

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

AMANDA DE CAMARGO FARIA

**VALORIZAÇÃO DOS SESQUITERPENÓIDES β -CARIOFILENO E
ÓXIDO DE CARIOFILENO POR MEIO DA REAÇÃO DE
HIDROFORMILAÇÃO CATALISADA POR COMPLEXOS DE RÓDIO**

Belo Horizonte

2017

UFMG/ICEx/DQ. 1232^a

D. 677^a

AMANDA DE CAMARGO FARIA

**VALORIZAÇÃO DOS SESQUITERPENÓIDES β -CARIOFILENO E
ÓXIDO DE CARIOFILENO POR MEIO DA REAÇÃO DE
HIDROFORMILAÇÃO CATALISADA POR COMPLEXOS DE RÓDIO**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química – Química Inorgânica.

BELO HORIZONTE

2017

F224v Faria, Amanda de Camargo
2017 Valorização dos sesquiterpenóides β -cariofileno e
D óxido de cariofileno por meio da reação de
hidroformilação catalisada por complexos de ródio
[manuscrito] / Amanda de Camargo Faria. 2017.
78 f. : il.

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

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica - Teses 2. Catálise - Teses
3. Cinética química - Teses 4. Terpênios - Teses 5.
Complexos metálicos de transição - Teses 6. Ródio -
teses I. Goussevskaia, Elena Vítalievna, Orientadora
II. Santos, Eduardo Nicolau dos, Coorientador
III. Título.

CDU 043

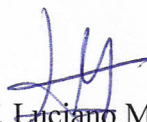
"Valorização dos Sesquiterpenóides β -Cariofileno e Óxido de Cariofileno por Meio da Reação de Hidroformilação Catalisada por Complexos de Ródio"

Amanda de Camargo Faria

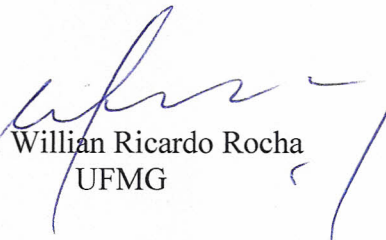
Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:



Profa. Elena Vitalievna Goussevskaia - Orientadora
UFMG



Prof. Luciano Menini
IFES



Prof. Willian Ricardo Rocha
UFMG

Belo Horizonte, 27 de julho de 2017.

*Para meus pais,
Antônio e Kátia.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, por todas as bênçãos recebidas.

Aos meus pais, pelo apoio e amor incondicional e por sempre acreditarem em mim.

Ao Igor, por tudo! Obrigada por estar sempre ao meu lado.

Aos meus orientadores Elena e Eduardo Nicolau, pela confiança, excelente orientação e convivência durante esses anos.

Ao pessoal do laboratório de Catálise, pela amizade e pela companhia diária e por serem tão prestativos sempre que eu preciso: Alexandra, Amanda, Artur, Augusto, Carla, Eduardo Alberto, Fábio, Gabriel, Kelley, Leandro, Leroy, Maíra, Mileny, Patrícia, Rafa, Rafael, Raul, Taciano e Tâmila. Em especial, à Kelley e à Amanda, pela parceria e por terem sido imprescindíveis no desenvolvimento deste trabalho; ao Taciano e Mileny, pela colaboração em outros projetos e à Maíra, pelo convívio ao longo do mestrado.

À minha afilhada tão amada, Elisa, e seus pais, Larissa e Diego.

À minha família querida.

Às famílias Laranjeira/Lameira, que sempre me recebem com tanto carinho.

À secretaria e colegiado do programa de Pós-Graduação em Química da UFMG, que sempre nos auxiliam.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFMG.

Aos professores Guilherme Ferreira, Luciano Menini, Luciano Montoro e Willian Rocha, que gentilmente aceitaram fazer parte da Banca examinadora.

Ao CNPq pela bolsa de mestrado.

À UFMG pela formação acadêmica.

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

Eclesiastes 3:1

RESUMO

A hidroformilação representa uma ferramenta para a síntese de compostos com propriedades que os tornam potencialmente aplicáveis em fragrâncias e produtos farmacêuticos. A hidroformilação do β -cariofileno e do óxido de cariofileno foi estudada empregando-se catalisadores de ródio em sistemas promovidos ou não pelos ligantes auxiliares de fósforo PPh_3 , $(2\text{-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$ ou $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$. Avaliou-se os seguintes parâmetros da reação: concentração e natureza do ligante, temperatura, pressão dos gases monóxido de carbono e hidrogênio e solvente. A hidroformilação do β -cariofileno apresentou desempenho similar tanto em tolueno quanto em etanol, no qual não foi observada formação significativa de acetais, ao contrário do que era esperado. Em condições otimizadas, foi possível obter o aldeído majoritário com seletividade acima de 70%, o qual deriva da ligação dupla endocíclica do substrato. Para a ocorrência da reação foi indispensável a adição de ligante de fósforo, tendo em vista que o sesquiterpeno não foi reativo no sistema não promovido. A utilização de PPh_3 foi eficiente para o processo enquanto os fosfitos promoveram isomerização do substrato, comprometendo sua seletividade. Nas condições estudadas para a hidroformilação do óxido de cariofileno foram obtidos sistemas catalíticos ativos e com seletividade acima de 90% para a formação do aldeído terminal. Esse substrato foi reativo mesmo no sistema não promovido, mas a utilização de fosfitos favoreceu o andamento da reação, com aumento significativo da sua velocidade. O emprego dos solventes dimetilcarbonato, dietilcarbonato, 2-metil-tetrahidrofurano e *p*-cimeno ao invés de tolueno para a hidroformilação de ambos os substratos demonstrou ser uma alternativa promissora, pois não acarretou perdas significativas na atividade e seletividade para os produtos desejados e torna o processo mais sustentável.

Palavras-chave: Hidroformilação; ródio; sesquiterpenóides; química verde.

ABSTRACT

Rhodium catalyzed hydroformylation is a convenient method for the synthesis of compounds with properties that make them potentially applicable in fragrances and pharmaceuticals. The hydroformylation of β -caryophyllene and caryophyllene oxide was studied in the absence and in the presence of PPh_3 , $(2\text{-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$ or $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$. The following reaction parameters were evaluated: concentration and nature of phosphorous ligands, temperature, gas pressure and solvent. The hydroformylation of β -caryophyllene showed similar performance in both solvents, toluene and ethanol, with no significant formation of acetals being observed in the latter solvent, contrary to what was expected. The optimized conditions allowed the yields of up 70% for the major aldehyde, which resulted from the endocyclic double bond. Phosphorous ligand must be added for the reaction to occur since the sesquiterpene was resistant to hydroformylation in a non-promoted system. The use of PPh_3 was efficient while bulky monophosphites promoted the isomerization of the substrate, decreasing selectivity. Under the conditions studied for the hydroformylation of caryophyllene oxide, active and selective systems were achieved and the major aldehyde was obtained in the yields of up 90%. This substrate was reactive even in a non-promoted system, but the use of bulky monophosphites accelerated the reaction. The use of diethyl carbonate, dimethyl carbonate, 2-methyltetrahydrofuran and *p*-cimene was found to be a valuable alternative for toluene without the loss of activity and selectivity for the desired products, thus increasing the sustainability of the process.

Key-words: Hydroformylation; rhodium; sesquiterpenoids; green chemistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Representação esquemática do perfil energético de uma reação química não catalisada e catalisada.....	13
Figura 2 - Economia atômica de dois processos para a obtenção de óxido de propileno.....	14
Figura 3 - Molécula de isopreno e unidades de isopreno.....	16
Figura 4 - Obtenção do linalol a partir do monoterpeneo α -pineno	16
Figura 5 - Esquema da reação de hidroformilação.....	17
Figura 6 - Produtos derivados da reação de hidroformilação.....	18
Figura 7 - Alguns terpenóides cuja hidroformilação foi estudada pelo Grupo de Catálise da UFMG.....	19
Figura 8 - Efeitos eletrônicos dos ligantes de fósforo.....	20
Figura 9 - Influência dos efeitos eletrônicos de um ligante de fósforo na ligação Metal-CO.....	21
Figura 10 - Esquema da medida do Ângulo de Cone de um ligante de fósforo.....	21
Figura 11 - Precursor catalítico de ródio.....	22
Figura 12 - Esquema do equilíbrio entre os complexos de ródio	22
Figura 13 - Esquema do mecanismo dissociativo para a reação de hidroformilação.....	23
Figura 14 - Espécies catalíticas com trifenilfosfina.....	24
Figura 15 - Espécies catalíticas com monofosfitos.....	24
Figura 16 - Estrutura do β -cariofileno.....	29
Figura 17 - Estrutura dos ligantes auxiliares de fósforo.....	30
Figura 18 - Hidroformilação do β -cariofileno.....	30
Figura 19 - Estrutura do aldeído 2.....	32
Figura 20 - Estrutura do dialdeído 3.....	33
Figura 21 - Comparação estrutural entre monoterpeneos cíclicos e o β -cariofileno.....	35
Figura 22 - Comparação das curvas cinéticas da reação de hidroformilação do β -cariofileno em tolueno: efeito da razão PPh_3/Rh	36

Figura 23 - Comparação das curvas cinéticas da reação de hidroformilação do β -cariofileno em etanol e tolueno.....	39
Figura 24 - Estrutura do acetal 4.....	39
Figura 25 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do β -cariofileno em etanol: efeito da razão PPh_3/Rh	41
Figura 26 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do β -cariofileno em diferentes solventes com $PPh_3/Rh = 10$	45
Figura 27 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do β -cariofileno em diferentes solventes com $PPh_3/Rh = 2$	46
Figura 28 - Estrutura do óxido de cariofileno.....	47
Figura 29 - Estrutura dos ligantes auxiliares de fósforo.....	47
Figura 30 - Hidroformilação do óxido de cariofileno.....	48
Figura 31 - Estrutura do aldeído 6.....	49
Figura 32 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de cariofileno: efeito da razão PPh_3/Rh	53
Figura 33 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de cariofileno: efeito do ligante.....	54
Figura 34 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de cariofileno: efeito da razão P/Rh com $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3P$ e $(2\text{-}^t\text{buPhO})_3P$	55
Figura 35 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de cariofileno: efeito do solvente com $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3P$	58
Figura 36 - Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de cariofileno: efeito do solvente na ausência de ligante.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fator E nos segmentos da indústria química.....	15
Tabela 2 - Patentes e publicações relacionadas com a hidroformilação.....	18
Tabela 3 - Atividades relativas de metais de transição na hidroformilação, em relação ao cobalto, e seus respectivos preços.....	19
Tabela 4 - Hidroformilação do β -cariofileno em tolueno em T = 80 °C.....	34
Tabela 5 - Hidroformilação do β -cariofileno em tolueno em T = 60 °C.....	37
Tabela 6 - Hidroformilação do β -cariofileno em etanol.....	40
Tabela 7 - Hidroformilação do β -cariofileno em etanol: efeito da pressão.....	42
Tabela 8 - Efeito do solvente na hidroformilação do β -cariofileno com PPh ₃ /Rh = 10	44
Tabela 9 - Efeito do solvente na hidroformilação do β -cariofileno com PPh ₃ /Rh = 2.....	46
Tabela 10 - Hidroformilação do óxido de cariofileno em etanol.....	50
Tabela 11 - Hidroformilação do óxido de cariofileno em tolueno: efeito do ligante.....	52
Tabela 12 - Hidroformilação do óxido de cariofileno em tolueno: efeito da razão P/Rh empregando-se fosfitos.....	56
Tabela 13 - Hidroformilação do óxido de cariofileno em tolueno: efeito da pressão.....	57
Tabela 14 - Efeito do solvente na hidroformilação do óxido de cariofileno.....	59
Tabela 15 - Efeito do solvente na hidroformilação do óxido de cariofileno na ausência de ligante de fósforo.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

$(2\text{-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$	tris(o-terc-butilfenil)fosfito
$(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$	tris(2,4,di-terc-butilfenil)fosfito
2-MeTHF	2-metil-tetrahidrofurano
CG	Cromatografia a gás
CG-EM	Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas
DEC	Dietilcarbonato
DMC	Dimetilcarbonato
m/z	Razão massa/carga
$[\text{M}^+]$	Íon molecular
PPh_3	Trifenilfosfina
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TOF	Frequência de rotações (<i>Turnover Frequency</i>)
χ	Parâmetro χ de Tolman
θ	Ângulo de cone
δ	Deslocamento químico
J	Constante de Acoplamento
s	Simpleto
br.s	Simpleto alargado
d	Dupleto
t	Tripleto
m	Multiplete

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Catálise e Química Verde	13
1.2	Química Fina.....	15
1.3	Hidroformilação	17
1.3.1	Catalisadores	19
1.3.2	Mecanismo da Hidroformilação.....	22
2	OBJETIVOS	25
3	PARTE EXPERIMENTAL	26
3.1	Reagentes comerciais	26
3.2	Reagentes sintetizados no laboratório	26
3.3	Testes catalíticos.....	27
3.4	Acompanhamento cinéticos das reações	28
3.5	Identificação dos produtos.....	28
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1	Hidroformilação do sesquiterpeno β -cariofileno	29
4.1.1	Caracterização dos produtos	31
4.1.2	Hidroformilação do β -cariofileno em tolueno	34
4.1.3	Hidroformilação do β -cariofileno em etanol	38
4.1.4	Hidroformilação do β -cariofileno em solventes alternativos.....	43
4.2	Hidroformilação do sesquiterpenóide óxido de cariofileno	47
4.2.1	Caracterização dos produtos	48
4.2.2	Hidroformilação do óxido de cariofileno em etanol.....	50
4.2.3	Hidroformilação do óxido de cariofileno em tolueno.....	51
4.2.4	Hidroformilação do óxido de cariofileno em solventes alternativos	58
5	CONCLUSÕES	61
	REFERÊNCIAS	62
	ANEXO A – ESPECTROS DE MASSAS	67
	ANEXO B – ESPECTROS DE RMN	70

1 INTRODUÇÃO

1.1 Catálise e Química Verde

A catálise é uma ferramenta crucial para o desenvolvimento da indústria química, sendo aplicada em cerca de 85% dos processos para obtenção de comódites, produtos da química fina e farmacêuticos e combustíveis por proporcionar vantagens econômicas e ambientais (Chorkendorff e Niemantsverdriet, 2007).

Na catálise, uma reação química atinge o equilíbrio mais rapidamente devido à ação de um catalisador, cujo efeito é puramente cinético, acelerando uma reação que é termodinamicamente possível. Para tanto, ele fornece um mecanismo de reação energeticamente favorável em relação à reação não catalisada, como mostrado na Figura 1, com rotas que possuem energias de Gibbs de ativação menores, sem alterar a energia de Gibbs da reação global e sem ser consumido no processo (Chorkendorff e Niemantsverdriet, 2007).

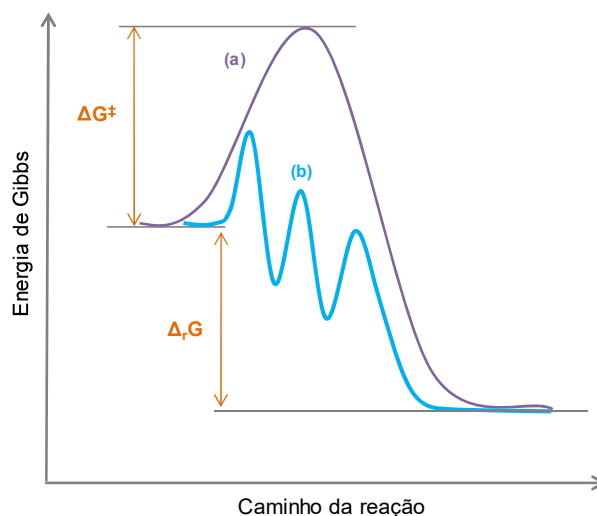


Figura 1 - Representação esquemática do perfil energético de uma reação química não catalisada (a) e catalisada (b).

O catalisador possui propriedades importantes que influenciam na sua eficiência. A primeira delas, sua estabilidade, pode ser avaliada através do número de rotações ou TON (*turnover number*), que indica o número de mols de substrato convertido por mol de catalisador, ou seja, indica a quantidade de ciclos catalíticos que um catalisador é capaz de completar antes de ser desativado (Behr e Neubert, 2012).

Por sua vez, sua atividade pode ser expressa pela frequência de rotações ou TOF (*turnover frequency*), que indica a quantidade de mols de substrato convertido por mol de catalisador por unidade de tempo. Por fim, a seletividade se refere à capacidade do catalisador de produzir o produto de interesse, gerando a mínima quantidade de produtos secundários (Behr e Neubert, 2012).

A utilização de um catalisador em um processo químico permite o aumento da sua produtividade, e, conseqüentemente uma maior eficiência no que diz respeito ao consumo de matéria-prima e energia, além de aumentar a seletividade, reduzindo a geração de resíduos (Barrault et al., 2002).

Por causa dos seus benefícios, a catálise é considerada um dos pilares fundamentais da Química Verde, que corresponde ao desenvolvimento de produtos e processos que reduzem ou eliminam o uso e a geração de substâncias nocivas, diminuindo seus prejuízos para a saúde humana e para o meio ambiente (Anastas, Kirchhoff e Williamson, 2001).

A viabilidade de um processo químico pode ser avaliada a partir de dois conceitos. O primeiro deles, a economia atômica, introduzido por Trost em 1991, considera a quantidade de átomos de reagentes que são incorporados no produto. Para tanto, calcula-se a razão entre a massa molecular do produto desejado e a soma das massas moleculares de todas as substâncias formadas durante o processo (Trost, 1991). Conforme apresentado na Figura 2, a comparação entre duas rotas sintéticas para obtenção do óxido de propileno demonstra que o uso de um catalisador permite aumentar a economia atômica, diminuindo a geração de resíduos.

