13th ed.). Whitehouse Station, NJ: Merck.
- [112] MITCHENSON, A.; (2000). "Saturated nitrogen heterocycles". *Journal of the Chemical Society*, Perkin Transactions 1 (17): 2862–2892.

- [113] SCOTT, J. D.; WILLIAMS, R. M.; (2002). "Chemistry and Biology of the Tetrahydroisoquinoline Antitumor Antibiotics". *Chemical Reviews*. 102: 1669–1730.
- [114] KOGAN, S. B.; KALIYA, M.; FROUMIN, N.; (2006), "Liquid Phase Isomerization of Isoprenol into Prenol in Hydrogen Environment", *Appl. Catal. A: Gen.*, 297 (2): 231–36,
- [115] CAMARGO, S.; VASCONCELOS, D. F. S. A.; Atividades Biológicas de Linalol: Conceitos Atuais e Possibilidades Futuras deste Monoterpeno. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. V. 13, nº3, 2014.
- [116] Óleos essenciais disponível em <https://www.oleosessenciais.org/linalol/>. Acesso em 11/05/2020.
- [117] DE CARVALHO RUSBENE, B. F.; DE ALMEIDA, A. A. C; CAMPELO, N. B.; LELLIS DANIEL, R. O. D. N.; LIVIO, C. C.; Nerolidol and its Pharmacological Application in Treating Neurodegenerative Diseases: A Review. *Recent Patents on Biotechnology*, Volume 12, Number 3, 2018, pp. 158-168(11).
- [118] SILVA, M. I. G.; AQUINO NETO, M. R.; TEIXEIRA NETO, P. F.; DE SOUZA, P. D.; VASCONCELOS, S. M. M.; DE SOUSA, F. C. F.; Central nervous system activity of acute administration of isopulegol in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. V. 88, ed. 2, 2007, p. 141-147.
- [119] SILVA, M. I.; SILVA, M. A; DE AQUINO NETO, M. R.; MOURA B. A.; DE SOUSA, H. L.; DE LAVOR, E. P.; DE VASCONCELOS, P. F.; MACÊDO, D. S.; DE SOUSA, D. P.; VASCONCELOS, S. M.; DE SOUSA, F. C.; Effects of isopulegol on pentylenetetrazol-induced convulsions in mice: possible involvement of GABAergic system and antioxidant activity. *Fitoterapia*. 2009, 80 (8): 506-13
- [120] SILVA, M. I. G.; MOURA, B. A.; AQUINO NETO, M. R.; TOMÉ, A. R., ROCHA, N. F. M.; DE CARVALHO, A. M. R.; MACÊDO, D. S.; VASCONCELOS, S. M. M.; DE SOUZA, D. P.; VIANA, G. S. B.; DE SOUZA, F. C. F.; Gastroprotective activity of isopulegol on experimentally induced gastric lesions in mice: investigation of possible mechanisms of action. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, V.380, p. 233–245 (2009).
- [121] OLIVEIRA, K. C. B.; SANTOS, A. G.; DOS SANTOS, E. N.; Hydroaminomethylation of eugenol with di-n-butylamine catalyzed by rhodium complexes: Bringing light on the promoting effect of Bronsted acids, *Applied Catalysis a-General*, 445 (2012) 204-208.
- [122] WHITE, D.; COVILLE, N. J.; Quantification of Steric Effects in Organometallic Chemistry. *Adv. Organomet. Chem.*, 36 (1994), p. 95.
- [123] BARTIK, T.; HIMMLER, T.; SCHULTE, H. G.; SEEVOGEL, K.; Substituentene Einflüsse auf die Basizität von Phosphor Liganden in R³P-Ni(CO)₃ – Komplexen. *Journal of Organometallic Chemistry*, 272 (1984), 29-41.

- [124] DYSON P. J. e JESSOP P. G.; Solvent effects in catalysis: rational improvements of catalysts *via* manipulation of solvent interactions. *Catal. Sci. Technol.*, 2016, 6, 3302.
- [125] REICHARDT C., Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, 3rd edn, Wiley, 2004.
- [126] PINCOCK, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 1820–1826; REICHARDT, C.; Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, 3rd edn, 2003.
- [127] MARION, P.; BERNELA, B.; PICCIRILLI, A.; ESTRINE, B.; PATOUILLARD, N.; GUILBOT, J.; JÉRÔME, F.; Sustainable chemistry: How to produce better and more from less? *Green Chemistry* 2017, 19, 4973. [Crossref]
- [128] ALDER, C. M.; HAYLER, J. D.; HENDERSON, R. K.; REDMAN, A. M.; SHUKLA, L.; SHUSTER, L. E.; SNEDDON, H. F.; Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chemistry* 2016, 18, 3879. [Crossref]
- [129] World Fuel Ethanol Production, Renewable Fuels Association, 2015.
- [130] DE FREITAS, M. C., VIEIRA, C. G., DOS SANTOS, E. N., GUSEVSKAYA, E. V., Synthesis of Fragrance Compounds from Biorenewables: Tandem Hydroformylation-Acetalization of Bicyclic Monoterpenes, *Chemcatchem*, 5 (2013) 1884-1890.
- [131] VIEIRA, C. G.; DOS SANTOS, E. N.; GUSEVSKAYA, E.V.; Synthesis of fragrance compounds from acyclic monoterpenes: Rhodium catalyzed hydroformylation and tandem hydroformylation/acetalization of linalool and beta-citronellene, *Applied Catalysis a-General*, 466 (2013) 208-215.
- [132] MARTIN-LUENGO, M. A., YATES M., DOMINGO, M. J. M.; CASAL, B.; IGLESIAS, M.; ESTEBAN, M, RUIZ-HITZKY, E.; Synthesis of *p*-cymene from limonene, a renewable feedstock, *Applied Catalysis B-Environmental*, 81 (2008) 218-224.
- [133] DELOLO, F. G., DOS SANTOS, E. N., GUSEVSKAYA, E. V., *Green Chem.*, 2019, 21, 1091.
- [134] DIAS, S. M.; DA SILVA, R. R.; Perfumes: Uma Química Inesquecível. *Química Nova na Escola*, n° 4, 11/1996.
- [135] BRILL, Z. G.; CONDAKES, M. L.; TING, C. P.; MAIMONE, T.; NAVIGATING J.; The Chiral pool in the total synthesis of complex terpene natural products *Chem. Rev.*, 2017, 117 (18), 11753.
- [136] DE BRUYNE, M.; BAKER, T. C.; ODOR Detection in insects: volatile codes, *J. Chem. Ecol.*, 2008, 34, 882.

[137] (a) ADAMS, C.; DOUCÉ, L.; *J. SENS. Stud.*, 2017, 32, 12256. (b) ROSSITER, K. J., *Chem. Rev.*, 1996, 96 (8), 3201. (c) SU, C. Y., MENUZ, K., CARLSON, J. R., *Cell*, 2009, 139 (1), 45. (d) KELLER, A., GERKIN, R.; GUAN, C. Y.; DHURANDHAR A.; TURU, G.; SZALAI, B.; MAINLAND, J. D.; IHARA, Y.; YU, C. W.; WOLFINGER, R.; VENS, C.; SCHIETGAT, L.; DE GRAVE, K.; NOREL, R.; Dream Olfaction Prediction Consortium, STOLOVITZKY, G.; CECCH, I G. A.; VOSSHALL, L. B.; MEYER, P.; *Science*, 2017, 355 (6327), 820. (e) BHANDAWAT, V.; REISERT, J.; YAU, K. W.; *Science*, 2005, 308, 1931.

[138] (a) KELLER, A.; ZHUANG, H.; CHI, Q.; VOSSHALL, L. B.; MATSUNAMI, H.; *Science*, 2017, 355 (6327), 820. (b) TRIMMER, C.; KELLER, A.; MURPHY, N. R.; SNYDER, L. L.; WILLER, J. R.; NAGA, I M. H.; KATSANIS, N.; VOSSHALL, L. B.; MATSUNAMI, H.; MAINLAND, J. D.; *PNAS*, 2019, 116 (19), 9475.

[139] The International Fragrance Association. The value of fragrance. A socio-economic contribution study for the global fragrance industry. Available at: https://ifrafragrance.org/docs/default-source/policy_documents/pwc-value-of-fragrance-report-2019.pdf?sfvrsn=5b3d049c8_0. Acessado em 18/04/2022.

[140] BRUZE, M.; MOWITZ, M.; OFENLOCH, R.; et al. The significance of batch and patch test method in establishing contact allergy to fragrance mix I—EDEN Fragrance Study Group. *Contact Dermatitis* 2019; 81:104–9.

[141] REEDER, M. J.; Allergic Contact Dermatitis to Fragrances. *Dermatol. Clin.* 38 (2020) 371–377.

[142] DE GROOT, A. C.; FROSCHE, P. J.; *Contact Derm.*, 1997, 36, 57. (b) FROSCHE, P. J.; JOHANSEN, J. D. I. R. White (eds) (1998) *Fragrances: beneficial and adverse effects*. Springer, Berlin.

[143] <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/34512>. Acessado em 18/04/2022.

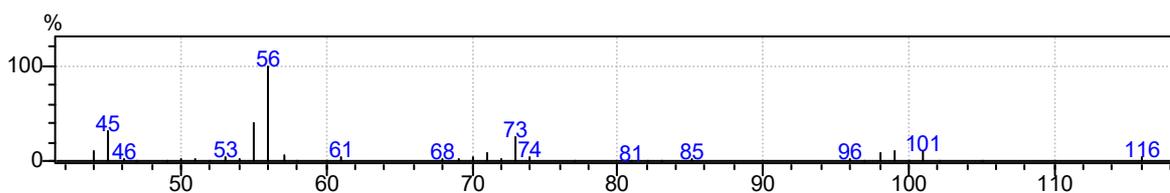
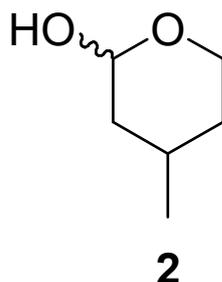
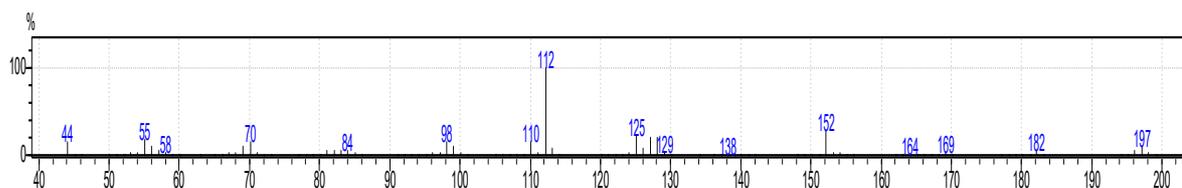
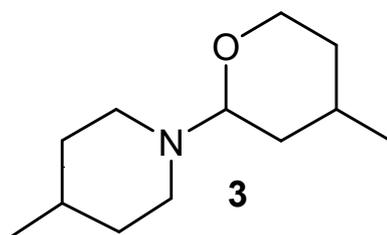
[144] CHAMBERS, C.; CHAUDRY, Q.; RASTOGI, S. C.; WHITE, I. R.; Scientific Committee on Consumer Safety. *Opinion on fragrance allergens in cosmetic products*. 2012, 3, 334.

[145] (a) RASTOGI, S. C.; MENNÉ, T.; JOHANSEN, J. D.; *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>. Acessado em 27/04/2022.

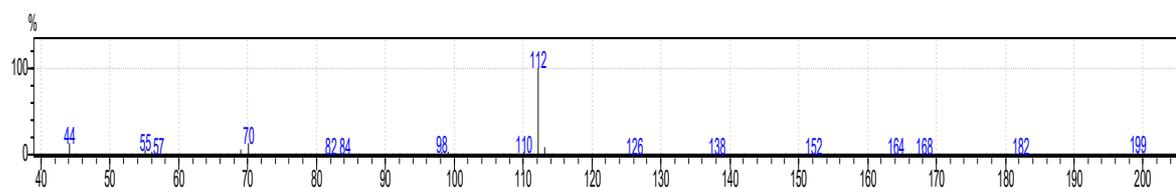
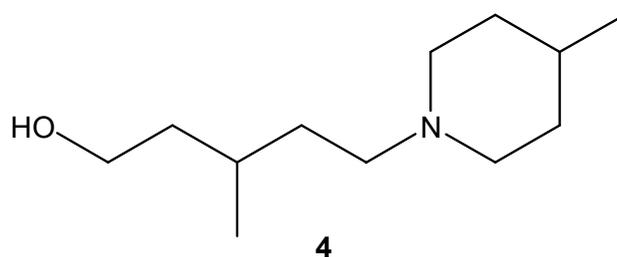
[146] TANAKA, S.; ROYDS, C.; BUCKLEY, D.; BASKETTE, D. A.; GOOSSENS, A.; BRUZE, M.; SVEDMAN, C.; MENNÉ, T.; JOHANSEN, J. D.; WHITE, I. R.; MCFADDEN, J. P.; *Contact Dermatitis*, 2004, 51, 288–291.

[147] FAHLBUSCH, K. G.; HAMMERSCHMIDT, F. J.; PANTEN, J.; PICKENHAGEN W.; SCHATKOWSKI, D.; BAUER, K.; GARBE, D.; SURBURG, H.; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, (2003).

- [148] (a) MARTIN, A.; SILVA, V.; PEREZ, L.; GARCÍA-SERNA, J.; COCERO, M. J.; *Chem. Eng. Technol.*, 2007, 30, 726. (b) XIONG, J.; HUANG, Y.; ZHANG, H.; HOU, L.; *Food Sci. Technol. Res.*, 2014, 20, 207.
- [149] TORRES, G. M.; FRAUNLOB, R.; FRANKE, R.; BORNE, A.; Production of Alcohols via Hydroformylation, *Catal. Sci. Technol.*, 2015, 5, 34-54.
- [150] SAHOO, P. K.; GAWALI, S. S.; GUNANATHAN, C.; Iron – Catalyzed Selective Etherification and Transesterification Reaction Using Alcohols. *ACS Omega* 2018, 3, 124-136.
- [151] CARVALHO, G. A.; GUSEVSKAYA, E. V.; DOS SANTOS, E. N.; *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2014, 25 (12), 2370-2377.
- [152] (a) SAKAKURA, A.; KAWAJIRI, K.; OHKUBO, T.; KOSUGI, Y.; ISHIHARA, K.; Widely Useful DMAP-Catalyzed Esterification under Auxiliary Base- and Solvent-Free Conditions. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 14775. (b) XU, S.; HELD, I.; KEMPF, B.; MAYR, H.; STEGLICH, W.; ZIPSE, H.; The DMAP-Catalyzed Acetylation of Alcohols—A Mechanistic Study (DMAP = 4-(Dimethylamino) pyridine), *Chem. Eur. J.*, 2005, 11, 4751. (c) STEGLICH, W.; HÖFLE, G.; N,N-Dimethyl-4-pyridinamine, a Very Effective Acylation Catalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1969, 8, 981.
- [153] KANEDA, K.; YASUMURA, M.; HIRAKI, M.; IMANAKA, T.; TERANISHI, S.; *Chem. Lett.*, 1981, 12, 1763.
- [154] DA SILVA, A. C.; DE OLIVEIRA, K. C. B.; GUSEVSKAIA E. V.; DOS SANTOS E. N.; Rhodium-Catalyzed hydroformylation of allylbenzenes and propenylbenzenes: effect of phosphine and diphosphine ligands on chemo and regioselectivity. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 179 (2002), 133-141.
- [155] DEL RÍO, I.; PÀMIES, O.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; CLAVER C.; *J. Organomet. Chem.*, 2000, 608, 115–121.
- [156] BOYMANS, E.; JANSSEN, M.; MÜLLER, C.; LUTZ, M.; VOGT, D.; *Dalton Trans.*, 2013, 42, 137–142.
- [157] Bauder, C.; SÉMERIL, D.; *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2019, 4951–4965.

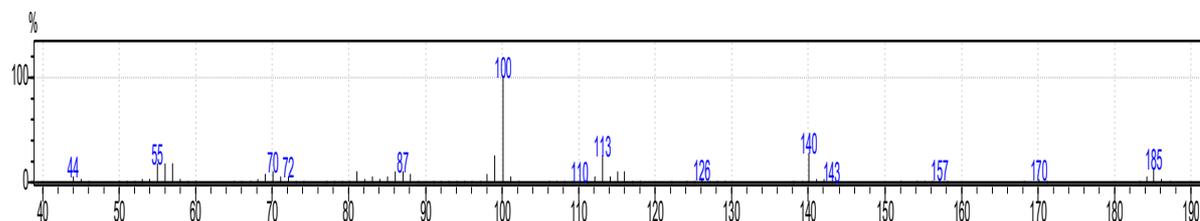
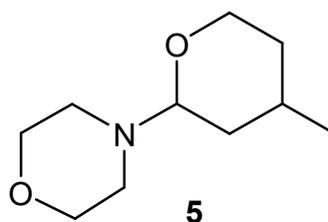
APÊNDICE A - Espectros de massas dos produtos (70 EV, IE)**PRODUTOS DO ISOPRENOL (1)****Hidroformilação do isoprenol- Formação do hemiacetal 2****HAM do isoprenol com 4-metilpiperidina****ATHP 3**

Aminoálcool 4

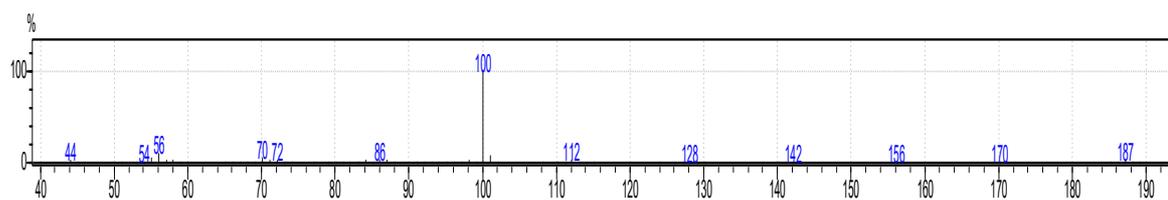
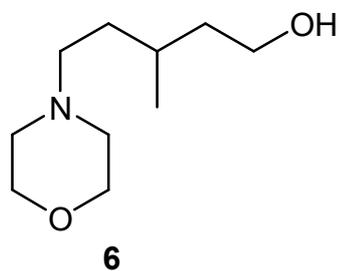


HAM do isoprenol com morfolina

ATHP 5

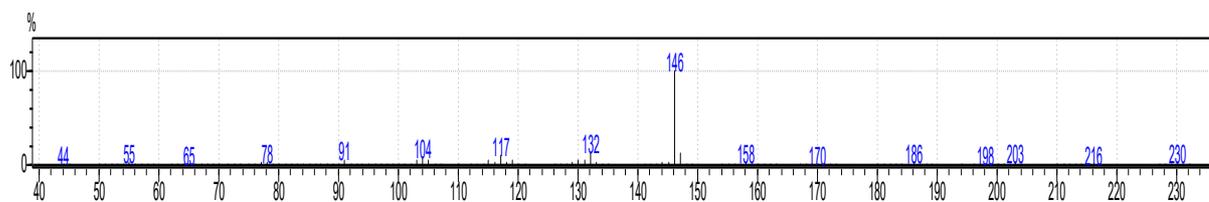
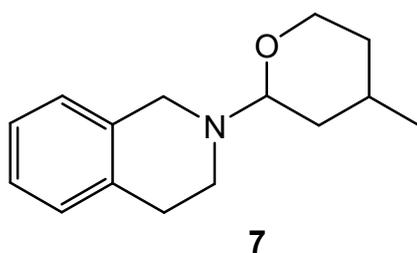


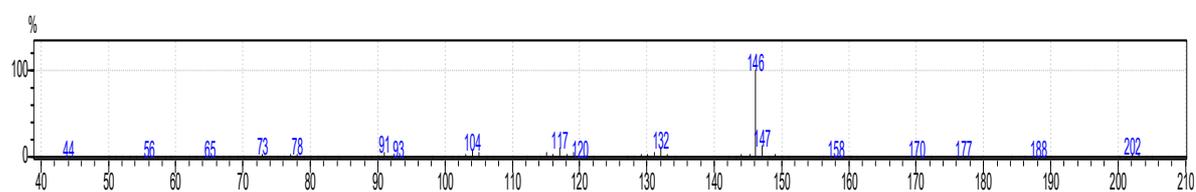
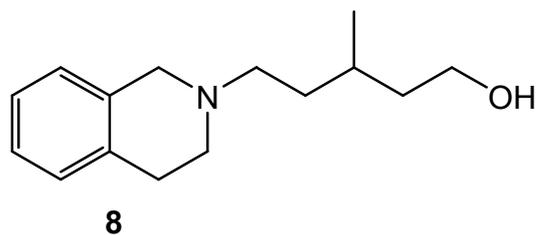
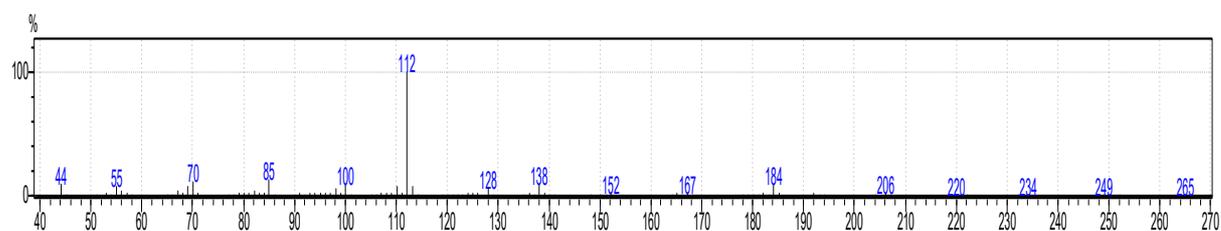
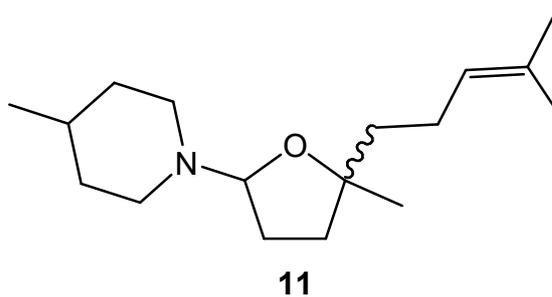
Aminoálcool 6



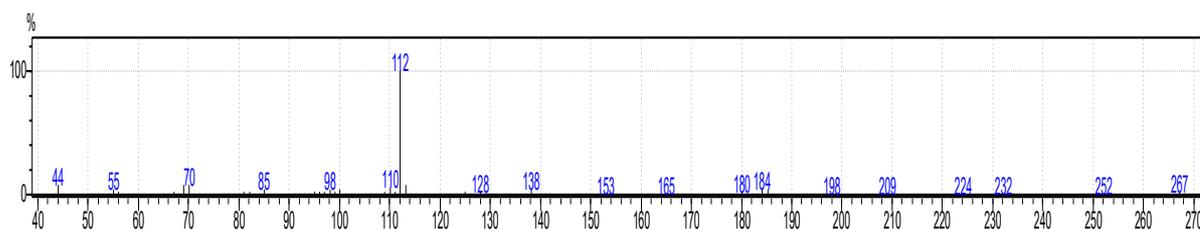
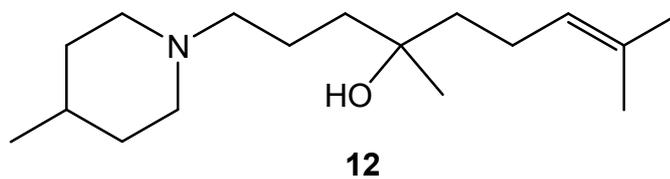
HAM do isoprenol com 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina

ATHP 7



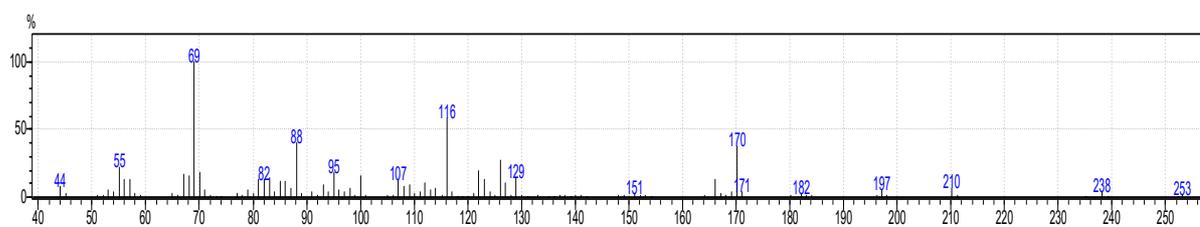
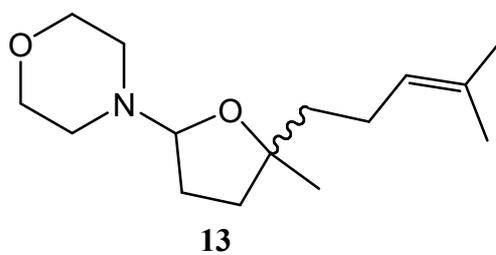
Aminoálcool **8**PRODUTOS DO LINALOL (**9**)**HAM do linalol com 4-metilpiperidina**ATHF **11**

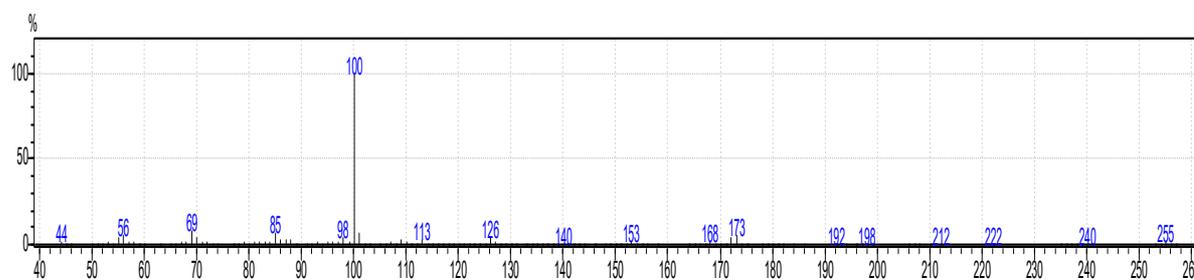
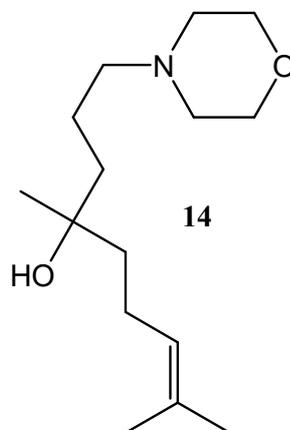
Aminoálcool 12



HAM do linalol com morfolina

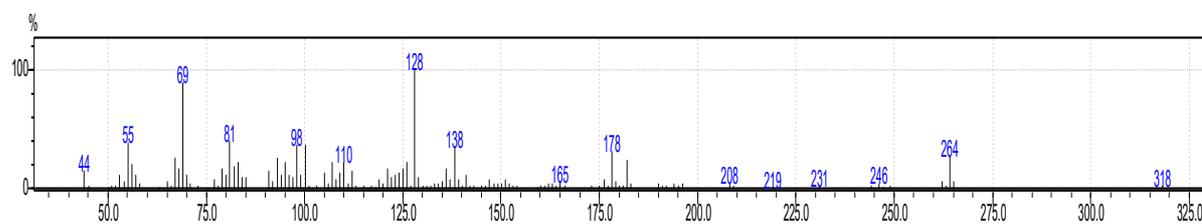
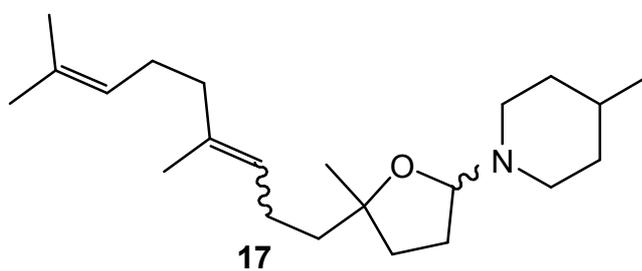
ATHF 13



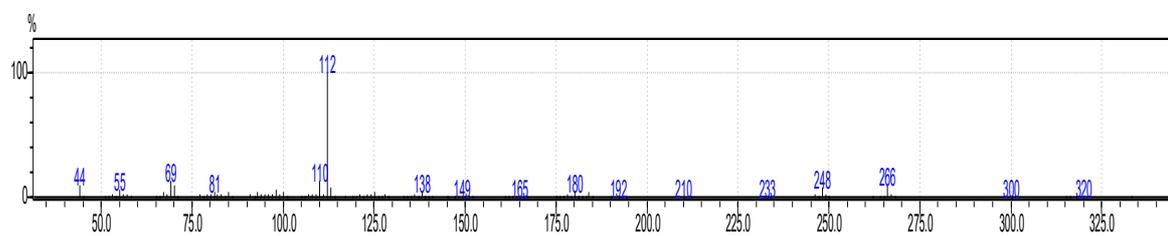
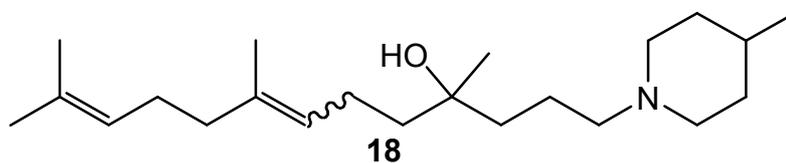
Aminoálcool **14**PRODUTOS DO NEROLIDOL (**15**)

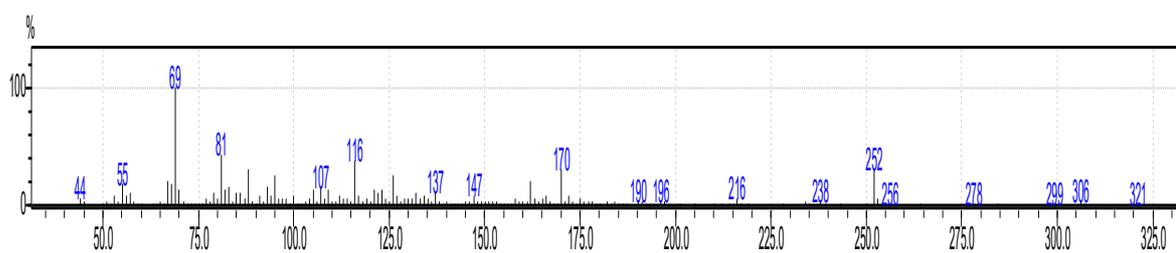
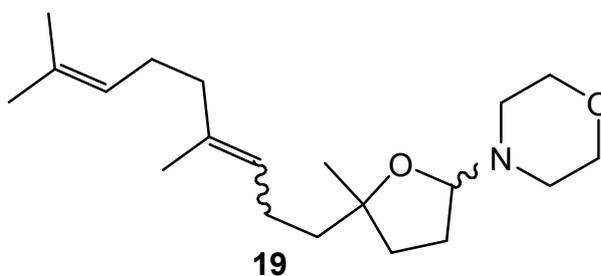
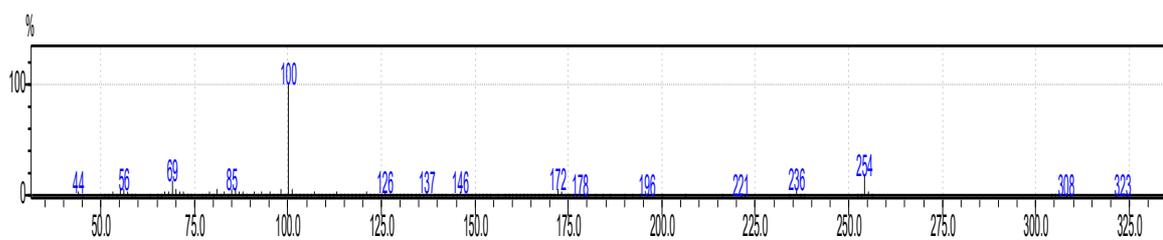
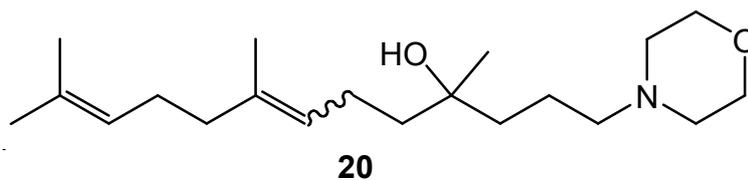
HAM do nerolidol com 4-metilpiperidina

ATHF 17



Aminoálcool 18

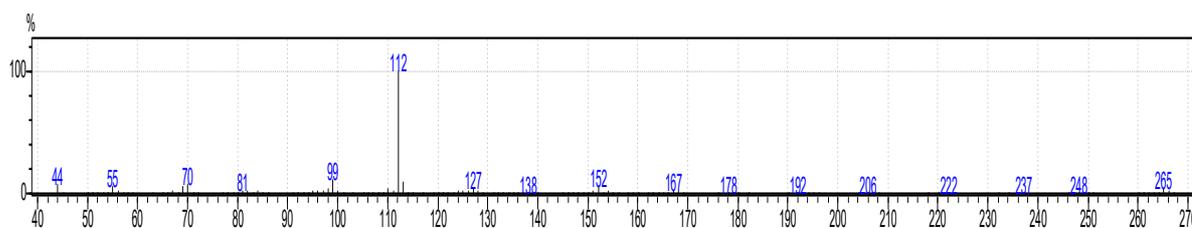
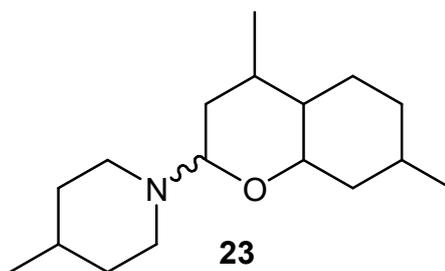


HAM do nerolidol com morfolina**ATHF 19****Aminoálcool 20**

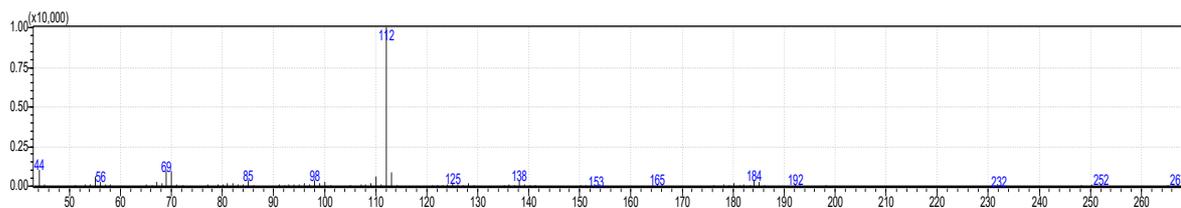
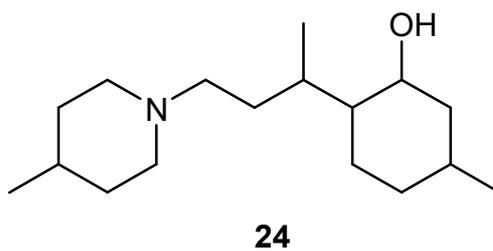
PRODUTOS DO ISOPULEGOL (21)

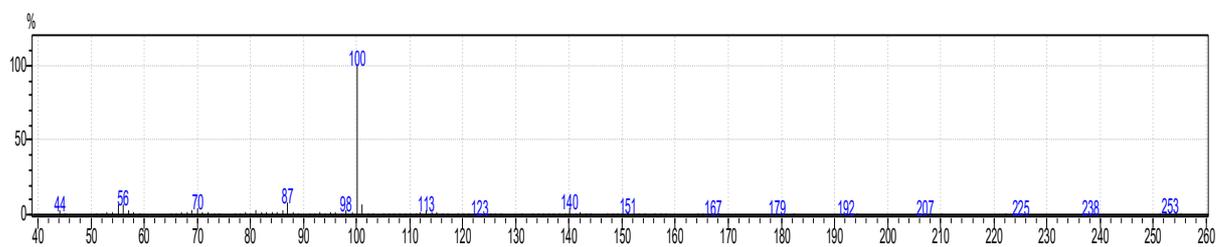
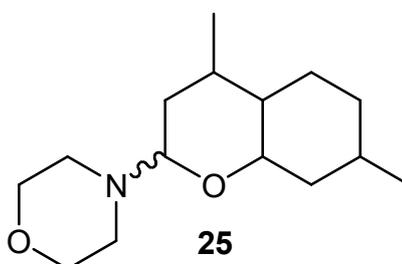
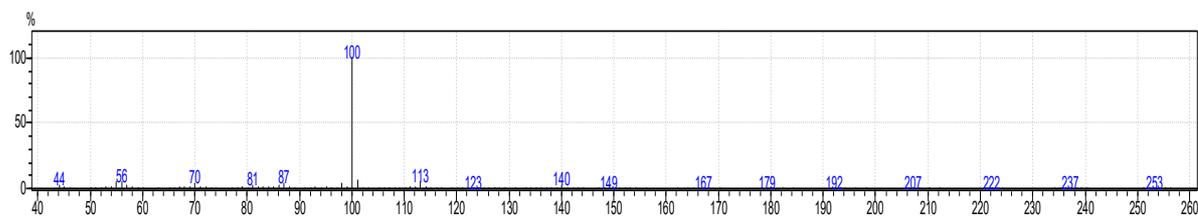
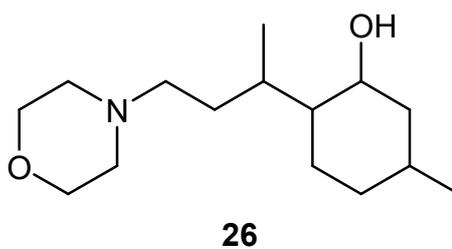
HAM do isopulegol com 4-metilpiperidina

ATHP 23



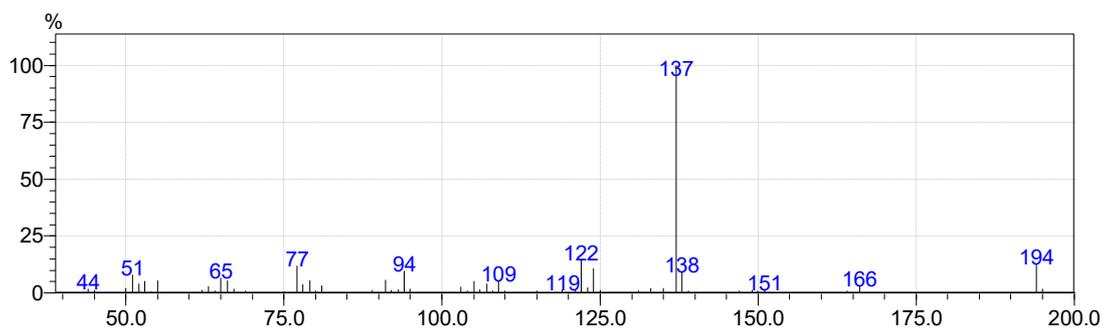
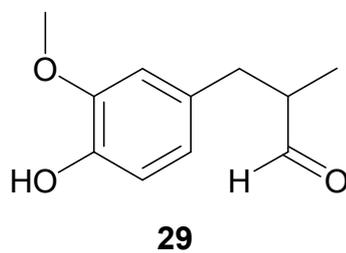
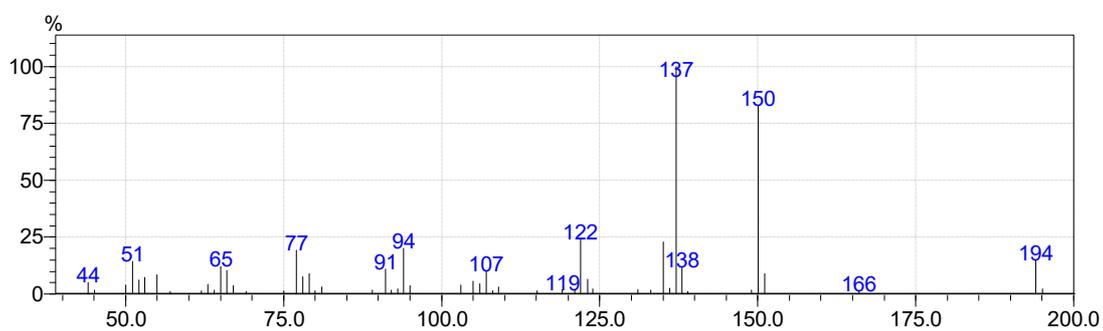
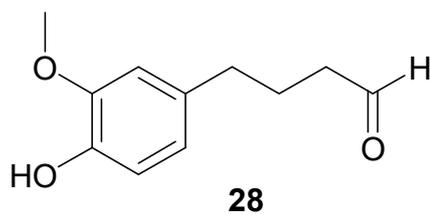
Aminoálcool 24



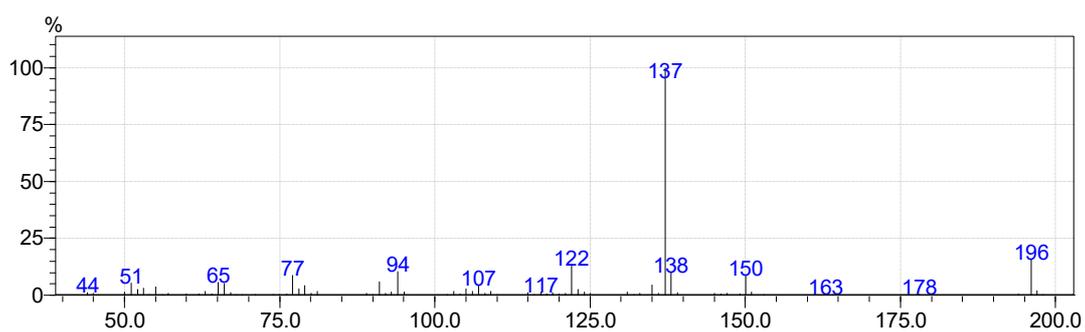
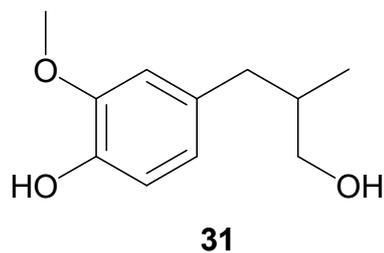
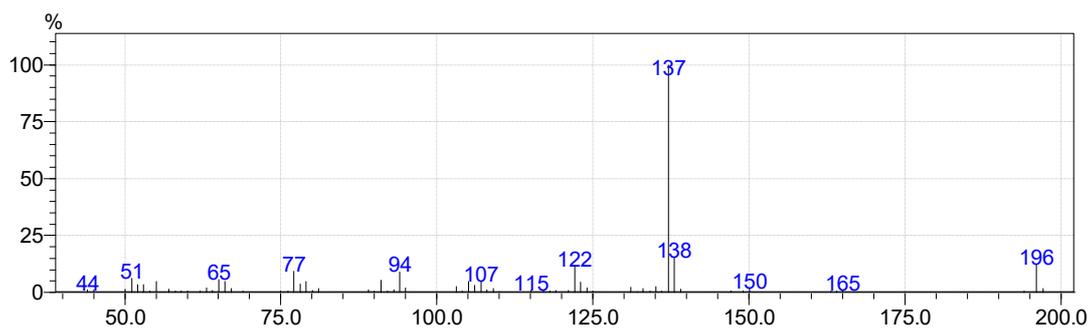
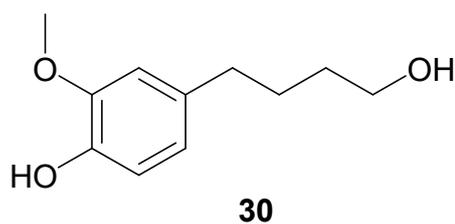
HAM do isopulegol com morfolina**ATHP 25****Aminoálcool 26**

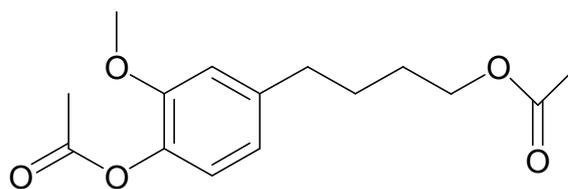
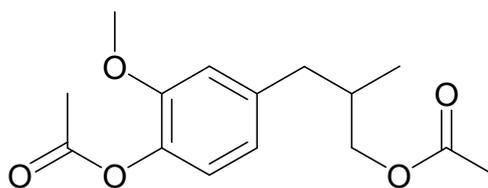
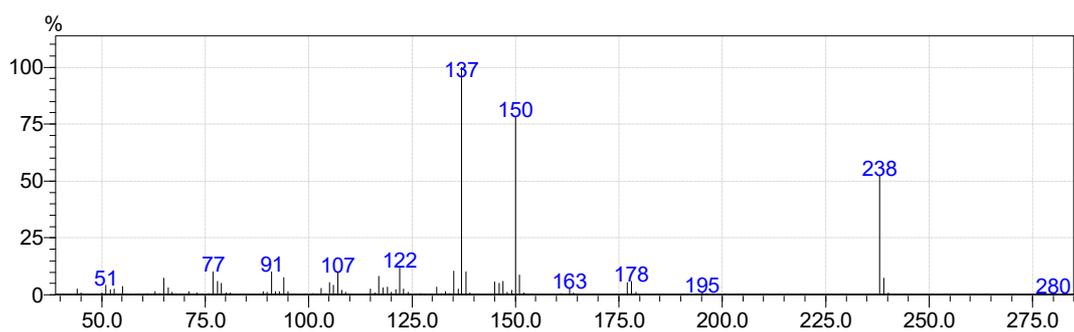
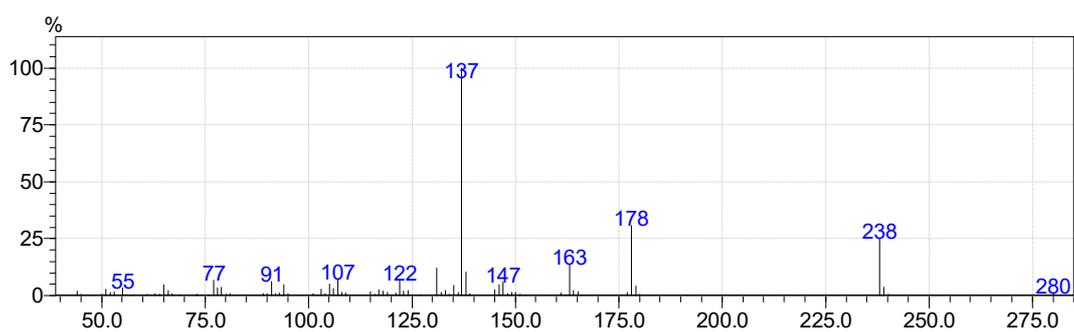
PRODUTOS DO EUGENOL (27)

Hidroformilação do eugenol



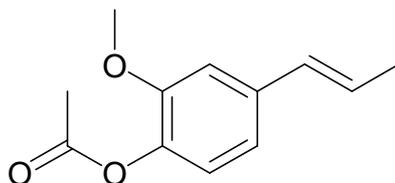
Hidroformilação/Hidrogenação do eugenol



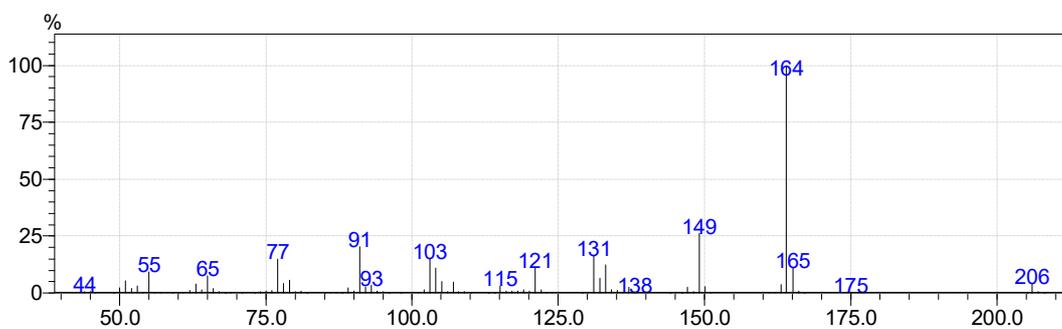
Hidroformilação/Hidrogenação/acetoxilação do eugenol**32****33**

PRODUTOS DA REAÇÃO DOS ALDEÍDOS ACILADOS DO EUGENOL **36** E **37**
COM AC₂O

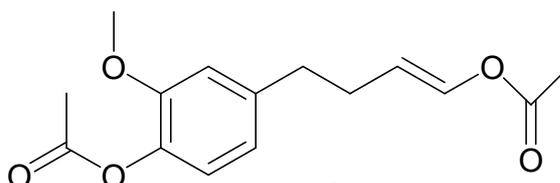
Produto da descarbonilação do aldeído (Isoeugenol acilado **40)**



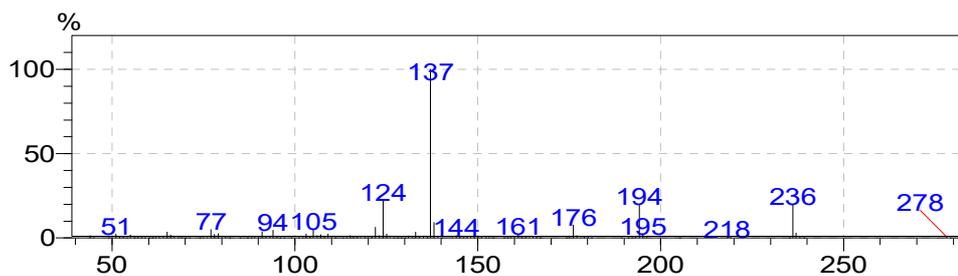
40

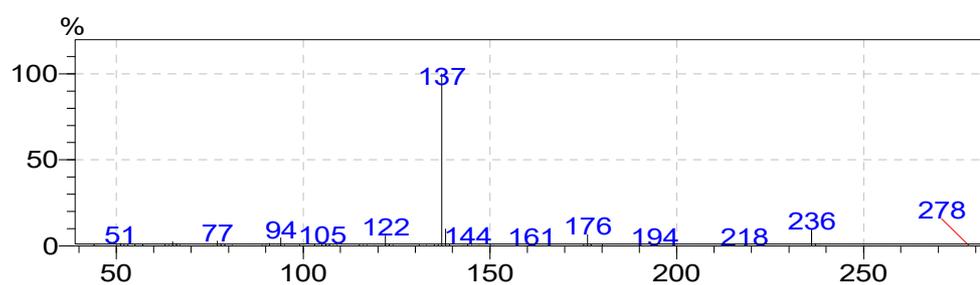
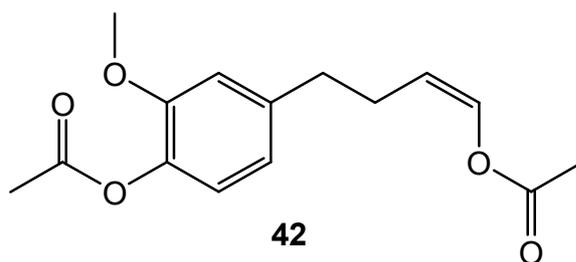
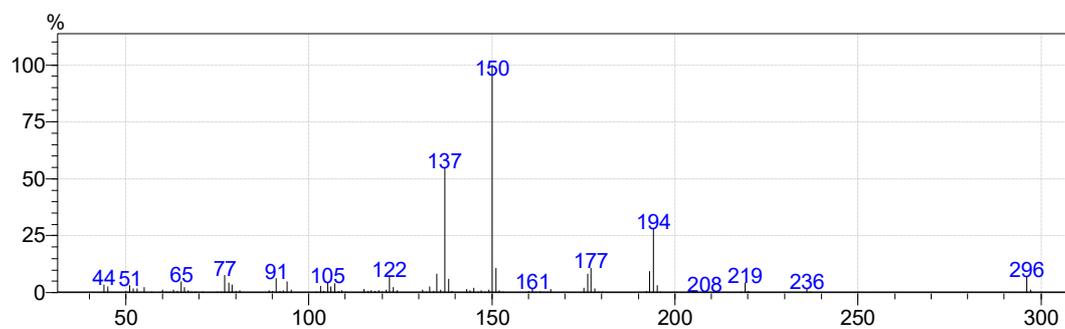
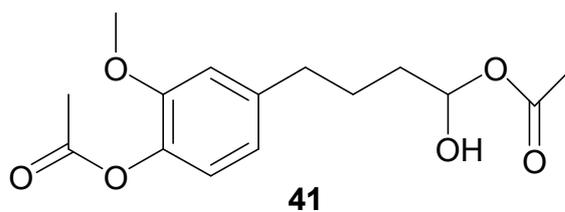


