



Universidade Federal de Minas Gerais
Departamento de Química – ICEx

Tese de Doutorado

**HIDROFORMILAÇÃO DE SUBSTRATOS
MONOTERPÊNICOS CATALISADA POR
COMPLEXOS DE RÓDIO: SÍNTESE DE PRODUTOS DE
INTERESSE COMERCIAL E INTERMEDIÁRIOS PARA
INDÚSTRIA DE QUÍMICA FINA**

José Gilberto da Silva
2008

**Hidroformilação de substratos monoterpênicos catalisada por
Complexos de ródio: síntese de produtos de interesse comercial e
intermediários para indústria de química fina**

José Gilberto da Silva
2008

UFMG–ICE_x / DQ.00685^a
T. 284^a

JOSÉ GILBERTO DA SILVA

**HIDROFORMILAÇÃO DE SUBSTRATOS
MONOTERPÊNICOS CATALISADA POR
COMPLEXOS DE RÓDIO: SINTESE DE PRODUTOS DE
INTERESSE COMERCIAL E INTERMEDIÁRIOS PARA
INDUSTRIA DE QUÍMICA FINA**

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

**Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte – 2008**

Esta tese de doutorado foi
realizada sob a orientação da professora
Dra. Elena Vitalievna Goussevskaia
e co-orientado pelo professor
Dr. Eduardo Nicolau dos Santos.

À minha esposa, MARA,
pela paciência, apoio, compreensão,
ajuda, carinho e dedicação e ao meu filho Bruno,

DEDICO.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG através do Departamento de Química (DQ), pela oportunidade de realização do curso e pela infraestrutura disponibilizada.

À profa. Elena, pela dedicação, sugestões, empenho e orientação.

Ao prof. Eduardo, pela valiosa ajuda e disposição em orientar, sugerir e ensinar.

Ao CNPq, pela concessão de bolsa de estudo.

À secretária Paulete, Kátia e Lilian do curso de Pós-graduação em Química, pela amizade e dedicação e aos demais servidores técnico-administrativos do DQ-UFMG.

Ao amigo Humberto James, pela colaboração aos trabalhos de hidroformilação

Aos amigos do Laboratório de Catálise da UFMG: Patrícia, Kelly, Marcelo, Luciano, Aline, Cristiane, Daniela, Renata, Glenda, Miguel, Eduardo, Juliana, Luciana, Joyce, Vinícius, Bruno, Schubert, pela convivência e laços de amizade desenvolvidos.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, colaboraram para realização desta pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA TABELAS	iv
LISTA GRÁFICOS E ESQUEMAS	v
LISTA DE ABREVIATURAS	vi
RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Catálise	2
1.2. Produtos da Química Fina.....	3
1.3. A química fina no Brasil.....	4
1.4. Terpenos.....	7
1.5. Catálise Organometálica.....	10
1.6. Hidroformilação de Olefinas.....	11
1.7. Aspectos Mecanísticos da Hidroformilação.....	15
2. OBJETIVOS	18
3. EXPERIMENTAL	20
3.1. Reagentes comerciais.....	21
3.2. Solventes utilizados	21
3.3. Síntese dos complexos catalisadores de Rh(I) e tris(<i>O</i> - <i>terc</i> butilfenil)fosfito.....	22
3.4. Testes catalíticos.....	24
3.5. Instrumentação.....	24
3.6. Identificação dos produtos.....	26
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	27
4.1. Aspectos gerais	28
4.2. Hidroformilação do Linalol	29
4.2.1. Caracterização dos produtos da hidroformilação do Linalol por CG/EM e RMN.....	31
4.2.2. Hidroformilação do linalol com sistema Rh/PPh ₃ : efeito da temperatura e concentração dos ligantes.....	37

4.2.3. Hidroformilação do linalol com sistemas Rh/PPh ₃ : efeito da pressão.....	41
4.2.4. Hidroformilação do linalol em sistemas Rh/difosfinas.....	44
4.2.5. Hidroformilação do linalol com Rh/PPh ₃ / <i>p</i> -toluenosulfato de peridíneo.....	46
4.3. Hidroformilação de monoterpênos contendo duplas ligações endocíclicas estericamente impedidas.....	46
4.3.1. Hidroformilação do 3-careno e 2-careno.....	49
4.3.2. Hidroformilação do 2-careno e 3-careno: estereoquímica dos produtos.....	59
4.3.3 Hidroformilação do α -pineno.....	61
4.3.4. Caracterização dos produtos da hidroformilação do 2-careno, 3-careno e α -pineno.....	63
4.4. Hidroformilação do α -terpineno e γ -terpineno.....	64
4.4.1. Caracterização dos produtos da hidroformilação do α -terpineno.....	69
5.CONCLUSÕES	71
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
TRABALHOS E PUBLICAÇÕES	78

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Efeito do catalisador sobre o caminho da reação.....	2
Figura 2: Faturamento da indústria química brasileira (em bilhões de dólares) 2004.....	6
Figura 3: Distribuição de mercado da Química Fina no Brasil.....	7
Figura 4: Representação da formação estrutural do limoneno.....	8
Figura 5: Alguns compostos monoterpênicos.....	10
Figura 6: Reação de hidroformilação, reações secundárias e paralelas.....	12
Figura 7: Número de publicações por ano sobre Hidroformilação (fonte: Scifinder Scholar).	13
Figura 8: Espécie cataliticamente ativa e seus ligantes.....	14
Figura 9: Posições de ligação dos ligantes bidentados.....	15
Figura 10: Mecanismo de hidroformilação de olefinas catalisada por um complexo de ródio	16
Figura 11: Ligantes de fósforo (III).....	28
Figura 12: Estrutura do linalol.....	30
Figura 13: Hidroformilação do linalol com $[Rh(COD)(OAc)]_2$ e diferente razões de P/RH. Condições: $[linalol] = 0,30 M$; $[Rh(COD)(OAc)]_2 = 0,3mM$, 20 atm (CO/H ₂ 1/1); 40 ⁰ C	40
Figura 14: Atribuições dos sinais de RMN de ¹ H e ¹³ C para os produtos 8a e 8b.....	60
Figura 15: Atribuições dos sinais de RMN de ¹ H e ¹³ C para os produtos 9a e 10a.....	61
Figura 16: Transformações do α -terpineno (15) e estrutura do γ -terpineno (20).....	66
Figura 17: Hidroformilação do α -terpineno (0,20M) catalisada por $[Rh(cod)(OMe)]_2/PPh_3$ (0,25mM), em diferentes razões P/Rh (tolueno, 80 atm, CO/H ₂ = 1/1, 80 ⁰ C).	68
Figura 18: Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C para os aldeídos 16 e 17 :deslocamentos químicos (ppm), multiplicidade e constantes de acoplamento (Hz).....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Alguns terpenos e de onde são extraídos.....	8
Tabela 2: Classificação do monoterpenos.....	9
Tabela 3: Atribuições de RMN para produtos 3a , 3b e 4	35
Tabela 4: Hidroformilação do linalol catalisada por $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})]_2/\text{PPh}_3$ efeito da razão atômica P/Rh e da temperatura	38
Tabela 5: Hidroformilação do linalol catalisada por sistema $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})]_2/\text{PPh}_3$: efeito da pressão	42
Tabela 6: Hidroformilação de linalol catalisada por $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})]_2$: efeito do ligante	45
Tabela 7: Hidroformilação do 2-careno (1) e 3-careno (2) por complexos de ródio: efeito do ligante fosforado	54
Tabela 8: Hidroformilação do 2-careno e 3-careno catalisada por ródio promovido por $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$: efeito da razão fósforo ródio ($[\text{P}]/[\text{Rh}]$)	58
Tabela 9: Hidroformilação do 2-careno (5) catalisada por ródio: efeito da pressão parcial do CO e H ₂	59
Tabela 10: Hidroformilação do α -pineno (7) catalisado por ródio promovido pelo ligante $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$	62
Tabela 11: Efeito da razão PPh_3/Rh na hidroformilação do α -terpineno e γ -terpineno	67

LISTA DE GRÁFICOS E ESQUEMAS

Gráfico 1: Déficit do balanço comercial da Química Fina (US\$).....	5
Esquema 1: Produtos de hidroformilação de uma olefina.....	29
Esquema 2: Hidroformilação do linalol.....	32
Esquema 3: Estruturas espaciais das moléculas 3a	37
Esquema 4: Ciclização do aldeído.....	43
Esquema 5: Hidroformilação do 2-careno (5), 3-careno (6), é α -pineno (7).....	48
Esquema 6: Produtos formados de 2-careno e 3-careno.....	49
Esquema 7: Hidroformilação do α -pineno.....	50
Esquema 8: Produto 8 , intermediário para síntese do spirambreno.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS

δ	deslocamento químico
COD	1,5-ciclooctadieno
dppb	1,4-bis (difenilfosfino) butano
dppe	1,2-bis (difenilfosfino) etano
dppp	1,3-bis (difenilfosfino) propano
P(O- <i>o</i> - ^t BuPh) ₃	tris (<i>o</i> -tercbutilfenil) fosfito
P(OPh) ₃	trifenilfosfito
PPh ₃	trifenilfosfina
THF	tetrahidrofurano
CG/EM	cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massa
s	simpleto
d	duplete
t	tripleto
td	tripleto duplo
m	multiplete
m/z	razão massa/carga
RMN	ressonância magnética nuclear
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

RESUMO

Na hidroformilação do linalol, foi usado o $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})]_2$ como precursor catalítico na presença de trifenilfosfina ou varias difosfinas, que resultou, principalmente, em uma mistura de isômeros *cis* e *trans* de um hemiacetal decorrente da ciclização intramolecular de um hidroxialdeído formado primariamente. Foi observado um efeito inesperado do ligante de fósforo na velocidade da reação. Com sistemas não modificados, o linalol apresentou uma baixa reatividade sob as condições empregadas, provavelmente devido à quelação do substrato no ródio. A introdução de (di)fosfinas e o aumento da sua concentração levou a uma grande aceleração da reação que, nas condições otimizadas (40-50 °C e 20 atm de CO/H₂), quase todo o linalol foi convertido em apenas 4-6 horas. Um bom controle da quimio- e da estereosseletividade foi conseguida através da escolha apropriada das variáveis de reação. Cada um dos dois isômeros do hemiacetal pode ser obtido com cerca de 95% de quimiosseletividade e 85% de estereosseletividade.

Neste trabalho também foram estudados a hidroformilação de monoterpênos endocíclicos, tais como 2-careno (**1**), 3-careno (**2**) e α -pineno (**3**), catalisada por ródio na presença de PPh₃ ou varias difosfinas e fosfitos. O catalisador de Rh não modificado promove uma intensa isomerização de ambos carenos, cuja hidroformilação ocorre lentamente e resulta em uma mistura complexa de aldeídos e álcoois. A adição de PPh₃, difosfinas ou P(OPh)₃, na elevada razão de P/Rh igual a 20, impede a isomerização, mas a atividade da hidroformilação é drasticamente reduzida. Por outro lado, a utilização do ligante volumoso P(O-*o*-^tBuPh)₃, não só reduz a isomerização, como aumenta significativamente a velocidade da hidroformilação. Todas as três olefinas estudadas (**1-3**) foram eficientemente hidroformiladas em condições de reação relativamente brandas (80-100°C, 40-80 atm) resultando na formação de um aldeído principal (2-formilcarano, 4-formilcarano, e 3-formilpineno, respectivamente) com boa quimio- e regioseletividade e quase 100% de estereosseletividade para o isômeros *trans*.

Também foi estudada a hidroformilação do α - e γ -terpineno utilizando um sistema catalítico ródio/trifenilfosfina. O estudo mostrou que dienos endocíclicos podem ser hidroformilados em condições brandas somente se suas duplas ligações

estiverem conjugadas. Uma escolha adequada das condições reacionais permite realizar a hidroformilação rápida e seletiva do α -terpineno, com seletividade conjunta para dois aldeídos principais próxima de 100%. Os resultados sugerem que a etapa lenta da reação é a coordenação do substrato ou sua inserção na ligação metal hidreto. Nos dienos conjugados, o complexo η^2 -olefínico de ródio pode rapidamente se transformar no intermediário η^3 -alílico, mais estável, o que confere às duplas ligações endocíclica conjugada uma razoável reatividade frente à hidroformilação, enquanto as não conjugadas permanecem praticamente intactas nas mesmas condições.

ABSTRACT

The hydroformylation of linalool using $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})]_2$ as a catalyst precursor in the presence of triphenylphosphine or various diphosphines leads mainly to a mixture of *cis* and *trans* isomers of hemiacetal, which formally arise from the intramolecular cyclization of the primarily formed hydroxyl-aldehyde. An unexpected effect of the phosphorous ligands on the reaction rate was observed. With unmodified systems, linalool shows a very low reactivity under the hydroformylation conditions, probably due to the chelation of the substrate on rhodium. The introduction of (di)phosphine and the increase in its concentration exerts a great accelerating effect so that under optimized conditions at 40-50°C and 20 atm of CO/H₂, a virtually complete conversion of linalool has been achieved in 4-6 hours. A good control of chemo and stereoselectivity was attained through the appropriate choice of reaction variables. Each of two isomers of hemiacetal can be obtained in ca. 95% chemo- and 85% stereoselectivity.

The rhodium catalyzed hydroformylation of endocyclic monoterpenes, i.e. 2-carene (**1**), 3-carene (**2**) and α -pinene (**3**), in the presence of PPh₃ or various diphosphines and phosphites has been studied. The unmodified Rh catalyst promotes an intense isomerization of both carenes whose hydroformylation occurs rather slowly and results in a complex mixture of aldehydes and alcohols. The addition of PPh₃, diphosphines or P(OPh)₃ in a P/Rh ratio as high as 20 efficiently prevents the isomerization, but the activity for hydroformylation is drastically reduced. On the other hand, the use of a bulky P(O-*o*-tBuPh)₃ ligand both reduces the isomerization and significantly increases the hydroformylation rate. All three sterically crowded olefins **1-3** have been efficiently hydroformylated under relatively mild reaction conditions (80-100°C, 40–80 atm) to a main aldehyde (2-formylcarane, 4-formylcarane, and 3-formylpinene, respectively) with good chemo- and regioselectivity and almost 100% stereoselectivity for the *trans* isomers.

Rhodium-catalyzed hydroformylation of α - and γ -terpinene has been studied in the presence of triphenylphosphine. The study revealed that endocyclic dienes can be hydroformylated under mild conditions only if their double bonds are conjugated. An appropriate choice of the reaction conditions allowed to perform readily the

hydroformylation of α -terpinene, with two major aldehydes being formed in nearly 100% combined selectivity. The results obtained suggest that the coordination of the substrate or its insertion on rhodium-hidride bond seems to be the more difficult step of the catalytic cycle. The possibility of fast rearrangement of the η^2 -olefinic rhodium intermediates into more stable η^3 -complexes is likely to confer on the conjugated endocyclic double bonds the reactivity towards hydroformylation, whereas non-conjugated ones remain intact under the same conditions.

CAPÍTULO 1
INTRODUÇÃO

1.1. Catálise

A catálise é a área da ciência que estuda os fenômenos envolvidos em uma reação química que ocorre na presença de um catalisador. O catalisador é uma substância que participa da reação sem ser consumido no processo, aumentando sua velocidade pela criação de um caminho alternativo – um mecanismo de reação diferente – onde os reagentes são transformados em produtos, em diversas etapas que compõem um ciclo catalítico. Nesse novo caminho de reação, todas as etapas têm energias de ativação mais baixas que o caminho original (**Figura 1**).

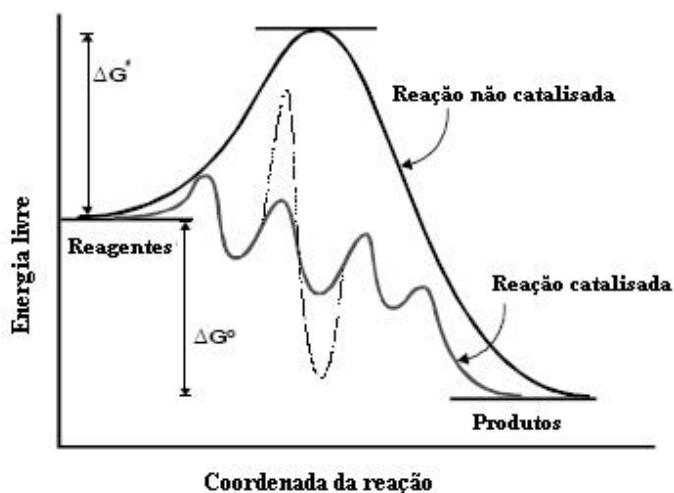


Figura 1. Efeito do catalisador sobre o caminho da reação.

Em um processo catalítico, o sistema pode conter uma ou mais fases. Na catálise homogênea o catalisador e os reagentes estão em uma única fase, ou seja, estão presentes como solutos em uma solução. Uma das mais destacadas vantagens na catálise homogênea é a possibilidade de obtenção de elevadas atividade e seletividade em condições brandas de temperatura e pressão, o que facilita o manuseio dos equipamentos e diminui gastos energéticos. Por exemplo, em processos catalíticos que envolvam complexos de metais de transição, as reações químicas normalmente são realizadas em temperaturas inferiores a 200°C. Por outro lado, um dos maiores

problemas da catálise homogênea é a dificuldade da separação do catalisador que está presente na mesma fase com os produtos. Normalmente, a separação dos produtos, envolve operações térmicas, como a destilação, que podem levar à decomposição do catalisador e também à transformações indesejadas dos produtos, além do elevado consumo de energia.

Quando no meio reacional existe mais de uma fase, o catalisador e os reagentes em fases distintas, o fenômeno é denominado catálise heterogênea. No caso mais freqüente, o catalisador é um sólido e os reagentes encontram-se em fase líquida ou gasosa. Alguns exemplos industriais que utilizam catalisadores sólidos, são a produção de margarina e de combustíveis líquidos ^[1].

Seria interessante ressaltar que a catálise, cada vez mais ocupa uma posição de destaque na indústria química e, por conseqüência, crescem as pesquisas científicas visando a descoberta de novos catalisadores que possibilitem a obtenção de produtos com elevada atividade e seletividade.

A seletividade refere-se à capacidade de um catalisador em produzir um produto desejado, gerando a mínima quantidade de subprodutos.

$$\% Si = n_i \times 100 / \text{substrato convertido}$$

Onde,

Si = Seletividade.

n_i = Número de mols do produto i.

1.2. Produtos da Química Fina

Dentre os produtos manufaturados, os produtos de química fina se caracterizam por uma produção em menor escala. Uma característica fundamental dos produtos da química fina é seu elevado valor agregado, onde o valor de venda do produto em relação ao custo de produção é superior em mais de 100%. Exemplos de produtos da química fina são: flavorizantes, cosméticos, aromas e fragrâncias, defensivos agrícolas, agroquímicos, materiais fotográficos, aditivos para alimentos, aditivos para polímeros e produtos farmacêuticos. Nesse segmento, a tecnologia para

a obtenção desses compostos está intimamente relacionada ao emprego de complexos de metais de transição em solução como catalisadores. Devido a complexidade das estruturas dos produtos e à necessidade da sua obtenção na forma mais pura torna-se imprescindível a utilização de processos mais seletivos. Os catalisadores são geralmente empregados em sistemas homogêneos e os produtos formados têm maior valor agregado do que os substratos empregados. O uso de catalisadores homogêneos permite um melhor controle da seletividade, o que os tornam adequados à síntese de produtos com alta pureza^[2].

1.3. A química fina no Brasil

Ao longo do século XX, mais especificamente até o final dos anos 70, existia um número muito reduzido de indústria de química fina no Brasil, sendo que grande parte eram empresas farmacêuticas multinacionais. Os primeiros laboratórios farmacêuticos nacionais foram fundados por empresários brasileiros inicialmente vinculados às áreas de venda em laboratórios multinacionais. Com a política dos militares de substituição de importações, no final dos anos 70, foi desenvolvida, com êxito, uma política industrial do parque petroquímico brasileiro. Ao longo dos anos 80, desenvolveu-se um programa de incentivo à industrialização na área de química fina no Brasil, com grande apoio financeiro do governo para o desenvolvimento tecnológico via Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e para projetos industriais via Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES). Esse foi o período de maior desenvolvimento da química fina no Brasil^[3].

Em compensação, a abertura comercial realizada pelo governo federal, no início dos anos 90, sem prever qualquer período de adaptação das indústrias à nova situação de mercado, fez com que muitos projetos de desenvolvimento industrial fossem cancelados e, somente na área da química fina, aproximadamente 1100 empresas foram fechadas no Brasil. Nessa mesma década, com a valorização do real em relação ao dólar, houve um aumento relevante do déficit do balanço comercial do

setor da química fina no Brasil. O **Gráfico 1**, apresenta o aumento vertiginoso do déficit da balança comercial brasileira a partir de 1990 até 2004 ^[3].

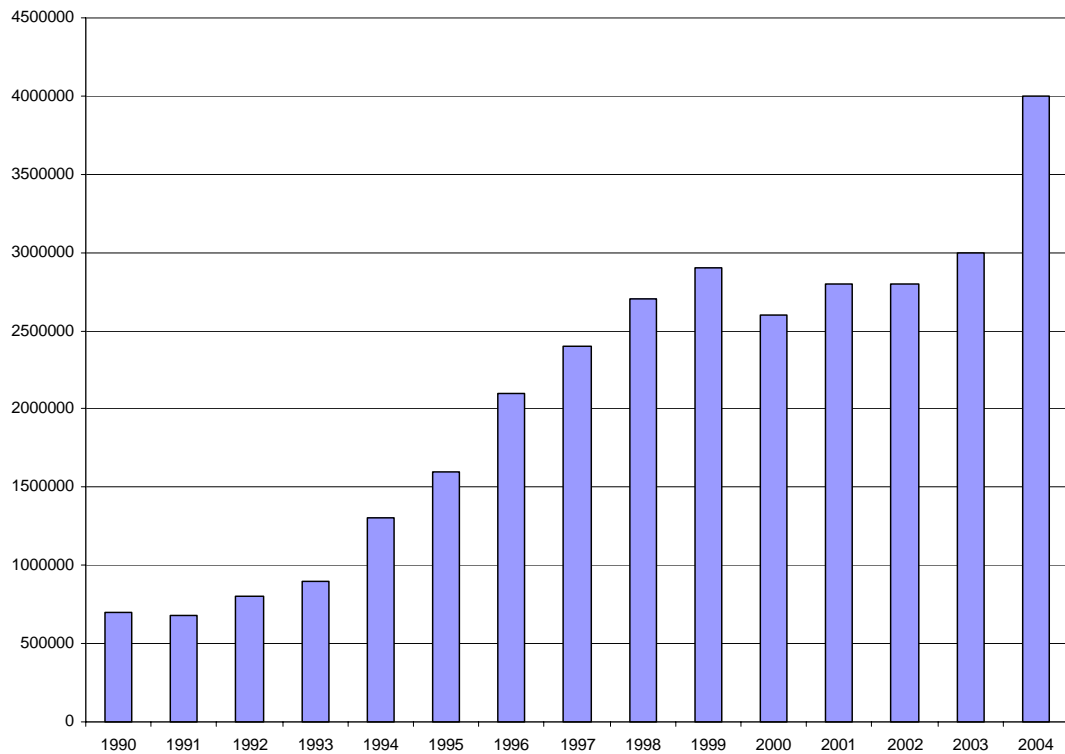


Gráfico 1. Déficit do balanço comercial brasileira da Química Fina (US\$) ^[3].

A química fina é o segundo principal setor na indústria química brasileira e possui um faturamento de 12,3 bilhões de dólares anualmente, perdendo apenas para os produtos técnicos industriais que possuem faturamento de 33,3 bilhões de dólares (**Figura. 2**) ^[3].

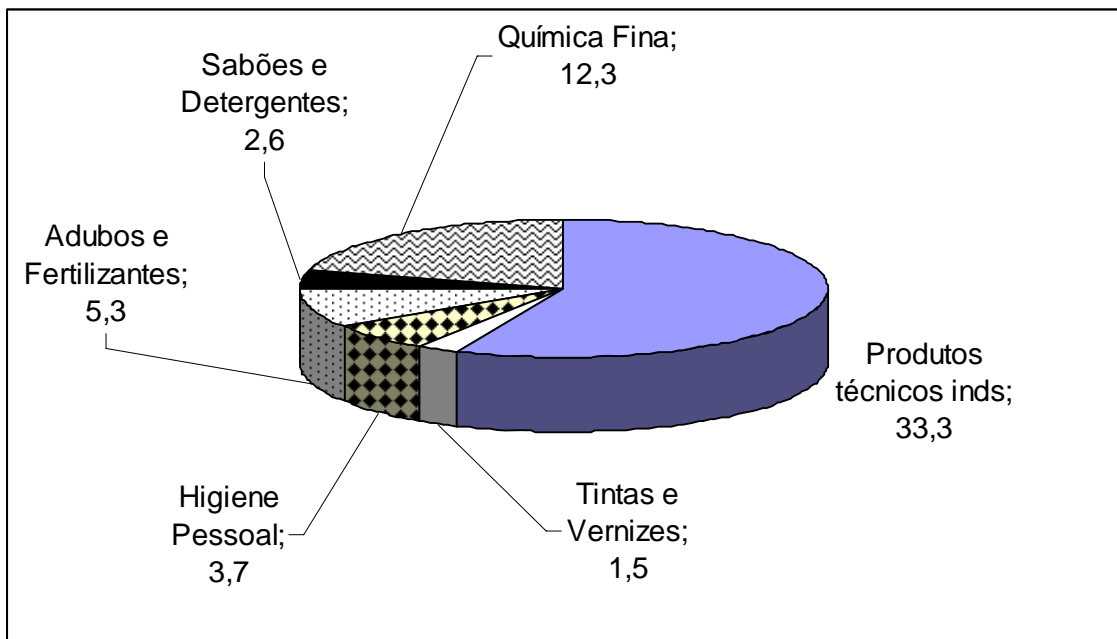


Figura 2. Faturamento da indústria química brasileira (em bilhões de dólares) 2004.

A indústria de química fina no Brasil é representada por várias empresas que produzem uma variedade de produtos essenciais às atividades humanas, com elevado valor agregado. Esses produtos, tais como fármacos, aditivos agrícolas e animais, catalisadores industriais, corantes, aditivos e demais especialidades da química fina, são essenciais para o desenvolvimento autônomo do País. A distribuição de mercado desse setor pode ser observada através da **Figura 3** ^[3].

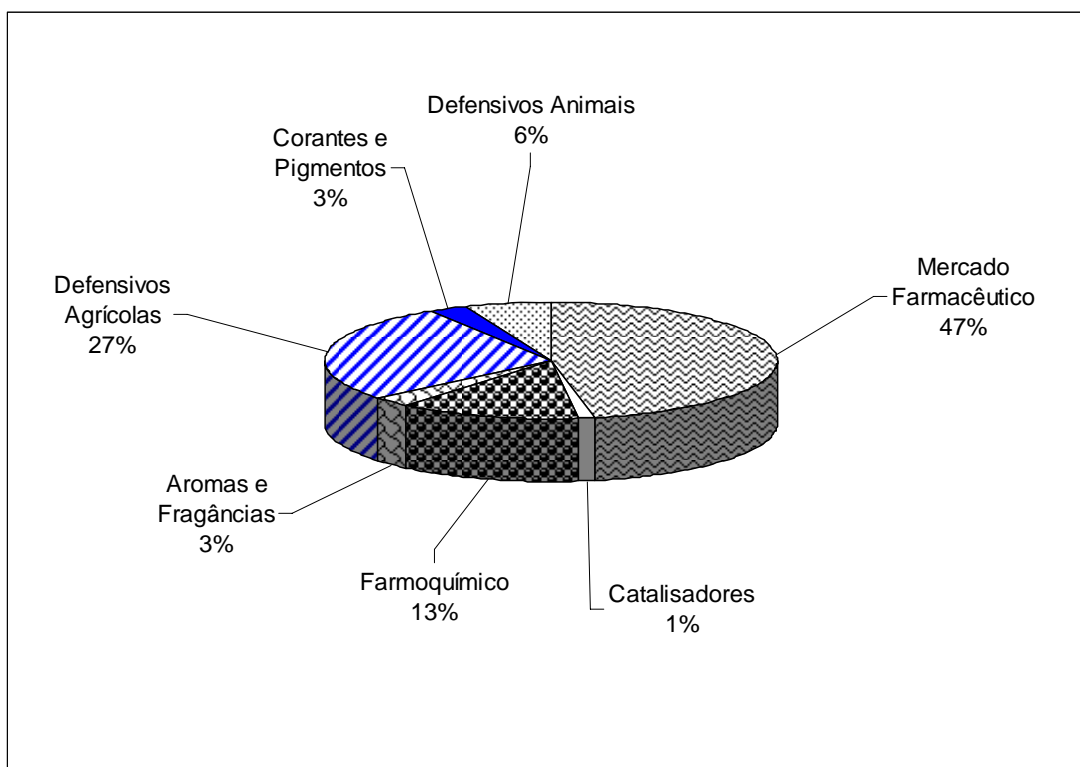


Figura 3. Distribuição de mercado da Química Fina no Brasil ^[3].