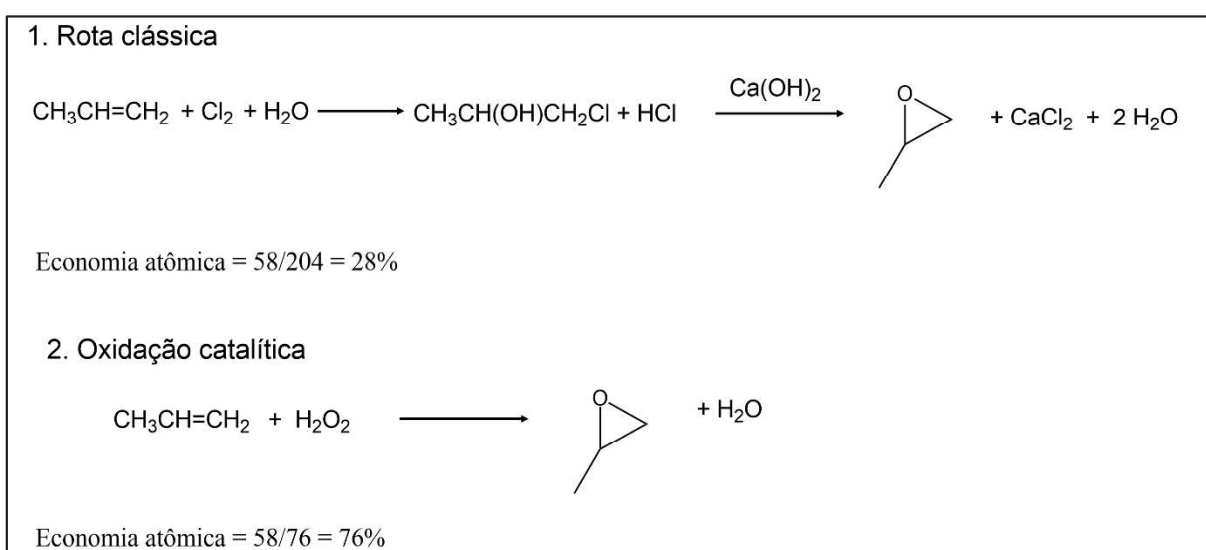


Figura 2 – Economia atômica de dois processos para a obtenção de óxido de propileno.

Fonte: Adaptado de Sheldon, 2012.

Por sua vez, o Fator E (*Environmental factor*) considera a quantidade de resíduo gerado para cada quilograma de produto obtido. Quanto maior o seu valor, há mais geração de resíduos e, conseqüentemente, maior impacto ambiental (Sheldon, 1997).

Pode ser observado na Tabela 1 que o Fator E varia consideravelmente entre diferentes segmentos industriais, sendo bem maior nas indústrias de química fina e farmacêutica. Isso deve-se ao fato de que a produção dessas substâncias envolve muitas etapas sintéticas, por causa da sua maior complexidade estrutural, além de serem empregadas quantidades estequiométricas de reagentes (Sheldon, 2012). Em função disso, é importante o desenvolvimento de metodologias catalíticas a fim de melhorar o desempenho desses setores.

Tabela 1 – Fator E nos segmentos da indústria química.

Segmento industrial	Produção (ton/ano)	Fator E
Comódites	10^4 - 10^6	< 1-5
Química Fina	10^2 - 10^4	5-50
Indústria Farmacêutica	10 - 10^3	25-100

Fonte: Adaptado de Sheldon, 2012.

1.2 Química Fina

No segmento da Química Fina estão inseridos produtos com alta complexidade estrutural e pureza, os quais são manufaturados em pequena escala, mas que possuem alto valor agregado e são utilizados como intermediários para obtenção de produtos farmacêuticos, agroquímicos, cosméticos e fragrâncias (Cybulski et al., 2001).

A síntese desses compostos exige rotas seletivas e eficientes. Nesse contexto, a utilização de catalisadores organometálicos em processos homogêneos tem um importante papel, pois permite um melhor controle da seletividade do processo (Chapuis e Jacoby, 2001). Conseqüentemente, menos resíduos são gerados, o que acarreta uma diminuição do Fator E e torna o processo mais econômico e ecologicamente viável.

Um catalisador organometálico consiste de um centro metálico rodeado por ligantes orgânicos e inorgânicos. Sua aplicação é vantajosa pois facilmente pode-se modificar suas propriedades, através da troca desses ligantes, o que influencia tanto a velocidade da reação como sua seletividade (Van Leeuwen, 2004). Além disso, a utilização de metais de transição como centros catalíticos contribui para sua versatilidade, principalmente por causa da variabilidade de seus estados de oxidação e número de coordenação (Cybulski et al., 2001).

1.3 Hidroformilação

A hidroformilação ocorre a partir da reação entre um alqueno e gás de síntese, que corresponde a uma mistura de monóxido de carbono (CO) e hidrogênio (H₂), na presença de catalisador, geralmente de ródio ou cobalto. O aldeído resulta da adição de um hidrogênio e um grupo formila (-CHO) à ligação dupla e pode ser linear ou ramificado, conforme esquema da Figura 5 (Börner e Franke, 2016).

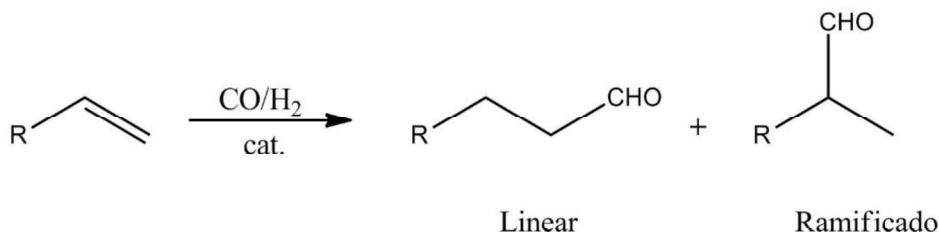


Figura 5 - Esquema da reação de hidroformilação.

Essa reação foi descoberta em 1938 pelo químico alemão Otto Roelen (1987-1993), então diretor da Ruhrchemie AG, na Alemanha. Durante a tentativa de redirecionar o etileno formado na síntese de Fischer-Tropsch de volta para o processo, ele constatou a formação de propanal, atribuindo-a a uma reação até então desconhecida. Na ocasião, ela foi denominada síntese oxo, pela suposição de que através dela poderiam ser obtidos compostos oxigenados, como aldeídos e cetonas. Apesar de ser conhecido que apenas os primeiros são formados, esse nome ainda é comumente utilizado para designar essa reação (Frey, 2014).

A reação de hidroformilação catalisada por metais de transição constitui uma das mais eficientes ferramentas para a formação de ligações carbono-carbono na síntese de compostos orgânicos e representa uma importante aplicação da catálise homogênea em escala industrial (Pospesch et al., 2013).

Esse processo permite a conversão de matérias-primas de baixo custo e renováveis em aldeídos e seus derivados, obtidos por reações como hidrogenação, condensação, aminação, oxidação e acetalização (Figura 6). Esses produtos são amplamente utilizados como detergentes, plastificantes e fragrâncias, além de serem intermediários na obtenção de produtos farmacêuticos e da química fina. Anualmente, a produção e o consumo mundial dos produtos de hidroformilação é estimada em 11 milhões de toneladas, com crescimento esperado em uma taxa de 4,0% por ano (Sharma e Jasra, 2015).

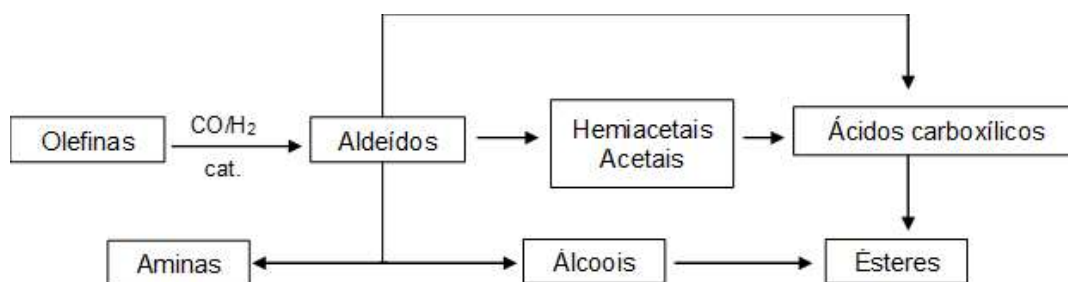


Figura 6 – Produtos derivados da reação de hidroformilação.

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

Devido à sua importância, uma avaliação sobre o número de patentes e publicações acadêmicas registradas entre 2010 e 2014, mostrada na Tabela 2, evidencia que ela ainda é um importante foco na pesquisa industrial (Börner e Franke, 2016).

Tabela 2 – Patentes e publicações relacionadas com a hidroformilação entre 2010 e 2014.

	2010	2011	2012	2013	2014
Patentes	81	80	79	82	109
Artigos	192	153	163	195	162
Artigos de revisão	38	31	29	26	21

Fonte: Adaptado de Börner e Franke, 2016.

Inserido há anos em pesquisas dessa área, o Grupo de Catálise da UFMG está engajado no desenvolvimento de rotas sintéticas eficientes para a hidroformilação de terpenos, a fim de obter produtos cujas propriedades o tornam potencialmente aplicáveis na indústria de química fina, como intermediários de síntese e componentes de fragrâncias.

Sendo assim, já foi investigada a hidroformilação de alguns monoterpenos (Figura 7), dentre os quais incluem-se o limoneno (Gusevskaya et al., 2000; Barros et al., 2008, Vieira et al., 2010; Vieira et al., 2012), mirceno (Foca et al., 2003; Barros et al., 2007; Barros et al., 2008), α -terpineno (Barros et al., 2008, da Silva et al., 2009; Vieira et al., 2010), γ -terpineno (Barros et al., 2008; da Silva et al., 2009; Vieira et al., 2010), terpinoleno (Barros et al., 2008; da Silva et al., 2009; Vieira et al., 2010) e β -citroneleno (Vieira et al., 2013; Vieira et al., 2015). Também podem ser citados os álcoois terpênicos linalol (da Silva et al., 2006; Vieira et al., 2013; Vieira et al., 2015) e nerolidol (de Freitas et al., 2014; Vieira et al., 2015).

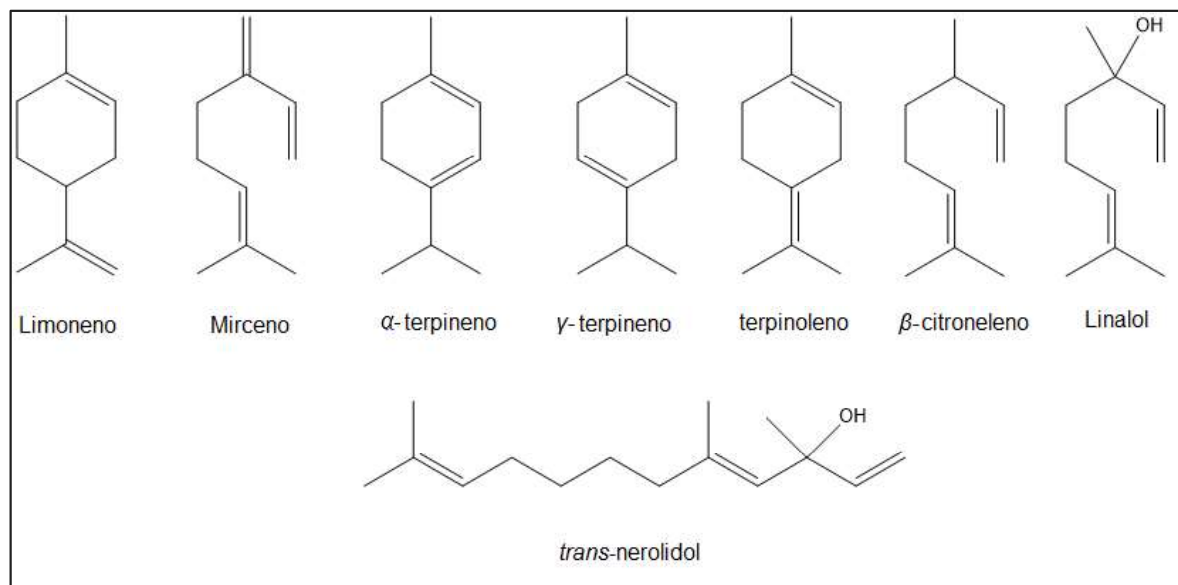


Figura 7 – Alguns terpenóides cuja hidroformilação foi estudada pelo Grupo de Catálise da UFMG.

1.3.1 Catalisadores

Na ocasião da descoberta da reação de hidroformilação o catalisador utilizado na síntese de Fisher Tropsch era constituído de uma mistura contendo cobalto, tório e óxido de magnésio. Estudos posteriores realizados por Otto Roelen demonstraram que a reação era promovida por complexos de cobalto, de forma que ele foi o primeiro metal utilizado como catalisador (Frey, 2014). Na presença de gás de síntese ele forma um complexo ($\text{HCo}(\text{CO})_4$) que forma a espécie cataliticamente ativa para o processo pela dissociação de um ligante CO. No entanto, isso requer temperaturas e pressões elevadas, o que implica em maiores investimentos. Em contrapartida, a utilização de ródio como centro metálico permite que a reação seja realizada em condições mais brandas (Behr e Neubert, 2012).

Apesar de outros metais, como o irídio, rutênio, ferro, platina e paládio já terem sido investigados (Pospech et al., 2013), os processos industriais utilizam apenas cobalto e ródio. Apesar de mais caro, a atividade do ródio chega a ser 1000 vezes maior que a do cobalto, conforme a comparação da Tabela 3 (Behr e Neubert, 2012).

Tabela 3 - Atividades relativas de metais de transição na hidroformilação, em relação ao cobalto, e seus respectivos preços (Janeiro, 2011).

Metal	Rh	Co	Ir	Ru	Os,Tc	Mn	Fe
Atividade	1000	1	0,1	0,01	0,001	0,0001	0,000001
Preço*	5436	2,50	2729	342	2823, -	0,22	0,55
(€ por mol)							

Fonte: Behr e Neubert, 2012.

Um importante avanço no desenvolvimento de catalisadores para a reação de hidroformilação foi a utilização de ligantes auxiliares de fósforo, que podem afetar significativamente sua atividade e seletividade. Um dos pioneiros da aplicação de processos catalíticos com a utilização de fosfinas é o processo Shell para hidroformilação de alquenos empregando catalisador de cobalto modificado com alquilfosfina (Kamer, Reek e Van Leeuwen, 2002).

Desde então, muitas indústrias passaram a adotar esses ligantes, inclusive em sistemas catalisados por ródio. Pouco depois, o grupo de Wilkinson relatou que o uso de arilfosfinas resulta em catalisadores de ródio mais ativos, mesmo em condições reacionais mais brandas. A descoberta do catalisador constituído por ródio e trifenilfosfina serviu como base em sistemas catalíticos usados em processos industriais desenvolvidos pela Celanese (1974), Union Carbide Corporation (1976) e Mitsubishi Chemical Corporation (1978) (Kamer, Reek e Van Leeuwen, 2002).

O interesse pela utilização de fosfitos como ligantes aumentou após van Leeuwen e Roobeek relatarem que a velocidade da reação aumentava significativamente com a utilização de monofosfitos volumosos. No entanto, pode haver diminuição na seletividade, pois eles podem favorecer a ocorrência da isomerização (Kamer, Reek e Van Leeuwen, 2002).

Os ligantes auxiliares de fósforo possuem propriedades eletrônicas e estéreas que têm a capacidade de alterar as características da espécie catalítica predominante no meio reacional e, conseqüentemente, influenciar na seletividade e atividade da reação de hidroformilação. Isso está relacionado ao fato de que eles se coordenam facilmente ao centro metálico, devido à soma dos efeitos de interações do tipo σ , na qual o átomo de fósforo doa densidade eletrônica para o metal, e do tipo π , na qual há retrodoação do metal para o ligante, devido à existência de orbitais vazios no átomo de fósforo que possuem simetria adequada para que haja superposição com orbitais d preenchidos do metal (Figura 8) (Gillespie et al., 2012).

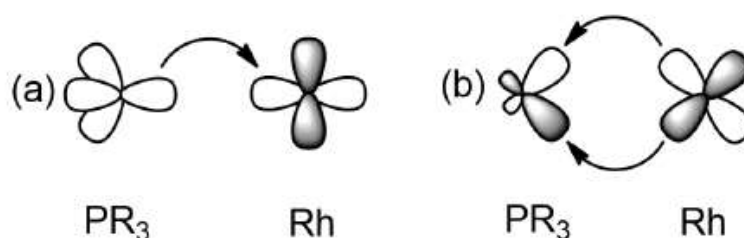


Figura 8 – Efeitos eletrônicos dos ligantes de fósforo: (a) Ligação σ P→Rh e (b) retroligação π Rh→P.

Fonte: Adaptado de Gillespie et al., 2012

Essas propriedades podem ser determinadas quantitativamente através dos valores de Parâmetro χ , e de Ângulo de Cone (θ), estabelecidos por Tolman (Tolman, 1977). O Parâmetro χ de um ligante se relaciona com sua capacidade doadora e receptora de elétrons e seu valor é determinado a partir da frequência de estiramento simétrico das carbonilas no complexo $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{P}$, no qual P é o ligante de fósforo. Sendo assim, altos valores de χ são atribuídos a ligantes com boa capacidade π -receptora, o que favorece a retroligação Metal-P ao mesmo tempo em que enfraquece a retroligação Metal-CO, e, conseqüentemente, aumenta a frequência de estiramento das carbonilas. Ligantes com baixos valores de χ possuem alta capacidade σ -doadora, o que enfraquece a retroligação Metal-P e fortalece a retroligação Metal-CO, causando diminuição da frequência de estiramento das carbonilas, conforme representado na Figura 9 (Van Leeuwen, 2004).

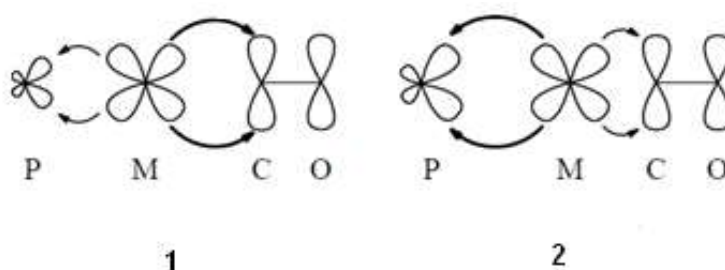


Figura 9 - Influência dos efeitos eletrônicos de um ligante de fósforo na ligação Metal-CO:
 (1) boa capacidade σ -doadora (2) boa capacidade π -receptora. Fonte: Van Leeuwen, 2004.