Isômero *trans*

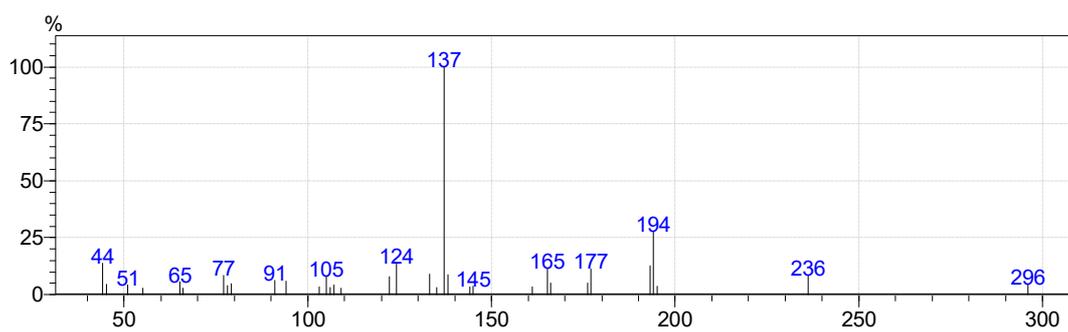
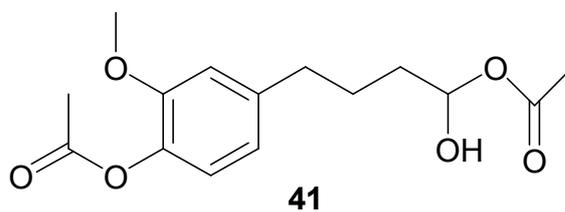


42



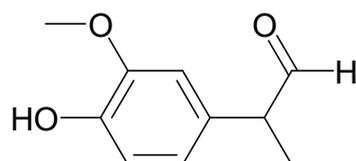
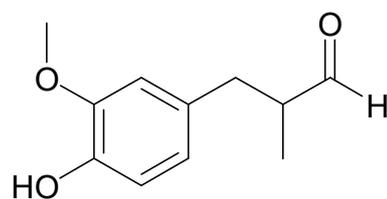
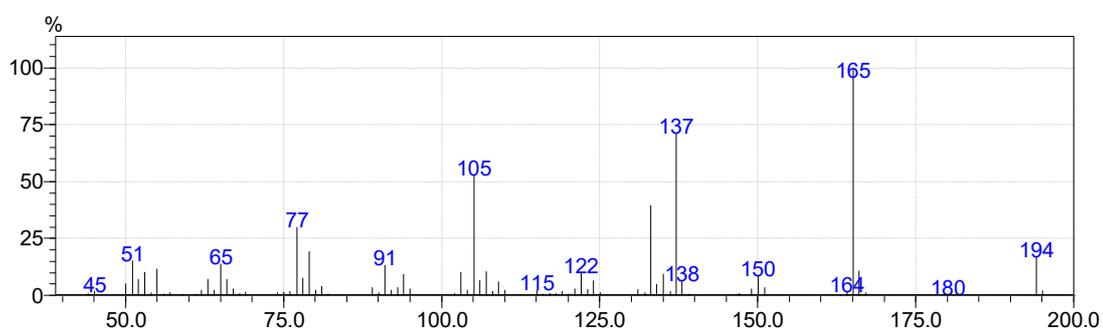
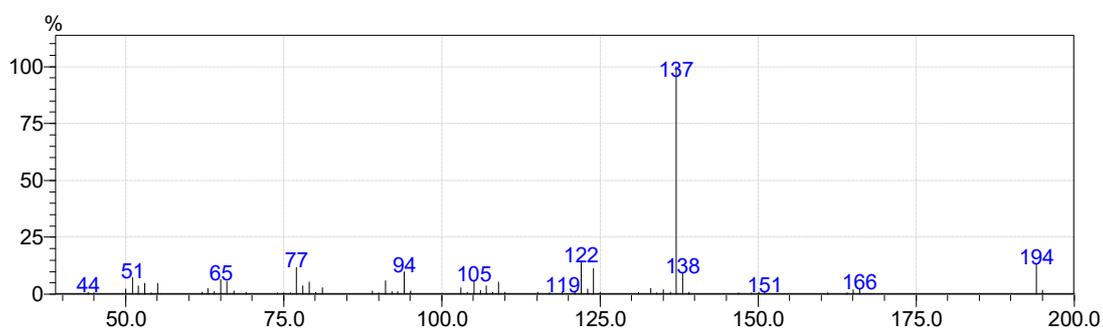
Isômero *cis*Produto **41** - Isômero majoritário

41 - Isômero minoritário

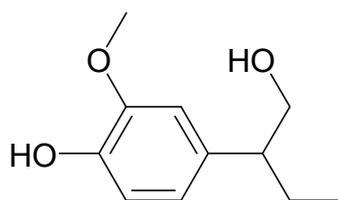
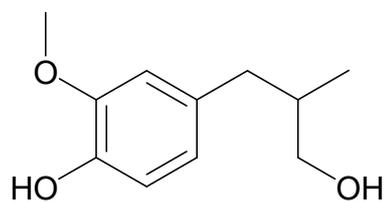
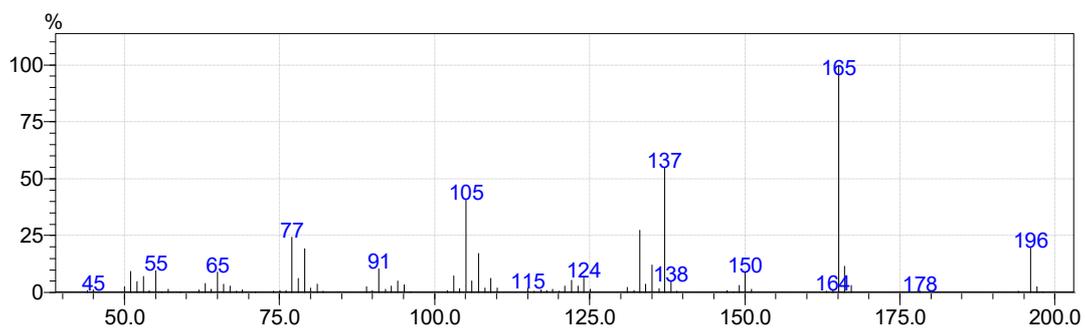
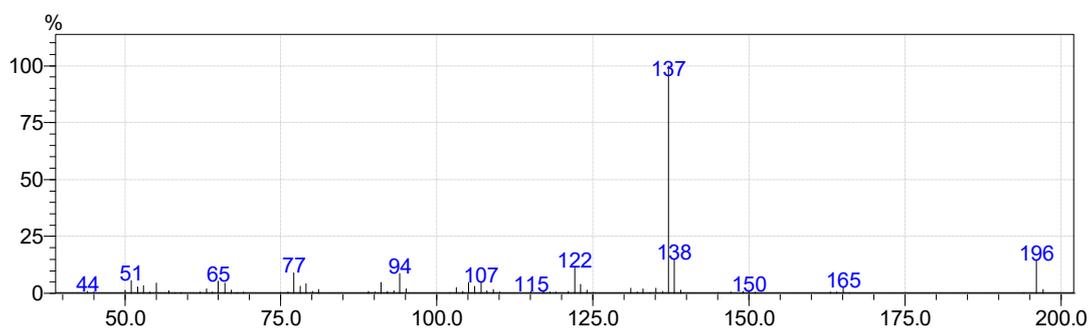


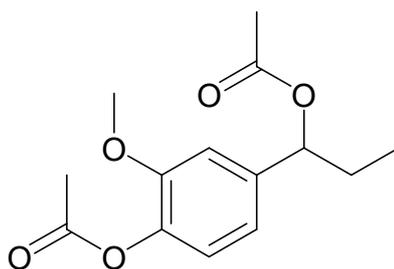
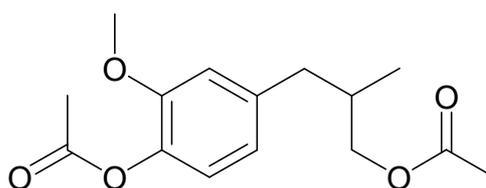
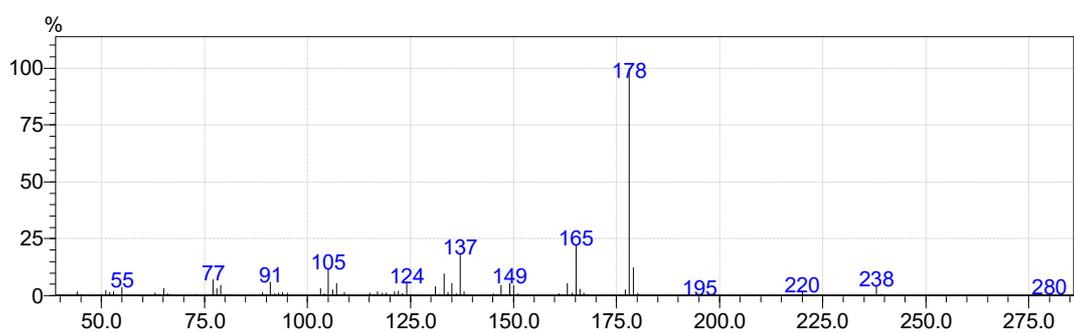
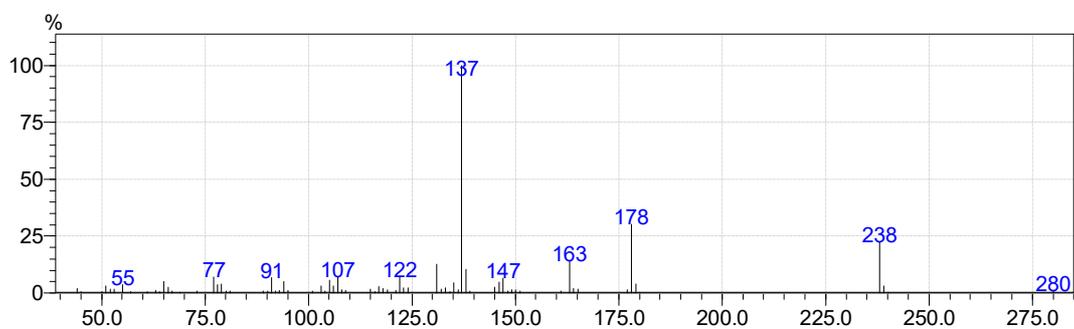
PRODUTOS DO ISOEUGENOL (34)

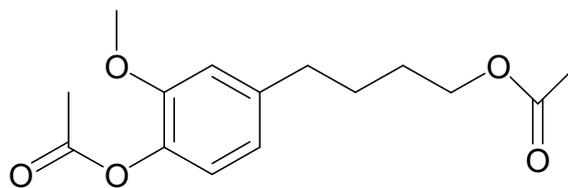
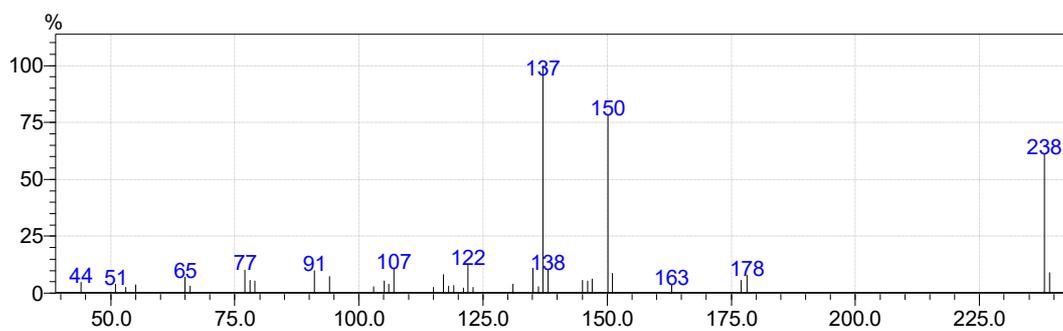
Hidroformilação do isoeugenol

**44****29**

Hidroformilação/Hidrogenação do isoeugenol

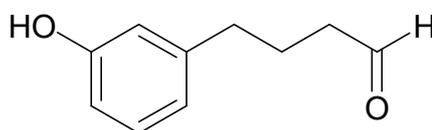
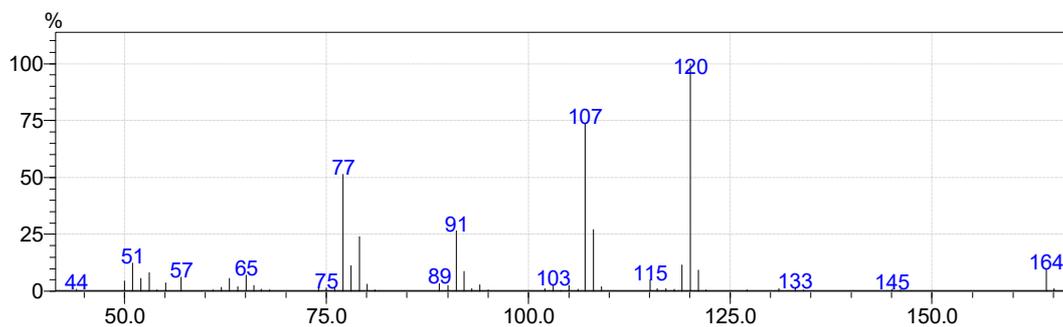
**45****31**

Hidroformilação/Hidrogenação/acetoxilação do isoeugenol**46****33**

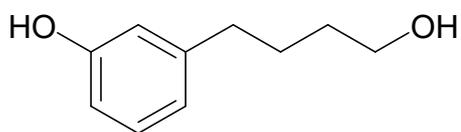
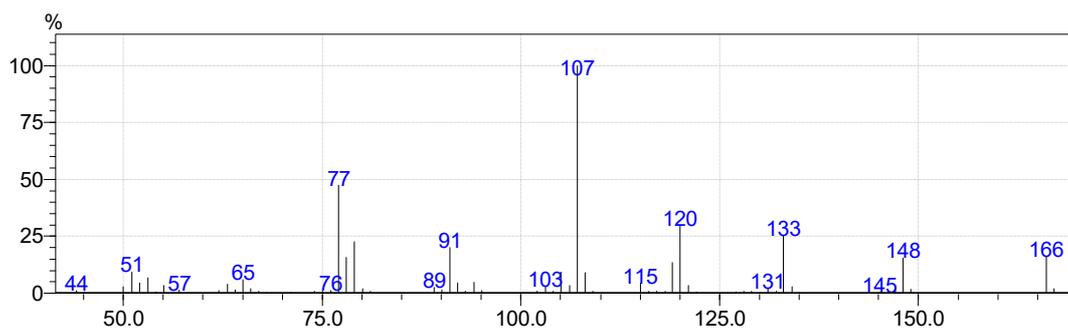
**32**

PRODUTOS DO 2-ALILFENOL (47)

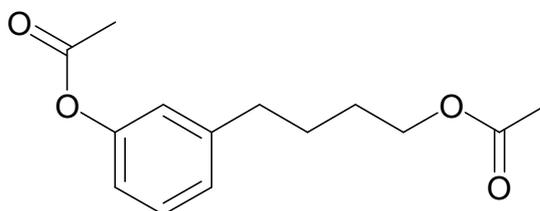
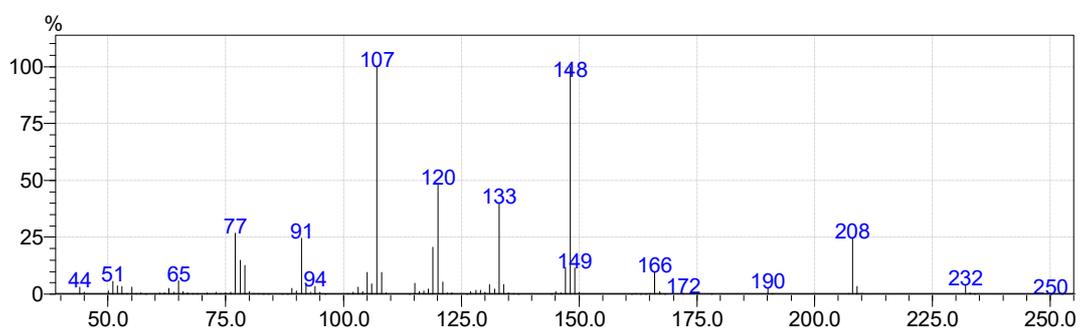
Hidroformilação do 2-alilfenol

**48**

Hidroformilação/Hidrogenação do 2-alilfenol

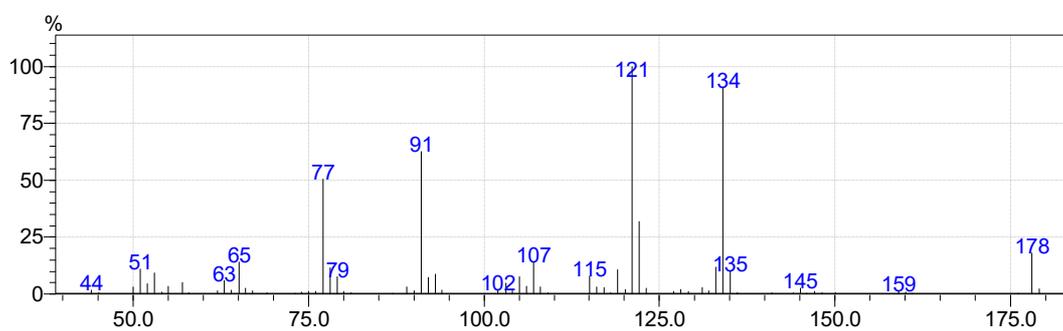
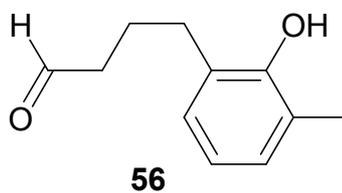
**50**

Hidroformilação/Hidrogenação/acetoxilação do 2-alilfenol

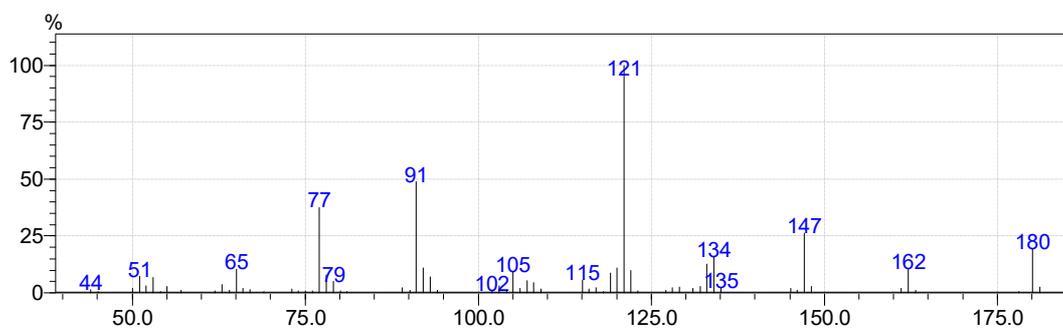
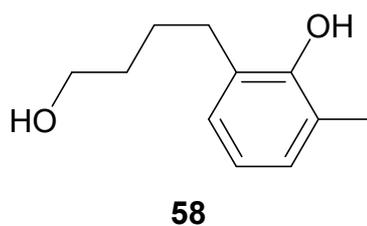
**52**

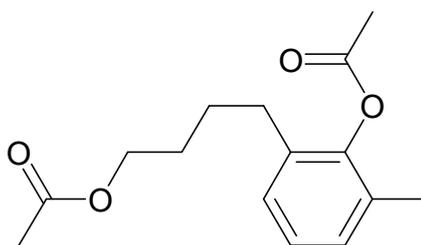
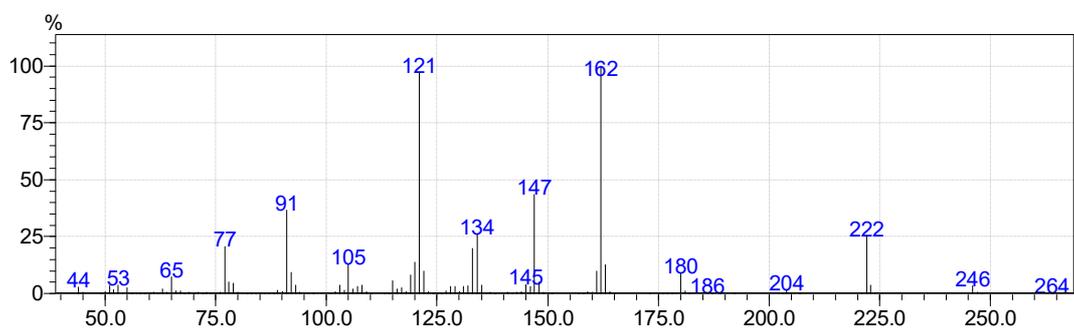
PRODUTOS DO 2-ALIL-6-METILFENOL (55)

Hidroformilação do 2-alil-6-metilfenol



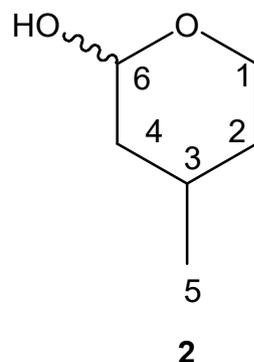
Hidroformilação/Hidrogenação do 2-alil-6-metilfenol



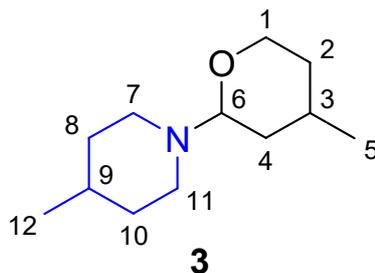
Hidroformilação/Hidrogenação/acetoxilação do 2-alil-6-metilfenol**60**

APÊNDICE B – Dados espectroscópicos e espectros de RMN

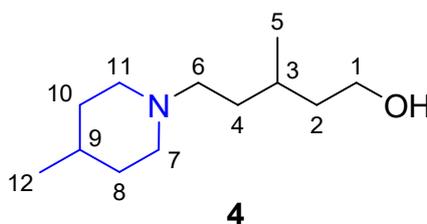
DADOS ESPECTROSCÓPICOS DA HIDROAMINOMETILAÇÃO



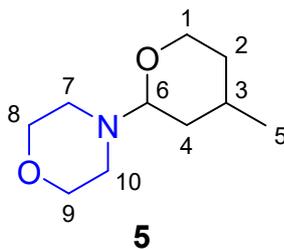
Composto **2** (dois isômeros inseparáveis no CG, em uma razão de concentração de 1,5:1): EM (70 eV, IE): m/z (%) 116 (4), 101 (12), 96 (2), 85 (1), 81 (1), 74 (5), 73 (24), 69 (1), 61 (5), 56 (100), 55 (40), 46 (2), 45 (31) e 44 (10). Isômero majoritário, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25°C , Me_4Si): δ = 0,90 (d, 3J = 6,6 Hz, 3H; C^5H_3), 0,90-1,00 (m, 1H; C^4HH), 1,05-1,25 (m, 1H; C^2HH), 1,40-1,55 (m, 1H; C^2HH), 1,55-1,70 (m, 1H; C^3H), 1,75-1,85 (m, 1H; C^4HH), 3,41 (dt, 3J = 2,2 Hz, 2J = 3J = 12,2 Hz, 1H; C^1HH), 3,93 (dl, 2J = 12,2 Hz, 1H; C^1HH), 4,59 ppm (dd, 3J = 1,5 Hz, 3J = 9,4 Hz, 1H; C^6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25°C , Me_4Si): δ = 21,99 (C^5), 29,58 (C^3), 33,71 (C^2), 41,77 (C^4), 65,80 (C^1) e 96,38 ppm (C^6). Isômero minoritário RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25°C , Me_4Si): δ = 0,84 (d, 3J = 6,6 Hz, 3H; C^5H_3), 1,05-1,25 (m, 2H; C^2HH e C^4HH), 1,40-1,55 (m, 1H; C^2HH), 1,55-1,70 (m, 1H; C^4HH), 1,75-1,85 (m, 1H; C^4HH), 1,90-2,00 (m, 1H; C^3H), 3,56 (dl, 2J = 12,2 Hz, 1H; C^1HH), 3,93 (dl, 2J = 12,2 Hz, 1H; C^1HH) e 5,20 ppm (sl, 1H; C^6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25°C , Me_4Si): δ = 22,25 (C^5), 23,73 (C^3), 34,26 (C^2), 38,86 (C^4), 59,90 (C^1) e 91,78 ppm (C^6).



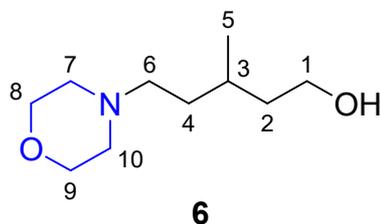
Composto **3**: EM (70 eV, IE): m/z (%) 197 (5), 182 (3), 152 (30), 125 (25), 112 (100), 98 (10), 70 (10), 55 (10) e 44 (8). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,84 (d, 3J = 6,5 Hz, 3H; C^{12}H_3), 0,88 (d, 3J = 6,3 Hz, 3H; C^5H_3), 1,00-1,25 (m, 4H; C^2HH , C^4HH , C^8HH e C^{10}HH), 1,25-1,35 (m, 1H; C^9H), 1,40 (dl, 2J = 12,0 Hz, 1H; C^2HH), 1,50-1,60 (m, 4H; C^3H , C^4HH , C^8HH e C^{10}HH), 2,26 (dt, 3J = 2,2 Hz, 2J = 3J = 11,7 Hz, 1H; C^7HH), 2,61 (dt, 3J = 2,4 Hz, 3J = 2J = 11,7 Hz, 1H; C^{11}HH), 2,74 (dl, 2J = 11,7 Hz, 1H; C^{11}HH), 2,97 (dl, 2J = 11,7 Hz, 1H; C^7HH), 3,32 (dt, 3J = 2,1 Hz, 2J = 3J = 12,0 Hz, 1H; C^1HH), 3,78 (d, 3J = 10,4 Hz, 1H; C^6H) e 3,90 ppm (dd, 2J = 12,0 Hz, 3J = 3,8 Hz, 1H; C^1HH). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 22,20 (C^{12}), 22,50 (C^5), 31,04 (C^3), 31,37 (C^9), 34,81 e 35,05 (C^8 e C^{10}), 34,90 (C^2), 37,84 (C^4), 45,72 (C^7), 51,18 (C^{11}), 67,23 (C^1) e 94,28 ppm (C^6).



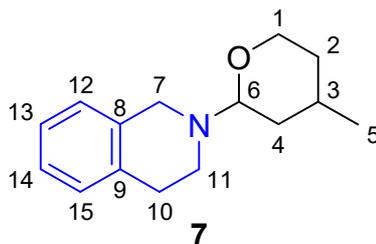
Composto **4**: EM (70 eV, IE): m/z (%) 199 (2), 182 (1), 152 (2), 112 (100), 98 (2), 70 (10), 55 (8) e 44 (14). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,85 (d, 3J = 6,1 Hz, 3H; C^{12}H_3), 0,86 (d, 3J = 6,3 Hz, 3H; C^5H_3), 1,15-1,35 (m, 3H; C^8HH , C^9H e C^{10}HH), 1,35-1,65 (m, 7H; C^2H_2 , C^3H , C^4H_2 , C^8HH e C^{10}HH), 1,75-1,90 (m, 2H; C^7HH e C^{11}HH), 2,15-2,25 (m, 1H; C^6HH), 2,30-2,40 (m, 1H; C^6HH), 2,82 (dl, 2J = 11,2 Hz, 2H; C^{11}HH e C^7HH) e 3,50-3,70 ppm (m, 2H; C^1H_2). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 21,24 (C^5), 21,94 (C^{12}), 28,51 (C^3), 30,97 (C^9), 33,76 (C^4), 34,16 e 34,21 (C^8 e C^{10}), 39,52 (C^2), 54,04 (C^7), 54,46 (C^{11}), 56,94 (C^6) e 60,81 ppm (C^1).



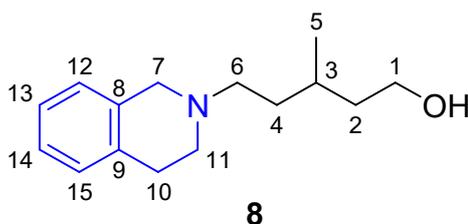
Composto **5**: EM (70 eV, IE): m/z (%) 185 (5), 170 (1), 157 (2), 140 (13), 126 (1), 113 (14), 110 (1), 100 (100), 86 (8), 72 (5), 70 (13), 56 (25), 54 (7) e 44 (9). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,91 (d, 3J = 6,4 Hz, 3H; C^5H_3), 1,05-1,20 (m, 2H; C^2HH e C^4HH), 1,45 (dd, 3J = 1,8 Hz, 3J = 11,5 Hz, 1H; C^2HH), 1,55-1,65 (m, 2H; C^4HH e C^3H), 2,55-2,60 (m, 2H; C^7HH e C^{10}HH), 2,80-2,85 (m, 2H; C^7HH e C^{10}HH), 3,35 (dt, 3J = 2,1 Hz, 2J = 3J = 11,9 Hz, 1H; C^1HH), 3,60-3,70 (m, 4H; C^8H_2 e C^9H_2), 3,74 (dd, 3J = 1,5 Hz, 3J = 10,8 Hz, 1H; C^6H) e 3,94 ppm (dd, 2J = 11,9 Hz, 3J = 4,6 Hz, 1H; C^1HH). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 22,25 (C^5), 30,56 (C^3), 34,41 (C^2), 37,09 (C^4), 48,24 (C^7 e C^{10}), 66,89 (C^1), 67,30 (C^8 e C^9) e 93,45 ppm (C^6).



Composto **6**: EM (70 eV, IE): m/z (%) 187 (3), 170 (0,3), 156 (0,3), 142 (1), 128 (1), 112 (1), 100 (100), 86 (2), 70 (5), 56 (10) e 44 (3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,87 (d, 3J = 6,6 Hz, 3H; C^5H_3), 1,30-1,65 (m, 5H; C^2H_2 , C^3H e C^4H_2), 2,25-2,35 (m, 2H; C^6H_2), 2,39 (sl, 4H; C^7H_2 e C^{10}H_2), 3,55-3,65 (m, 2H; C^1H_2) e 3,66 ppm (t, 3J = 4,6 Hz, 4H; C^8H_2 e C^9H_2). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 20,39 (C^5), 28,07 (C^3), 33,26 (C^4), 39,55 (C^2), 55,74 (C^7 e C^{10}), 56,88 (C^6), 60,53 (C^1) e 66,73 ppm (C^8 e C^9).

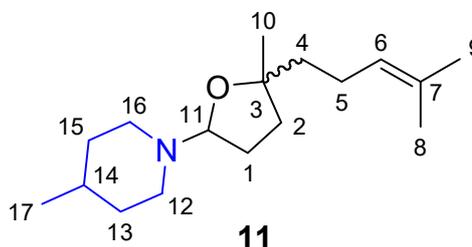


Composto **7**: EM (70 eV, IE): m/z (%) 230 (2), 203 (2), 186 (2), 158 (2), 146 (100), 132 (13), 119 (5), 117 (11), 104 (9), 91 (4), 78 (3), 65 (1), 55 (2) e 44 (1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 1,03 (d, 3J = 6,4 Hz, 3H; C^5H_3), 1,22 (ddd, 3J = 3,3 Hz, 3J = 8,6, 2J = 13,0 Hz, 1H; C^4HH), 1,45 (quarteto, 3J = 2J = 11,4 Hz, 1H; C^{10}HH), 1,55-1,60 (m, 1H; C^4HH), 1,70-1,80 (m, 3H; C^2HH , C^3H e C^{10}HH), 2,85-3,05 (m, 2H; C^2HH e C^{11}HH), 3,20-3,30 (m, 1H; C^{11}HH), 3,35 (dt, 3J = 2,1 Hz, 2J = 3J = 11,9 Hz, 1H; C^1HH), 3,93 (d, 2J = 14,9 Hz, 1H; C^1HH), 4,06 (d, 2J = 11,9 Hz, 1H; C^1HH), 4,10-4,15 (m, 2H; C^6H e C^7HH), 7,05-7,10 (m, 1H; C^{12}H) e 7,10-7,20 ppm (m, 3H; C^{13}H , C^{14}H e C^{15}H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 22,49 (C^5), 30,10 (C^2), 30,99 (C^3), 34,72 (C^4), 37,97 (C^{10}), 46,43 (C^{11}), 50,26 (C^7), 67,20 (C^1), 93,65 (C^6), 125,66 e 126,00 (C^{13} e C^{14}), 126,87 (C^{12}), 128,41 (C^{15}) e 134,90 e 135,57 ppm (C^8 e C^9).

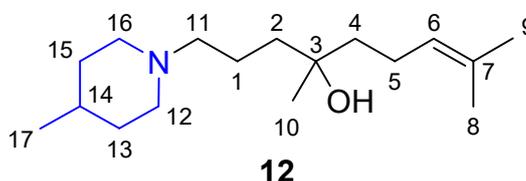


Composto **8**: EM (70 eV, IE): m/z (%) 232 (2), 186 (1), 158 (1), 146 (100), 132 (15), 117 (10), 115 (4), 104 (6), 91 (4), 78 (3), 65 (1), 55 (2) e 44 (1). RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,94 (d, 3J = 6,7 Hz, 3H; C^5H_3), 1,40-1,55 (m, 2H; C^2H_2), 1,55-1,65 (m, 2H; C^4H_2), 1,65-1,75 (m, 1H; C^3H), 2,45-2,55 (m, 1H; C^{11}HH), 2,55-2,65 (m, 1H; C^{11}HH), 2,70-2,80 (m, 2H; C^6HH e C^{10}HH), 2,85-2,95 (m, 2H; C^6HH e C^{10}HH), 3,55-3,70 (m, 4H; C^1H_2 e C^7H_2), 7,00-7,05 (m, 1H; C^{12}H) e 7,05-7,15 ppm (m, 3H; C^{13}H , C^{14}H e C^{15}H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 20,61 (C^5), 28,16 (C^3), 28,76 (C^{10}), 33,93 (C^4), 39,61 (C^2), 50,99 (C^6), 56,11 e 56,16

(C⁷ e C¹¹), 60,78 (C¹), 125,74 e 126,29 (C¹³ e C¹⁴), 126,64 (C¹²), 128,71 (C¹⁵) e 134,13 e 134,31 ppm (C⁸ e C⁹).

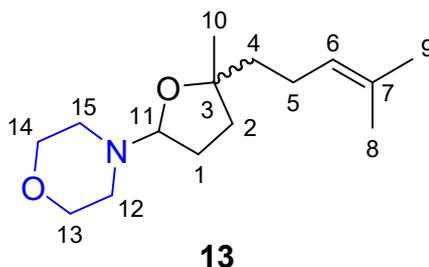


Composto **11**, dois isômeros inseparáveis no CG, *cis* e *trans* no anel furano, EM (70 eV, IE): m/z (%) 265 (1), 249 (1), 234 (1), 184 (14), 135 (15), 128 (10), 112 (100), 100 (10), 85 (18), 70 (12), 55 (10) e 44 (12). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si): δ = 0,84 (d, ³J = 4,4 Hz, 3H; C¹⁷H₃), 1,07 e 1,16 (s, 3H; C¹⁰H₃), 1,05-1,20 (m, 2H; C¹³HH e C¹⁵HH), 1,25-1,35 (m, 1H; C¹⁴H), 1,30-1,70 (m, 6H; C²H₂, C⁴H₂, C¹³HH e C¹⁵HH), 1,53 e 1,54 (s, 3H; C⁸H₃), 1,60 e 1,61 (s, 3H; C⁹H₃), 1,80-2,05 (m, 4H; C¹H₂ e C⁵H₂), 2,19 e 2,86 (t, ³J = 9,4 Hz, 2H; C¹⁶H₂), 2,46 e 2,77 (sl, 2H; C¹²H₂), 4,61 e 4,67 (t, ³J = 4,2 Hz, 1H; C¹¹H) e 5,05 e 5,06 ppm (t, ³J = 3,1 Hz, 1H; C⁶H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si): δ = 17,75 (C⁸), 22,12 e 22,15 (C¹⁷), 23,52 e 23,69 (C⁵), 25,60 e 26,26 (C¹⁰), 25,82 e 25,83 (C⁹), 28,56 e 28,63 (C¹), 31,19 (C¹⁴), 34,56 e 34,89 (C¹³ e C¹⁵), 35,90 e 36,06 (C²), 41,24 e 41,79 (C⁴), 44,87 e 44,98 (C¹⁶), 51,35 e 51,48 (C¹²), 82,01 (C³), 95,57 e 96,28 (C¹¹), 124,83 e 125,44 (C⁶) e 131,33 e 131,36 ppm (C⁷).

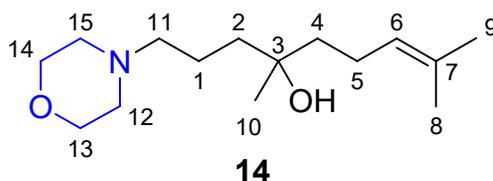


Composto **12**: EM (70 eV, IE): m/z (%) 267 (2), 252 (1), 184 (5), 138 (5), 113 (8), 112 (100), 98 (5), 85 (5), 70 (9), 55 (8) e 44 (12). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si): δ = 0,84 (d, ³J = 4,3 Hz, 3H; C¹⁷H₃), 1,07 (s, 3H; C¹⁰H₃), 1,15-1,25 (m, 2H; C¹³HH e C¹⁵HH), 1,25-1,45 (m, 3H; C¹⁴H e C⁴H₂), 1,40-1,60 (m, 6H; C¹H₂, C²H₂, C¹³HH e C¹⁵HH), 1,44 (s, 3H; C⁸H₃), 1,61 (s, 3H; C⁹H₃), 1,80-2,00 (m, 4H;

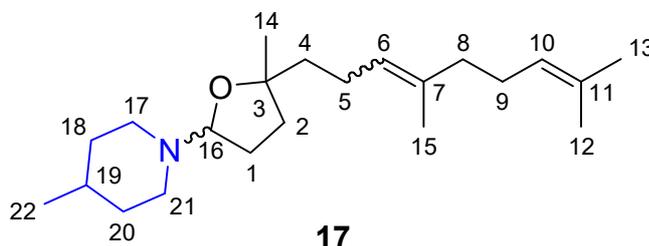
C^5H_2 , $C^{12}HH$ e $C^{16}HH$), 2,26 (tl, $^3J = 3,4$ Hz, 2H; $C^{11}H_2$), 2,85 (sl, 2H; $C^{12}HH$ e $C^{16}HH$) e 5,05 ppm (t, $^3J = 4,7$ Hz, 1H; C^6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, Me_4Si): $\delta = 17,77$ (C^8), 21,44 (C^1), 21,69 (C^{17}), 23,33 (C^5), 25,86 (C^9), 27,26 (C^{10}), 30,98 (C^{14}), 33,88 (C^{13} e C^{15}), 41,85 (C^2), 42,57 (C^4), 53,88 e 54,25 (C^{12} e C^{16}), 59,67 (C^{11}), 70,20 (C^3), 125,13 (C^6) e 131,13 ppm (C^7).



Composto **13** (dois isômeros inseparáveis no CG): EM (70 eV, IE): m/z (%) 253 (1), 238 (4), 210 (6), 197 (1), 182 (1), 170 (40), 151 (2), 129 (14), 116 (59), 107 (13), 95 (18), 88 (40), 82 (13), 69 (100), 55 (21) e 44 (7). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, Me_4Si): $\delta = 1,17$ e $1,26$ (s, 3H; $C^{10}H_3$), 1,40-1,55 (m, 1H; C^4HH), 1,55-1,85 (m, 3H; C^2H_2 e C^4HH), 1,62 e 1,63 (s, 3H; C^8H_3), 1,69 e 1,70 (s, 3H; C^9H_3), 1,90-2,15 (m, 4H; C^1H_2 e C^5H_2), 2,55-2,65 (m, 2H; $C^{12}HH$ e $C^{15}HH$), 2,70-2,80 (m, 2H; $C^{12}HH$ e $C^{15}HH$), 3,65-3,75 (m, 4H; $C^{13}H_2$ e $C^{14}H_2$), 4,60 e 4,65 (t, $^3J = 6,0$ Hz, 1H; $C^{11}H$), 5,12 e 5,14 ppm (t, $^3J = 7,0$ Hz, 1H; C^6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, Me_4Si): $\delta = 17,64$ e $17,65$ (C^8), 23,40 e 23,56 (C^5), 25,41 e 26,16 (C^{10}), 25,82 e 25,83 (C^9), 28,04 e 28,07 (C^1), 35,74 e 35,98 (C^2), 41,22 e 41,68 (C^4), 48,11 (C^{12} e C^{15}), 67,15 e 67,17 (C^{13} e C^{14}), 82,44 e 82,49 (C^3), 95,10 e 95,72 (C^{11}), 124,62 e 125,33 (C^6) e 131,31 e 131,37 ppm (C^7).

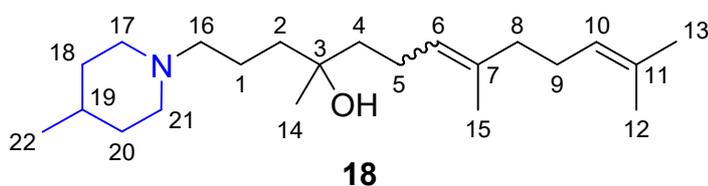


Composto **14**: EM (70 eV, IE): m/z (%) 255 (1), 240 (0,4), 173 (3), 153 (1), 126 (1), 113 (1), 100 (100), 98 (1), 85 (6), 69 (8), 56 (7) e 44 (4). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 1,12 (s, 3H; C^{10}H_3), 1,30-1,50 (m, 2H; C^4H_2), 1,50-1,70 (m, 4H; C^1H_2 e C^2H_2), 1,58 (s, 3H; C^8H_3), 1,65 (s, 3H; C^9H_3), 1,90-2,10 (m, 2H; C^5H_2), 2,36 (tl, $^3J = 2,2$ Hz, 2H; C^{11}H_2), 2,47 (sl, 4H; C^{12}H_2 e C^{15}H_2), 3,69 (tl, $^3J = 4,5$ Hz, 4H; C^{13}H_2 e C^{14}H_2) e 5,09 ppm (t, $^3J = 6,5$ Hz, 1H; C^6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 17,63 (C^8), 20,68 (C^1), 22,98 (C^5), 25,69 (C^9), 27,00 (C^{10}), 40,97 (C^2), 42,32 (C^4), 53,60 (C^{12} e C^{15}), 59,69 (C^{11}), 66,56 (C^{13} e C^{14}), 70,86 (C^3), 124,77 (C^6) e 131,24 ppm (C^7).



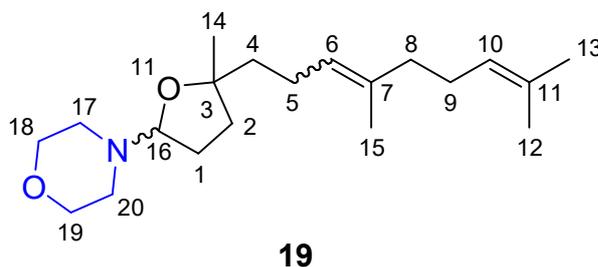
Composto **17** [Quatro isômeros: dois isômeros não separáveis no CG formados do *trans* nerolidol (majoritário, maior tempo de retenção no CG) e dois isômeros não separáveis no CG do *cis* nerolidol (minoritário)]. Isômero majoritário: EM (70 eV, IE): m/z (%) 318 (2), 264 (28), 246 (4), 231 (1), 208 (3), 182 (24), 178 (3), 165 (5), 138 (35), 128 (100), 110 (5), 98 (36), 81 (40), 69 (88), 55 (38) e 44 (14). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,84 (d, $^3J = 6,4$ Hz, 3H; C^{22}H_3), 1,07 e 1,08 (s, 3H; C^{14}H_3), 1,00-1,20 (m, 2H; C^{18}HH e C^{20}HH), 1,20-1,50 (m, 3H; C^{19}H e C^4H_2), 1,50-1,75 (m, 4H; C^2H_2 , C^{18}HH e C^{20}HH), 1,53 (s, 3H; C^{15}H_3), 1,54 (s, 3H; C^{13}H_3), 1,61 (s, 3H; C^{12}H_3), 1,70-2,10 (m, 8H; C^1H_2 , C^5H_2 , C^8H_2 e C^9H_2), 2,19 (t, $^2J = ^3J = 10,9$ Hz, 1H; C^{17}HH), 2,47 (t, $^2J = ^3J = 11,6$ Hz, 1H; C^{21}HH), 2,70-2,90 (m, 2H; C^{17}HH e C^{21}HH), 4,67 (t, $^3J = 6,0$ Hz, 1H; C^{16}H) e 4,95-5,10 ppm (m, 2H; C^6H e C^{10}H). RMN

de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 16,10 (C^{15}), 17,83 (C^{13}), 22,15 (C^{22}), 23,31 e 23,61 (C^5), 25,62 e 25,64 (C^{14}), 25,85 (C^{12}), 26,89 (C^9), 28,66 (C^1), 31,20 (C^{19}), 34,56 e 34,89 (C^{18} e C^{20}), 36,05 e 36,08 (C^2), 39,86 (C^8), 41,26 e 41,79 (C^4), 44,84 e 44,89 (C^{17}), 51,50 (C^{21}), 82,08 e 82,11 (C^3), 95,56 (C^{16}), 124,54 (C^{10}), 124,70 e 124,75 (C^6), 131,42 (C^{11}) e 135,01 e 135,02 ppm (C^7). Isômero minoritário: EM (70 eV, IE): 318 (2), 264 (27), 246 (4), 231 (1), 208 (1), 178 (31), 165 (5), 138 (32), 110 (23), 98 (36), 81 (42), 69 (86), 55 (38), 44 (14). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,84 (d, 3J = 6,4 Hz, 3H; C^{22}H_3), 1,16 e 1,17 (s, 3H; C^{14}H_3), 1,00-1,20 (m, 2H; C^{18}HH e C^{20}HH), 1,20-1,50 (m, 3H; C^{19}H e C^4H_2), 1,50-1,75 (m, 4H; C^2H_2 , C^{18}HH e C^{20}HH), 1,54 (s, 3H; C^{13}H_3), 1,61 (s, 6H; C^{12}H_3 e C^{15}H_3), 1,70-2,10 (m, 8H; C^1H_2 , C^5H_2 , C^8H_2 e C^9H_2), 2,19 (t, 2J = 3J = 10,9 Hz, 2H; C^{17}HH), 2,47 (t, 2J = 3J = 11,6 Hz, 1H; C^{21}HH), 2,70-2,90 (m, 2H; C^{17}HH e C^{21}HH), 4,61 (t, 3J = 6,0 Hz, 1H; C^{16}H) e 4,95 -5,10 ppm (m, 2H; C^6H e C^{10}H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 17,79 (C^{13}), 22,13 (C^{22}), 23,45 e 23,47 (C^5), 23,54 e 23,56 (C^{15}), 25,85 (C^{12}), 26,25 e 26,30 (C^{14}), 26,78 e 26,82 (C^9), 28,59 (C^1), 31,20 (C^{19}), 32,10 (C^8), 34,56 e 34,89 (C^{18} e C^{20}), 35,90 e 35,96 (C^2), 41,53 e 42,10 (C^4), 44,99 (C^{17}), 51,39 (C^{21}), 82,02 (C^3), 96,27 e 96,30 (C^{16}), 124,54 (C^{10}), 125,53 e 125,56 (C^6), 131,60 e 131,63 (C^{11}) e 135,14 e 135,20 ppm (C^7).



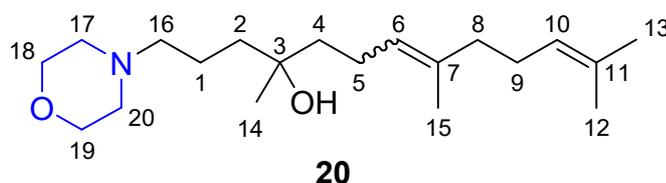
Composto **18** [dois isômeros formados no CG, o *trans* nerolidol (majoritário, com maior tempo de retenção no CG) e o *cis* nerolidol (minoritário)]. Isômero majoritário: EM (70 eV, IE): m/z (%) 320 (1), 300 (1), 266 (9), 248 (7), 233 (1), 180 (4), 165 (1), 138 (3), 112 (100), 110 (12), 81 (4), 69 (13), 55 (6) e 44 (10). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,91 (d, 3J = 6,1 Hz, 3H; C^{22}H_3), 1,15 (s, 3H; C^{14}H_3), 1,25-1,55 (m, 5H; C^4H_2 , C^{18}HH , C^{19}H e C^{20}HH), 1,55-1,75 (m, 6H; C^1H_2 , C^2H_2 , C^{18}HH e C^{20}HH), 1,61 (sl, 6H; C^{12}H_3 e C^{15}H_3), 1,68 (s, 3H; C^{13}H_3), 1,95-2,05 (m, 8H; C^5H_2 , C^8H_2 , C^9H_2 , C^{17}HH e C^{21}HH), 2,35 (sl, 2H; C^{16}H_2), 2,95 (sl, 2H; C^{17}HH e C^{21}HH) e 5,05-5,15 ppm (m, 2H; C^6H e C^{10}H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25

°C, Me₄Si): δ = 16,11 (C¹⁵), 17,83 (C¹³), 21,41 (C¹), 21,71 (C²²), 23,23 (C⁵), 25,84 (C¹²), 26,87 (C⁹), 27,27 (C¹⁴), 30,95 (C¹⁹), 33,83 (C¹⁸ e C²⁰), 39,87 (C⁸), 41,69 (C²), 42,61 (C⁴), 53,91 e 54,21 (C¹⁷ e C²¹), 59,63 (C¹⁶), 70,41 (C³), 124,54 (C¹⁰), 125,05 (C⁶), 131,37 (C¹¹), e 134,79 ppm (C⁷). Isômero minoritário: EM (70 eV, IE): m/z (%) 320 (1), 300 (1), 266 (8), 248 (6), 233 (1), 180 (4), 138 (3), 112 (100), 110 (12), 81 (5), 69 (9), 55 (6) e 44 ppm (10). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si): δ = 0,91 (d, ³J = 6,1 Hz, 3H; C²²H₃), 1,14 (s, 3H; C¹⁴H₃), 1,25-1,55 (m, 5H; C⁴H₂, C¹⁸HH, C¹⁹H e C²⁰HH), 1,55-1,75 (m, 6H; C¹H₂, C²H₂, C¹⁸HH e C²⁰HH), 1,61 (sl, 6H; C¹²H₃ e C¹⁵H₃), 1,68 (s, 3H; C¹³H₃), 1,95-2,05 (m, 8H; C⁵H₂, C⁸H₂, C⁹H₂, C¹⁷HH e C²¹HH), 2,35 (sl, 2H; C¹⁶H₂), 2,95 (sl, 2H; C¹⁷HH e C²¹HH) e 5,05-5,15 ppm (m, 2H; C⁶H e C¹⁰H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si): δ = 17,80 (C¹³), 21,41 (C¹), 21,71 (C²²), 23,10 (C⁵), 23,6 (C¹⁵), 25,85 (C¹²), 26,86 (C⁹), 27,27 (C¹⁴), 30,95 (C¹⁹), 32,10 (C⁸), 33,83 (C¹⁸ e C²⁰), 41,69 (C²), 42,88 (C⁴), 53,91 e 54,21 (C¹⁷ e C²¹), 59,63 (C¹⁶), 70,35 (C³), 124,54 (C¹⁰), 125,86 (C⁶), 131,57 (C¹¹) e 134,97 ppm (C⁷).