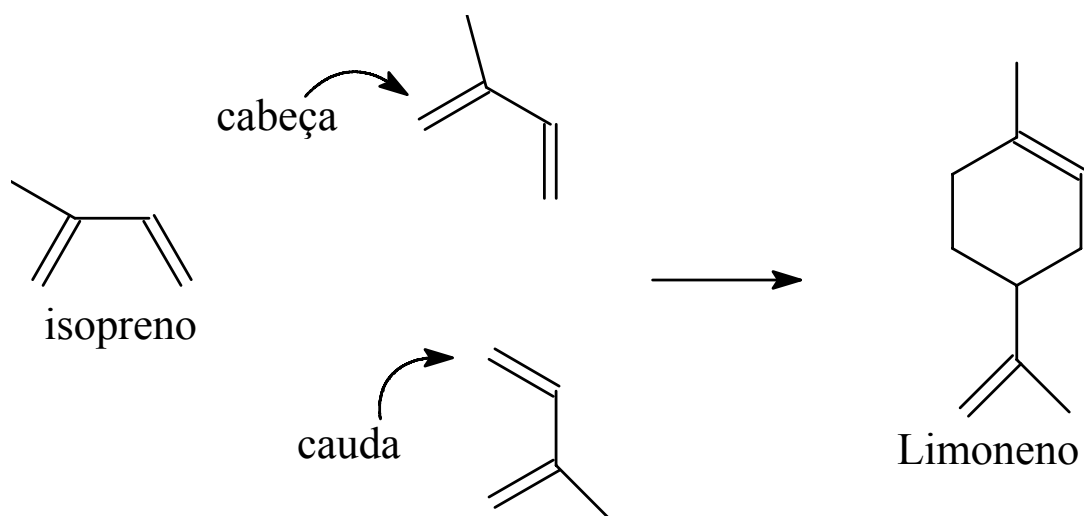
1.4. Terpenos

Os terpenos são os constituintes mais importantes dos óleos essenciais; a classe dos terpenos, abrange uma grande variedade de substâncias de origem vegetal como as apresentadas na **Tabela 1**. Suas moléculas são constituídas por unidades básicas de isopreno e normalmente contêm 10, 15, 20 ou 30 átomos de carbono. Os terpenos podem ser formados pela união de no mínimo duas moléculas de isopreno, contendo 5 átomos de carbono cada uma, o que pode ocorrer de quatro maneiras diferentes: cabeça – cabeça, cabeça – cauda, cauda – cabeça e cauda – cauda.

Tabela 1. Alguns terpenos e de onde são extraídos.

TERPENOS	ORIGENS
Citronelal	Citronela, eucalipto
(+) Limoneno	Laranja, Limão
Linalol	Lavanda
α -Pineno	Terebintina
β -Pineno	Terebintina
Careno	Terebintina
Geraiol	Gerânio
Carvona	Umbeliferae
Mentol	Hortelã

Nos monoterpenos (compostos que contém 10 carbonos), a conexão normalmente encontrada entre unidades de isopreno é a cabeça – cauda, embora existam algumas exceções para este arranjo ^[4]. A **Figura 4** representa a união cabeça – cauda entre duas unidades isoprênicas para a formação do monoterpeneo limoneno.

**Figura 4:** Representação da formação estrutural do limoneno.

Os terpenos são classificados como mono- (C_{10}), sesqui- (C_{15}), diterpenos (C_{20}), etc., de acordo com o número de unidades de isopreno que são incorporadas dentro da estrutura carbônica (**Tabela 2**).

Tabela 2: Classificação dos monoterpenos

<i>Unidades de isopreno</i>	Átomos de carbono	Classificação
1	5	hemiterpeno
2	10	monoterpeno
3	15	sesquiterpeno
4	20	diterpeno
5	25	sesteterpeno
6	30	triterpeno
8	40	tetraterpeno
>8	>40	politerpeno

Os compostos utilizados como substratos nesse trabalho pertencem a classe dos monoterpenos e seus derivados oxigenados como álcoois e aldeídos (linalol, 2-careno, 3-careno, α -pineno, α -terpineno e γ -terpineno) mostrados na **Figura 5**. Na literatura são encontrados poucos estudos envolvendo a hidroformilação destas olefinas ^[5-9]. A funcionalização das duplas ligações carbono-carbono destas matérias primas renováveis via métodos catalíticos, representa uma importante rota para a sua valorização. Estas reações também são bastante interessantes do ponto de vista mecanístico, pois nas transformações catalíticas destes substratos, também podem ocorrer rearranjos estruturais.

A hidroformilação de olefinas catalisada por complexos de metais de transição é uma rota promissora na síntese de aldeídos amplamente empregados na composição ou como intermediário de síntese de perfumes, fármacos, defensivos agrícolas, dentre outros. Assim, a oxifuncionalização nesse campo cresce cada vez mais – uma vez que esses substratos são obtidos a partir de plantas de amplo cultivo ou de fácil obtenção no Brasil.

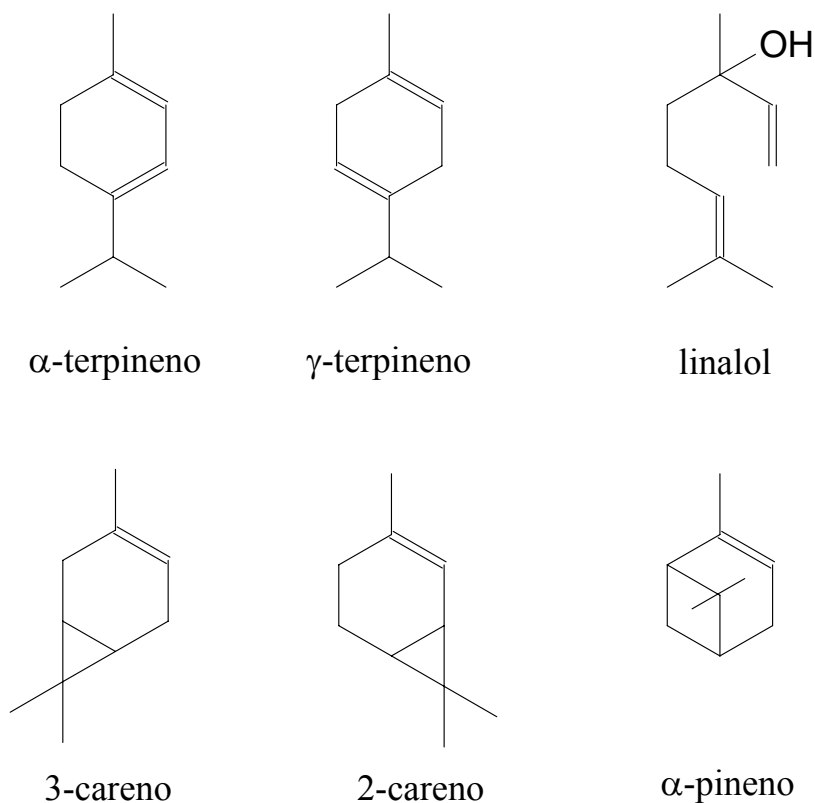


Figura 5: Alguns compostos monoterpênicos.

1.5. Catálise organometálica

A catálise organometálica é uma ferramenta de grande importância para a funcionalização de terpenos e outras olefinas, devido à grande capacidade dos metais de transição em ativar moléculas orgânicas e promover reações entre elas ^[10]. Muitas reações que eram antes consideradas inviáveis tornaram-se possíveis com a utilização dos catalisadores adequados. Além disto, é importante destacar que as reações catalíticas são mais rápidas e seletivas, ou seja, é possível obter um único produto com elevada especificidade. Uma outra vantagem da catálise organometálica é a possibilidade de se trabalhar em condições brandas: baixas temperaturas, o que

significa gastar menos energia, e o emprego de baixas pressões, o que diminui os riscos de acidente nas unidades de fabricação e o custo de produção.

As transformações dos terpenos via processos catalíticos podem ser realizadas por inúmeros tipos de reações: isomerização, hidrogenação, carbonilação, oxidação, metátese, dimerização e outras. As metodologias citadas, são utilizadas para agregar valores aos monoterpenos de baixo valor de mercado. Um bom exemplo que ilustra escala desta valorização é o limoneno. O limoneno é exportado a um preço médio de US\$ 0,51 por quilo. No entanto, a carvona, que pode ser obtida via oxidação catalítica do limoneno, é importada a um preço médio de US\$ 14,63 por quilo ^[11].

1.6. Hidroformilação de Olefinas

Descoberta acidentalmente em 1938 por Otto Roelen, um pesquisador alemão que trabalhava na Ruhrchemie AG, a reação de hidroformilação consiste na adição formal de um hidrogênio e um grupo formila ($-CHO$) a uma dupla ligação formando um aldeído com um carbono a mais que o alqueno de partida. Os reagentes, CO e H_2 (gás de síntese) usados podem ser produzidos a partir de carvão. Na reação de hidroformilação podem ser formados dois possíveis aldeídos: o linear (*n*-aldeído), que é formado quando a adição do grupo formila ocorre no carbono terminal, e o ramificado (*iso*-aldeído), quando a adição do grupo formila ocorre no carbono secundário. Outras reações secundárias e paralelas também podem ocorrer juntamente com a hidroformilação. São elas: isomerização e hidrogenação da dupla ligação da olefina; formação de álcoois, através da hidrogenação dos aldeídos formados, condensação e oligomerização tanto do substrato quanto dos produtos. A **Figura 6** mostra as transformações típicas que podem ocorrer nas condições de hidroformilação ^[1].

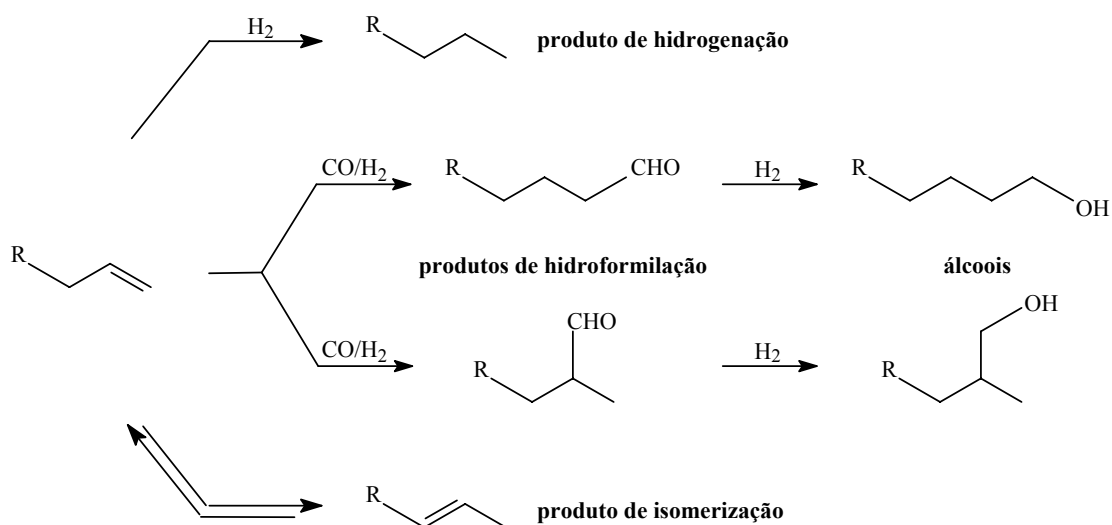


Figura 6: Reação de hidroformilação, reações secundárias e paralelas.

A reação de hidroformilação está entre os processos industriais mais importantes que empregam complexos de metais de transição como catalisadores (cobalto e ródio principalmente) ^[12-17]. Cerca de 80 milhões de toneladas de aldeídos e álcoois são produzidos a partir desse processo ^[17]. Os aldeídos obtidos são intermediários importantes nas sínteses de outros produtos, tais como ácidos carboxílicos, cetonas, álcoois, dióis, aminas, acroleínas, olefinas, etc. As pesquisas relacionadas a essa área crescem cada vez mais, e com isso, cresce também o número de publicações sobre hidroformilação, atingindo 2786 no ano de 2006 (**Figura 7**).

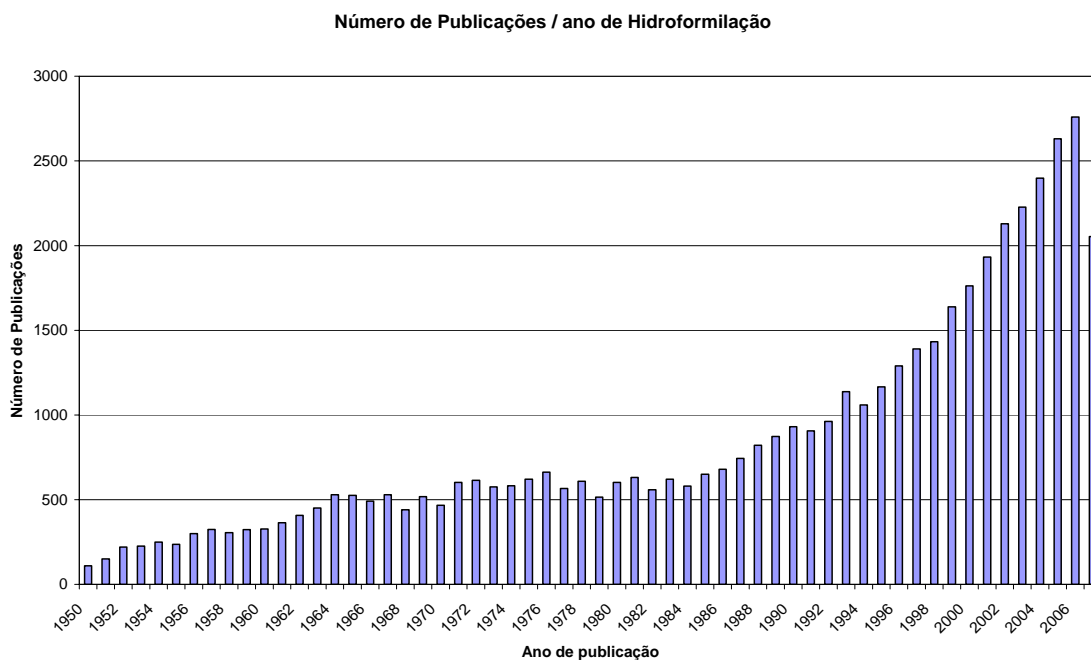


Figura 7. Número de publicações por ano sobre Hidroformilação (fonte: Scifinder Scholar).

O controle da atividade e seletividade durante a hidroformilação depende da natureza do substrato e do catalisador (centro metálico e ligante), além da natureza do solvente. Os ligantes (normalmente compostos fosforados) possuem propriedades estéricas e eletrônicas distintas e a modificação destes podem alterar significativamente a composição e características das espécies metálicas formadas durante o processo. Portanto, há possibilidade de ajustar as propriedades do catalisador variando-se os ligantes. Normalmente as espécies cataliticamente ativas contêm o ródio como centro metálico ligado a um, dois, três (ou até mesmo em nenhum) ligantes modificadores (**Figura 8**)^[17].

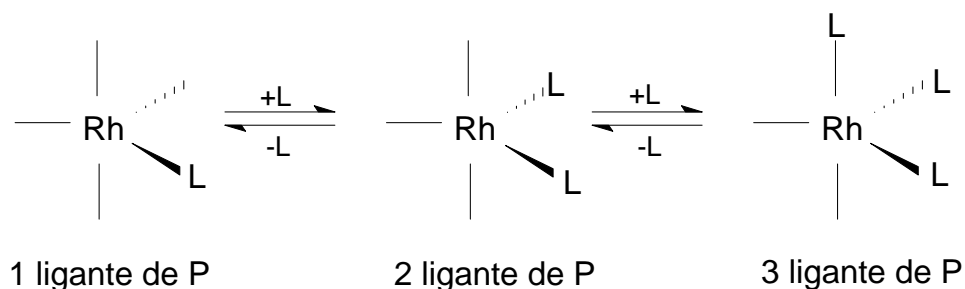


Figura 8. Espécie cataliticamente ativa e seus ligantes

A atividade do catalisador depende da concentração do ligante. Por exemplo, o aumento na razão PPh_3/Rh acarreta inicialmente um aumento na atividade catalítica, pois se formam quantidades crescentes do complexo $[\text{Rh}]\text{-PPh}_3$, cataliticamente ativo. Porém, em quantidades elevadas de fosfina, ocorre a formação de complexos de $[\text{Rh}]\text{-(PPh}_3)_3$ os quais são inativos completamente, pois não há sítios para coordenação do substrato, e o aumento da concentração de PPh_3 remove frações cada vez maiores de Rh do ciclo catalítico. Outros exemplos de ligantes utilizados na hidroformilação são ligantes bidentados 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp) e 1,4-bis(difenilfosfino)butano (dppb). Os ligantes bidentados, dependendo do seu ângulo de quelação, podem formar complexos com o ródio do tipo di-equatorial ou axial-equatorial (**Figura 9**)^[17].

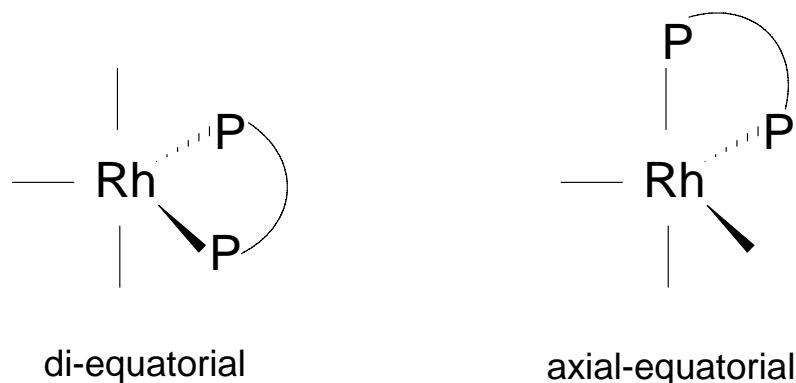


Figura 9. Posições de ligação dos ligantes bidentados.

1.7. Aspectos Mecanísticos da Hidroformilação

Embora complexos de ródio sejam catalisadores industriais para hidroformilação do propeno, complexos de Co, apesar de serem bem menos ativos, foram usados por muitos anos e ainda predominam na hidroformilação de olefinas de cadeias longas. Os catalisadores de Co são usados para olefinas de cadeias longas de carbono para a produção de aldeídos que serão hidrogenados para obtenção de álcoois, e estes, por sua vez são convertidos em compostos C₁₂-C₁₅ sulfonatos que resulta em detergentes ^[18].

O mecanismo da reação de hidroformilação catalisada por complexos de ródio, esta representado na **Figura 10**, que mostra as etapas do ciclo catalítico ^[1]. Os reagentes são consumidos formando produtos e as espécies cataliticamente ativas são regeneradas. Inicialmente é formado o complexo de ródio de geometria bipiramidal (**I**). Na etapa (a), dependendo das condições de reação e da natureza do ligante coordenado ao centro metálico^[17], ocorre a dissociação da molécula de CO ou do ligante do complexo trigonal bipiramidal (**I**), formando uma espécie coordenativamente insaturada de 16 elétrons (**II**). Na etapa seguinte (b), a olefina (**III**) coordena-se preferencialmente numa posição equatorial ao complexo metálico, resultando na formação do complexo π -olefínico (**IV**) de geometria trigonal bipiramidal.

Na etapa c, ocorre a inserção da olefina na ligação Rh-H, gerando intermediários com geometria tetragonal, os complexos alquil V ou IX. Nesta etapa, a regioselectividade da reação é definida.

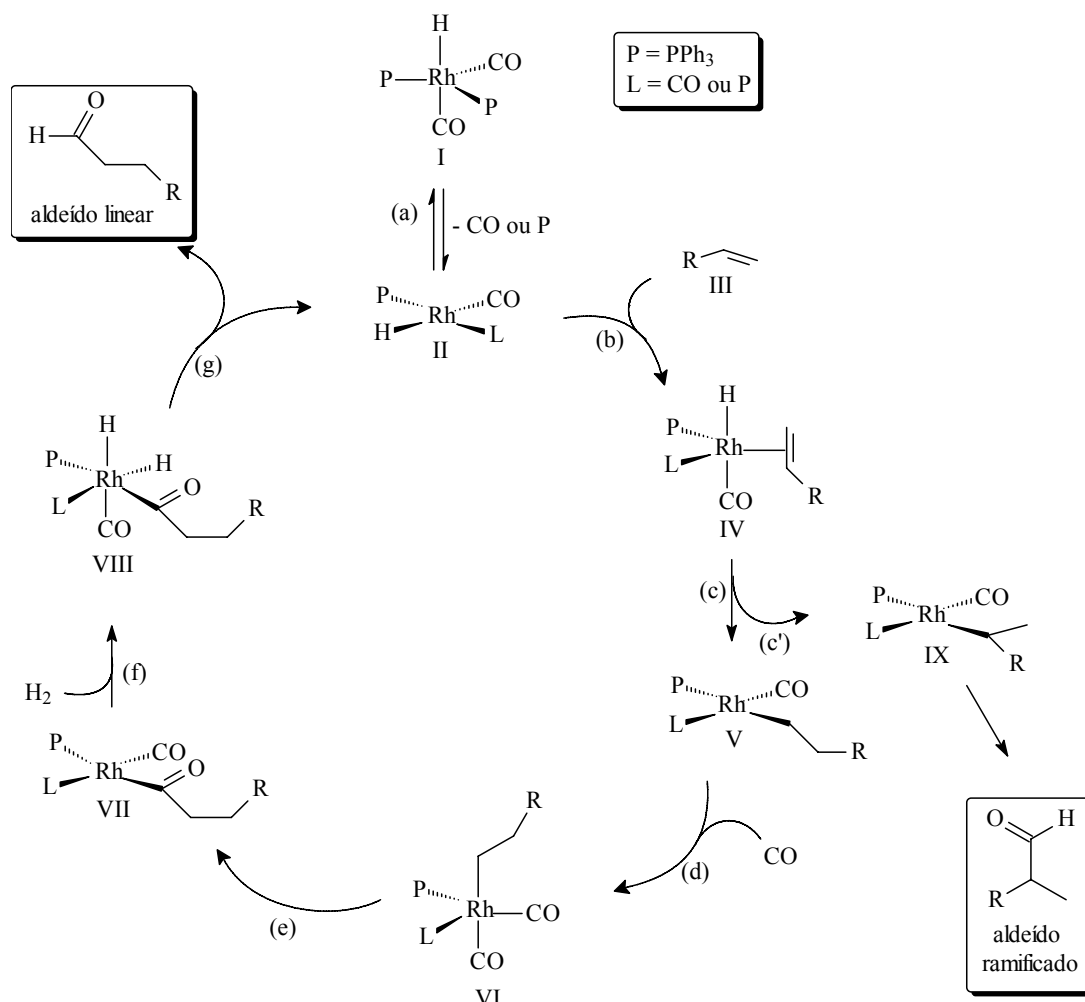


Figura 10: Mecanismo de hidroformilação de olefinas catalisada por um complexo de ródio ^[1].

Na etapa (d), ocorre a coordenação do CO formando o complexo trigonal bipyramidal (VI) e na etapa (e) ocorre a inserção do CO na ligação Rh-C com a formação do complexo acil (VII) de geometria tetragonal.

Na etapa (f) ocorre adição oxidativa do hidrogênio molecular ao complexo (VII), formando um intermediário tetragonal bipyramidal (VIII). A eliminação

redutiva do grupo acil e o hidreto resultam no aldeído linear na etapa final (**g**) e regenera a espécie ativa coordenativamente insaturada - o hidreto metálico (**II**) – completando o ciclo catalítico.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

O objetivo geral deste projeto é o desenvolvimento de tecnologias para a síntese de produtos de interesse comercial (principalmente, fragrâncias e flavorizantes) e intermediários para a indústria de química fina, utilizando-se matéria-prima renovável e disponível no Brasil: as olefinas de origem natural. Pretende-se desenvolver os sistemas catalíticos ativos e seletivos baseados em complexos de ródio para as reações de hidroformilação de uma série de olefinas de origem natural em sistemas homogêneos e estudar o mecanismo da sua ação.

Pesquisas relacionadas à oxifuncionalização de olefinas de origem natural via catálise por complexos de metais de transição, inclusive empregando processo de hidroformilação, têm sido bastante exploradas por nosso grupo ^[19-25]. A presente tese está inserida nesse contexto e representa uma continuidade dos estudos na área de aplicação de catálise homogênea por complexos de metais de transição na química fina.

O objetivo específico desse trabalho é estudar a hidroformilação catalisada por complexos de ródio dos seguintes substratos, pouco ou não estudados até então: α -terpineno, γ -terpineno, α -pineno, linalol, 2-careno e 3-careno.

CAPÍTULO 3
PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Reagentes comerciais

Substratos

- Linalol, 97%. *Aldrich*.
- 2-Careno, 97%. *Aldrich*.
- 3-Careno, 97%. *Aldrich*.
- α -Terpineno, 97%. *Aldrich*.
- α -Pino, 97%. *Aldrich*.
- γ -Terpineno, 97%. *Aldrich*.

Ligantes fosforados

- dppb – 1,4-bis(difenilfosfino)butano, 98%. *Strem Chemicals*.
- dppe – 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 97%. *Strem Chemicals*.
- dppp – 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 98%. *Strem Chemicals*.
- P(OPh)₃ – trifenilfosfito, 97%. *Strem Chemicals*.
- PBz₃ – tribenzilfosfina, *purissimo*. *Aldrich*.
- PCy₃ – tricicloexilfosfina, 97%. *Strem Chemicals*.
- PPh₃ – trifenilfosfina, 99%. *Strem Chemicals*.

3.2. Solventes utilizados

- Benzeno, 99,5%. *Vetec*.
- Diclorometano, 99,5%. *Synth*.
- Tetraidrofurano, 99,5%. *Merck*.
- Hexano, 98,5 %. *Synth*.
- Metanol, 99 %. *Reagen*.

- Tolueno, 99,5%. *Synth*

O Benzeno e tolueno foram purificados sob refluxo por 8 horas com sódio/benzofenona e destilado em atmosfera de argônio.

3.3. Síntese dos precursores catalíticos de Rh(I) e tris(*o*-tercbutilfenil)fosfito

As sínteses dos complexos de ródio foram processados de acordo com os procedimentos descritos na literatura ^[26].

a) Síntese do complexo bis[(μ -cloreto)(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)],
[Rh(COD)(μ -Cl)]₂

Este produto foi obtido segundo procedimento similar descrito na literatura ^[26]. Um balão de três bocas foi conectado a um condensador de refluxo, acoplado a uma linha de nitrogênio. Sob atmosfera inerte foram adicionados RhCl₃.3H₂O (1,5 mmol; 0,4 g), 5 mL de uma mistura etanol-água desoxigenada (5:1) e 0,6 mL de ciclooctadieno (1,5 mmol). A mistura foi agitada magneticamente e deixada sob refluxo (80 °C) por 18 horas. O produto foi separado em um funil de vidro sinterizado e lavado com três porções de 10 mL de pentano, para eliminação do COD e, posteriormente, com porções de 10 mL de uma mistura metanol-água (1:5), até que não fossem mais encontrados resíduos de íons cloreto. Os cristais obtidos foram secados a vácuo, obtendo-se 0,31 g de produto (pó alaranjado, rendimento: 90 %).

b) Síntese do complexo bis[(μ -acetato)(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)],
[Rh(COD)(μ -OAc)]₂

Este produto foi obtido segundo procedimento similar descrito na bibliografia ^[26]. Em vidraria do tipo Schlenk, em atmosfera inerte de nitrogênio foram

adicionados bis(cloreto de 1,5-ciclooctadienorródio(I)) $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1mmol; 0,4928g), acetato de prata (2 mmol; 0,3338g) e foram feitos três ciclos de vácuo e gás nitrogênio. Foram adicionados 20 mL de tetraidrofurano (THF) como solvente e a mistura foi agitada magneticamente por 20 minutos. O cloreto de prata formado foi separado por filtração e lavado com três porções de 10,0 mL de THF. A solução resultante foi filtrada usando um microfiltro e o solvente foi evaporado a vácuo. Obteve-se 0,52 g de produto (pó alaranjado, rendimento: 95 %).

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

Este produto foi obtido pelos outros alunos do grupo de catálise organometálica^[21, 25], seguindo o procedimento similar descrito na literatura^[27].

Em um balão de Schlenk, em atmosfera de argônio, foram adicionados $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0,50g) e 15 mL de diclorometano seco e desaerado, formando uma solução de coloração alaranjada. A esta solução, foram adicionados 10 mL de uma solução 0,20 mL de hidróxido de sódio em metanol, observando a mudança de coloração para amarelo claro. Depois de trinta minutos em agitação, evaporou-se o solvente, a vácuo.

O produto foi separado em um funil de vidro sinterizado e lavado com três porções de 10 mL de metanol e, em seguida, com 15 mL de água, para remoção de íons cloreto. Os produtos foram secos a vácuo durante duas horas. Obteve-se 0,48 g de produto (pó amarelado, rendimento: 98 %).

d) Síntese do ligante fosforado tris(*o*-tercbutilfenil)fosfito, $\text{P}(\text{O-}o\text{-}^t\text{BuPh})_3$

O ligante $\text{P}(\text{O-}o\text{-}^t\text{BuPh})_3$, que não é comercial, foi sintetizado seguindo o procedimento similar ao descrito na literatura^[28].

3.4 Testes catalíticos

Os reagentes sensíveis ao ar foram manipulados em atmosfera inerte em uma linha dupla de vácuo e nitrogênio acoplada à vidraria do tipo Schlenk ou em recipiente do tipo *glove bag*.

As reações catalíticas foram feitas em uma autoclave de aço inoxidável de 100 mL, equipada com um amostrador para acompanhamento cinético. Nesta autoclave foram colocados o complexo de ródio, o substrato, a fosfina (quando o caso) e benzeno ou tolueno, como solvente. A autoclave foi pressurizada com uma mistura de CO/H₂ e colocada em banho de silicone termostatizado. A solução foi agitada magneticamente por tempo especificado, apresentadas nas tabelas. Em intervalos de tempo indicados, foram retiradas alíquotas, as quais foram analisadas por cromatografia gasosa. Depois de concluída a reação, a autoclave foi resfriada à temperatura ambiente e despressurizada lentamente para o ambiente equipado com capela, para retirada do excesso de CO/H₂.