Por sua vez, as propriedades estéricas de um ligante podem ser definidas pelo Ângulo de Cone, θ , que, para um ligante de fósforo monodentado, é estimado pela medida da abertura de um cone traçado ao redor dos átomos do ligante a partir de uma distância de 2,28 Å do centro do átomo de fósforo (Figura 10). Quanto maior o seu valor, maior o volume ocupado pelo respectivo ligante no complexo (Tolman, 1977).

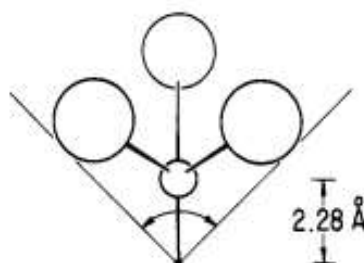


Figura 10 - Esquema da medida do Ângulo de Cone de um ligante de fósforo.
 Fonte: Tolman, 1977.

1.3.2 Mecanismo da hidroformilação

A formação da espécie ativa do catalisador pode ocorrer no meio reacional na presença de gás de síntese e do ligante de fósforo, a partir de complexos diméricos de ródio do tipo $[\text{Rh}(\text{cod})(\mu\text{-L})]_2$, em que cod é o 1,5-ciclooctadieno e L é um ligante em ponte como o cloreto, acetato ou metóxido (Figura 11) (Uson et al., 1985; Giordano e Crabtree, 1990).

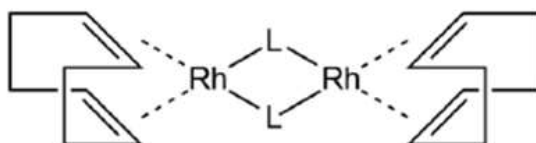


Figura 11 – Precursor catalítico de ródio.

As condições de um sistema de hidroformilação, que incluem temperatura, pressão dos gases CO e H₂ e a natureza e concentração do ligante de fósforo (P) determinam o equilíbrio entre os complexos de ródio presentes na reação, que podem conter nenhum, um, dois ou três ligantes fosforados (Figura 12). Isso influencia na formação da espécie cataliticamente ativa e, conseqüentemente, na sua atividade e seletividade (Börner e Franke, 2016).

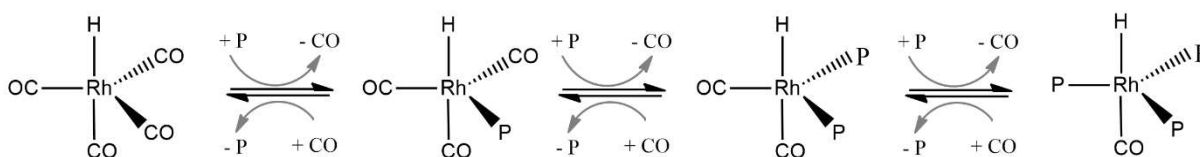


Figura 12 - Esquema do equilíbrio entre os complexos de ródio.

Fonte: Kamer, Reek e Van Leeuwen, 2002.

Relatam-se dois possíveis mecanismos para a reação de hidroformilação: o associativo e o dissociativo, que é o mais aceito. No primeiro, inicialmente ocorre a coordenação da olefina ao centro metálico, formando um intermediário octaédrico que possui 20 elétrons e origina o complexo $\text{RRh}(\text{CO})(\text{L})_3$ pela migração do hidreto para a dupla ligação. Em contrapartida, no mecanismo dissociativo há primeiramente a dissociação de um ligante, seguida da coordenação do substrato e, então, a formação de um complexo alquil-ródio (Cornils, 2002).

Segundo o mecanismo dissociativo, conforme esquematizado na Figura 13, o ciclo catalítico inicia-se com a dissociação de um ligante a partir do complexo $\text{HRh}(\text{CO})(\text{L})_3$, no qual L pode ser tanto um ligante fosforado quanto CO, de acordo com as condições da reação,

conforme o equilíbrio da Figura 12. Com isso, há a formação de um complexo quadrático plano coordenativamente insaturado (a), que possui 16 elétrons (Bhaduri, 2000).

Posteriormente, a coordenação do substrato gera o intermediário (b). Então, o complexo alquil-ródio (c), também quadrático plano, é formado a partir da inserção migratória do hidreto ao alqueno. Essa etapa é determinante para a regioseletividade da reação: se a inserção seguir a regra de Markovnikov, ou seja, o hidreto for adicionado ao carbono menos substituído, formando (c'), será formado o aldeído ramificado; caso ela aconteça via Anti-Markovnikov, (c), será obtido o aldeído linear (Bhaduri, 2000).

Em seguida, o complexo (c) pode sofrer eliminação de hidreto β , o que leva à isomerização do substrato, ou ainda pode haver coordenação de uma molécula de CO para formar o complexo penta coordenado (d), com geometria trigonal bipyramidal (Bhaduri, 2000). O mecanismo da isomerização requer o surgimento de um sítio vacante no complexo. Sendo assim, sua ocorrência pode ser inibida pelo uso de temperaturas mais baixas e alta pressão de CO (Beller et al., 2004).

O complexo (d) é convertido no intermediário (e) através da inserção migratória do CO no grupo alquila. Por fim, (e) sofre adição oxidativa de hidrogênio molecular. Isso leva à obtenção do complexo octaédrico (f), que, então, sofre eliminação redutiva do grupo acil e do hidreto, resultando na formação do aldeído e da espécie coordenativamente insaturada (a) (Bhaduri, 2000).

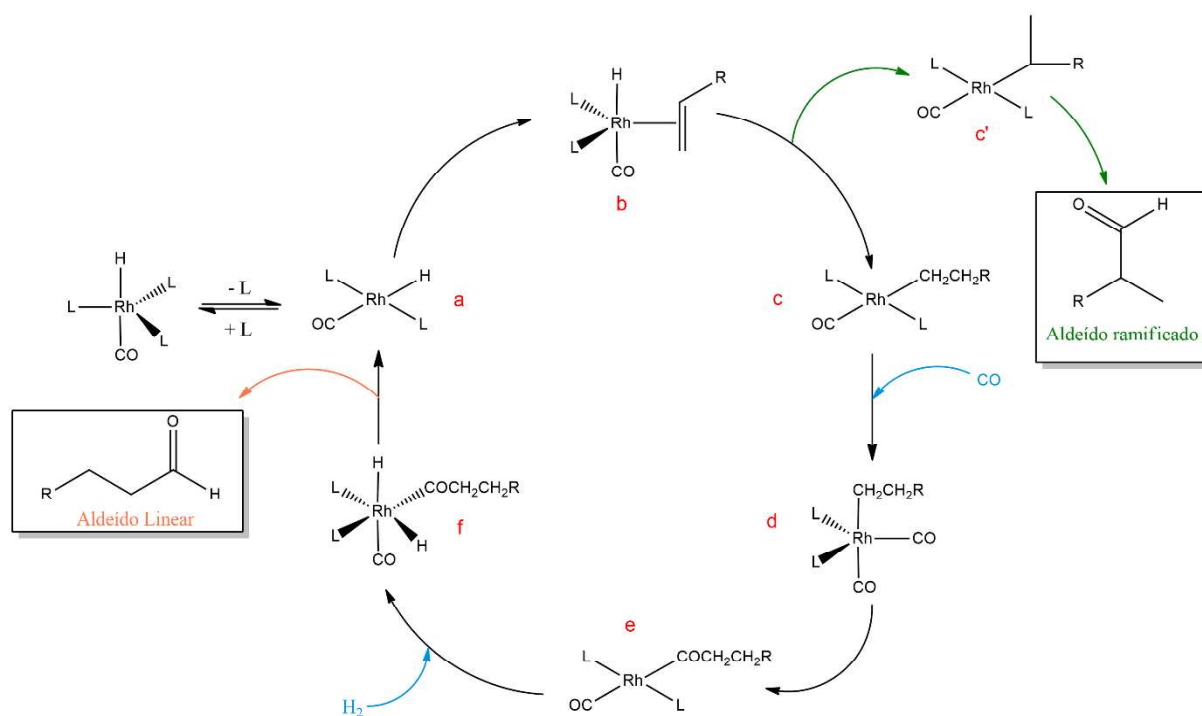


Figura 13 - Esquema do mecanismo dissociativo para a reação de hidroformilação.

Para sistemas que utilizam a trifenilfosfina (PPh_3) como ligante, é proposto que há um equilíbrio entre os complexos $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ e $\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$, dependendo da concentração do ligante fosforado. Em maiores concentrações, o primeiro origina a espécie cataliticamente ativa $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, a partir da dissociação de um ligante PPh_3 . Por sua vez, no segundo complexo pode haver dissociação de CO, originando $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, o que favorece a formação de aldeídos lineares ou PPh_3 , formando $\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)$, favorecendo a formação do aldeído ramificado (Figura 14) (Cornils, 2002).

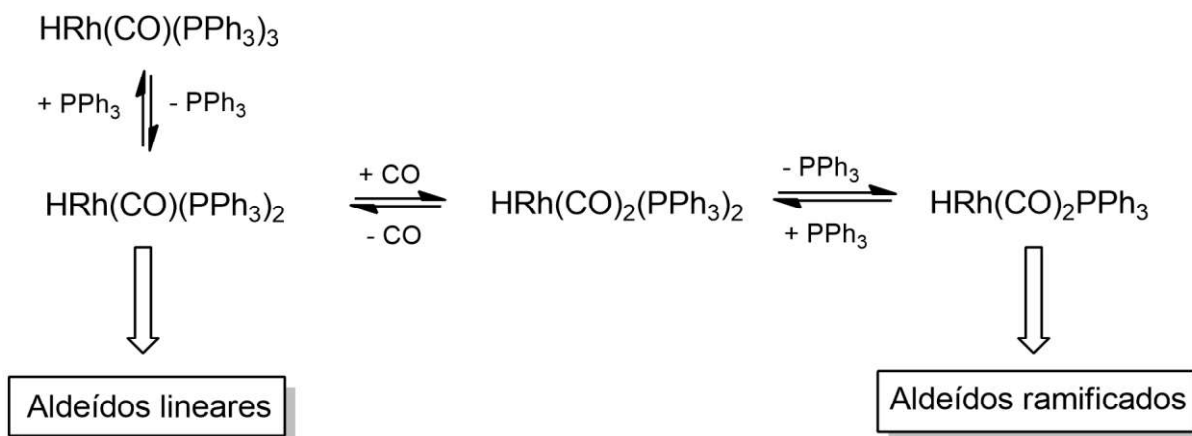


Figura 14 – Espécies catalíticas com trifenilfosfina.

Fonte: Adaptado de Cornils, 2002.

No caso de o ligante ser um monofosfito volumoso, seu elevado ângulo de cone desfavorece a coordenação de um segundo ligante, de forma que o complexo $\text{HRh}(\text{CO})_3(\text{POR})$ origina a espécie cataliticamente ativa $\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{POR})$ pela dissociação do CO (Figura 15). Nesse caso, o aumento da velocidade com que a reação acontece está relacionado com o menor impedimento estérico no centro metálico, devido à maior presença de ligantes carbonil e também com o efeito eletrônico do único ligante fosfito, que possui propriedade σ -doadora fraca e elevada capacidade π -aceptora, o que facilita a dissociação do CO e a subsequente coordenação do substrato. O aumento da isomerização do alqueno é um efeito colateral da utilização de fosfitos induzido pelo ródio pobre em elétrons, que favorece a eliminação de hidreto β (Cornils, 2002).

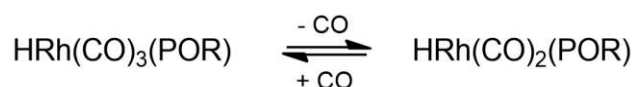


Figura 15 – Espécies catalíticas com monofosfitos.

2 OBJETIVOS

Este trabalho tem como finalidade desenvolver processos catalíticos para valorização de matérias-primas abundantes de origem natural, visando a obtenção de produtos que possuem aplicação industrial, sobretudo no setor de fármacos e fragrâncias.

Para tanto, pretende-se estudar a reação de hidroformilação catalisada por complexos de ródio dos compostos sesquiterpênicos β -cariofileno e óxido de cariofileno, a partir da avaliação da influência dos parâmetros de reação que incluem temperatura, pressão dos gases (monóxido de carbono e hidrogênio), natureza e concentração dos ligantes de fósforo empregando-se tolueno, o solvente convencionalmente usado nesse processo.

A partir da otimização das condições de reação, pretende-se, ainda, investigar a possibilidade de utilização de solventes ambientalmente mais atrativos do que o tolueno, para obtenção de metodologias mais viáveis ecologicamente.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Reagentes comerciais

Os substratos β -cariofileno ((-)-*trans*-cariofileno, $\geq 80\%$) e óxido de cariofileno ((-)-óxido de cariofileno, $\geq 95\%$), o padrão interno dodecano ($\geq 95\%$) e os ligantes trifenilfosfina (PPh_3 , 99%) e tris(2,4,di-*terc*-butilfenil)fosfito ((2,4-di-^tbuPhO)₃P, 98%) foram adquiridos da Sigma-Aldrich e utilizados sem tratamento prévio.

Os solventes empregados foram: tolueno, etanol, dietilcarbonato (DEC), dimetilcarbonato (DMC), 2-metil-tetrahidrofurano (2-MeTHF) e *p*-cimeno. O 2-MeTHF ($\geq 99\%$, Sigma-Aldrich) foi utilizado sem tratamento prévio. O tolueno (99,5%, Fmaia) foi tratado com fios de sódio e benzofenona por 8 horas enquanto o etanol (95%, Fmaia) foi refluxado por 6 horas em presença de raspas de magnésio e iodo sólido. Após esses processos, ambos foram destilados sob argônio e armazenados em vidraria adequada em atmosfera inerte. O DEC (99%, Aldrich) e DMC (99%, Sigma-Aldrich) foram purificados por meio de destilação a vácuo e armazenados com peneira molecular. O *p*-cimeno (99%, Aldrich) foi destilado, coletado e armazenado em atmosfera inerte.

3.2 Reagentes sintetizados no laboratório

3.2.1 Ligante tris(*o-terc*-butilfenil)fosfito - (2-^tbuPhO)₃P

A síntese do ligante (2-^tbuPhO)₃P foi adaptada da literatura (Jongsma, Challa e Van Leeuwen, 1991). Em um balão de três bocas, conectado a um condensador de refluxo acoplado a uma linha de argônio, foram adicionados 0,15 mol de 2-*terc*-butilfenol, 0,050 mol de tricloreto de fósforo (PCl_3) e 25,0 mL de tolueno. Em seguida, adicionou-se, lentamente, a trietilamina (0,0050 mol). A mistura foi mantida em temperatura igual a 100 °C, sob refluxo e agitação magnética constante por 24 horas. Ao término da reação, o solvente foi evaporado a vácuo. Por fim, o (2-^tbuPhO)₃P foi purificado através de coluna cromatográfica, utilizando mistura de hexano (70%) e clorofórmio (30%) como eluente.

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

A síntese do complexo [Rh(cod)(Cl)]₂ foi baseada em procedimento descrito na literatura (Giordano e Crabtree, 1990). A um Schlenk de 100 mL, mantido sob atmosfera de argônio e contendo um agitador magnético, foram adicionados 20 mL de uma solução

desaerada de etanol-água (5:1), 3 mL de 1,5-ciclooctadieno e 2,0 g de $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (pesados no interior de uma Glove Box). Um condensador de refluxo conectado a linha de Argônio foi acoplado ao Schlenk e a reação foi deixada em refluxo e sob agitação magnética por 18 horas a temperatura constante de 80 °C, mantida por um banho de óleo. No final do procedimento, o Schlenk foi resfriado e o sólido obtido foi filtrado em um funil de placa sinterizada, lavando-se as paredes do Schlenk com porções de 5 mL de pentano. O sólido no funil foi lavado com 3 porções de 10 mL de pentano e porções de 5 mL de uma mistura resfriada de metanol-água (1:5), até que não fossem mais detectados íons cloreto no filtrado através do teste com solução de nitrato de prata. Por fim, secou-se o sólido em um dessecador sob vácuo por 24 horas, obtendo-se 85% de rendimento.

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

A síntese do complexo $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{Cl})]_2$ foi baseada em procedimento descrito na literatura (Uson et al., 1985). Foram adicionados 175 mg de $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{Cl})]_2$ e 15 mL de diclorometano a um balão de fundo redondo de 50 mL, contendo agitador magnético. Essa mistura ficou em agitação até dissolução do sólido. Em seguida, adicionou-se uma solução de 40 mg de hidróxido de potássio em 15 mL de metanol ao balão, que foi vedado com um septo de borracha e o sistema permaneceu sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. Após a evaporação a vácuo do solvente da reação, o sólido formado foi lavado com 15,0 mL de água e 10,0 mL de metanol e separado com funil de vidro sinterizado e filtração a vácuo. O sólido no funil foi lavado com 10 porções de 5 mL de água, seco em dessecador sob vácuo por 24 horas e recristalizado utilizando um sistema diclorometano/hexano. O rendimento alcançado foi de 95%.

3.3 Testes catalíticos

Os testes catalíticos foram realizados em atmosfera inerte e em autoclaves de aço inoxidável com capacidade para 100 mL, equipadas com amostrador para acompanhamento cinético. Na autoclave foram adicionadas quantidades apropriadas do precursor catalítico e do ligante de fósforo, quando utilizado. Em frasco do tipo Schlenk, sob atmosfera de argônio, foi preparada a solução contendo o substrato e o padrão interno, a qual foi transferida para a autoclave contendo atmosfera de argônio. A autoclave foi pressurizada com gás de síntese (monóxido de carbono e hidrogênio) e colocada em banho termostaticado, com agitação magnética. Após o término da reação, a autoclave foi resfriada até a temperatura ambiente e despressurizada lentamente em uma capela contendo exaustor.