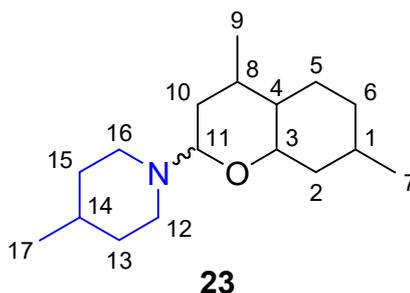


Composto **19** [Quatro isômeros: dois isômeros não separáveis no CG formados do *trans* nerolidol (majoritário e com maior tempo de retenção no CG) e dois isômeros não separáveis no CG do *cis* nerolidol (minoritário)]. Isômero majoritário: EM (70 eV, IE): m/z (%) 321 (1), 306 (2), 284 (1), 252 (22), 234 (2), 216 (5), 190 (2), 162 (28), 147 (3), 132 (20), 116 (29), 107 (18); 81 (39), 69 (100), 55 (12) e 44 ppm (2). Isômero minoritário, EM (70 eV, IE): m/z (%) 306 (2), 252 (29), 234 (3), 219 (2), 190 (4), 170 (30), 147 (8), 126 (26), 116 (38), 95 (29), 81 (56), 69 (100), 55 (23) e 44 ppm (8). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si): δ = 1,16, 1,17, 1,25 e 1,26 (s, 3H; C¹⁴H₃), 1,45-1,75 (m, 4H; C²H₂ e C⁴H₂), 1,61 (s, 3H; C¹⁵H₃ do isômero majoritário), 1,62 (s, 3H; C¹³H₃), 1,69 (sl, 6H; C¹⁵H₃ do isômero minoritário e C¹²H₃), 1,80-2,10 (m, 8H; C¹H₂, C⁵H₂, C⁸H₂ e C⁹H₂), 2,59 e 2,75 (sl, 4H; C¹⁷H₂ e C²⁰H₂), 3,71 (sl, 4H; C¹⁸H₂ e C¹⁹H₂), 4,55-4,70 (m, 1H; C¹⁶H) e 5,05-5,15 ppm (m, 2H; C⁶H e

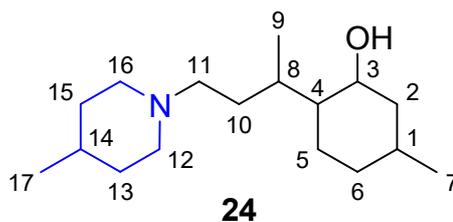
C¹⁰H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si): δ = 15,98, 16,00 e 23,42 (C¹⁵), 17,68 e 17,72 (C¹³), 23,17, 23,31, 23,35 e 23,46 (C⁵), 25,42, 25,73, 26,13 e 26,18 (C¹⁴), 25,73 e 25,76 (C¹²), 26,64 e 26,75 (C⁹), 28,06 e 28,09 (C¹), 31,96 e 39,73 (C⁸), 35,71, 35,76 e 35,95 (C²), 41,21, 41,49, 41,65 e 41,97 (C⁴), 48,09 (C¹⁷ e C²⁰), 67,14 (C¹⁸ e C¹⁹), 82,44, 82,49, 82,51 e 82,55 (C³), 95,06, 95,08, 95,70 e 95,71 (C¹⁶), 124,38 e 124,45 (C¹⁰), 125,29 e 125,33 (C⁶), 131,32 e 131,53 (C¹¹) e 134,98 e 135,04 ppm (C⁷).



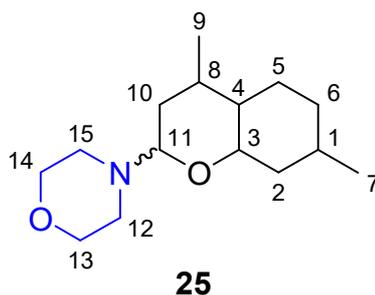
Composto **20** [dois isômeros formados, o *trans* nerolidol (majoritário e com maior tempo de retenção no CG) e o *cis* nerolidol (minoritário)]. EM (70 eV, IE): isômero majoritário: m/z (%) 301 (1), 282 (1), 254 (18), 214 (6), 199 (1), 186 (3), 172 (4), 158 (3), 146 (100), 132 (25), 117 (9), 104 (5), 85 (5), 69 (7), 55 (3) e 44 ppm (2); isômero minoritário: m/z (%) 300 (1), 282 (1), 158 (5), 146 (100), 132 (24), 117 (7), 104 (3), 91 (4), 69 (2), 55 (4) e 44 ppm (2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si): δ = 1,12 e 1,13 (s, 3H; C¹⁴H₃), 1,30-1,65 (m, 5H; C¹H₂, C²H₂ e C⁴HH), 1,57 (sl, 3H; C¹⁵H₃ do isômero majoritário), 1,58 (s, 3H; C¹³H₃), 1,65 (sl, 6H; C¹⁵H₃ do isômero minoritário e C¹²H₃), 1,90-2,15 (m, 7H; C⁴HH, C⁵H₂, C⁸H₂ e C⁹H₂), 2,35 (sl, 2H; C¹⁶H₂), 2,48 (sl, 4H; C¹⁷H₂ e C²⁰H₂), 3,70 (tl, ³J = 4,4 Hz, 4H; C¹⁸H₂ e C¹⁹H₂) e 5,00-5,10 ppm (m, 2H; C⁶H e C¹⁰H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si): δ = 16,00 e 23,43 (C¹⁵), 17,68 e 17,72 (C¹³), 20,70 (C¹), 22,80 e 22,93 (C⁵), 25,72 e 25,76 (C¹²), 26,65 e 26,72 (C⁹), 27,04 (C¹⁴), 31,96 e 39,73 (C⁸), 41,01 (C²), 42,37 e 42,67 (C⁴), 53,62 (C¹⁷ e C²⁰), 59,72 (C¹⁶), 66,58 (C¹⁸ e C¹⁹), 70,86 e 70,91 (C³), 124,36 (C¹⁰), 124,66 e 125,47 (C⁶), 131,32 e 131,54 (C¹¹) e 134,96 e 135,12 ppm (C⁷).



Composto **23** (dois isômeros em uma razão de concentração aproximada de 1:3): EM (70 eV, IE): m/z (%) 265 (2), 248 (1), 152 (8), 138 (2), 112 (100), 113 (8), 112 (100), 99 (10), 70 (10), 55 (8) e 44 ppm (10) de um isômero, 265 (1), 152 (12), 112 (100) e 99 ppm (6) do outro isômero. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si) (os dados do isômero majoritário, com longo tempo de retenção no CG são apresentados primeiro): δ = 0,83 e 0,84 (d, 3J = 6,4 Hz, 3H e d, 3J = 6,4 Hz, 3H; C^7H_3 e C^{17}H_3), 0,85 (d, 3J = 7,4 Hz, 3H; C^9H_3 do isômero minoritário); 0,89 (d, 3J = 7,4 Hz, 3H; C^9H_3 do isômero majoritário), 0,95-1,20 (m, 4H; C^2HH , C^5HH , C^{13}HH e C^{15}HH), 1,25-1,45 [m, 5H de ambos os isômeros e 1H do isômero minoritário; C^1H , C^4H , C^5HH , C^6HH , C^{10}HH (do isômero minoritário) e C^{14}H], 1,50-1,65 (m, 4H; C^6HH , C^{10}HH , C^{13}HH e C^{15}HH), 1,75-1,85 [m, 1H de ambos os isômeros e 1H do isômero majoritário; C^2HH e C^{10}HH (do isômero majoritário), (m, 4H; C^6HH , C^{10}HH , C^{13}HH e C^{15}HH], 1,90-2,00 (m, 1H; C^8H), 2,25 (dt, 3J = 2,0 Hz, 2J = 3J = 12,0 Hz, 1H; C^{16}HH), 2,59 (dt, 3J = 2,2 Hz, 2J = 3J = 12,0 Hz, 1H; C^{12}HH), 2,73 (dl, 2J = 12,0 Hz, 1H; C^{12}HH), 2,86 (dt, 3J = 2,4 Hz, 3J = 3J = 12,0 Hz, 1H; C^3H do isômero minoritário), 2,96 (dl, 2J = 12,0 Hz, 1H; C^{16}HH), 3,21 (dt, 3J = 2,4 Hz, 3J = 3J = 12,0 Hz, 1H; C^3H do isômero majoritário), 3,84 (d, 3J = 8,8 Hz, 1H; C^{11}H do isômero minoritário) e 4,05 (d, 3J = 10,0 Hz, 1H; C^{11}H do isômero majoritário). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si) (os dados do isômero majoritário e com maior tempo de retenção no CG são apresentados primeiro): δ = 13,76 e 19,38 (C^9), 22,23 e 22,46 (C^7 e C^{17}), 28,19 e 27,77 (C^5), 31,04 e 31,82 (C^8), 31,27 e 31,59 (C^1 e C^{14}), 34,92 e 35,05 (C^{13} e C^{15}), 34,95 e 35,44 (C^6), 36,31 e 37,90 (C^{10}), 41,66 e 41,20 (C^2), 44,41 e 48,07 (C^4), 45,80 e 46,25 (C^{16}), 50,61 e 50,88 (C^{12}), 73,59 e 79,78 (C^3) e 88,56 e 93,59 ppm (C^{11}).

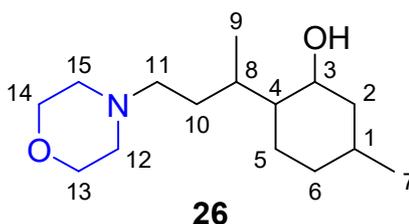


Composto **24** (dois isômeros com razão de concentração aproximada de 1:1,4): EM (70 eV, IE): isômero minoritário: m/z (%) 267 (1), 265 (3), 248 (1), 167 (1), 152 (7), 138 (1), 128 (15), 112 (100), 99 (11), 98 (5), 81 (3), 70 (8), 55 (8) e 44 ppm (8); isômero majoritário: m/z (%) 267 (1), 265 (5), 248 (1), 167 (1), 152 (6), 138 (1), 127 (3), 112 (100), 98 (4), 81 (2), 70 (7), 55 (6) e 44 ppm (7). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,70-0,80 (m, 1H; C^6HH), 0,74 e 0,84 (d, 3J = 7,0 Hz, 3H; C^9H_3), 0,85 e 0,86 (d, 3J = 4,0 Hz, 6H; C^7H_3 e C^{17}H_3), 0,80-1,00 (m, 2H; C^2HH e C^5HH), 1,00-1,60 (m, 11H; C^1H , C^4H , C^5HH , C^6HH , C^{10}H_2 , C^{13}H_2 , C^{15}H_2 e C^{14}H), 1,80-2,00 (m, 4H; C^2HH , C^8H e C^{16}H_2), 2,15-2,45 (m, 2H; C^{12}H_2), 2,75-2,90 (m, 2H; C^{11}H_2) e 3,20-3,35 ppm (m, 1H; C^3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 14,75 e 19,96 (C^9), 21,74 e 21,89 (C^{17}), 22,35 e 22,43 (C^7), 23,82 e 24,20 (C^5), 28,52 e 32,27 (C^{10}), 29,38 e 29,96 (C^8), 30,86 (C^{14}), 31,68 e 32,13 (C^1), 33,77, 34,01 e 34,05 (C^{13} e C^{15}), 34,71 e 35,04 (C^6), 44,25 e 45,33 (C^2), 48,17 e 50,87 (C^4), 53,69 e 54,36 (C^{16}), 54,48 (C^{11}), 57,33 e 58,21 (C^{12}) e 71,21 e 71,53 ppm (C^3).



Composto **25** (dois isômeros em uma razão de concentração aproximada de 1:3): EM (70 eV, IE): isômero minoritário: m/z (%) 253 (6), 166 (18), 149 (23), 140 (22), 116 (63), 113 (80), 100 (100), 88 (31), 81 (43), 67 (24), 55 (82) e 44 ppm (19); isômero majoritário: 253 (2), 166 (1), 149 (2), 140 (8), 137 (0,5), 116 (14), 100 (100),

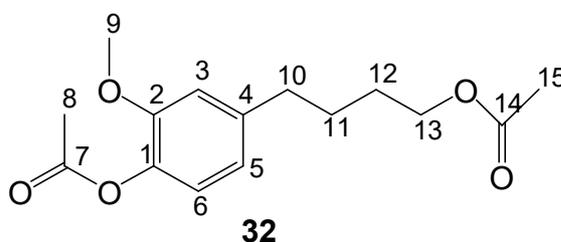
87 (11), 81 (9), 70 (8), 55 (25) e 44 ppm (5). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25°C , Me_4Si) (os dados do isômero majoritário e com maior tempo de retenção no CG são apresentados primeiro): $\delta = 0,99$ e $0,93$ (d, $^3J = 6,6$ Hz, 3H; C^9H_3), $0,94$ (d, $^3J = 6,6$ Hz, 3H; C^7H_3), $0,80$ - $1,20$ (m, 2H; C^2HH e C^5HH), $1,20$ - $1,80$ (m, 6H; C^4H , C^5HH , C^6H_2 , C^8H e C^{10}HH), $1,80$ - $2,00$ (m, 2H; C^2HH e C^{10}HH), $2,60$ e $2,87$ (sl, 4H; C^{12}H_2 e C^{15}H_2), $2,92$ (dt, $^3J = 4,2$ Hz, $^3J = ^3J = 10,5$ Hz, 1H; C^3H do isômero minoritário), $3,30$ (dt, $^3J = 4,2$ Hz, $^3J = ^3J = 10,5$ Hz, 1H; C^3H do isômero majoritário), $3,71$ (sl, 4H; C^{13}H_2 e C^{14}H_2), $3,85$ (d, $^3J = 8,8$ Hz, 1H; C^{11}H do isômero minoritário) e $4,08$ (d, $^3J = 11,2$ Hz, 1H; C^{11}H do isômero majoritário). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25°C , Me_4Si) (os dados do isômero majoritário e com maior tempo de retenção no CG são apresentados primeiro): $\delta = 13,66$ e $19,20$ (C^9), $22,33$ e $21,48$ (C^7), $28,02$ e $27,59$ (C^5), $30,68$ (C^1), $31,44$ e $31,64$ (C^8), $34,88$ e $34,65$ (C^6), $35,81$ e $37,36$ (C^{10}), $41,38$ e $40,92$ (C^2), $44,16$ e $47,80$ (C^4), $48,27$ e $48,36$ (C^{12} e C^{15}), $67,29$ (C^{13} e C^{14}), $73,38$ e $79,59$ (C^3) e $88,06$ e $92,93$ ppm (C^{11}).



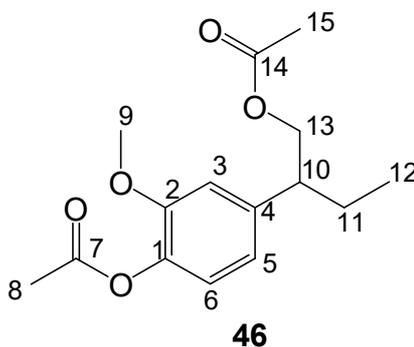
Composto **26** (dois isômeros com uma razão de concentração aproximada de 1:1,3): EM (70 eV, IE): isômero minoritário: m/z (%) m/z (%) 253 (0,2), 237 (0,3), 207 (0,1), 192 (0,2), 179 (0,3), 167 (0,2), 150 (0,2), 140 (2), 123 (0,2) 113 (4), 100 (100), 87 (3), 81 (2), 70 (5), 55 (10) e, 44 ppm (5). Isômero majoritário: m/z (%) 253 (0,1), 237 (0,3), 207 (0,1), 192 (0,2), 179 (0,3), 164 (0,2), 151 (0,1), 140 (2), 126 (0,2) 113 (3), 100 (100), 87 (3), 70 (5), 55 (9) e 44 ppm (5). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25°C , Me_4Si), (os dados do isômero majoritário e com menor tempo de retenção no CG são apresentados primeiro): $\delta = 0,80$ - $0,90$ (m, 1H; C^6HH), $0,95$ e $0,82$ (d, $^3J = 4,7$ Hz, 3H; C^9H_3), $0,92$ e $0,91$ (d, $^3J = 4,0$ Hz, 3H; C^7H_3), $0,90$ - $1,05$ (m, 2H; C^2HH e C^5HH), $1,10$ - $1,20$ (m, 2H; C^4H e C^{10}HH do isômero majoritário), $1,35$ - $1,45$ (m, 3H; C^1H e C^{10}H_2 do isômero minoritário), $1,55$ - $1,75$ (m, 3H; C^5HH , C^6HH e C^{10}HH do isômero majoritário), $1,90$ - $2,00$ (m, 1H; C^2HH), $2,00$ - $2,10$ (m, 1H; C^8H), $2,25$ - $2,35$ (m,

2H; C¹¹H₂ do isômero minoritário), 2,35-2,55 (m, 6H; C¹¹H₂ do isômero majoritário, C¹²H₂ e C¹⁵H₂), 3,35-3,45 (m, 1H; C³H), 3,72 e 3,74 ppm (t, ³J = 3,1 Hz, 4H; C¹³H₂ e C¹⁴H₂). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si) (os dados do isômero majoritário e com menor tempo de retenção no CG são apresentados primeiro): δ = 19,52 e 14,42 (C⁹), 22,28 e 22,24 (C⁷), 24,13 e 23,54 (C⁵), 27,90 e 31,90 (C¹⁰), 29,69 e 29,16 (C⁸), 31,92 e 31,57 (C¹), 34,84 e 34,56 (C⁶), 44,25 e 45,15 (C²), 50,70 e 48,39 (C⁴), 53,98 e 53,81 (C¹² e C¹⁵), 58,27 e 57,53 (C¹¹), 66,69 e 66,88 (C¹³ e C¹⁴) e 71,54 e 71,06 ppm (C³).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS DOS PRODUTOS DA
HIDROFORMILAÇÃO/HIDROGENAÇÃO/ACETOXILAÇÃO

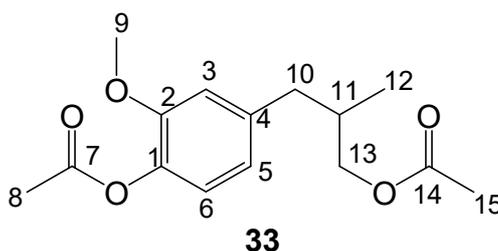


Composto **32** EM (70 eV, IE): m/z (%) 280 (0,8), 238 (50,1), 195 (1,0), 178 (5,8), 163 (3,1), 150 (77,6), 137 (100), 122 (12,1), 107 (10,1), 91 (10,8), 77 (10,7) e 51 ppm (4,5). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 1,65-1,75 (m, 4H; C^{11}H_2 , C^{12}H_2), 2,04 (s, 3H; C^{15}H_3), 2,29 (s, 3H; C^8H_3), 2,62 (t, $^3J = 7,0$ Hz, 2H; C^{10}H_2), 3,81 (s, 3H; C^9H_3), 4,08 (t, $^3J = 6,1$ Hz, 2H; C^{13}H_2), 6,75 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H; C^5H), 6,77 (s, 1H; C^3H) e 6,93 ppm (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H; C^6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 20,65 (C^8), 20,96 (C^{15}), 27,67 e 28,19 (C^{11} e C^{12}), 35,38 (C^{10}), 55,80 (C^9), 64,28 (C^{13}), 112,57 (C^3), 120,42 (C^5), 122,44 (C^6), 137,71 (C^1), 141,01 (C^4), 150,80 (C^2), 169,25 (C^7) e 171,22 ppm (C^{14}).

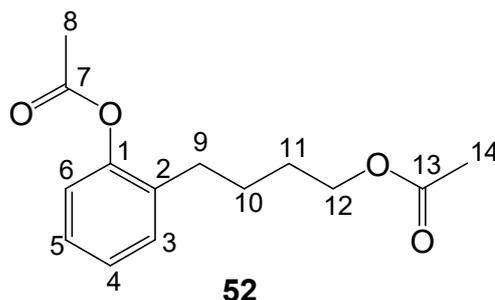


Composto **46**: EM (70 eV, IE): m/z (%) 280 (0,6), 238 (4,0), 220 (1,3) 178 (100), 165 (22,6), 149 (5,7), 137 (18,8), 124 (5,3), 105 (11,6), 91 (6,7), 77 (80) e 55 ppm (4,0). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 0,85 (t, $^3J = 7,4$ Hz, 3H;

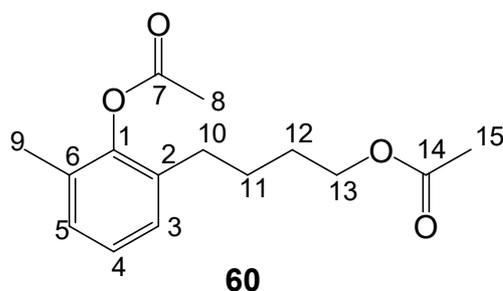
$C^{12}H_3$), 1,55-1,65 (m, 1H; $C^{11}HH$), 1,75-1,85 (m, 1H; $C^{11}HH$), 2,00 (s, 3H; $C^{15}H_3$), 2,30 (s, 3H; C^8H_3), 2,80 (quinteto, $^3J = 6,8$ Hz, 1H; $C^{10}H$), 3,82 (s, 3H; C^9H_3), 4,19 (d, $^3J = 6,9$ Hz, 2H; $C^{13}H_2$), 6,75 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 1H; C^5H), 6,77 (s, 1H; C^3H) e 6,96 ppm (d, $^3J = 7,9$ Hz, 1H; C^6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, Me_4Si): $\delta = 11,83$ (C^{12}), 20,68 (C^8), 20,93 (C^{15}), 25,52 (C^{11}), 46,58 (C^{10}), 55,86 (C^9), 68,10 (C^{13}), 112,02 (C^3), 119,96 (C^5), 122,56 (C^6), 138,42 (C^1), 140,79 (C^4), 150,94 (C^2), 169,10 (C^7) e 171,10 ppm (C^{14}).



Composto **33**: EM (70 eV, IE): m/z (%) 280 (0,8), 238 (22,2), 178 (30,3), 163 (14,0), 147 (6,4), 137 (100), 122 (7,1), 107 (7,1), 91 (6,6), 77 (7,1) e 55 ppm (3,8). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, Me_4Si): $\delta = 0,92$ (d, $^3J = 6,7$ Hz, 3H; $C^{12}H_3$), 2,00 (s, 3H; $C^{15}H_3$), 2,10–2,20 (m, 1H; $C^{11}H$), 2,20 (dd, $^3J = 6,4$ Hz, $^2J = 13,6$ Hz, 1H; $C^{10}HH$), 2,30 (s, 3H; C^8H_3), 2,42 (dd, $^3J = 8,0$ Hz, $^2J = 13,7$ Hz, 1H; $C^{10}HH$), 3,82 (s, 3H; C^9H_3), 3,85-3,95 (m, 2H; $C^{13}H_2$), 6,72 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 1H; C^5H), 6,73 (s, 1H; C^3H), e 6,93 ppm (d, $^3J = 7,9$ Hz, 1H; C^6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, Me_4Si): $\delta = 16,71$ (C^{12}), 20,68 (C^8), 20,93 (C^{15}), 34,50 (C^{11}), 39,80 (C^{10}), 55,86 (C^9), 68,70 (C^{13}), 112,60 (C^3), 121,20 (C^5), 122,40 (C^6), 138,00 (C^1), 139,00 (C^4), 150,80 (C^2), 169,20 (C^7) e 171,20 ppm (C^{14}).

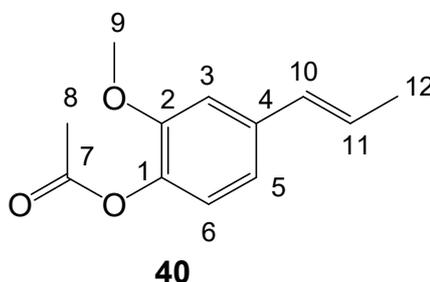


Composto **52**: EM (70 eV, IE): m/z (%) 250 (0,1), 232 (3,8), 208 (24,5), 190 (2,6), 166 (9,6), 149 (11,6), 148 (99,8), 133 (39,9), 120 (48,1), 115 (4,6), 107 (100), 91 (24,6), 77 (26,9), 65 (5,8) e 51 ppm (5,6). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 1,60-1,70 (m, 4H; C^{10}H_2 , C^{11}H_2), 2,03 (s, 3H; C^{14}H_3), 2,30 (s, 3H; C^8H_3), 2,55 (t, $^3J = 7,1$, 2H; C^9H_2), 4,07 (t, $^3J = 6,1$ Hz, 2H; C^{12}H_2), 7,02 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H; C^6H) e 7,10–7,25 ppm (m, 3H; C^4H , C^3H , C^5H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 20,84 (C^8), 20,90 (C^{14}), 26,16 (C^{11}), 28,24 (C^{10}), 29,58 (C^9), 64,12 (C^{12}), 122,31 (C^6), 126,08 (C^4), 127,08 (C^5), 130,11 (C^3), 133,66 (C^2), 148,91 (C^1), 169,39 (C^7) e 171,09 ppm (C^{13}).

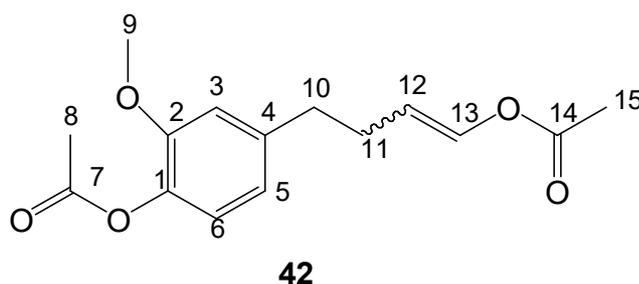


Composto **60**: EM (70 eV, IE): m/z (%) 264 (0,1), 246 (3,5), 222 (25,0), 204 (1,7), 180 (8,6), 162 (100), 147 (43,3), 134 (26,1), 121 (97,2), 105 (12,9), 91 (36,6), 77 (20,7), 65 (7,4), 53 (3,8) e 44 ppm (2,9). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 1,55–1,70 (m, 4H; C^{11}H_2 , C^{12}H_2), 2,03 (s, 3H; C^{15}H_3), 2,14 (s, 3H; C^9H_3), 2,33 (s, 3H; C^8H_3), 2,51 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H; C^{10}H_2), 4,07 (t, $^3J = 6,0$ Hz, 2H; C^{13}H_2) e 7,07 ppm (sl, 3H; C^3H , C^4H , C^5H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C, Me_4Si): δ = 16,40 (C^9), 20,49 (C^8), 20,94 (C^{15}), 26,18 (C^{12}), 28,33 (C^{11}), 29,83 (C^{10}), 64,20 (C^{13}),

125,98 (C⁴), 127,60 (C³), 128,84 (C⁵), 130,41 (C⁶), 133,78 (C²), 147,83 (C¹), 168,95 (C⁷) e 171,14 ppm (C¹⁴).

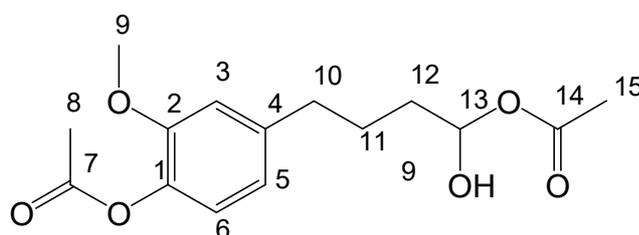


Composto **40**: EM (70 eV, IE): m/z (%) 206 (1), 164 (100), 149 (27), 131 (18), 121 (13), 115 (3), 103 (18), 91 (22), 77 (19), 65 (9), 55 (14) e 44 (3). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si): δ = 1,87 (d, ³J = 6,6 Hz, 3H; C¹²H₃), 2,29 (s, 3H; C⁸H₃), 3,81 (s, 3H; C⁹H₃), 6,13-6,22 (m, 1H, C¹¹H), 6,36 (d, ³J = 15,64, 1H; C¹⁰H), 6,89 (d, ³J = 8,0 Hz, 1H; C⁵H), 6,90 (d, ³J = 8,0 Hz, 1H; C⁶H), 6,95 (s, 1H; C³H), RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si): δ = 18,54 (C¹²), 20,80 (C⁸), 55,92 (C⁹), 109,78 (C³), 118,51 (C⁵), 122,49 (C⁶), 126,22 (C¹¹), 130,60 (C¹⁰), 137,22 (C¹), 138,74 (C⁴), 151,14 (C²) e 169,37 ppm (C⁷).



Composto **42**: dois isômeros separáveis em CG, (*cis*: *trans* ≈ 1:1). EM (70 eV, IE): m/z (%) 278 (0,3), 236 (10), 218 (0,4), 194 (0,3), 176 (7), 161 (0,6), 144 (1), 137 (100), 122 (6), 105 (2), 94 (5), 77 (3) e 51 (2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, Me₄Si): δ = 2,11 e 2,10 (s, 3H; C¹⁵H₃), 2,30 (s, 3H; C⁸H₃), 2,30 – 2,35 (m, 2H, C¹⁰HH e C¹¹HH do primeiro isômero), 2,46 (quarteto, ³J = 7,8 Hz, 2H, C¹⁰HH e

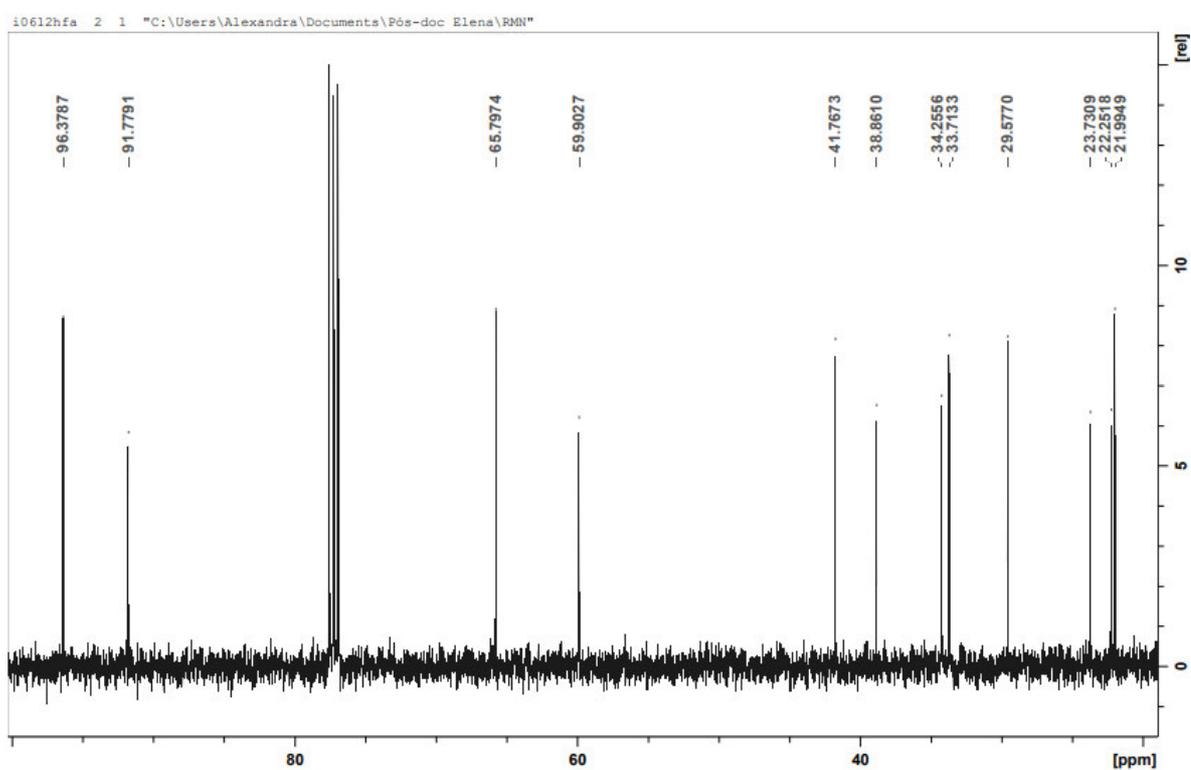
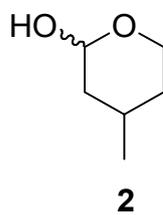
$C^{11}HH$ do outro isômero), 2,70 (t, $^3J = 7,8$ Hz, 4H, $C^{10}HH$ e $C^{11}HH$ de ambos os isômeros), 3,81 (s, 3H; C^9H_3), 4,90 (quarteto, $^3J = 7,4$ Hz, 1H; $C^{12}H$ do primeiro isômero), 5,44 (quarteto, $^3J = 7,4$ Hz, 1H; $C^{12}H$ do outro isômero), 6,75 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H; C^5H), 6,76 (s, 1H; C^3H), 6,92 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H; C^6H), 7,00 – 7,10 ppm (m, 1H; $C^{13}H$). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, Me_4Si): $\delta = 20,80$ (C^8 e C^{15}), 26,25 e 29,25 (C^{11}), 35,38 e 36,09 (C^{10}), 55,94 (C^9), 112,75 (C^3), 112,76 e 114,04 (C^{12}), 120,61 (C^5), 122,57 e 122,64 (C^6), 134,64 e 136,10 (C^{13}), 138,03 e 138,36 (C^1), 140,38 e 140,67 (C^4), 150,89 e 150,95 (C^2), 168,37 e 168,43 (C^7), 169,30 e 169,37 ppm (C^{14}).

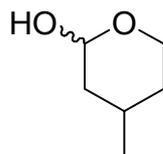


41

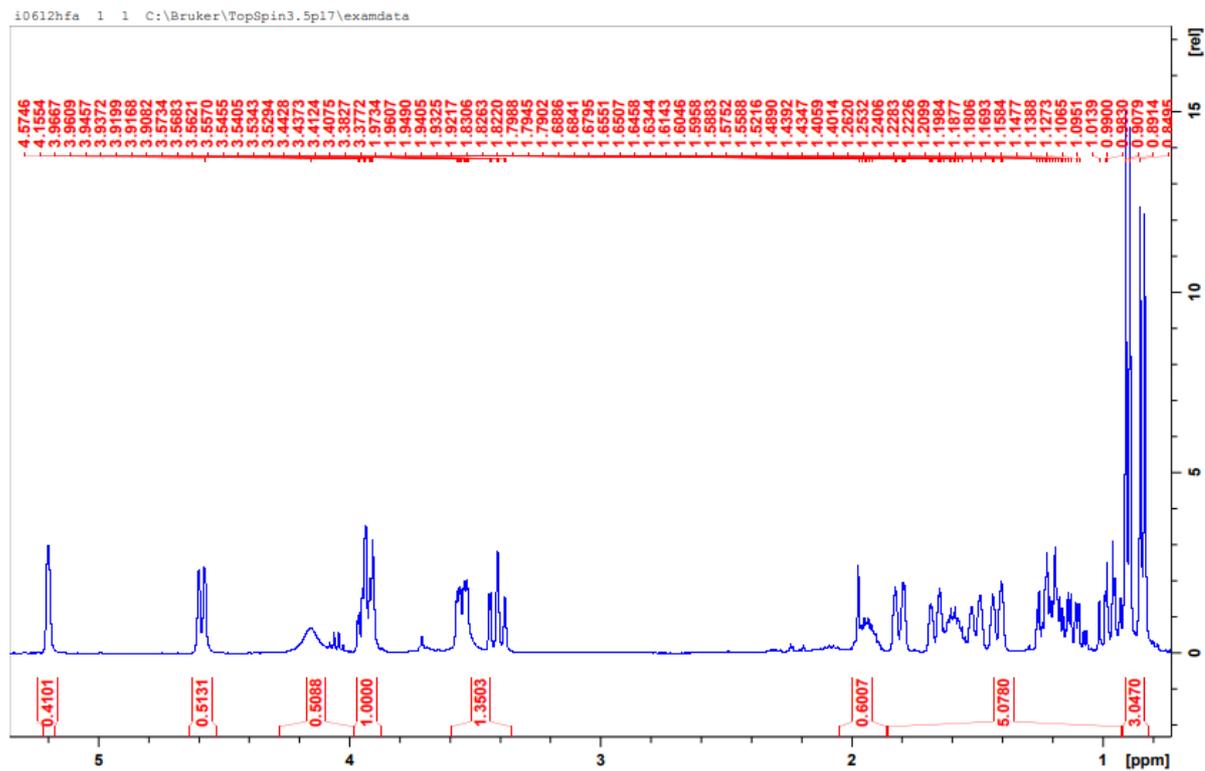
Composto **41**: EM (70 eV, IE): m/z (%) 296 (7), 236 (2), 219 (4), 194 (28), 177 (11), 150 (100), 137 (55), 122 (7), 104 (4), 91 (6), 77 (8), 65 (5) 51 (3) e 44 (3). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, Me_4Si): $\delta = 1,66 - 1,74$ (m, 2H; $C^{11}H_2$), 1,78 – 1,83 (m, 2H; $C^{12}H_2$), 2,06 (s, 3H; $C^{15}H_3$), 2,29 (s, 3H; C^8H_3), 2,63 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H; $C^{10}H_2$), 3,81 (s, 3H; C^9H_3), 6,74 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H; C^5H), 6,77 (s, 1H; C^3H), 6,81 (t, $^3J = 5,5$ Hz, 1H; $C^{13}H$) e 6,93 ppm (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H; C^6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, Me_4Si): $\delta = 20,81$ (C^8), 20,96 (C^{15}), 25,26 (C^{11}), 32,78 (C^{12}), 37,32 (C^{10}), 55,97 (C^9), 90,32 (C^{13}), 112,74 (C^3), 120,56 (C^5), 122,66 (C^6), 138,13 (C^1), 140,37 (C^4), 150,98 (C^2), 169,19 (C^7) e 169,39 ppm (C^{14}).

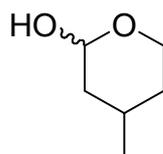
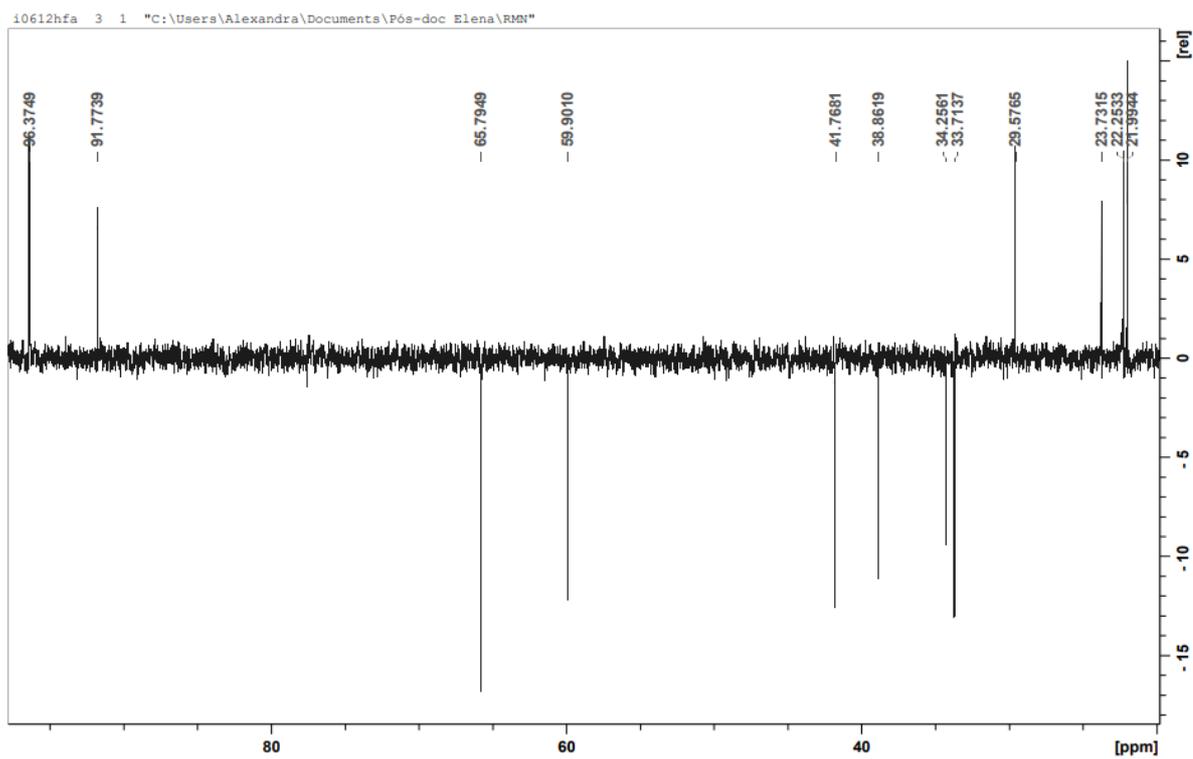
ESPECTROS DE RMN – HIDROAMINOMETILAÇÃO

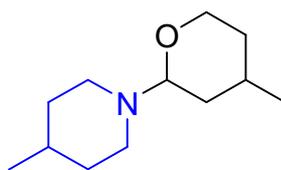
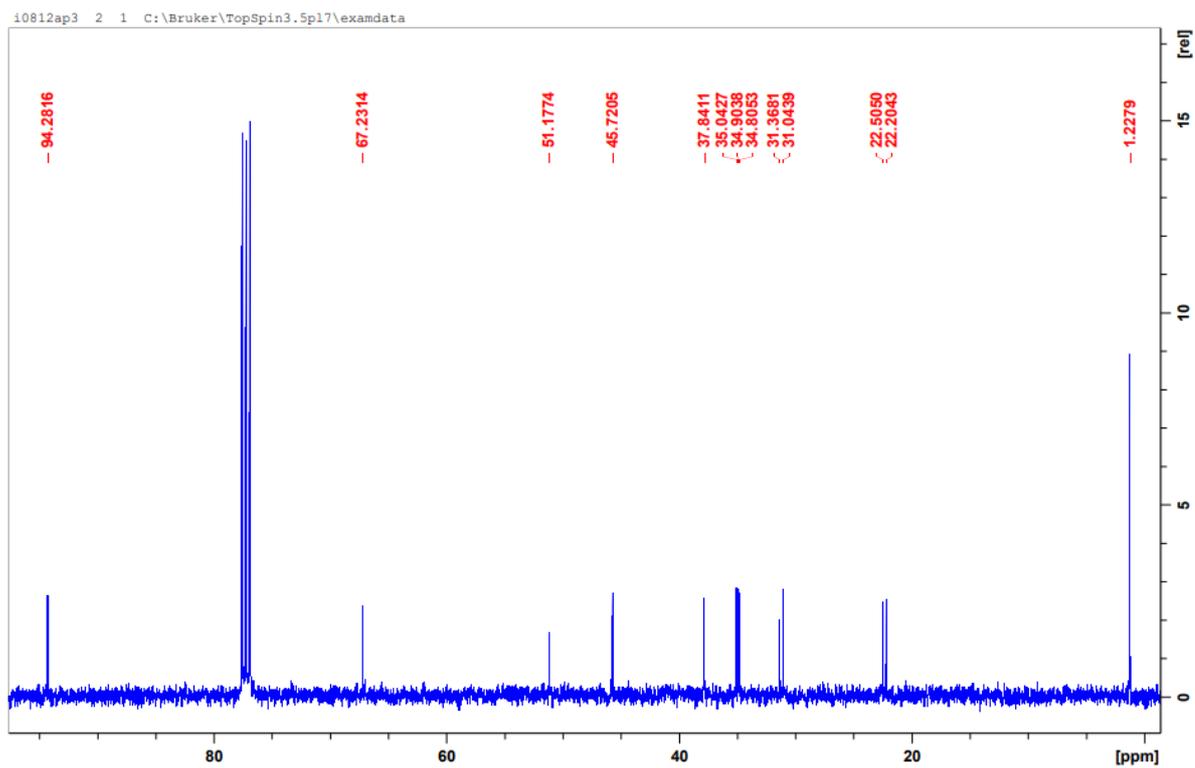
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).