3.5 Instrumentação

a) Análises cromatográficas

Cromatógrafo a gás Shimadzu GC-17A equipado com coluna capilar Carbowax 20M e com detector de ionização em chama.

Programa de utilização:

- Temperatura inicial: 80 °C em isoterma por 4 minutos.
- Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto.
- Temperatura final: 220 °C em isoterma por 4 minutos.
- Temperatura do injetor: 250 °C.
- Temperatura do detector: 280 °C.
- Split 1:30, gás de arraste - H₂.

Cromatógrafo a gás Shimadzu GC-14B equipado com coluna capilar DB1-apolar e com detector de ionização em chama.

Programa de utilização:

- Temperatura inicial: 90 °C em isoterma por 4 minutos.
- Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto.
- Temperatura final: 220 °C em isoterma por 9 minutos.
- Temperatura do injetor: 250 °C.
- Temperatura do injetor: 280 °C.
- Split 1:30, gás de arraste - H₂.

b) Espectrometria de massas acoplada à cromatografia gasosa (CG-EM)

Os espectros de massas foram obtidos em um Espectrômetro Hewlett Packard MSD 5890/Series II, operado no modo impacto eletrônico a 70 eV.

Programa de utilização:

- Temperatura inicial: 50 °C em isoterma por 4 minutos.
- Rampa de aquecimento: 5 °C por minuto.
- Temperatura final: 220 °C em isoterma por 10 minutos

c) Espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN)

As análises de RMN de ¹H (400 MHz) e ¹³C (400 MHz) foram realizadas utilizando-se um espectrômetro Bruker DRX-400 Avance.

- Padrão interno: tetrametilsilano.
- Solvente: CDCl₃, 99,9%. *Aldrich*.
- Software: ACD/CNMR foi utilizado como programa de simulação de espectros.

3.6. Identificação dos produtos

Os produtos formados foram isolados por cromatografia em coluna de sílica, utilizando hexano e diclorometano como eluentes. Os produtos isolados foram identificados por CG-EM e RMN.

A caracterização completa dos produtos obtidos ou seus derivados está descrita no Capítulo 4.

CAPÍTULO 4
RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Aspectos gerais

As reações de hidroformilação das olefinas foram estudadas utilizando sistemas catalíticos solúveis baseados em complexos de ródio $[\text{Rh}(\text{cod})(\mu\text{-OAc})_2]$ ou $[\text{Rh}(\text{cod})(\mu\text{-OMe})_2]$ promovidos ou não por ligantes auxiliares de fósforo (fosfinas, difosfinas ou fosfitas). Como solvente, foram utilizados benzeno ou tolueno. Foram variadas as condições de reação e a natureza dos ligantes de fósforo, visando a otimização da atividade e a seletividade dos sistemas estudados. Como ligantes foram utilizados 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (dppb), trifenilfosfina (PPh_3), trifenilfosfito ($\text{P}(\text{OPh})_3$) e tris(*o*-tercbutilfenil)fosfito $\text{P}(\text{O-}o\text{-}^t\text{BuPh})_3$ (**Figura 11**).

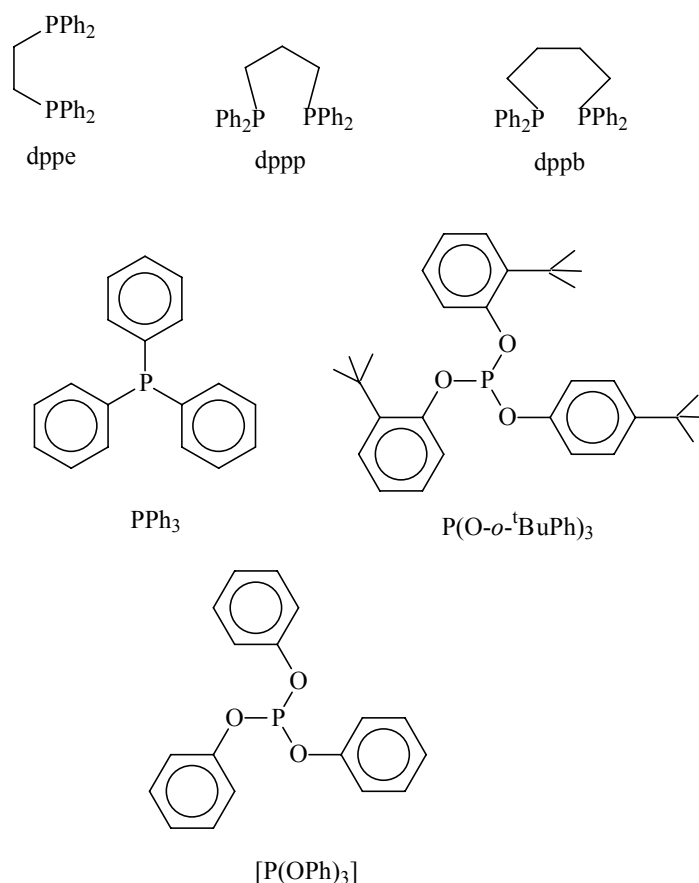
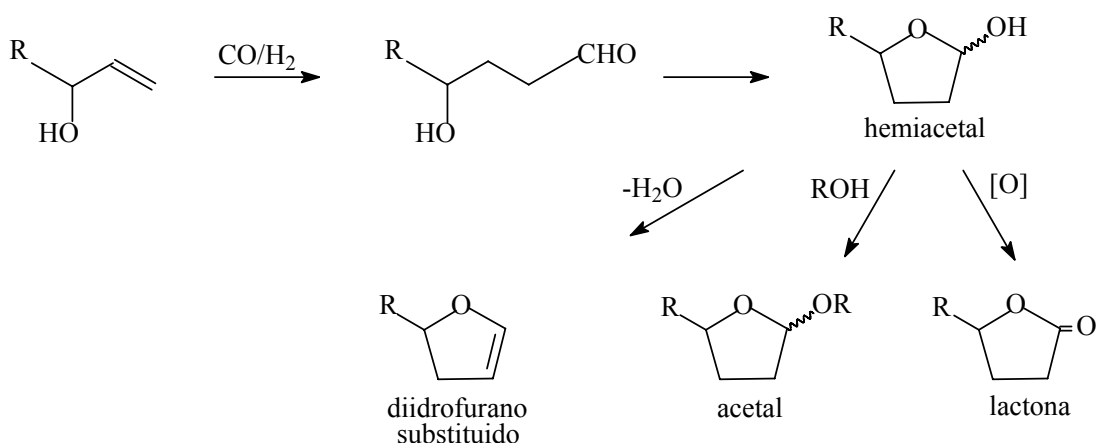


Figura 11: Ligantes de fósforo(III)

4.2. Hidroformilação do Linalol

A hidroformilação de álcoois alílicos foi extensamente estudada como um método direto para a síntese de tetraidrofuranos e do γ -butirolactonas substituídas. Esses heterociclos são muito atrativos, pois eles fazem parte da estrutura de vários compostos biologicamente ativos [29-35]. A hidroformilação de álcoois alílicos pode levar à formação, dos hemiacetais, a partir da ciclização intramolecular espontânea do hidroxialdeído inicialmente formado. Os hemiacetais, por sua vez, podem ser facilmente convertidos em acetais, lactonas ou podem ser desidratados originando derivados do diidrofurano (**Esquema 1**).



Esquema 1. Produtos de hidroformilação de uma olefina.

O linalol (**Figura 12**) é um monoterpene alcoólico alílico que possui um aroma agradável do lírio, e é um intermediário importante para a síntese de várias vitaminas e fragrâncias, como o citral, o geraniol e o citranelol [35-38]. Este composto ocorre em óleos essenciais de algumas plantas e flores como a lavanda, mas a maior parte do linalol é produzido sinteticamente a partir do α -pineno, um dos principais constituintes do óleo de terebentina que é obtido das árvores coníferas [35, 38, 39].

Embora a hidroformilação dos monoterpenos mais abundantes, tais como o limoneno, o β -pineno e o canfeno tenham sido extensamente investigada [5, 7,

⁶⁻⁴³], existem poucos relatos na literatura à respeito de hidroformilação do linalol ^[5, 44, 45]. O linalol tem sido extensamente usado como composto de partida na síntese do acetato de linalila e hidroxi-aldeídos ^[5, 45]. Benaissa e colaboradores, estudaram a hidroformilação do linalol utilizando o complexo $[\text{Rh}(\mu\text{-S}'\text{Bu})(\text{CO})(\text{TPPTS})]_2$ como precursor catalítico, em meio aquoso ^[45]. Chalk, fez um estudo da hidroformilação do linalol em sistema homogêneo, comparando a diferença existente entre precursores catalíticos de cobalto e de ródio, sendo este último utilizado na presença de grande excesso de trifenilfosfina ^[5,46].

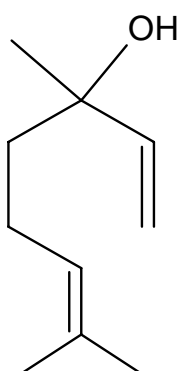


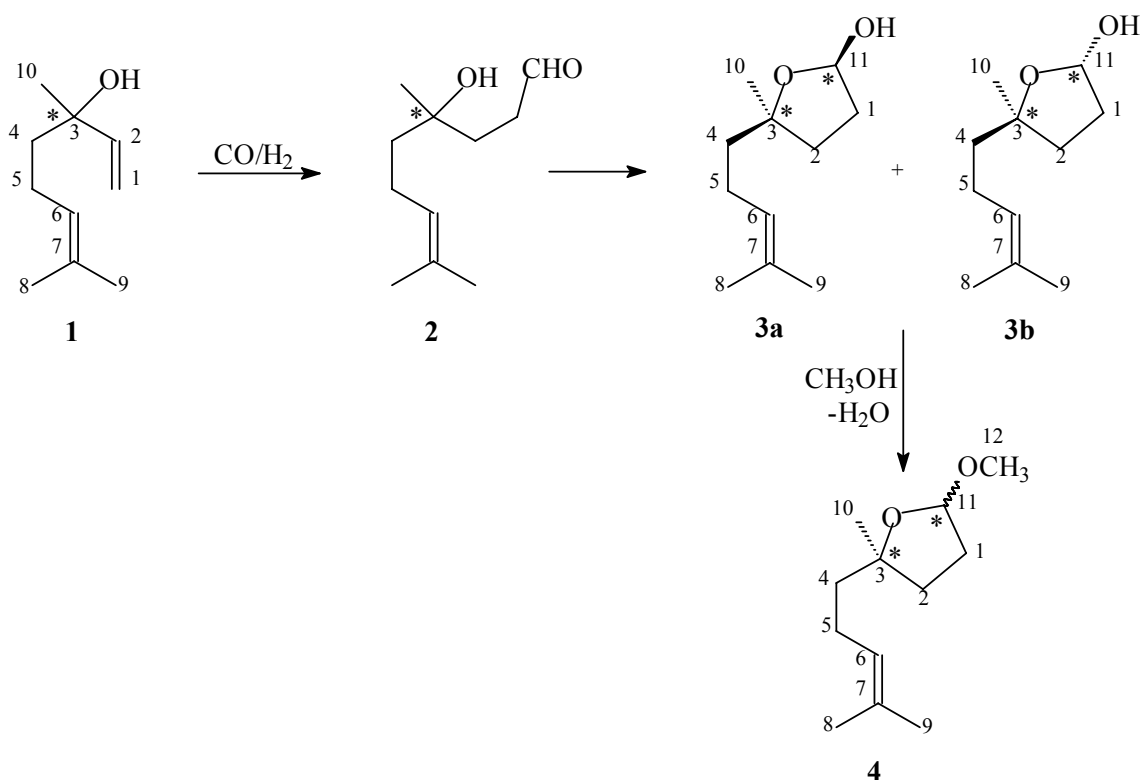
Figura 12. Estrutura do linalol.

Neste trabalho de doutorado foi realizado um estudo da hidroformilação do linalol em fase homogênea, utilizando como catalisador o complexo de metal de transição di- μ -acetato-bis[(1,5-ciclooctadieno) ródio(I)]. Foi utilizada uma razão do ródio de 1:500 em relação ao substrato e uma razão ligante fosforado (P/Rh) entre 0 e 200. A faixa de temperatura variou de 40 a 70 °C e a pressão de 20 a 80 atm. Também foi realizado um experimento na presença do *p*-toluenossulfonato de piridínio (PTSP), como co-catalisador ácido.

4.2.1. Caracterização dos produtos da hidroformilação do Linalol por CG/EM e RMN .

Os principais produtos obtidos do linalol por meio da hidroformilação foram isolados das misturas de reação e identificados e caracterizados por cromatografia gasosa acoplada espectrometria de massa (CG/EM) e por ressonância magnética nuclear (RMN). As condições das reações foram variadas sistematicamente visando à otimização da atividade e da seletividade do sistema.

A hidroformilação do linalol pode resultar no hidroxialdeído **2** ^[45], no hemiacetal **3** ^[5], no acetal **4** (ou seja, seu éter metílico) ^[5] (**Esquema 2**) ou no diidrofurano substituído que tem uma estrutura similar àquela mostrada no **Esquema 1** ^[44]. O hemiacetal **3** e o acetal **4** possuem um cheiro cítrico ^[5]. Até a publicação deste trabalho^[46], dados da caracterização espectroscópica destes compostos não foram relatados na literatura. O hemiacetal **3** pode ser desidratado, tendo como resultado o diidrofurano correspondente com um interessante cheiro amadeirado-floral ^[44].



Esquema 2: Hidroformilação do linalol.

No estudo da hidroformilação do linalol foi usado $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})]_2$ como catalisador na presença de ligantes auxiliares de fósforo σ -doadores como a trifenilfosfina e vários ligantes bidentados. Nas condições usadas, a reação resultou em dois produtos principais, **3a** e **3b**, com seletividade combinada superior a 90%. O balanço de massa foi acompanhado por CG através do consumo do substrato usando o dodecano como padrão interno. A diferença das massas foi atribuída à formação de oligômeros, que não são detectados pelo CG. Somente quantidades muito pequenas de produtos não identificados foram detectados pela cromatografia a gás.

Os compostos **3a** e **3b** foram isolados de uma mistura reacional e caracterizados por CG/EM e RMN. Os resultados são apresentados a seguir na **Tabela 3**. O espectro de massa para ambos compostos apresenta o pico do íon molecular com a mesma razão massa/carga (m/z) igual a 184. Além disso, ambos espectros são muito similares, sugerindo a natureza isomérica desses compostos.

5-metil-5-(4-metil-3-pentenil)tetraidro-2-furanol (cis, maior tempo de retenção no CG) (**3a**) (óleo amarelo claro): EM (*m/z*/rel.int.): 184/1 (M^+); 166/5 ($M^+ - H_2O$); 122/50; 109/37; 107/72; 101/37; 95/21; 83/60; 81/21; 69/100; 67/40; 55/71. As atribuições dos sinais de RMN podem ver observadas na **Tabela 3**.

5-metil-5-(4-metil-3-pentenil)tetraidro-2-furanol (trans, menor tempo de retenção no CG) (**3b**) (óleo amarelo claro): EM (*m/z*/rel.int.): 184/1 (M^+); 166/6 ($M^+ - H_2O$); 122/40; 109/30; 107/46; 97/27; 95/32; 91/7; 83/44; 81/32; 70/11; 69/100; 67/49; 55/41; 53/26. As atribuições dos sinais de RMN podem ver observadas na **Tabela 3**.

A análise dos espectros de RMN desses produtos de hidroformilação, os quais também são muito similares, mostra que ambos possuem uma estrutura semelhante a de um hemiacetal (produto **3**), e não de um hidroxialdeído (produto **2**). Assim, a ciclização intramolecular *in situ* do aldeído **2** inicialmente formado ocorre rapidamente sob as condições usadas e nenhuma quantidade detectável do próprio aldeído é observada durante a reação (**Esquema 2**).

Uma análise dos espectros de RMN revelou ainda que os compostos **3a** e **3b** provavelmente são isômeros *cis* e *trans* do hemiacetal **3**, (considerando posições relativas dos grupos hidroxil e metilpentenil ligados ao anel do tetraidrofurano). Realmente, a maior diferença observada nos espectros de RMN desses compostos está entre os sinais do carbono C-11 ligado ao grupo hidroxila (aproximadamente 2 ppm) e do hidrogênio H-11 (aproximadamente 0,1 ppm) (**Tabela 3**). A estereoquímica dos isômeros foi confirmada pelos experimentos NOESY. No isômero com tempo maior de retenção na CG, **3a**, os hidrogênios metílicos H-10 (simpleto em aproximadamente 1,30 ppm) mostram um forte sinal de correlação NOE com H-11 (multipletos em aproximadamente, 5,40 ppm) evidenciando a proximidade espacial entre eles. Entretanto, a mesma correlação NOE no isômero **3b** não foi observada, indicando claramente a configuração *cis* para **3a**, na qual o hidrogênio H-11 e o grupo metil C-10 estão do mesmo lado no anel tetraidrofurânico e o fragmento do metil pentenil está do outro.

As análises dos espectros de RMN mostraram que ambos os compostos **3a** e **3b** existem em solução como misturas de vários isômeros conformacionais provenientes de várias conformações do anel de cinco membros (tetraidrofurano), os quais não são separados pela CG. Somente um centro assimétrico novo C-11, resulta da ciclocarbonilação do linalol racêmico, cuja molécula já tinha um centro assimétrico, C-3. Conseqüentemente, quatro diastereoisômeros podem ser formados nesta reação, dois deles que têm os grupos OH e metilpentenil em posições *trans* e dois em *cis*. Cada um dos picos cromatográficos atribuídos a **3a** e **3b** poderiam representar um par de diastereoisômeros formados a partir do (-) e do (+) do linalol. Entretanto, os espectros de RMN de **3a** e **3b** mostram um número maior de sinais. A maioria dos sinais de carbonos aparece como dois sinais muito próximos, mas alguns deles desdobram-se em até quatro ou seis sinais (**Tabela 3**). O mesmo ocorre com alguns sinais de ressonância do hidrogênio. Por exemplo, os sinais da maioria dos grupos CH₃ são duplicados ou até mesmo quadruplicados (H-10). Portanto, devemos concluir que estes sinais são oriundos não somente dos diferentes diastereoisômeros, mas também das diferentes conformações do anel tetraidrofurano.

Tabela 3: Atribuições de RMN para produtos **3a**, **3b** e **4** (a numeração usual para átomos da molécula do linalol é apresentada no **Esquema 2**).

C átomo	H átomo	δ (^1H) (ppm) ^a			δ (^{13}C) (ppm)		
		3a (<i>cis</i>)	3b (<i>trans</i>)	4 (<i>trans</i>)	3a (<i>cis</i>)	3b (<i>trans</i>)	4
1	1	1,90-2,05 (m, 2H)	1,90-2,05 (m, 2H)	1,90-1,98 (m, 2H)	32,50 33,12	33,34 33,84	32,69 33,30
2	2	1,77-1,83 (m, 1H) 1,89-1,95 (m, 1H) 1,58-1,62 (m, 1H) 1,77-1,83 (m, 1H)	1,77-1,83 (m, 1H) 1,58-1,62 (m, 1H) 1,58-1,62 (m, 1H) 1,77-1,83 (m, 1H)	1,75-1,84 (m, 1H) 1,75-1,84 (m, 1H) 1,58-1,62 (m, 1H) 1,75-1,84 (m, 1H)	34,56 34,84 34,84	34,30 34,55 34,55	34,33 34,74 34,74
3					84,23 84,25 84,49 84,52	84,09 84,81	84,48 84,77
4	4	1,44-1,48 (m, 2H) 1,58-1,62 (m, 2H)	1,43-1,49 (m, 2H) 1,66-1,68 (m, 2H)	1,46-1,51 (m, 2H) 1,58-1,61 (m, 2H)	41,90 42,77	41,71 43,02	41,92 42,88
5	5	1,95-2,05 (m, 2H)	1,95-2,05 (m, 2H)	1,98-2,08 (m, 2H)	23,25 23,73	23,19 23,64	23,30 23,68
6	6	5,07-5,11 (m, 1H)	5,07-5,14 (m, 1H)	5,08-5,15 (m, 1H)	124,60 124,80	124,30 124,47	124,48 124,65
7					131,09 131,10	131,21 131,33	131,22 131,38
8 ^b	8	1,60 (s, 3H) 1,62 (s, 3H)	1,61 (s, 3H)	1,61 (s, 3H) 1,62 (s, 3H)	17,59	17,56	17,58 17,63
9 ^b	9	1,67 (s, 3H) 1,68 (s, 3H)	1,68 (s, 3H)	1,68 (s, 3H) 1,69 (s, 3H)	25,66 25,79	25,63	25,68 25,69
10	10	1,15 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,29 ^b (s, 3H) 1,30 ^b (s, 3H)	1,16 (s, 3H) 1,38 (s, 3H)	1,18 (s, 3H) 1,33 (s, 3H)	26,13 28,15 ^b 28,18 ^b	25,88 28,25	26,14 28,29
11	11	5,39-5,42 (m, 1H)	5,50 (br.t, 1H) 5,24-5,29 (m, 1H)	4,96 (t, 1H) ³ J=4.7	99,81 99,86 100,23 100,32	98,39 98,75 102,34 102,41 102,80 102,84	105,14 105,37
12 ^b	12			3,32 (s, 3H) 3,33 (s, 3H)			54,21 54,33

^a Multiplicidade de sinais e constantes de acoplamento (Hz): (s) simples, t (triplete), (m) múltiplo, (b) sinal alargado.

^b As atribuições das correlações entre os átomos de carbonos e hidrogênios podem ser revertidos.

Como pode ser visto na **Tabela 3**, a maior diferença nos espectros de RMN das diferentes formas dos ambos compostos de **3a** e **3b** é observada para os sinais dos grupos metila C/H-10 e de C/H-11. Por exemplo, um par de confôrmeros **3a** mostra sinais de H-10 em 1,15 e 1,16 ppm, enquanto que o outro par mostra sinais em 1,29 e 1,30 ppm, com intensidades 30% menor que as intensidades dos sinais em 1,15 e 1,16 ppm. Por outro lado, os sinais em 1,15 e 1,16 ppm mostram aproximadamente mesma intensidade. Os sinais em 1,29 e 1,30 ppm apresentam também intensidades muito próximas entre si. Considerando que iniciamos a reação com linalol racêmico, é razoável sugerir que em cada par de sinais, um sinal pertence ao diastereoisômero derivado do (+) linalol e o outro do (-) linalol. Dessa forma, seus confôrmeros mostram os sinais de H-10 com deslocamentos químicos completamente diferentes: um em cerca de 1,15 e o outro em 1,30 ppm. De acordo com a intensidade relativa destes sinais, os confôrmeros parecem apresentar-se nas soluções em diferentes concentrações de equilíbrio. No espectro do composto **3b**, observam-se dois sinais de hidrogênio H-10: um em 1,16 ppm e outro, com intensidade 30% mais baixa, em 1,38 ppm. Conseqüentemente, estes sinais parecem pertencer aos confôrmeros diferentes de **3b**.

Há um número infinito de conformações do anel tensionado durante sua pseudo-rotação nas moléculas cíclicas de THF e seus derivados ^[47]. Vários métodos teóricos e espectroscópicos (RMN) foram desenvolvidos para determinar as conformações mais estáveis de compostos desse tipo ^[47-48]. A energia necessária para conversão de um confôrmero em outro freqüentemente é suficientemente alta para estes confôrmeros apresentarem espectros de RMN diferentes, ou seja, se torna possível a confirmação da sua existência simultânea pela RMN.

No **Esquema 3**, são apresentadas duas conformações opostas em forma de envelope, para o isômero *cis* **3a**. A inversão do anel (a transformação de uma forma em outra) procede com formação intermediária da forma plana da molécula mostrada no **Esquema 2**. Pode ser observado que na estrutura **I** o grupo metila C-10 é espacialmente mais próximo ao átomo de oxigênio rico em elétrons do que na estrutura **II**. Portanto, os sinais dos hidrogênios H-10 são mais blindados nos confôrmeros com as estruturas mais próxima de **I** e seus sinais podem ser deslocados para o campo mais forte em relação aos sinais correspondentes dos confôrmeros com

estrutura mais próxima de **II**. Isto pode explicar as diferenças observadas entre os deslocamentos químicos de C-10 e H-10 nos isômeros conformacionais dos hemiacetais **3a** e **3b**.

A análise dos modelos moleculares das estruturas mostra que a conformação **II** é favorável para a aproximação espacial dos grupos CH₃ e do H-11. Por outro lado, a conformação **I** é menos favorável para isto. Levando em conta essas considerações, fica mais claro porque no isômero *cis* **3a** é observada a correlação NOE entre H-11 e H-10 em 1,29-1,30 ppm (que pertencem aos conformêros com estrutura mais próxima com a estrutura **I**), mas não entre H-11 e H-10 em 1,15-1,16 ppm (que pertencem aos conformêros com estrutura mais próxima com a estrutura de **II**).



Esquema 3: Estruturas espaciais das moléculas **3a**.

4.2.2. Hidroformilação do linalol com sistema Rh/PPh₃: efeito da temperatura e concentração dos ligantes

Na **Tabela 4** são apresentados os principais resultados obtidos para a hidroformilação do linalol utilizando como precursor catalítico o [Rh(cod)(OAc)]₂ e a trifenilfosfina como ligante modificador em diferentes concentrações, variando-se a temperatura. Nenhuma mudança significativa nas quantidades relativas dos isômeros *cis* e *trans* do hemiacetal **3** foi observado durante a reação, portanto somente um valor da razão **3a/3b** é dado para cada experimento. Com P/Rh=5, a 40°C (ensaio 1), 80% do hemiacetal **3** apresenta uma configuração *trans* (**3a/3b**=1/4). Entretanto, a reação é

muita lenta e somente 47% do linalol é convertido em 21h. Sob condições otimizadas em 40-50°C, uma conversão quase completa do linalol pode ser realizada em 4-6 horas de reação. Os produtos **3a** e **3b**, são formados com excelente seletividade conjunta de 95-98, sendo que **3a** e **3b** são formados em quantidades comparáveis (ensaios 2 e 7). À temperatura de 70°C, a seletividade é mais baixa e, no final da reação, aproximadamente 20% do linalol é convertido em oligômeros que não são detectados na CG.

Tabela 4. Hidroformilação do linalol catalisada por $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})_2]/\text{PPh}_3$ efeito da razão atômica P/Rh e da temperatura ^a

Ensaio	P/Rh	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade ^b (%)	3a/3b
1	5	40	21	47	89	1/4,0
2	20	40	6	95	98	1,3/1
3	50	40	6	61	96	1,5/1
4	200	40	6	30	98	2,3/1
5	0	50	6	12	85	1/2,2
6	5	50	4	75	95	
			6	100	93	1/1,3
7	20	50	2	44	95	
			4	100	95	1,5/1
8	50	50	2	60	96	
			4	98	92	2,3/1
9	5	70	1,5	53	75	
			3	100	73	1/1,5
10	20	70	1,5	98	82	1,8/1
11	50	70	1,5	98	94	2,5/1
12	200	70	1,5	60	85	
			3	100	81	1,9/1
13 ^c	50	50	3	100	90 ^d	

^a Condições de reação: linalol (0,30 M): $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})_2]$ (0,3 mM); 20 atm (CO/H₂ = 1/1); conversão e seletividade determinados por CG.

^b Seletividade para produtos de hidroformilação **3a** e **3b**.

^c Foi adicionado *p*-toluenosulfonato de piridínio (2,0 mM) e metanol (5,0 vol.%).

^d Seletividade para acetal **4**.

Na maioria dos experimentos, o isômero *cis* **3a** é predominante (60-70% de **3a** + **3b**), com suas quantidades relativas sendo afetadas de acordo com as condições de reação. As variações nas razões **3a/3b** mostram as seguintes tendências: quanto mais altas são as temperaturas e razão P/Rh, mais elevada é quantidade relativa do isômero

cis(**3a**) formada na ciclocarbonilação do linalol. O fato da distribuição do isômero depender da temperatura é bastante razoável. O isômero *cis* **3a** é estericamente mais impedido e parece ser termodinamicamente menos estável. Por outro lado, o efeito da razão P/Rh, observada em todas temperaturas estudadas, é inesperada se partir-se do pressuposto de que a ciclização do hidroxialdeído **2** formado primeiramente ocorre consecutivamente após a etapa da hidroformilação, sem a participação do catalisador de ródio (**Esquema 2**).

O efeito da PPh₃ na atividade do sistema catalítico é notável. Na ausência de PPh₃, somente 12% de conversão é observada em 6h de reação, na temperatura de 50°C. Quando foi usada uma razão P/Rh=5, a conversão foi completa no mesmo tempo de reação (6 horas), (ensaios 5 e 6, **Tabela 4**). Sabe-se que, na maioria dos sistemas de ródio utilizando ligantes fosforados para hidroformilação, é observado que quanto maior a concentração da fosfina, mais lenta é a velocidade da reação. Isto ocorre devido à competição entre os ligantes e o substrato pelos sítios de coordenação no ródio [17]. Entretanto, na hidroformilação do linalol, observou-se que a introdução de PPh₃ e o aumento da razão P/Rh até 20, acelerou fortemente a reação em todas as temperaturas estudadas. Por exemplo, nas reações com P/Rh=5, a 40°C, foram necessárias 21h para que 47% do linalol fosse convertido. Quando aumentou-se a razão P/Rh de 5 para 20, a atividade do sistema foi elevada e a conversão saltou de 47 para 95% em 6 horas de reação (**Tabela 4**, ensaios 1 e 2, **Figura 13**). Somente com altas concentrações de PPh₃ a reação tornou-se mais lenta (P/Rh=50-200, dependendo da temperatura usada).