3.4 Acompanhamento cinético das reações

Foram feitas retiradas periódicas de alíquotas, as quais foram analisadas por cromatografia a gás (CG), com cromatógrafo Shimadzu, modelo GC-2010, equipado com coluna capilar apolar Rtx®-5MS e detector de ionização em chama (FID), utilizando o seguinte programa:

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

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

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

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

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

Temperatura do injetor: 320 °C.

Temperatura do detector: 320 °C.

Pressão Total: 66 KPa, gás de arraste – H₂

Split: 50

3.5 Identificação dos produtos

Os produtos formados foram isolados pela técnica de cromatografia em camada delgada, usando uma mistura de hexano (95%) e acetonitrila (5%) como eluente, e identificados por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massa (CG-EM) e ressonância magnética nuclear (RMN).

Para identificação por CG-EM, foi utilizado equipamento Shimadzu QP2010-PLUS operando no método de ionização por impacto eletrônico à 70 eV, com coluna capilar apolar Rtx®-5MS e o mesmo programa utilizado na análise por CG, com alteração no gás de arraste, que neste caso é He.

Por sua vez, os espectros de RMN foram obtidos através de técnicas de análises unidimensionais ¹H, ¹³C e DEPT e bidimensionais COSY, NOESY, HMQC e HMBC. Para tanto, utilizou-se se equipamento Bruker DRX-400 Avanc, Tetrametilsilano (TMS) como padrão interno e clorofórmio deuterado (CDCl₃, 99.9%, Aldrich) como solvente.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Hidroformilação do sesquiterpeno β -cariofileno

Os terpenos encontrados em óleos essenciais podem ser utilizados como materiais de partida para obtenção de produtos de interesse comercial (Swift, 2004). Dentre os sesquiterpenos inclui-se o β -cariofileno (Figura 16), o principal hidrocarboneto que constitui óleos essenciais como o óleo de cravo (*Eugenia Caryophyllata*) e óleo de copaíba (*Copaifera*) (Sell, 2006). Esse composto é bicíclico e possui uma molécula altamente tensionada que o torna sensível às condições da reação e favorece o seu envolvimento em rearranjos. Por essa razão, são encontrados poucos relatos de transformações catalíticas seletivas com esse composto (Maksimchuk et al., 2008; Barmatova et al., 2009; da Silva Rocha et al., 2010).

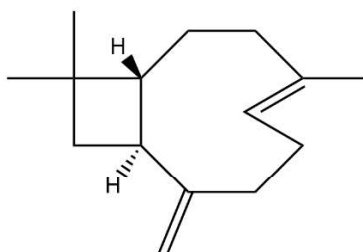


Figura 16 – Estrutura do β -cariofileno.

O β -cariofileno possui interessantes propriedades biológicas, responsáveis pelo efeito terapêutico do óleo de copaíba, conhecido na medicina popular do Brasil como agente cicatrizante, anti-inflamatório, anti-séptico e antitumoral. Esse óleo também é utilizado em cosméticos e ocupa uma importante posição na exportação de produtos farmacêuticos do país (Veiga Jr. et al., 2001; Tappin et al., 2004). Além disso, compostos derivados desse sesquiterpeno possuem propriedades organolépticas que os tornam aplicáveis no setor de perfumaria como fragrâncias ou fixadores e, ainda, em produtos alimentícios como aditivos (Tkachev, 1987).

Na literatura são encontrados dois relatos sobre a hidroformilação do β -cariofileno catalisada por complexos de ródio. Na patente datada em 1981, foi descrita a obtenção de uma mistura de quatro aldeídos com 60% de rendimento, sob drásticas condições de reação (120 °C e 120 bar), utilizando alta concentração de ligante de fósforo ($P/Rh = 50$). Baseando-se apenas na análise por infravermelho da mistura dos aldeídos, foi sugerido que o aldeído majoritário se forma a partir da ligação dupla exocíclica. Os autores enfatizaram que a mistura de aldeídos possui propriedades que permitem sua aplicação na composição de perfumes, cosméticos e agentes de limpeza (Hagen e Bruns, 1981). Em um estudo mais recente, a hidroformilação do β -cariofileno foi estudada em condições mais brandas (75 °C, 48 bar,

P/Rh = 3,5). No entanto, a seletividade para os produtos foi baixa, com rendimento igual a apenas 15% do aldeído majoritário, que também foi proposto como sendo derivado da ligação dupla exocíclica (Chalchat et al., 1991).

Neste trabalho é relatado o estudo da hidroformilação do β -cariofileno, a fim de obter sistemas ativos e seletivos sob condições mais brandas e visando investigar a utilização de outros solventes no processo, para torná-lo ambientalmente mais atrativo. Para tanto, avaliou-se a influência dos parâmetros da reação empregando-se tolueno ou etanol como solvente, $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ como precursor catalítico e trifenilfosfina (PPh_3) ou os fosfitos tris(*o*-*tert*-butilfenil)fosfita ($(2\text{-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$) e tris(2,4,di-*tert*-butilfenil)fosfita ($(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$) como ligante auxiliar de fósforo (Figura 17). Por fim, o processo otimizado foi estudado nos solventes dietilcarbonato (DEC), dimetilcarbonato (DMC), 2-metil-tetrahidrofurano (2-MeTHF) e *p*-cimeno.

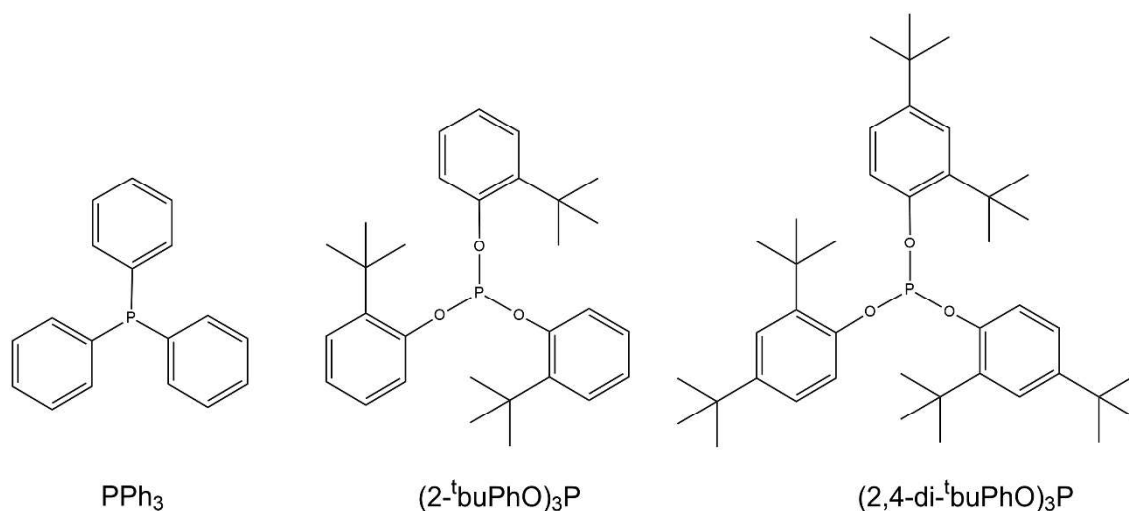


Figura 17 – Estrutura dos ligantes auxiliares de fósforo.

Ao contrário do que é descrito na literatura, a hidroformilação do β -cariofileno (**1**) resultou no aldeído majoritário **2**, derivado da ligação dupla endocíclica do substrato. Por sua vez, esse produto pode passar por uma segunda hidroformilação, mais lenta, originando um composto minoritário dicarbonilado **3**, como esquematizado na Figura 18.

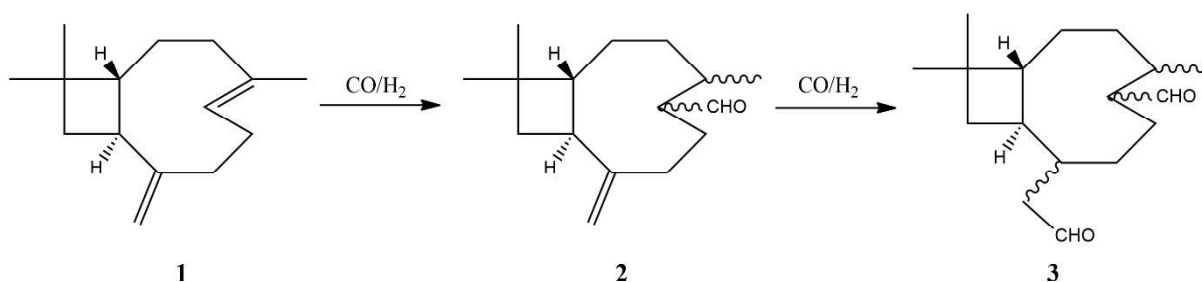


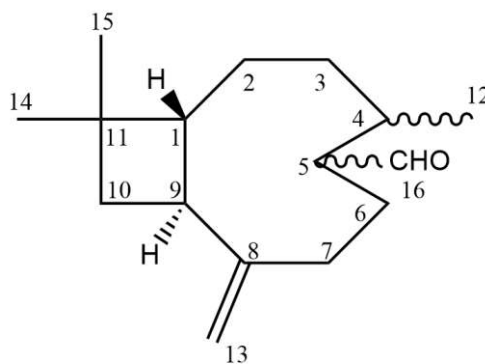
Figura 18 – Hidroformilação do β -cariofileno (**1**).

Os dados de conversão e seletividade apresentados foram calculados utilizando-se cromatografia a gás (CG), baseando-se na quantidade inicial de substrato e usando dodecano como padrão interno. A diferença no balanço de massa corresponde à formação de produtos de alto peso molecular, os quais possuem alto ponto de ebulição e não puderam ser detectados na análise por CG, e à produtos minoritários, que foram identificados como monoaldeídos e dialdeídos devido a tempos de retenção nos cromatogramas e espectros de massas característicos.

A análise por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massa (CG-EM) da amostra comercial do substrato mostrou a presença de aproximadamente 9% do humuleno (α -cariofileno) como principal impureza. Esse isômero do cariofileno é monocíclico e possui três ligações duplas endocíclicas e também foi reativo nas condições estudadas, resultando na formação de um aldeído principal identificado por CG-MS e alguns sinais característicos na ressonância magnética nuclear (RMN). No entanto, devido à baixas concentrações, sua estrutura não foi totalmente esclarecida.

4.1.1 Caracterização dos produtos

O produto **2** (Figura 19) foi isolado da solução da reação como uma mistura de dois isômeros separáveis no CG, que apresentaram espectros de massas bastante similares. O isômero majoritário foi identificado por RMN como o aldeído derivado da ligação dupla endocíclica. Apesar de ter sido detectado em pequenas quantidades no produto isolado e nos experimentos (aproximadamente 5% em relação ao outro isômero), o isômero minoritário apresentou sinais característicos no espectro de RMN em concordância com a estrutura do aldeído **2**. Uma forte correlação no espectro NOE entre os hidrogênios H-5 e H-12 no isômero majoritário indicou que o grupo $C^{12}H_3$ está em posição *trans* em relação ao grupo formila $C^{16}HO$. Esta estereoquímica está de acordo com o mecanismo da hidroformilação, no qual a adição do fragmento carbonila e o hidrogênio à ligação dupla deve ser sin coplanar. Então, sugere-se que a diferença entre os dois isômeros do aldeído **2** esteja relacionada à orientação do grupo formila em relação aos hidrogênios H-1 e H-9.



2

Figura 19 – Estrutura do aldeído **2**.

Os dados espectroscópicos obtidos pelas análises realizadas por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massa (CG-EM) e ressonância magnética nuclear (RMN) são os seguintes:

Isômero majoritário: EM (70 eV, EI): m/z (abundância relativa - %): 234 (0.5) [M⁺], 219 (10) [M⁺ - CH₃], 201 (18), 163 (25), 151 (25), 149 (40), 147 (30), 145 (35), 137 (23), 135 (47), 133 (27), 131 (27), 123 (36), 121 (62), 119 (35), 117 (20), 110 (36), 109 (86), 108 (30), 107 (82), 106 (20), 105 (65), 97 (20), 96 (25), 95 (98), 94 (35), 93 (100), 92 (20), 91 (75), 83 (25), 82 (40), 81 (82), 80 (20), 79 (85), 77 (42), 69 (83), 68 (25), 67 (80), 55 (78).

Isômero minoritário: EM (70 eV, EI): m/z (abundância relativa - %): 219 (5) [M⁺ - CH₃], 163 (55), 161 (20), 149 (20), 147 (42), 145 (26), 135 (32), 133 (30), 131 (18), 124 (32), 123 (30), 122 (40), 121 (56), 119 (42), 117 (18), 110 (23), 109 (88), 108 (30), 107 (90), 106 (26), 105 (77), 95 (85), 94 (35), 93 (85), 92 (20), 91 (100), 83 (23), 82 (27), 81 (83), 80 (21), 79 (87), 77 (60), 69 (97), 67 (88), 65 (25), 55 (85).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25°C, Me₄Si): δ = 0.86 (d, ³J = 7.4 Hz, 3H; C¹²H₃), 1.00 (s, 3H; C¹⁵H₃), 0.99 (s, 3H; C¹⁴H₃), 1.15–1.25 (m, 2H; C³H₂), 1.40–1.90 (m, 7H; C¹H, C²H₂, C⁶H₂ e C¹⁰H₂), 2.25–2.35 (m, 3H; C⁴H e C⁷H₂), 2.35–2.45 (m, 1H; C⁵H), 2.40–2.50 (m, 1H; C⁹H), 4.85 (s, 1H; C¹³HH), 4.94 (s, 1H; C¹³HH), 9.68 ppm (d, ³J=1.9 Hz, 1H; CHO); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 21.59 (C⁶), 21.89 (C¹² e C¹⁴), 25.54 (C²), 30.11 (C¹⁵), 31.08 (C⁴), 34.09 (C¹¹), 34.98 (C⁷), 36.30 e 36.74 (C³ e C¹⁰), 41.82 (C⁹), 53.92 (C⁵), 57.05 (C¹), 111.51 (C¹³), 153.82 (C⁸), 205.33 ppm (C¹⁶HO).

O produto **3** (Figura 20) foi formado na maioria dos experimentos em pequenas quantidades e seus dois isômeros não apresentaram picos separados na CG. Esses isômeros provavelmente são formados devido à coordenação do ródio através das duas faces na ligação dupla do isômero majoritário de **2**, diferindo entre si pela posição relativa do grupo formila $C^{16}HO$ e do grupo $C^{13}H_2C^{17}HO$. O dialdeído derivado do isômero minoritário de **2** não foi formado em quantidade suficiente para ser isolado e identificado por RMN.

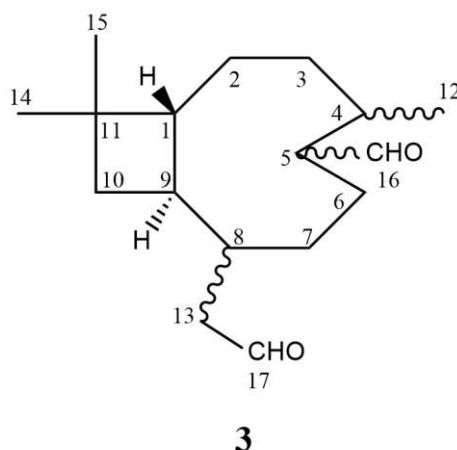


Figura 20 – Estrutura do dialdeído **3**.

Os dados espectroscópicos obtidos pelas análises realizadas por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massa (CG-EM) e ressonância magnética nuclear (RMN) são os seguintes:

EM (70 eV, EI): m/z (abundância relativa - %): 161 (25), 147 (27), 135 (100), 133 (48), 131 (27), 121 (28), 119 (33), 109 (35), 107 (52), 105 (68), 97 (25), 95 (62), 93 (63), 91 (76), 83 (25), 82 (26), 81 (68), 79 (77), 77 (35), 69 (54), 67 (72).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, $25^\circ C$, Me_4Si): δ = 0.77 (d, 3J = 6.8 Hz, 3H; $C^{12}H_3$), 0.85 (d, 3J = 6.8 Hz, 3H; $C^{12}H_3$), 0.99 (s, 6H; $C^{15}H_3$), 0.92 (s, 3H; $C^{14}H_3$), 0.93 (s, 3H; $C^{14}H_3$), 1.15–1.35 (m, 8H), 1.40–1.90 (m, 11H), 1.95–2.05 (m, 1H), 2.10–2.40 (m, 12H), 2.65 (br. s, 2H; C^5H), 9.60 (br. s, 1H; $C^{16}HO$), 9.65 (br. s, 1H; $C^{16}HO$), 9.74 (br. s, 1H; $C^{17}HO$); 9.76 ppm (br.s, 1H; $C^{17}HO$).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, $25^\circ C$, TMS): δ = 17.19 e 17.64 (C^{12}), 20.57, 22.08 e 22.50 (C^{14}), 22.29, 25.78, 27.07, 30.15, 30.61 e 30.44 (C^{15}), 32.10, 32.63 e 34.37 (C^4), 34.46, 35.08, 36.79, 38.52, 39.32, 39.50, 41.62, 53.12 e 47.29 (C^1), 47.54 e 49.20 (C^{13}), 52.10 e 55.89 (C^5), 202.66 e 202.96 ($C^{17}HO$), 204.98 e 205.51 ppm ($C^{16}HO$). Apenas atribuições de alguns sinais foram feitas, devido à complexidade do espectro.

4.1.2 Hidroformilação do β -cariofileno em tolueno

Na ausência de ligante auxiliar de fósforo o β -cariofileno foi pouco reativo, sendo detectado apenas traços de seus isômeros e produtos da hidroformilação após 24 horas de reação a 80 °C e 80 atm (Tabela 4, Exp. 1). Ao contrário do que era esperado, uma vez que ele apresenta uma molécula altamente tensionada que pode facilmente se envolver em rearranjos, o catalisador de ródio não promoveu isomerização nem hidrogenação do substrato.