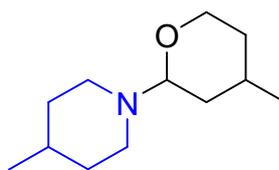
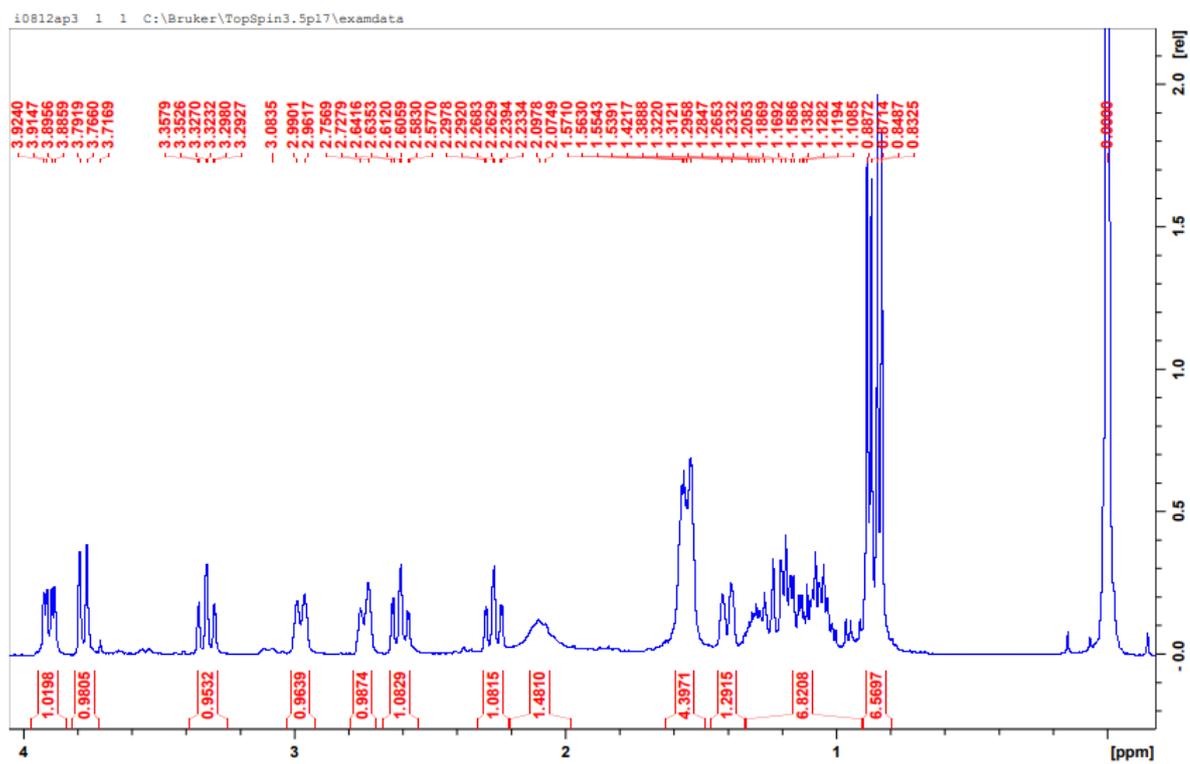
2

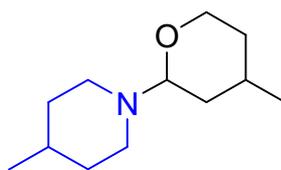
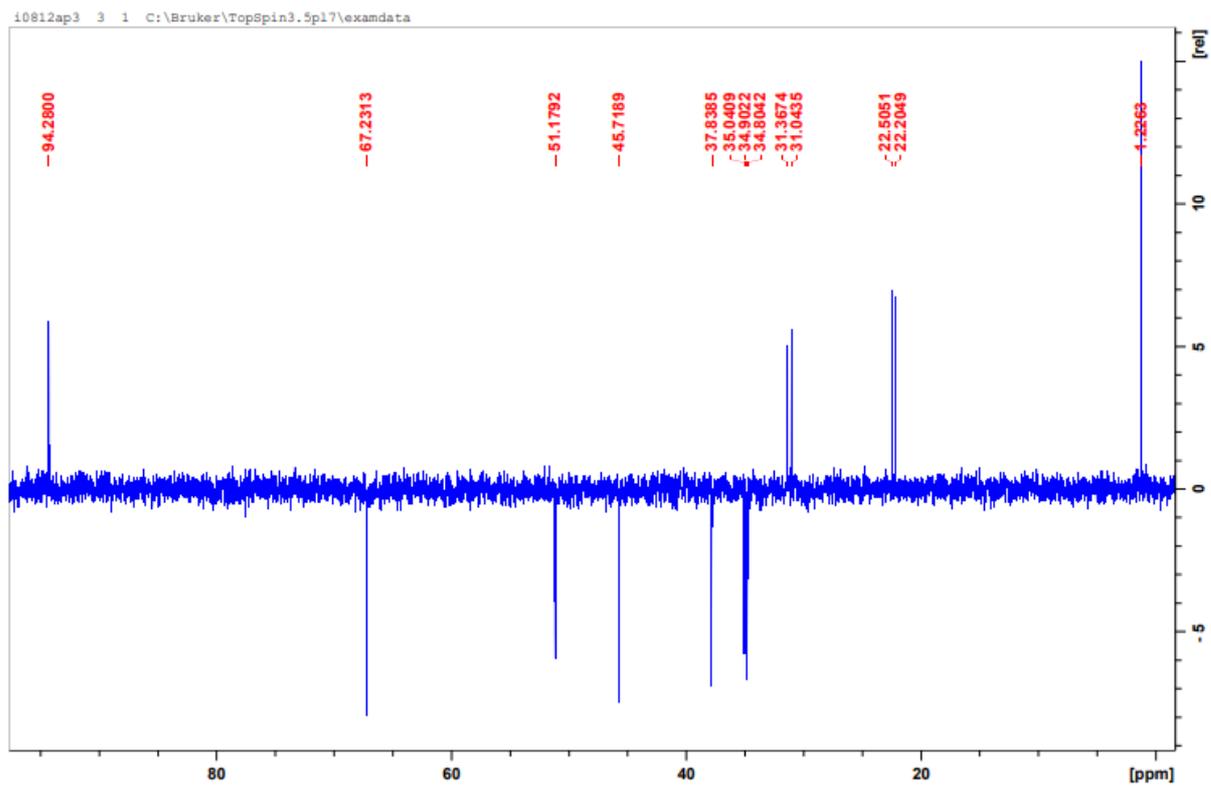
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

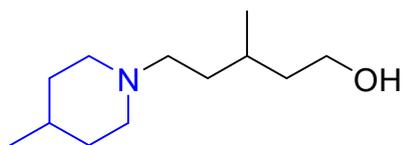
**2**Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

**3**

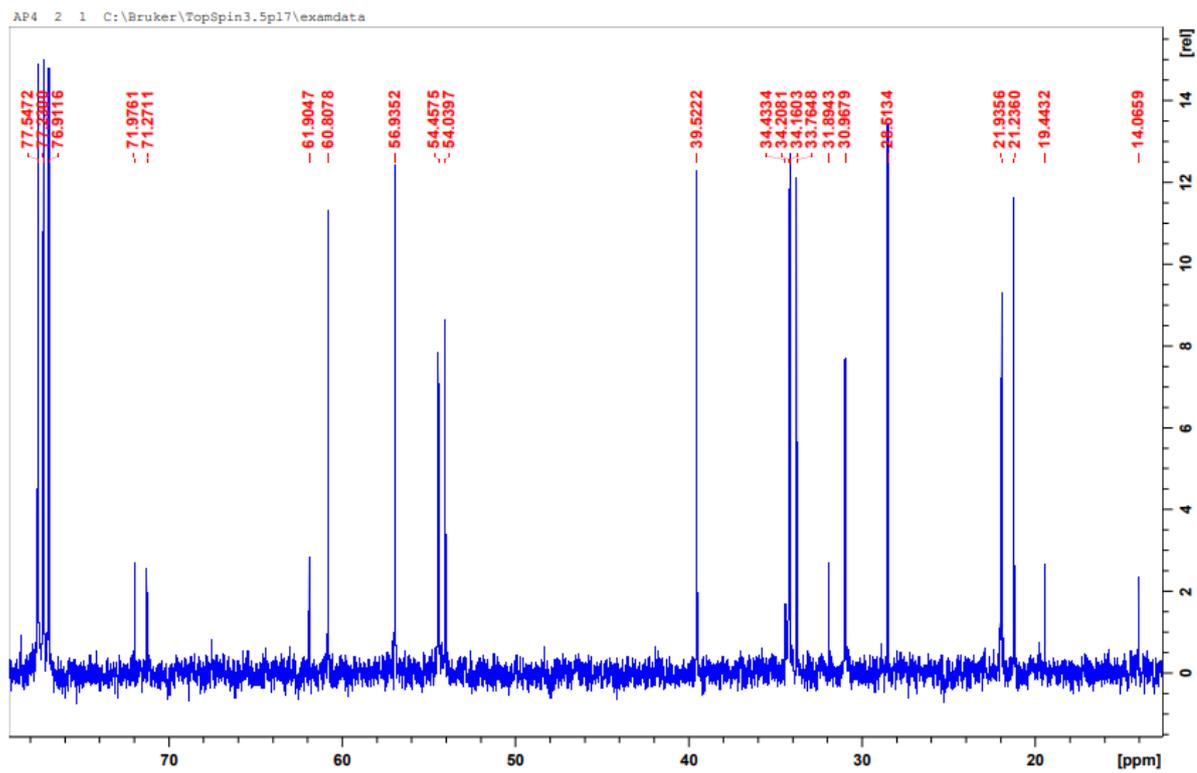
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

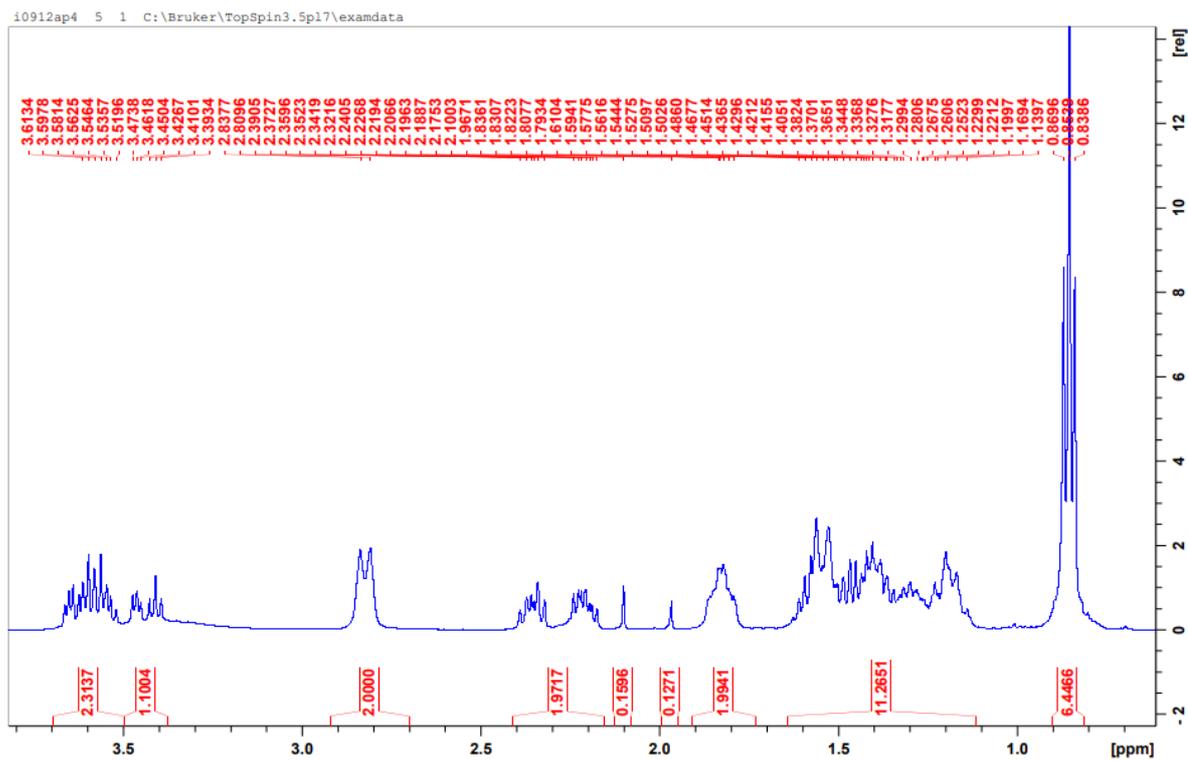
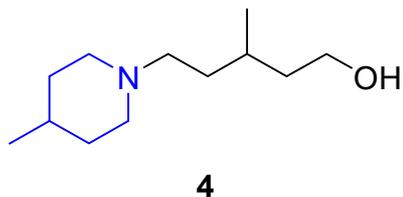
**3**Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

**3**Subspectrum DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

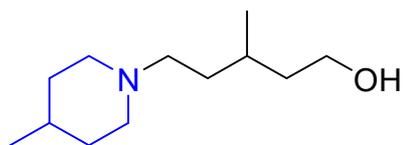
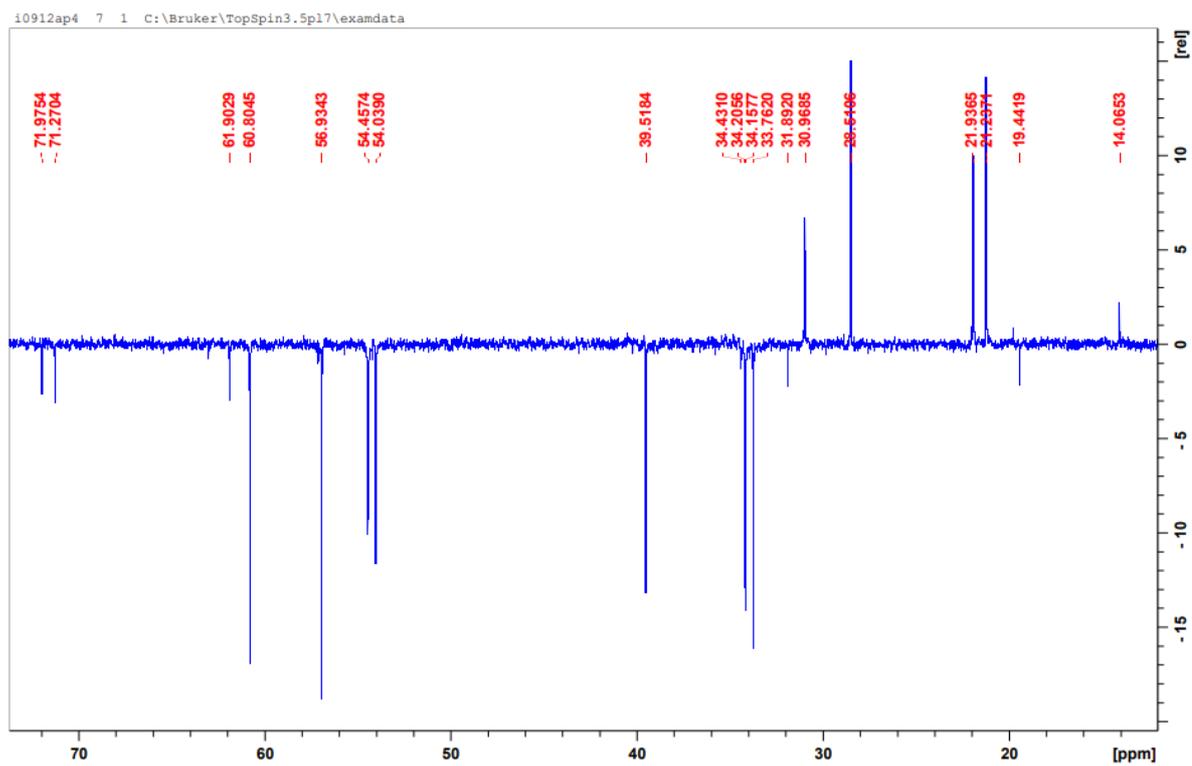


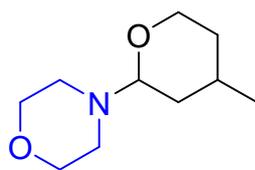
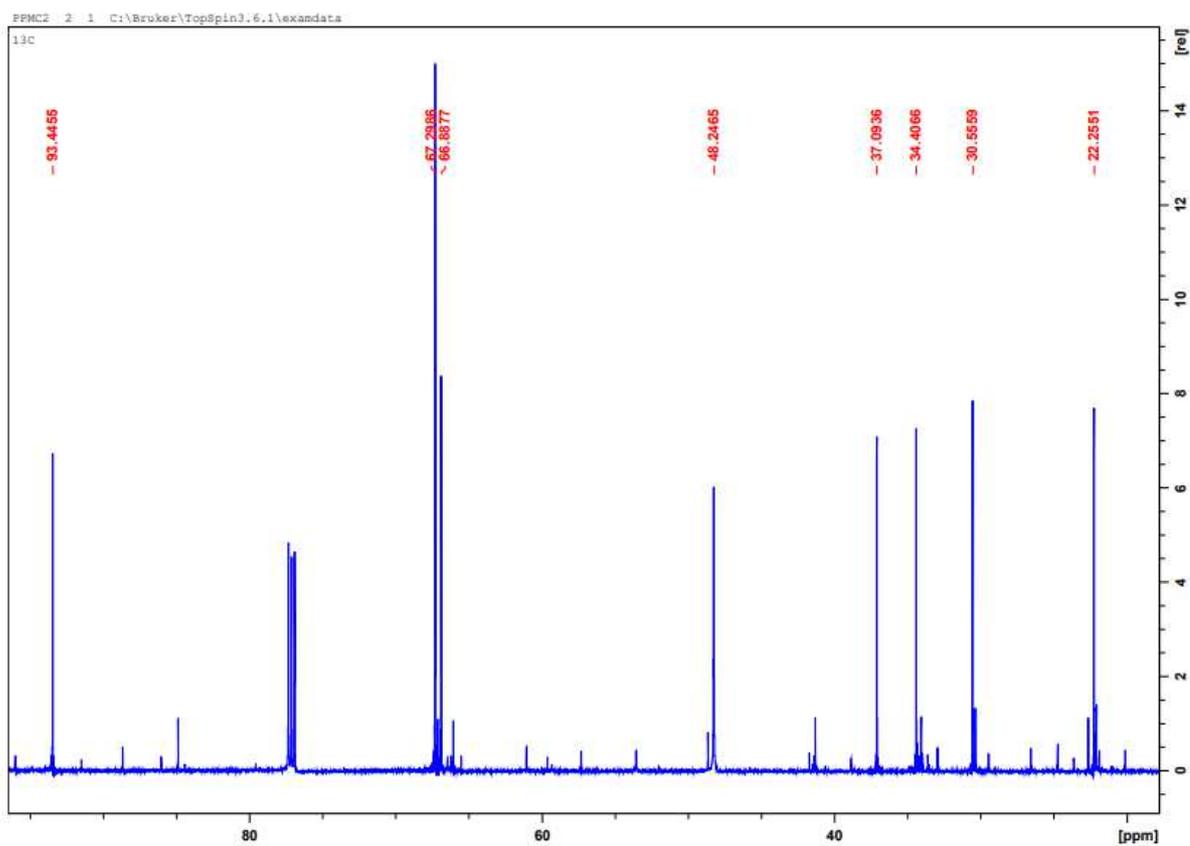
4

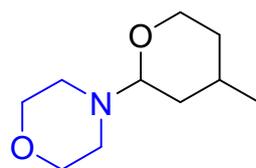
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).



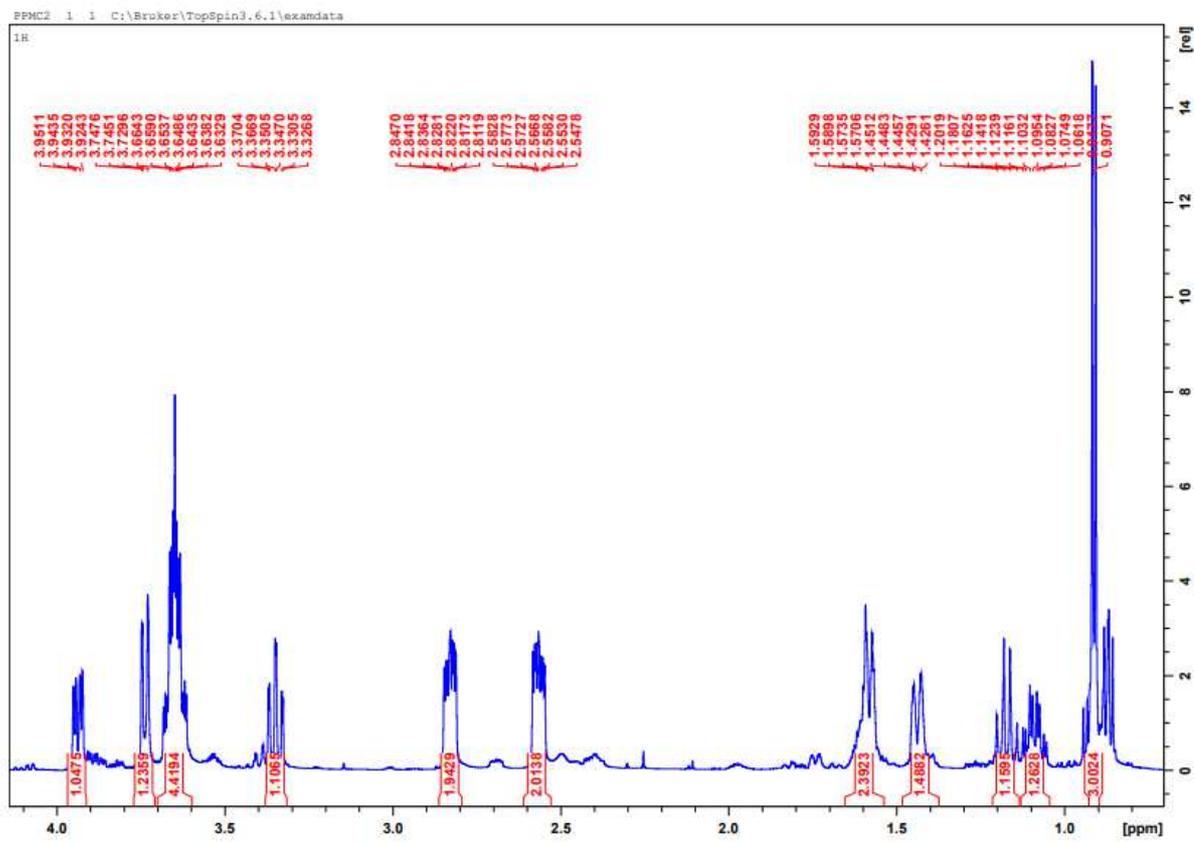
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

**4**Subspectrum DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

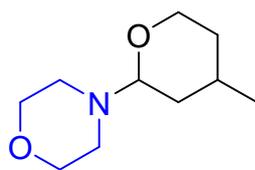
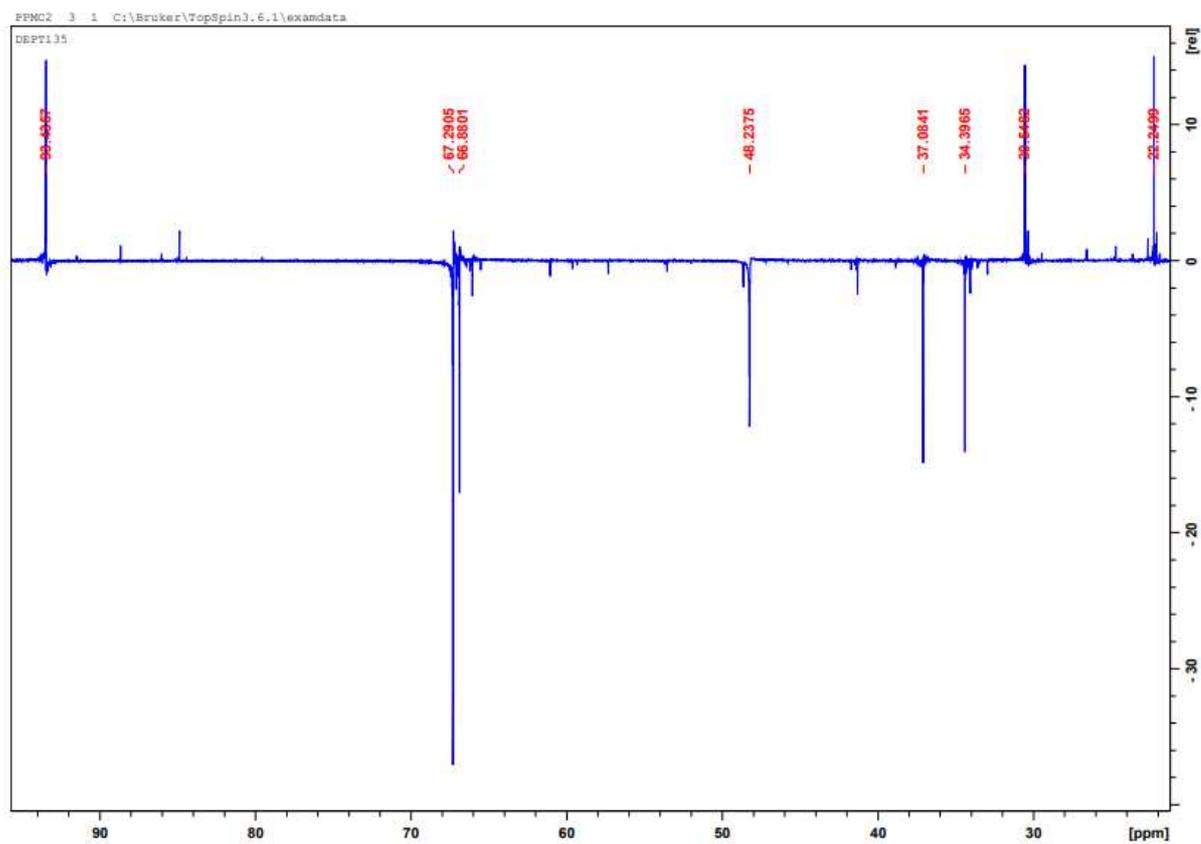
**5**Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

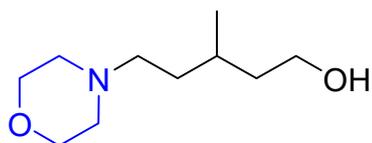


5

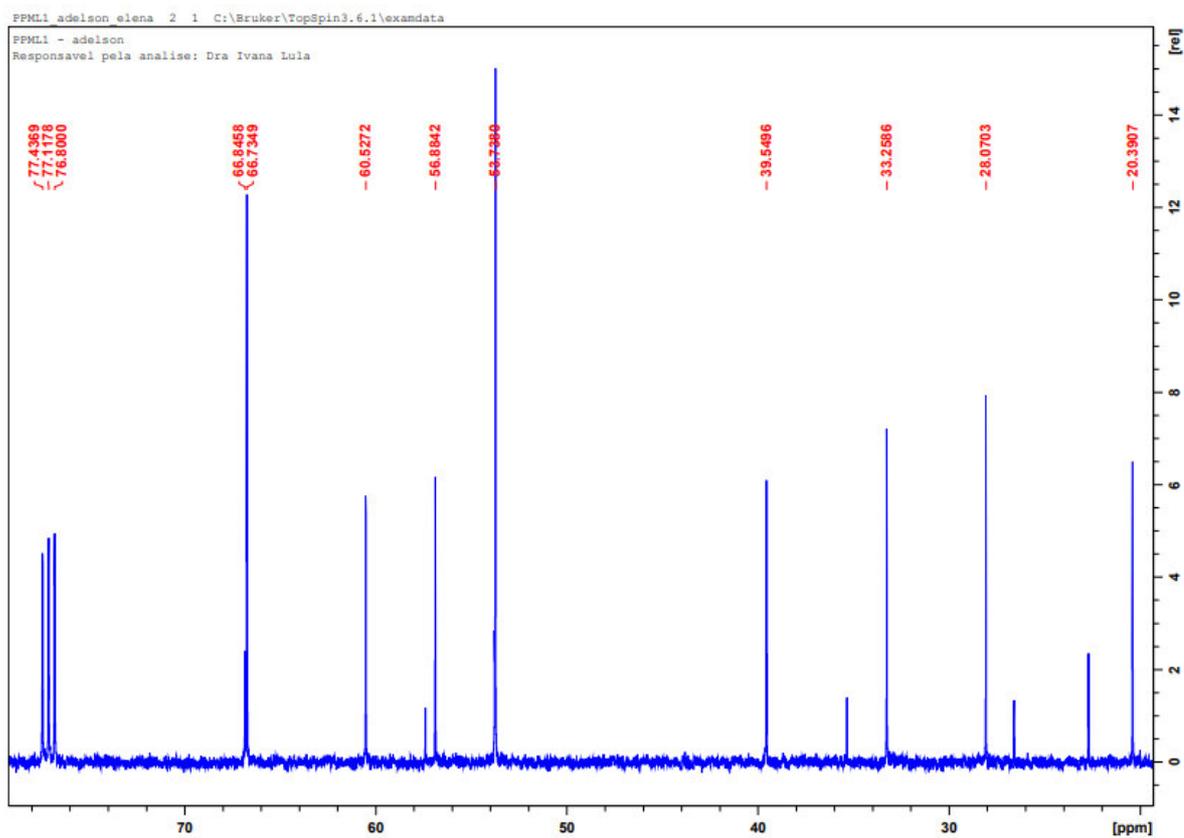


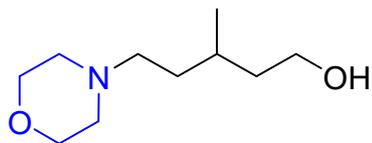
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

**5**Subspectrum DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

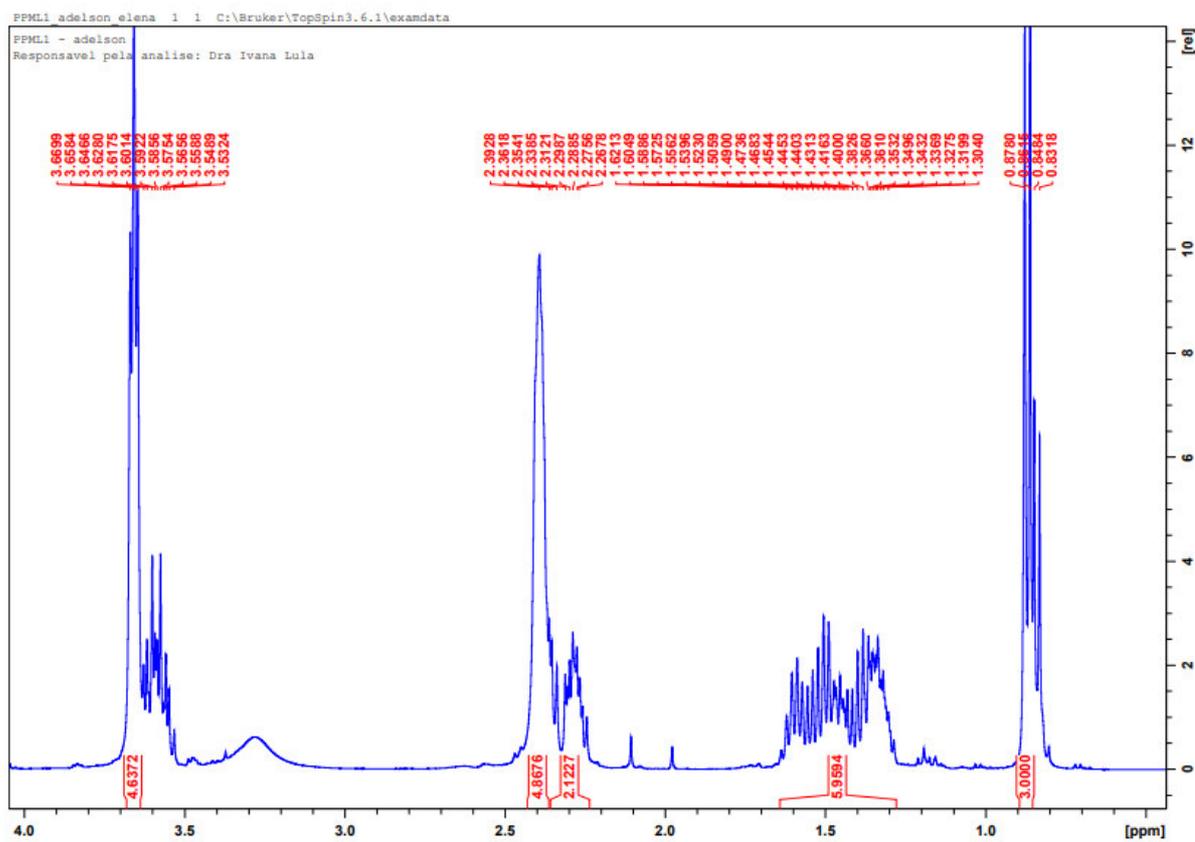


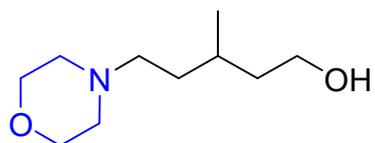
6

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

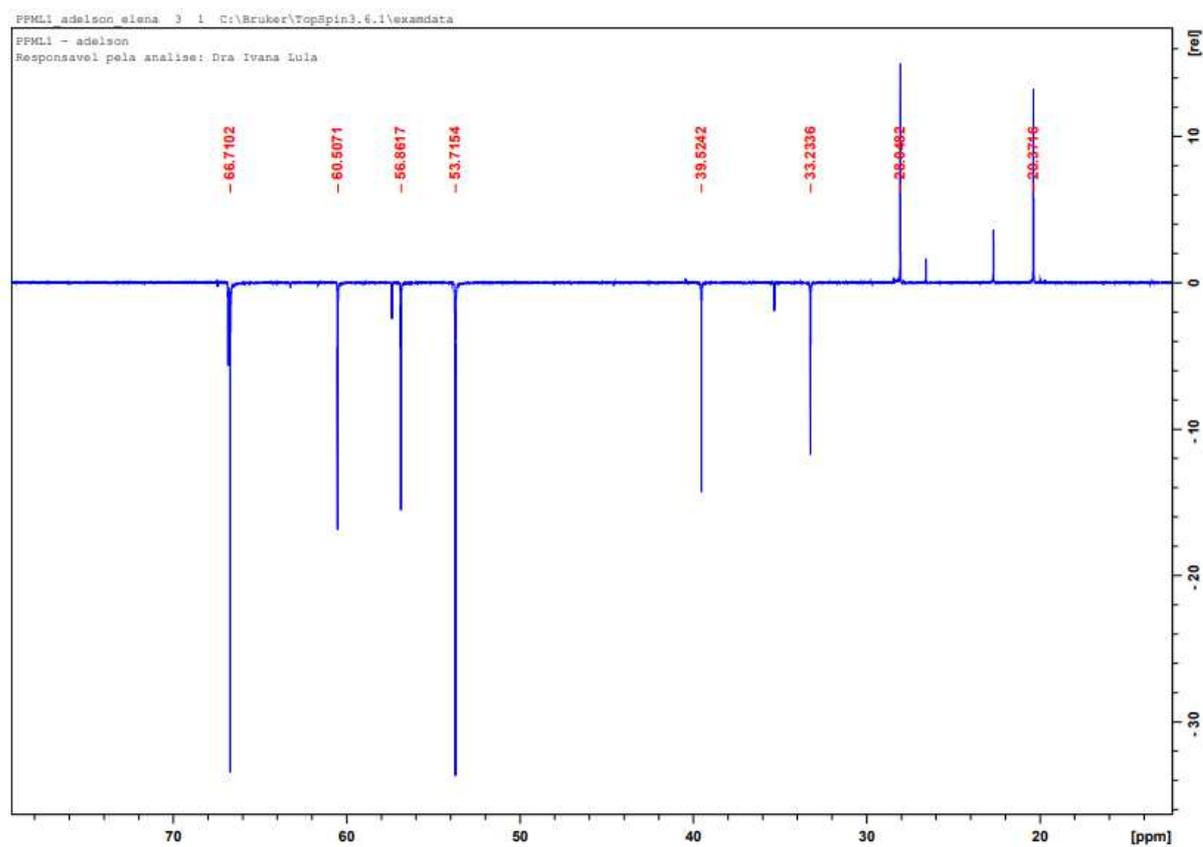


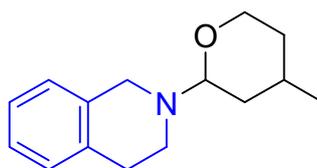
6

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

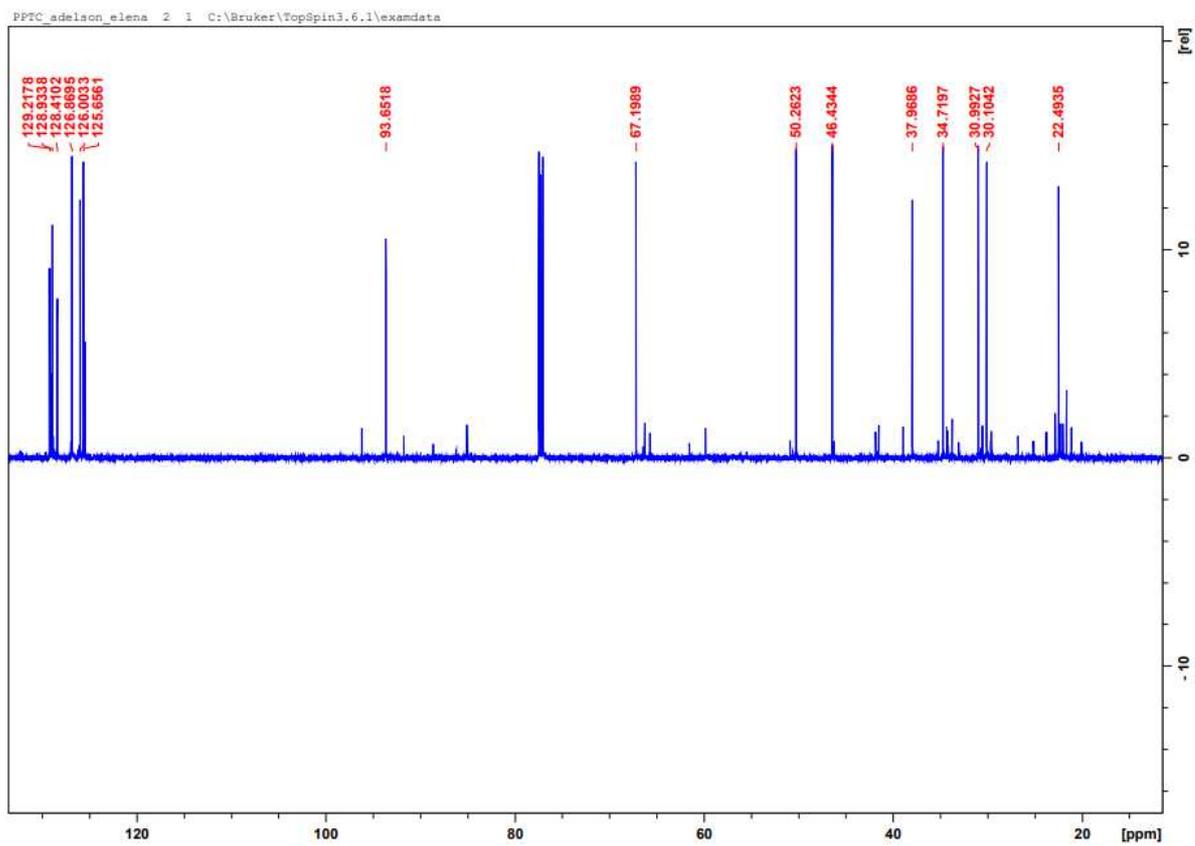


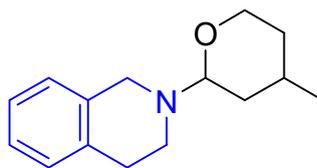
6

Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

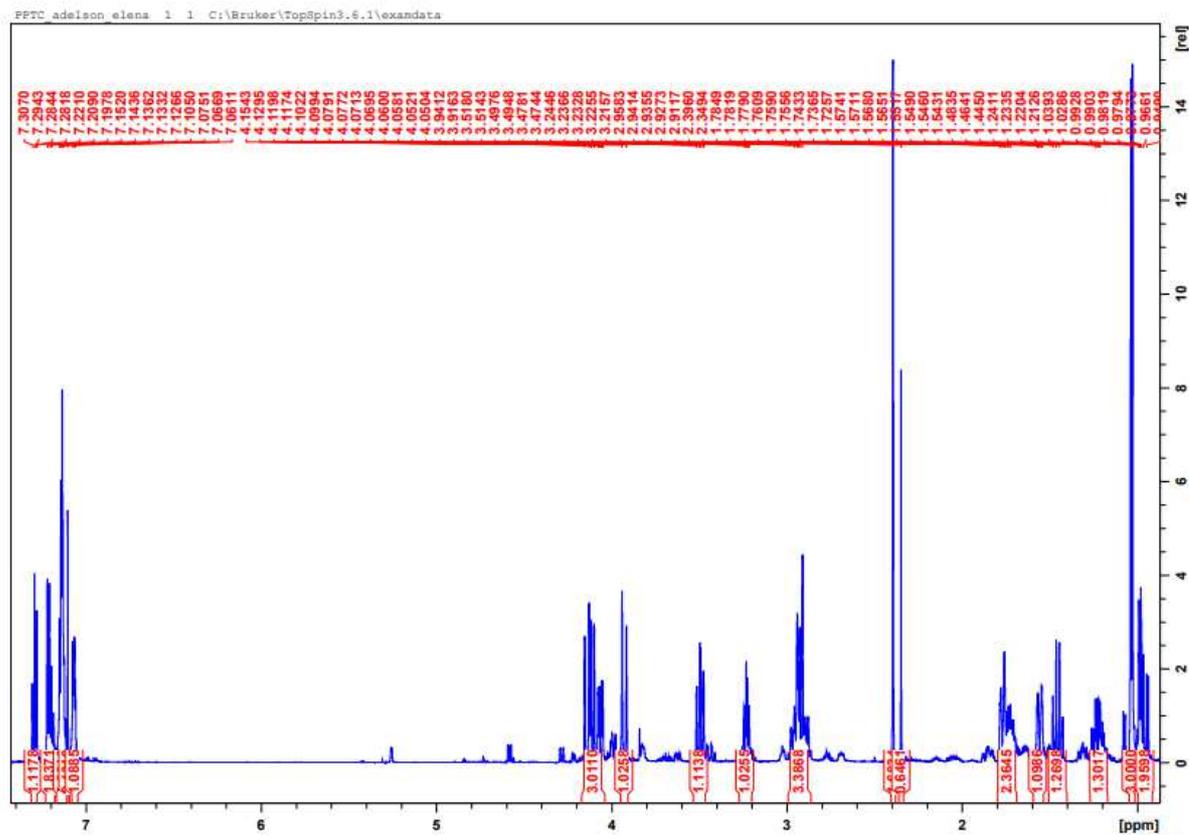


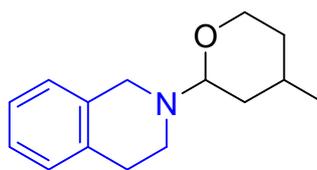
7

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

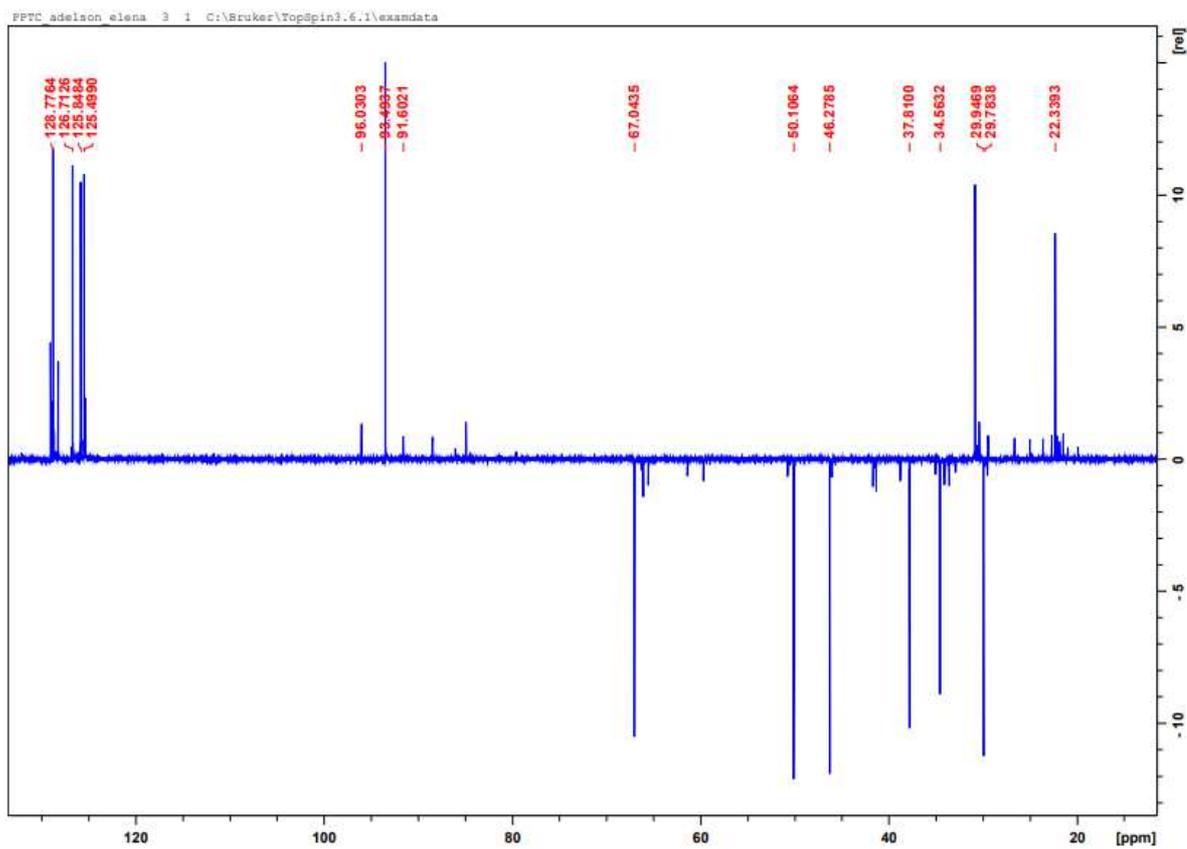


7

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

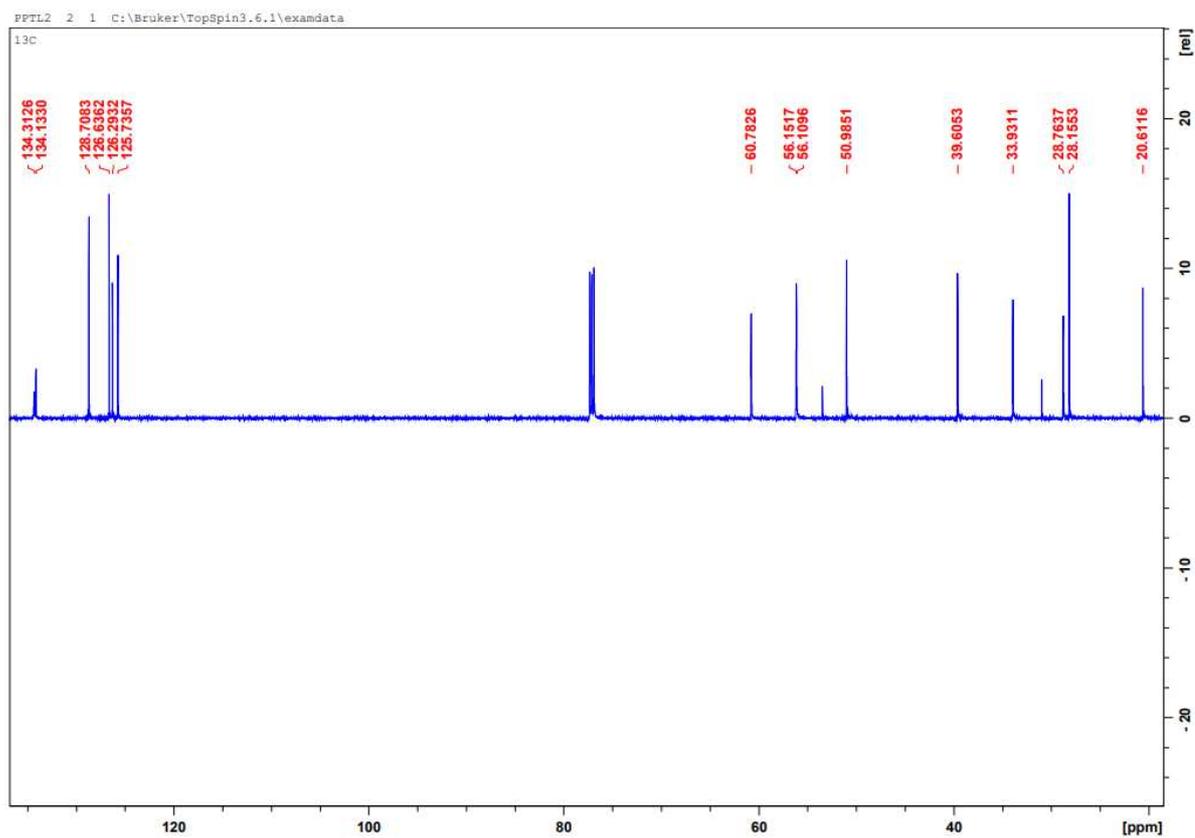


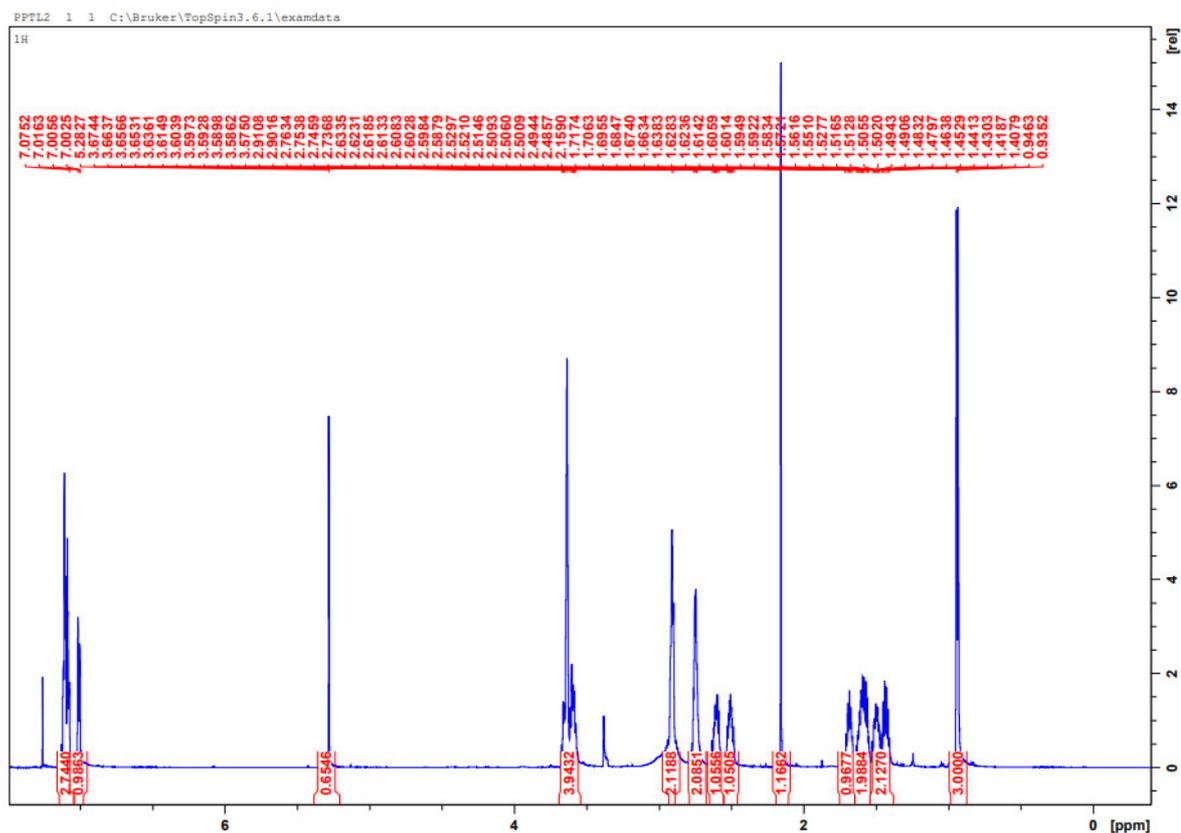
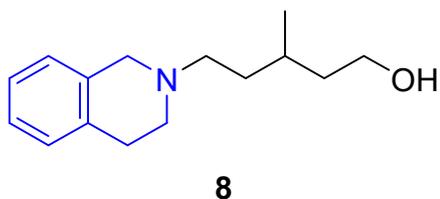
7

Subspectrum DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

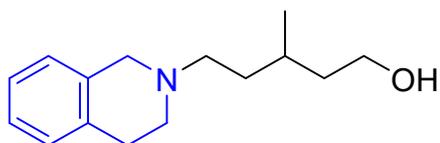


8

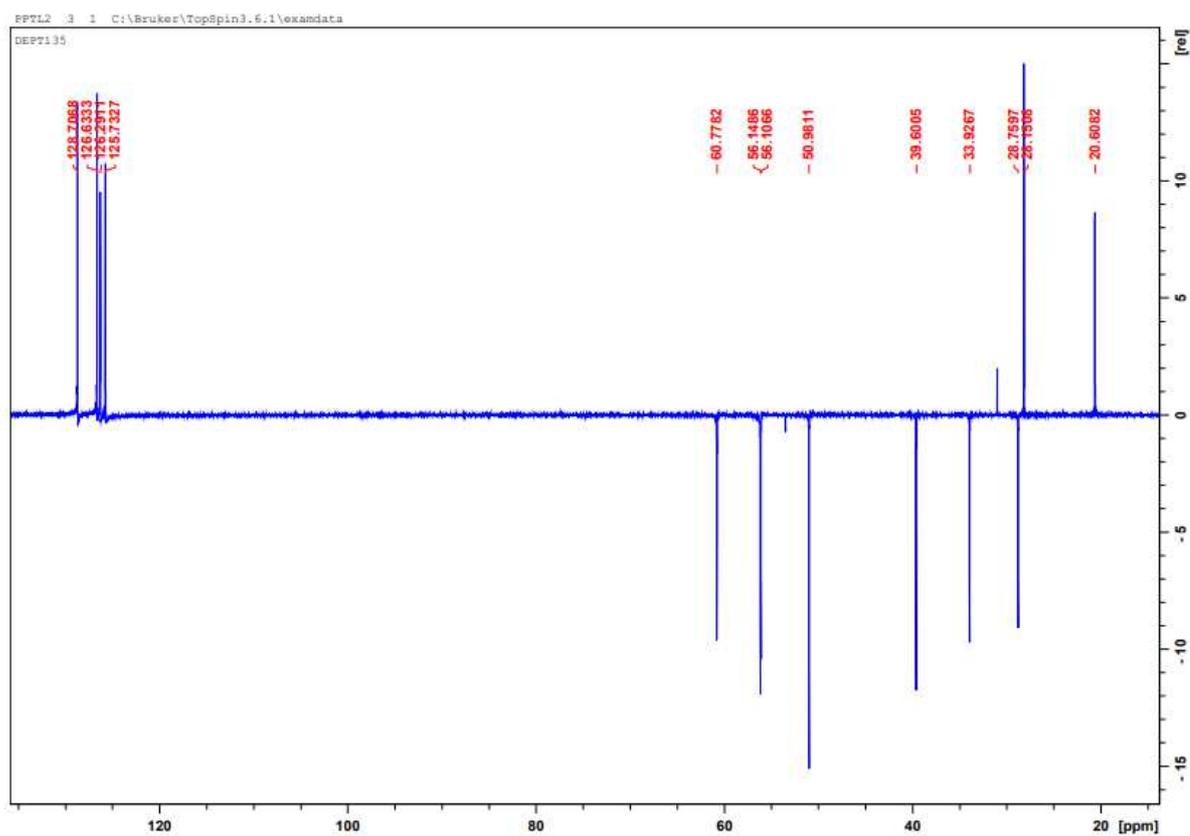
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

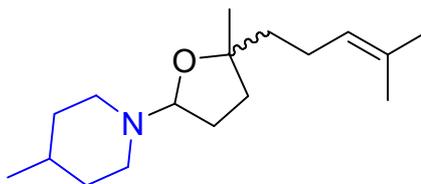


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz).