Como exemplo, as curvas cinéticas para as reações em 40°C em diferentes concentrações de PPh₃ são mostradas na **Figura 13**. A maioria delas mostra um período de indução, cujo tempo diminui quando se aumenta a razão P/Rh: cerca de 3h em P/Rh=5, 1h em P/Rh=20 e 0,5h em P/Rh=50. Com P/Rh=200, nenhum período de indução foi observado, embora a reação tenha ficado mais lenta. Os seguintes valores para a (frequência de rotação) durante o período estacionário foram obtidos: 50 h⁻¹ em P/Rh = 5; 190 h⁻¹ em P/Rh = 20; 90 h⁻¹ em P/Rh=50 e 40 h⁻¹ em P/Rh=200.

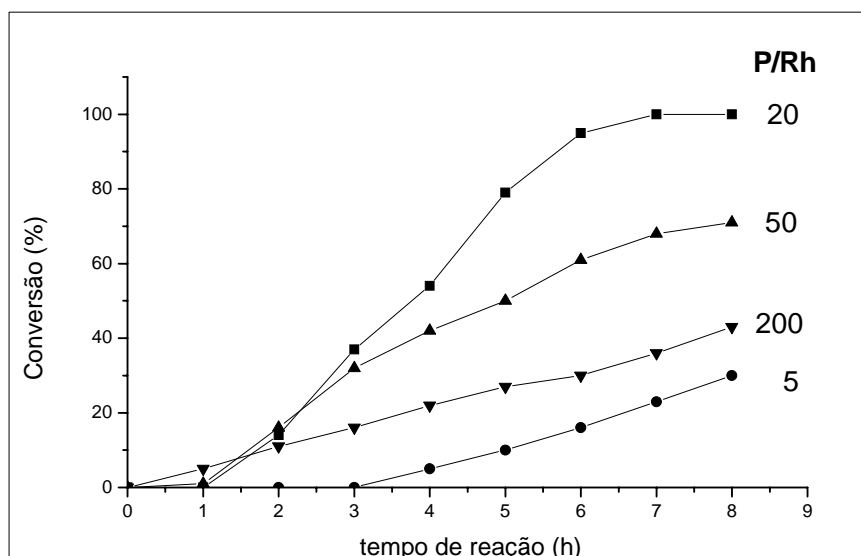


Figura 13. Hidroformilação do linalol com $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})]_2$ e diferentes razões de P/Rh. Condições: $[\text{linalol}] = 0,30 \text{ M}$; $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})]_2 = 0,3\text{mM}$, 20 atm (CO/H_2 1/1); 40°C (Tabela 4, ensaios 1-4).

A explicação para esses efeitos incomuns observados pode ser dada pela sua estrutura da molécula do linalol. A proximidade do grupo OH e a dupla ligação olefínica possibilita sua coordenação ao ródio no complexo π formando um quelato como intermediário de reação. Esta quelatação di-equatorial mantém o substrato coordenado no plano equatorial desfavorecendo a rotação da ligação olefínica de coordenação plana para coordenação perpendicular, que é necessário para a migração do ligante hidreto (o qual está em posição axial) e a inserção da olefina na ligação ródio-hidreto ^[17]. A introdução do PPh_3 e o aumento em sua concentração, desfavorece a coordenação do substrato no modo quelato, pois a PPh_3 ocupa os sítios de coordenação que seriam ocupados pelo átomo de oxigênio, resultando nas espécies ativas com duas trifenílfosfinas coordenadas $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_2(\text{CO})(\text{linalol})$ em que a etapa da inserção pode ocorrer mais facilmente, formando intermediários alquílicos de ródio. Assim, a aceleração da reação ocorre com o aumento na razão de P/Rh. Por outro lado, concentrações elevadas de PPh_3 resultam na formação de complexos com três moléculas de PPh_3 , $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_3(\text{CO})$, que são cataliticamente inativos.

No início da reação, a formação de complexos cataliticamente ativos a partir de quelatos, parece causar um período de indução. Com concentrações mais elevadas de PPh_3 , os quelatos, que exigem dois sítios de coordenação, são abertos rapidamente pela coordenação da fosfina, uma vez que não é observado período de indução em $\text{P/Rh}=200$. O fato da reação ser muito lenta quando nenhuma quantidade da PPh_3 é adicionada, ou seja, na ausência do ligante PPh_3 , são formados principalmente complexos inativos entre Rh e linalol, corroborando com a hipótese da formação de quelatos. A formação de quelatos pela coordenação da hidroxila ao ródio no intermediário alquílico de Rh foi anteriormente sugerida para explicar os resultados obtidos na hidroformilação de outros álcoois alílicos e homoalílico ^[34].

4.2.3. Hidroformilação do linalol com sistema Rh/ PPh_3 : efeito da pressão

Foi realizado um estudo dos efeitos da pressão total e parcial do CO e H_2 na hidroformilação do linalol (**Tabela 5**). No geral, sob as condições usuais de hidroformilação (10-30 atm, 70-120°C), a reação é de ordem zero em relação ao hidrogênio e de ordem negativa com relação ao CO. Entretanto, sob baixas pressão e temperatura, a ordem de reação para o hidrogênio pode ser positiva ^[17]. Realmente, sob as circunstâncias usadas, a diminuição na pressão de CO aumenta a velocidade da reação (**Tabela 5**, ensaios 1 e 4). Por outro lado, com o aumento na pressão total da mistura equimolar dos gases de 20 para 80 atm, praticamente não se observa uma mudança significativa na conversão do linalol (**Tabela 5**, ensaios 1-3). Os efeitos cinéticos opostos das concentrações de H_2 e CO devem resultar em um resultado nulo na velocidade da reação a 50°C. Realmente, observou-se que o aumento da pressão de H_2 acelera a reação (**Tabela 5**, ensaio 1 versus ensaio 5). A ordem positiva em relação ao hidrogênio observada em pressões altas deste trabalho sugere que, no caso do linalol, a adição oxidativa do hidrogênio ao intermediário acil de ródio parece ser a mais provável etapa limitante, ou seja, a etapa que determina a velocidade do processo todo.

Foi observado um significativo efeito da pressão na distribuição dos isômeros **3a** e **3b**. A 20 atm na mistura CO/H₂=1/1, a hidroformilação do linalol leva a formação de aproximadamente 70% de **3a** e 30% de **3b** (ensaio 1 **Tabela 5**). Com o aumento da pressão total, a estereosseletividade da ciclização desloca-se para o isômero *trans* **3b** (**Tabela 5**, ensaios 2 e 3 versus ensaio 1). A 50 e 80 atm, a conversão do substrato quase completa foi atingida em 4 horas de reação, com a formação de **3b** em aproximadamente 85% de estereosseletividade e 95% de quimiosseletividade. Por outro lado, ao aumentar a pressão de CO, mantendo-se a pressão constante de H₂, formou-se 85% do isômero **3a** (**3a/3b**=5,3/1, **Tabela 5**, ensaio 4). Assim, a escolha apropriada das variáveis desta reação, permite controlar a sua estereosseletividade.

Tabela 5. Hidroformilação do linalol catalisada por sistema [Rh(COD)(OAc)]₂/PPh₃: efeito da pressão ^a

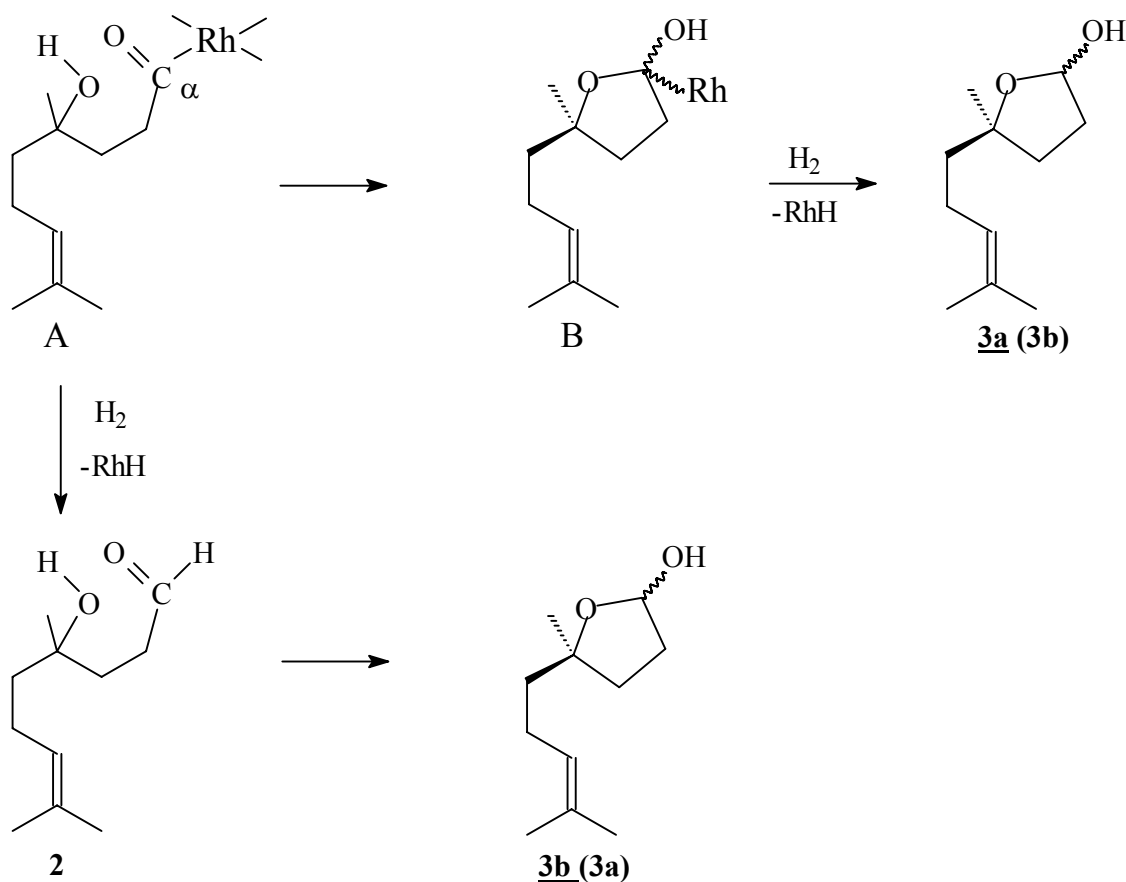
Ensaio	Pressão (atm)	H ₂ /CO	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade ^b (%)	3a/3b
1	20	1/1	2	60	96	2,3/1
			4	98	92	
2	50	1/1	2	60	97	1/6,5
			4	100	95	
3	80	1/1	2	64	98	1/6,8
			4	95	97	
4	50	1/4	2	21	98	5,3/1
			8	95	96	
5	50	4/1	2	91	98	1/6,0
			3	98	97	

^a Condições de reação: linalol (0,30 M), [Rh(COD)(OAc)]₂ (0,3 mM), P/Rh = 50, 50°C; conversão e seletividade foram determinados por CG.

^b Seletividade para hidroformilação do produtos **3a** e **3b**.

Espera-se que o hemiacetal **3** seja formado em consequência do rearranjo intramolecular do aldeído **2** através de um ataque nucleofílico do oxigênio hidroxílico sobre o átomo de carbono do grupo carbonílico. Em seguida, ocorre transferência do hidrogênio do oxigênio do grupo hidroxila para o oxigênio do grupo carbonílico. Esta ciclização espontânea deve resultar preferencialmente no isômero *trans* **3b**, o qual é termodinamicamente mais estável. Para explicar os efeitos das concentrações dos

ligantes (PPh_3 e CO), bem como a pressão de hidrogênio na estereosseletividade da hemiacetalização, supõe-se que a interação entre a hidroxila e o grupo carboxílico, poderia ocorrer, também, no intermediário acílico de ródio **A** antes de sua hidrogenólise (**Esquema 4**). Desta maneira, um intermediário organometálico cíclico **B**, que contém um anel tetraidrofurânico, poderia ser formado. Em seguida, a adição oxidativa de H_2 e a eliminação redutiva do hemiacetal **3** completam o ciclo catalítico.



Esquema 4. Ciclização do aldeído.

Neste caso, a natureza dos ligantes do ródio afetará a estereoquímica do produto. O isômero *cis* **3a** resulta do isômero menos impedido estericamente do intermediário **B**, em que os fragmentos volumosos de ródio e do metilpentenil estão nos lados opostos do anel do tetraidrofurano. Portanto, a adição de PPh_3 ou da

difosfina e o aumento na razão de P/Rh, devem favorecer a formação de **3a**, e isto realmente ocorre. A estereosseletividade também deve ser dependente da reatividade relativa do intermediário acílico de ródio **A** frente a ciclização contra a hidrogenólise através da adição oxidativa de H₂. Pressões mais elevadas de hidrogênio aumentam a velocidade da hidrogenólise, mas não a da ciclização, o que favorece a formação do isômero *trans* **3b**. Realizou-se um experimento em que foi aumentada somente a pressão de H₂ mantendo a pressão do CO em 10 atm (**Tabela 5**, ensaios 5 versus ensaio 1). A inversão da estereosseletividade do isômero *cis* para o isômero *trans* (**3a/3b**=1/6), similar ao que foi observado com aumento da pressão total de H₂/CO, corrobora com a proposta mostrada no **Esquema 4**. Por outro lado, o aumento da pressão somente de CO retarda a reação e favorece a formação de **3a** (**Tabela 5**, ensaios 1 e 4). Estas observações podem também ser explicadas dentro do **Esquema 4**. Em pressões de CO mais elevadas, a adição oxidativa de H₂, que requer dois sítios de coordenação no ródio, torna-se mais lenta e a ciclização do intermediário acílico **A**, ocorre antes de sua hidrogenólise, resultando preferencialmente no isômero *cis* **3a** do hemiacetal.

4.2.4. Hidroformilação do linalol em sistema contendo Rh/difosfinas

Foi realizado, também, um estudo da hidroformilação do linalol na presença de vários ligantes bidentados: 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe); 1,4-bis(difenilfosfino)propano (dppp) e 1-4-bis(difenilfosfino)butano (dppb). Os principais resultados são apresentados na **Tabela 6**. As reações com sistemas de Rh/difosfinas são mais rápidas do que com catalisador não modificado, porém são mais lentas (aproximadamente duas vezes) do que na presença de PPh₃ na mesma razão molar de P/Rh=5. As difosfinas são ligantes bidentados que contêm dois átomos de fósforo e ocupam dois sítios de coordenação no metal, formando um quelato de ródio bis(fosfina). Isto deve desfavorecer a formação do quelato ródio-linalol e assim aceleram a reação do linalol em comparação com sistemas sem ligante. Entretanto, o ângulo de quelação de aproximadamente 90° para a dppe e a dppp e de

98° para a dppb^[49, 50], deve favorecer a coordenação axial-equatorial destes ligantes complexo ródio-olefina-hidreto intermediário de geometria trigonal-bipiramidal. Consequentemente, o efeito da prevenção da quelação do linalol diequatorial e/ou da quebra do quelato ródio-linalol é menos pronunciado do que com ligante monodentado PPh₃. Assim, os catalisadores modificados com dppe, dppp e dppb são menos ativos na hidroformilação do linalol do que os catalisadores modificados com PPh₃.

Tabela 6. Hidroformilação de linalol catalisada por [Rh(COD)(OAc)]₂: efeito do ligante^a.

Ensaio	Ligante	P/Rh	Tempo (h)	Conversão (%)	Selectividade ^b (%)	3a/3b
1	-	-	6	12	85	1/2,2
2	PPh ₃	5	6	100	93	1/1,3
3	dppe	5	6	58	85	2,0/1
			12	100	73	
4	dppp	5	6	71	78	3,1/1
			12	100	70	
5	dppb	5	6	68	65	2,2/1
			12	90	60	

^a Condições de reação: linalol (0,30 M); [Rh(COD)(OAc)]₂ (0,3 mM); 50°C, 20 atm (CO/H₂ = 1/1); conversão e seletividade foram determinados por CG; dppe - 1,2-bis(difenilfosfina)etana; dppp - 1,4-bis(difenilfosfina)propana; dppb - 1,4-bis(difenilfosfina)butana.

^b Seletividade para produtos de hidroformilação de **3a** e **3b**.

Embora a seletividade para os produtos da hidroformilação nos sistemas de Rh/difosfina seja mais baixa do que na presença de PPh₃, é interessante destacar a preferência para a formação do isômero *cis* **3a**. Supõe-se que o aumento do impedimento estérico em volta do ródio e a baixa flexibilidade do complexo ródio-difosfina pode favorecer a formação do isômero menos impedido do intermediário **B** com ródio e o grupo metilpentenil em posição *trans*, originando o isômero *cis* do hemiacetal **3a**.

4.2.5. Hidroformilação do linalol com Rh/PPh₃/*p*-toluenosulfonato de peridíneo

A hidroformilação do linalol foi executada também na presença do metanol (5,0 vol.%) com o nucleófilo *p*-toluenossulfonato de piridínio (PPTS) como co-catalisador ácido (**Tabela 4**, ensaio 13). A reação conduz à formação de um único produto principal com seletividade de 90%. Este composto (**4**) foi isolado das misturas de reação e caracterizado por CG/EM e RMN

5-metoxi-2-metil-2-(4-metil-3-pentenil)tetrahidrofurano (**4**) (óleo amarelo claro): EM (*m/z*/rel.int.): 198/1 (M⁺); 166/21 (M⁺ - CH₃OH); 122/57; 115/73; 109/22; 107/64; 95/21; 83/34; 72/21; 69/100; 67/32; 55/41. As atribuições dos sinais de RMN podem ser observadas na **Tabela 3**.

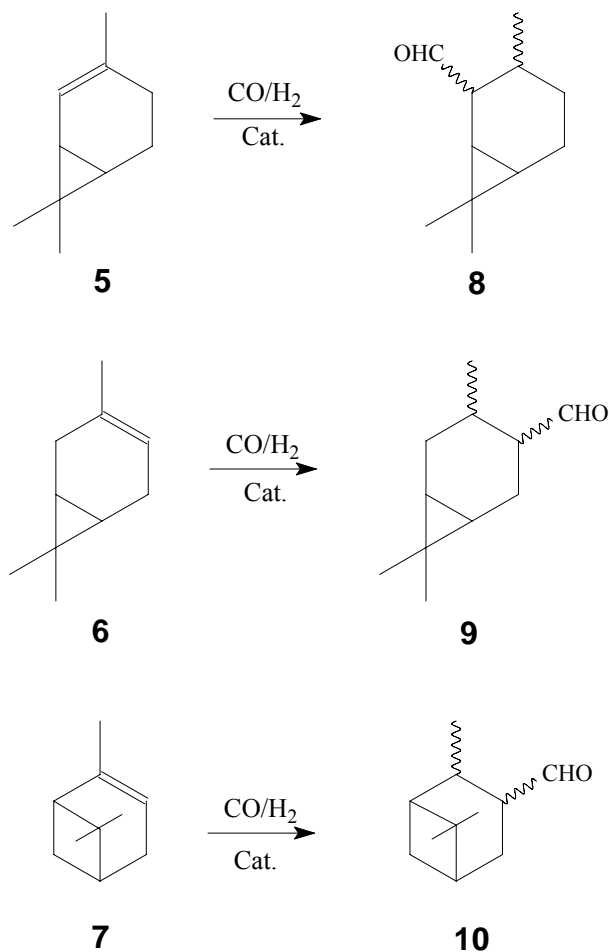
De acordo com os dados obtidos, o produto **4** é um éter metílico do hemiacetal **3**, cuja a estrutura é descrita no **Esquema 2**. Os sinais de RMN de todos átomos de carbonos e de alguns átomos de hidrogênio são duplicados. Portanto, o composto **4** existe em solução como mistura de pelo menos dois isômeros (confômeros). Tentou-se elucidar a estereoquímica desse composto, mas os espectros NOESY obtidos não forneceu dados conclusivos.

4.3. Hidroformilação de monoterpenos contendo duplas endocíclicas estericamente impedidas.

Nos últimos anos, o grupo de catálise organometálica da UFMG tem estudado a hidroformilação de vários monoterpenos, como mirceno, limoneno, β-pineno e canfeno [20, 22-25, 43, 51]. Todos estes substratos contêm duplas ligações exocíclicas terminais, podendo ser hidroformilados com certa facilidade. Por outro lado, monoterpenos endocíclicos, tais como, 2-careno (**5**), 3-careno (**6**), e α-pineno (**7**) são

muito mais difíceis de serem hidroformilados, e, por isso, as informações sobre a hidroformilação destes substratos são mais escassas ^[7, 52-56]. No entanto, essas reações são muito interessantes, porque poderiam levar à formação dos aldeídos **8-10**, úteis como fragrâncias (**Esquema 5**) ^[5]. Além disso, devido ao fato destes monoterpenos possuírem uma estrutura bicíclica rígida, a sua hidroformilação pode levar à formação de aldeídos com elevados níveis de diastereosseletividade.

Considerando que as olefinas **5-7** têm duplas ligações endocíclicas trissubstituídas, é razoável esperar que a hidroformilação desses substratos fosse mais complicada. Realmente, hidroformilação de **6** e **7** catalisada por ródio foi eficiente apenas para pressões elevadas como 600 atm em temperaturas de 110-120°C ^[52, 53]. A hidroformilação de **3** também foi realizada em condições mais brandas (100 atm, 85°C) usando o complexo de ródio $[\text{Rh}_2(\mu\text{-S-}^t\text{bu})_2(\text{CO})_2(\text{P}(\text{OPh})_3)_2]$. No entanto, o rendimento e a velocidade obtidos foram baixos ^[7, 54-56]. A utilização de catalisadores de Rh/ PPh_3 ou $\text{P}(\text{OPh})_3$ via hidroformilação do α -pineno resultou numa extensa isomerização, formando o β -pineno, substrato mais reativo na hidroformilação ^[55]. Em uma comunicação prévia ^[56], foi relatado que a hidroformilação das olefinas **6** e **7** é possível quando realizada com um sistema de ródio contendo como ligantes, o $\text{P}(\text{O-}o\text{-}^t\text{BuPh})_3$ e a trifenilfosfina. De acordo com os autores, o fosfito volumoso $\text{P}(\text{O-}o\text{-}^t\text{BuPh})_3$ facilita a hidroformilação, enquanto que PPh_3 impede a isomerização da dupla ligação.

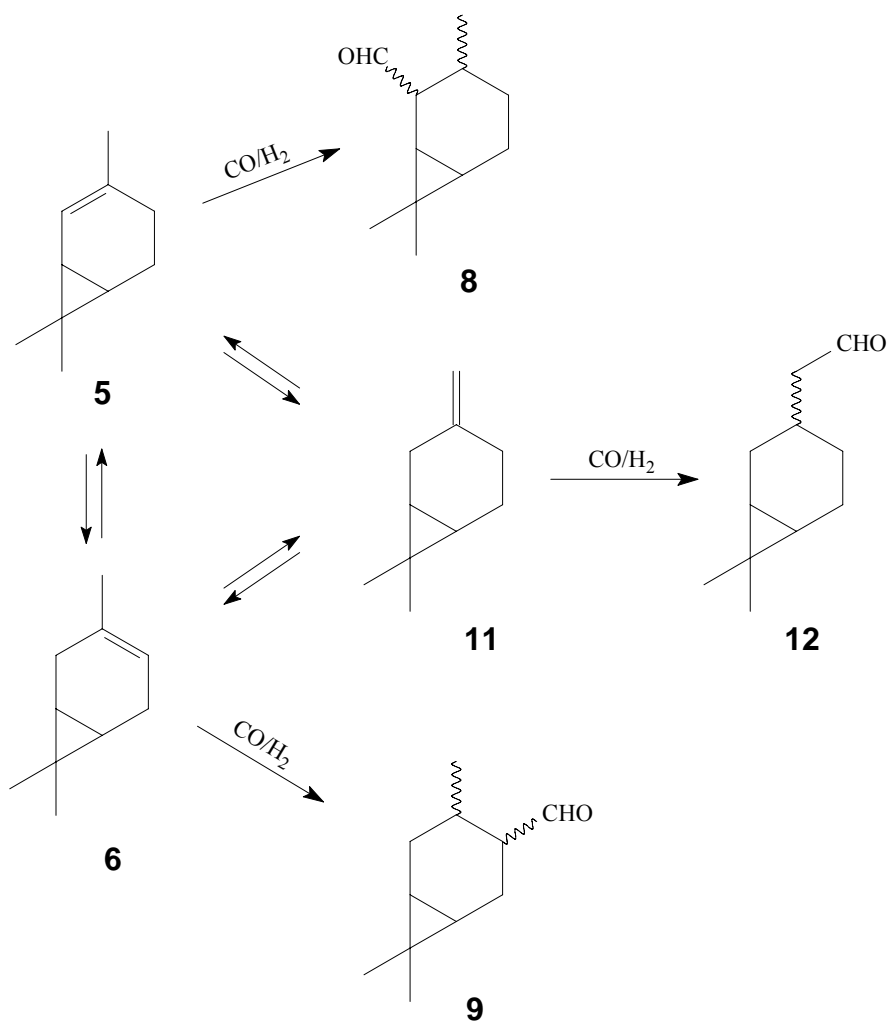


Esquema 5. Hidroformilação do 2-careno (5), 3-careno (6), e α -pineno (7).

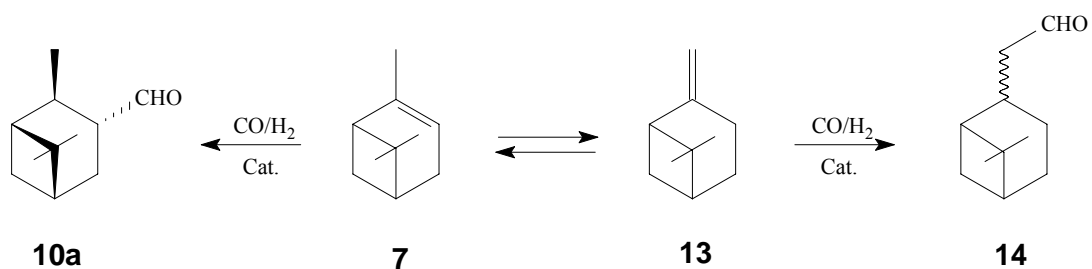
Nesta parte do trabalho, o objetivo foi um estudo sistemático da hidroformilação dos monoterpenos 5-7 catalisada por complexos de ródio modificados por vários ligantes fosforados, a fim de obter os produtos 8-10 com alta quimio e diastereosseletividade, sob condições suaves de reação.

O estudo da hidroformilação do 2-careno (5), 3-careno (6), e α -pineno (7) foi realizado com $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$ como precursor catalítico na presença de ligantes auxiliares de fósforo como a trifenilfosfina, difosfinas e fosfitos. Em todas as condições utilizadas, as reações com cada um dos substratos, resultaram em dois produtos carbonilados majoritários (8 e 9 de 5 e 6; 10 e 14 de 7) com 85-94% de seletividade combinada na maioria dos experimentos utilizando-se sistemas com catalisadores modificados por fósforo (Esquemas 6 e 7). O balanço de massas das reações foi calculado usando o dodecano como padrão interno. A diferença, que foi

muito pequena para a maior parte dos experimentos, foi atribuída à formação de produtos com alta massa molecular, que não podiam ser determinados por CG. Os produtos dados como “outros” nas **Tabelas** são, principalmente, outros isômeros dos substratos, aldeídos não identificados e álcoois formados devido à hidrogenação dos aldeídos formados primariamente. Os substratos hidrogenados, formados em quantidades pequenas, também foram incluídos em “outros”.



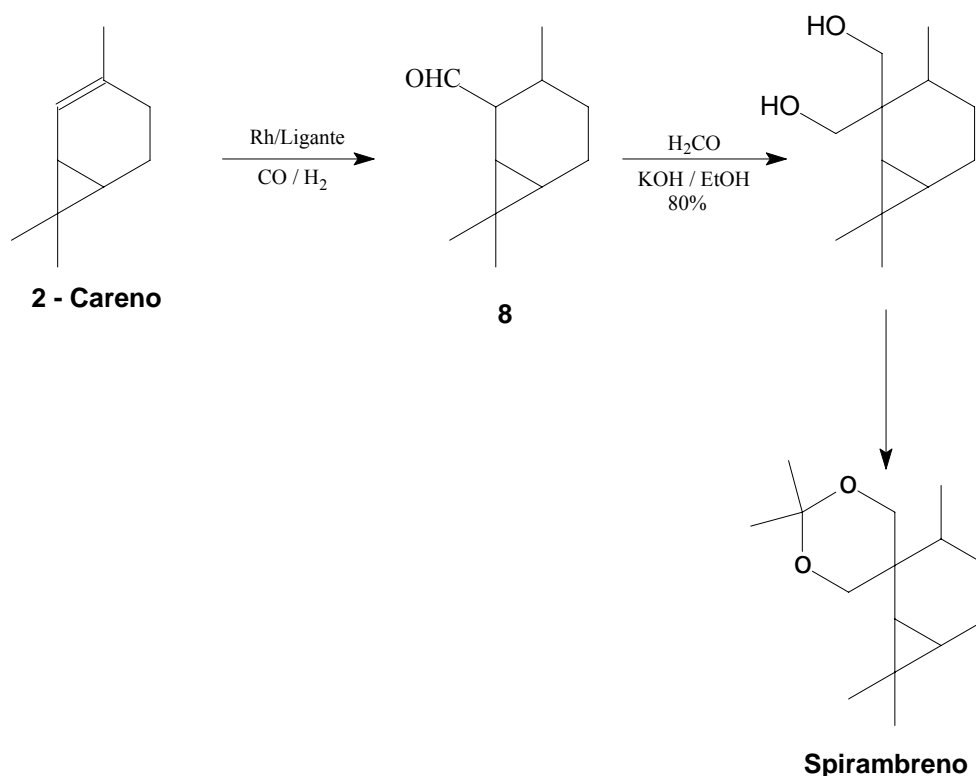
Esquema 6. Produtos formados de 2-careno e 3-careno.