O efeito da concentração do ligante auxiliar trifenilfosfina (PPh₃) foi avaliado em experimentos com diferentes razões P/Rh a 80 °C e 80 atm (Tabela 4). A adição de pequena quantidade de trifenilfosfina (P/Rh = 2) foi suficiente para aumentar consideravelmente a reatividade do β -cariofileno (Tabela 4, Exp. 2). Em 6 horas de reação a conversão do substrato foi igual a 65%, sendo detectada quantidade significativa de seus isômeros e 58% de seletividade para o aldeído **2**. Com o andamento da reação, a concentração do aldeído **2** e dos sesquiterpenos isoméricos diminuiu devido à formação do dialdeído **3** e outros aldeídos e dialdeídos minoritários originados dos isômeros do cariofileno. Em 24 horas de reação, com conversão total do substrato, a seletividade combinada dos produtos carbonilados, incluindo os monoaldeídos e dialdeídos minoritários, foi igual a aproximadamente 90%, com seletividade para o monoaldeído **2** e dialdeído **3** iguais a 33% e 23%, respectivamente.

Tabela 4 – Hidroformilação do β -cariofileno em tolueno em T = 80 °C.^a

Exp.	P/Rh	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)		
					2	3	is.
1	0	-	24	5	tr.	-	tr.
2	2	52	6	65	58	5	20
			24	100	33	23	5
3	10	60	6	77	70	8	10
			24	99	57	28	6
4	30	48	6	62	36	-	10
			24	98	37	tr.	10

^a Condições: β -cariofileno 0,20 mol.L⁻¹ (4 mmol), [Rh(COD)(OMe)]₂ 0,25 mmol.L⁻¹ (5 μ mol), tolueno 20 mL, 80 atm (CO/H₂ = 1/1), 80 °C, PPh₃. C-conversão; tr.-traços; is.-isômeros do substrato. ^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mols de substrato convertido por mols de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato).

O efeito benéfico da adição de fosfina no andamento da reação foi previamente observado na hidroformilação de dienos conjugados. Nesse caso, os substratos formam complexos η^3 -alílicos com o centro metálico, nos quais a inserção do monóxido de carbono é desfavorecida, bem como a reação subsequente. A adição de fosfina, então, favorece o rearranjo para a formação de complexos η^1 -alílicos mais reativos e aptos a passar pela hidroformilação (Barros et al., 2007; Barros et al., 2008). Todavia, essa hipótese parece pouco plausível para explicar o comportamento do β -cariofileno, uma vez que a formação de intermediários η^3 -alílicos normalmente resulta na formação de dois regioisômeros e na hidroformilação desse substrato foi observado apenas um aldeído majoritário.

Nota-se que as ligações duplas do β -cariofileno apresentam impedimento estérico. No entanto, os monoterpênicos bicíclicos 3-careno, 2-careno, α -pineno, β -pineno e canfeno (Figura 21), que também possuem ligações duplas altamente impedidas, reagem em condições similares à estudada com o β -cariofileno (Barros et al., 2003, da Silva et al., 2007). Sendo assim, é surpreendente o fato de que a reação não ocorra na ausência de ligante (Tabela 4, Exp.1). Em contrapartida, apenas dois equivalentes de PPh_3 foram suficientes para promover a hidroformilação (Tabela 4, Exp. 2). A análise da estrutura do β -cariofileno em relação aos substratos citados acima revela uma diferença importante, que é a presença de duas ligações duplas, o que provavelmente diferencia o seu comportamento.

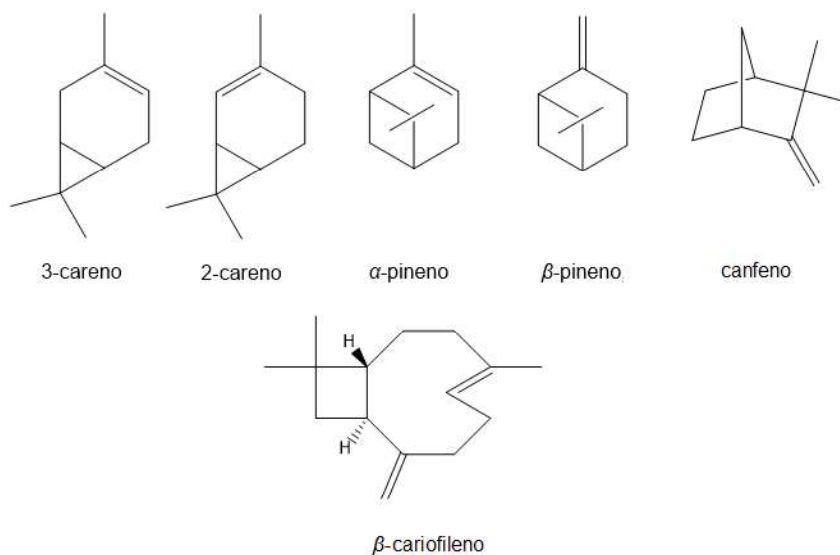


Figura 21 – Comparação estrutural entre monoterpênicos cíclicos e o β -cariofileno.

A baixa reatividade do substrato no sistema não promovido por ligantes fosforados indica que quando ele se coordena ao ródio é formado um complexo estável e resistente à carbonilação e hidrogenação. Mesmo a sua isomerização não ocorre, sugerindo que a etapa de inserção migratória do hidreto no mecanismo de hidroformilação não acontece (Figura 13).

A partir disso, é possível inferir que haja a formação de um quelato que envolve as duas ligações duplas, o que mantém o composto no plano equatorial do complexo de ródio. O fato da rotação da ligação dupla possuir alta energia impede sua coordenação de modo perpendicular a esse plano, o que é necessário para que a inserção migratória do hidrogênio axial ocorra, impossibilitando a continuidade do processo. A formação de quelatos também foi constatada na hidroformilação dos álcoois 4-penten-1-ol e 3-buten-1-ol e dos terpenóides linalol e nerolidol, mas envolvia a ligação dupla e o grupo OH presente nesses compostos (Sullivan, 2004; da Silva, 2006; de Freitas, 2014).

Por sua vez, no sistema promovido, o ligante de fósforo é capaz de inibir a formação dos quelatos ou promover sua clivagem. Além disso, em espécies de ródio que possuem pelo menos um desse ligante, a ligação dupla, que é uma base de Lewis, se coordena menos fortemente ao centro metálico, que é mais rico em elétrons, permitindo o posicionamento da dupla para que haja a inserção migratória. Isso permite a ocorrência tanto da hidroformilação como da isomerização.

Com o aumento na concentração de trifenilfosfina ($P/Rh = 10$), a reação foi ligeiramente mais rápida, como demonstram as curvas cinéticas da Figura 22, e significativamente mais seletiva para o aldeído majoritário **2** e seu derivado, o dialdeído **3**, alcançando uma seletividade conjunta igual a 85% (Tabela 4, Exp. 3). Contudo, a adição de PPh_3 em uma concentração ainda maior ($P/Rh = 30$) acarretou uma reação mais lenta e um decréscimo na seletividade (Figura 22, Tabela 4, Exp. 4 *versus* 3), provavelmente devido à competição entre o substrato e o ligante pelo sítio de coordenação do ródio.

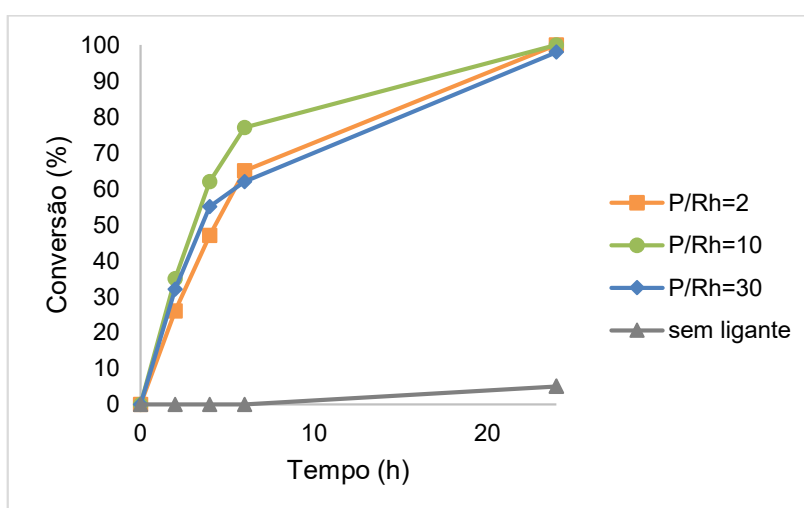


Figura 22 – Comparação das curvas cinéticas da reação de hidroformilação do β -cariofileno em tolueno: efeito da razão PPh_3/Rh . Condições: β -cariofileno $0,20 \text{ mol.L}^{-1}$, $[Rh(COD)(OMe)]_2$ $0,25 \text{ mmol.L}^{-1}$, $80 \text{ }^\circ\text{C}$, 80 atm ($CO/H_2 = 1/1$).

A fim de otimizar o processo, foram variados outros parâmetros da reação. Com a diminuição da temperatura para 60 °C foram alcançados os melhores resultados (Tabela 5, Exp.1-3). No experimento 1, no qual foi observada conversão igual a 86% em 24 horas, a seletividade para os aldeídos **2** e **3** foi igual a 76% e 9%, respectivamente, atingindo 85% em seletividade combinada. Notou-se, ainda, que a diminuição da pressão total dos gases (Tabela 5, Exp. 2 *versus* 1) ou da pressão parcial de CO (Tabela 5, Exp. 3 *versus* 1) não interviu no andamento da reação, apesar da seletividade para o produto **2** ter sido ligeiramente menor.

Tabela 5 – Hidroformilação do β -cariofileno em tolueno em T = 60 °C.^a

Exp.	P/Rh	P (atm)	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)		
						2	3	is.
1	10	80	32	6	36	82	tr.	4
				24	86	76	9	4
2	10	40	32	6	35	82	3	12
				24	84	70	8	4
3 ^c	10	60	28	6	35	84	2	11
				24	85	69	10	8
4 ^d	10	80	60	6	40	56	2	32
				24	71	55	3	19
5 ^e	10	40	44	6	38	60	-	40
				24	61	57	-	17

^a Condições: β -cariofileno 0,20 mol.L⁻¹ (4 mmol), [Rh(COD)(OMe)]₂ 0,25 mmol.L⁻¹ (5 μ mol), tolueno 20 mL, (CO/H₂ = 1/1), 60 °C, PPh₃. C-conversão; tr.-traços; is.-isômeros do substrato.

^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mols de substrato convertido por mols de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato).

^c CO/H₂ = 1:2 ^d (2-^tbuPhO)₃P. ^e (2,4-di-^tbuPhO)₃P.

A independência da velocidade da reação em relação à pressão dos gases indica que a etapa determinante de velocidade pode ser a de inserção migratória do hidreto, que ocorre antes da coordenação do monóxido de carbono. Isso explica, por sua vez, a preferência da reação ocorrer na ligação dupla endocíclica ao invés da dupla exocíclica, como esperado, devido à energia relacionada ao estado de transição dessa etapa. No caminho que levaria à

hidroformilação da dupla exocíclica, o estado de transição seria altamente impedido, pois a transferência de hidreto para o carbono mais substituído da dupla causaria a coordenação do centro metálico pelo lado mais impedido da molécula. Por outro lado, o estado de transição que envolve a dupla endocíclica contém o centro metálico coordenado pelo lado externo do anel que contém 9 carbonos, e a inserção migratória é, então, favorecida. No aldeído **2**, que não possui a ligação dupla endocíclica, a molécula se torna menos rígida e isso permite que a hidroformilação da dupla exocíclica aconteça, resultando no dialdeído **3**.

Por fim, avaliou-se o efeito da natureza do ligante de fósforo, a partir da substituição da trifenilfosfina pelos fosfitos tris(*o-terc*-butilfenil)fosfite (Tabela 5, Exp. 4) e tris(2,4,di-*terc*-butilfenil)fosfite (Tabela 5, Exp. 5) com o objetivo de favorecer a hidroformilação, pois esses ligantes são conhecidos por aumentar a velocidade da reação (Van Leeuwen, 2002). Apesar de terem, de fato, promovido a ocorrência da reação, a seletividade para o aldeído **2** foi prejudicada devido à excessiva isomerização do substrato e posterior hidroformilação dos seus isômeros. Por serem ligantes que possuem alta capacidade π -aceptora, esses fosfitos deixam o centro metálico menos rico em densidade eletrônica e favorecem a β -eliminação no mecanismo em relação às etapas que resultam nos aldeídos na hidroformilação. Como consequência, observa-se a formação de isômeros e seus derivados, comprometendo a seletividade para os produtos **2** e **3**.

4.1.3 Hidroformilação do β -cariofileno em etanol

Na catálise *tandem* é possível efetuar transformações catalíticas sequenciais que envolvem mecanismos distintos em um mesmo reator, sem a necessidade de isolar os intermediários (Fogg e dos Santos, 2004). Devido à reatividade do grupo carbonila, os aldeídos formados através da hidroformilação podem ser convertidos por meio desse processo em outros produtos como ácidos carboxílicos, álcoois, acetais e aminas (Behr et al., 2014). Neste contexto, há relatos da hidroformilação de alquenos em etanol que resultam na formação de acetais, mesmo na ausência de co-catalisadores ácidos, devido às propriedades ácidas apresentadas pelas espécies catalíticas de ródio (Diebolt et al., 2012; de Freitas et al., 2013; Vieira, 2013; de Freitas et al., 2014).

A fim de aplicar a catálise *tandem* neste estudo, foi realizada a hidroformilação do β -cariofileno em etanol (Tabela 6). Foi observado que a reação ocorreu com velocidade próxima a que foi observada em soluções de tolueno, como evidenciado pelas curvas cinéticas da Figura 23. A seletividade também se manteve parecida: o aldeído **2** foi formado com seletividade de 78% com 8% do dialdeído **3** (Tabela 6, Exp.1 versus Exp.1, Tabela 5).

Surpreendentemente, apenas pequenas quantidades de aldeídos foram convertidas em acetais nas condições utilizadas.

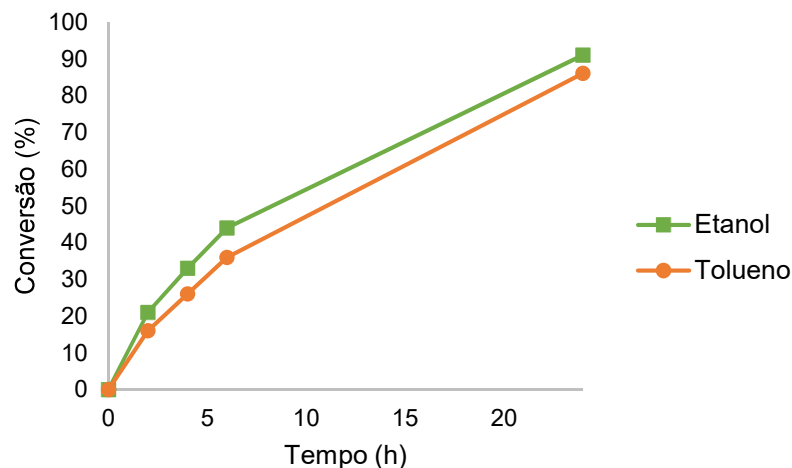
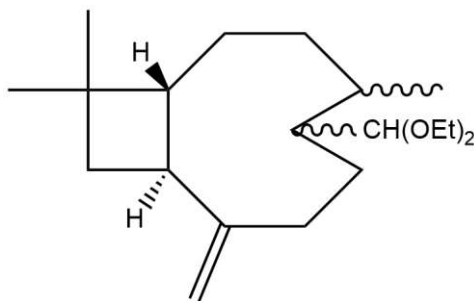


Figura 23 – Comparação das curvas cinéticas da reação de hidroformilação do β -cariofileno em etanol e tolueno. Condições: β -cariofileno 0,20 mol.L⁻¹, [Rh(COD)(OMe)₂] 0,25 mmol.L⁻¹, 60 °C, PPh₃/Rh = 10, 80 atm (CO/H₂ = 1/1).

A atribuição de picos na análise por CG à acetais foi feita baseando-se nos seus espectros de massas, que possuem os fragmentos característicos de acetais. Nos experimentos em que foram formados, foi constatado um pico principal, o qual foi atribuído ao acetal **4** (Figura 24). Os dados espectroscópicos obtidos pelas análises realizadas por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massa (CG-EM) são os seguintes:

EM (70 eV, EI): m/z (abundância relativa - %): 262 (1) [M⁺ - C₂H₅OH], 147 (10), 109 (15), 107 (17), 105 (20), 103 (100), 95 (12), 93 (15), 91 (15), 81 (12), 79 (16), 75 (50), 69 (13), 67 (12).



4

Figura 24 – Estrutura do acetal **4**.

Tabela 6 – Hidroformilação do β -cariofileno em etanol.^a

Exp.	P/Rh	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)			
					2	3	4	is.
1	10	32	6	44	85	tr.	tr.	tr.
			24	91	78	8	4	tr.
2 ^c	10	56	6	60	81	5	-	-
			24	97	70	18	-	-
3	0	-	24	5	-	-	-	-
4	2	36	6	49	70	2	5	10
			24	94	59	9	12	6
5	5	34	6	45	89	3	-	5
			24	86	84	10	-	3
6	20	20	6	27	95	2	-	-
			24	73	86	7	-	-
7 ^d	10	116	6	77	51	2	8	22
			24	100	44	7	10	14
8 ^e	10	120	6	81	49	3	15	10
			24	100	30	22	7	tr.

^a Condições: β -cariofileno 0,20 mol.L⁻¹ (4 mmol), [Rh(COD)(OMe)]₂ 0,25 mmol.L⁻¹ (5 μ mol), 60 °C, etanol 20 mL, 80 atm (CO/H₂ = 1/1), PPh₃. C-conversão; tr.-traços; is.-isômeros do substrato.

^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mols de substrato convertido por mols de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato).

^c70 °C. ^d(2-^tbuPhO)₃P. ^e(2,4-di-^tbuPhO)₃P.

Mesmo a 70 °C (Tabela 6, Exp. 2), a seletividade conjunta para os aldeídos **2** e **3** foi aproximadamente igual a 90% e não foi observada acetalização. Sendo assim, a estabilidade dos aldeídos sob as condições de hidroformilação apresenta uma excelente alternativa para sua síntese em etanol, um solvente verde biorrenovável, de baixo custo e não tóxico ao invés do tolueno.