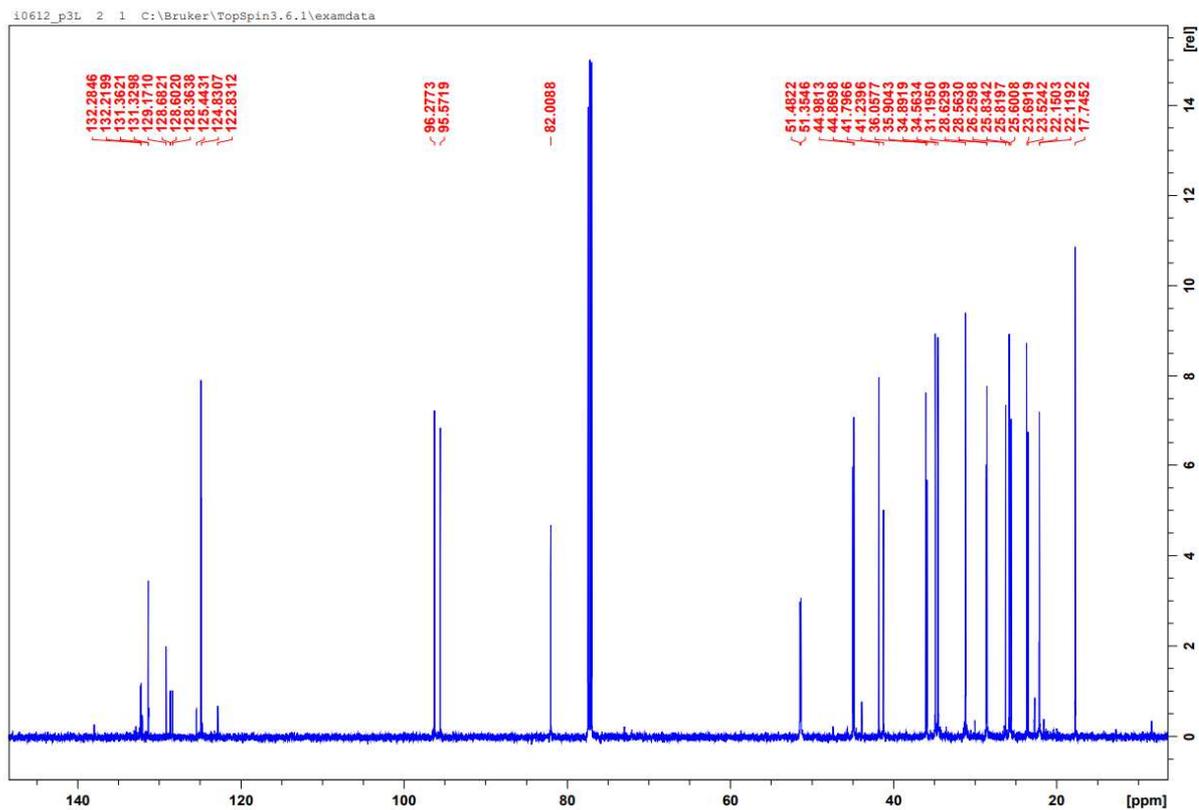


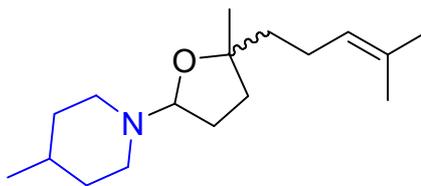
8

Subspectrum DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

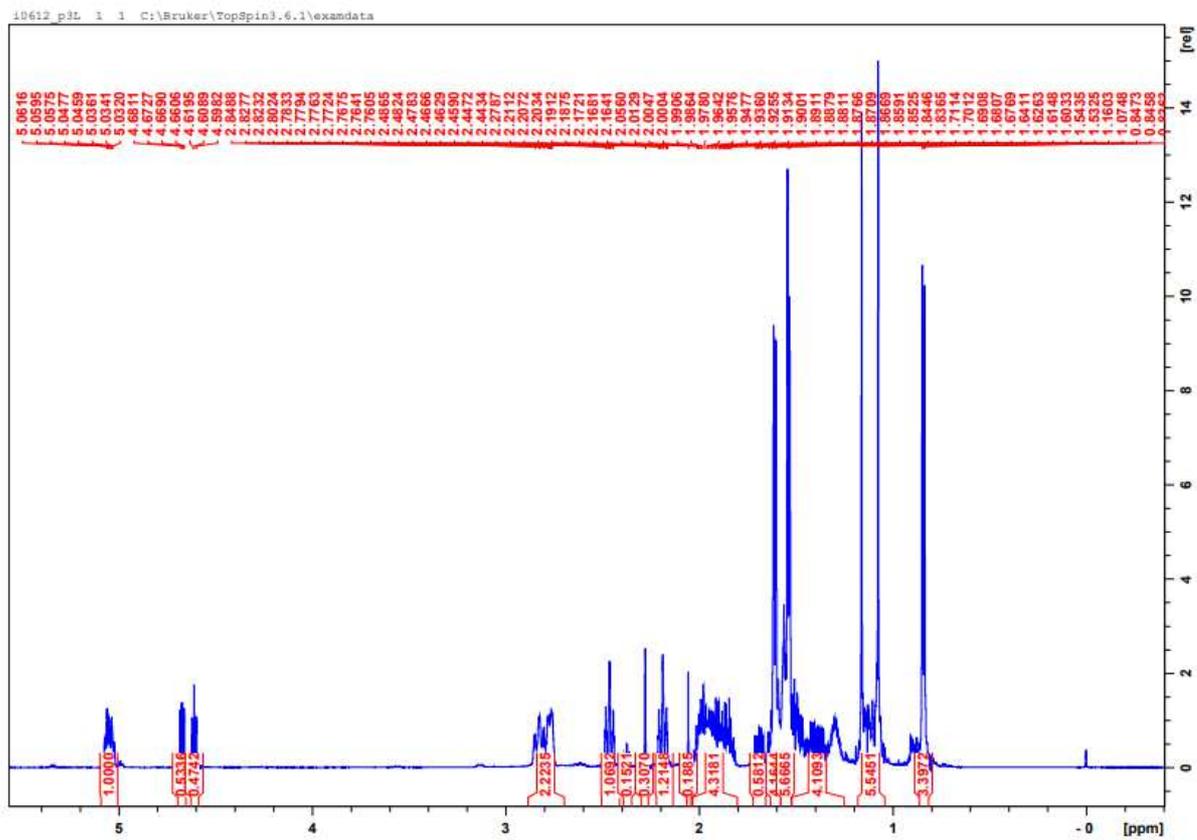


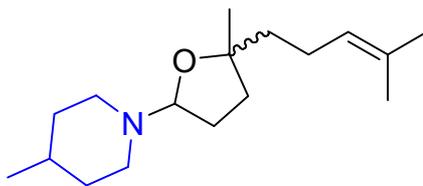
11

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

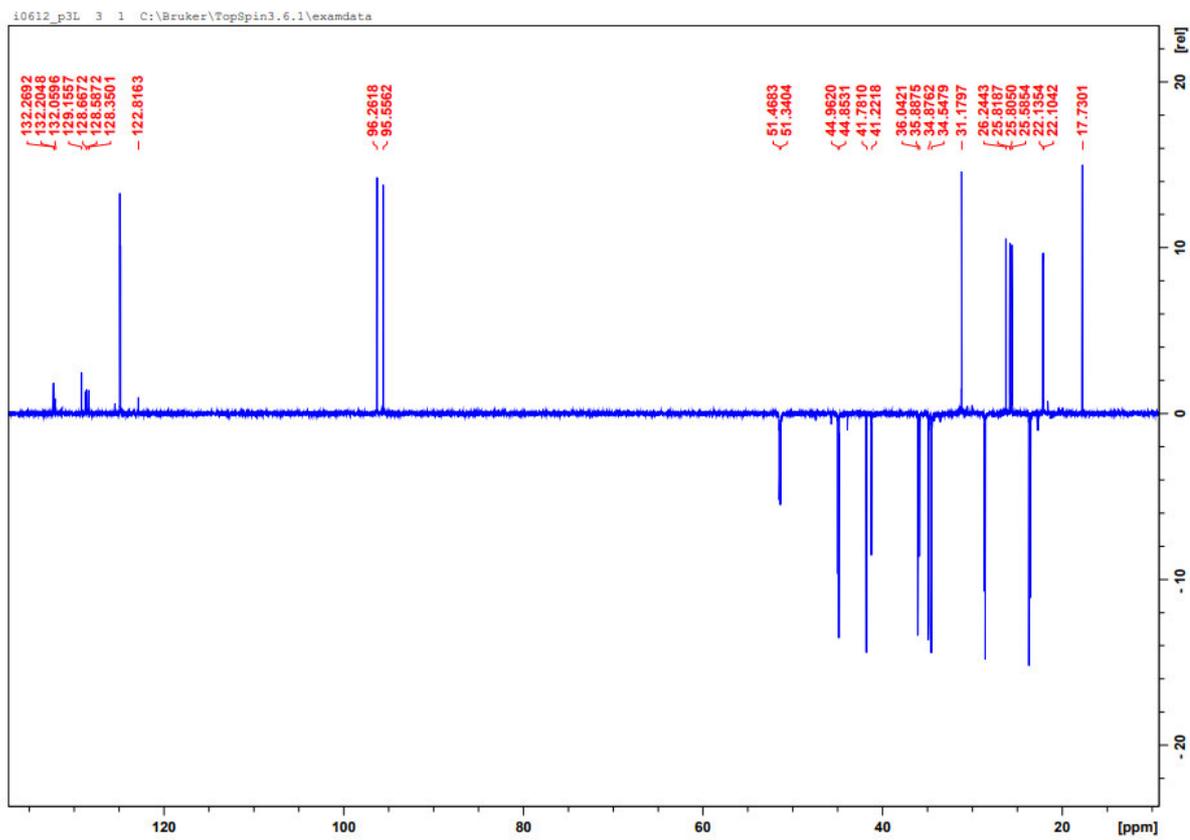


11

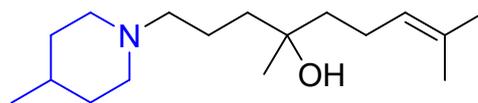
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).



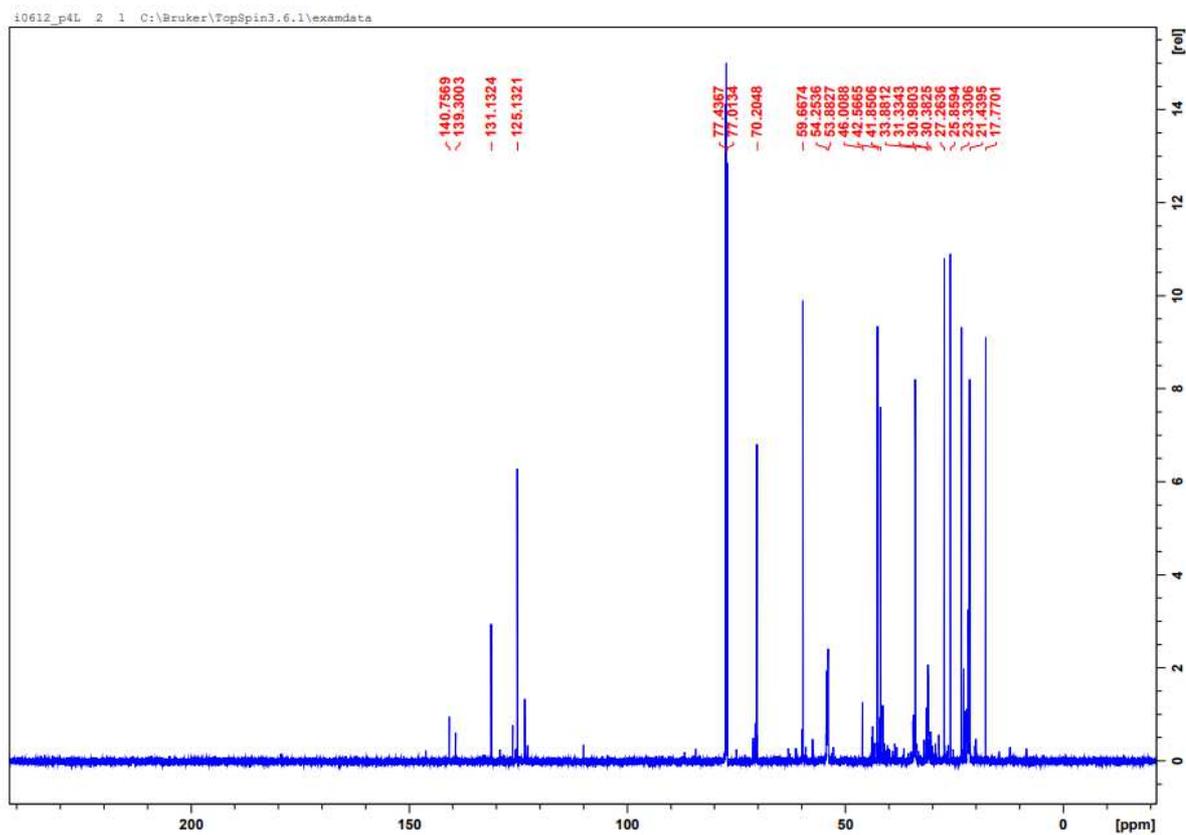
11

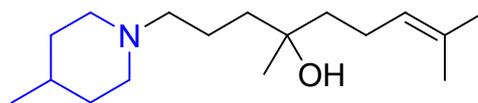


Subspectrum DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

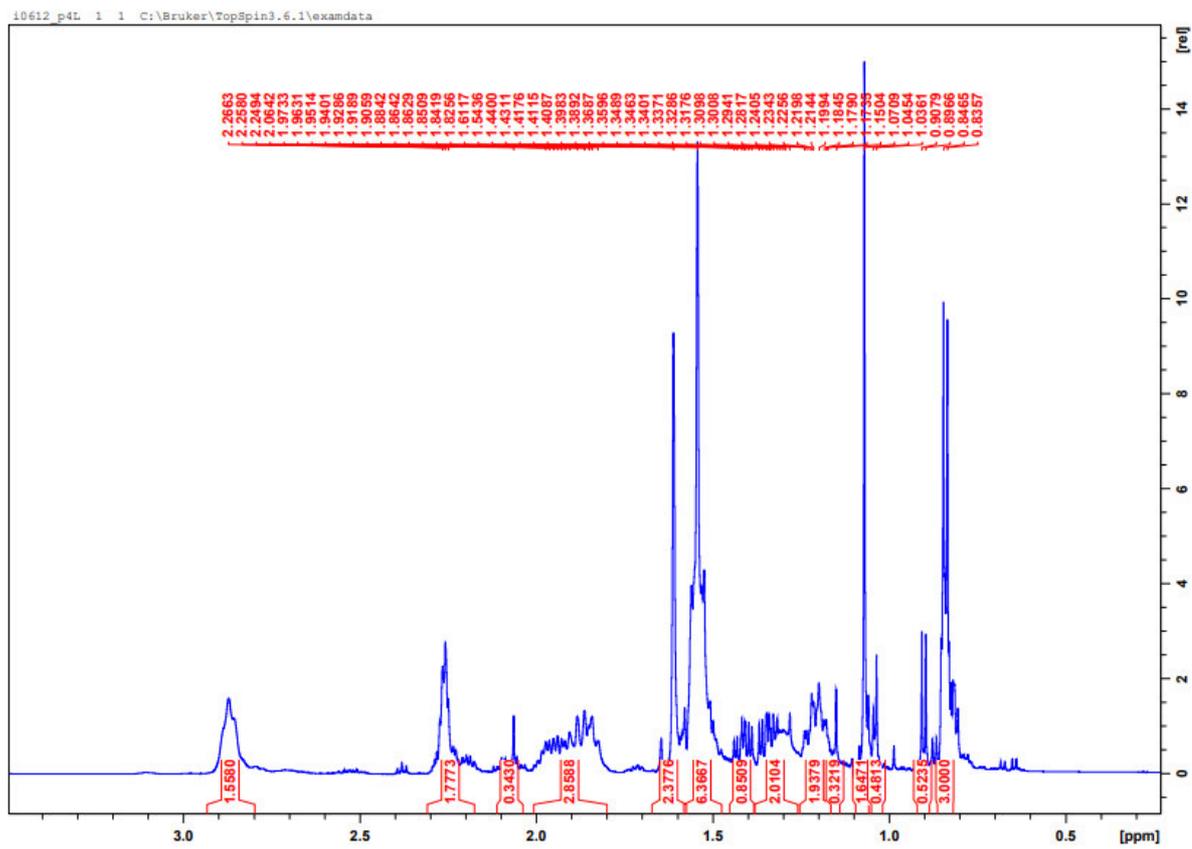


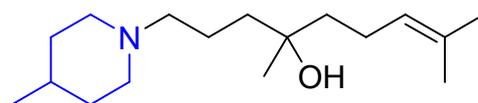
12

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

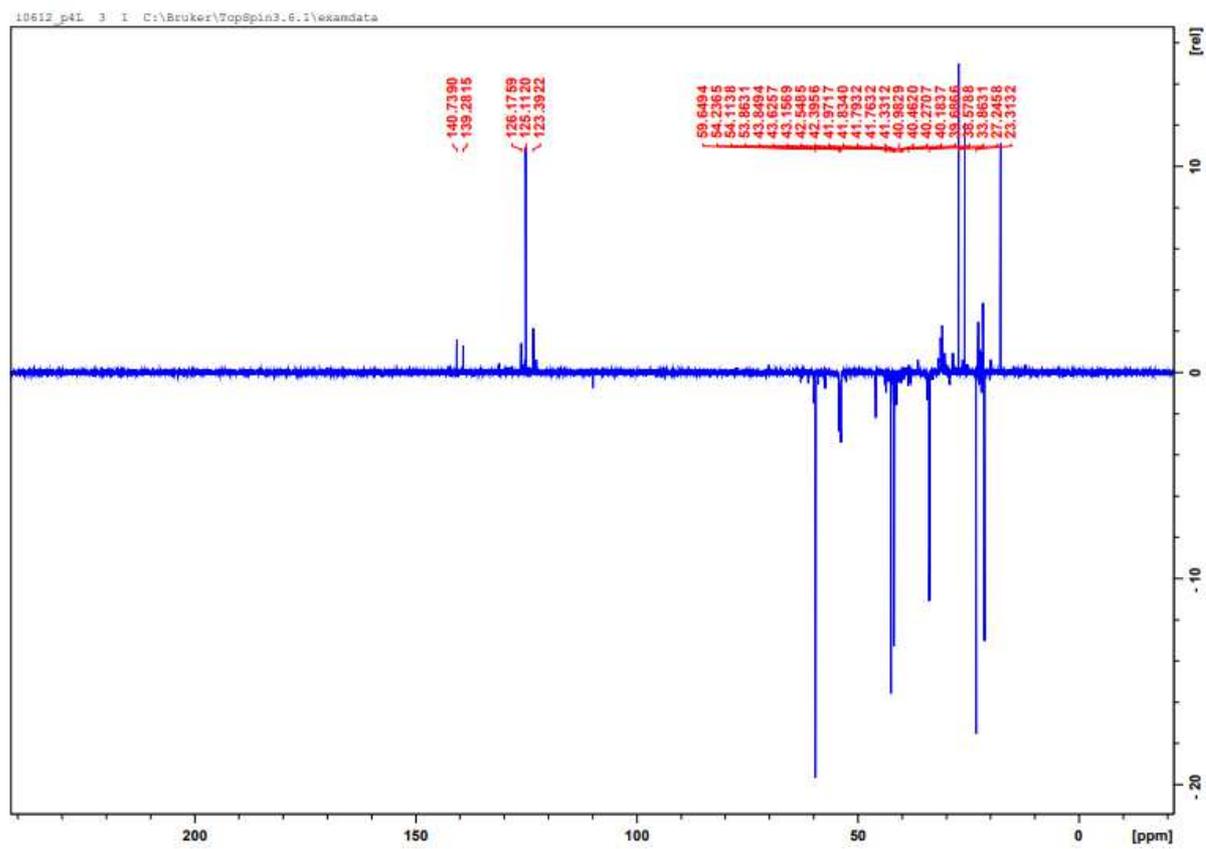


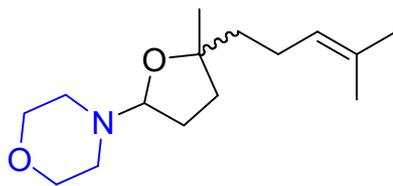
12

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

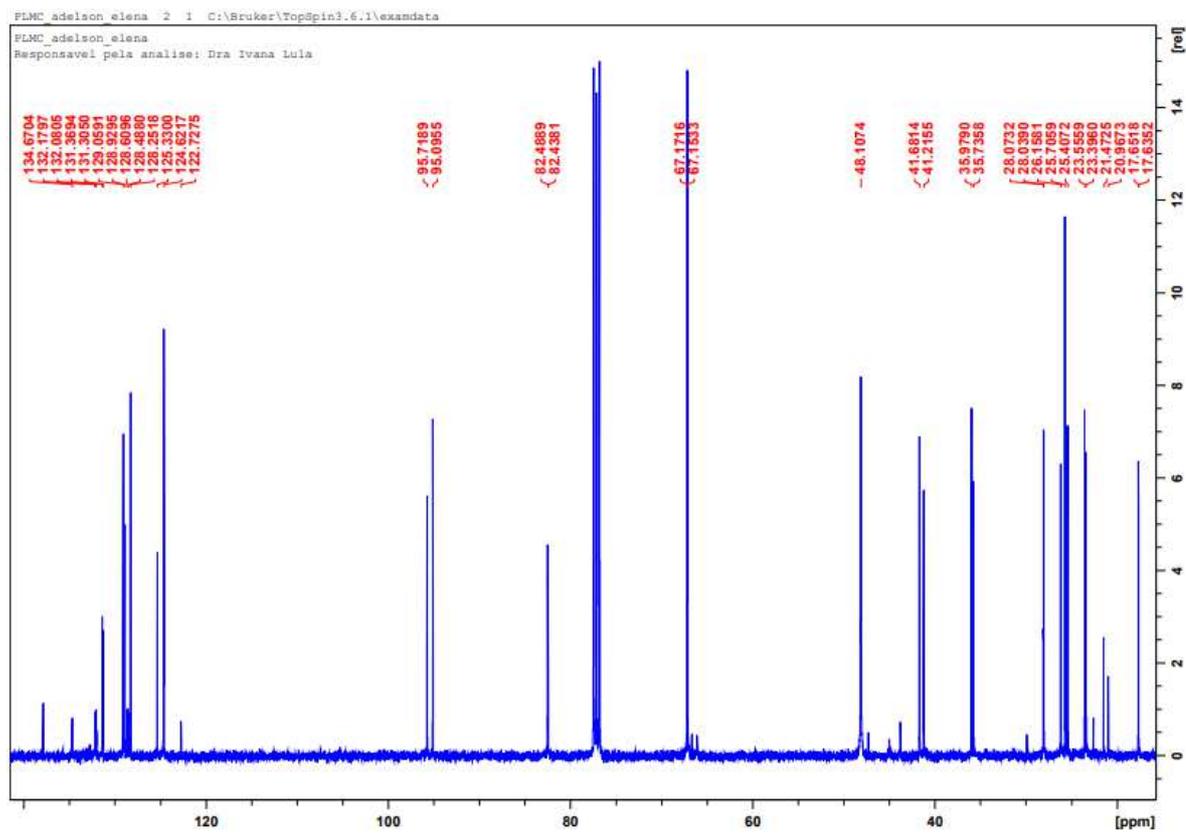


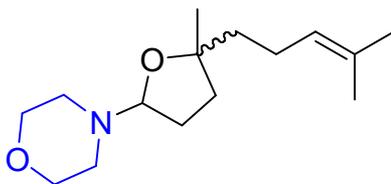
12

Subspectrum DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

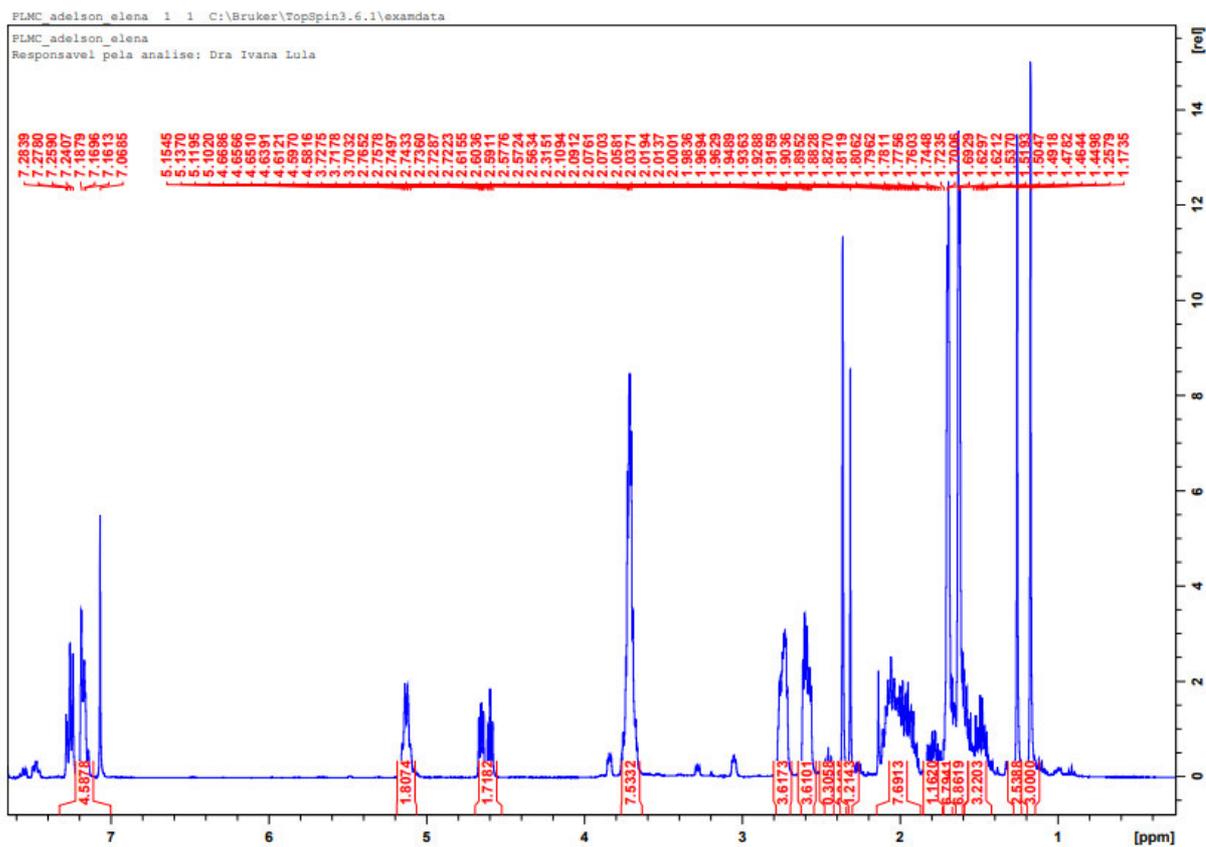


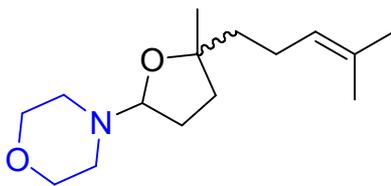
13

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

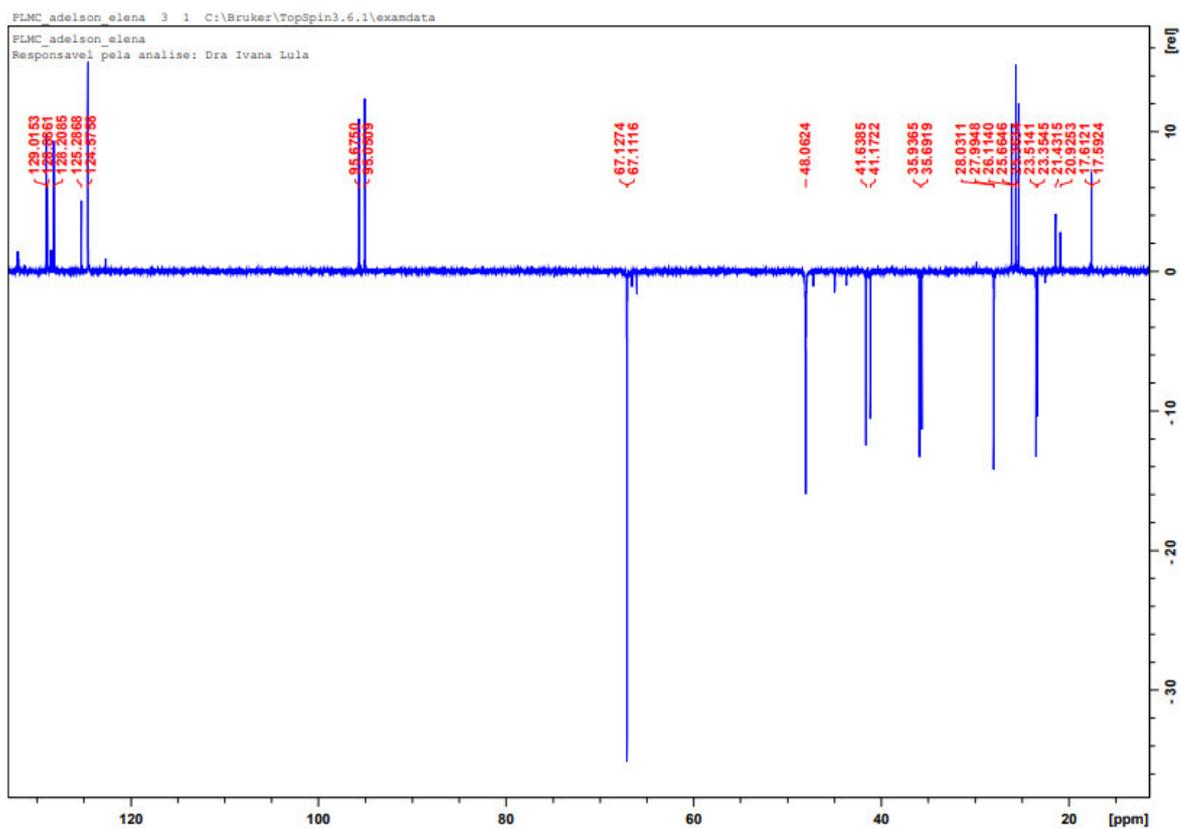


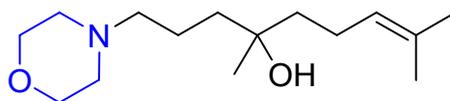
13

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

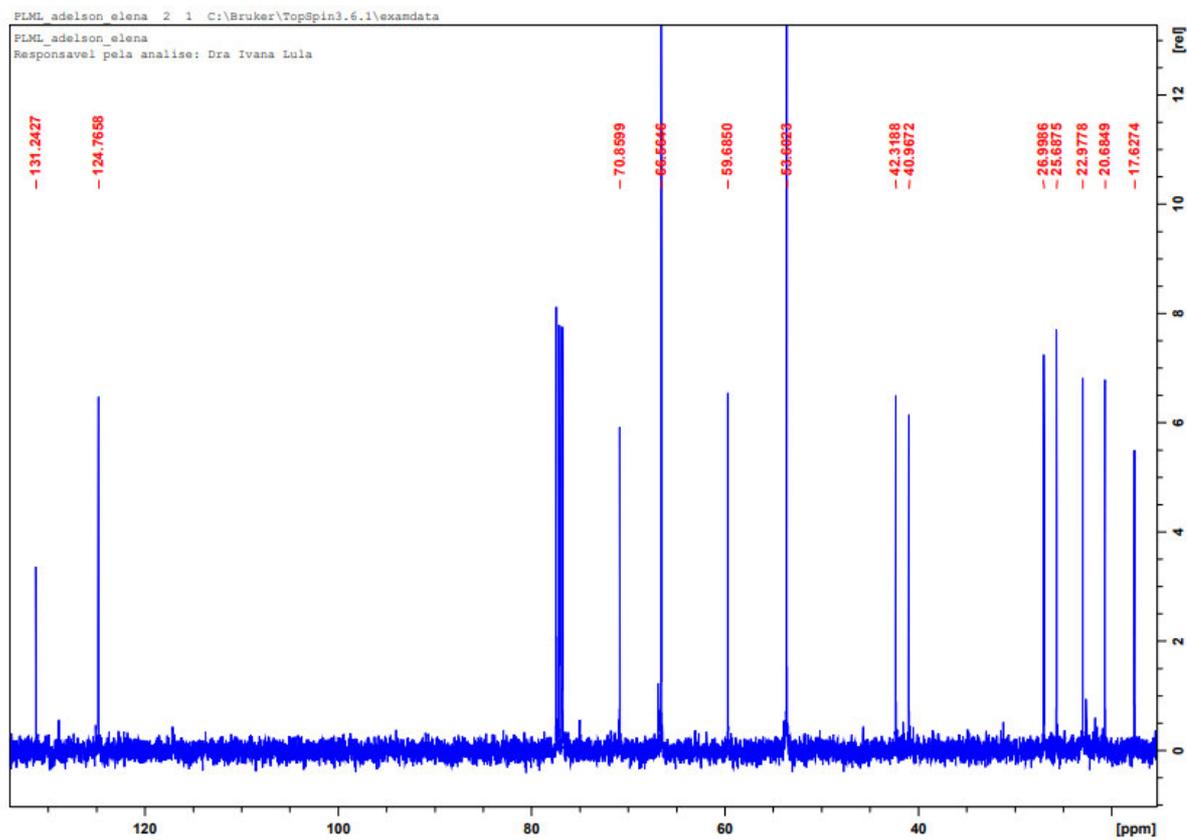


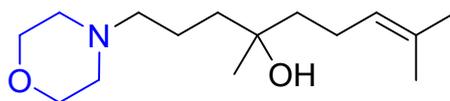
13

Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

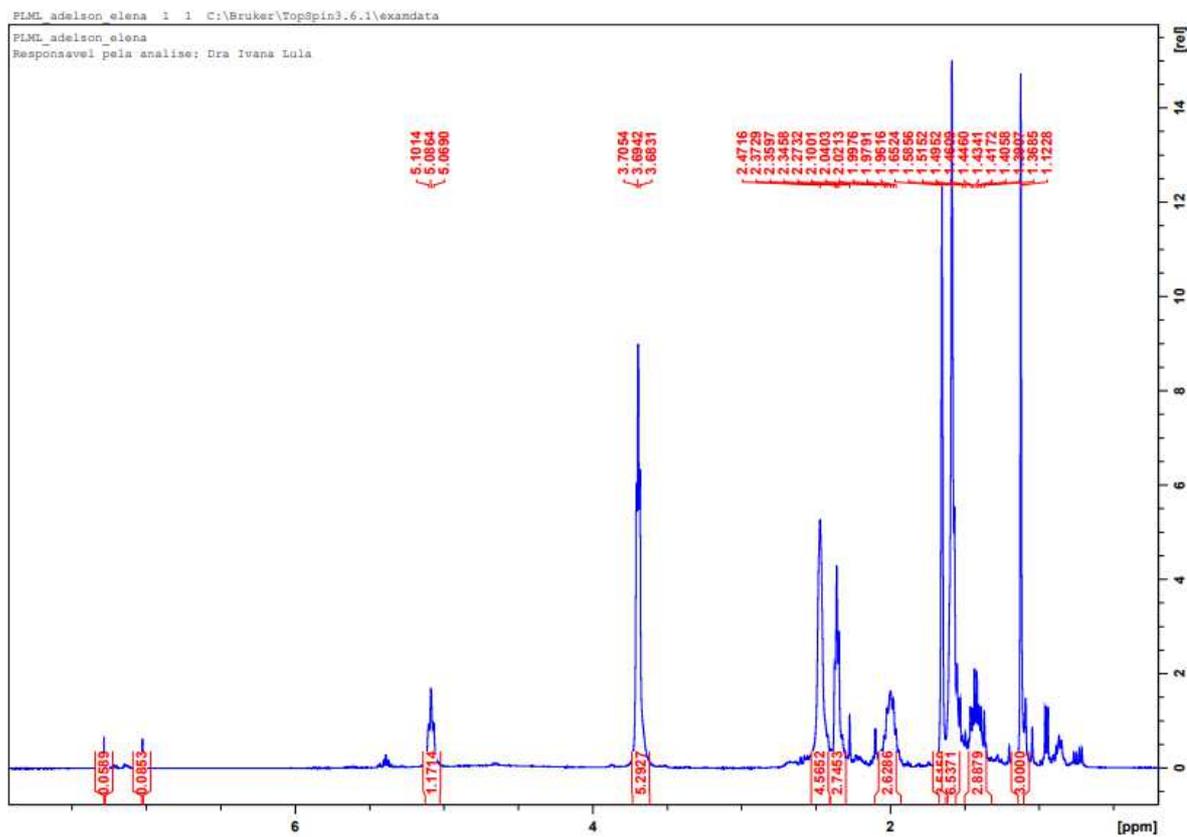


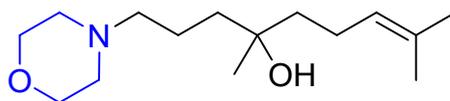
14

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

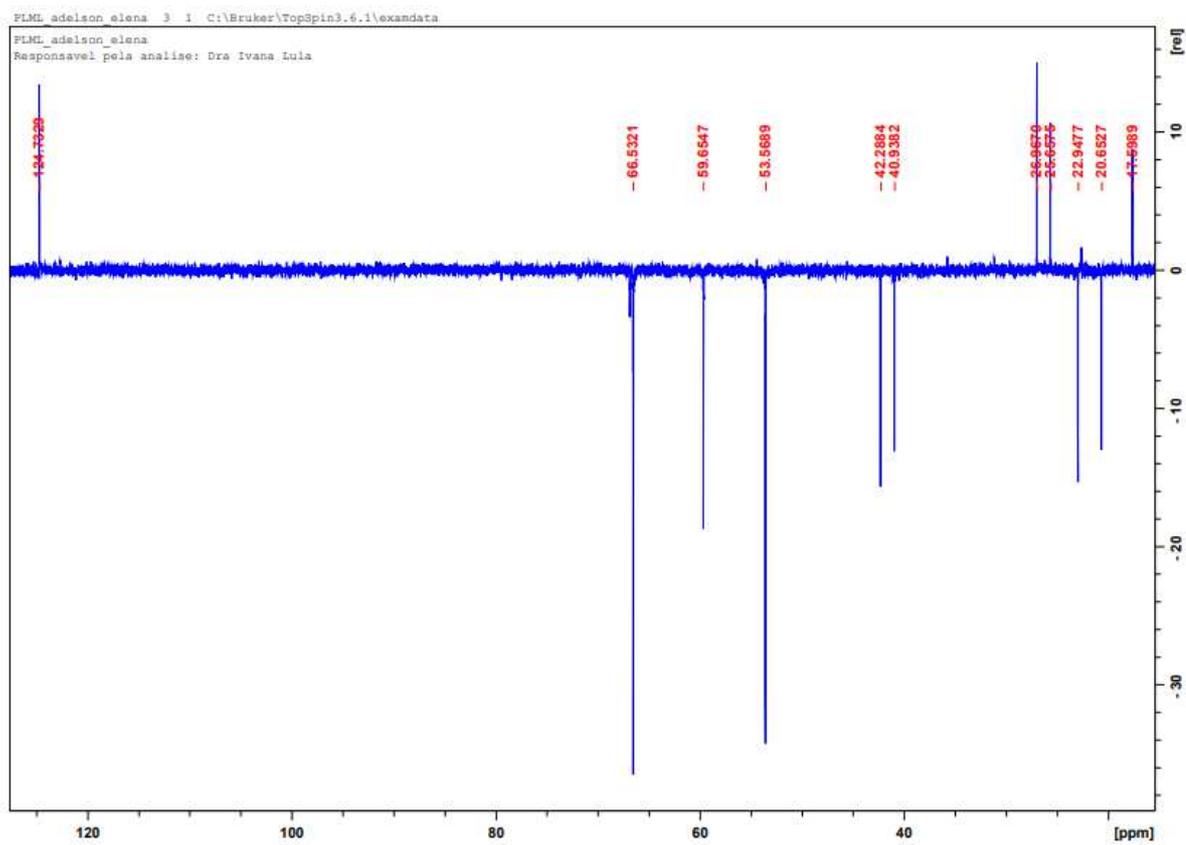


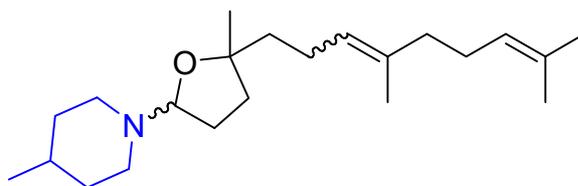
14

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

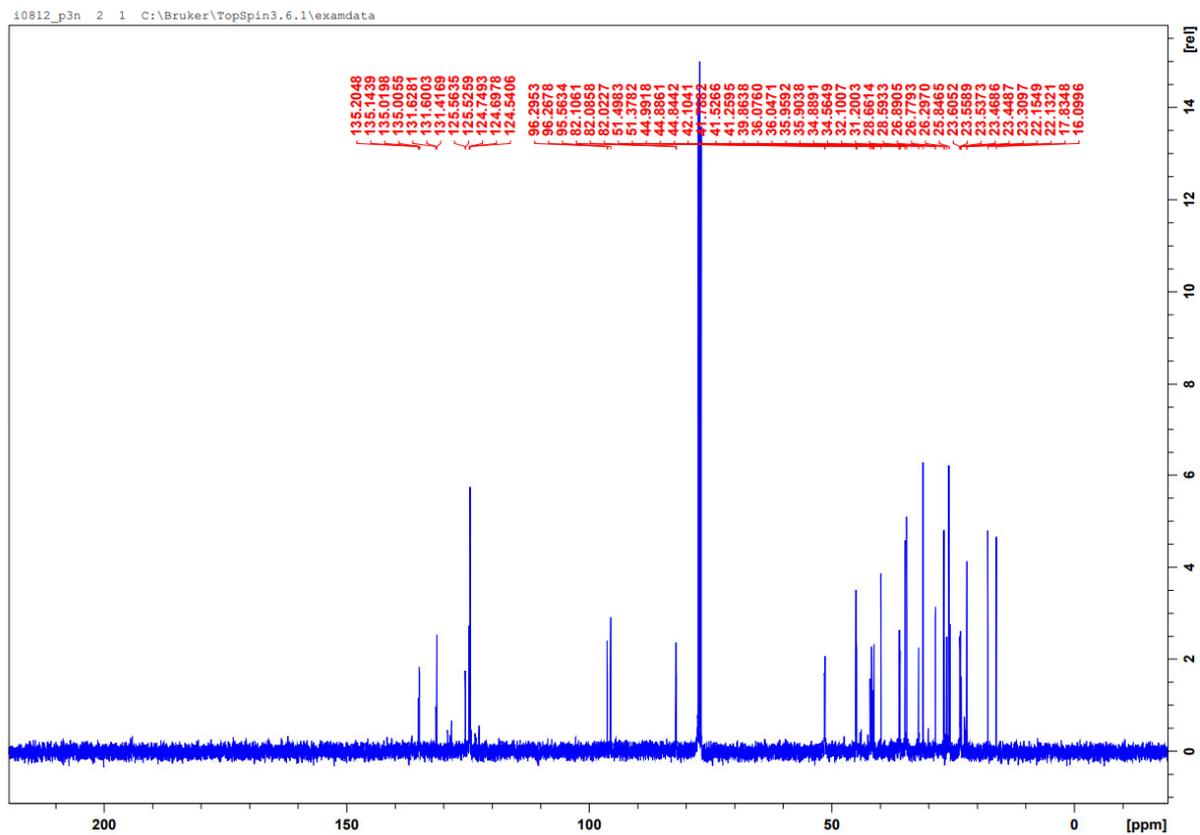


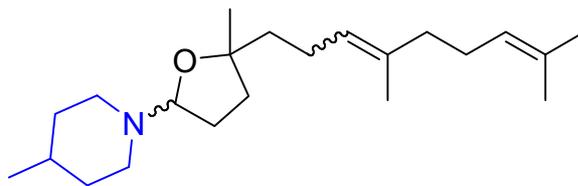
14

Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

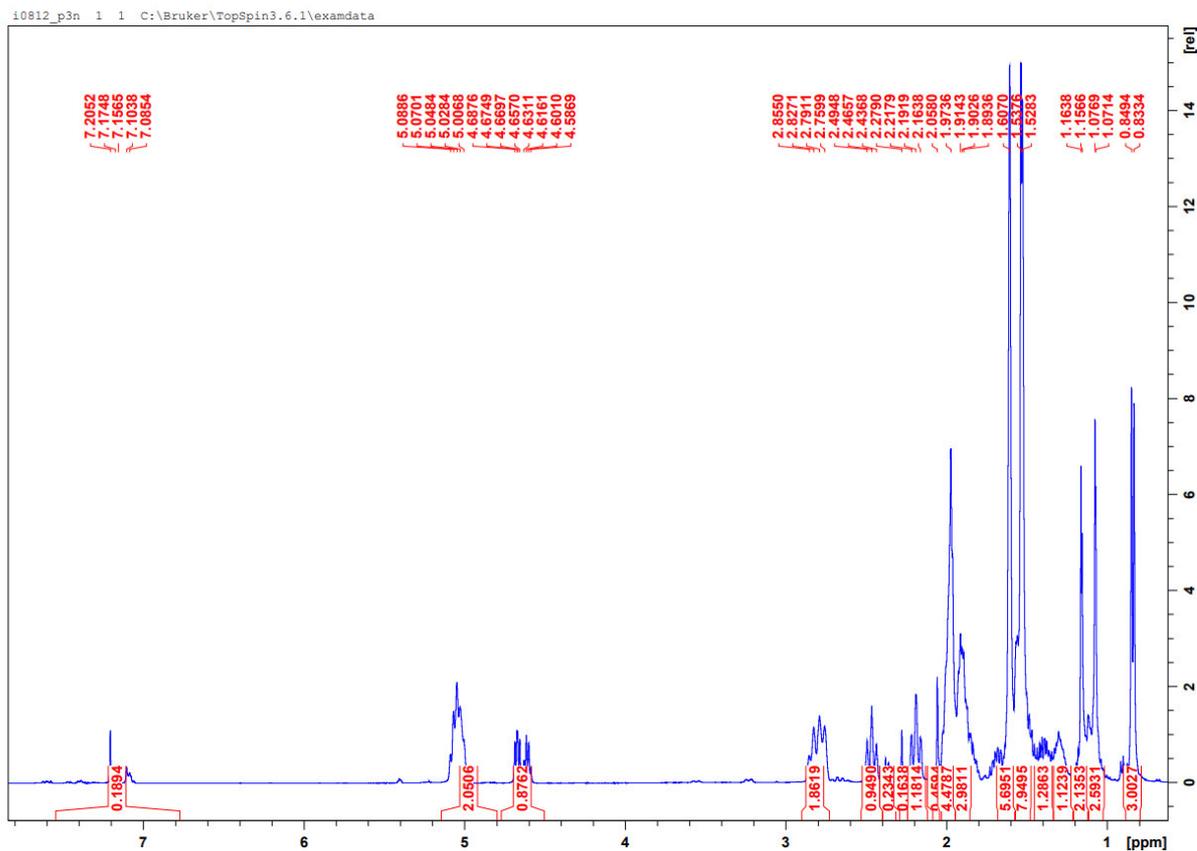


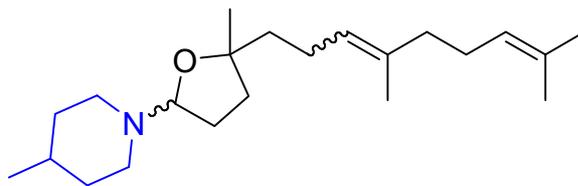
17

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

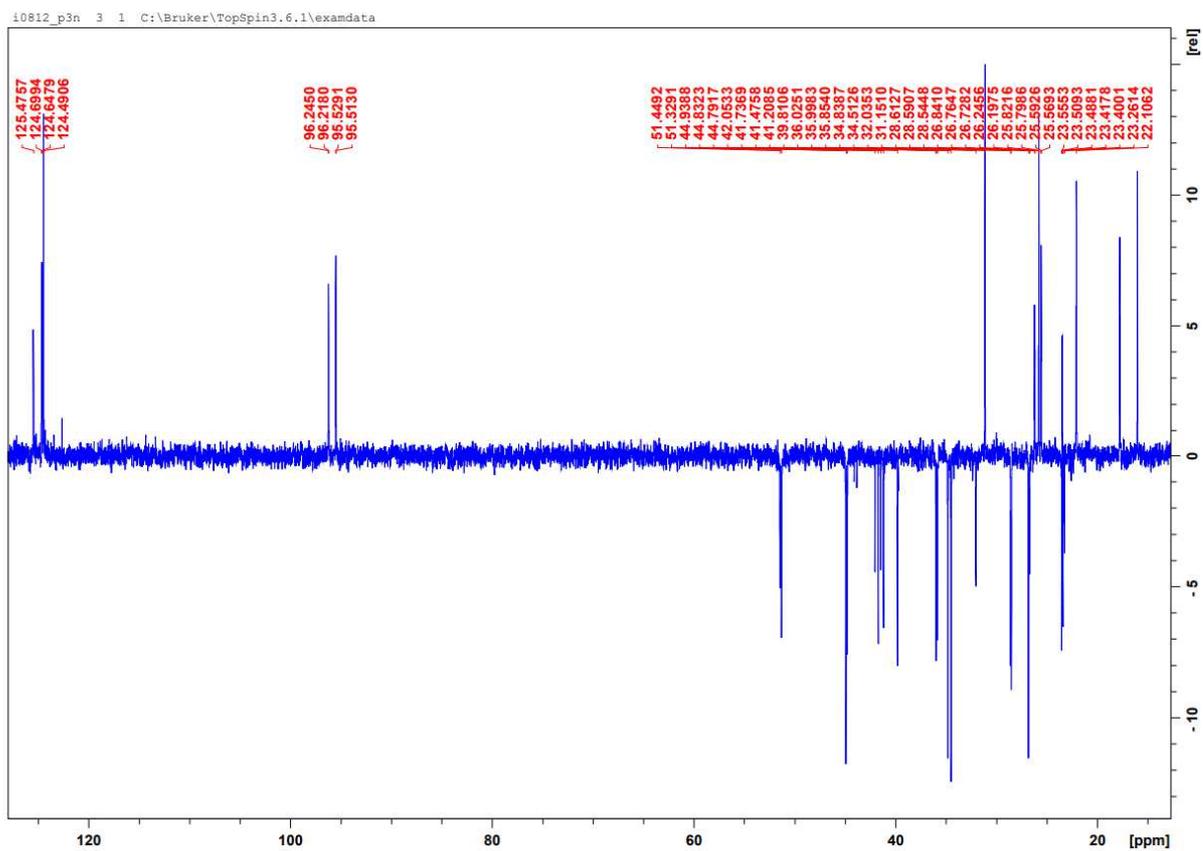


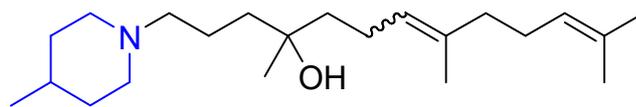
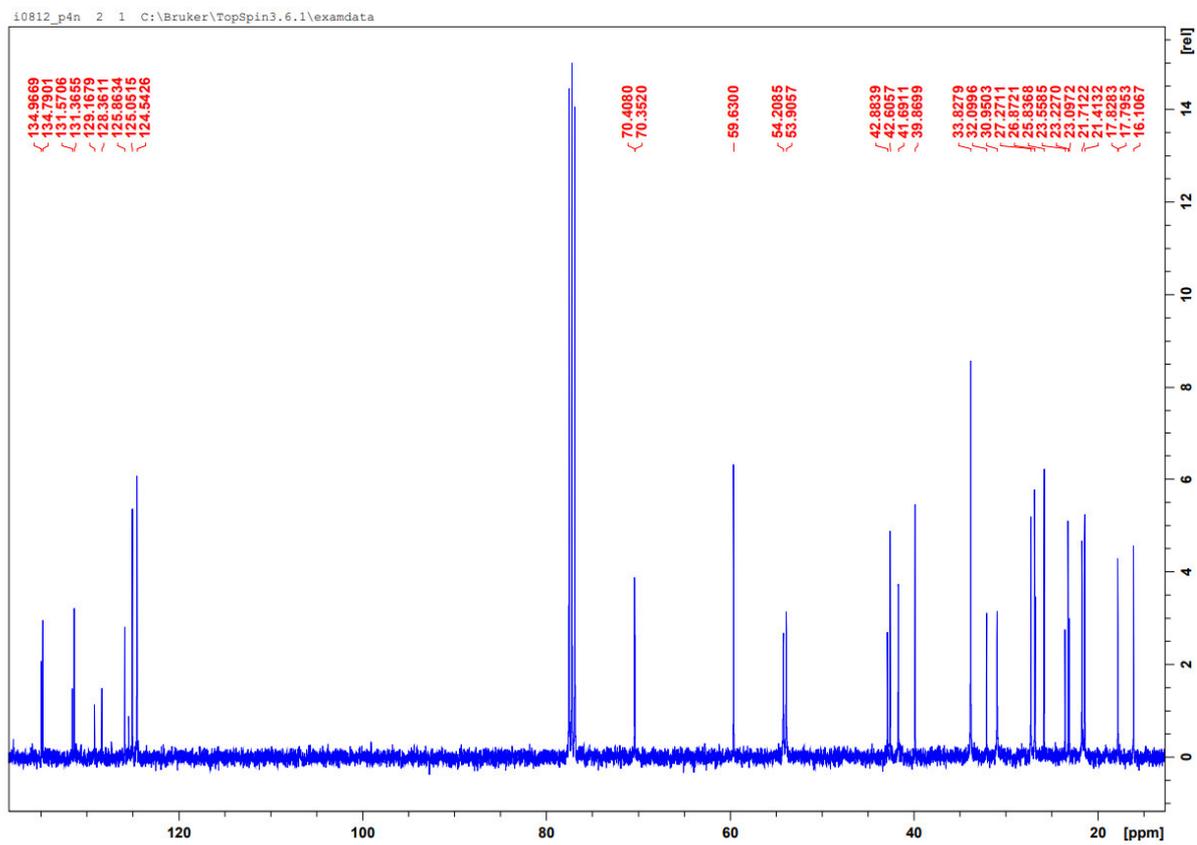
17

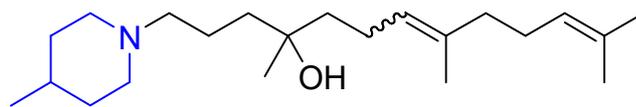
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz).