Esquema 7. Hidroformilação do α -pineno.

4.3.1 Hidroformilação do 3-careno e 2-careno

É interessante destacar que o aldeído **8**, o produto da hidrorformilação do 2-careno, é um intermediário importantíssimo para a síntese do spirambreno, composto que possui um aroma característico âmbar, amadeirado e levemente aldeídico (**Esquema 8**). O spirambreno é a principal substância presente no perfume da grife Kenzo pour Home (Kenzo 1991), e Ouï Non (Kookaï 1993) ^[57].



Esquema 8. Produto 8, intermediário para síntese do spirambreno.

Os principais dados sobre a hidroformilação dos carenos 5 e 6 são apresentados nas **Tabelas 7-9**. Na ausência do ligante auxiliar de P(III), o catalisador RhH(CO)₄ promove extensa isomerização de ambos os substratos. Os isômeros se interconvertem, e também formam o isômero 11 que contém uma dupla ligação terminal exocíclica (**Esquema 6**) (**Tabela 7**, ensaios 1, 2, 6 e 7). Embora este último isômero não tenha sido identificado, a sua formação pode ser inferida a partir da estrutura do aldeído identificado 12. A 80°C (**Tabela 7**, ensaios 1 e 6), a hidroformilação de ambos os carenos ocorreu lentamente e as soluções reacionais, após 24 horas, ainda continham quantidades significativas de carenos. É importante notar que a reação procedeu com alta regioseletividade e, quando foi usada uma temperatura de 100°C (**Tabela 7**, ensaios 2 e 7), a conversão dos substratos foi mais rápida. No entanto, a seletividade para os aldeídos majoritários 8, 9 e 12 manteve-se baixa, provavelmente devido à formação de outros isômeros de duplas ligações e de

seus produtos de hidroformilação. Uma análise preliminar do RMN de ^{13}C da mistura de produto, sugeriram a presença de outros aldeídos e álcoois.

O isômero **11** é um composto que possui uma dupla ligação terminal dissustituída, e espera-se que este isômero seja mais reativo na hidroformilação do que **5** e **6**. Portanto, mesmo presente em baixa concentração, o careno **11** pode originar quantidades apreciáveis de aldeído **12**, porque o seu consumo desloca o equilíbrio de isomerização a partir de **5** (ou **6**) para **11** (**Esquema 6**).

O isômero **12** pode apresentar um par de diastereoisômeros devido à posição relativa do grupo aldeído em relação a ponte isopropilidênica. De fato, na análise por EM-CG, pode-se observar um par de picos distinguíveis de intensidades comparáveis e similar fragmentação, a qual apresenta um fragmento em $m/z=122$, com uma intensidade relativa de 82%, correspondente à perda do grupo CH_2CHO e um átomo de hidrogênio no produto **12**. Por outro lado, os produtos **8** e **9** podem apresentar quatro pares de enantiômeros dos diastereoisômeros (ou quatro diastereoisômeros, quando originados a partir do substratos enantiomericamente puros), resultantes de diferentes possibilidades para as posições do grupo metila, formila e isopropilidênico. No entanto, devido ao mecanismo de hidroformilação, a adição do hidrogênio, bem como do grupo formila ocorre no mesmo plano, o que implica que os grupos metila e formila em **8** e **9** derivados de **5** e **6**, respectivamente, serão sempre *trans* um em relação ao outro. Isto reduz as possibilidades de dois pares enantioméricos ou dois diastereoisoméricos. Realmente, apenas um par de picos são distinguíveis no CG para cada um dos produtos **8** e **9**.

Numa tentativa de controlar a isomerização do substrato, o ligante PPh_3 foi adicionado à solução reacional (**Tabela 7**, ensaios 3 e 8). A isomerização diminuiu drasticamente, mas a conversão do substrato também diminuiu proporcionalmente: apenas 15% do 2-careno converteu em 24 horas de reação, a 100°C . No entanto, o aldeído **8**, produto de sua hidroformilação, foi obtido em alta seletividade (78%), o aldeído **9** não foi formado e apenas pequenas quantidades do aldeído **12** foram detectadas (**Tabela 7**, ensaio 3). É notável que, nestas condições, o aldeído **8** seja formado quase que exclusivamente como um único diastereoisômero, com o grupo formil e o anel ciclopropano em posição *trans* (isômero *trans* **8a**).

Para uma razão atômica de P/Rh=20 (ensaios 3 e 8) é esperado mais de um ligante de fósforo coordenado ao ródio. Em um trabalho anterior, foi demonstrado que as espécies de ródio que continha mais de um ligante de fósforo (por exemplo, sistemas promovidos por fosfinas quelantes) apresentam baixa atividade na hidroformilação de terpenos com duplas ligações exocíclicas dissubstituídas como, por exemplo, o β -pineno e o canfeno ^[25]. Parece que, para ambos os casos isso é ainda mais crítico, uma vez que as conversões são muito baixas nestas reações.

Quando é usado o ligante PPh₃ em razões P/Rh menores, as conversões são mais elevadas, porém ocorre uma isomerização maior do substrato. Quando a PPh₃ foi substituído por 1,3-bis(difenilfosfino)propano ou 1,4-bis(difenilfosfino)butano, nas condições dos ensaios 3 e 8, a conversão de ambos os substratos **5** e **6** caiu para praticamente zero. Um efeito semelhante foi observado para o sistema com trifenilfosfito, P(OPh)₃, que se liga ao metal mais fortemente do que a PPh₃: menos de 5% de conversão foi observado após 24 horas de reação nas condições dos ensaios 3 e 8. Mais uma vez, o motivo parece ser que a maioria dos centros ativos de ródio estão ligados com mais de um fosfito o que dificulta a coordenação do substrato devido ao impedimento estérico.

Tabela 7. Hidroformilação do 2-careno (**1**) e 3-careno (**2**) por complexos de ródio: efeito do ligante fosforado^a.

Ensaio	Substrato	Ligante	Conversão (%)	Distribuição de produtos (%)				
				isômeros ^b	8	9	12	outros
1 ^c	5	-	42	58	23	5	2	12
2	5	-	81	22	19	15	8	36
3	5	PPh ₃	15	8	78	-	3	11
4	5	P(O- <i>o</i> - ^t BuPh) ₃	98	3	75	16	-	6
5 ^c	5	P(O- <i>o</i> - ^t BuPh) ₃	77	8	86	2	-	4
6 ^c	6	-	41	43	13	27	3	14
7	6	-	67	38	11	20	5	26
8	6	PPh ₃	7	5	-	38	2	55
9	6	P(O- <i>o</i> - ^t BuPh) ₃	89	6	34	49	-	11
10 ^c	6	P(O- <i>o</i> - ^t BuPh) ₃	49	10	23	55	-	12
11 ^d	6	P(O- <i>o</i> - ^t BuPh) ₃	13	12	8	40	-	40

^a Condições de reação: substrato: 2.5 mmol; [Rh(cod)(OMe)]₂: 3,1 x 10⁻³ mmol; ligante (se tiver): 1,2 x 10⁻¹ mmol; benzeno: 5 mL, 80 atm (CO/H₂=1); 100 °C, 24 h.

^b **6** em ensaio com **5** e **5** em ensaio com **6**.

^c 80 °C.

^d PPh₃ (3,1 x 10⁻² mmol) adicionada.

Assim, embora a adição dos ligantes fosforados mencionados não tenha impedido a isomerização dos substratos, seu excesso favoreceu a formação de complexos de ródio com dois e provavelmente três ligantes de fósforo, os quais são completamente inativos na hidroformilação de ambos os carenos. Por outro lado, o uso do ligante volumoso tris(*o*-tercbutilfenil)fosfito ($\text{P}(\text{O}-\text{o}^t\text{BuPh})_3$) permitiu tanto suprimir a isomerização dos substratos, quanto aumentar significativamente a velocidade da hidroformilação a 100°C (ensaio 4 e 9). Mesmo a 80°C, a atividade foi elevada para ambos os carenos e as seletividades para **8** e **9** foram ainda melhores (ensaios 5 e 10). O sistema contendo $\text{Rh}/\text{P}(\text{O}-\text{o}^t\text{BuPh})_3$ foi utilizado com sucesso pela primeira vez por van Leeuwen e Roobeek com olefinas não reativas em outras condições^[58]. Desde então, esse fosfito tem sido utilizado para a hidroformilação de um grande número de alquenos. Seria interessante ressaltar que a hidroformilação de esteróides contendo dupla ligação endocíclica trissubstituída, similar aos substratos **5-7**, também foi obtido com sucesso com este ligante^[59].

O tris(*o*-tercbutilfenil)fosfito é um ligante bastante volumoso que tem um ângulo de cone de 175°. Portanto, mesmo com uma razão elevada de $\text{P}/\text{Rh}=50$, no meio reacional, predominam os complexos de ródio com apenas um ligante fosfito simplesmente, o suficiente para permitir a coordenação do substrato. Além disso, o $\text{P}(\text{O}-\text{o}^t\text{BuPh})_3$ possui baixa capacidade eletrodoadora (valor de $\chi = 30,50$ versus 13,25 para PPh_3), e fortes propriedades eletro-retiradoras, o que favorece a dissociação do CO e uma mais forte associação da olefina com ródio^[60].

A hidroformilação do 2-careno em sistema $\text{Rh}/\text{P}(\text{O}-\text{o}^t\text{BuPh})_3$ resulta principalmente no aldeído **8** (75% de seletividade a 100°C, **Tabela 7**, ensaio 4). Nestas condições também foram formados 16% do aldeído **9**, derivado do 3-careno, enquanto que outros sub-produtos foram formados em quantidades muito menores do que nos sistemas não promovidos. A 80°C, a seletividade para **8** melhorou significativamente até 86% (**Tabela 7**, ensaio 5).

Por outro lado, a seletividade da hidroformilação do 3-careno é mais difícil de controlar. Mesmo com $\text{P}(\text{O}-\text{o}^t\text{BuPh})_3$ como ligante modificador (ensaio 9), uma quantidade do aldeído **8**, derivado do 2-careno, é formada e a seletividade para o aldeído **9** não passa de 49%. Em uma temperatura mais baixa (80°C, ensaio 10), a seletividade é ligeiramente melhor, cerca de 55%, porém, o aldeído **8** ainda é formado

em quantidades significativas. É importante ressaltar que a seletividade total para ambos os aldeídos é bastante elevada (aproximadamente 80%).

Foi sugerido que um sistema misto contendo os ligantes $P(O\text{-}o\text{-}^t\text{BuPh})_3$ e PPh_3 poderia melhorar a seletividade da reação, uma vez que a PPh_3 reduziria a isomerização, enquanto o fosfito poderia garantir a hidroformilação ^[56]. Assim, foi realizada a hidroformilação do 3-careno na presença simultânea de ambos os ligantes (**Tabela 7**, ensaio 11), porém o sistema comportou-se similarmente ao que continha somente PPh_3 (ensaio 8).

Na maioria das reações com $P(O\text{-}o\text{-}^t\text{BuPh})_3$, o isômero *trans* de **8** (composto **8a**) é formado predominantemente, enquanto que apenas vestígios do isômero *cis* **8b** pode ser detectado no CG. No entanto, na ausência do ligante de fósforo, quantidades apreciáveis de **8b** foram formadas (**8a/8b**=9/1), o que nos permitiu realizar a sua completa caracterização por RMN. O aldeído **9** também possui uma configuração *trans* e o seu isômero *cis* não foi detectado por RMN na mistura isolada. Assim, a hidroformilação de ambos os carenos com o catalisador $Rh/P(O\text{-}o\text{-}^t\text{BuPh})_3$ ocorre com quase 100% de diasterosseletividade. A formação preferencial do isômero *trans* não é surpreendente uma vez que requer que o catalisador se coordene preferencialmente na face menos impedida estericamente da olefina – em posição *anti* à posição de ponte isopropilidênica. A adição *sin* do ródio-hidrido à olefina coordenada resulta no intermediário ródio alquil termodinamicamente mais estável e conseqüentemente nos aldeídos *trans* **8a** e **9a** termodinamicamente mais estáveis.

A hidroformilação do 3-careno é mais lenta do que a do 2-careno, embora a dupla ligação do 2-careno parecer ser mais impedida estericamente. Uma possível explicação é que o 2-careno possui o anel de seis membros mais tencionado devido à rigidez da dupla ligação próxima ao anel ciclopropano, o que o coloca em um patamar energeticamente mais elevado do que o 3-careno. Portanto, a hidroformilação ou a isomerização da sua dupla ligação aliviam a tensão do anel, o que corrobora a sua reatividade mais elevada. A reatividade maior do 2-careno já foi discutida ^[61] e foi explicada pela conformação em barco, relativamente estável, da molécula do 3-careno. Nesta conformação, o anel ciclopropano encontra-se diretamente sobre os orbitais π da dupla ligação, o que implica uma estabilidade extra para a molécula através da superposição π da dupla ligação com o sistema eletrônico do anel

ciclopropano. Assim, a dupla ligação terá menos densidade eletrônica disponível para coordenar com o centro ativo. Tais considerações também podem explicar a elevada estereosseletividade na hidroformilação do 3-careno, que é ainda mais alta do que a do 2-careno: a face *sin* em relação a ponte isopropilidênica é bloqueada devido a interação da dupla ligação com o anel ciclopropano.

Na **Tabela 8** são apresentados os efeitos da razão atômica de P(O-*o*-^tBuPh)₃/Rh na hidroformilação de **5** e **6**. Pretendeu-se determinar a melhor razão P/Rh, uma vez que foi relatado que um valor elevado da razão entre o fosfito e o ródio de 50 seria necessário para evitar a formação do complexo metálico sem ligante no sistema ^[62]. Numa razão P/Rh=10 (ensaio 12), o ligante volumoso fosfito promoveu a hidroformilação do 2-careno. Com o aumento na razão P/Rh para 20 (ensaio 4), este efeito foi ainda maior após 24 horas de reação, a quantidade do isômero 3-careno foi reduzida e a seletividade para **8** aumenta. Um novo aumento na razão P/Rh para 30 (ensaio 13) não levou à melhoria significativa na atividade e na seletividade do sistema, demonstrando que uma razão de P/Rh=20, nas condições reacionais testadas, é suficiente para manter a maior parte do P(O-*o*-^tBuPh)₃ coordenado ao centro metálico.

Um comportamento semelhante foi observado na hidroformilação do 3-careno. Conforme mencionado acima, na hidroformilação do 3-careno, quantidades significativas de aldeído **8** são sempre formadas, uma vez que o 2-careno é mais reativo, o que desloca o equilíbrio entre 3-careno e 2-careno para este último.

Tabela 8. Hidroformilação do 2-careno e 3-careno catalisada por ródio promovido por P(O-*o*-^tBuPh)₃: efeito da razão fósforo ródio ([P]/[Rh])^a

Ensaio	Substrato	[P]/[Rh]	Conversão (%)	Distribuição de produtos (%)				
				isômeros ^b	8	9	12	outros
2	5	-	81	22	19	15	8	36
12	5	10	92	8	69	17	2	4
4	5	20	98	3	75	16	-	6
13	5	30	95	6	75	13	2	4
7	6	-	67	38	11	20	5	26
14	6	10	94	3	28	48	2	19
9	6	20	89	6	34	49	-	11
15	6	30	90	5	35	47	3	10

^a Condições de reação: substrato: 2,5 mmol; [Rh(cod)(OMe)]₂: 3,1 x 10⁻³ mmol; benzeno: 5 mL, 80 atm (CO/H₂=1); 100 °C, 24 h.

^b 3-Careno em ensaio com **5** e 2-careno em ensaio com **6**.

Também foi feito um estudo dos efeitos da pressões total e parcial de ambos os gases CO e H₂ sobre a atividade e seletividade de catalisador na hidroformilação do 2-careno (**Tabela 9**). Normalmente, para o hidroformilação de olefinas catalisada por ródio/trifenilfosfina, sob condições usuais (10-50 atm, 70-120 °C), a reação é de ordem zero para hidrogênio e negativos em relação ao CO, enquanto que em baixa pressão e temperatura pode ser observada ordem positiva para hidrogênio^[17]. Para sistema Rh/P (O-*o*-^tBuPh)₃ estes efeitos estão fortemente relacionados com a natureza do substrato. Por exemplo, no caso de 1-octeno a velocidade é de primeira ordem em H₂, de ordem negativa para CO, e de ordem zero para substrato, o que sugere fortemente a hidrogenólise como etapa que determina a velocidade. Por outro lado, para o ciclohexeno, um substrato mais impedido, a velocidade é ligeiramente positiva para hidrogênio (0,2), negativa em CO (-0,65), e primeira para ciclohexeno, o que sugere a coordenação da olefina como etapa determinante^[63].

Tabela 9. Hidroformilação do 2-careno (**5**) catalisada por ródio: efeito da pressão parcial do CO e H₂^a

Ensaio	Pressão (atm)		Conversão (%)	Distribuição de produtos (%)			
	CO	H ₂		3-careno	8a	9a	outros
5	40	40	77	8	86	2	4
16	20	20	80	12	80	5	3
17	20	40	90	9	81	6	4
18	40	20	73	10	86	2	2

^a Condições de reação: substrato: 2,5 mmol; [Rh(cod)(OMe)]₂: 3,1 x 10⁻³ mmol; P(O-*o*-^tBuPh)₃: 1,2 x 10⁻¹ mmol; benzeno: 5 mL, 80 °C, 24 h.

Nas condições que foram utilizadas, o aumento da pressão de CO por um fator de dois, diminui a conversão por um fator de 0,9 (**Tabela 9**, ensaio 16 versus 18). Dobrando-se pressão de H₂, ocorre um aumento da conversão em um fator de 1,1 (ensaio 17 versus 18) em 24 horas de reação. Embora a velocidade inicial não possa ser extrapolada a partir destes dados preliminares, sugere-se que o comportamento da hidroformilação do 2-careno fosse semelhante à observado para o cicloexeno [65]. O aumento da pressão total da mistura equimolar de gases de 40 para 80 atm não alterou significativamente nem a conversão e nem a seletividade (**Tabela 9**, ensaio 16 versus 5). Este fato pode estar refletindo um efeito nulo devido aos efeitos opostos do CO e do hidrogênio a 80 °C. Desta forma, a hidroformilação de 2-careno pode ser realizada em condições reacionais relativamente suaves (80°C e 40 atm de CO/H₂ = 1).

4.3.2. Hidroformilação do 2-careno e 3-careno: estereoquímica dos produtos

A estereoquímica dos produtos **8a** e **8b** foi confirmada pelos experimentos NOESY. Em ambos os isômeros, dois prótons metilênicos H-5 aparecem como dois multipletos em duas diferentes regiões do espectro (**Figura 14**). A proximidade da ponte isopropilidênica volumoso do C-5 gera um impedimento estérico elevado, o que conduz a uma maior densidade de elétrons sobre o hidrogênio na posição *cis* ao grupo isopropilidênico, resultando em um efeito blindagem. Assim, os *cis* H-5 em

ambos os isômeros aparecem na região 0,61-0,67 ppm do espectro, enquanto os *trans* H-5 em 1,71-1,77 ppm em **8a** e 1,94-2,03 ppm em **8b**. É notável que *cis* H-5 apresentou NOE com prótons H-11 do grupo formil em **8b**, mas não com **8a**. Isto indica claramente que **8b** possui uma configuração de *cis* (os grupos formila e isopropilidênico encontram-se do mesmo lado do anel cicloexano).

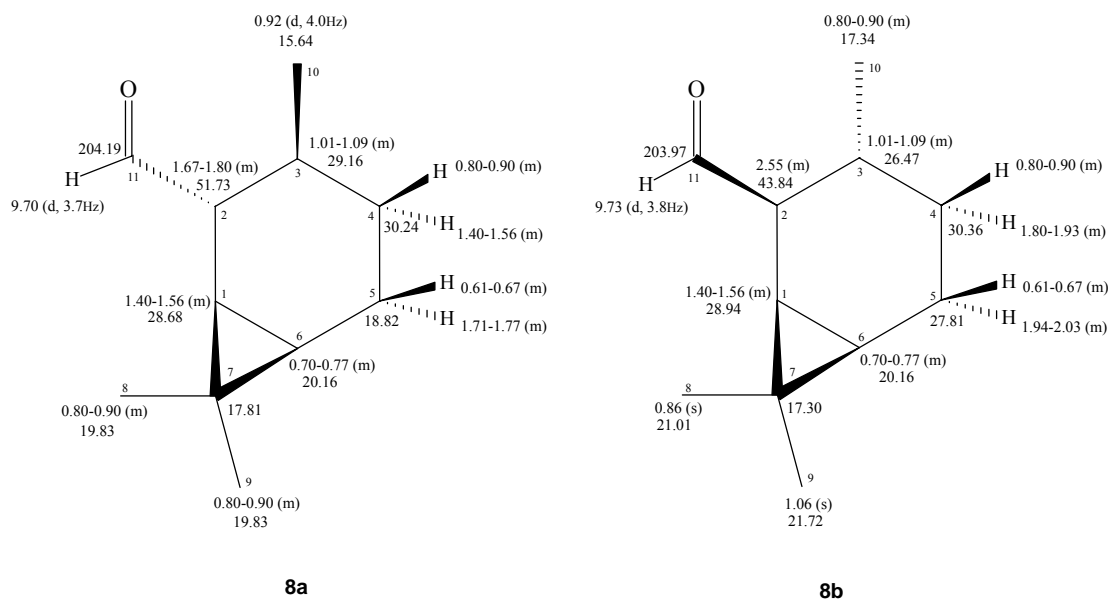


Figura 14. Atribuições dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C para os produtos **8a** e **8b**.

No isômero *trans* **8a**, a proximidade do grupo formila e prótons H-5 *trans*, ambos do mesmo lado do anel cicloexano, aumenta a densidade de elétrons sobre estes prótons, portanto o seu sinal no espectro aparece mais protegido, em comparação com o do isômero *cis* (1,71-1,77 ppm em **8a** versus 1,94-2,03 ppm em **8b**). As evidências descritas a seguir confirmam estas atribuições. No isômero *trans* **8a**, ambos os grupos metila da ponte isopropilidênica exibem mesmos sinais de ^{13}C e ^1H , uma vez que o grupo formila está do outro lado do anel cicloexano. Por outro lado, o isômero *cis* **8b**, existe uma diferença considerável no ambientes eletrônicos dos grupos metílicos C-8 e C-9, portanto, o grupo metílico mais próximo ao grupo formila (C-8) aparece mais protegido (21,01 e 0,86 ppm versus 21,72 e 1,06 ppm).

A estereoquímica do produto **9a** também foi confirmada pelo experimento de NOESY. Da mesma maneira que os prótons H-5 em **8a** e **8b**, dois prótons metilênicos H-2 em **9a** aparecem como dois multipletos em duas diferentes regiões do espectro

(Figura 15). O próton H-2 *cis* mostra sinais em 0,70-0,77 ppm em virtude da proximidade do volumoso fragmento isopropilidênico em ponte, enquanto o *trans* H-2 aparece menos protegido em 1,94-2,03 ppm. O próton H-2 *trans* origina uma forte correlação com H-11 do grupo formila, mostrando sua proximidades espacial. Além disso, em **9a**, como no isômero *trans* **8a**, ambos os grupos metílicos do fragmento isopropilidênico, C-8 e C-9, apresentam mesmos sinais nos espectros de ^{13}C e ^1H . Com base nestas observações, foi atribuída uma configuração *trans* para o isômero **9a** como mostrado na Figura 15.

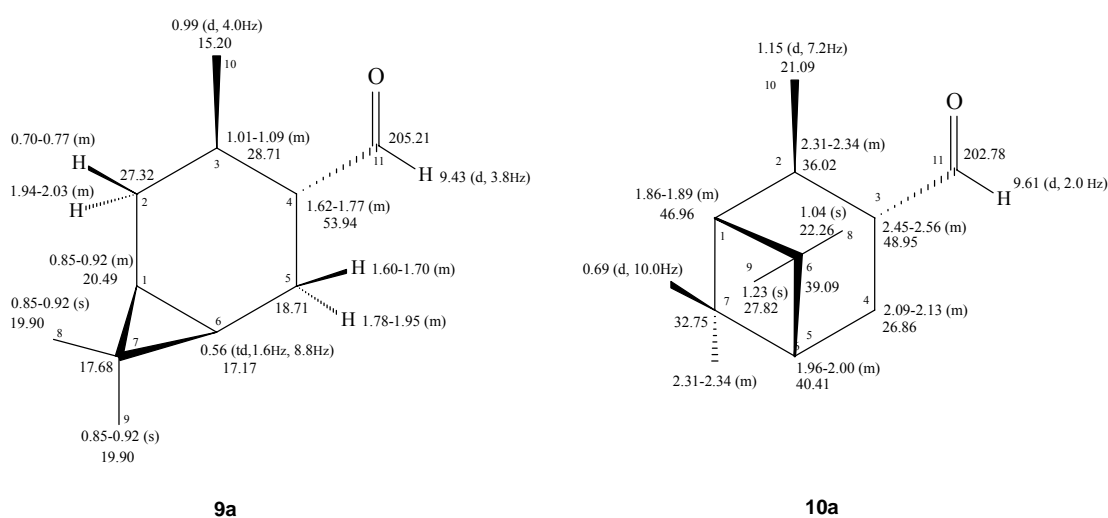


Figura 15. Atribuições dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C para os produtos **9a** e **10a**.

4.3.3. Hidroformilação do α -pineno

Um estudo da hidroformilação em sistema contendo $\text{Rh}/\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$ foi realizado com outra olefina estericamente impedida, α -pineno (**7**), que contém uma dupla ligação endocíclica trissubstituída e uma ponte isopropilidênica semelhante aos carenos. Os resultados são apresentados na Tabela 10. O α -pineno também tem uma dupla ligação endocíclica trissubstituída e uma ponte isopropilidênica, que geram um grande impedimento estérico. Usando o fosfito volumoso $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$, como ligante, o α -pineno foi completamente convertido sob condições relativamente suaves

(100 °C e 40-80 atm de CO/H₂ = 1) em 24 horas de reação, formando o aldeído **10** como um dos principais produtos. Este aldeído pode ser formado como um par de diastereoisômeros, **10a** e **10b**, que diferem um do outro pela posição relativa dos grupos isopropilideno em ponte e formila. No entanto, os estudos de RMN, revelaram que, como no caso dos aldeídos **8** e **9**, apenas um isômero, **10a**, é formado exclusivamente. Sendo que o outro possível isômero, **10b**, não foi detectado por CG e nem RMN no produto isolado.

Pelo espectro NOESY de **10a**, foi observado que o hidrogênio H-3 (ligado ao mesmo átomo de carbono com grupo formila) mostrou um forte sinal de correlação com os prótons metílicos H-8, confirmando que eles estão do mesmo lado do anel cicloexano. Isto indica claramente uma configuração *trans* para o aldeído **10a** (**Figura 15**). A formação predominante do isômero *trans* também não é surpreendente, uma vez que para formar o isômero *trans*, o catalisador deve-se coordenar na face menos impedida estericamente do α -pineno, em posição *anti* à ponte isopropilidênica. Tal como acontece com os carenos, isso leva a intermediários de alquil- e acil- de ródio menos impedidos que, em seguida, leva à formação do aldeído *trans* **10a**, termodinamicamente mais estável.

Tabela 10. Hidroformilação do α -pineno (**7**) catalisado por ródio promovido pelo ligante P(O-*o*-^tBuPh)₃^a

Ensaio	[P]/[Rh]	Conversão (%)	Distribuição de produtos (%)			
			10a	14a	14b	outros
19	10	94	57	15	19	9
20	20	93	63	9	18	10
21 ^b	20	94	49	22	16	13

^a Condições de reação: substrato: 2,5 mmol; [Rh(cod)(OMe)₂]: 3,1 x 10⁻³ mmol; P(O-*o*-^tBuPh)₃: 1,2 x 10⁻¹ mmol; benzeno: 5 mL; 80 atm (CO/H₂=1); 100 °C; 24 h.

^b 40atm (CO/H₂=1).

Semelhante ao que foi observado para os carenos, a hidroformilação do α -pineno é complicada devido a sua isomerização formando o β -pineno **13** (**Esquema 7**). O β -pineno, uma olefina terminal, é prontamente hidroformilada sob as condições reacionais formando o par de diastereoisômeros **14a** (*trans*) e **14b** (*cis*), em quantidades comparáveis. O balanço entre as reações concorrentes durante a

hidroformilação do α -pineno parece ser afetado pelas condições reacionais, como a razão de P/Rh e a pressão (vide **Tabela 10**, ensaios 19-21). A baixa diastereosseletividade da hidroformilação do β -pineno reflete o fato de a discriminação entre as duas faces diastereotópicas do β -pineno ser mais difícil do que para α -pineno e carenos.

4.3.4. Caracterização dos produtos da hidroformilação do 2-careno, 3-careno e α -pineno

3,7,7-Trimetilbicyclo(4.1.0)-heptano-2-carbaldeído (trans, menor tempo de retenção no CG) (8a) (óleo amarelo claro): EM (m/z /rel.int.): 166/4 (M^+); 151/23 ($M^+ - CH_3$); 137/93 ($M^+ - CHO$); 109/23; 95/52; 93/19; 81/100; 79/22; 77/17; 69/27; 67/62; 55/19. As atribuições dos sinais de RMN podem ser observadas na **Figura 14**.