No sistema não promovido pela adição de ligante fosforado foi observada baixa reatividade do β -cariofileno em etanol, assim como em tolueno (Tabela 6, Exp. 3). Dessa forma, também pode ser sugerida a formação de espécies de ródio estáveis e não reativas, nas quais o substrato forma um quelato a partir de suas duas ligações duplas, ocupando dois sítios de coordenação.

A adição de trifenilfosfina, por sua vez, favorece a formação de espécies catalíticas mais reativas, promovendo a ocorrência da reação. Em baixa concentração desse ligante ($P/Rh = 2$), a isomerização do substrato não foi reprimida, de forma que foram detectadas quantidades significativas de aldeídos isoméricos na mistura final, bem como observou-se a formação de acetais, diminuindo a seletividade para os aldeídos **2** e **3** (Tabela 6, Exp. 4). No entanto, em razões P/Rh maiores que 5, a hidroformilação do β -cariofileno acontece com excelente seletividade para o aldeído **2**, variando entre 80-85%, sem a ocorrência de acetalização e pequena contribuição da segunda hidroformilação, que resulta no aldeído **3**. Como apresentado nas curvas cinéticas da Figura 25, a velocidade da reação foi comprometida apenas com $P/Rh=20$ (Tabela 6, Exp. 6).

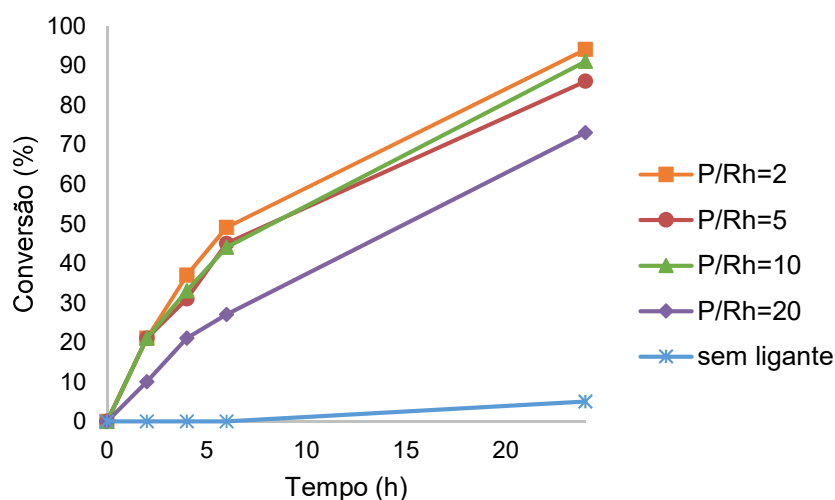


Figura 25 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do β -cariofileno em etanol: efeito da razão PPh_3/Rh . Condições: β -cariofileno $0,20 \text{ mol.L}^{-1}$, $[Rh(COD)(OMe)_2]$ $0,25 \text{ mmol.L}^{-1}$, $60 \text{ }^\circ\text{C}$, etanol 20 mL , 80 atm ($CO/H_2 = 1/1$).

O uso dos fosfitos (2-^tbuPhO)₃P e (2,4-di-^tbuPhO)₃P (Tabela 6, Exp. 7 e 8), apesar de aumentar a velocidade da reação, diminuiu drasticamente a seletividade para o aldeído **2** devido à isomerização do substrato e formação de aldeídos isoméricos, assim como observado em tolueno. Além disso, foram constatadas quantidades significativas do acetal **4** e outros acetais derivados de mono- e dialdeídos isoméricos. Isso indica que as espécies de ródio formadas na presença de fosfitos de fato apresentam acidez de Lewis maior do que aquelas com PPh₃, uma vez que promoveram isomerização do β-cariofileno e acetalização dos aldeídos formados.

O efeito da pressão dos gases também foi estudado em etanol e foi constatada a mesma tendência (Tabela 7). A diminuição da pressão total equimolar dos gases não causou variação nem na distribuição dos produtos nem da velocidade da reação, como pode ser comparado pelos valores de TOF inicial (Tabela 7, Exp. 2, TOF = 28 h⁻¹) *versus* Exp. 1, TOF = 32 h⁻¹). A diminuição da pressão de monóxido de carbono (Tabela 7, Exp. 3 *versus* Exp. 1) ou o aumento da pressão de hidrogênio (Tabela 7, Exp. 2-4) também não influenciou significativamente a performance do catalisador em termos de atividade e seletividade.

Tabela 7 – Hidroformilação do β-cariofileno em etanol: efeito da pressão.^a

Exp.	P (H ₂) atm	P (CO) atm	TOF ^b (h ⁻¹)	Seletividade ^c (%)		
				2	3	4
1	40	40	32	78	8	4
2	20	20	28	78	6	3
3	40	20	30	85	10	2
4	60	20	34	78	10	-

^aCondições: β-cariofileno 0,20 mol.L⁻¹ (4 mmol), [Rh(COD)(OMe)]₂ 0,25 mmol.L⁻¹ (5 μmol), 60 °C etanol 20 mL, PPh₃/Rh=10, 24h. C-conversão. ^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mols de substrato convertido por mols de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato). ^c Seletividade em 24 horas.

4.1.4 Hidroformilação do β -cariofileno em solventes alternativos

Diante do advento da Química Verde, há uma tendência pelo desenvolvimento de metodologias mais sustentáveis que minimizem seus prejuízos para a saúde humana e para o meio ambiente. Na indústria os solventes são utilizados em larga escala, especialmente no setor de Química Fina e Farmacêutica, sendo, portanto, majoritariamente responsáveis pelo impacto ambiental causado pelo processo, bem como seus custos e aspectos relacionados à segurança e à saúde (Capello, Fischer e Hungerbühler, 2007).

O tolueno é o solvente convencionalmente utilizado nas reações de hidroformilação. No entanto, além de ser obtido de combustíveis fósseis, ele apresenta alta toxicidade. Sendo assim, torna-se necessária a investigação da aplicação de solventes alternativos que sejam ecologicamente mais atraentes.

Dentre os solventes que satisfazem esse critério, destacam-se os solventes verdes dietilcarbonato e dimetilcarbonato, que apresentam baixa toxicidade e são biodegradáveis, além de sua síntese utilizar CO₂ como material de partida, que não causa emissões de compostos orgânicos voláteis na atmosfera (Tundo e Selva, 2002; Schöffner et al., 2010; Alder et al., 2016). Há, ainda, os solventes biorrenováveis 2-metil-tetrahydrofurano, obtido pela redução catalítica do furfural e ácido levulínico, disponíveis pela desidratação de açúcar presente na biomassa lignocelulósica, e o *p*-cimeno, que pode ser sintetizado a partir de transformações químicas do limoneno (Gu e Jérôme, 2013). Além desses, o etanol, além de verde é biorrenovável e comumente produzido através da fermentação de matérias-primas que contêm sacarose ou amido e de rotas que partem da celulose (Kerton, 2009; Balat e Balat, 2009).

Como relatado, apesar de ser comum a formação de acetais na hidroformilação de terpenos em etanol, em condições específicas não foi observada acetalização dos aldeídos derivados do β -cariofileno. Portanto, a utilização do etanol se apresenta como uma alternativa promissora para a síntese de aldeídos derivados do β -cariofileno, tendo em vista a estabilidade dos mesmos nesse meio, que é biorrenovável, tem baixo custo e não é tóxico.

Buscando expandir a possibilidade de aplicação de solventes alternativos, estudou-se sistemas utilizando os solventes dietilcarbonato (DEC), dimetilcarbonato (DMC), 2-metil-tetrahydrofurano (2-MeTHF) e *p*-cimeno. Os resultados estão apresentados na Tabela 8. Foram escolhidas as mesmas condições em que foram obtidos os melhores resultados tanto em tolueno (Tabela 5, Exp. 1) quanto em etanol (Tabela 6, Exp. 1).

Tabela 8 – Efeito do solvente na hidroformilação do β -cariofileno com $\text{PPh}_3/\text{Rh} = 10$.^a

Exp.	Solvente	TOF ^b (h^{-1})	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)		
					2	3	is
1	Tolueno	32	6	36	82	tr.	4
			24	86	76	9	4
2	Etanol	32	6	44	85	tr.	tr.
			24	91	78	8	tr.
3	DMC	28	6	34	82	tr.	7
			24	81	79	7	4
4	DEC	20	6	27	83	tr.	8
			24	74	84	6	5
5	2-MeTHF	17	6	23	81	0	6
			24	73	78	5	tr.
6	<i>p</i> -cimeno	16	6	22	87	0	6
			24	71	85	5	8

^a Condições: β -cariofileno $0,20 \text{ mol.L}^{-1}$ (4 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})]_2$ $0,25 \text{ mmol.L}^{-1}$ (5 μmol), $60 \text{ }^\circ\text{C}$ solvente 20 mL, 80 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$), $\text{PPh}_3/\text{Rh} = 10$. C-conversão; tr.-traços; is.-isômeros do substrato.

^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mols de substrato convertido por mols de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato).

Constatou-se que a mudança entre os diferentes solventes estudados não ocasionou variação da seletividade para o produto **2**, que se manteve alta, variando entre 78-85% (Tabela 8, Exp. 3-6). Em contrapartida, nos solventes DEC, 2-MeTHF e *p*-cimeno a reação ocorreu de maneira mais lenta do que em tolueno, conforme curvas cinéticas da Figura 26.

Dentre os experimentos, teve destaque a utilização de DMC, no qual a reação ocorreu com velocidade similar à observada em tolueno, com conversão igual a 81% em DMC e 86% em tolueno, em 24 horas de reação, de forma que ele se torna uma alternativa viável para substituir o tolueno nessas condições reacionais (Tabela 8, Exp. 3 *versus* 1).

É válido ressaltar que em nenhum dos outros solventes alternativos estudados a reação apresentou atividade igual à constatada em etanol (Figura 26, Tabela 8, Exp. 3-6 *versus* 2). Portanto, esse solvente permanece como sendo o mais indicado como alternativa para a reação de hidroformilação do β -cariofileno nas condições indicadas.

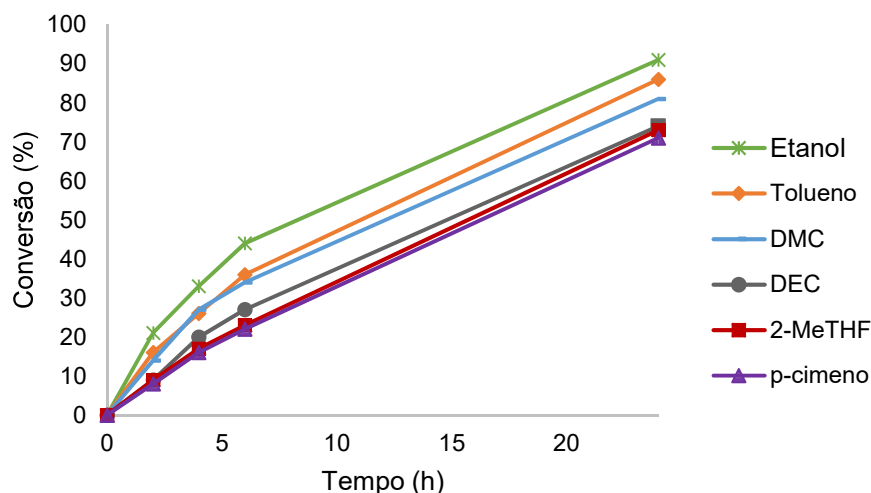


Figura 26 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do β -cariofileno em diferentes solventes com $PPh_3/Rh = 10$. Condições: β -cariofileno $0,20 \text{ mol.L}^{-1}$, $[Rh(COD)(OMe)]_2$ $0,25 \text{ mmol.L}^{-1}$, $60 \text{ }^\circ\text{C}$, solvente 20 mL , 80 atm ($CO/H_2 = 1/1$).

Com a finalidade de avaliar possíveis efeitos da condição da reação em sua cinética, a concentração do ligante trifenilfosfina (PPh_3) foi modificada, variando-se a razão P/Rh igual a 10 para 2. Os dados obtidos estão mostrados na Tabela 9.

Diferentemente do que foi constatado anteriormente, na concentração de PPh_3 que corresponde a P/Rh igual a 2, o etanol não demonstrou ser um solvente viável, visto que foram detectadas quantidades significativas de acetais e de outros aldeídos, o que ocasionou diminuição na seletividade do produto **2**, que passou para 59%, e do produto **3** (Tabela 9, Exp. 1). Sendo assim, foi necessária a investigação de um solvente alternativo tanto para o tolueno quanto para o etanol nessa condição.

Nesse caso, constatou-se que em DEC e DMC as seletividades para o produto **2** mantiveram-se altas (77%) e que a reação em ambos apresentou velocidade similar (Figura 27, Tabela 9, Exp. 2 *versus* 3), o que os torna adequados para serem utilizados como alternativa, além de serem menos tóxicos e biodegradáveis. Em 2-MeTHF a reação ocorreu com velocidade comparável, mas apresentou pequena perda na seletividade (70%) (Tabela 9, Exp. 4).

Tabela 9 – Efeito do solvente na hidroformilação do β -cariofileno com $\text{PPh}_3/\text{Rh} = 2$.^a

Exp.	Solvente	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)		
					2	3	is
1	Etanol	36	6	49	70	2	10
			24	94	59	9	6
2	DMC	28	6	38	85	tr.	6
			24	87	77	9	4
3	DEC	32	6	40	84	3	6
			24	88	77	10	4
4	2-MeTHF	24	6	34	74	0	9
			24	85	70	7	3

^a Condições: β -cariofileno 0,20 mol.L⁻¹ (4 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$ 0,25 mmol.L⁻¹ (5 μ mol), 60 °C solvente 20 mL, 80 atm (CO/H₂ = 1/1), $\text{PPh}_3/\text{Rh} = 2$. C-conversão; tr.-traços; is.-isômeros do substrato.

^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mols de substrato convertido por mols de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato).

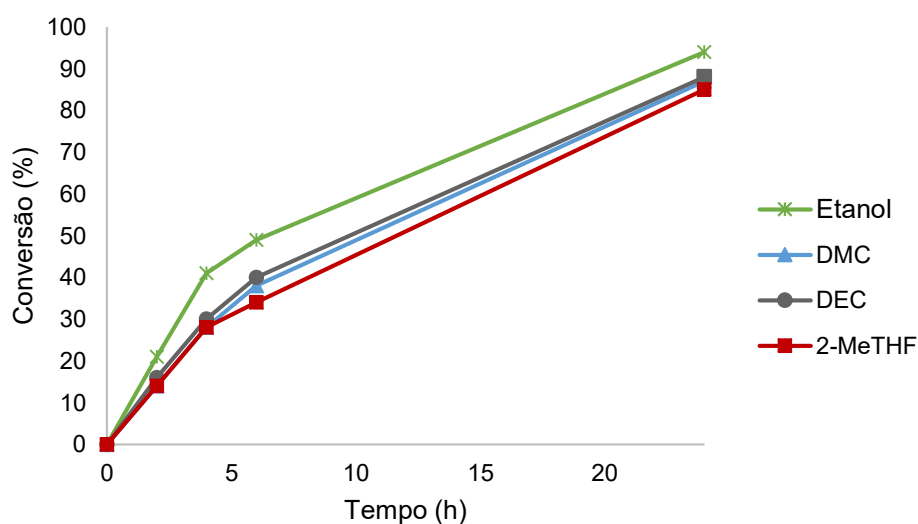


Figura 27 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do β -cariofileno em diferentes solventes com $\text{PPh}_3/\text{Rh} = 2$. Condições: β -cariofileno 0,20 mol.L⁻¹, $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$ 0,25 mmol.L⁻¹, 60 °C, solvente 20 mL, 80 atm (CO/H₂ = 1/1).

4.2 Hidroformilação do sesquiterpenóide óxido de cariofileno

O óxido de cariofileno (Figura 28) é um sesquiterpenóide que pode ser encontrado em óleos essenciais, tais como cravo ou óleos de lavanda. Ele também pode ser obtido sinteticamente pela epoxidação do β -cariofileno, o principal constituinte dos óleos de cravo e copaíba (Tkachev, 1987; Collado, Hanson e Macías-Sánchez, 1998). Chalchat e colaboradores também relataram a hidroformilação do óxido de cariofileno, com a obtenção de dois aldeídos a partir desse composto, com 75% de rendimento utilizando complexos de ródio modificados com trifenilfosfina e benzeno como solvente, a 70 °C e pressão igual a 40 bar (Chalchat et al., 1991).

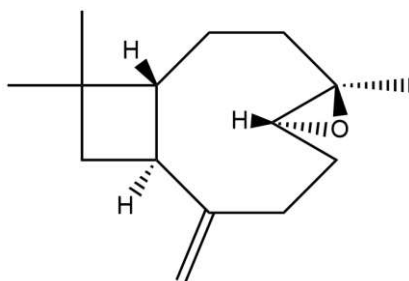


Figura 28 – Estrutura do óxido de cariofileno.

Este trabalho relata o estudo da hidroformilação do óxido de cariofileno, visando a obtenção de sistemas ativos e seletivos e a investigação da utilização de outros solventes no processo, para torná-lo ambientalmente mais atrativo. Para tanto, foi avaliada a influência dos parâmetros da reação empregando-se tolueno ou etanol como solvente, $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ como precursor catalítico e trifenilfosfina (PPh_3) ou os fosfitos tris(*o*-*tert*-butilfenil)fosfito ($(2\text{-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$) e tris(2,4,di-*tert*-butilfenil)fosfito ($(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$) como ligante auxiliar de fósforo (Figura 29). Por fim, o processo otimizado foi estudado nos solventes dietilcarbonato (DEC), dimetilcarbonato (DMC), 2-metil-tetrahidrofurano (2-MeTHF) e *p*-cimeno.