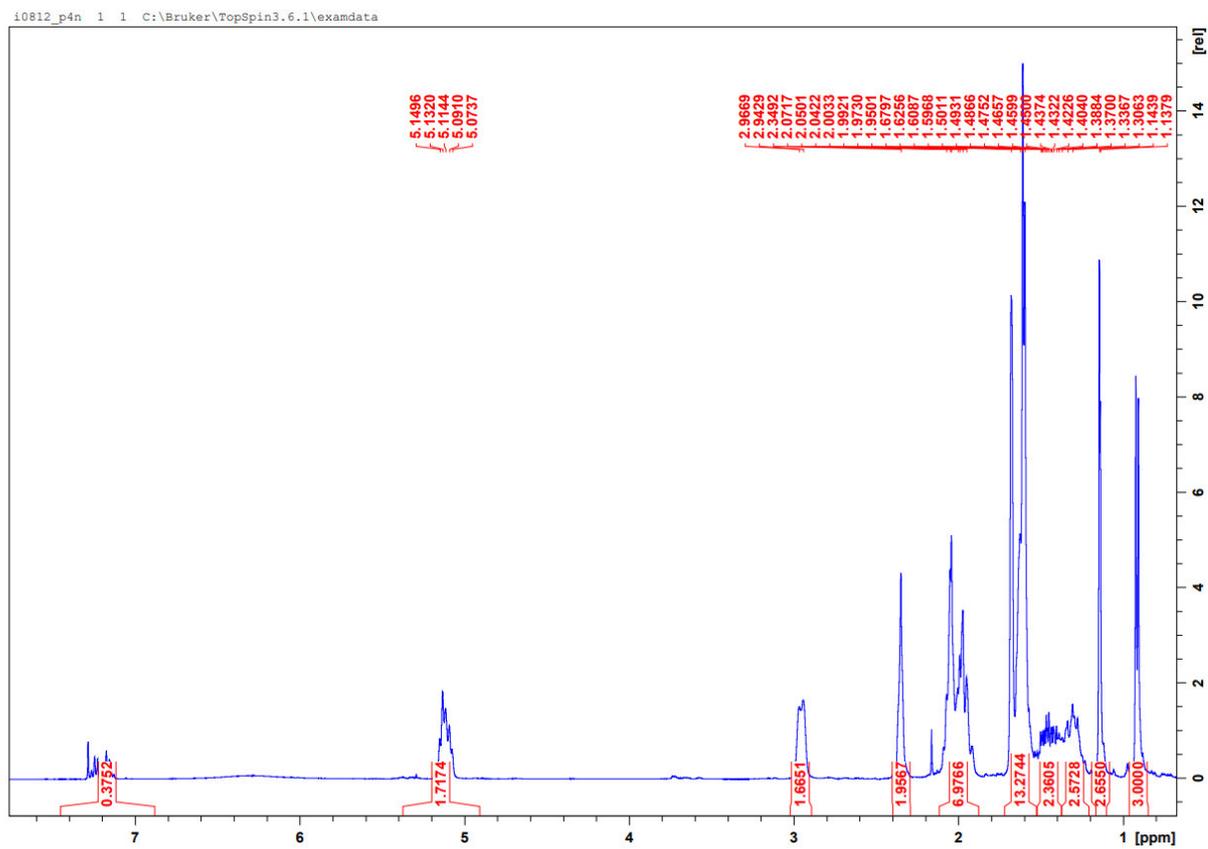
17

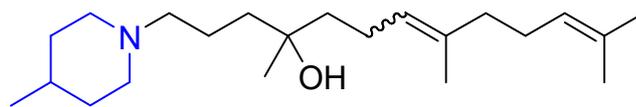
Subspectrum DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

**18**Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

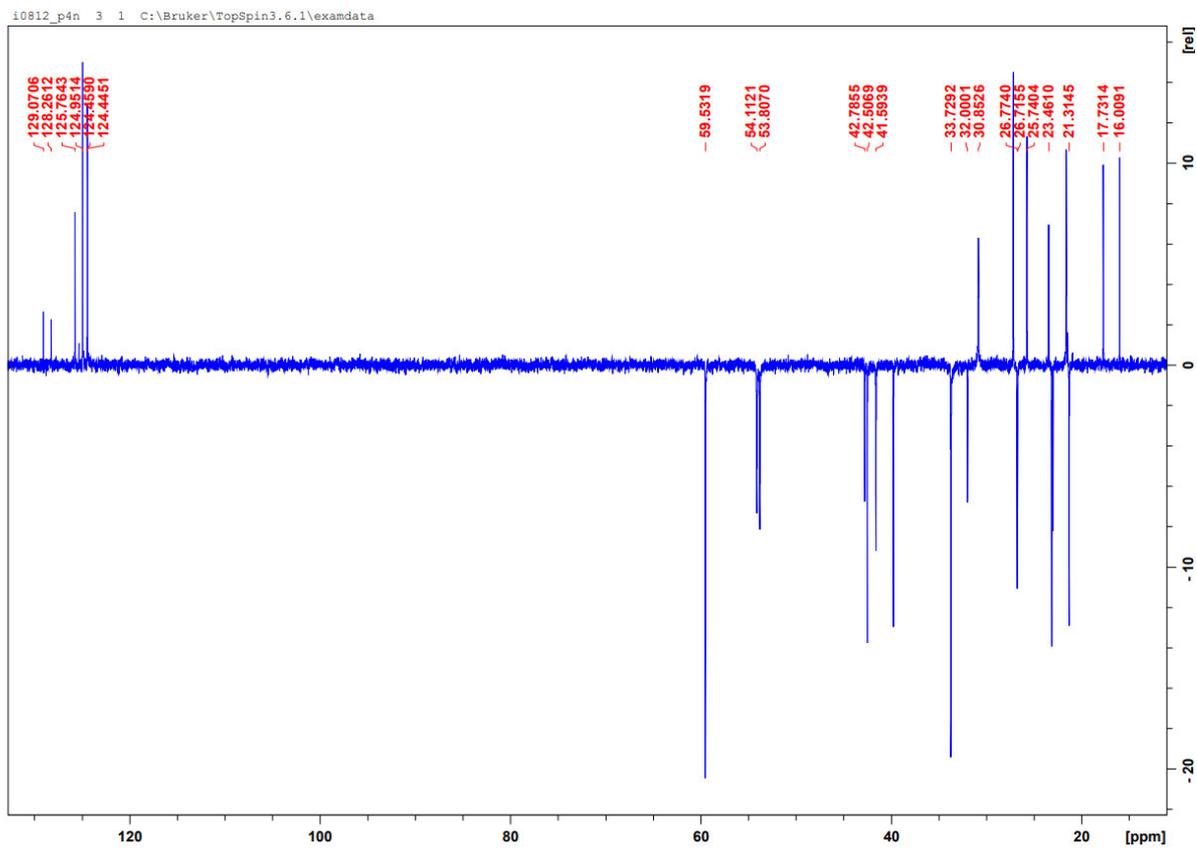


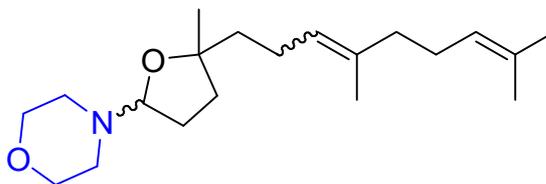
18

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

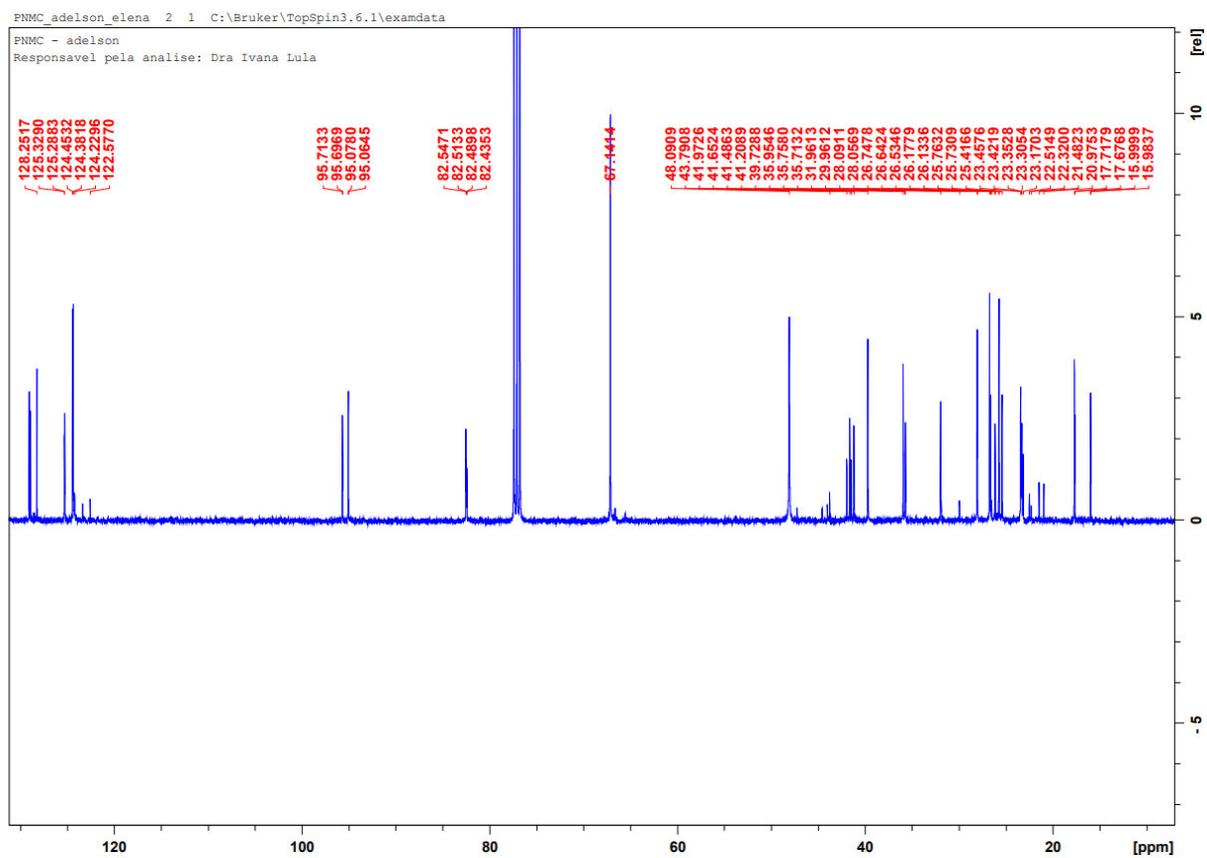


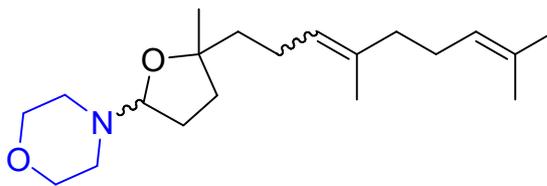
18

Subspectrum DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

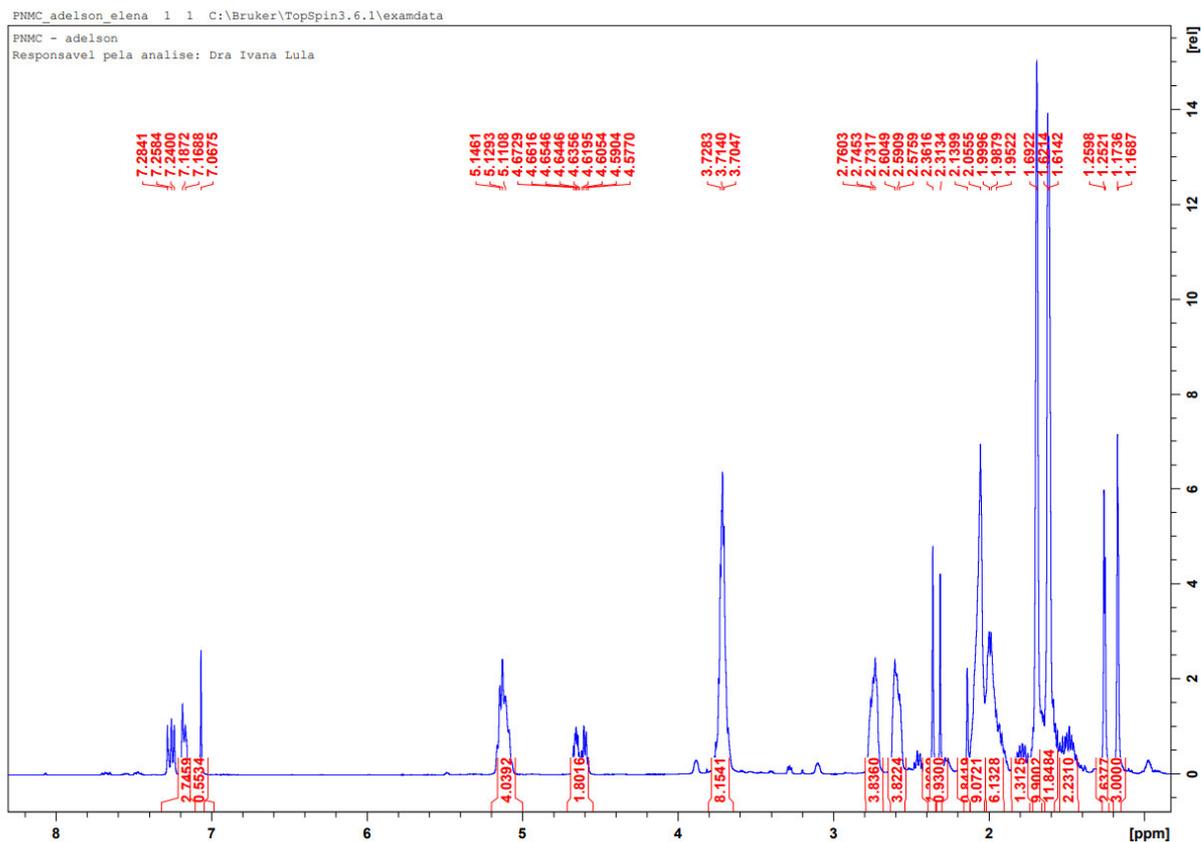


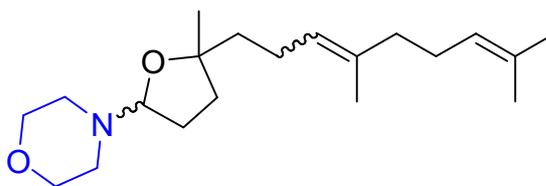
19

Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz).