3,7,7-Trimetilbicyclo(4.1.0)-heptano-2-carbaldeído (cis, maior tempo de retenção no CG) (8b) (óleo amarelo claro): EM (m/z /rel.int.): 166/2 (M^+); 151/11 ($M^+ - CH_3$); 137/43 ($M^+ - CHO$); 135/30; 124/15; 97/15; 96/19; 95/49; 93/18; 83/26; 81/100; 79/22; 71/34; 69/83; 67/64; 57/25; 55/49. As atribuições dos sinais de RMN podem ser observadas na **Figura 14**.

3,7,7-Trimetilbicyclo(4.1.0)-heptano-4-carbaldeído (trans) (9a) (óleo amarelo claro): EM (m/z /rel.int.): 166/8 (M^+); 151/20 ($M^+ - CH_3$); 137/30 ($M^+ - CHO$); 135/64; 123/48; 109/19; 107/17; 105/20; 96/22; 95/56; 93/74; 91/30; 82/19; 81/100; 79/40; 77/26; 71/39; 69/36; 67/82; 55/49. As atribuições dos sinais de RMN podem ser observadas na **Figura 15**.

3-Formilpinano (trans) (10a) (óleo amarelo claro). Composto descrito por Siegel et al. ^[52] e Kalck et al. ^[54]. As atribuições dos sinais de RMN podem ser observadas na **Figura 15**.

10-Formilcarano (12) (dois pico idênticos no CG com mesma fragmentação): EM (*m/z*/rel.int.): 166/2 (M^+); 151/6 ($M^+ - CH_3$); 122/82 ($M^+ - CH_2CHO - H$); 107/73; 81/29; 79/100; 68/38; 55/29; 41/59.

10-Formilpinano (14a) (*trans*) e *(14b)* (*cis*, maior tempo de retenção no CG). Composto descrito por Azzaroni et al. [42] e Kalck et al. [54].

4.4. Hidroformilação do α -terpineno e γ -terpineno

Nos últimos anos, o grupo de Catálise Organometálica da UFMG tem desenvolvido pesquisas relacionadas a oxifuncionalização de olefinas de origem natural e abundante no Brasil. O β -pineno, o linalol e o canfeno são algumas das olefinas que não contém duplas ligações conjugadas, cuja hidroformilação foi sistematicamente estudada pelo grupo [20-23, 25, 46]. Em outros estudos do grupo, a hidroformilação do mirceno [24] e isopreno (molécula-modelo) [64, 65] mostrou que esse tipo de substratos comporta-se de forma diferente das olefinas comuns em condições usuais de hidroformilação. Por exemplo, o aumento da concentração de ligantes fosforados acelera significativamente a reação, sugerindo que a elevada concentração desses ligantes favorece a etapa crítica da reação – o rearranjo da espécie intermediária η^3 -alílica de ródio na espécie η^1 -alílica, na qual o CO pode ser inserido mais facilmente.

Como as informações sobre a hidroformilação de olefinas que contém duplas ligações conjugadas são relativamente escassas na literatura, decidimos estudar a hidroformilação do dois dienos isômeros: α -terpineno (**15**), um monoterpene monocíclico que possui duplas ligações endocíclicas conjugadas e o γ -terpineno (**20**) que possui duplas ligações endocíclicas não conjugadas, visando obter mais informações sobre a influência da conjugação na hidroformilação.

O α -terpineno (**15**) ao ser submetido às condições de hidroformilação levou à formação de dois aldeídos majoritários: 3-isopropil-6-metilciclo-hexa-2-enocarbaldeído (**16**) e 6-isopropil-3-metilciclo-hexa-2-enocarbaldeído (**17**) e,

paralelamente, foram formados o produto de hidrogenação parcial, 1-isopropil-4-metilciclo-hex-1-eno (**18**) e de hidrogenação total, 1-isopropil-4-metilciclo-hexano (**19**), apresentados na **Figura 16**.

O fato dos terpinenos conterem duplas endocíclicas e trissubstituídas sugere que as etapas iniciais do ciclo catalítico da hidroformilação, mostradas na **Figura 16** (formação dos intermediários *a* e *d*) seriam dificultadas, sobretudo se o complexo de ródio contém mais de um ligante volumoso.

Na **Tabela 11** são apresentados os principais resultados obtidos para a hidroformilação do α -terpineno na presença de catalisador de ródio e diferentes quantidades de trifenilfosfina. Inicialmente, variou-se a razão P/Rh de 2 até 80, mantendo-se tanto a pressão total (80 atm) quanto a temperatura (80°C) constantes.

Para razões P/Rh iguais a 2 (ensaio 1) ou 8 (ensaio 2), todo o substrato foi consumido em 10 horas. À medida em que a quantidade de fosfina (razão P/Rh) foi aumentada para 10, 20, 40 e 80, observou-se que a conversão do α -terpineno diminuiu, respectivamente, para 72, 44, 21 e 7% (ensaios 3-6) em 10 horas de reação. Uma visão global da cinética dessas reações pode ser observada na **Figura 17**.

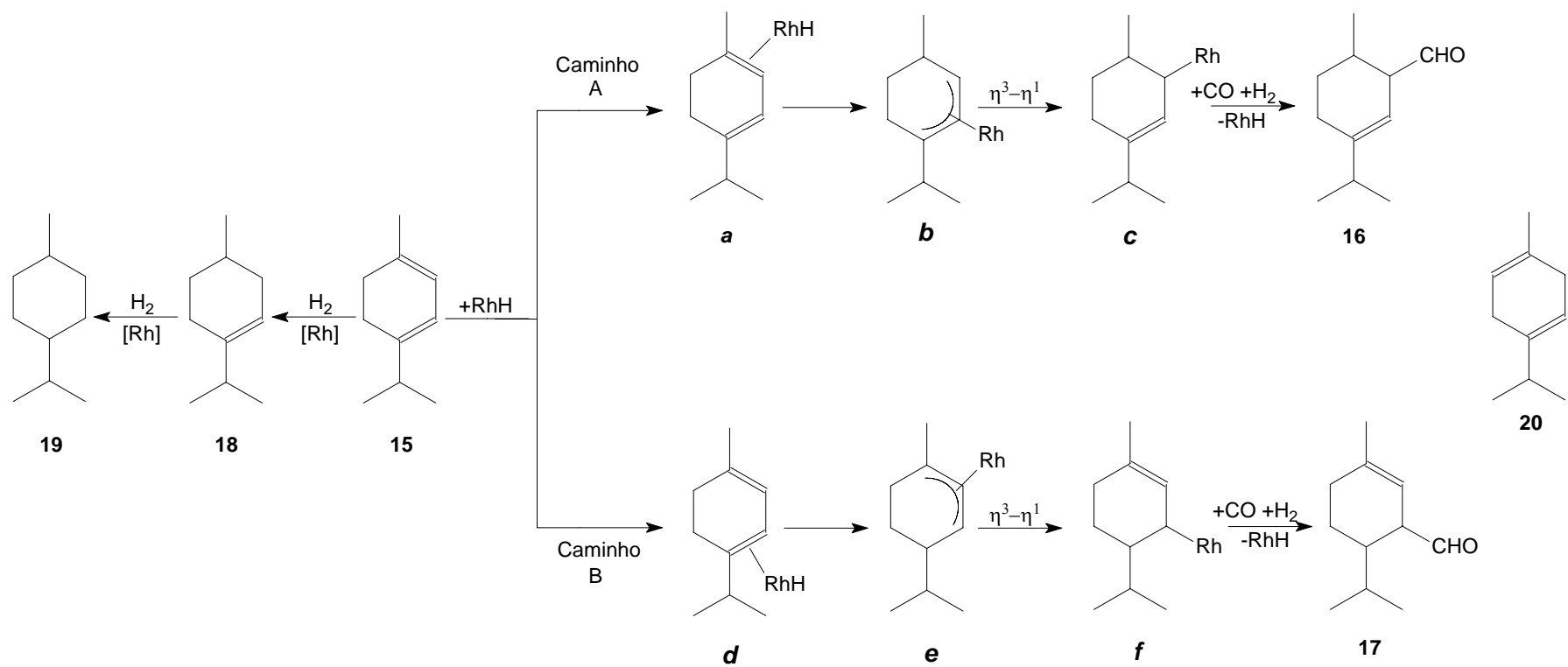


Figura 16. Transformações do α -terpineno (15) e estrutura do γ -terpineno (20).

Tabela 11. Efeito da razão PPh₃/Rh na hidroformilação do α -terpineno e γ -terpineno

Ensaio	PPh ₃ /Rh	Tempo (h)	Conversão (%)	Distribuição de produtos (%)				
				16	17	18	19	outros
1 ^a	2	4	73	7	2	49	31	11
		10	99	5	4	38	25	28
2 ^a	8	4	62	17	1	37	26	19
		10	99	10	3	34	23	30
3 ^a	10	10	72	69	21	4	3	3
		24	85	69	21	4	2	4
4 ^a	20	10	44	72	23	1	-	4
		24	78	73	23	1	-	3
5 ^a	40	10	21	91	9	-	-	-
		24	74	71	23	-	-	6
6 ^a	80	10	7	100	-	-	-	-
		24	15	97	3	-	-	-
7 ^b	20	24	9	-	-	18	6	76 ^c

Condições da reação: [Rh(cod)(OMe)]₂ (0,25mM); 80°C; 80 atm (CO/H₂= 1/1); tolueno (solvente).

^a Substrato: α -terpineno (0,20M). ^b Substrato: γ -terpineno (0,20M).

^c Principalmente monoaldeídos derivados do γ -terpineno.

Além da hidroformilação, foi observada a hidrogenação parcial ou total do substrato, resultando nos produtos **18** e **19**. Em razões P/Rh baixas (P/Rh = 2 e 8; ensaios 1 e 2), a seletividade para os produtos de hidrogenação foi bastante alta: cerca de 60%, sendo que os produtos de hidroformilação **16** e **17** foram formados com 9-18% de seletividade. É interessante notar que em estudos prévios com o mirceno, mesmo em baixas concentrações do ligante, a hidrogenação praticamente não ocorreu [66]. Aumentando-se a razão P/Rh para 10, notou-se que a seletividade para a hidrogenação foi reduzida para aproximadamente 7% (ensaio 3). Utilizando quantidades maiores desse ligante, a formação dos produtos hidrogenados foi virtualmente suprimida (ensaios 4-6), com conseqüente aumento de seletividade para os produtos de hidroformilação **16** e **17**. Na razão P/Rh = 80 (ensaio 6), a quimiosseletividade para os produtos de hidroformilação foi praticamente total.

Quando o substrato utilizado foi o γ -terpineno, um dieno não conjugado endocíclico de estrutura similar ao α -terpineno, a conversão foi bastante baixa (apenas 9%, ensaio 7 vs 78% para o α -terpineno, ensaio 4).

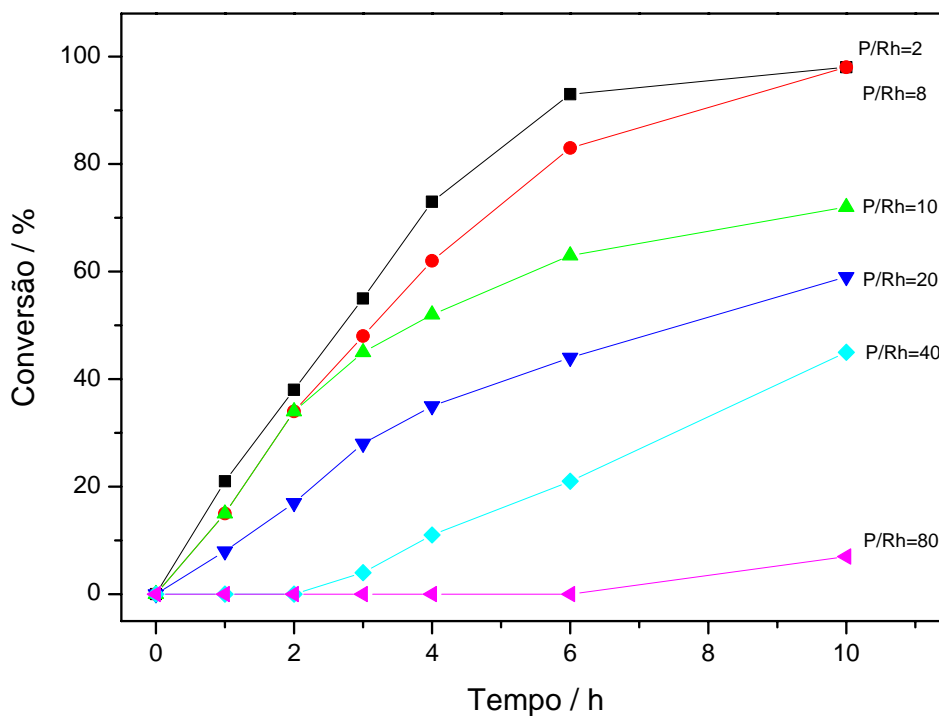


Figura 17. Hidroformilação do α -terpineno (0,20M) catalisada por $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OMe})_2]/\text{PPh}_3$ (0,25mM), em diferentes razões P/Rh (tolueno, 80 atm, $\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$, 80°C).

Essa diferença marcante de reatividade leva a crer que, possivelmente, a etapa lenta de reação seja a coordenação/inserção da olefina. Assim, no caso do α -terpineno, que possui duplas ligações conjugadas, após a inserção da olefina na ligação metal-hidreto, ocorre a formação dos intermediários η^3 -alílicos (intermediários **b** e **e**, **Figura 16**), mais estáveis, o que é provavelmente a força diretora da reação. Os intermediários **b** e **e** não são suscetíveis à inserção do CO ^[66, 67], mas estão em equilíbrio, respectivamente, com os intermediários η^1 -alílicos **c** e **f**, a partir dos quais o processo de inserção ocorre. Provavelmente, é também através desses intermediários que ocorre o ciclo catalítico de hidrogenação, caso sofram a adição oxidativa de hidrogênio e eliminação redutiva do alceno (ou alceno) mais

rapidamente que a inserção do CO. A diminuição da atividade global e o aumento da seletividade para a hidroformilação são os indícios de que as espécies de ródio contendo menos fosfinas favorecem a etapa de coordenação/inserção da olefina, mas tornam o processo de adição oxidativa de hidrogênio/eliminação redutiva mais rápido que a inserção de CO nos intermediários *c* e *f*.

No caso do γ -terpineno, as etapas de coordenação/inserção da olefina não são favorecidas pela formação dos intermediários alílicos e o elevado impedimento estérico dificulta as etapas de coordenação/inserção da olefina.

Os complexos alílicos formados são, entretanto, endocíclicos e multissubstituídos, portanto menos estáveis que os análogos do isopreno e do mirceno. Assim, o aumento da concentração de ligantes no meio, ao invés de acelerar a reação pela favorecimento do rearranjo $\eta^3-\eta^1$, como acontece com isopreno e mirceno, causa uma diminuição na velocidade devido à competição com o substrato pelos sítios de coordenação do metal.

A seletividade para os aldeídos, nos sistemas estudados com uma razão P/Rh entre 10-40 (ensaios 3-5) foi cerca de 70 e 20% para **16** e **17**, respectivamente. Essa preferência pela formação do aldeído **16** pode ser racionalizada pelo fato do caminho de reação A (**Figura 16**) exigir uma menor demanda estérica, uma vez que a coordenação se dá na ligação olefínica adjacente ao grupo metila (intermediário *a*), ao passo que a outra dupla ligação do substrato se situa próxima ao grupo isopropílico (ligado ao anel) o que levaria à formação do intermediário *d* mais impedido estericamente.

4.4.1. Caracterização dos produtos da hidroformilação do α -terpineno

Os aldeídos **16** e **17**, inéditos, foram caracterizados por RMN e CG-EM. As atribuições dos sinais de ressonância magnética nuclear para os átomos de ^1H e ^{13}C estão representadas na **Figura 18**. A seguir são apresentados os dados de espectrometria de massas.

Aldeído 16 (*3-isopropil-6-metilciclohexe-2-enocarbaldeído*) (óleo amarelo claro): EM (m/z/rel.int.): 166/50 (M^+); 137/100 ($M^+ -CHO$); 109/22; 95/100; 81/100; 67/72; 55/49.

Aldeído 17 (*6-isopropil-3-metilciclohexe-2-enocarbaldeído*) (óleo amarelo claro): EM (m/z/rel.int.): 166/14 (M^+); 137/90 ($M^+ -CHO$); 109/8; 95/84; 81/100; 67/72; 55/49.

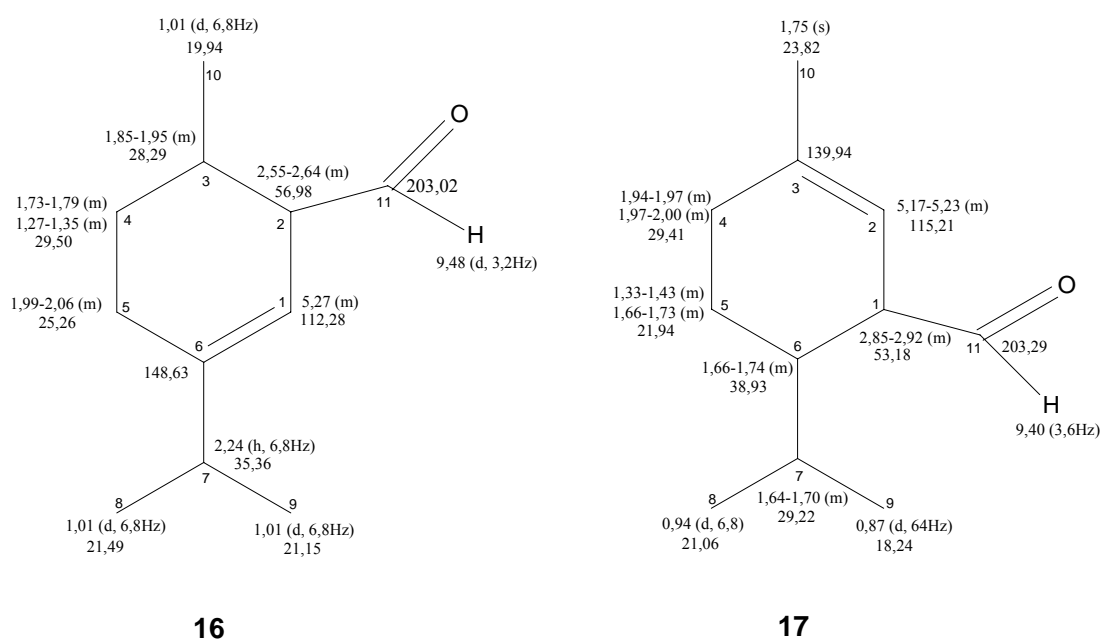


Figura 18. Dados de RMN de 1H e ^{13}C para os aldeídos **16** e **17**: deslocamentos químicos (ppm), multiplicidade e constantes de acoplamento (Hz).

CAPÍTULO 5
CONCLUSÕES

No presente trabalho foi estudada a hidroformilação em condições homogêneas das seguintes olefinas de origem natural pertencente a classe de monoterpenos: linalol, 2-careno, 3-careno, α -pineno, α -terpineno e γ -terpineno. Como precursores do catalisador, foram utilizados vários complexos de Rh(I) e, como modificadores, vários ligantes fosforados, tais como fosfinas, difosfinas e fosfitos.

A hidroformilação do linalol usando $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})]_2$ como precursor catalítico na presença de trifenilfosfina ou de várias difosfinas, conduz principalmente a uma mistura de isômeros *cis* e *trans* do hemiacetal, o qual é resultado da ciclização intramolecular do hidroxio-aldeído, um produto primário desta reação. No sistema não modificado, o linalol mostra uma reatividade muito baixa sob as condições da hidroformilação, provavelmente, devido a quelatação di-equatorial do substrato no ródio que desfavorece a inserção da olefina na ligação Rh-hidreto. A introdução do ligante fosforado e o aumento da sua concentração favorecem a quebra do quelato acelerando assim o processo. Um bom controle da quimio e estereoseletividade foi conseguido pela escolha apropriada das condições de reação. Quando mais elevados são a temperatura e a razão P/Rh, mais favorecida é a formação do isômero *cis* do hemiacetal. Por outro lado, o aumento da pressão total ou a do hidrogênio favorece a formação do isômero *trans*. Cada isômero pode ser obtido com uma quimioseletividade cerca de 95% e uma estereoseletividade de 85% em uma conversão virtualmente completa do linalol. Na presença do co-catalisador ácido (PPTS) e do metanol o produto principal da hidroformilação do linalol é o correspondente acetal.

Foi sistematicamente estudada a hidroformilação de monoterpenos contendo dupla ligação endocíclica trissubstituída fortemente impedida estericamente, tais como 2-carene, 3-carene e α -pineno. Em sistemas não modificados, o catalisador de ródio promove uma intensa isomerização de ambos carenos, cuja hidroformilação é bastante lenta e resulta em uma mistura complexa de aldeídos e álcoois. A adição de PPh_3 , difosfinas ou $\text{P}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ efetivamente impede a isomerização apenas em razões P/Rh de, pelo menos, 20. No entanto, tais condições favorecem a formação de espécies de ródio com dois ou três ligante de fósforo, as quais que têm pouca ou nenhuma atividade na hidroformilação destes substratos. Por outro lado, a utilização do ligante volumoso $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$ permitiu tanto suprimir a isomerização quanto acelera significativamente a hidroformilação. Devido ao grande ângulo do cone, esse

ligante, as espécies de ródio contendo somente um ligante de fósforo e, portanto, cataliticamente ativas, predominam na solução reacional, mesmo em altas razões P/Rh. Além disso, as propriedades eletrônicas do ligante favorecem a coordenação da olefina e a dissociação do CO. Todos os três substratos foram eficientemente hidroformilados sob condições reacionais relativamente brandas (80-100 °C, 40 -80 atm), com alta quimioseletividade para aldeídos principais e quase 100% de estereoseletividade para os seus isômeros *trans*, os quais são formado através da coordenação dos monoterpenos com ródio através das faces menos impedidas.

A hidroformilação do α -terpineno, um substrato contendo duplas ligações internas trissubstituídas e endocíclicas, ocorre, surpreendentemente, em condições brandas (80°C, 80 atm) na presença do sistema catalítico [Rh(cod)OMe]₂/trifenilfosfina. Por outro lado, seu isômero, γ -terpineno que também contém duas duplas ligações, mas não conjugadas, reage muito mais lentamente nas mesmas condições. Tal fato sugere que a maior reatividade do α -terpineno é devida a possibilidade da formação do complexo η^3 -alílico. Este dieno conjugado cíclico comporta-se, entretanto, de maneira bastante distinta aos dienos conjugados acíclicos estudados pelo grupo anteriormente, o mirceno e isopreno, cuja hidroformilação é acelerada com aumento na concentração do ligante fosforado ou CO. Aparentemente, esta diferença está relacionada com a facilidade da formação do intermediário η^3 -alílico. O ligante formado não compete pelo ródio com substratos acíclicos, como acontece no caso do α -terpino e, sim, favorece a decomposição do complexo η^3 -alílico em η^1 -alílico, o que acelera a reação.

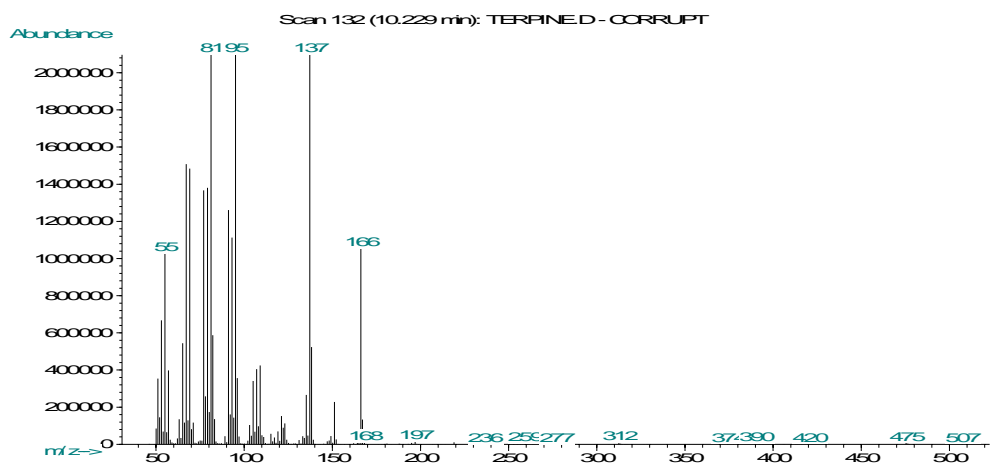
Referências Bibliográficas

- [1] L. Oro and E. Sola. *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea*, Ed.; Zaragoza: INO Reproducciones S.A., (2000).
- [2] G. W. Parshall e S. D. Ittel, “*Homogeneous Catalysis: The Applications and Chemistry of Catalysis by Soluble Transition Metal Complexes*”, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, (1992), p. 1-8.
- [3] N. B. Oliveira, *Quim. Nova*. Vol. 28, Suplemento, S79-S85, (2005)
- [4] Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 22 (1983) 709.
- [5] A.J. Chalk, *Catalysis of Organic Reactions*, in: P.N. Rylander, H. Greenfield, R.L. Augustine (Eds.), Marcel Dekker, New York, 22 (1988) 43.
- [6] I. Ciprés, Ph. Kalck, D.-C. Park, F. Serein-Spirau, *J. Mol. Catal.* 66 (1991) 399.
- [7] S. Sirol, Ph. Kalck, *New J. Chem.* 21 (1997) 1129.
- [8] L. Kollár, J. Bakos, B. Heil, P. Sándor, and G. Szalontai, *J. Organomet. Chem.*, 385 (1990) 147.
- [9] J.C. Chalchat, R.Ph. Garry, E. Lecome, A. Michet, *Flavor Fragr. J.*, 6 (1991) 179.
- [10] M. Schlosser (Ed) “*Organometallics in Synthesis*”, John Willey & Sons, Inc. (1994).
- [11] Ministério do desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior, Secretaria de Comércio Exterior, Esplanada, dos Ministérios, Brasília/DF; Disponível em: <http://aliceweb.desenvolvimento.gov.br/>. 25 de junho de (2006).
- [12] B. Cornils, W.A. Herrmann (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 1, VCH, Weinheim, (1996)
- [13] B. Driessen-Hölscher, *Adv. Catal.* 42 (1998) 473.
- [14] B. Cornils, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 143 (1999) 1.
- [15] B. Cornils, K. Himmler, O. Wachsen, *Catal. Today*, 42 (1998) 373.
- [16] P. Dierkes, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1999) 1519.

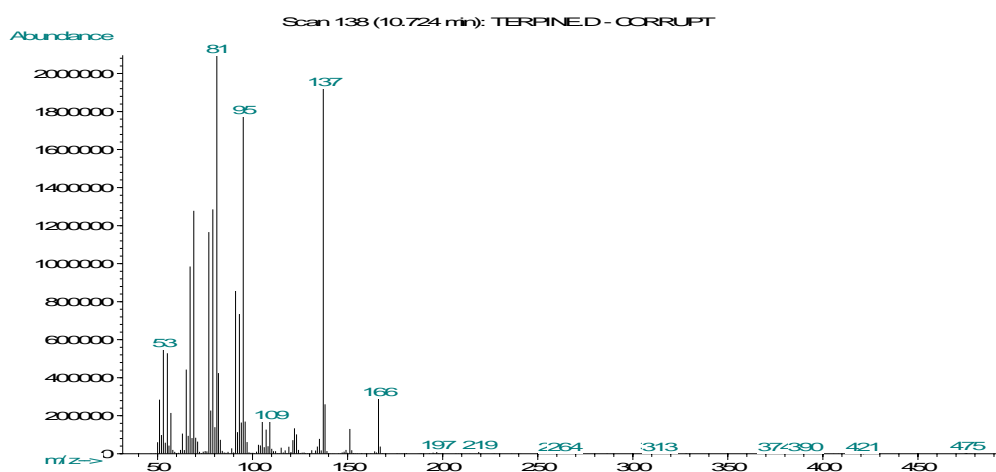
-
- [17] P. W. N. M. van Leeuwen e C. Claver, (Ed.), *Rhodium Catalysed Hydroformylation*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, (2000).
- [18] P. W. N. M. van Leeuwen , *Homogeneous Catalysis*, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, (2004).
- [19] A.O. Dias, R. Augusti, E.N. Santos, E.V. Gusevskaya, *Tetrahedron Lett.* 31, (1997), 41.
- [20] L. Rocha, A. O. Dias, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 132 (1998) 213.
- [21] E.V. Gusevskaya, E. N. dos Santos, R. Augusti, A. O. Dias, P. A. Robles-Dutenhefner, C. M. Foca, H. J. V. Barros, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 130 (2000) 563.
- [22] A. C. Silva, K. C. B. Oliveira, E. V. Gusevskaya e E. N. dos Santos, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 179 (2002) 133.
- [23] E. V. Gusevskaya, E. N. Santos, R. Augusti, A. O. Dias, C. M. Foca, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 152 (2000) 15.
- [24] C. M. Foca, E. N. dos Santos, H. J. V. Barros, E. V. Gusevskaya, J. C. Bayón, *New Journal of Chemistry*, 27 (2003) 533.
- [25] H. J. V. Barros, M. L. Ospina, E. N. Santos, E. V. Gusevskaya, *Journal of Organometallic Chemistry*, 671 (2003) 150.
- [26] D. Evans, J. A. Osborn & G. Wilkinson, *Inorg. Syn.* 11 (1968) 59.
- [27] R. Usón, L. A. Oro, J. Cabeza, *Inorg. Synth.*, 23, (1985), 126.
- [28] T.Jongsma, G.Challa, P. W. N. M. Van Leenwen, *J. Organomet. Chem.*, (1991) 1.
- [29] M. Matsumoto, M. Tamura, *J. Mol. Catal.* 16 (1982) 187.
- [30] D. Anastasiou, W. R. Jackson, *Aust. J. Chem* 45 (1992) 21.
- [31] D. Anastasiou, W. R. Jackson, Q.J. McCubbin, A.E. Trnacek, *Aust. J. Chem.* 46 (1993) 1623.
- [32] A.M. Trzeciak, E. Wolszczak, J.J. Ziolkowski, *New. J. Chem.* 20 (1996) 365.
- [33] K. Nozaki, W. Li, T. Horiochi, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* 38 (1997) 4611.