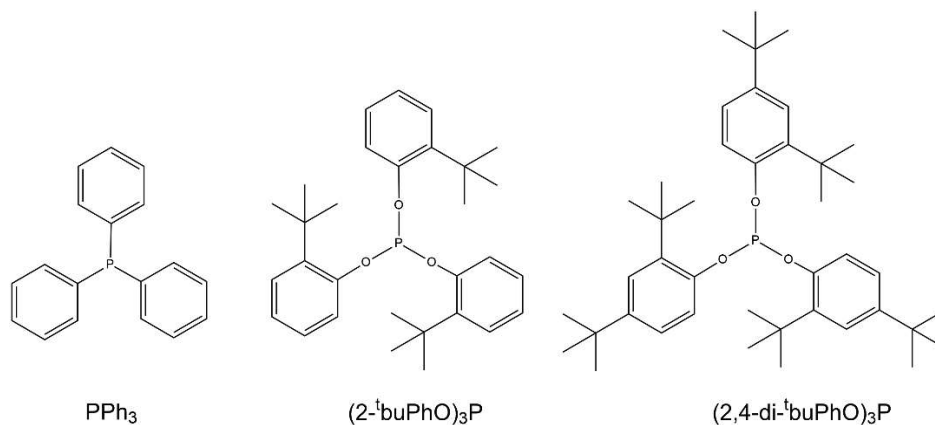


Figura 29 – Estrutura dos ligantes auxiliares de fósforo.

A hidroformilação do óxido de cariofileno (**5**) resultou na formação majoritária do aldeído **6**, formado como uma mistura de dois diastereoisômeros, conforme esquema da Figura 30.

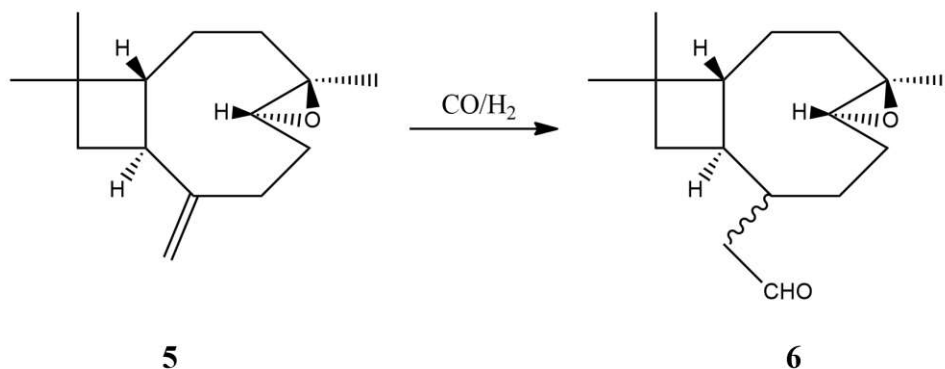


Figura 30 – Hidroformilação do óxido de cariofileno (**5**).

Para os cálculos de conversão e seletividade utilizou-se cromatografia a gás (CG), baseando-se na quantidade inicial de substrato e usando dodecano como padrão interno. A diferença no balanço de massa corresponde à formação de produtos minoritários, que foram identificados como aldeídos devido a tempos de retenção nos cromatogramas e espectros de massas característicos, além de um produto cujo espectro de massas indica que seja derivado da abertura do anel oxirano por possíveis traços de água presentes na solução da reação. O substrato utilizado neste estudo corresponde ao isômero puro $4\alpha,5\beta$, representado na Figura 30, conforme confirmado por espectros de ressonância magnética nuclear de sua amostra comercial, os quais foram condizentes com dados da literatura (Heymann et al., 1994; Barrero et al., 1995).

4.2.1 Caracterização dos produtos

Nas condições estudadas para a hidroformilação do óxido de cariofileno, a reação foi altamente regioseletiva, com seletividade acima de 90% na maioria dos experimentos para o produto **6** (Figura 31), que corresponde ao aldeído terminal no qual o grupo formila adiciona-se no carbono assinalado pelo número 13. No entanto, ela apresentou baixa estereosseletividade, pois esse produto foi identificado pela presença de dois picos separados nos cromatogramas, que correspondem aos diastereoisômeros *cis* e *trans*, os quais foram formados em quantidades comparáveis, indicando que não há um fator estereo no substrato determinante para o andamento da reação. Esses isômeros foram diferenciados pelo tempo de retenção na análise por CG utilizando coluna apolar e identificados por **6a** (menor tempo de retenção) e **6b** (maior tempo de retenção). Eles se diferem pela posição do grupo

$C^{13}H_2C^{16}HO$ em relação ao hidrogênio H-9 e foram formados na proporção **6a:6b** que varia entre 1-1,7:1, a qual não foi dependente dos parâmetros da reação avaliados.

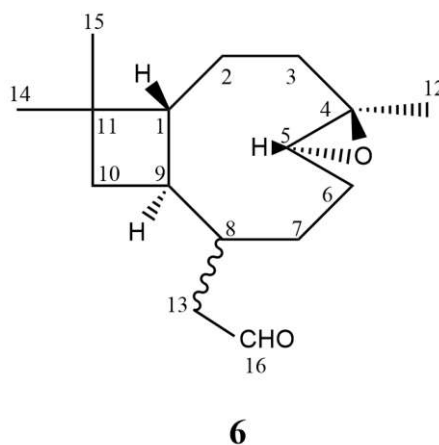


Figura 31 – Estrutura do aldeído **6**.

Os dados espectroscópicos adquiridos por meio da análise por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massa (CG-EM) e ressonância magnética nuclear (RMN) são os seguintes:

Isômero com menor tempo de retenção (6a): EM (70 eV, EI): m/z (abundância relativa - %): 235 (2) [$M^+ - CH_3$], 151 (22), 150 (21), 149 (20), 147 (17), 137 (17), 136 (23), 135 (33), 133(40), 123 (29), 122 (15), 121 (38), 119 (29), 117 (18), 111 (18), 110 (20), 109 (50), 108 (48), 107 (96), 106 (18), 105 (36), 97 (24), 96 (20), 95 (69), 94 (24), 93 (100), 92 (85), 91 (50), 85 (17), 83 (26), 81 (63), 80 (25), 79 (68), 77 (18), 69 (48), 67 (60), 57 (17), 55 (60), 53 (19).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, 25°C, Me_4Si): δ = 0.87 (s, 3H, $C^{14}H_3$), 0.87 (s, 3H, $C^{15}H_3$), 1.24 (s, 3H, $C^{12}H_3$), 1.5 (m, 1H, C^1H), 1.85-1.9 (m, 1H, $C^{13}HH$), 2.2 (m, 1H, $C^{13}HH$), 2.83 (dd, 1H, C^5H), 9.67 (br.t, 1H, $C^{16}HO$). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS): δ = 17.47 (C^{12}), 21.32 (C^{14}), 30.12 (C^{15}), 47.94 (C^8), 49.39 (C^{13}), 52.81 (C^1), 60.43 (C^4), 65.27 (C^5), 202.25 ($C^{16}HO$).

Isômero com maior tempo de retenção (6b): EM (70 eV, EI): m/z (abundância relativa - %): 235 (2) [$M^+ - CH_3$], 150 (22), 149 (16), 147 (17), 136 (15), 135 (29), 133 (33), 132 (18), 123 (24), 122 (15), 121 (36), 119 (27), 117 (19), 111 (18), 110 (22), 109 (50), 108 (46), 107 (85), 106 (17), 106 (33), 97 (29), 96 (20), 95 (76), 94 (25), 93 (100), 92 (64), 91 (50), 83 (26), 82 (27), 81 (66), 80 (24), 79 (73), 77 (20), 71 (23), 69 (49), 68 (16), 67 (62), 57 (17), 55 (62), 53 (19).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, 25°C, Me_4Si): δ = 0.87 (s, 3H, $C^{14}H_3$), 0.87 (s, 3H, $C^{15}H_3$), 1.20 (s, 3H, $C^{12}H_3$), 1.5 (m, 1H, C^1H), 2.2 (m, 1H, $C^{13}HH$), 2.2 (m, 1H, $C^{13}HH$), 3.0 (dd, 1H, C^5H), 9.67 (br.t, 1H, $C^{16}HO$). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$, 25°C, TMS): δ = 16.35 (C^{12}), 21.96 (C^{14}), 29.96 (C^{15}), 47.94 (C^8), 50.09 (C^{13}), 52.70 (C^1), 59.48 (C^4), 61.48 (C^5), 202.71 ($C^{16}HO$).

4.2.2 Hidroformilação do óxido de cariofileno em etanol

Inicialmente, a reação de hidroformilação do óxido de cariofileno foi estudada em etanol, a fim de avaliar se ele apresentaria o mesmo comportamento observado com o β -cariofileno, selecionando-se a mesma condição em que foi obtido o melhor resultado com esse substrato (Tabela 6, Exp. 1). No entanto, constatou-se apenas 3% de conversão em 24 horas de reação (Tabela 10, Exp. 1). Mesmo aumentando-se a temperatura para 80 °C, alcançou-se apenas 19% de conversão, com baixa seletividade para o produto **6**, pois foi detectada a presença de acetais (Tabela 10, Exp. 2).

Como tentativa de melhorar os resultados obtidos, diminuiu-se a concentração de PPh_3 para $\text{P/Rh} = 2$, na temperatura igual a 60 °C (Tabela 10, Exp. 3), mas não houve influência significativa no andamento da reação. Com aumento da concentração desse ligante para $\text{P/Rh} = 20$ (Tabela 10, Exp. 4), não foi observada nenhuma conversão do substrato.

O aumento da temperatura a 100 °C favoreceu o progresso da reação, com conversão igual a 72% em 24 horas de reação (Tabela 10, Exp. 5). Todavia, a formação significativa de acetais, juntamente com outros aldeídos, foi observada, comprometendo a seletividade para o produto desejado. O mesmo comportamento foi observado nos sistemas sem ligante (Tabela 10, Exp. 6) e com $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$, apesar de no último caso a reação ter alcançado conversão completa (Tabela 10, Exp. 7).

Tabela 10 – Hidroformilação do óxido de cariofileno em etanol.^a

Exp.	P/Rh	T (°C)	C (%)	Seletividade (%)	
				6 (6a/6b)	acetais
1	10	60	3	tr.	-
2	10	80	19	62 (1,1/1)	20
3	2	60	17	56 (1,3/1)	30
4	20	60	0	-	-
5	2	100	72	22 (1,8/1)	35
6 ^b	-	100	74	43 (1,0/1)	27
7 ^c	2	100	100	28 (1,3/1)	47

^a Condições: óxido de cariofileno 0,20 mol.L⁻¹ (4 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$ 0,25 mmol.L⁻¹ (5 μmol), 80 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$), PPh_3 , etanol (20 mL), 24 horas de reação. C-conversão, tr.-traços. ^b Sem ligante. ^c $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$

4.2.3 Hidroformilação do óxido de cariofileno em tolueno

Diante dos resultados obtidos em etanol, o estudo da hidroformilação do óxido de cariofileno foi realizado posteriormente em tolueno. Ao contrário do que foi observado com o β -cariofileno (Tabela 4, Exp. 1), na ausência de ligante auxiliar de fósforo o óxido de cariofileno foi reativo, o que está relacionado ao fato de que ele não possui a segunda ligação dupla para formar quelato com o centro metálico, o que resultaria em complexos estáveis e inativos. No entanto, a reação de hidroformilação ocorreu lentamente, com apenas 69% de conversão em 24 horas de reação a 80 °C e 80 atm (Tabela 11, Exp. 1). A adição de trifenilfosfina (P/Rh = 2) não teve efeito pronunciado na ocorrência da reação a 80 °C, sendo observada conversão de apenas 63% (Tabela 11, Exp. 2). Em ambos os experimentos a seletividade para o aldeído **6** se manteve acima de 90%.

É possível ressaltar outro comportamento distinto entre os dois sesquiterpenóides. Nas mesmas condições (80 °C, 80 atm e PPh₃/Rh = 2), o β -cariofileno foi mais reativo, sendo observada conversão igual a 65% em 6 horas de reação, enquanto para o óxido de cariofileno esse valor foi igual a apenas 39% (Tabela 4, Exp. 2 *versus* Tabela 11, Exp. 2). Esse fato está relacionado com a diferença de reatividade entre as ligações duplas que são hidroformiladas, pois no primeiro é a dupla endocíclica enquanto no segundo, é a dupla exocíclica (terminal). Essa discrepância já havia sido notada na hidroformilação do β -cariofileno, que possui as duas ligações duplas em sua estrutura, e a reação ocorre preferencialmente na ligação endocíclica, pois proporciona a diminuição da tensão existente em sua molécula bicíclica.

O fato da molécula do β -cariofileno ser mais tensionada também está relacionado com a baixa seletividade para a formação do aldeído **2**, que foi igual a apenas 33% em 24 horas de reação, pois ela é mais propensa a se envolver em reações de isomerização e oligomerização (Tabela 4, Exp. 2). Observa-se, ainda, que a formação do dialdeído **3** ocorreu com as maiores seletividades nas reações realizadas a 80 °C (Tabela 4, Exp. 2 e Exp. 3). Isso indica a necessidade de empregar maiores temperaturas para que a hidroformilação da ligação dupla exocíclica aconteça, o que não é possível no caso do β -cariofileno, visto que a 80 °C já se observa que a seletividade da reação é muito menor (Tabela 4, Exp. 3 *versus* Tabela 5, Exp. 4). Por outro lado, a utilização de temperatura igual a 80 °C permitiu a reação de hidroformilação do óxido de cariofileno sem acarretar perdas na seletividade, resultando na formação do aldeído **6** com 95% de seletividade (Tabela 11, Exp. 2).

Tabela 11 – Hidroformilação do óxido de cariofileno em tolueno: efeito do ligante.^a

Exp.	Ligante	P/Rh	T (°C)	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)
							6 (6a/6b)
1 ^c	-	0	80	35	6	39	93 (1,1/1)
					24	69	93 (1,1/1)
2	PPh ₃	2	80	29	6	37	95 (1,5/1)
					24	63	95 (1,5/1)
3 ^c	-	0	100	72	6	62	93 (1,1/1)
					24	93	93 (1,1/1)
4	PPh ₃	2	100	84	6	67	95 (1,2/1)
					24	87	90 (1,3/1)
5	PPh ₃	5	100	18	6	24	90 (1,5/1)
					24	45	92 (1,5/1)
6	PPh ₃	10	100	16	6	21	96 (1,5/1)
					24	41	92 (1,4/1)
7	(2- ^t buPhO) ₃ P	2	100	86	6	83	91 (1,1/1)
					24	98	90 (1,1/1)
8	(2,4-di- ^t buPhO) ₃ P	2	100	114	6	89	91 (1,2/1)
					24	98	92 (1,2/1)
9	(2- ^t buPhO) ₃ P	2	80	60	6	74	92 (1,3/1)
					24	97	89 (1,3/1)
10	(2,4-di- ^t buPhO) ₃ P	2	80	86	6	79	97 (1,4/1)
					24	98	94 (1,4/1)

^a Condições: óxido de cariofileno 0,20 mol.L⁻¹ (4 mmol), [Rh(COD)(OMe)]₂ 0,25 mmol.L⁻¹ (5 μmol), 80 atm (CO/H₂ = 1/1), tolueno (20 mL). C-conversão. ^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mols de substrato convertido por mols de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato). ^c sem ligante.

Com a finalidade de obter um sistema sem ligante mais ativo para a hidroformilação do óxido de cariofileno, aumentou-se a temperatura para 100 °C, na qual foi observada conversão quase completa do substrato, igual a 93%, sem perda na seletividade para o aldeído **6**, que foi igual a 93% (Tabela 11, Exp. 3). Assim como observado na temperatura mais baixa, com a adição de PPh_3 ($\text{P/Rh} = 2$) não foi constatada influência significativa no andamento da reação (Tabela 11, Exp. 4 *versus* Exp. 3), conforme curvas cinéticas da Figura 32. Entretanto, o aumento progressivo da concentração desse ligante, utilizando P/Rh igual a 5 e 10, acarretou uma expressiva diminuição na velocidade da reação. Apesar disso, verificou-se que na presença desse ligante não houve perda na seletividade em nenhuma das concentrações utilizadas (Tabela 11, Exp. 4-6).

O efeito do uso de PPh_3 na atividade do sistema está relacionado à competição entre a fosfina e o substrato pelos sítios de coordenação no ródio, de forma que quanto maior a sua concentração, mais desfavorecida será a coordenação do substrato, diminuindo a velocidade da reação (Van Leeuwen, Casey e Whiteker, 2002).

Apesar de PPh_3 ser o ligante de fósforo mais barato, acessível e comumente empregado na hidroformilação, sua utilização na hidroformilação do óxido de cariofileno não demonstrou ser vantajosa em relação ao sistema não promovido, o qual foi ativo e seletivo para a formação do aldeído de interesse.

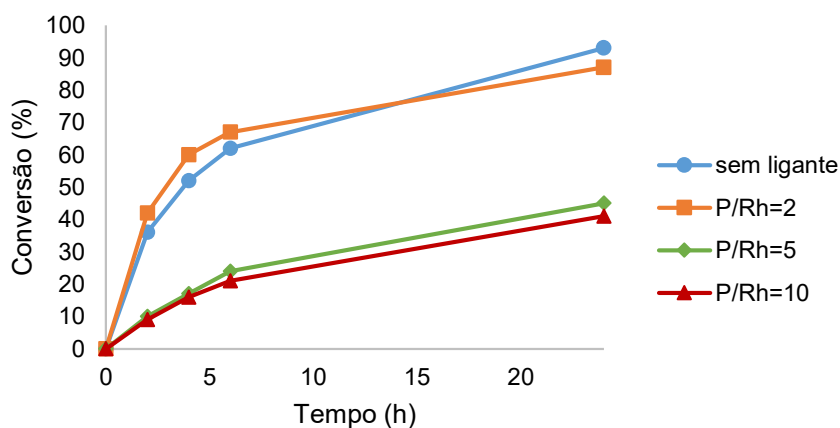


Figura 32 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de cariofileno: efeito da razão PPh_3/Rh . Condições: óxido de cariofileno 0,20 mol.L⁻¹, $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$ 0,25 mmol.L⁻¹, 100 °C, tolueno 20 mL, 80 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$).