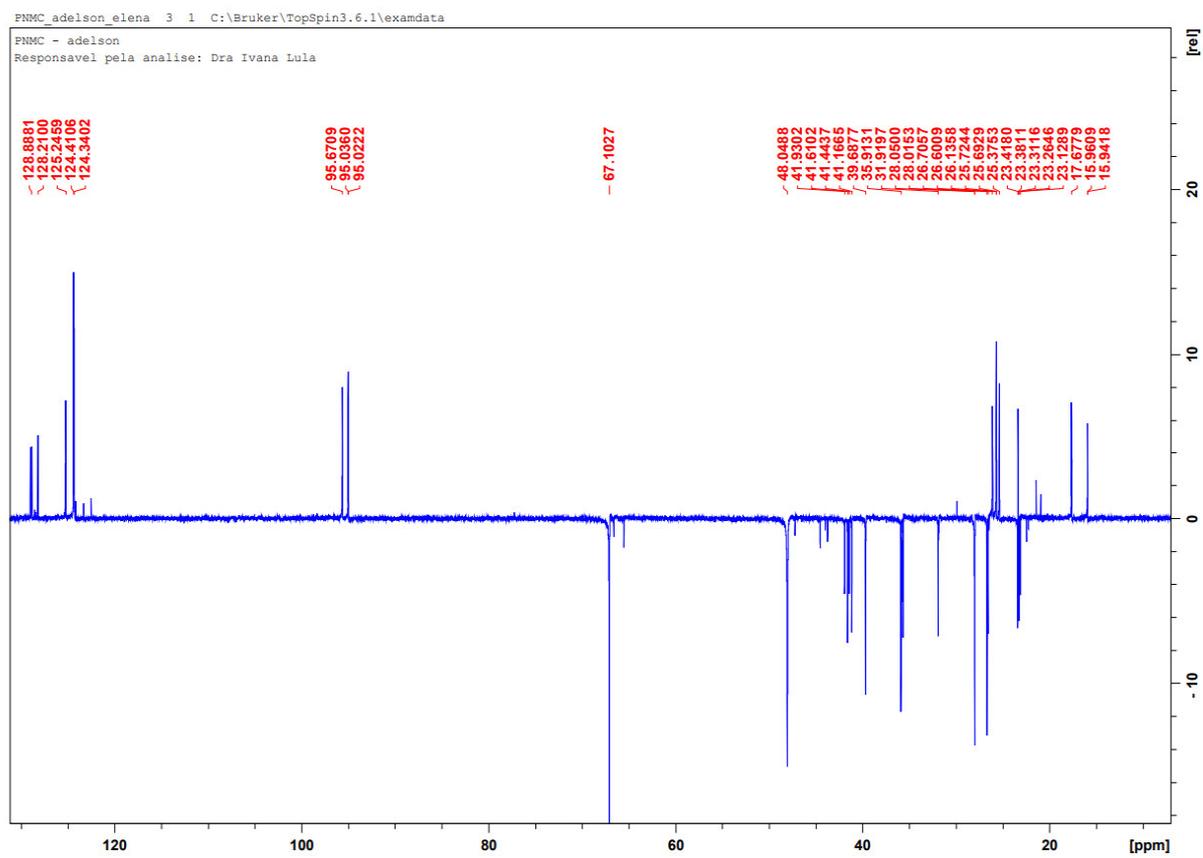


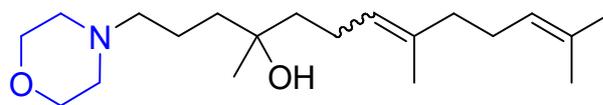
19

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

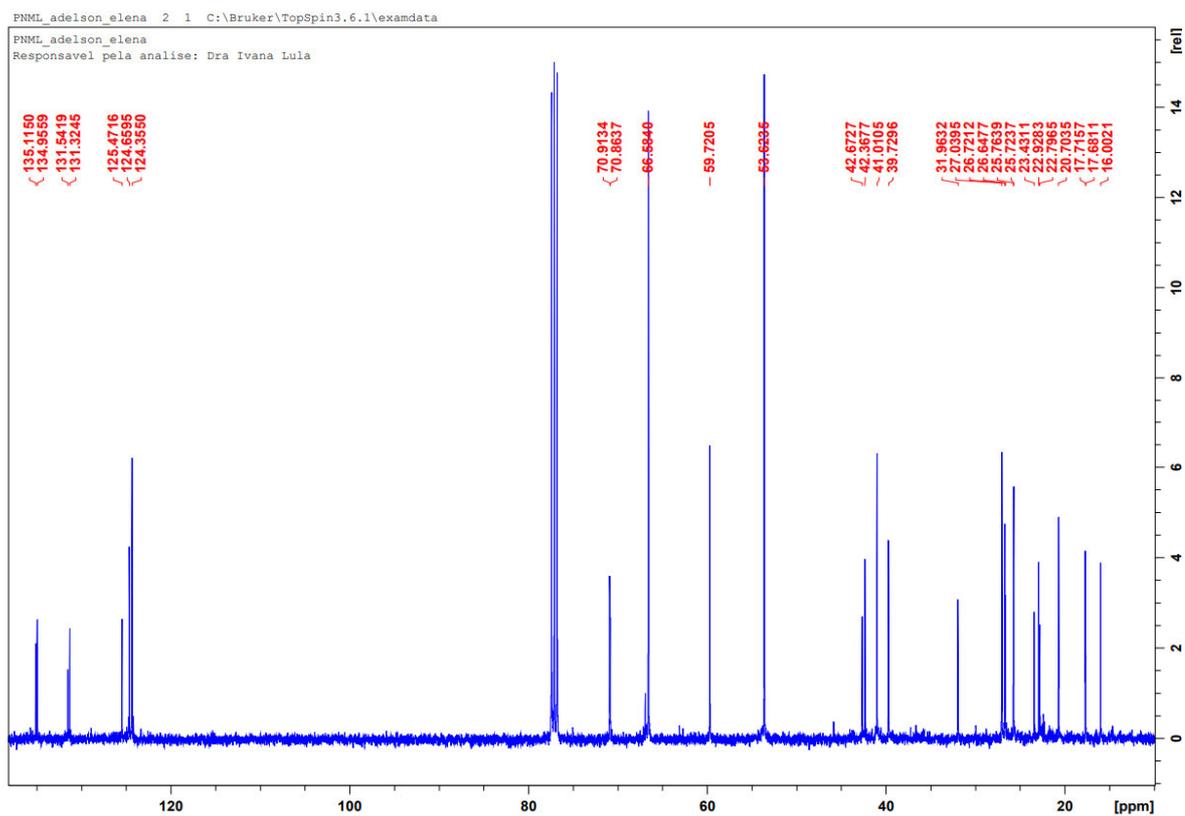


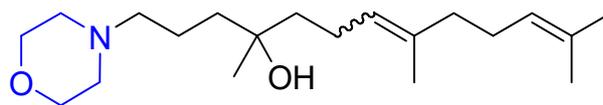
19

Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

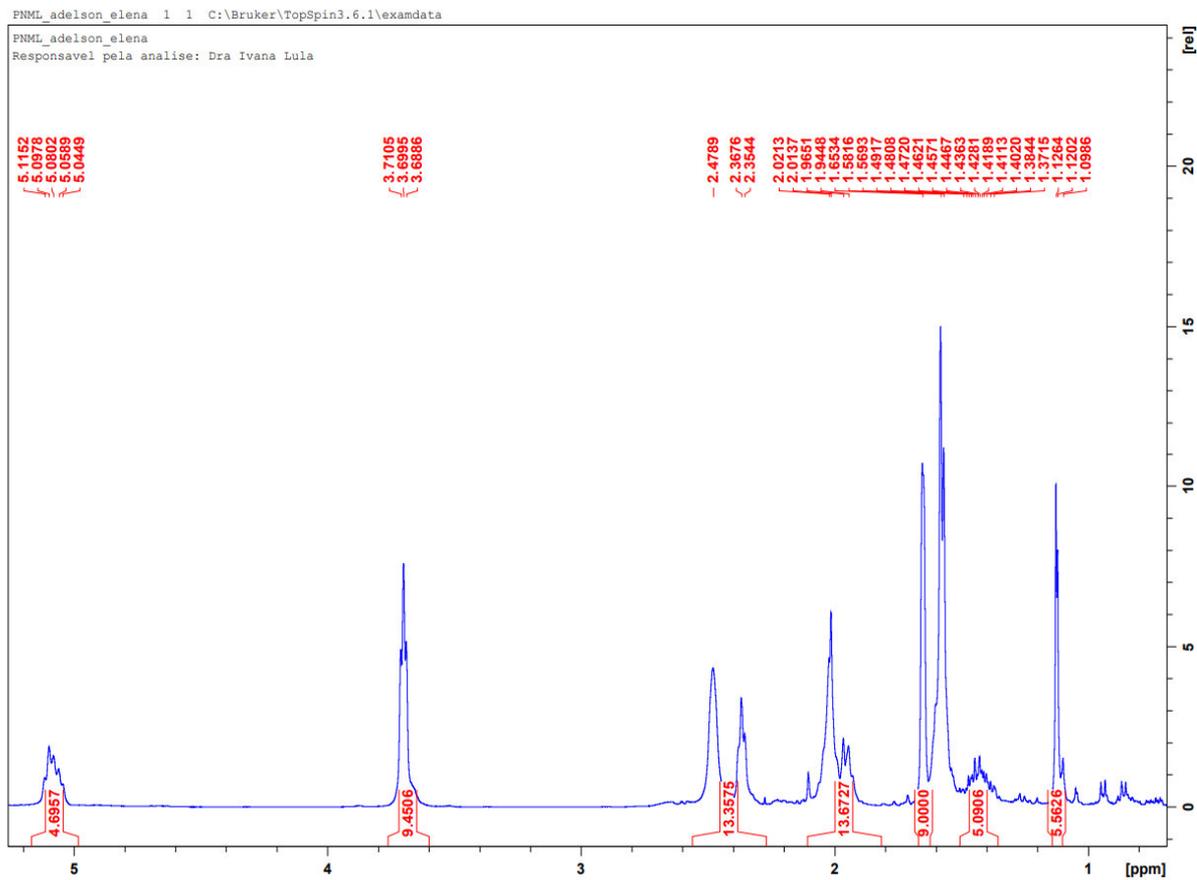


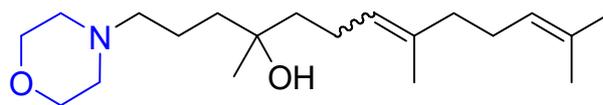
20

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

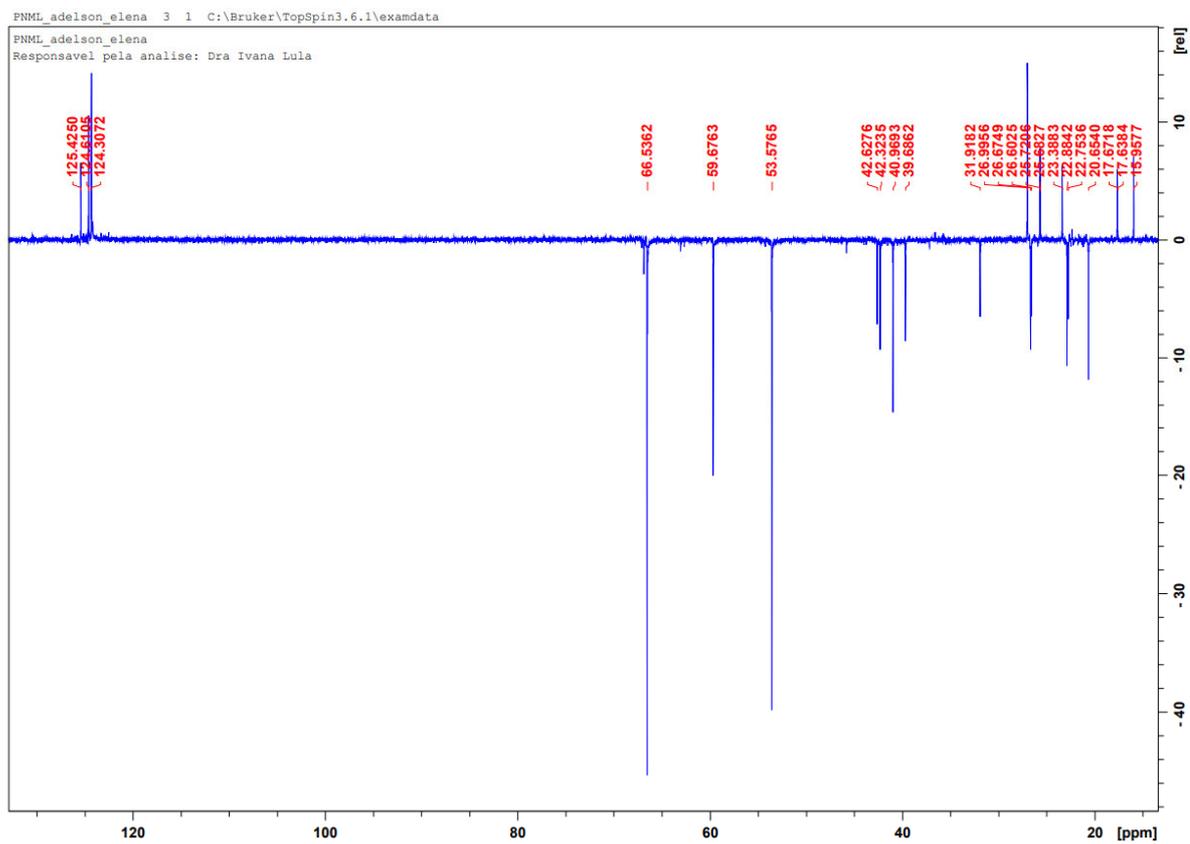


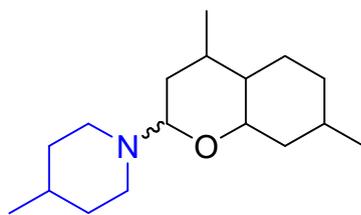
20

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

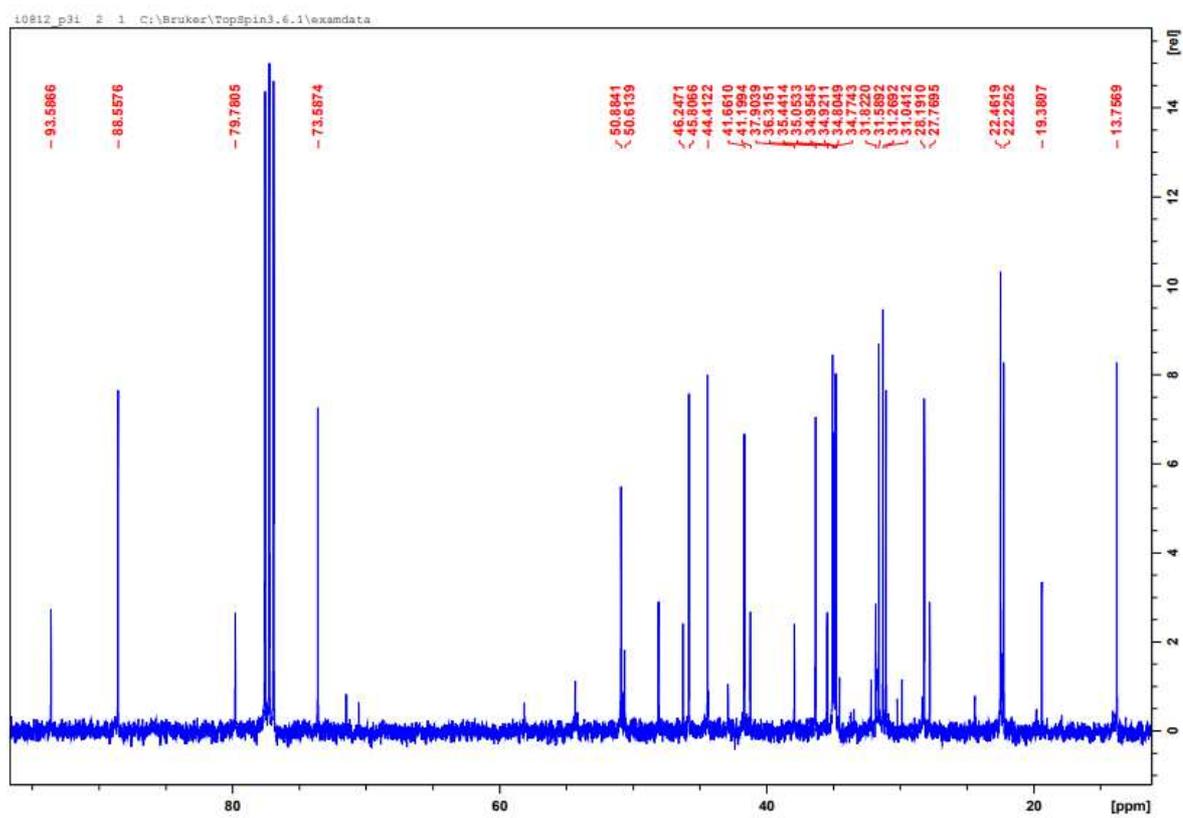


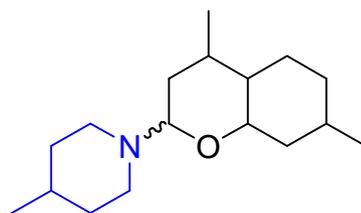
20

Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

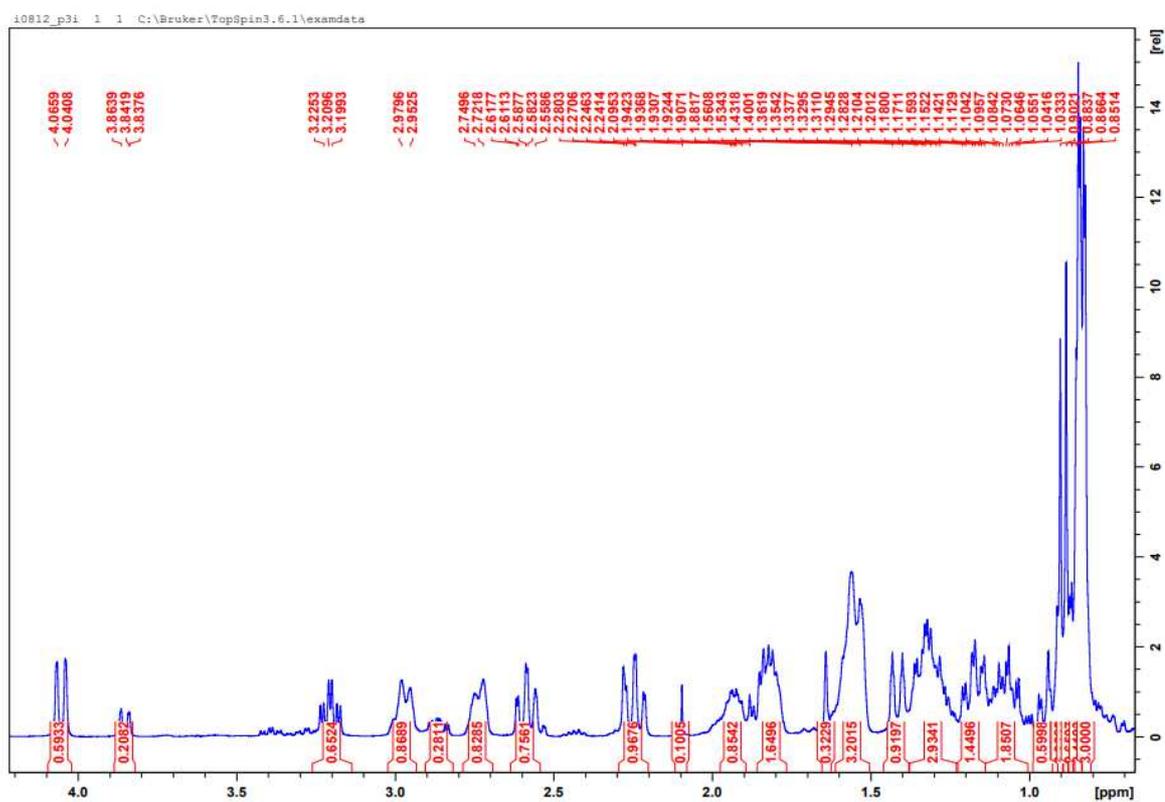


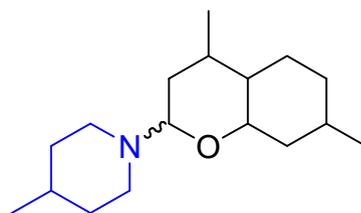
23

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

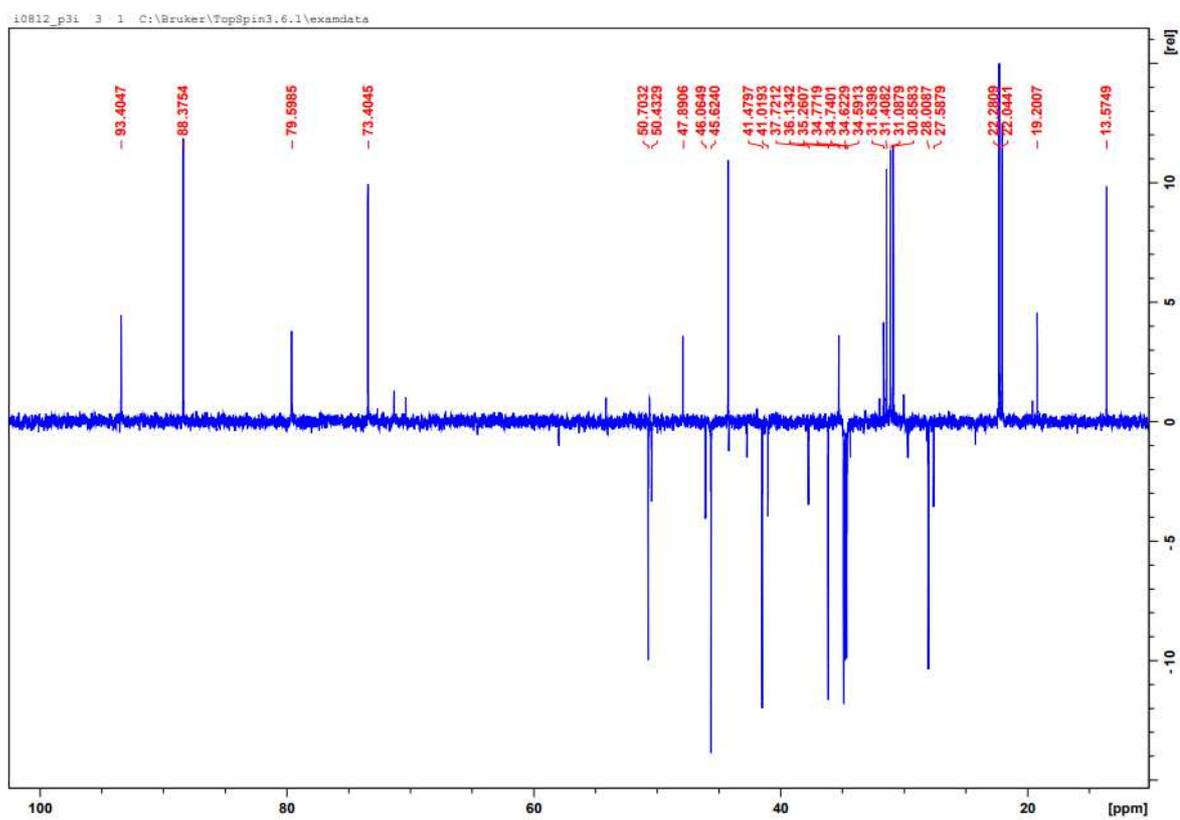


23

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

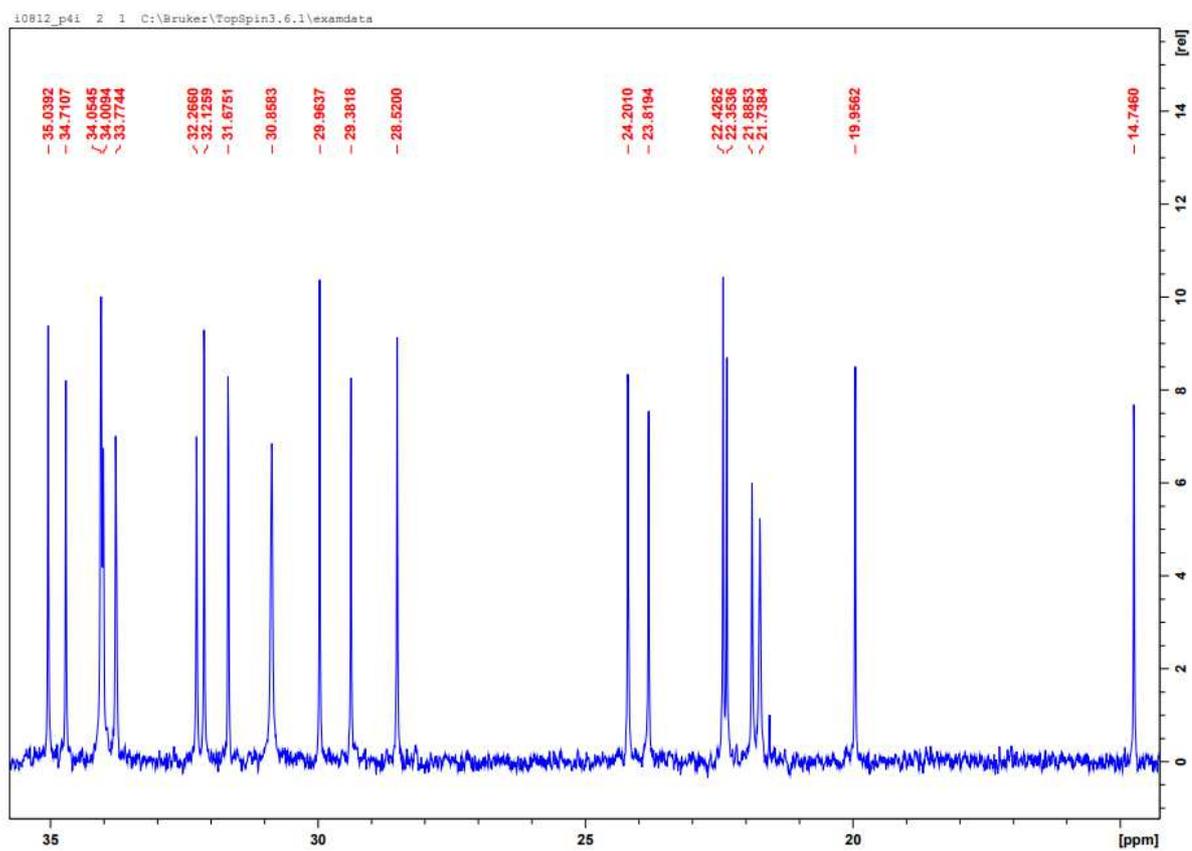


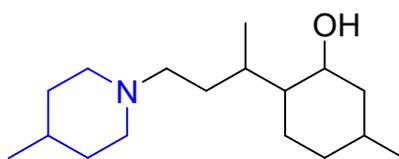
23

Subspectrum DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

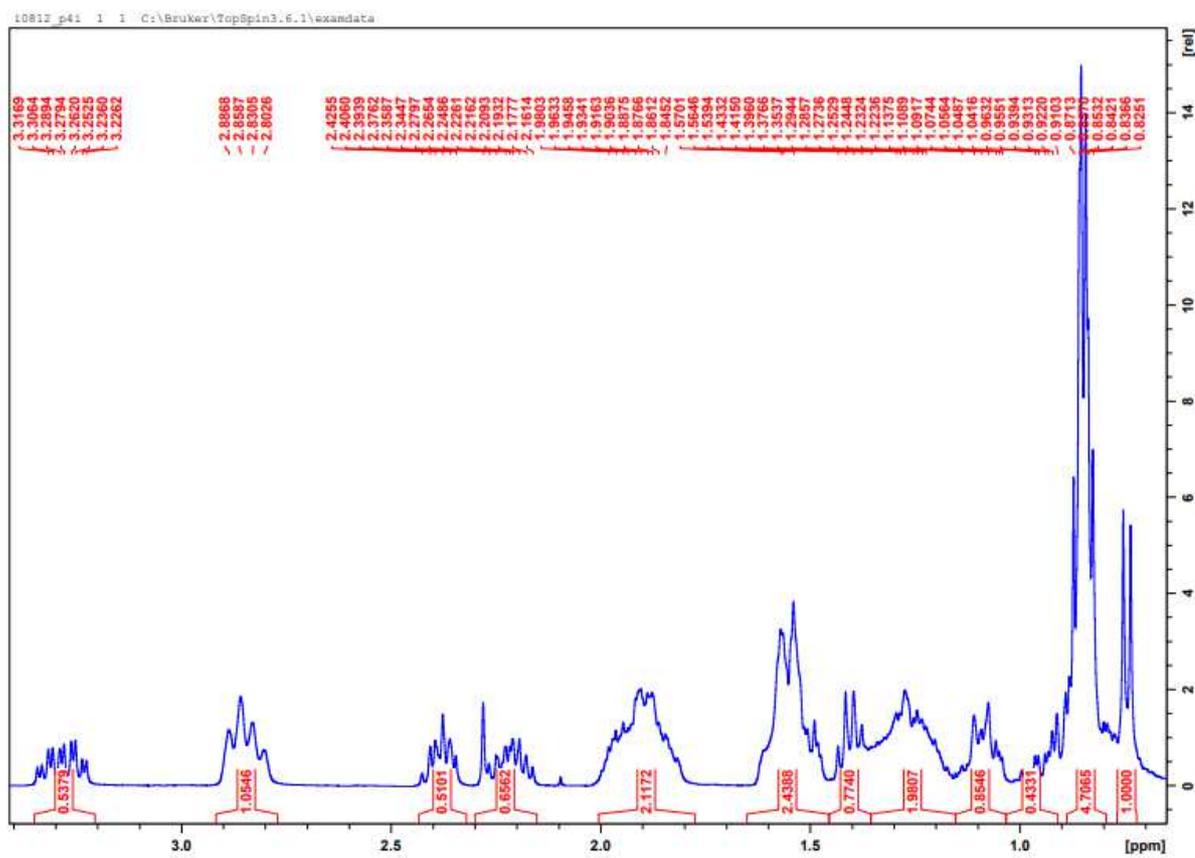


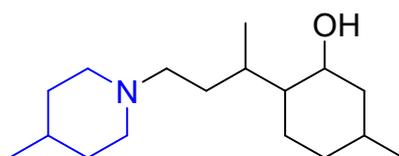
24

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

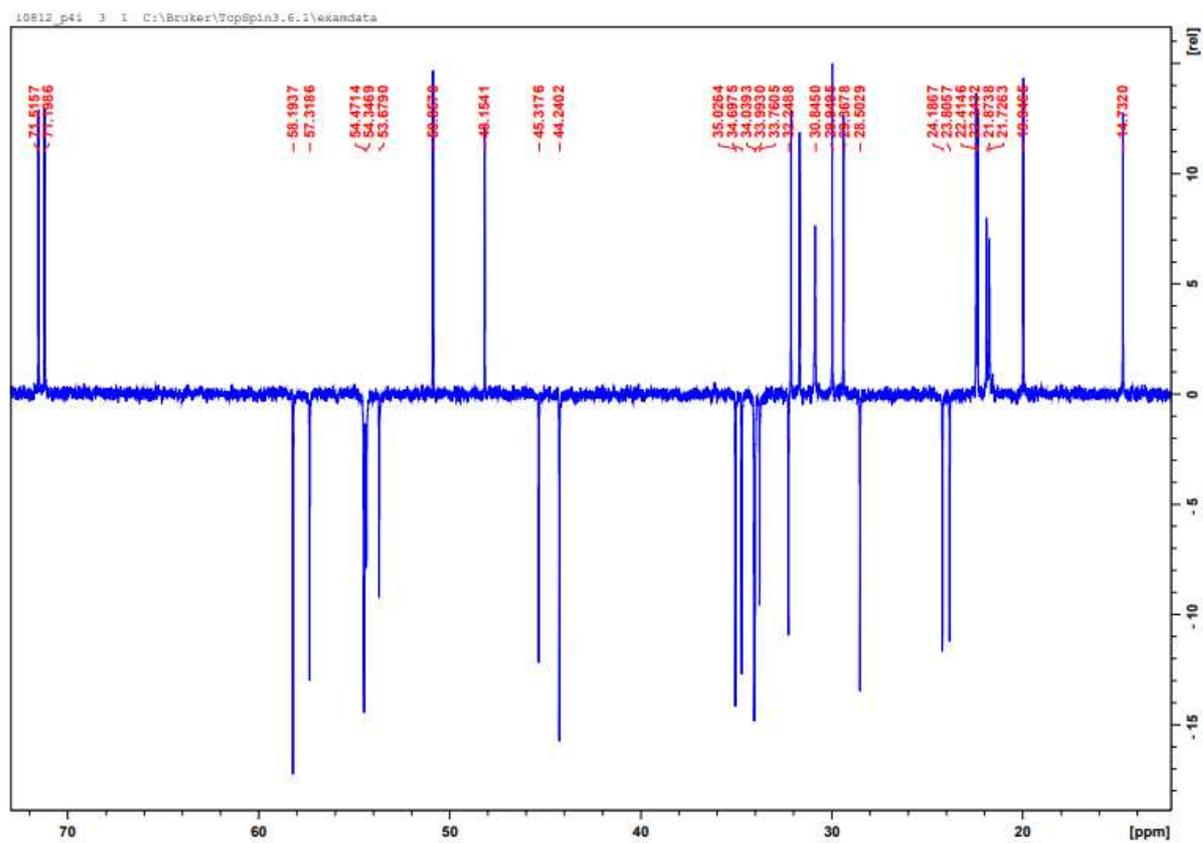


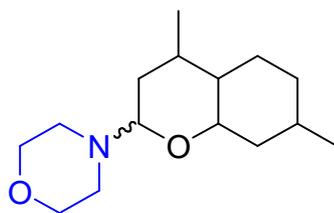
24

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

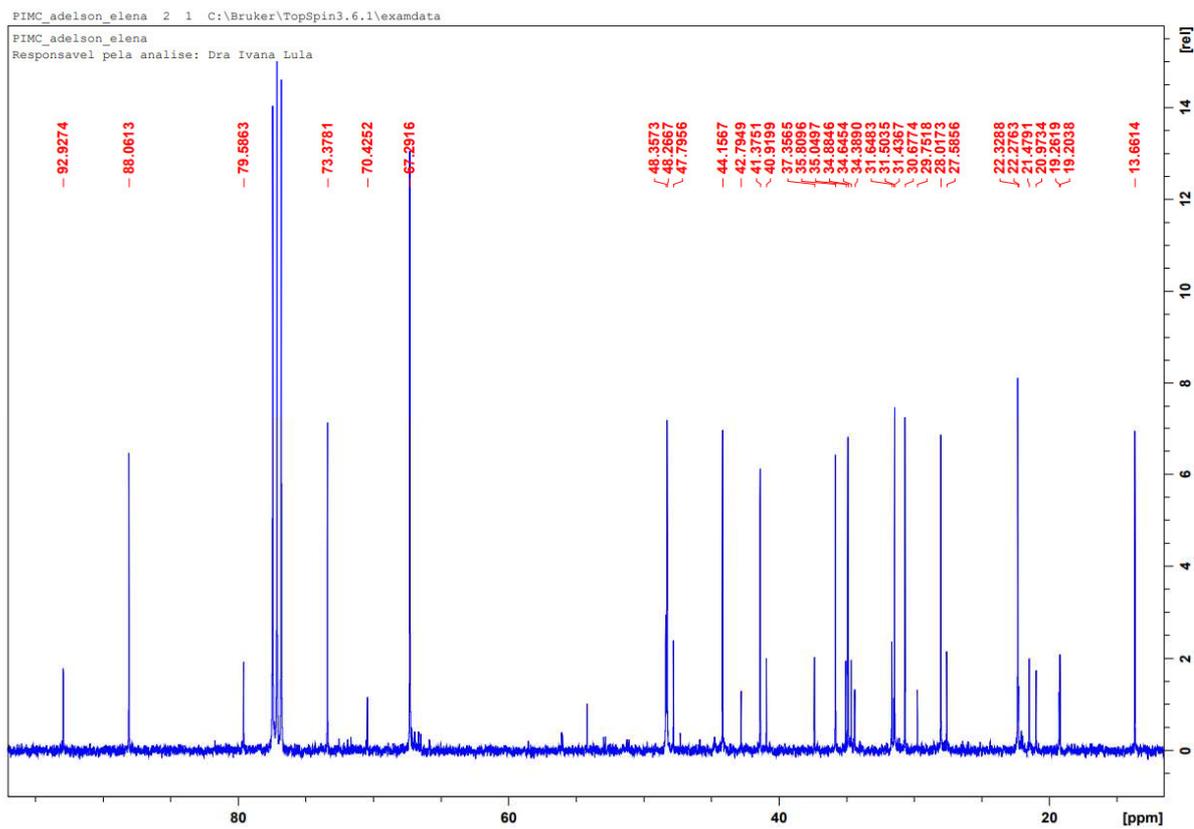


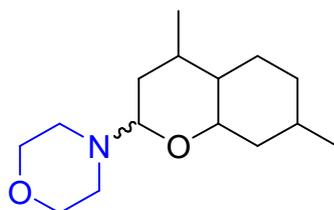
24

Subspectrum DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

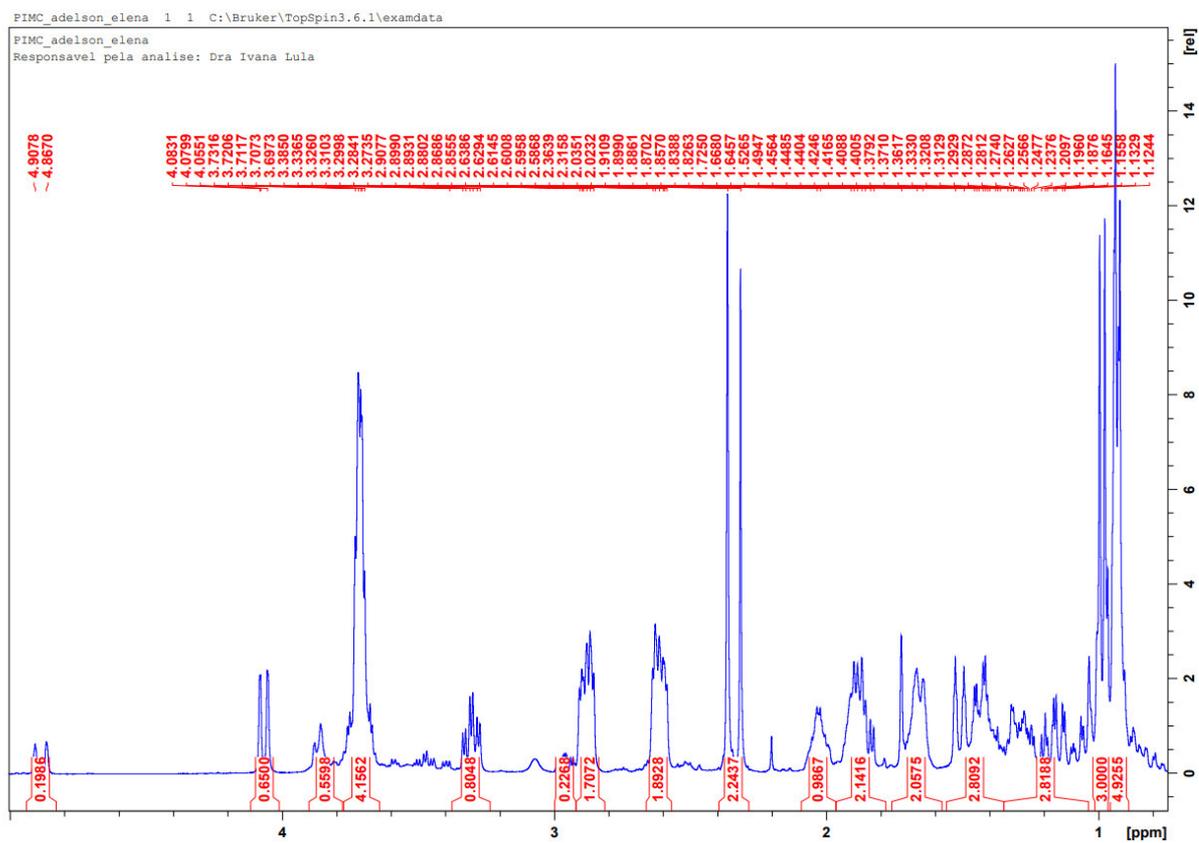


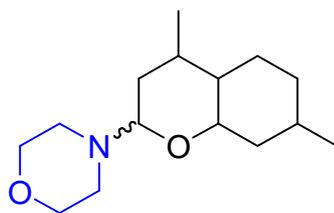
25

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

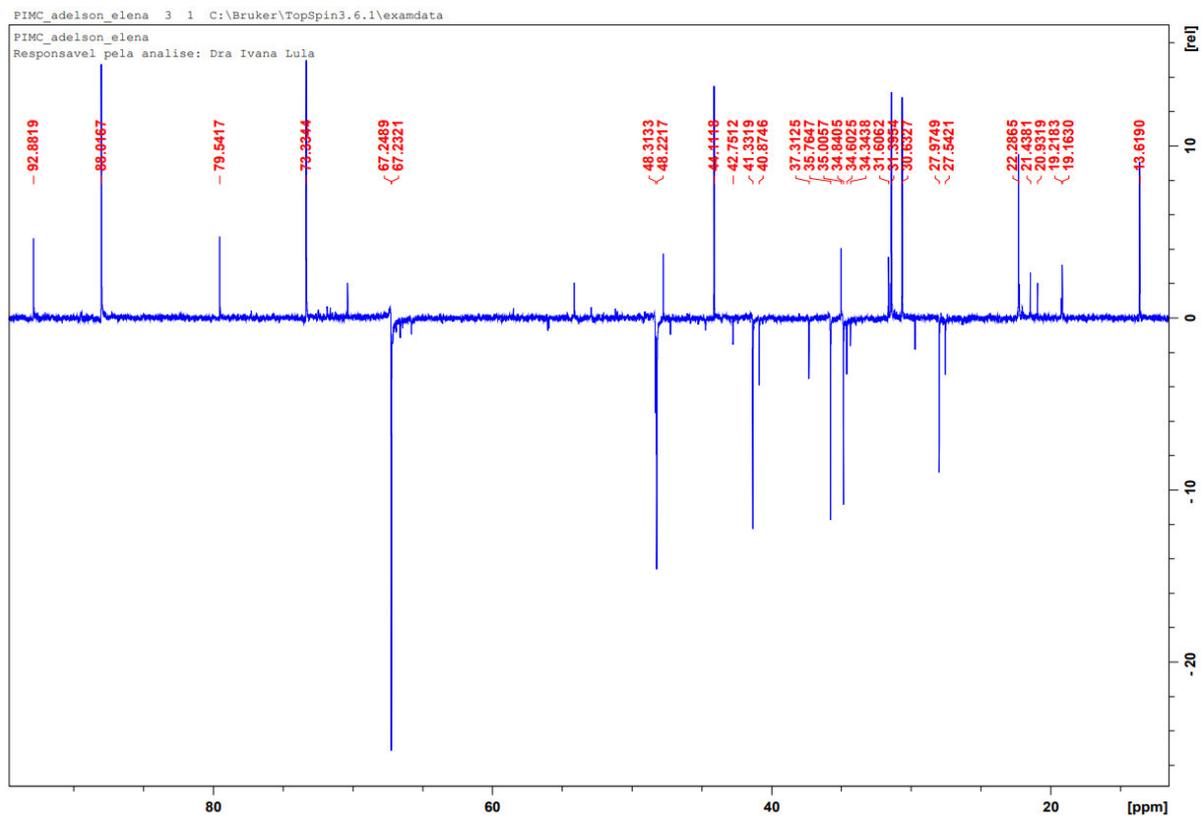


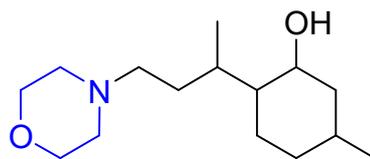
25

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

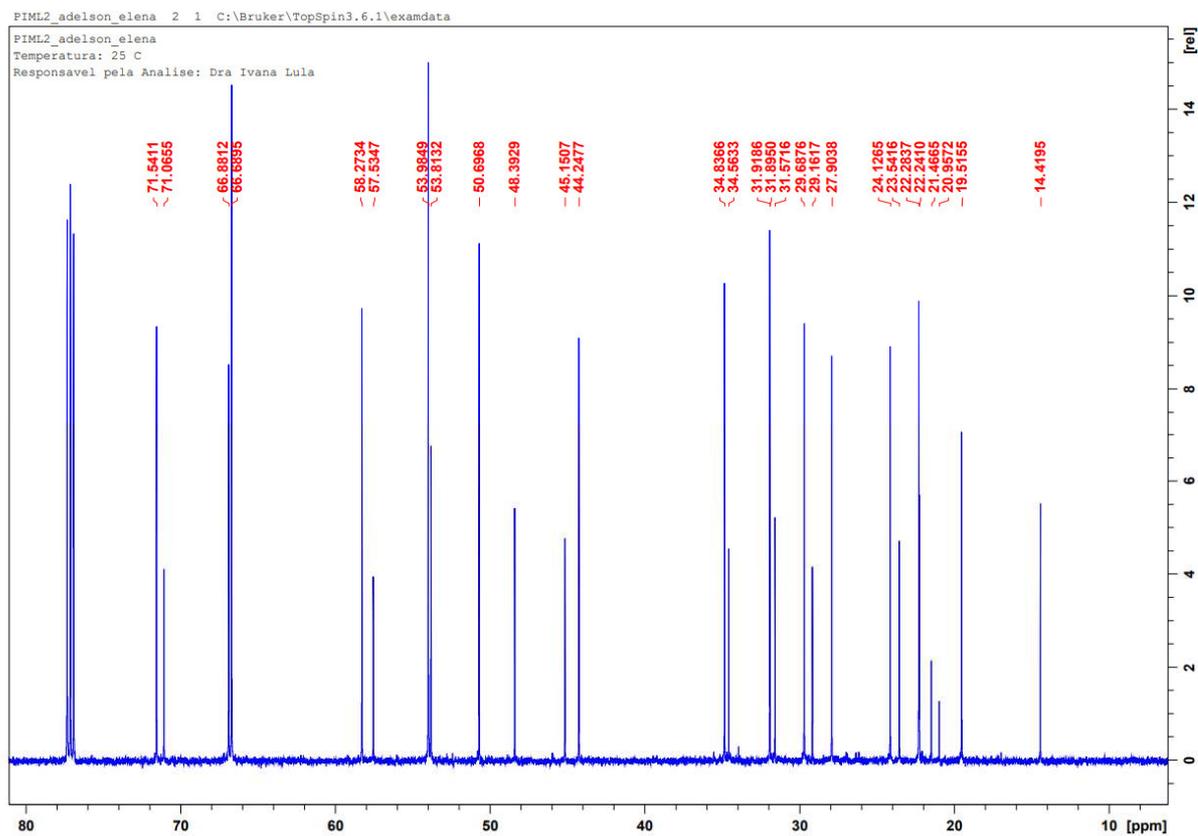


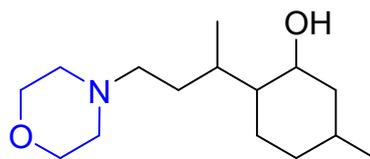
25

Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

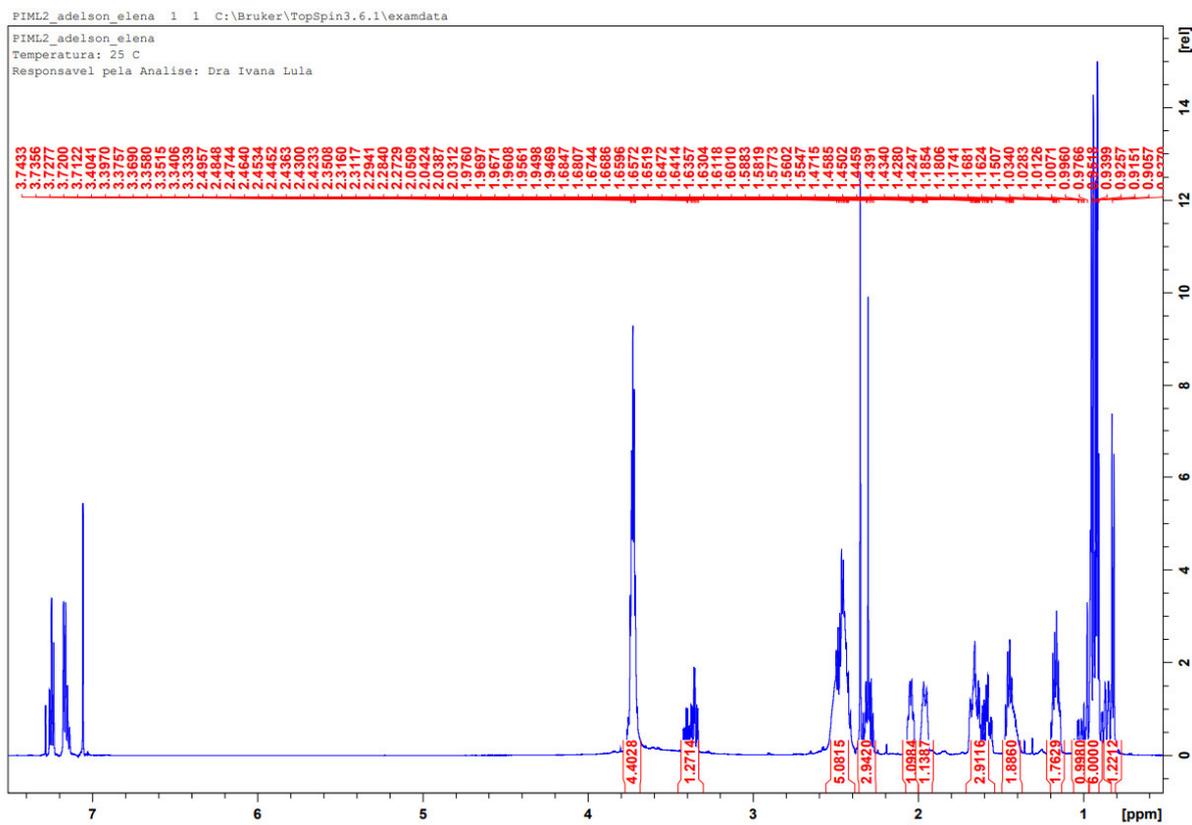


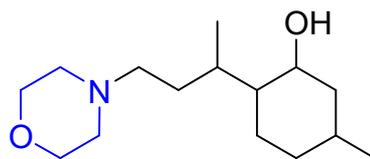
26

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

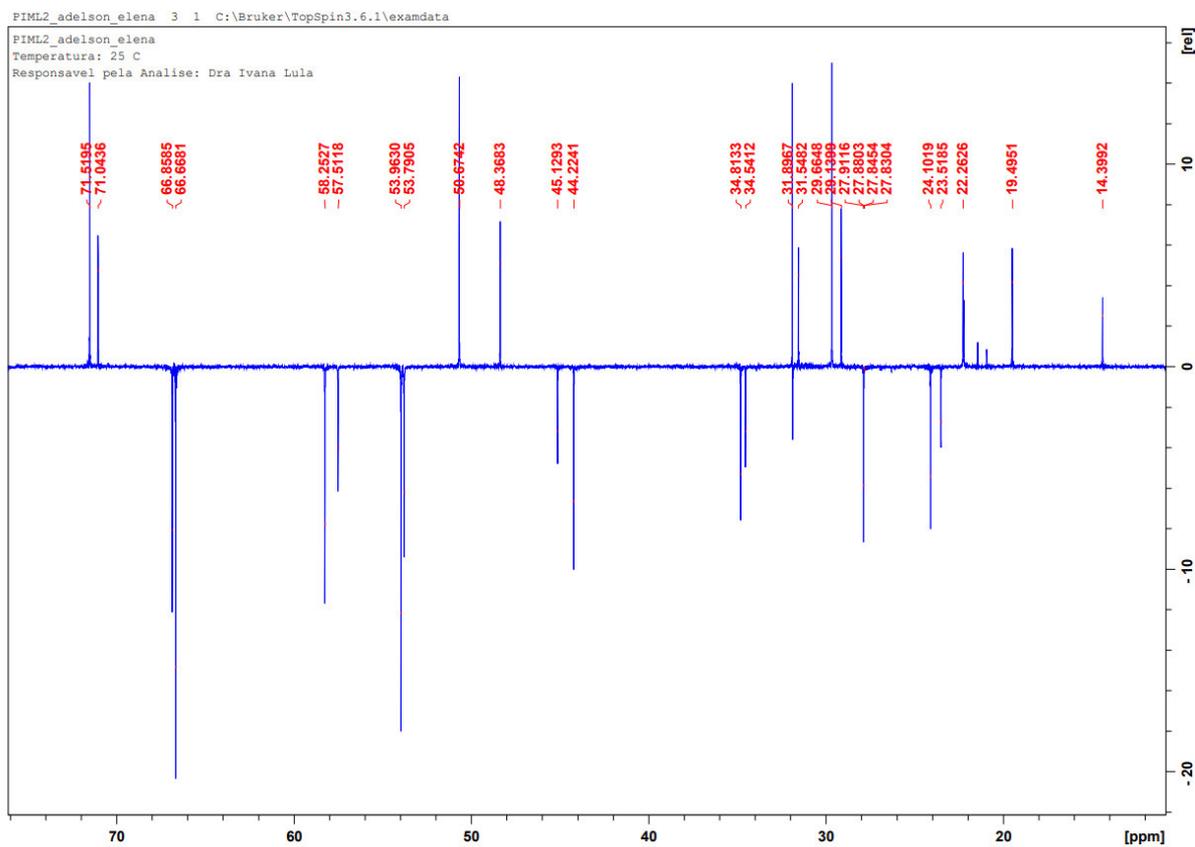


26

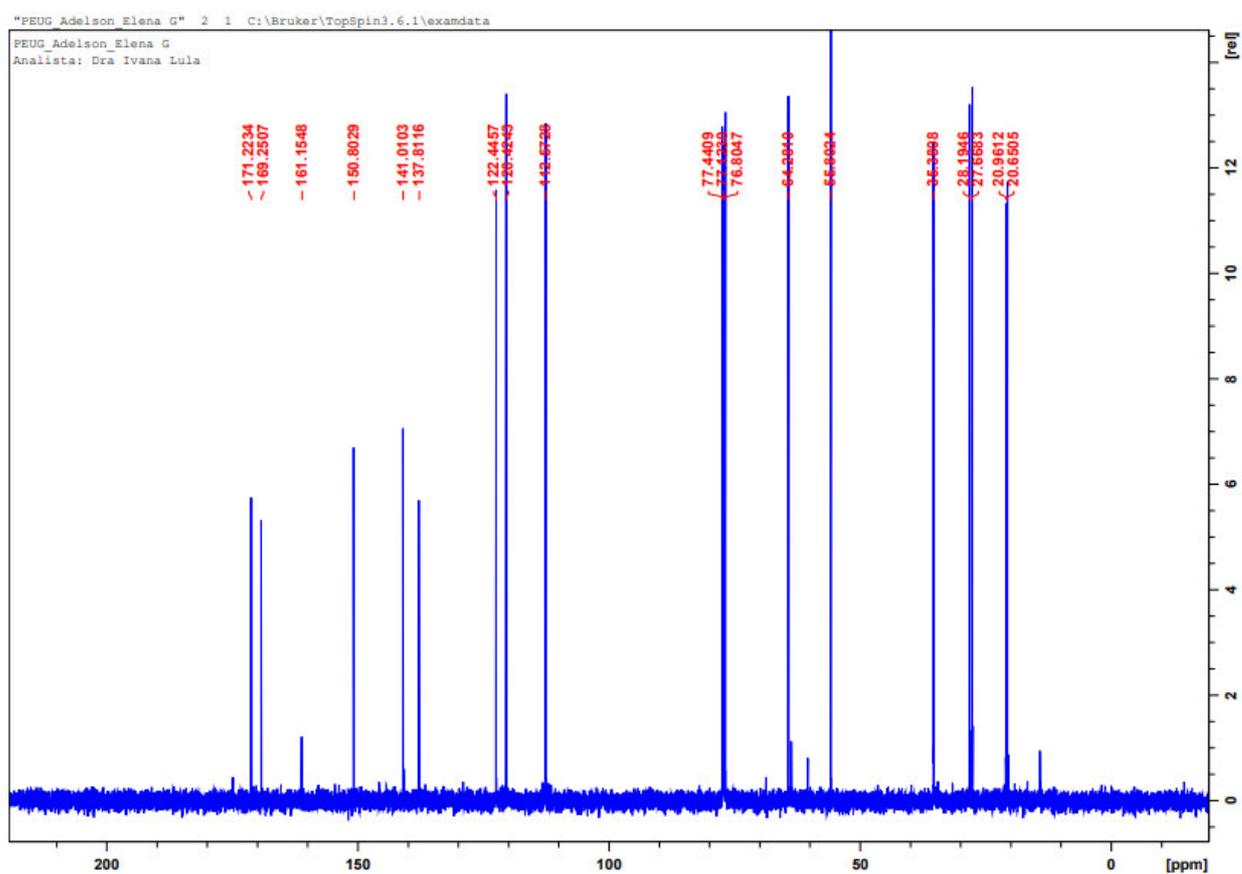
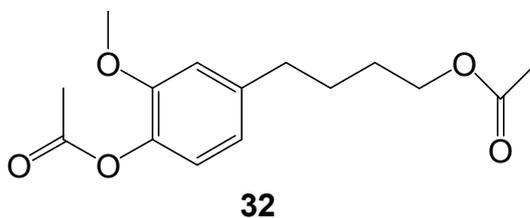
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).



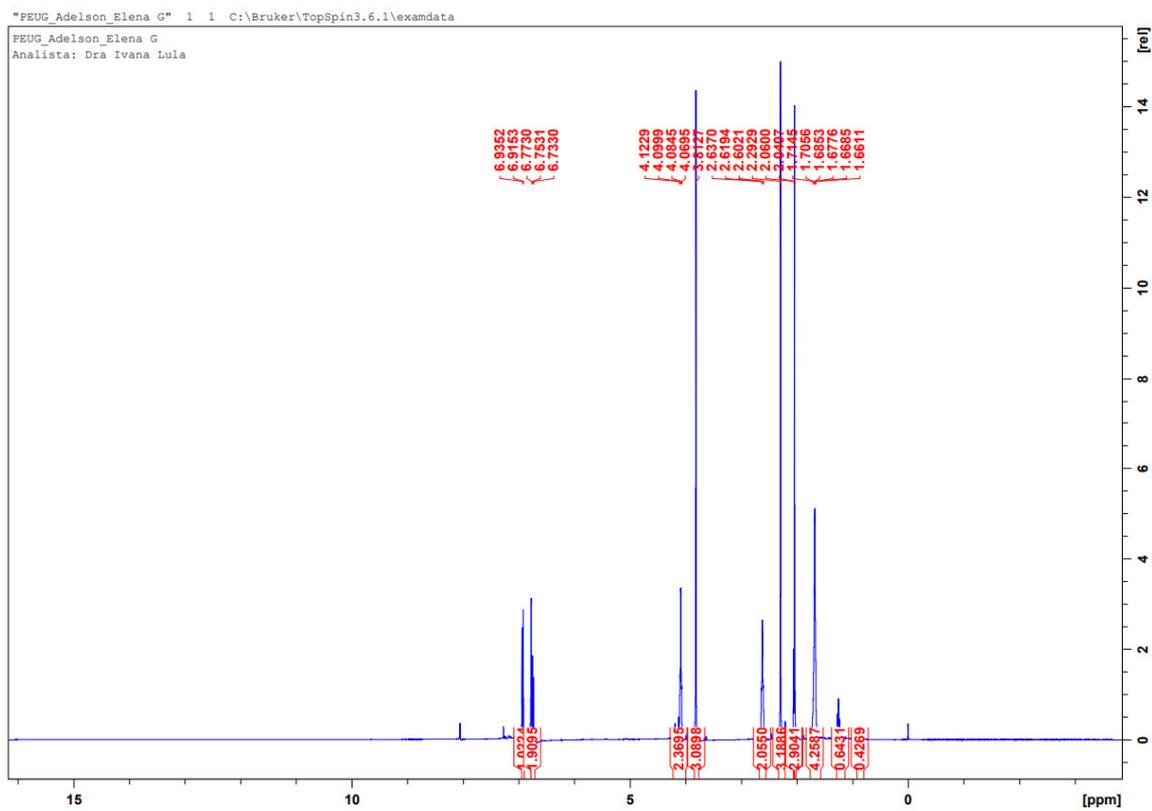
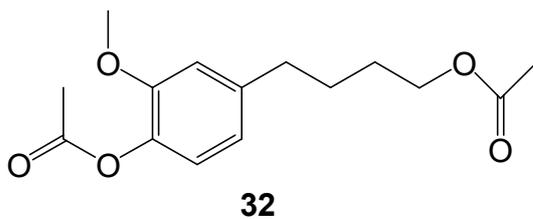
26

Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

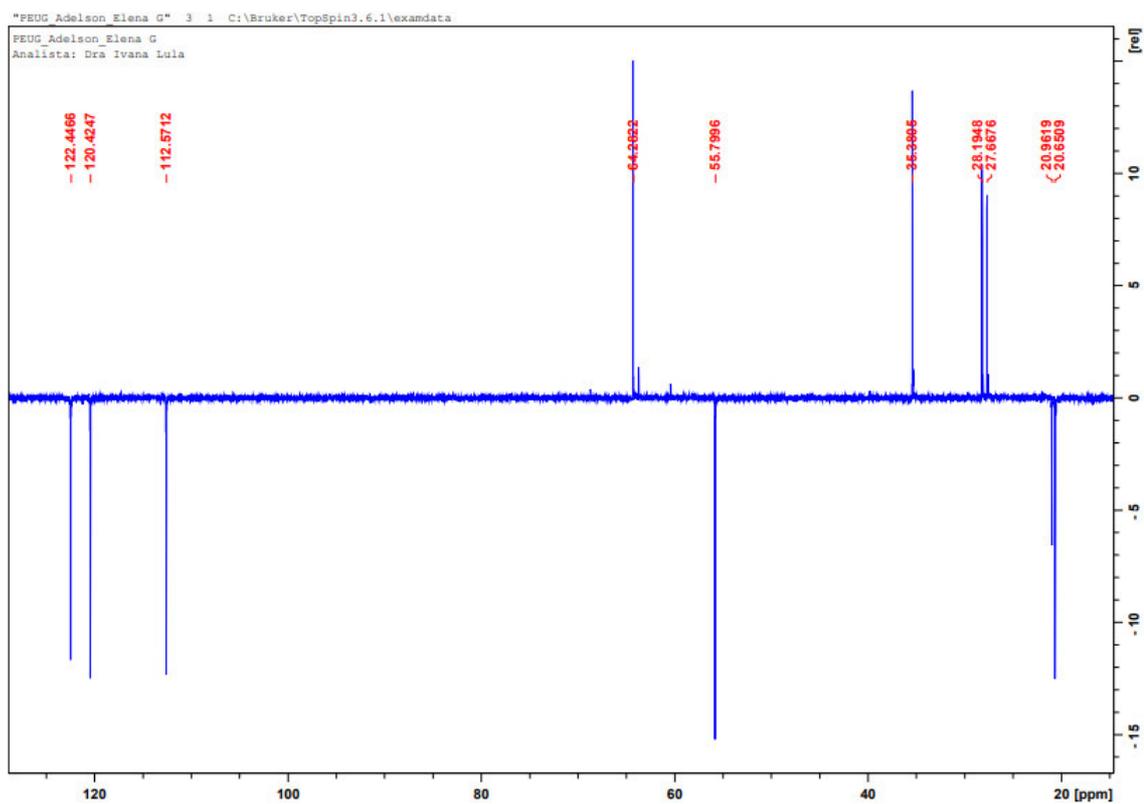
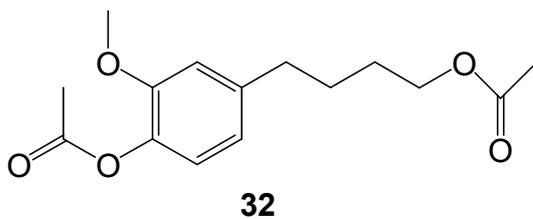
ESPECTROS DE RMN DE
HIDROFORMILAÇÃO/HIDROGENAÇÃO/ACETOXILAÇÃO



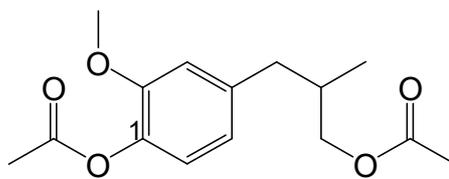
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).



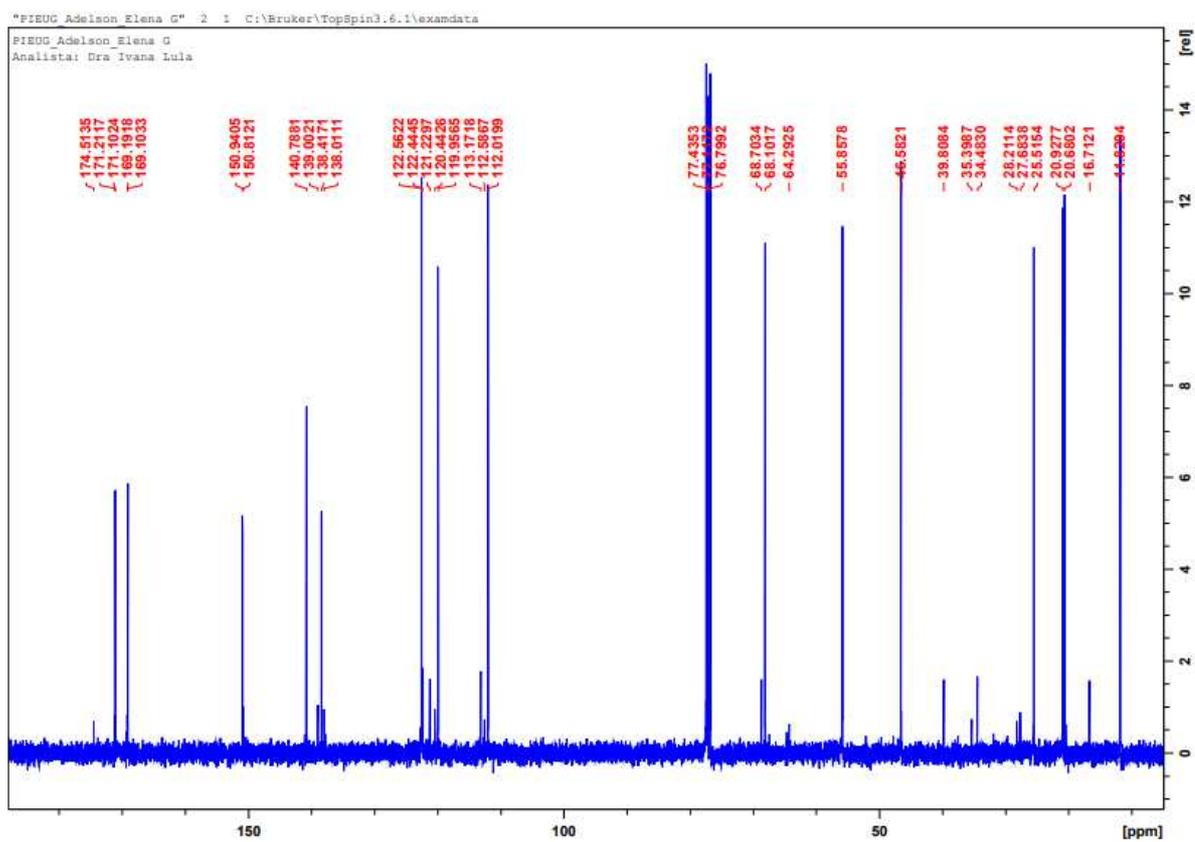
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

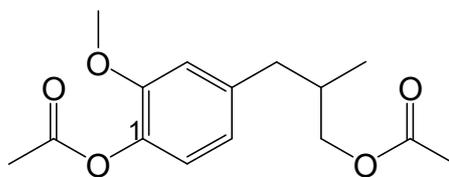


Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

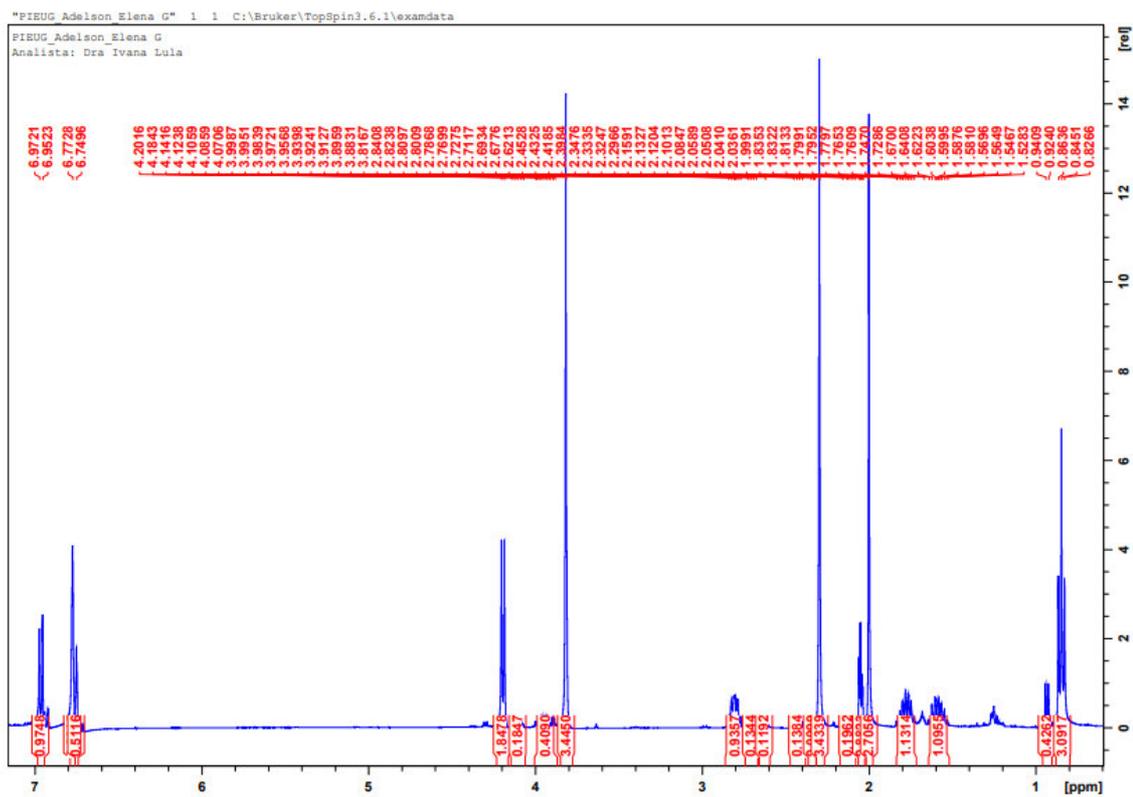


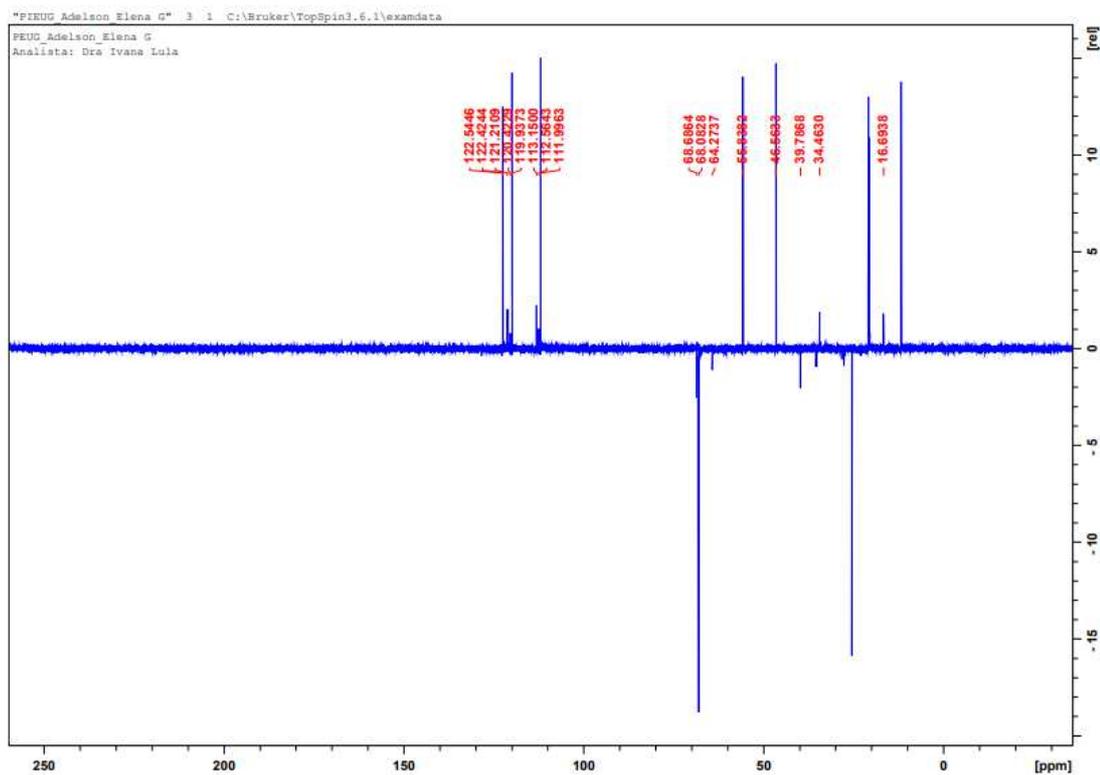
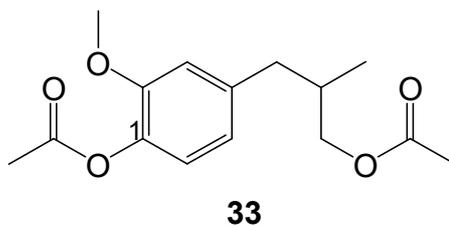
33

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

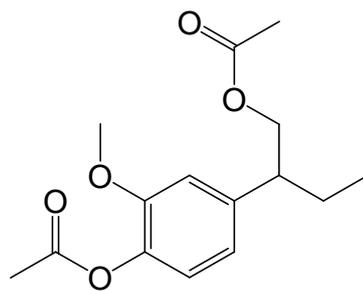


33

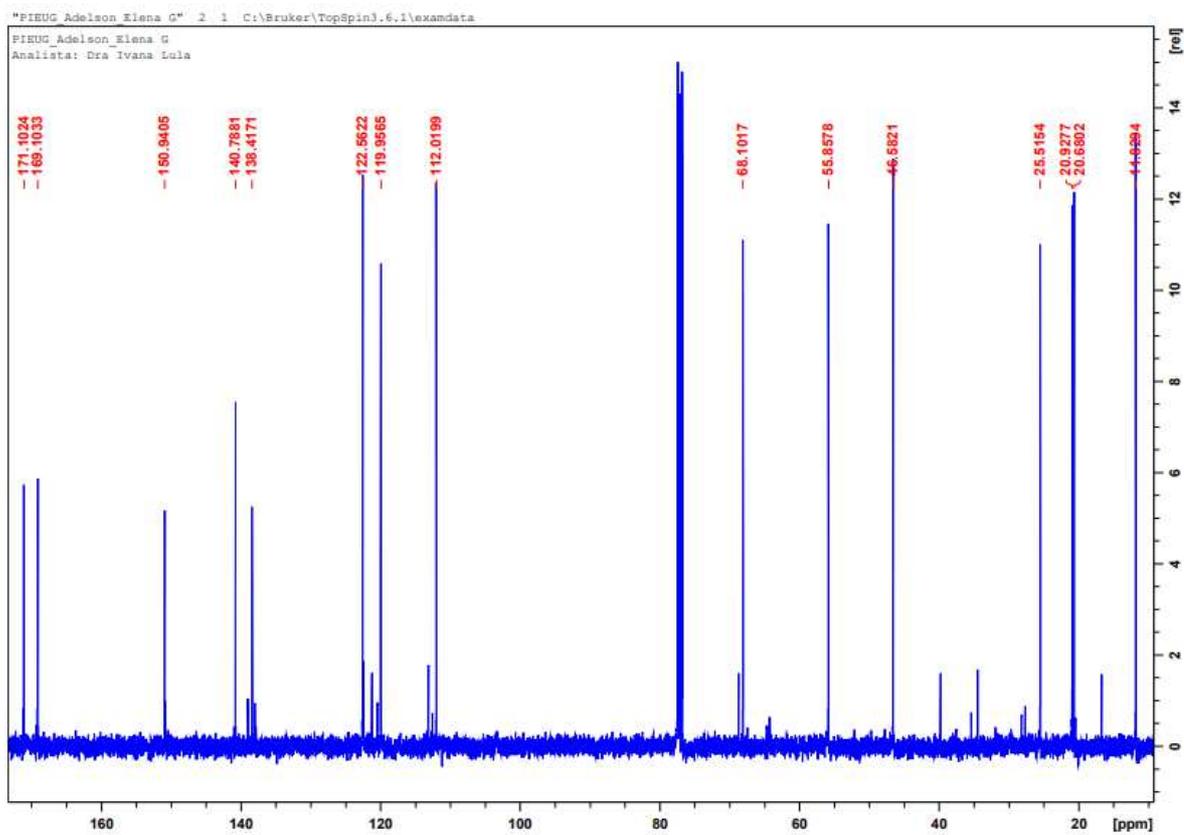
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

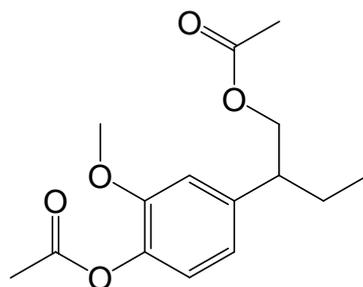


Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

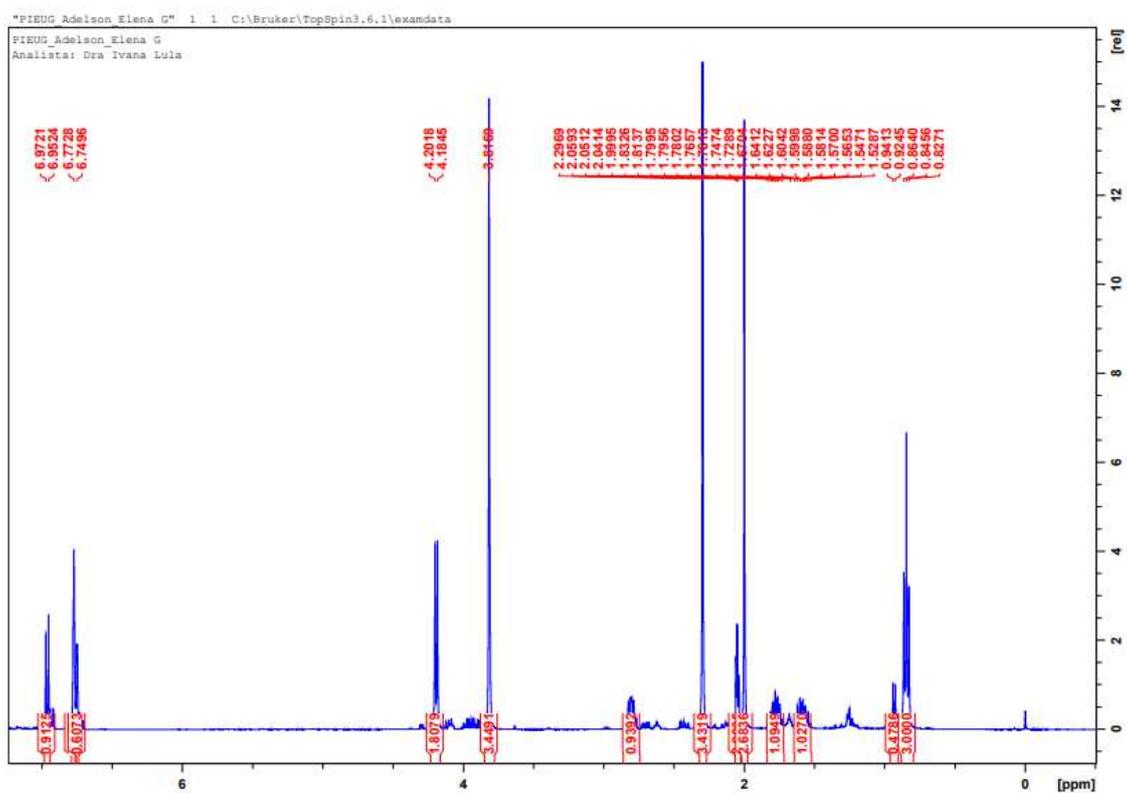


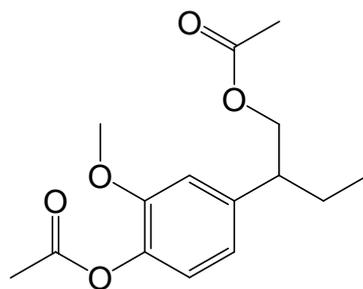
46

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

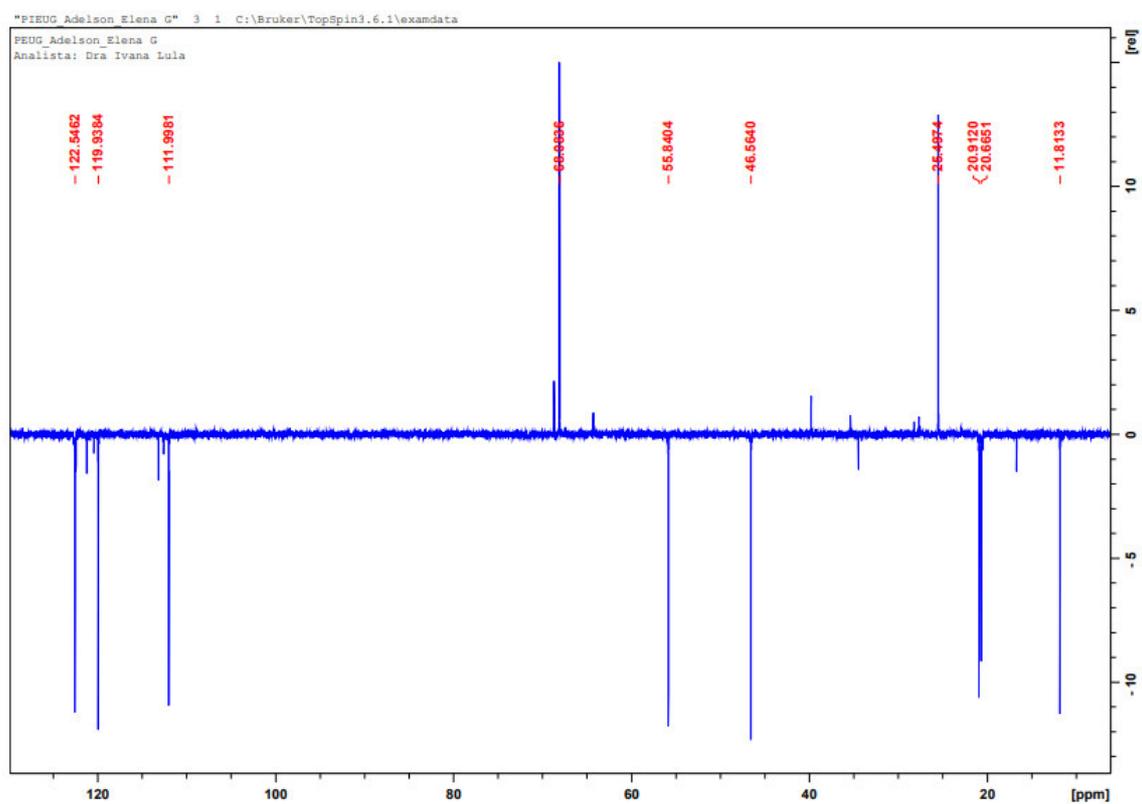


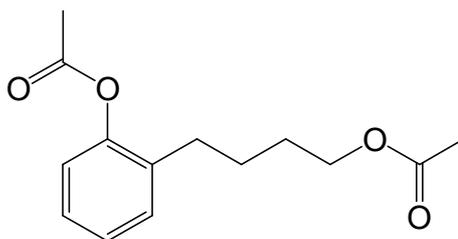
46

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

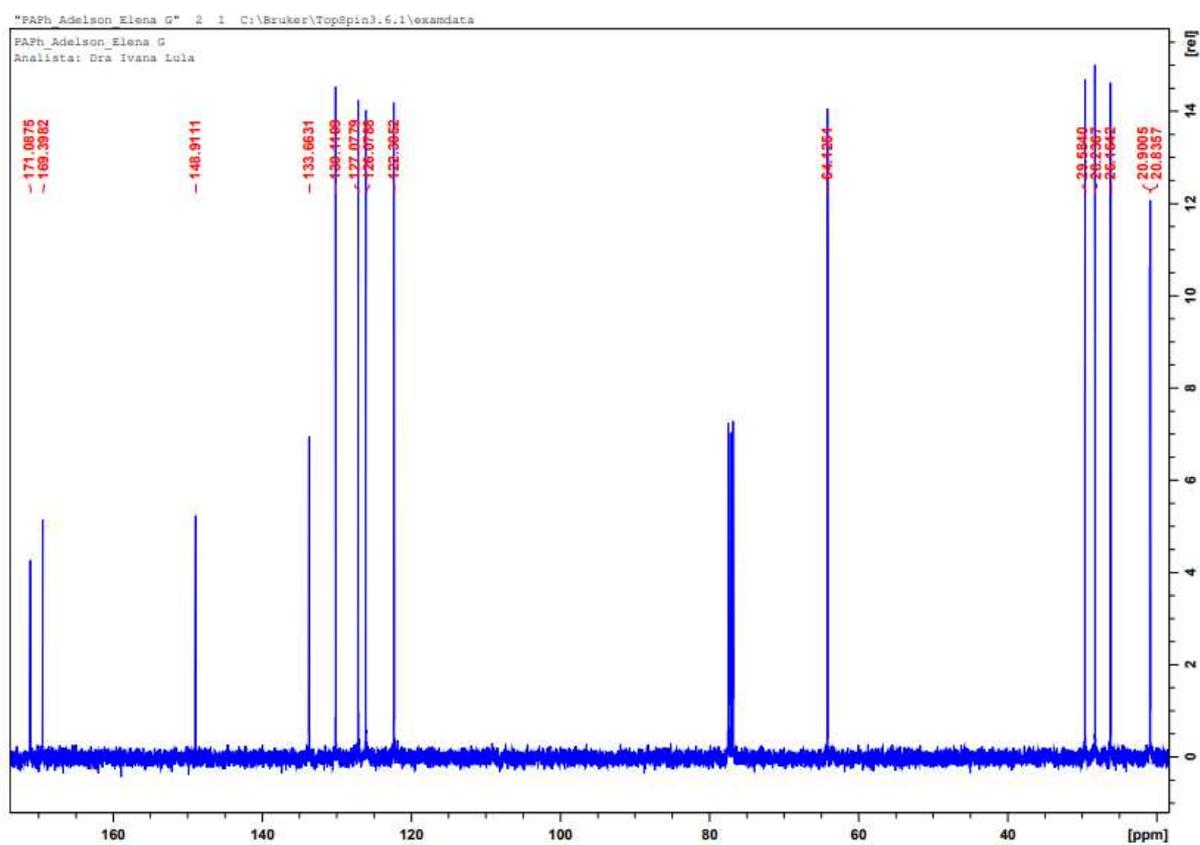


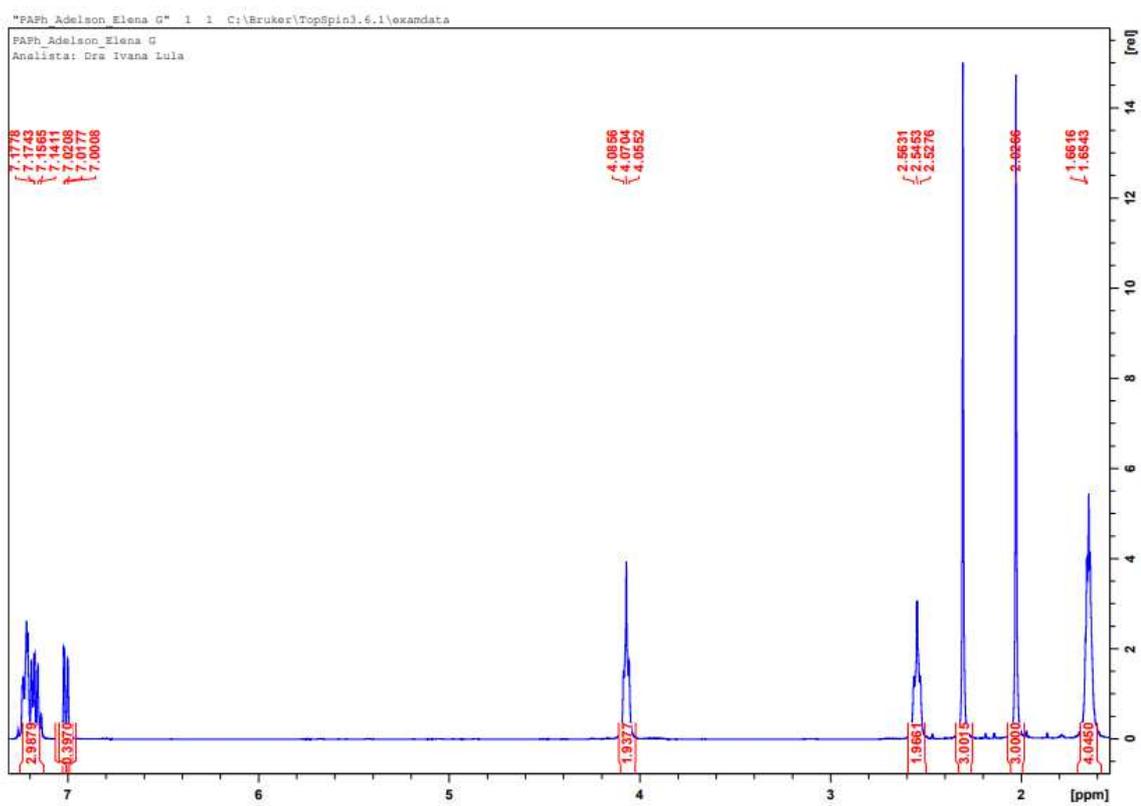
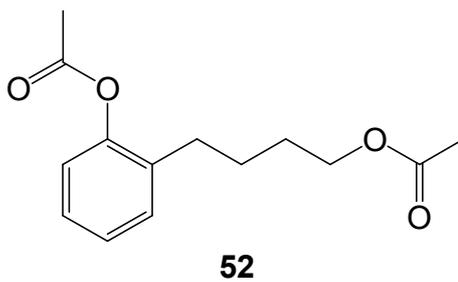
46

Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

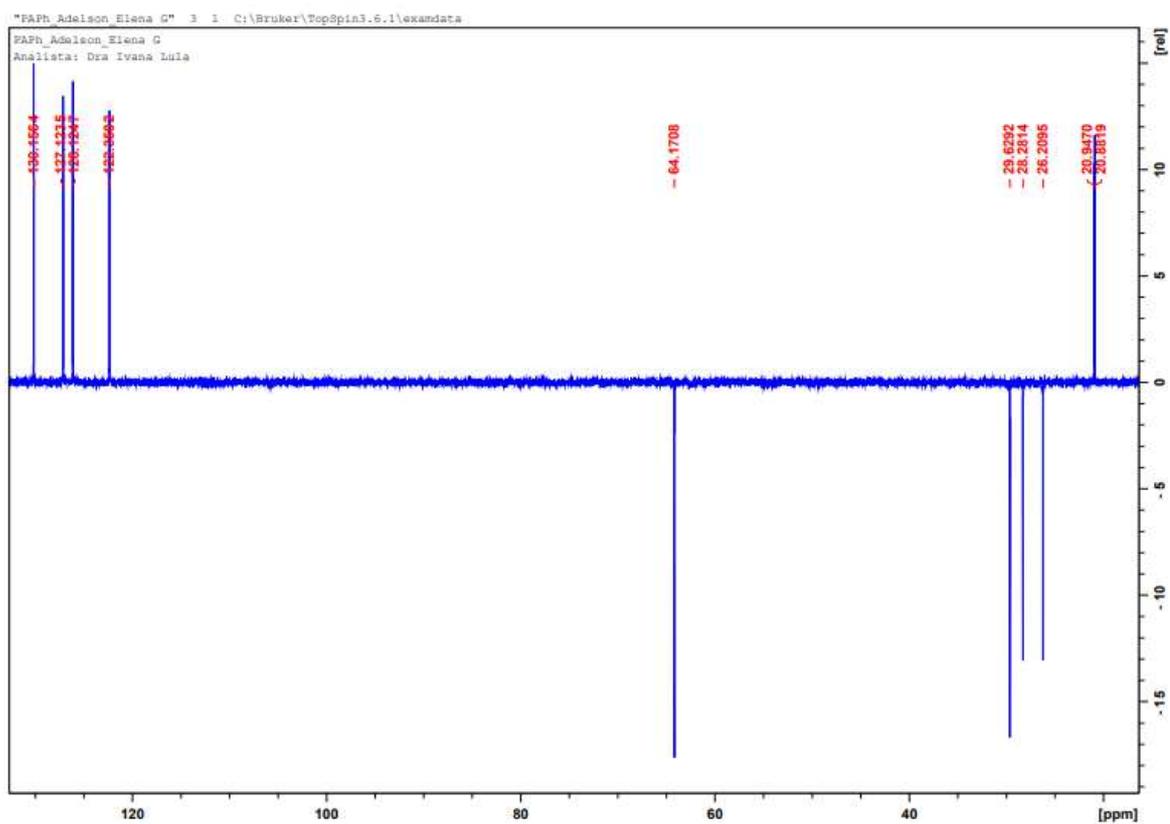
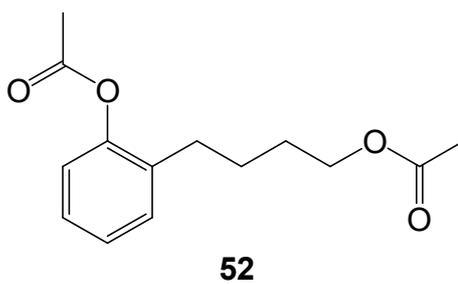


52

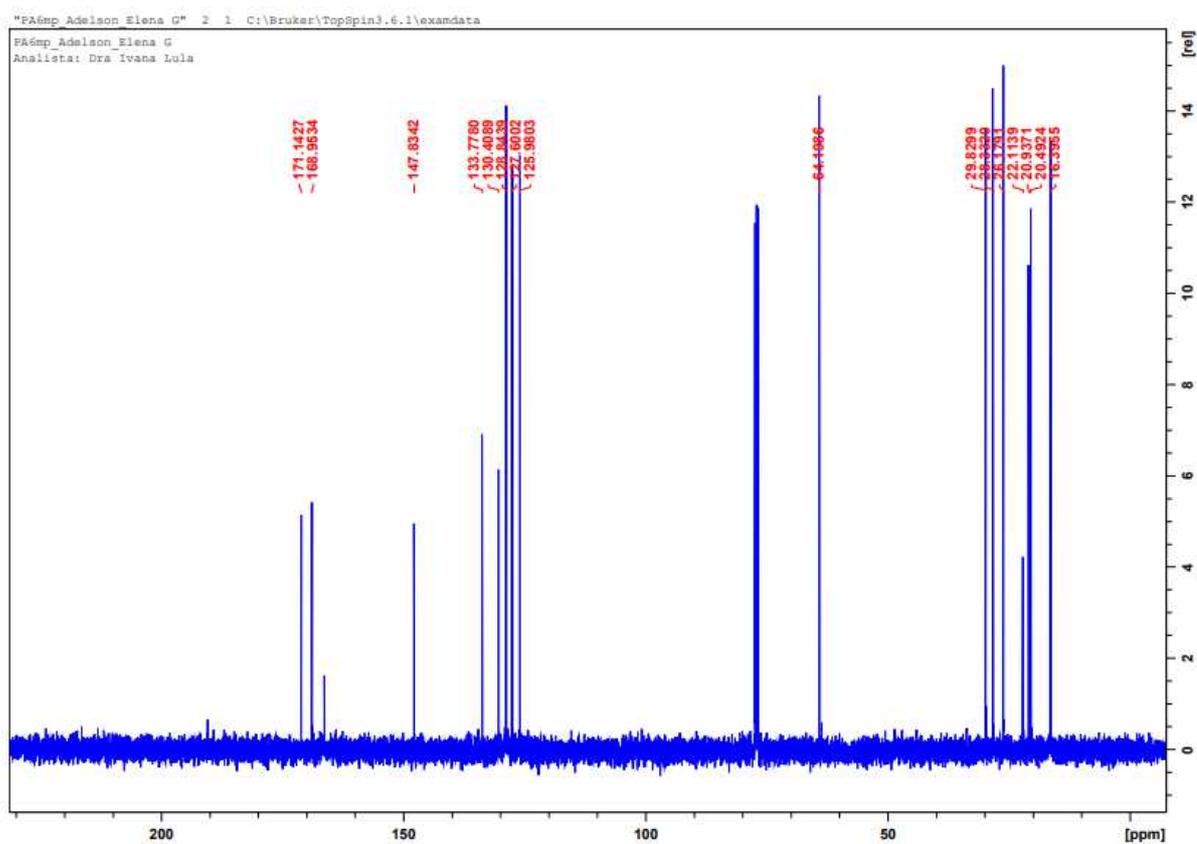
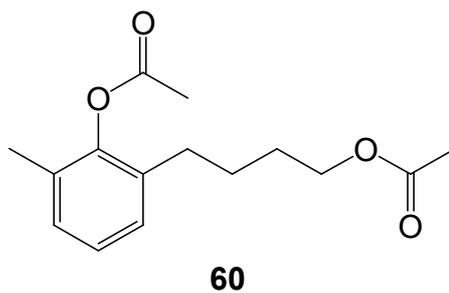
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).



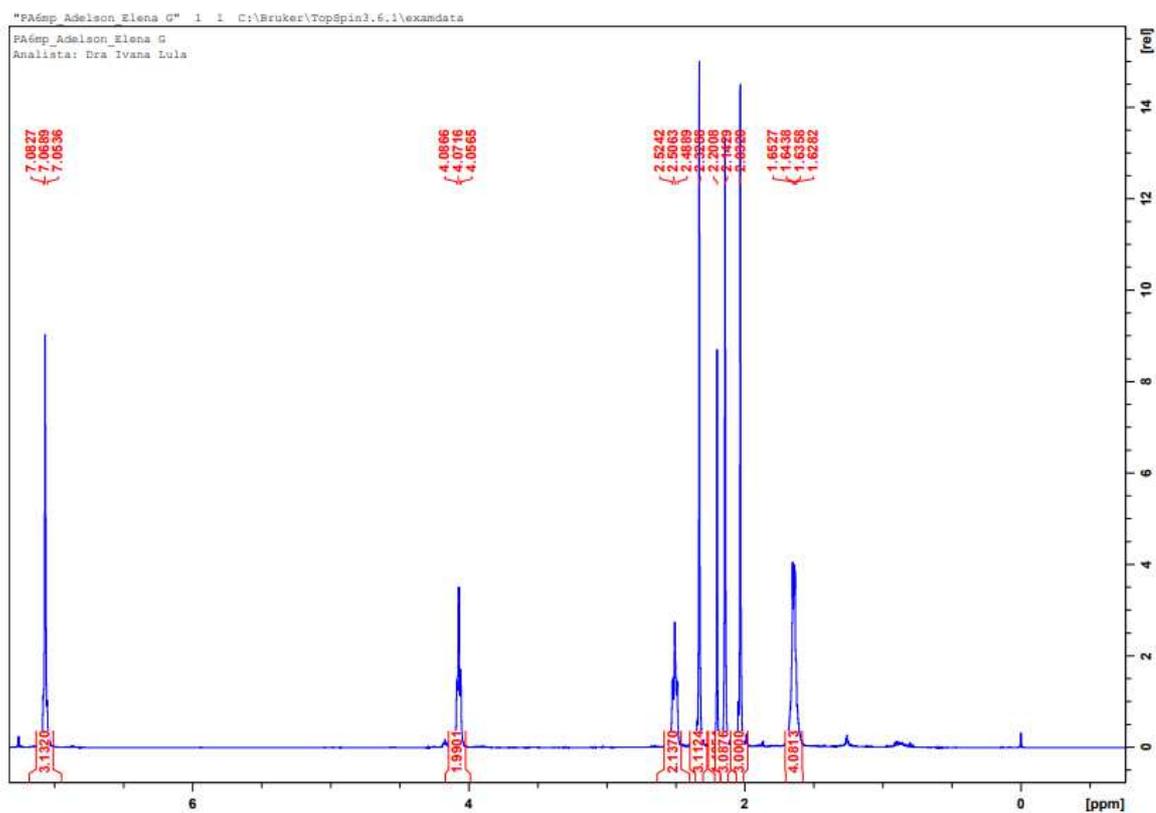
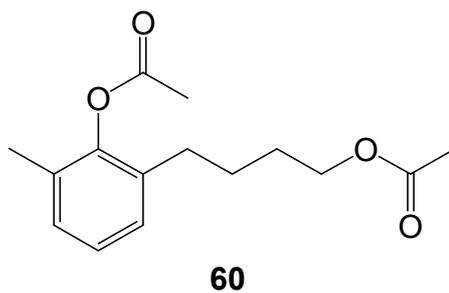
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).



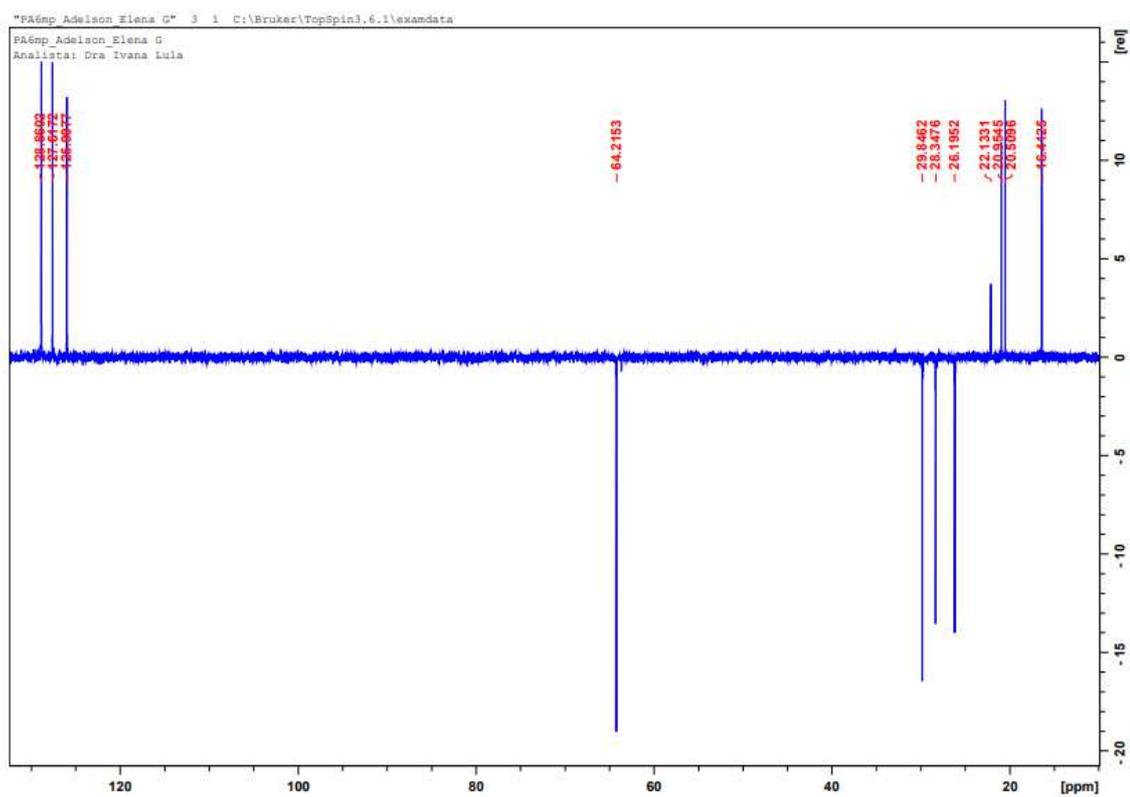
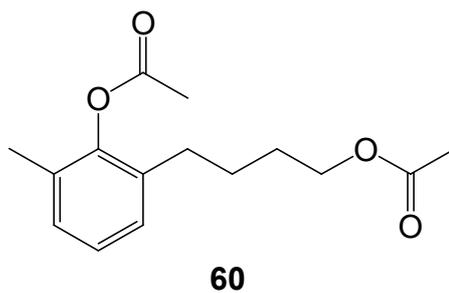
Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).



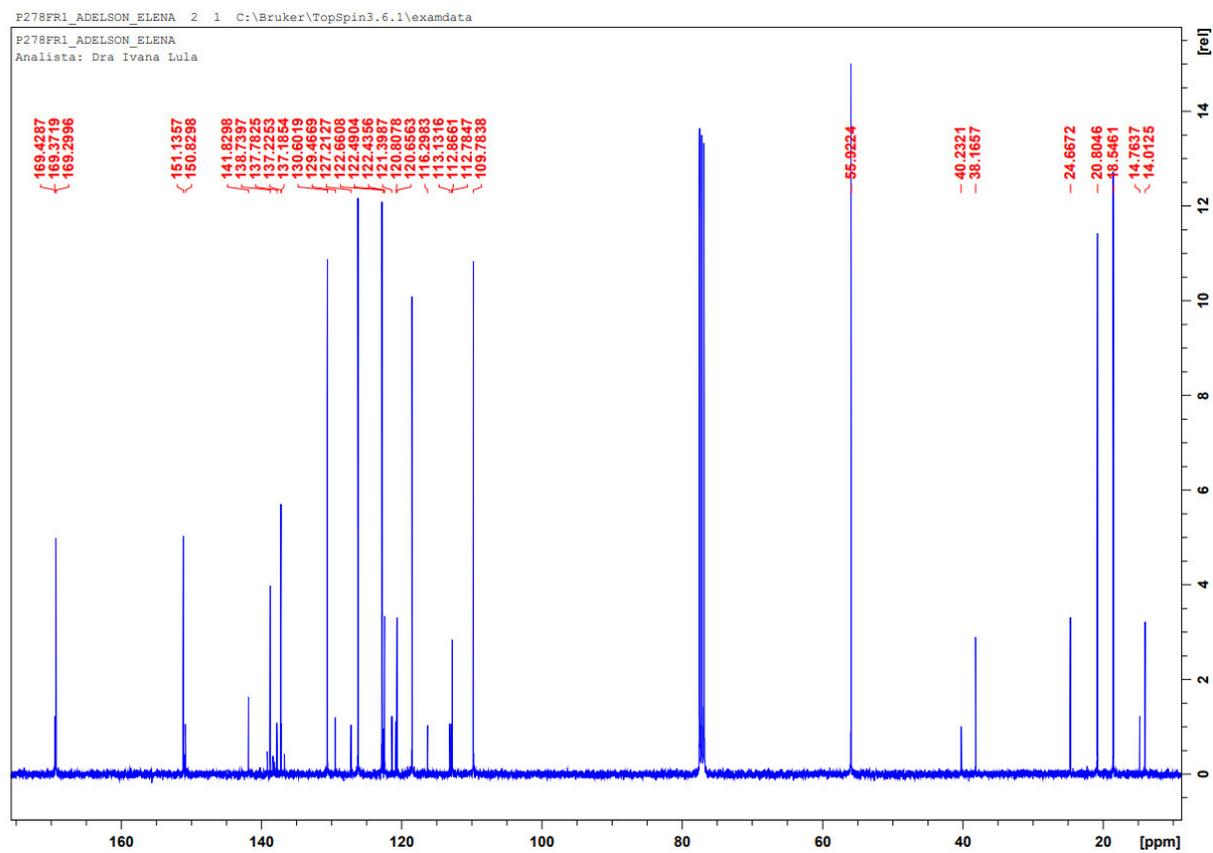
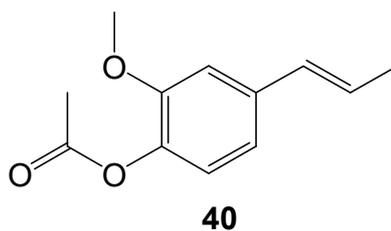
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).

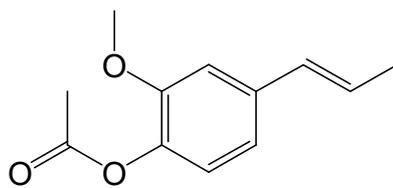


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).

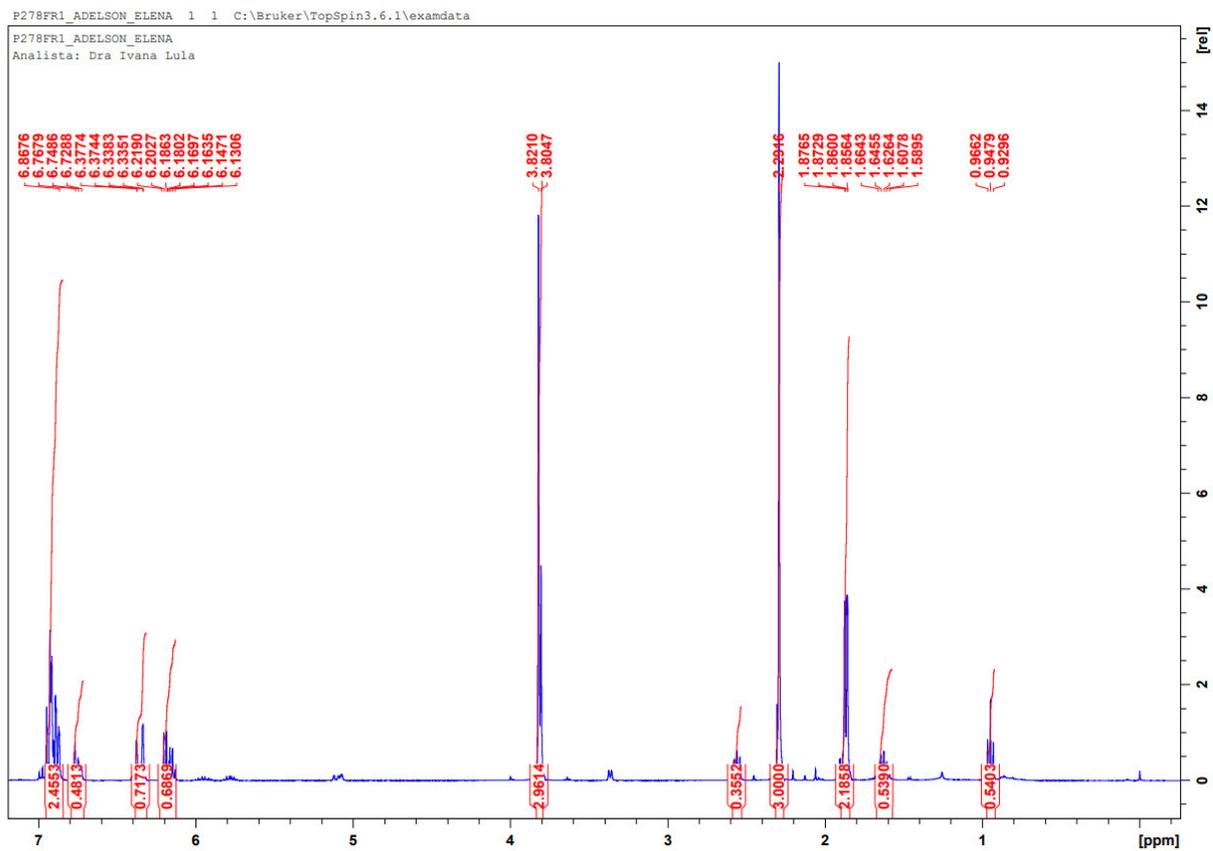


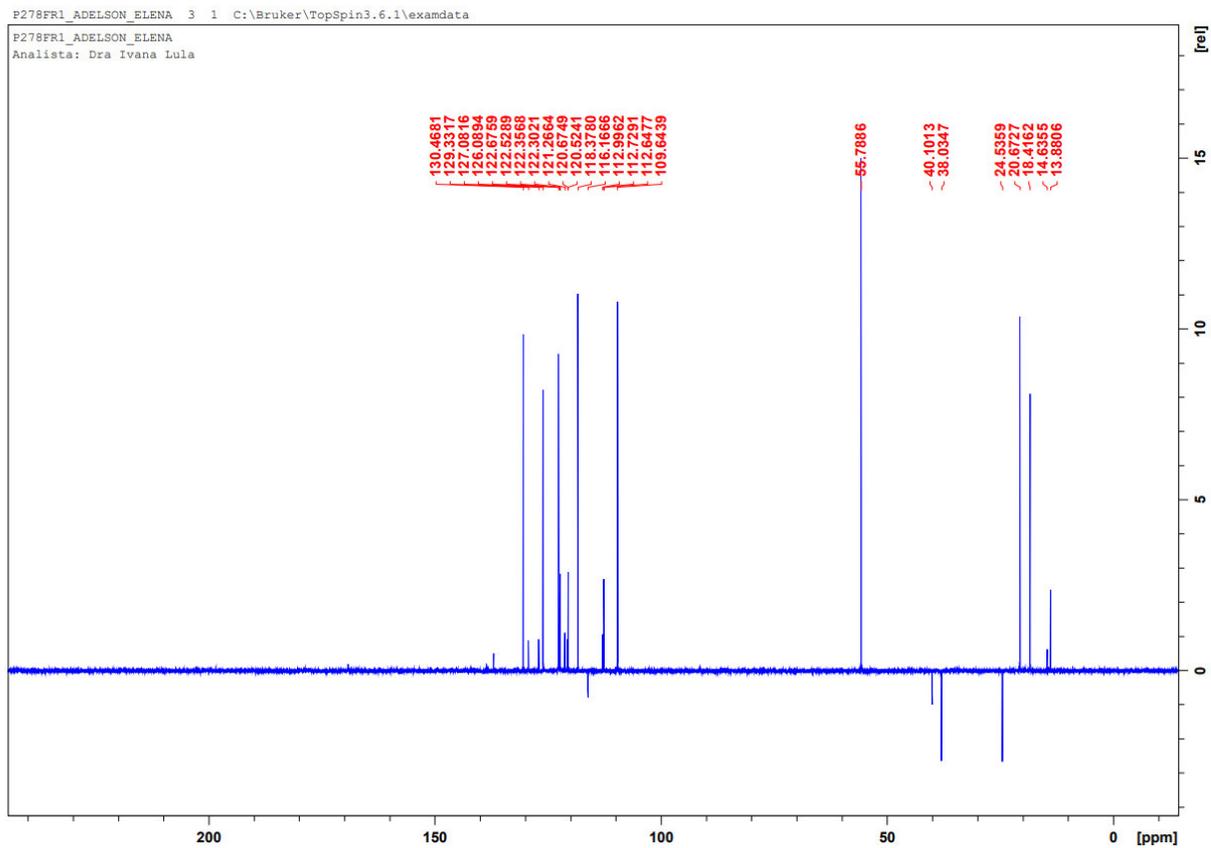
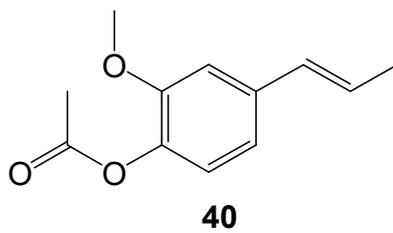
Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

ESPECTROS DE RMN DE PRODUTOS SECUNDÁRIOS, ORIGINADOS DA REAÇÃO DE ALDEÍDO COM AC₂OEspectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz).

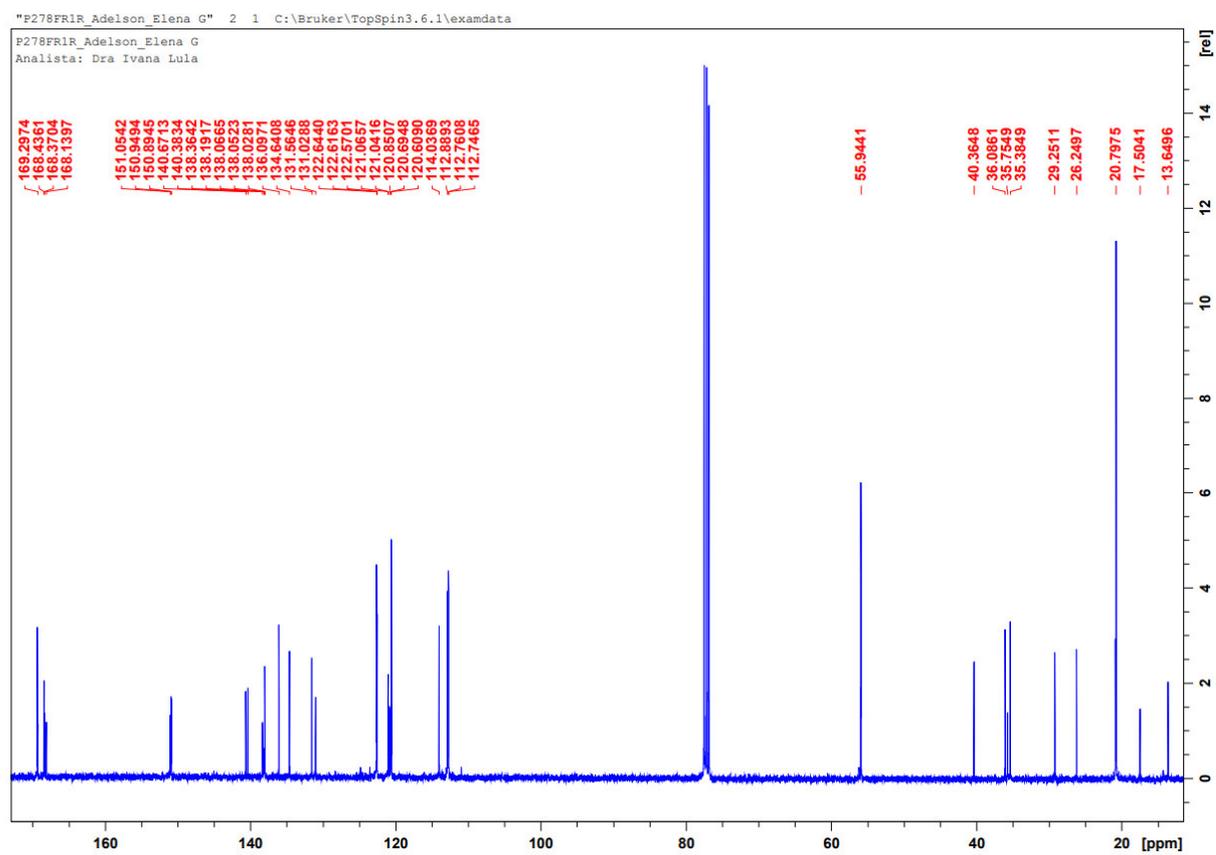
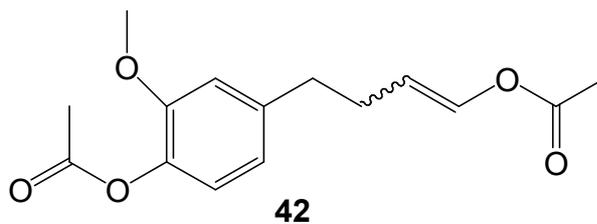


40

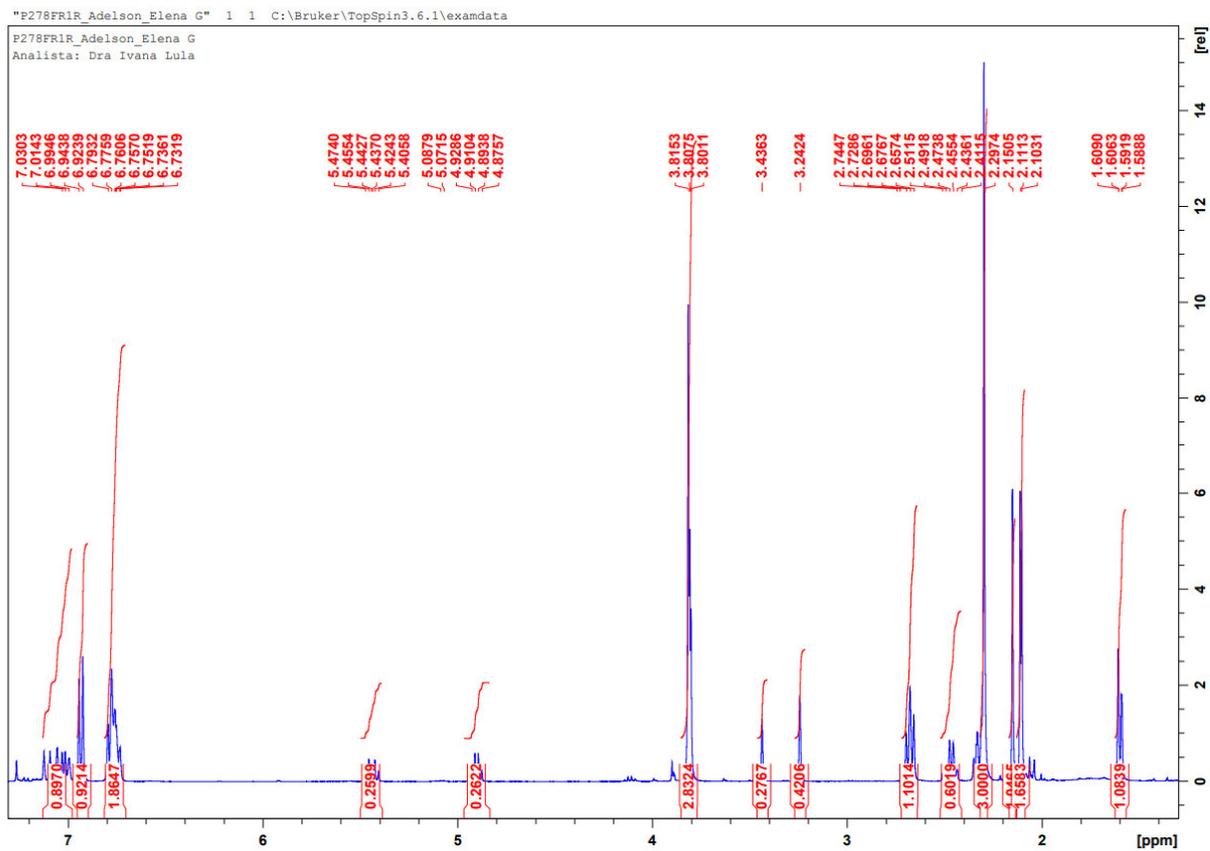
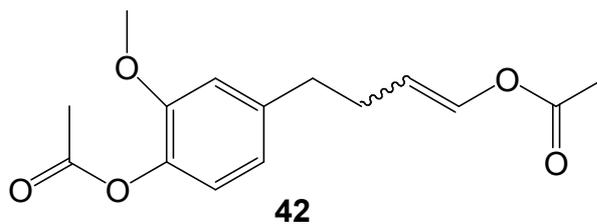
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).



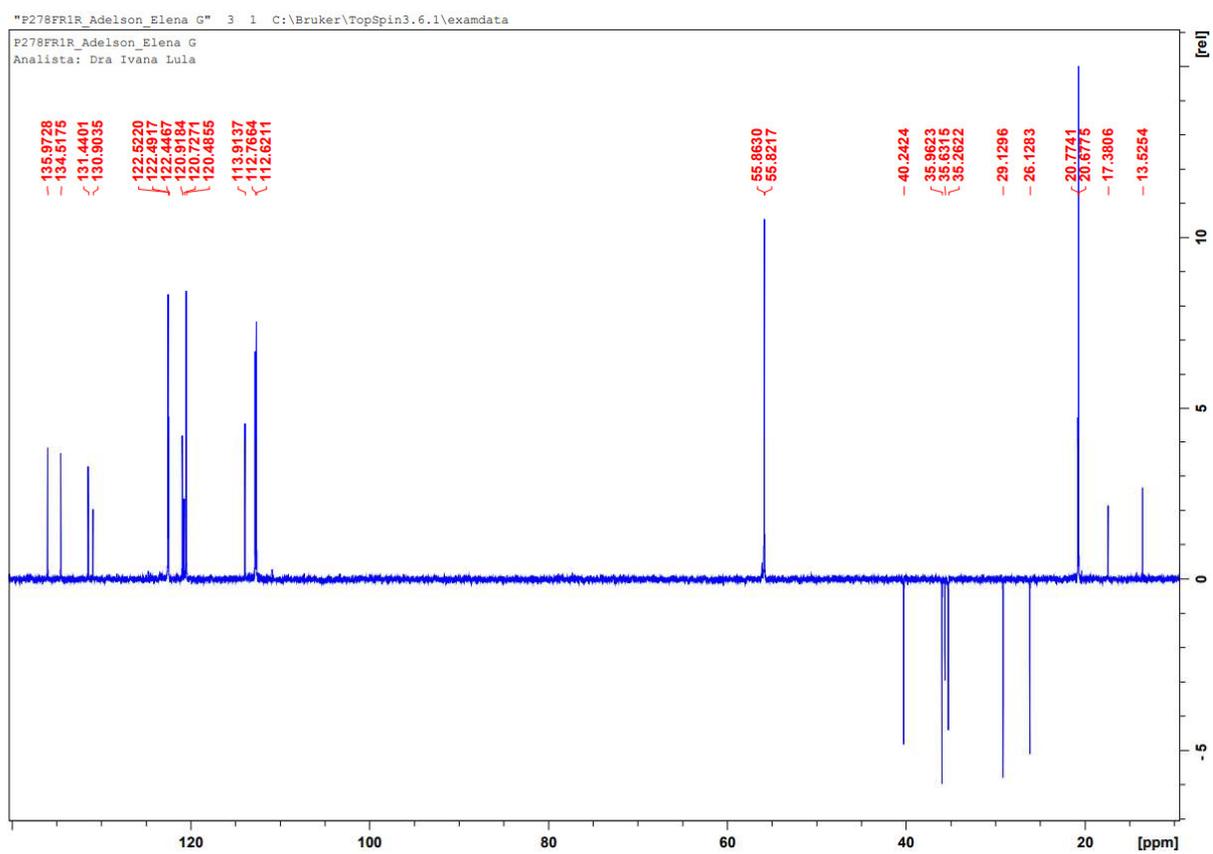
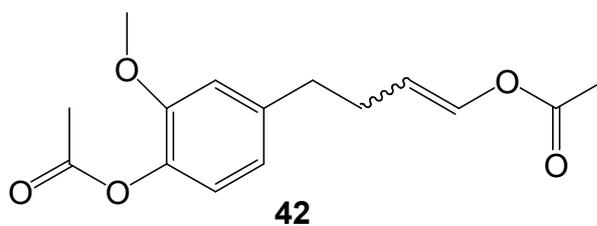
Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).



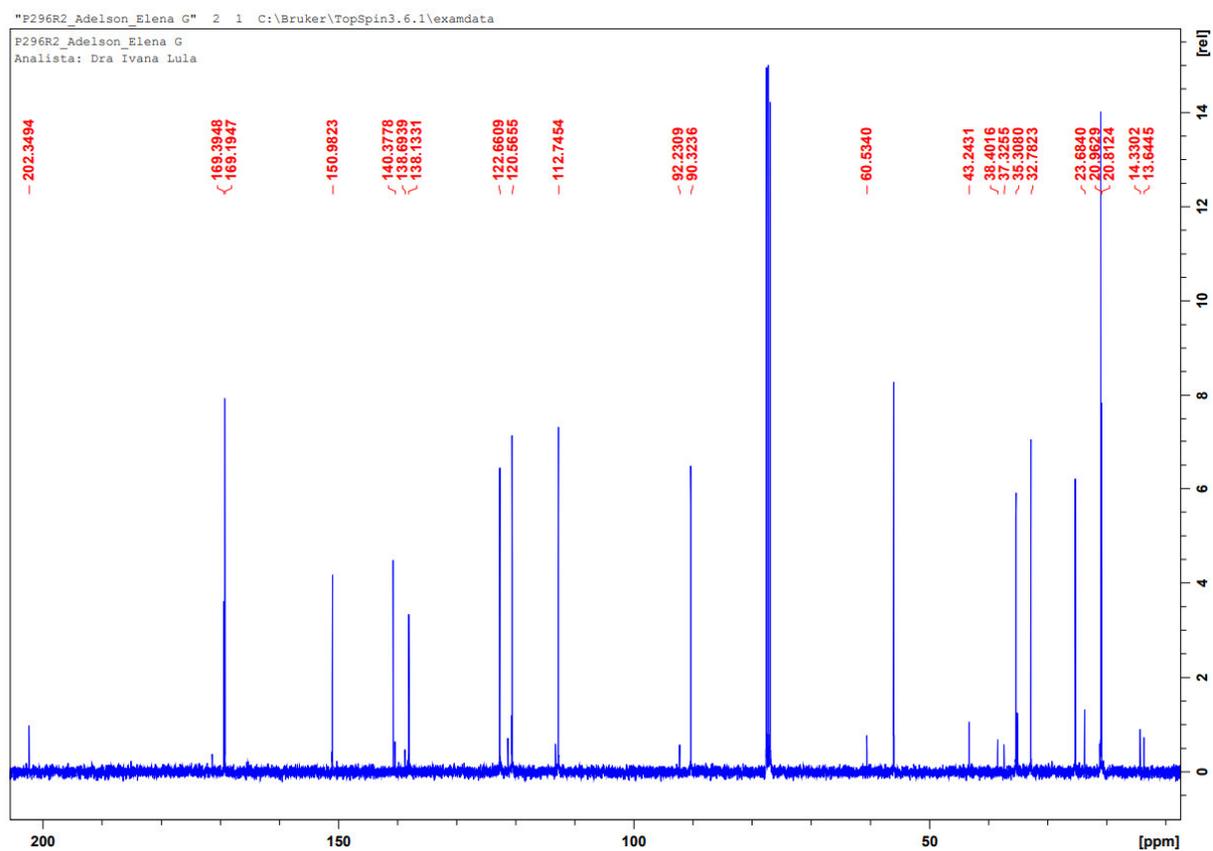
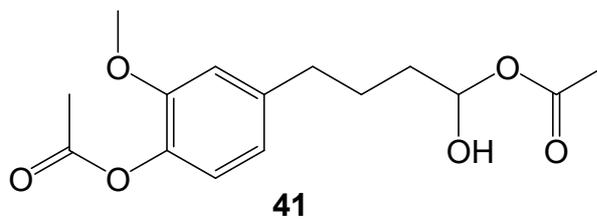
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz).



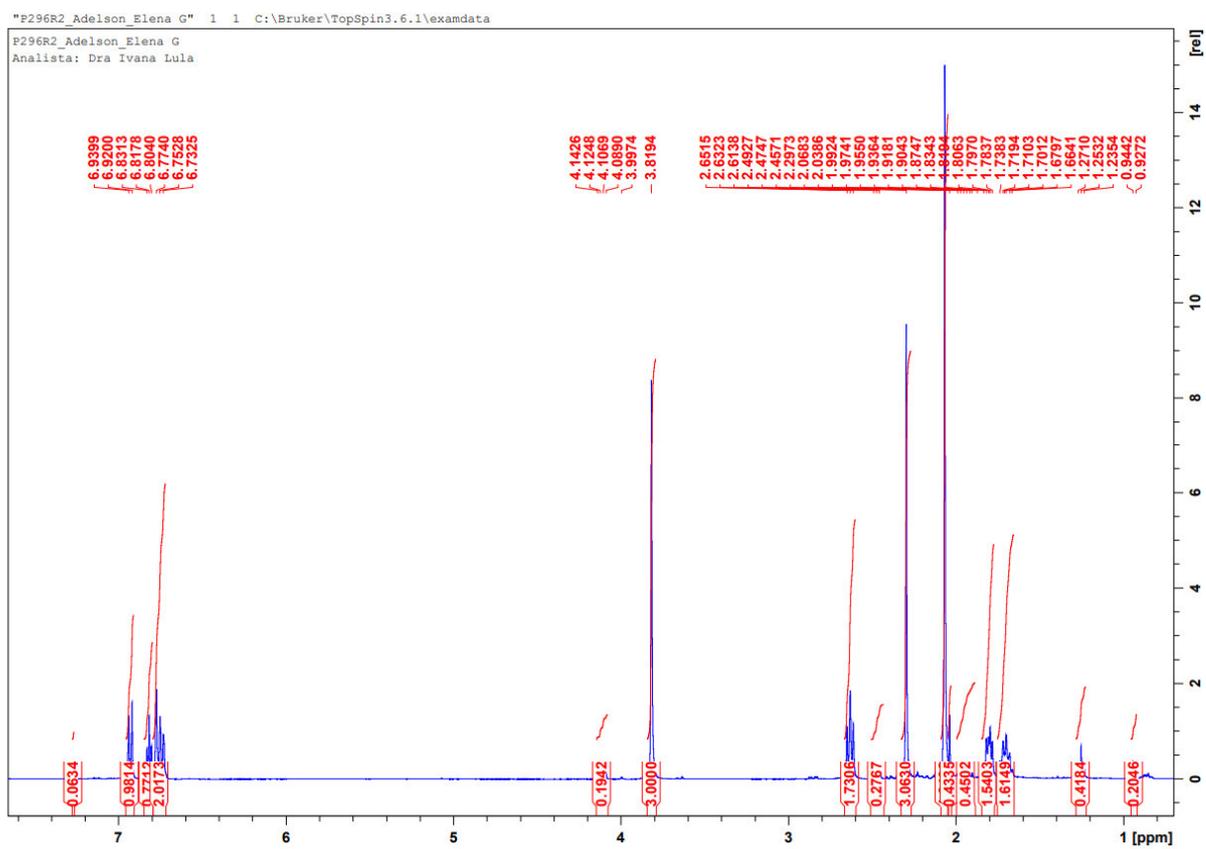
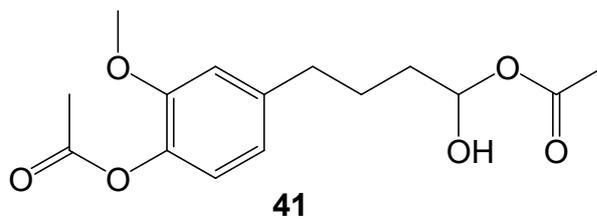
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).



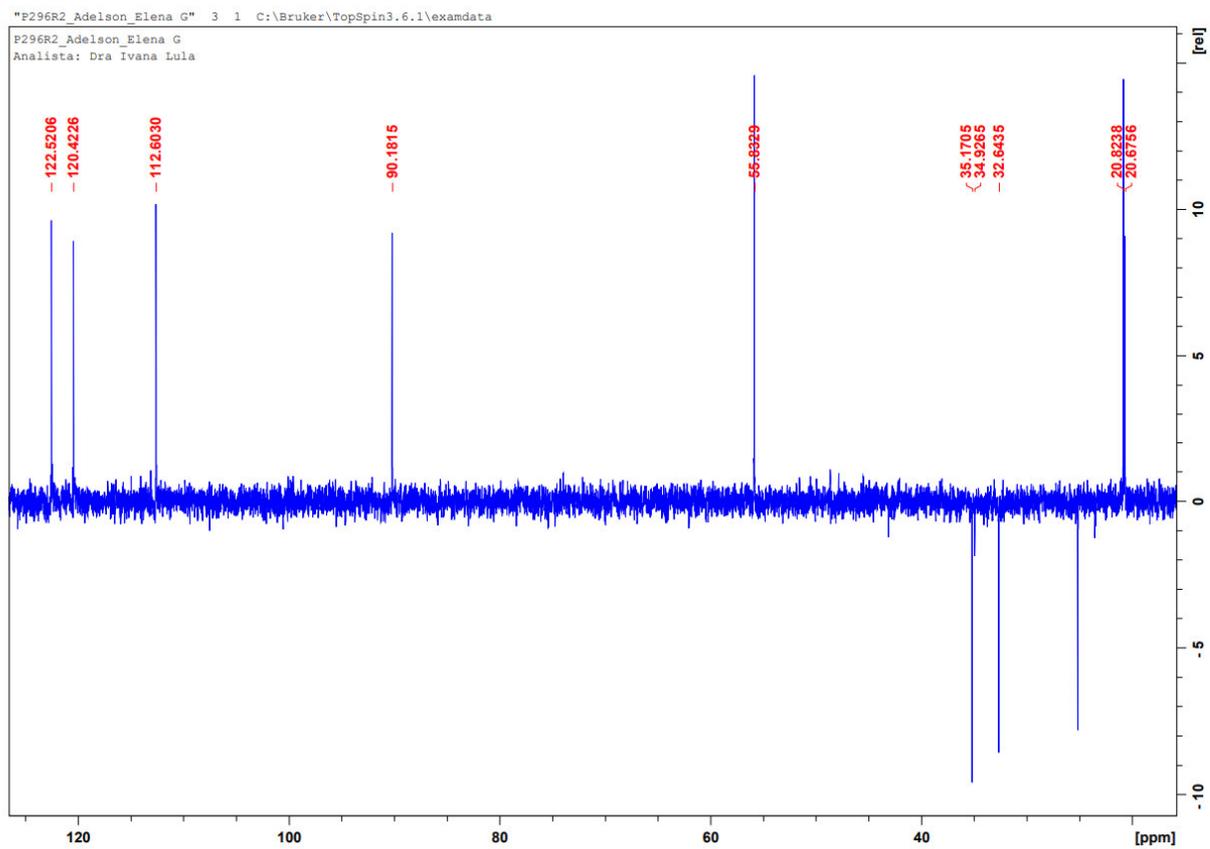
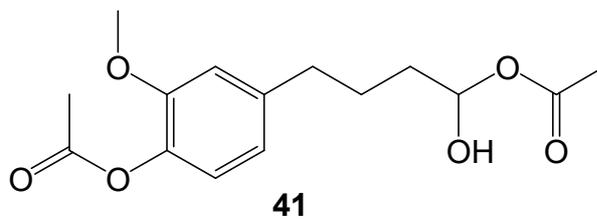
Subspectrum DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).



Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz).



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz).



Subespectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz).

APÊNDICE C – Publicações

ARTIGOS PUBLICADOS

DIAS, A. O.; SANTOS, A. G.; VILLARREAL, J. A. A.; DELOLO, F. G.; GUSEVSKAYA, E. V.; DOS SANTOS; E. N.; Hydroaminomethylation of natural allylic and homoallylic alcohols: a ligand-controlled route to new amines. *ChemcatChem*, 2023, 15, e202201113 (1-12). DOI: 10.1002/cctc.202201113

ARTIGOS PUBLICADOS EM PARCERIA E OU FORA DO ESCOPO DA TESE

DIAS, A. O.; GUTIÉRREZ, M. G. P.; VILLARREAL, J. A. A.; CARMO, R. L. L., OLIVEIRA; K. C. B., SANTOS, A. G., DOS SANTOS; E. N., GUSEVSKAYA, E. V.; Sustainable route to biomass-based amines: rhodium catalyzed hydroaminomethylation in green solvents. *Applied Catalysis a: General*, 2019, 574, 97-104. DOI: 10.1016/j.apcata.2019.02.003

DELOLO F. G., VIEIRA G. M., VILLARREAL J. A. A, DIAS A. O., DOS SANTOS E. N., GUSEVSKAYA E. V.; Working Together to Avoid Unwanted Reactions: Hydroformylation/O-acylation of Terpene-Based Hydroxyolefin. *Journal of Catalysis*; 2023, 1-29, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2023.03.003>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2023.03.003>