- [34] J.T. Sullivan, J. Sadula, B.E. Hanson, R.J. Rosso, *J. Mol. Catal. A* 214 (2004) 213.
- [35] H. Mimoun, *Chimia* 50 (1996) 620.
- [36] K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*, Wiley, New York, (1997).
- [37] D. H Pybus, C. S. Sell, (Eds.), *The Chemistry of Fragrances*, RSC Paperbacks, Cambridge, (1999).
- [38] K.A.D. Swift, *Topics in Catalysis*. 27 (2004) 143.
- [39] V.A. Semikolenov, I.I. Ilyna, I.L. Simakova, *Appl. Catal. A* 211 (2001) 91.
- [40] K. Soulantica, S. Sirol, S. Koinis, G. Pneumatikakis, Ph. Kalck, *J. Organomet. Chem.* 498 (1995) C10.
- [41] L. Kollár, G. Bódi, *Chirality* 1 (1995) 121.
- [42] F. Azzaroni, P. Biscarini, S. Bordoni, G. Longoni, E. Venturini, *J. Organomet. Chem.* 508 (1996) 59.
- [43] H.J.V. Barros, B.E. Hanson, E.N. dos Santos, E.V. Gusevskaya, *Appl. Catal. A* 278 (2004) 57.
- [44] G.A. Korneeva, M.M. Minkovskii, N.A. Novikov, I.S. Istochnikova, M.M. Potarin, E.V. Slivinskii RU 2058309 (1996).
- [45] M. Benaissa, U.J. Jáuregui-Haza, I. Nikov, A.M. Wilhelm, H. Delmas, *Catal. Today*, 79-80 (2003) 419.
- [46] J. G. Silva; H. J. V. Barros; E. N. Santos; E. V. Gusevskaya *Appl. Catal. A*. 309, (2006), 169.
- [47] A. Wu, D. Cremer, *J. Phys. Chem. A* 107 (2003) 107.
- [48] D. Gagnaire, P. Vottero, *Bull. Soc. Chem. Fr.* (1972) 873; 3. G. Dana, E. Touboul, O. Convert, *Tetrahedron* 45 (1989) 3371.
- [49] C. P Casey, G.T. Whiteker, *Isr. J. Chem.* 30 (1990) 299.
- [50] P. Dierkes, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1999) 1519.
- [51] C. M. Foca, E. N. Santos, E. V. Gusevskaya, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 185 (2002) 17.
- [52] H. Siegel, W. Himmele, *Tetrahedron Letters* 12 (1976) 907.

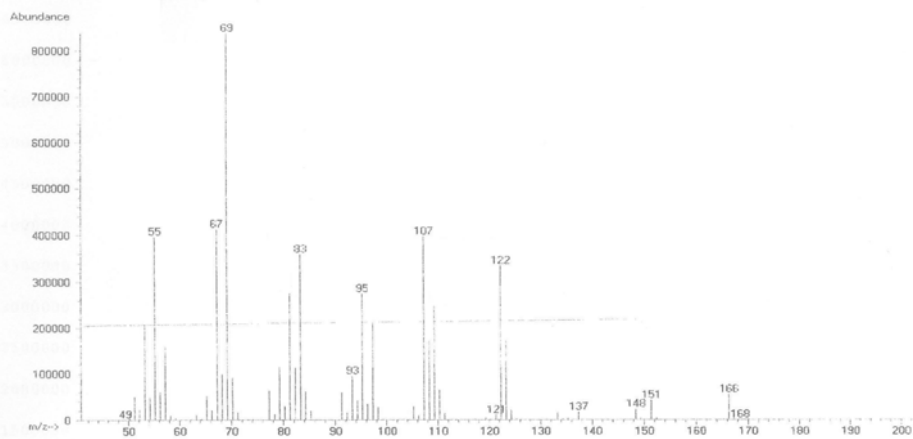
- [53] H. Siegel, W. Himmele, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 178.
- [54] I. Cipres, P. Kalck, D. C. Park, F. Serein-Spirau, *J. Mol. Catal.* 66 (1991) 399.
- [55] E. N. Santos, C. U. Pittman, Jr., H. Toghiani, *J. Mol. Catal.* 83 (1993) 51.
- [56] V. M. Tormyshev, G. A. Skripko, V. D. Shteingarts, *II Europacat* (1995) S9 P36.
- [57] G. Frätter, J. A. Baijgrowicz, P. Krat; *Tetrahedron*; 54 (1998) 7633-7703
- [58] P. W. N. M. Van Leeuwen, C. F. Roobeek, *J. Organomet. Chem.* 258 (1983) 342.
- [59] Z. Freixa, M. M. Pereira, J. C. Bayon, A. M. S. Silva, A. M. Salvador, J. A. Beja, M. R. Paixao, *Tetrahedron: Asymetry* 12 (2001) 1083.
- [60] P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. W. N. M. Van Leeuwen, in P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver (Ed.), *Rhodium catalyzed Hydroformylation*, Kluwer, Dordrecht, (2000) 35.
- [61] W. E. Erman, in (Ed.), *Chemistry of the Monoterpenes. An Encyclopedic Handbook*, Marcel Dekker, New York, (1985) 870.
- [62] A. Van Rooy, E. N. Orij, P. C. J. Kamer, F. Van Den Aardweg, P. W. N. M. Van Leeuwen, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* (1991) 1096.
- [63] A. Van Rooy, E. N. Orij, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, *Organometallics* 14 (1995) 34.
- [64] H. J. V. Barros; C. C. Guimarães; E. N. Santos; E. V. Gusevskaya *Catal. Comm.* 8 (2007) 747.
- [65] H. J. V. Barros; C. C. Guimarães; E. N. Santos; E. V. Gusevskaya *Organomet.* 26 (2007) 2211.
- [66] van Leeuwen, P. W. N. M.; C. F Roobeek. *J. Mol. Catal.* 31 (1985) 345.
- [67] T. Horiuchi; T. Ohta; E. Shirakawa; K. Nozaki; H. Takaya. *Tetrahedron* 53 (1997) 7795



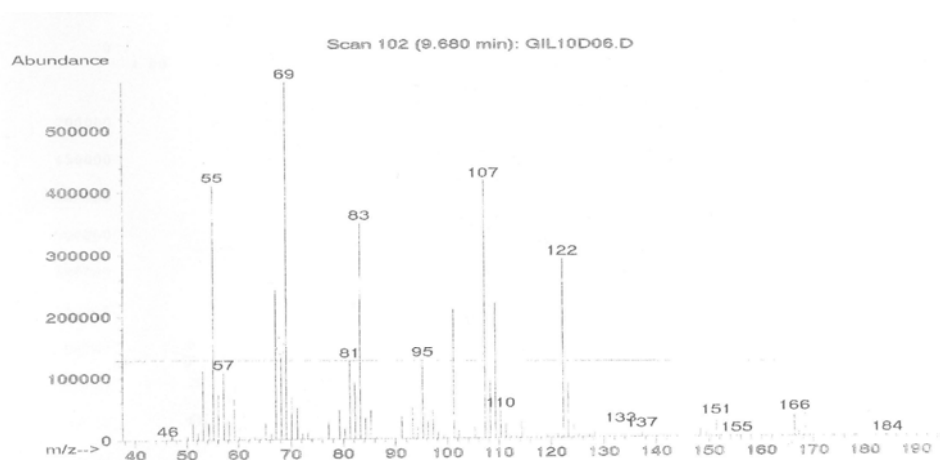
Espectro de massa para o composto 3-isopropil-6-metilciclohexe-2-enocarbaldeído (16)



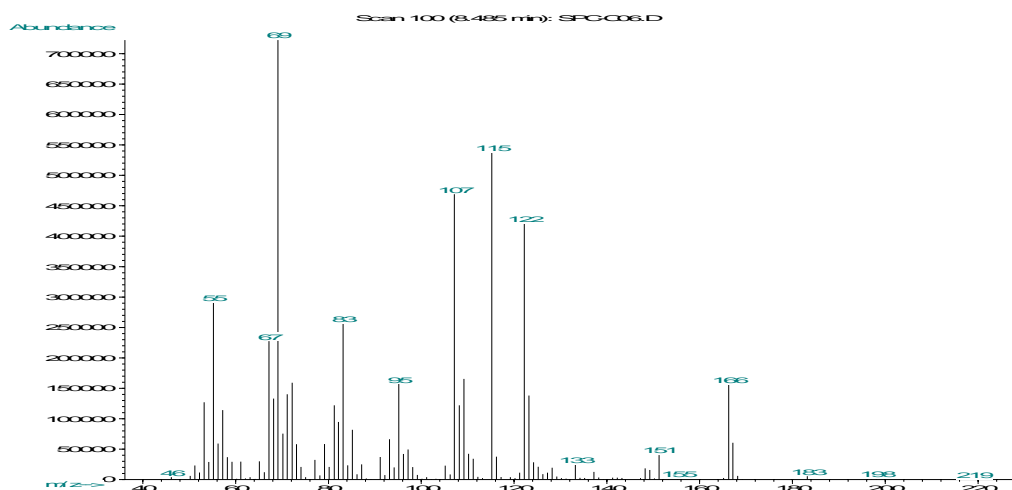
Espectro de massa para o composto 6-isopropil-3-metilciclohexe-2-enocarbaldeído (17)



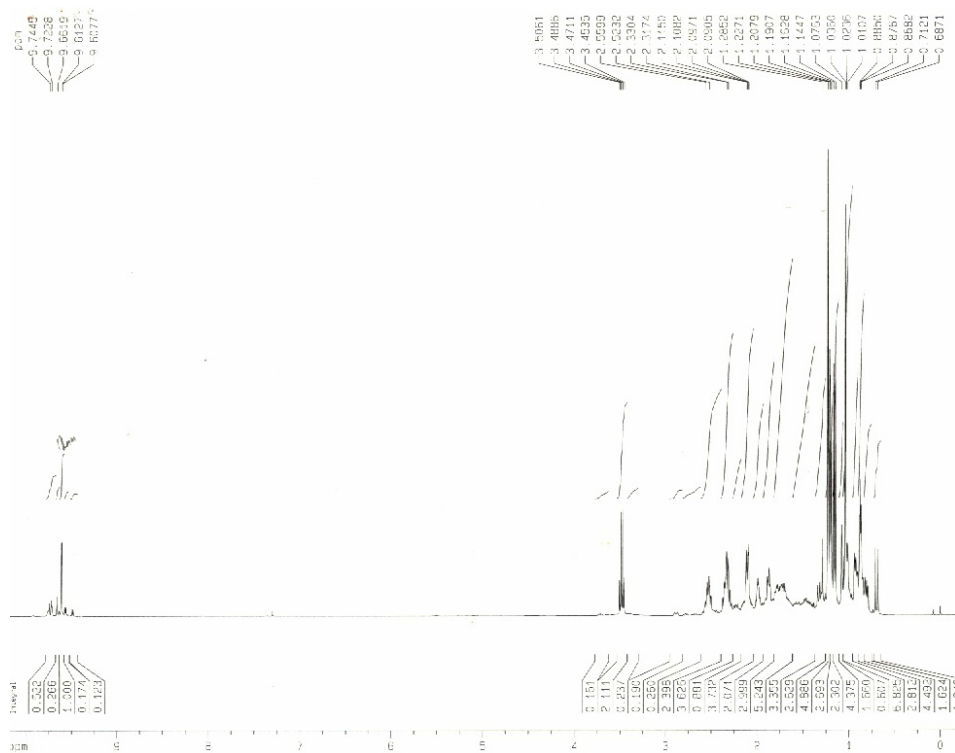
Espectro de massa para o composto 5-metil-5-(4-metil-3-pentenil)tetrahidro-2-furanol (**3b**)



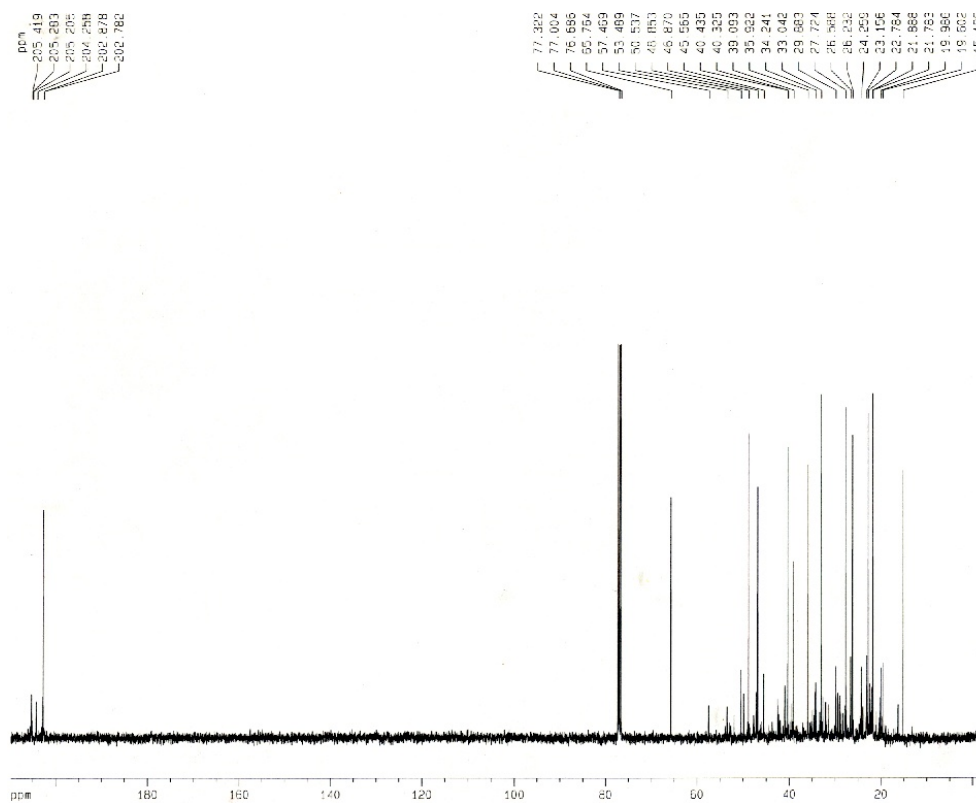
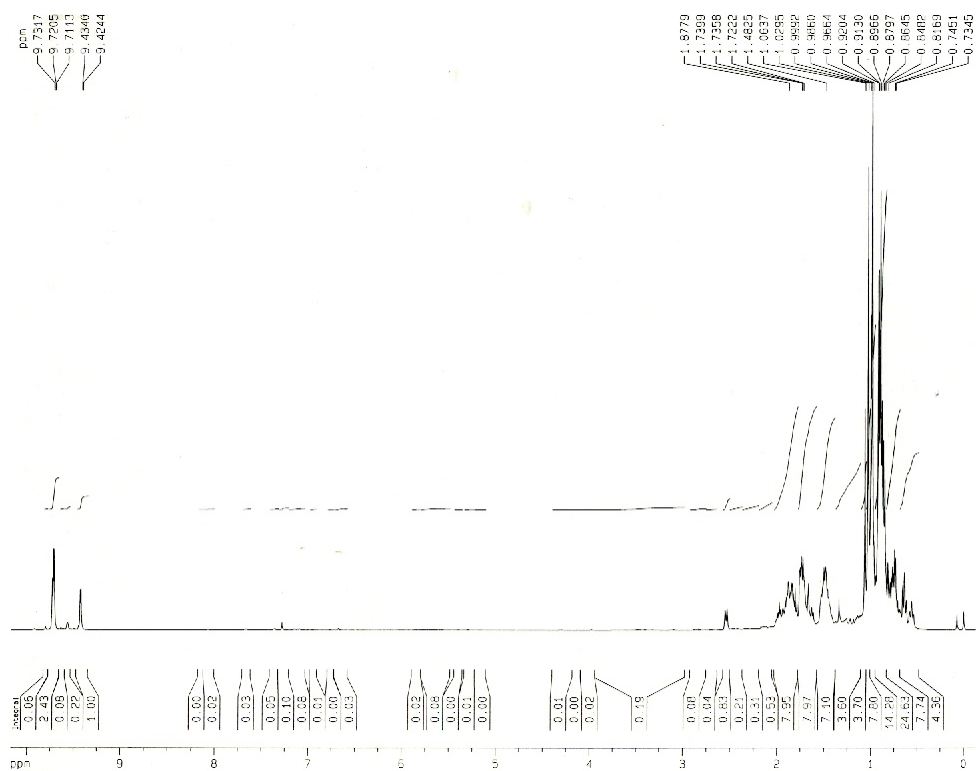
Espectro de massa para o composto 5-metil-5-(4-metil-3-pentenil)tetraidro-2-furanol (**3a**)

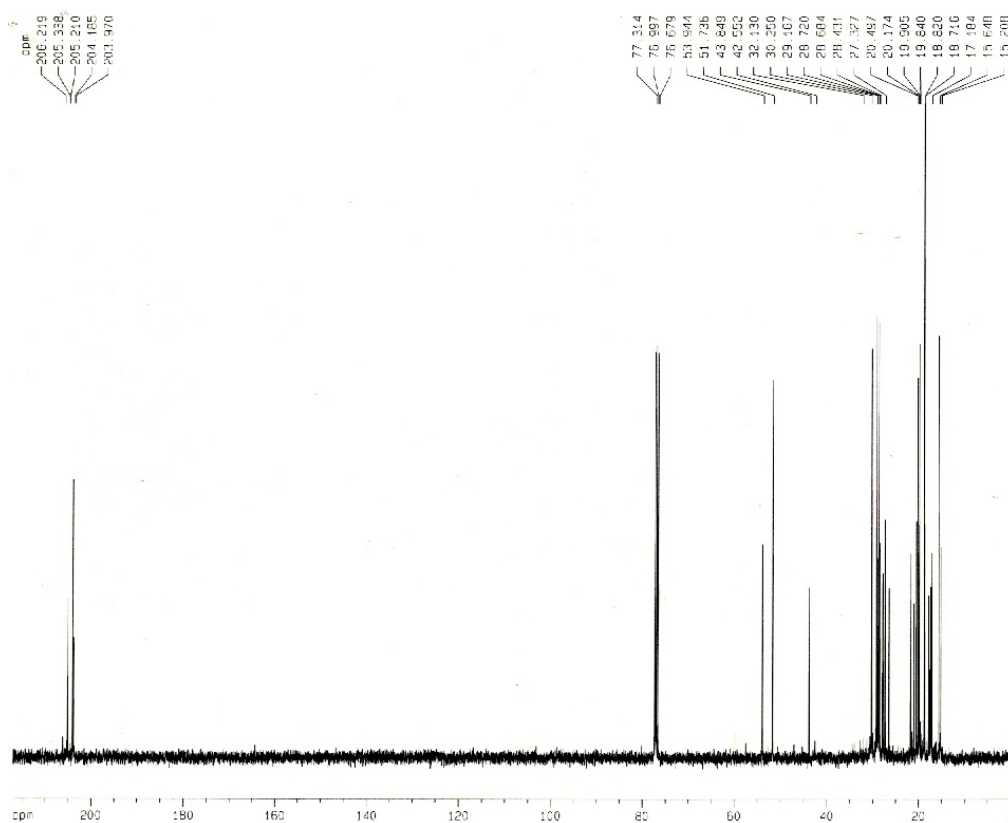
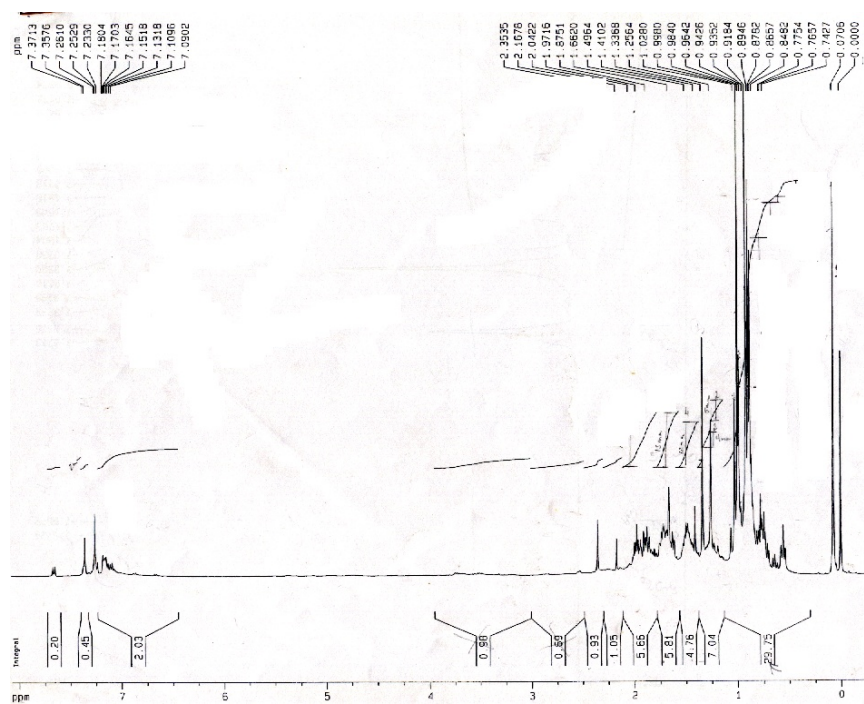


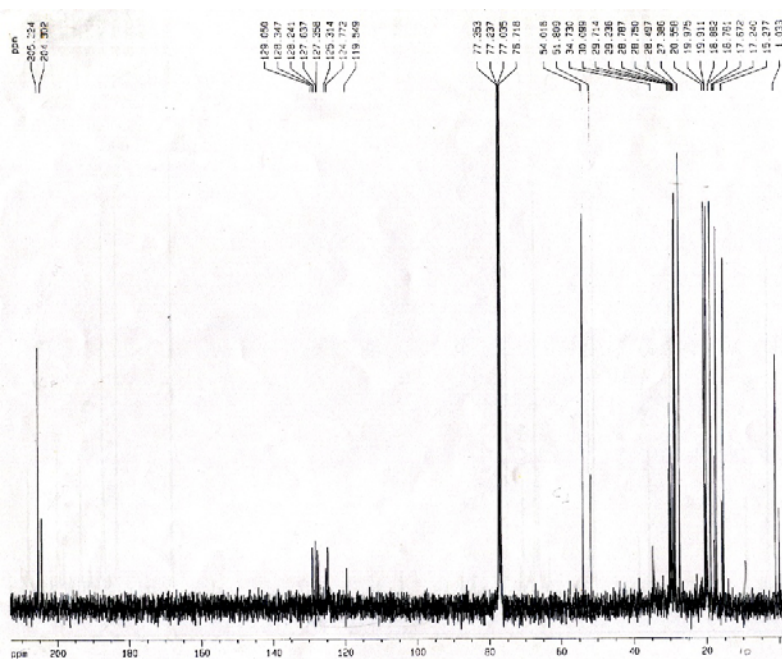
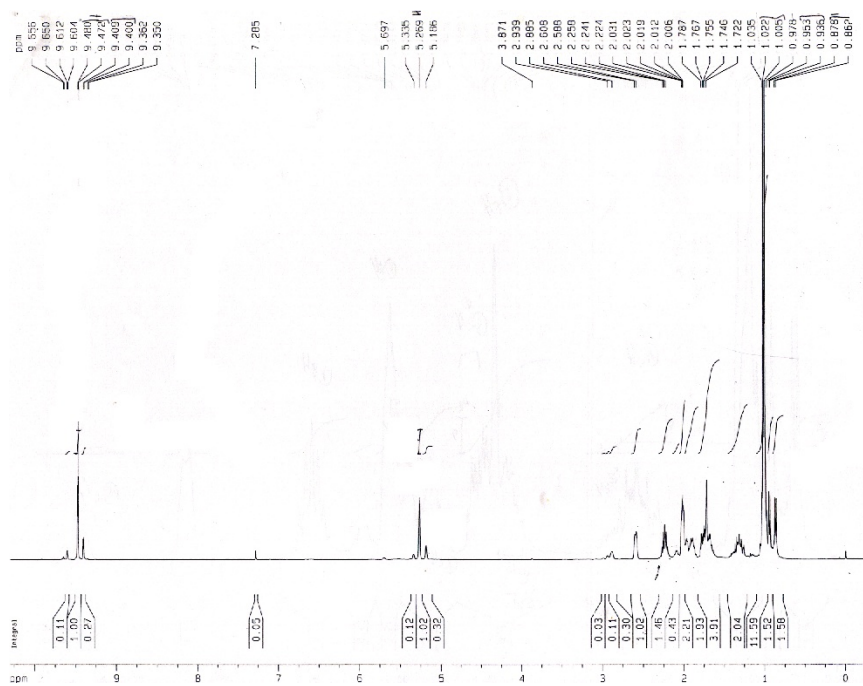
Espectro de massa para o composto 5-metoxi-2-metil-2-(4-metil-3-pentenil)tetrahydrofurano (4)

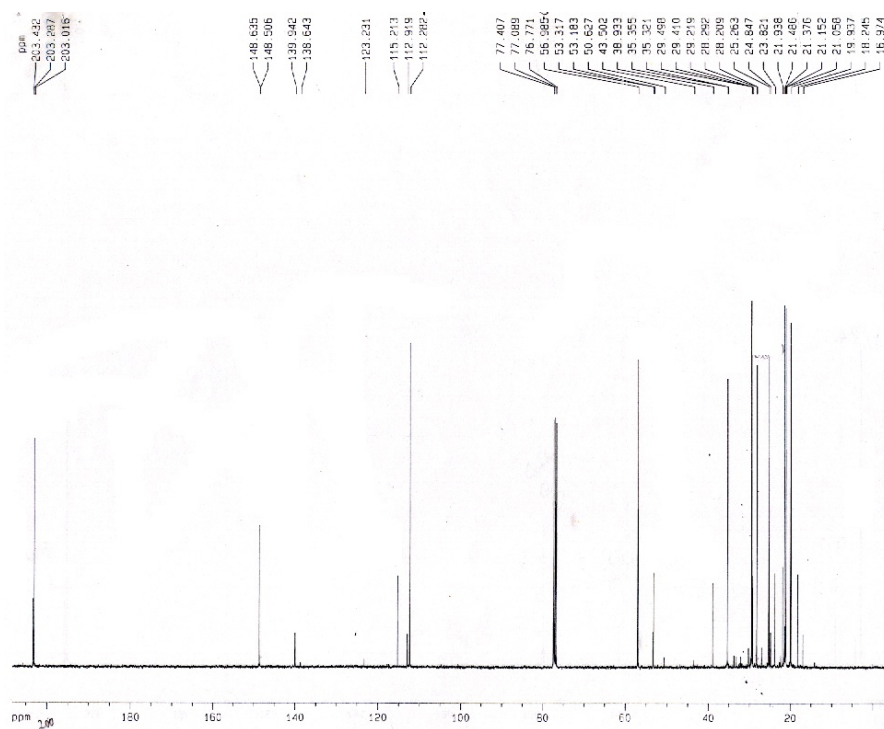
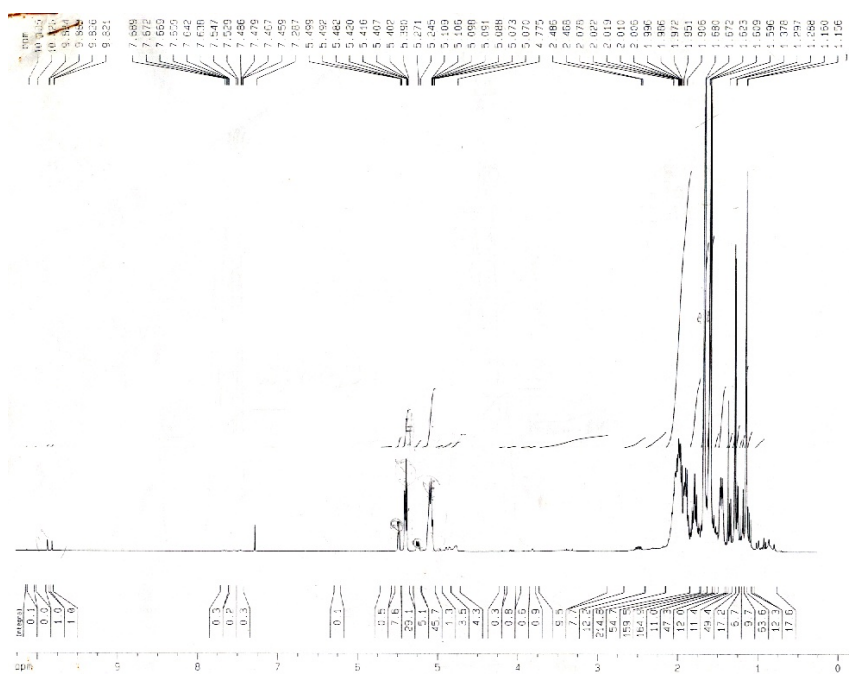


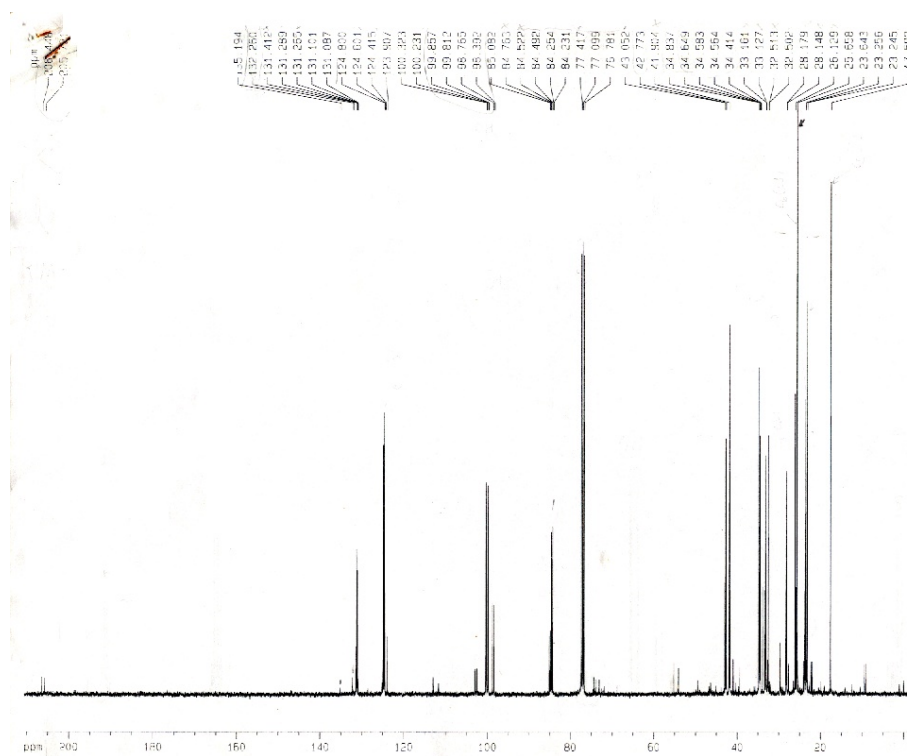
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) de 10.

Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 400MHz) de 10.Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz) de 8 e 9.

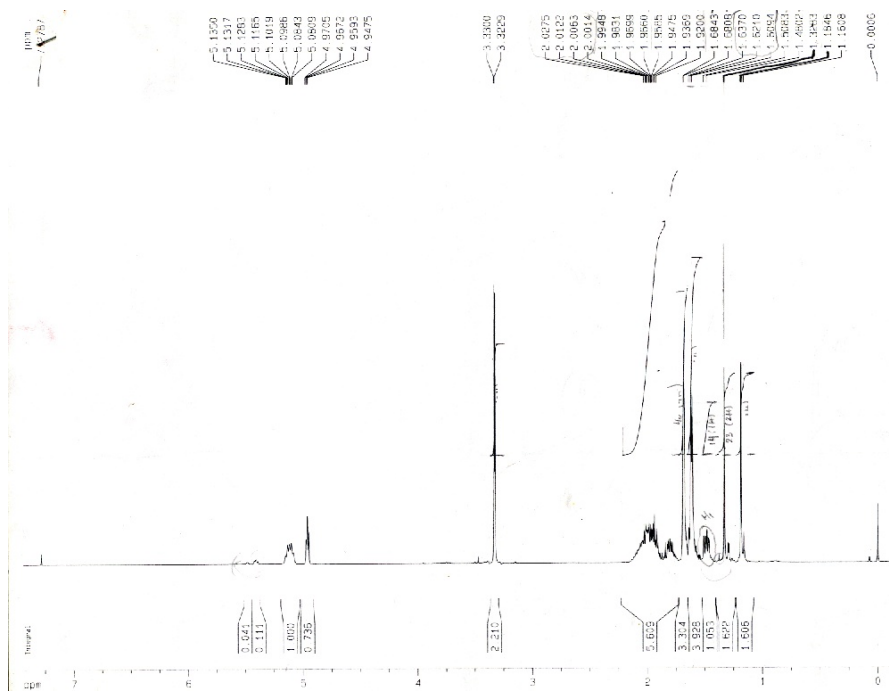
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 400MHz) de **8** e **9**.Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) de **8** e **9**.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 400MHz) de **8** e **9**.Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) de **16** e **17**.

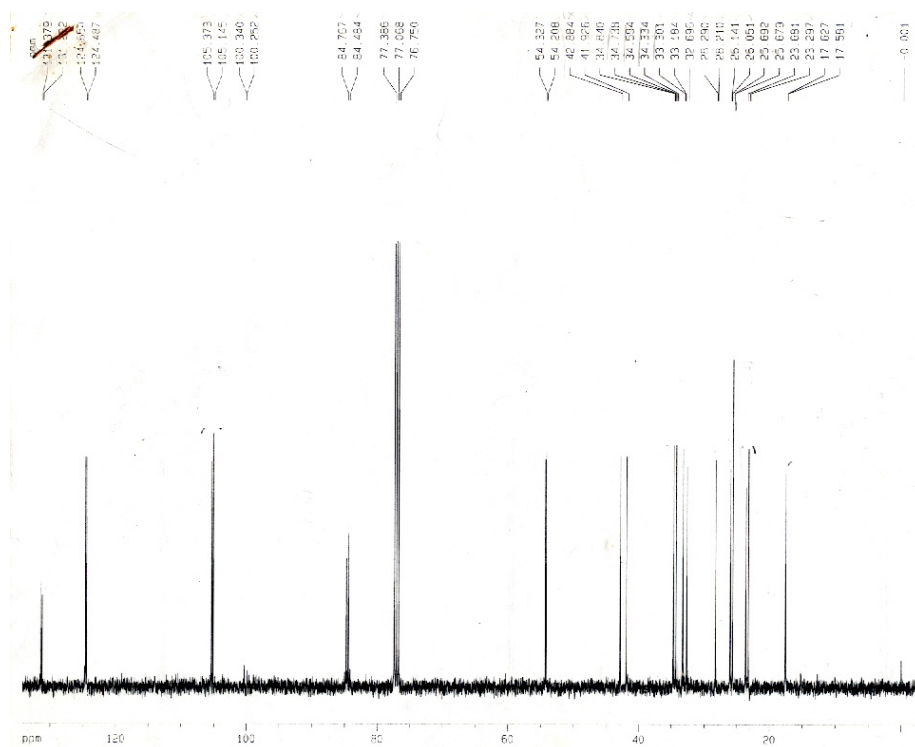
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 400MHz) de **16** e **17**.Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) de **3a** e **3b**.



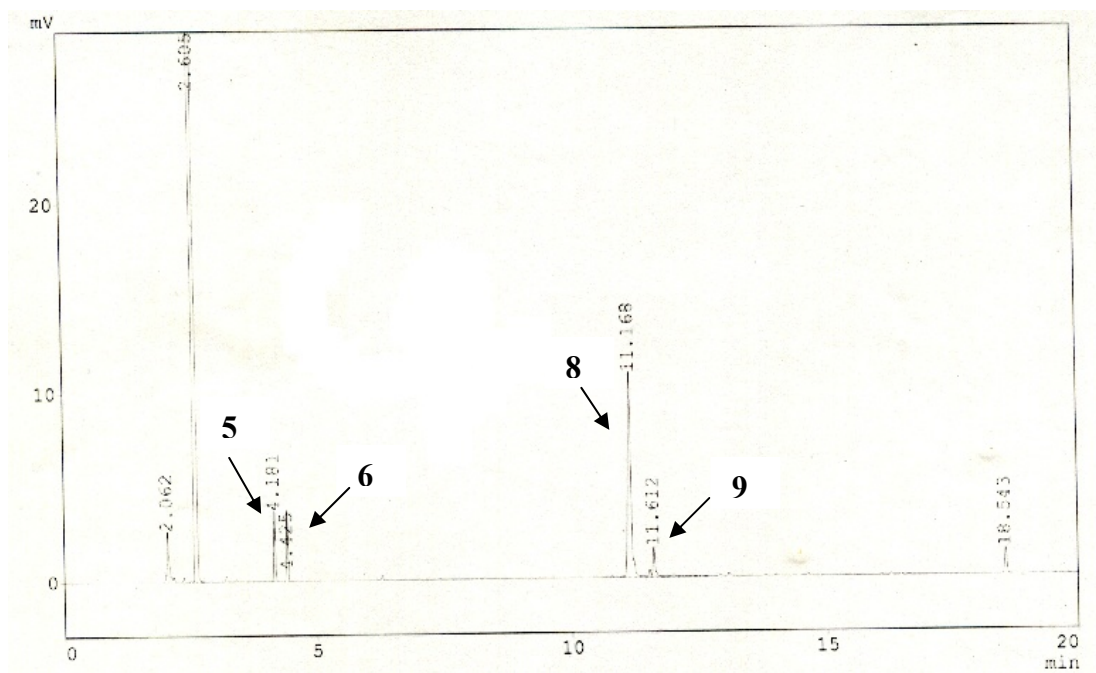
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 400MHz) de **3a** e **3b**.



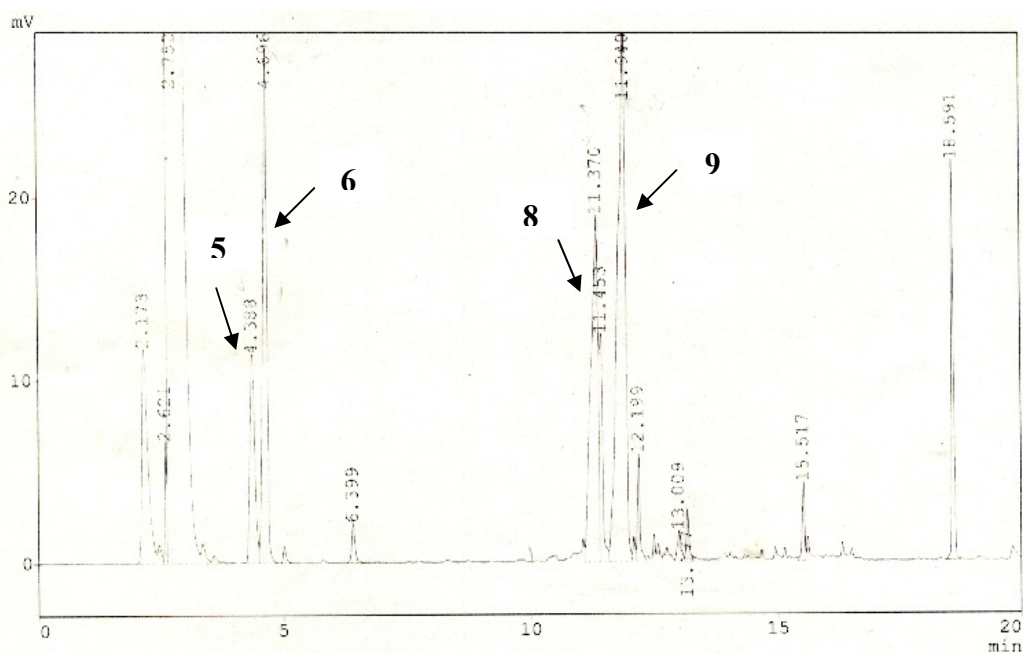
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) de **4**.



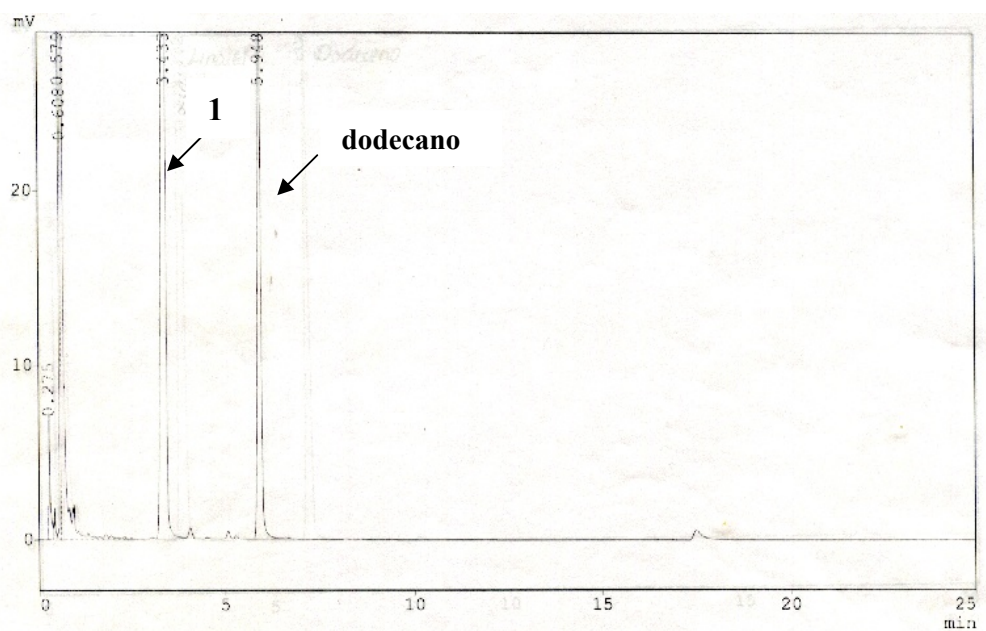
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 400MHz) de **4**.



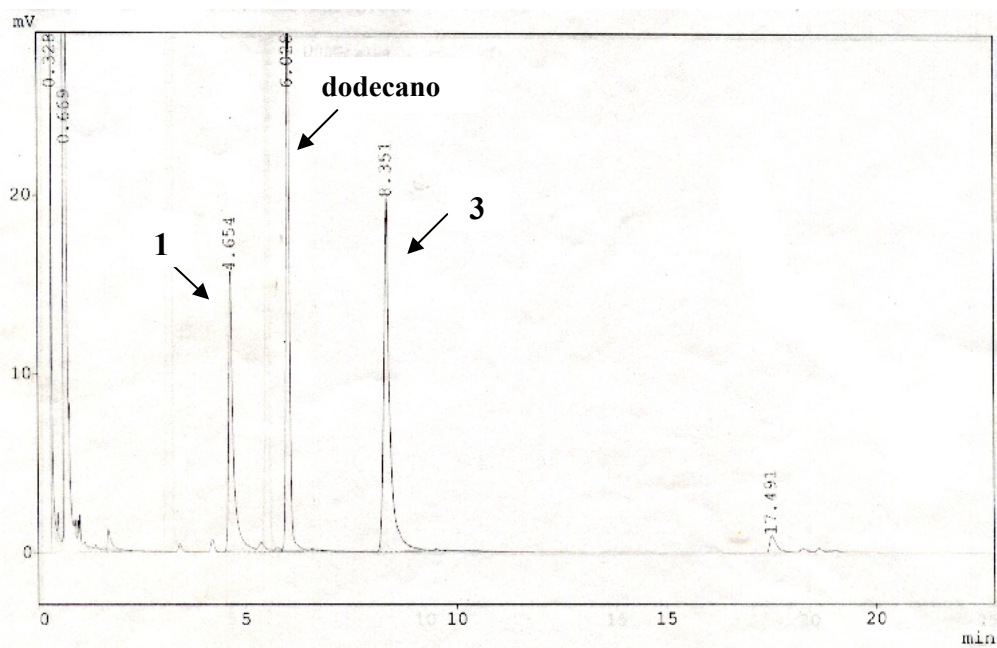
Cromatograma típico da hidroformilação do 2-careno (**5**) para a formação dos aldeídos **8** e **9** e o isômero **6**. Condições de reação: $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$; 80°C ; 80 atm; benzeno (solvente), 24h



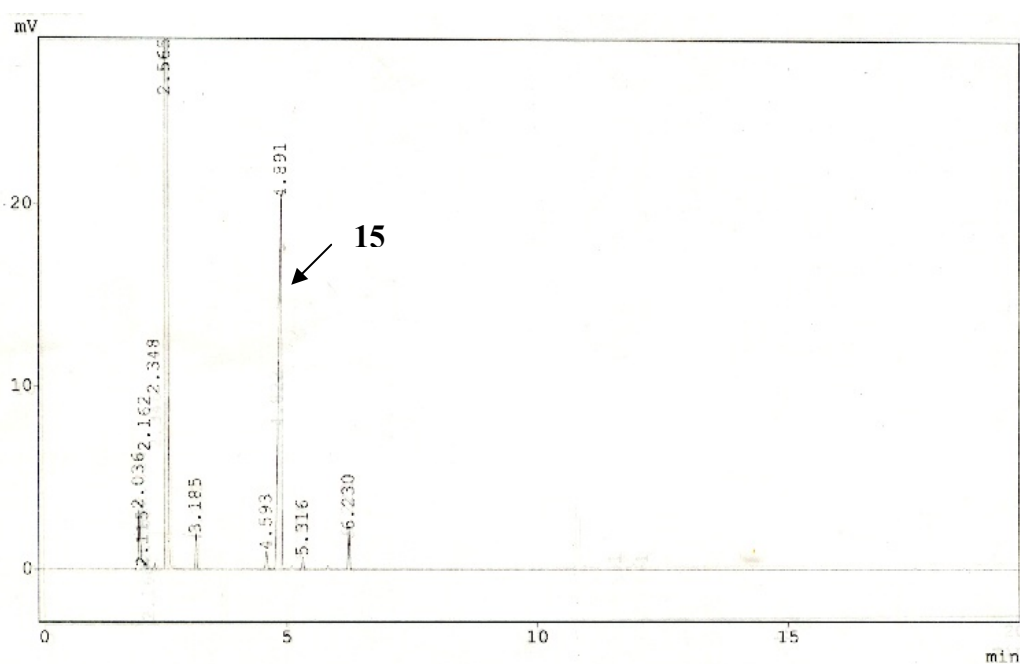
Cromatograma típico da hidroformilação do 3-careno (**6**) para a formação dos aldeídos **9** e **8** e o isômero **5**. Condições de reação: $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$; 80°C; 80 atm; benzeno (solvente), 24h



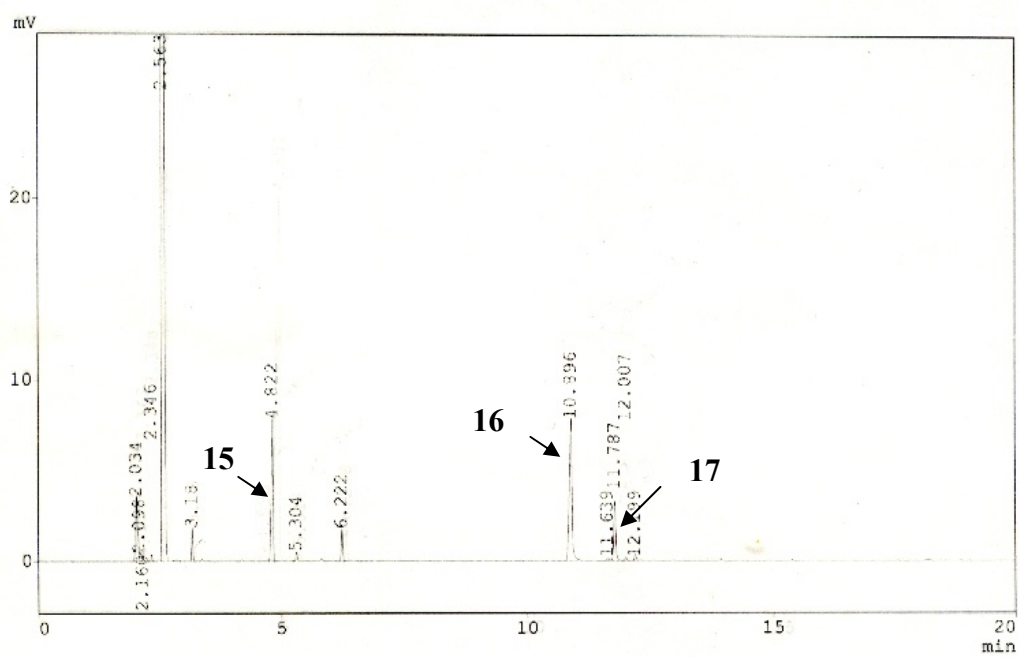
Cromatograma típico da hidroformilação do linalol (**1**) para a formação do hemiacetal. Condições de reação: $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})_2]$; 40°C; 20 atm; tolueno (solvente), 0 h



Cromatograma típico da hidroformilação do linalol (**1**) para a formação do hemiacetal **3**.
Condições de reação: $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})]_2$; 40°C; 20 atm; tolueno (solvente), 4 h



Cromatograma típico da hidroformilação do α -terpineno (**15**) para a formação dos aldeídos.
Condições de reação: $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})]_2$; 80°C; 80 atm; tolueno (solvente), 0 h



Cromatograma típico da hidroformilação do α -terpineno (**15**) para a formação dos aldeídos **16** e **17**. Condições de reação: $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$; 80°C ; 80 atm; tolueno (solvente), 24 h

TRABALHOS E PUBLICAÇÕES ORIUNDOS DESSA TESE

Artigos publicados em periódicos internacionais

1. Applied Catalysis A: General 326 (2007) 219-226.

José G. da Silva, Humberto J. V. Barros, Angelica Balanta, Alberto Bolaños, Maria Lourdes Novoa, Marisela Reyes, Ricardo Contreras, Joan Carles Bayon, Elena V. Gusevskaya e Eduardo N. dos Santos. *Rhodium catalyzed hydroformylation of monoterpenes containing a sterically encumbered trisubstituted endocyclic double bond under mild conditions.*

2. Applied Catalysis A: General 309 (2006) 169–176.

José G. da Silva, Humberto J. V. Barros, Eduardo N. dos Santos e Elena V. Gusevskaya. *Rhodium catalyzed hydroformylation of linalool.*

Trabalhos completos publicados em anais de eventos

1. 14 ° Congresso Brasileiro de Catálise, 2007, Porto de Galinhas/PE.

José G. da Silva, Humberto J. V. Barros, Eduardo N. dos Santos e Elena V. Gusevskaya. *Hidroformilação de α -terpineno catalisada por sistema ródio/trifenilfosfina sob condições brandas: uma reatividade inesperada das duplas ligações endocíclicas conjugadas.*

2. XX Simpósio Ibero-Americano de Catálise, 2006, Gramado/RS.

José G. da Silva, Humberto J. V. Barros, Angelica Balanta, Alberto Bolaños, Maria Lourdes Novoa, Marisela Reyes, Ricardo Contreras, Joan Carles Bayon, Elena V.

Gusevskaya e Eduardo N. dos Santos. *Obtenção de aldeídos para perfumaria pela hidroformilação do 2- e 3-careno catalisada por complexos de ródio.*

3. 13 ° Congresso Brasileiro de Catálise/3° Congresso de Catálise do Mercosul, 2005, Foz do Iguaçu/PR.

José G. da Silva, Humberto J. V. Barros, Eduardo N. dos Santos e Elena V. Gusevskaya. *Efeito da trifenilfosfina na hidroformilação do linalol.*

Applied Catalysis A: General 326 (2007) 219–226

Available online at www.sciencedirect.com

Applied Catalysis A: General 326 (2007) 219–226

www.elsevier.com/locate/apcata

Rhodium catalyzed hydroformylation of monoterpenes containing a sterically encumbered trisubstituted endocyclic double bond under mild conditions

José G. da Silva^a, Humberto J.V. Barros^a, Angelica Balanta^b, Alberto Bolaños^b,
 Maria L. Novoa^c, Marisela Reyes^c, Ricardo Contreras^c, J. Carles Bayón^d,
 Elena V. Gusevskaya^{a,*}, Eduardo N. dos Santos^{a,*}

^aDepartamento de Química, ICEX, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brazil^bDepartamento de Química, Universidad del Valle, Cali, Colombia^cDepartamento de Química, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela^dDepartament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

Received 20 December 2006; received in revised form 10 April 2007; accepted 12 April 2007

Available online 20 April 2007

Abstract

The rhodium catalyzed hydroformylation of endocyclic monoterpenes, that is, 2-carene (1), 3-carene (2), and α -pinene (3), in the presence of PPh_3 or various diphosphines and phosphites has been studied. The unmodified Rh catalyst promotes an intense isomerization of both carenes whose hydroformylation occurs rather slowly, and results in a complex mixture of aldehydes and alcohols. The addition of PPh_3 , diphosphines or $\text{P}(\text{O}i\text{Pr})_3$ in a P/Rh ratio as high as 20, efficiently prevents the isomerization, but the activity for hydroformylation is drastically reduced. On the other hand, the use of a bulky $\text{P}(\text{O}-o\text{-}i\text{-BuPh})_3$ ligand both reduces the isomerization, and significantly increases the hydroformylation rate. All three sterically crowded olefins 1–3 have been efficiently hydroformylated under relatively mild reaction conditions (80–100 °C, 40–80 atm) to a main aldehyde (2-formylcarane, 4-formylcarane, and 3-formylpinene, respectively) with good chemo- and regioselectivity, and almost 100% stereoselectivity for the *trans* isomers.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: 2-Carene; 3-Carene; α -Pinene; Hydroformylation; Rhodium catalyst; Bulky phosphite**1. Introduction**

The catalytic functionalization of monoterpenes is an important route to add value to these renewable raw materials easily available from biomass. A number of their functionalized derivatives have olfactory and biological activity, and can be interesting for the pharmaceutical and fragrance industries. [1–3] The rhodium catalyzed hydroformylation of special olefins represents a versatile and one of the least expensive synthetic pathways to aldehydes in the fine chemicals industry. In recent years, we have been systematically studying the hydroformylation of various monoterpenes, such as myrcene,

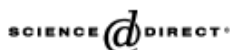
limonene, β -pinene, and camphene [4–10]. All these substrates contain exocyclic terminal double bonds, which can be relatively easily hydroformylated. On the other hand, endocyclic monoterpenes, that is, 2-carene (1), 3-carene (2), and α -pinene (3), are much more reluctant to undergo hydroformylation, and it is not surprising that the available information about their hydroformylation is scarce [11–16]. However, these reactions are very attractive because they could lead directly to aldehydes 4–6, useful as fragrances (Scheme 1) [1]. It is also interesting that, as these monoterpenes possess a rigid bicyclic core, they could afford corresponding aldehydes with high levels of diastereoselectivity.

Considering that olefins 1–3 have endocyclic trisubstituted double bonds, it is reasonable to expect that their hydroformylation might be troublesome. Indeed, the rhodium catalyzed hydroformylation of 2 and 3 has been efficiently achieved only under pressures as high as 600 atm at 110–120 °C [11,12]. The

* Corresponding authors. Tel.: +55 313 4995743; fax: +55 313 4995700.

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

Applied Catalysis A: General 309 (2006) 169–176

Available online at www.sciencedirect.com

Applied Catalysis A: General 309 (2006) 169–176

www.elsevier.com/locate/apcata

Rhodium catalyzed hydroformylation of linalool

José G. da Silva, Humberto J.V. Barros, Eduardo N. dos Santos, Elena V. Gusevskaya*

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

Received 28 December 2005; accepted 1 April 2006

Available online 15 June 2006

Abstract

The hydroformylation of linalool using $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})_2]$ as a catalyst precursor in the presence of triphenylphosphine or various diphosphines leads mainly to a mixture of *cis* and *trans* isomers of hemiacetal, which formally arise from the intramolecular cyclization of the primarily formed hydroxyl-aldehyde. An unexpected effect of the phosphorous ligands on the reaction rate was observed. With unmodified systems, linalool shows a very low reactivity under the hydroformylation conditions, probably due to the chelation of the substrate on rhodium. The introduction of (di)phosphine and the increase in its concentration exerts a great accelerating effect so that under optimized conditions at 40–50 °C and 20 atm of CO/H_2 , a virtually complete conversion of linalool has been achieved in 4–6 h. A good control of chemo and stereoselectivity was attained through the appropriate choice of reaction variables. Each of two isomers of hemiacetal can be obtained in ca. 95% chemo- and 85% stereoselectivity. © 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Hydroformylation; Linalool; Rhodium catalysts

1. Introduction

Hydroformylation of olefins represents one of the least expensive synthetic pathways to aldehydes [1]. Diversification of substrates by using special olefins can afford aldehydes bearing additional functional groups and other oxygen containing molecules hardly accessible by conventional synthetic routes. These hydroformylation products can be used as bi- or poly-functionalized building blocks for organic syntheses thus opening new entries to many valuable compounds [2].

Hydroformylation of allylic alcohols has been widely studied as a direct method for the synthesis of substituted tetrahydrofurans and γ -butyrolactones since these heterocycles are very attractive as subunits for biologically important compounds [3–10]. These reactions can afford five-membered hemiacetals arising from a spontaneous intramolecular cyclization of primarily formed hydroxyl-aldehydes (Scheme 1) [1]. Hemiacetals can be easily converted in acetals, lactones or dehydrated giving dihydrofuran derivatives.

Terpenes constitute a class of natural products that can be transformed into compounds commercially important for

industrial production of fragrances, perfumes, flavors and pharmaceuticals as well as synthetic building blocks [11–13]. For example, linalool (1), a monoterpene allylic alcohol with a pleasant lily odor, is a key intermediate for the synthesis of various vitamins and fragrance chemicals, such as citral, geraniol, citronellol [11,14]. This compound is available from essential oils of some plants and flowers, like lavender, but most linalool is produced synthetically from α -pinene, an inexpensive major constituent of turpentine oils obtained from coniferous trees [11,14,15].

Although the hydroformylation of the most abundant monoterpenes, such as limonene, β -pinene, etc., has been quite extensively investigated [4,9,16–23], only few reports have appeared in the literature on the hydroformylation of linalool [4,24,25]. The aim of the present work was a systematic study of the hydroformylation of linalool catalyzed by rhodium complexes modified by various phosphorous ligands.

2. Experimental

All chemicals were purchased from Aldrich and used as received, unless otherwise indicated. A racemic linalool from Aldrich was used as a substrate. $\text{Bis}(\mu\text{-acetate})(1,5\text{-cyclooctadiene})\text{rhodium(I)}$ ($[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})_2]$) was prepared by a modified procedure published in [26]. Toluene was purified

* Corresponding author. Fax: +55 3134995700.

E-mail address: elena@ufmg.br (E.V. Gusevskaya).