A fim de melhorar ainda mais o desempenho do sistema para a hidroformilação do óxido de cariofileno, estudou-se o efeito da utilização dos fosfitos $(2\text{-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$ e $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$ como ligantes auxiliares. Notou-se um aumento na velocidade da reação em relação aos sistemas sem ligante (Tabela 11, Exp. 7 e 8 *versus* 3) e na presença de PPh_3 (Tabela 11, Exp. 7 e 8 *versus* 4), com conversão praticamente completa em 24 horas de reação a $100\text{ }^\circ\text{C}$, sem perda na seletividade para o produto **6**, que se manteve em torno de 90%. Esse efeito foi ainda mais pronunciado na temperatura mais baixa ($80\text{ }^\circ\text{C}$), na qual tanto a alta atividade quanta a alta seletividade foram mantidas com o uso dos fosfitos, enquanto nos sistemas sem ligante (Tabela 11, Exp. 9 e 10 *versus* 1) e em presença de PPh_3 (Tabela 11, Exp. 9 e 10 *versus* 2) a reação foi mais lenta.

As curvas cinéticas para as reações a $80\text{ }^\circ\text{C}$ e $100\text{ }^\circ\text{C}$ utilizando os diferentes ligantes estão representadas na Figura 33. Em ambas as temperaturas os sistemas contendo os fosfitos $(2\text{-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$ e $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$ apresentaram praticamente a mesma conversão e seletividade após 24 horas de reação (Tabela 11, Exp. 7 *versus* 8; Exp. 9 *versus* 10). No entanto, constatou-se que o sistema contendo $(2\text{-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$ foi menos ativo nas primeiras horas da reação, conforme indicado pelos valores de TOF inicial (Tabela 11, Exp. 7, TOF = 86 h^{-1} *versus* Exp. 8, TOF = 114 h^{-1} ; Tabela 11, Exp. 9 TOF = 60 h^{-1} *versus* Exp. 10, TOF = 86 h^{-1}).

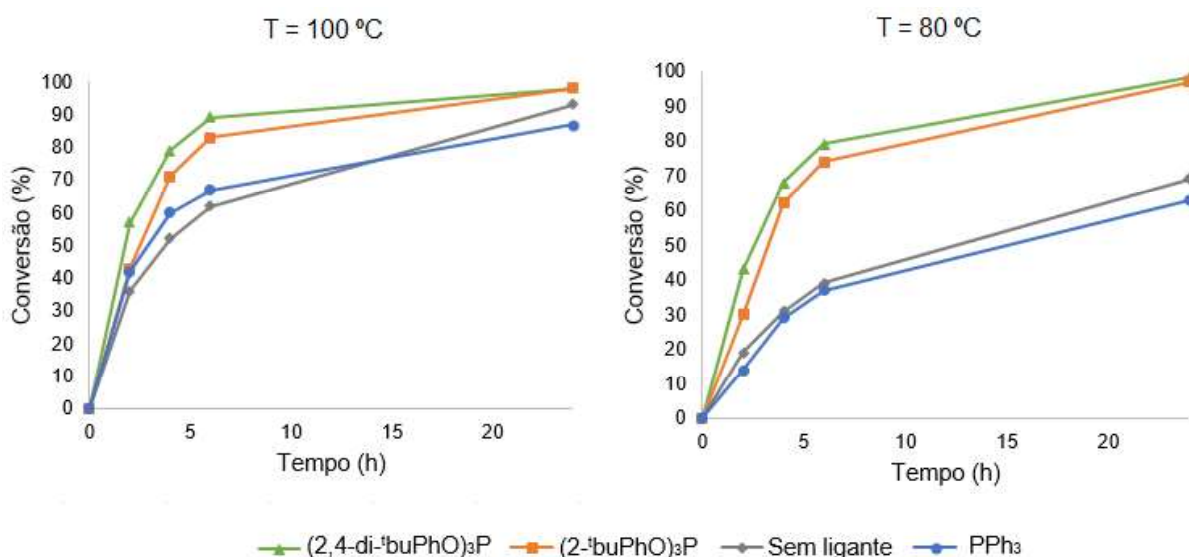


Figura 33 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de cariofileno: efeito do ligante. Condições: óxido de cariofileno $0,20\text{ mol.L}^{-1}$, $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$ $0,25\text{ mmol.L}^{-1}$, $\text{P/Rh} = 2$, tolueno 20 mL , 80 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$).

O aumento significativo da velocidade de reação da hidroformilação promovido pela utilização de fosfitos em relação a ausência de ligante e à utilização de PPh_3 está relacionado a uma combinação de fatores eletrônicos e estéreos. Em relação à PPh_3 , os fosfitos possuem valores maiores do parâmetro χ ($\chi = 30$ para $(2\text{-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$ e $\chi = 13$ para PPh_3), o que evidencia sua elevada capacidade π -acceptora, responsável por facilitar a dissociação do CO coordenado ao centro metálico, favorecendo a coordenação do substrato. Além disso, eles possuem elevado ângulo de cone ($\theta = 175^\circ$ para $(2\text{-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$ em comparação com $\theta = 145^\circ$ para PPh_3) o que desfavorece a formação de espécies catalíticas de ródio contendo mais de um ligante de fósforo, as quais são menos ativas do que aquelas que possuem apenas um desse ligante por apresentarem maior impedimento estéreo para que haja a coordenação da molécula volumosa do substrato (Kamer, Reek e Van Leeuwen, 2002).

A influência da concentração do fosfito $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$ foi avaliada a partir da variação da razão P/Rh na temperatura igual a 80°C , para acompanhar mais precisamente o progresso da reação. Na razão P/Rh = 5, a conversão do substrato manteve-se praticamente completa, como foi observado com P/Rh = 2 (Tabela 12, Exp. 3 *versus* 2). No entanto, como pode-se notar na Figura 34 (a), que apresenta as curvas cinéticas das reações em diferentes razões P/Rh, a reação foi mais lenta com P/Rh = 5. Com P/Rh=10 foi observada uma queda significativa na atividade do sistema (Tabela 12, Exp. 4 *versus* 2). A mesma tendência foi constatada na presença do fosfito $(2\text{-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$, quando sua concentração foi variada de P/Rh = 2 para P/Rh = 5 (Figura 34 (b), Tabela 12, Exp. 6 *versus* 5).

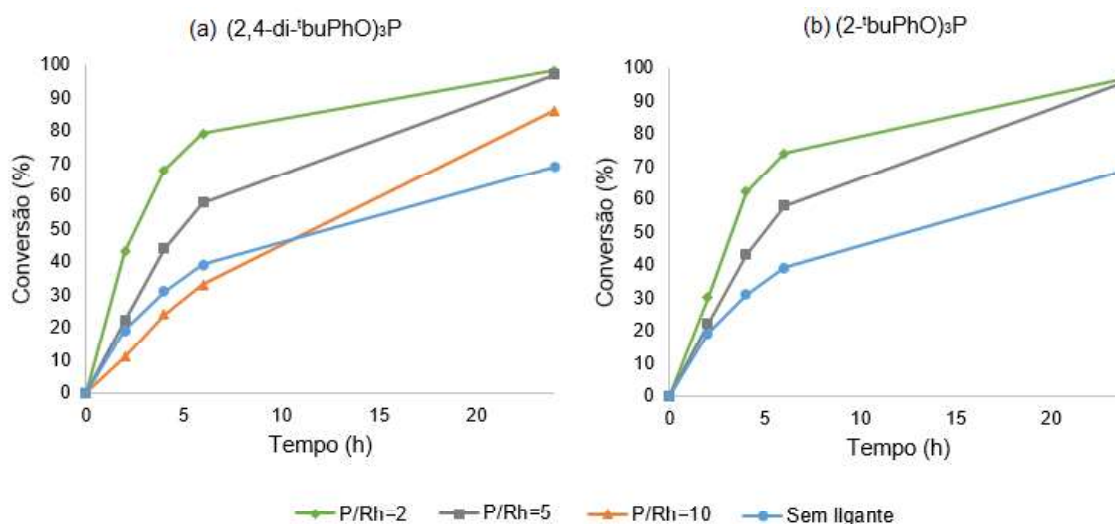


Figura 34 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de cariofileno: efeito da razão P/Rh com (a) $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$ e (b) $(2\text{-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$. Condições: óxido de cariofileno $0,20\text{ mol.L}^{-1}$, $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$ $0,25\text{ mmol.L}^{-1}$, 80°C , tolueno 20 mL , 80 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$).

Tabela 12 – Hidroformilação do óxido de cariofileno em tolueno: efeito da razão P/Rh empregando-se fosfitos.^a

Exp.	Ligante	P/Rh	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)
						6 (6a/6b)
1	-	0	35	6	39	93 (1,1/1)
				24	69	93 (1,1/1)
2	(2,4-di- ^t buPhO) ₃ P	2	86	6	79	97 (1,4/1)
				24	98	94 (1,4/1)
3	(2,4-di- ^t buPhO) ₃ P	5	44	6	58	91 (1,5/1)
				24	97	92 (1,5/1)
4	(2,4-di- ^t buPhO) ₃ P	10	22	6	33	94 (1,5/1)
				24	86	92 (1,5/1)
5	(2- ^t buPhO) ₃ P	2	60	6	74	92 (1,3/1)
				24	97	89 (1,3/1)
6	(2- ^t buPhO) ₃ P	5	44	6	58	86 (1,7/1)
				24	96	84 (1,7/1)

^aCondições: óxido de cariofileno 0,20 mol.L⁻¹ (4 mmol), [Rh(COD)(OMe)]₂ 0,25 mmol.L⁻¹ (5 μmol), 80 atm (CO/H₂ = 1/1), 80 °C, tolueno (20 mL). C-conversão. ^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mols de substrato convertido por mols de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato).

A eficiência do sistema Rh/(2-^tbuPhO)₃P foi descrita inicialmente por Van Leeuwen e Roobeek para a hidroformilação de olefinas pouco reativas (Van Leeuwen e Roobeek, 1983), com posterior sucesso na hidroformilação de monoterpenos *para*-mentênicos (da Silva et al., 2009), dos terpenos bicíclicos (de Freitas et al., 2013), do linalol e β-citroneleno (Vieira et al., 2013) e do nerolidol (de Freitas et al., 2014). Na hidroformilação desses substratos, foi possível aumentar a concentração desse ligante até P/Rh = 20 e em alguns casos até P/Rh = 50, sem influenciar na atividade do sistema, pois a formação das espécies menos ativas contendo dois ligantes de fósforo não foi favorecida.

O fato de que a pequena variação da concentração de ambos os fosfitos, passando de P/Rh = 2 para P/Rh = 5, já foi suficiente para afetar o progresso da reação de hidroformilação do óxido de cariofileno, que ocorreu com velocidade inicial mais baixa, sugere

que esse substrato não compete eficientemente com o ligante pela coordenação no centro metálico. Sendo assim, é possível que haja a formação de complexos contendo dois ligantes de fósforo, os quais são bastante volumosos e não permitem a coordenação do substrato, diminuindo assim, a velocidade da reação, realizada pelas espécies que mantêm apenas um ligante coordenado.

Por fim, avaliou-se o efeito da pressão dos gases (Tabela 13). O aumento da pressão apenas de hidrogênio (Tabela 13, Exp. 2 versus 1) ou de monóxido de carbono (Tabela 13, Exp. 3 versus Exp. 1) não interferiu significativamente no desempenho da reação. Por sua vez, o aumento da pressão total equimolar dos gases não causou variação na seletividade, mas aumentou consideravelmente a velocidade da reação, como pode ser comparado pelos valores de TOF inicial (Tabela 13, Exp. 1, TOF = 37 h⁻¹ versus Exp. 4, TOF = 88 h⁻¹).

Essas observações sugerem que a etapa limitante da velocidade depende das pressões parciais dos dois gases, que participam das etapas em que ocorre coordenação do monóxido de carbono e adição oxidativa de hidrogênio molecular (Figura 13). Sendo assim, quando há o aumento da pressão de ambos na mesma proporção, a ocorrência dessas duas etapas é favorecida e, então, a reação ocorre mais rapidamente. Por outro lado, quando apenas a pressão de um dos gases é aumentada, a etapa que envolve o outro gás será limitante, e o efeito total é de que a velocidade não é alterada.

Tabela 13 – Hidroformilação do óxido de cariofileno em tolueno: efeito da pressão.^a

Exp.	P (H ₂) atm	P (CO) atm	TOF ^b (h ⁻¹)	Seletividade ^c (%)
				6 (6a/6b)
1	20	20	37	92 (1,0/1)
2	40	20	37	92 (1,4/1)
3	20	40	43	89 (1,3/1)
4	40	40	88	90 (1,3/1)

^aCondições: óxido de cariofileno 0,20 mol.L⁻¹ (4 mmol), [Rh(COD)(OMe)]₂ 0,25 mmol.L⁻¹ (5 μmol), PPh₃/Rh = 2, 80 °C, tolueno (20 mL). ^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mols de substrato convertido por mols de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato).

^cSeletividade em 24 horas.

4.2.4 Hidroformilação do óxido de cariofileno em solventes alternativos

Com o intuito de avaliar a viabilidade de substituir o tolueno, convencionalmente utilizado em reações de hidroformilação, por solventes ecologicamente mais atrativos, estudou-se o efeito dos solventes dietilcarbonato (DEC), dimetilcarbonato (DMC), *p*-cimeno e 2-metil-tetrahidrofurano (2-MeTHF). Para tanto, utilizou-se nos outros solventes a condição que apresentou os melhores resultados em tolueno (Tabela 11, Exp. 8), comparando-se a velocidade e seletividade da reação entre eles.

Constatou-se que o etanol, um solvente verde atraente por ser biorrenovável, de baixo custo e não tóxico, não se apresentou como uma boa alternativa para o uso de tolueno, pois seu sistema apresentou baixa seletividade, em decorrência da formação de acetais, que resultam da interação de aldeídos com o próprio etanol (Tabela 14, Exp. 2 *versus* 1). Por sua vez, os sistemas envolvendo os outros solventes apresentaram alta atividade, tendo em vista que em 24 horas de reação praticamente todo o substrato foi convertido, com a conversão variando entre 98-100% e a seletividade para o aldeído **6** manteve-se alta, variando entre 91 e 95% (Tabela 14, Exp. 3-5), com exceção do 2-MeTHF no qual a seletividade foi igual a 83% (Tabela 14, Exp. 6).

As curvas cinéticas das reações em cada um desses solventes estão apresentadas na Figura 35. Observou-se que em DEC e DMC a reação foi ligeiramente mais rápida do que em tolueno, em *p*-cimeno apresentou mesmo comportamento e em 2-MeTHF foi ligeiramente mais lenta. Apesar disso, em todos eles foi alcançada praticamente a mesma conversão do substrato em 24 horas de reação.

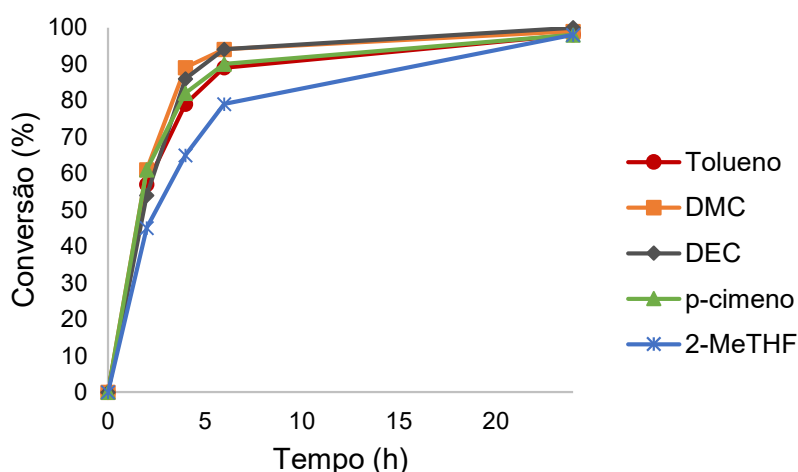


Figura 35 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de cariofileno: efeito do solvente com $(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3\text{P}$. Condições: óxido de cariofileno $0,20\text{ mol.L}^{-1}$, $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$ $0,25\text{ mmol.L}^{-1}$, $P/\text{R}_2 = 2$, $100\text{ }^\circ\text{C}$, tolueno 20 mL , 80 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$).

Portanto, conclui-se que a utilização de solventes alternativos não interferiu no andamento da reação, de forma que eles são preferíveis por serem opções mais sustentáveis, visto que DEC e DMC apresentam menor toxicidade e maior biodegradabilidade enquanto o 2-MeTHF e o *p*-cimeno possuem a vantagem de serem biorrenováveis.

Tabela 14 – Efeito do solvente na hidroformilação do óxido de cariofileno.^a

Exp.	Solvente	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)
				6 (6a/6b)
1	Tolueno	6	89	91 (1,2/1)
		24	98	92 (1,2/1)
2	Etanol	6	84	50 (1,3/1)
		24	100	28 (2,5/1)
3	DMC	6	94	93 (1,2/1)
		24	99	91 (1,3/1)
4	DEC	6	94	95 (1,3/1)
		24	100	95 (1,3/1)
5	<i>p</i> -cimeno	6	90	93 (1,2/1)
		24	98	92 (1,2/1)
6	2-MeTHF	6	79	93 (1,1/1)
		24	98	83 (1,2/1)

^a Condições: óxido de cariofileno 0,20 mol.L⁻¹ (4 mmol), [Rh(COD)(OMe)]₂ 0,25 mmol.L⁻¹ (5 μmol), 80 atm (CO/H₂ = 1/1), 100 °C, (2,4-di-^tbuPhO)₃P, P/Rh = 2, solvente (20 mL). C-conversão.

Visando analisar possíveis influências das condições da reação na cinética da reação nos solventes alternativos, estudou-se também a utilização de sistema sem ligante auxiliar de fósforo. A ausência de ligante fosforado acarretou a diminuição da velocidade de reação em todos os solventes, comparando-se com o sistema contendo o ligante fosfito (2,4-di-^tbuPhO)₃P (Tabela 15 *versus* Tabela 14). Esse efeito foi ainda mais pronunciado em 2-MeTHF (Tabela 15, Exp. 4 *versus* Tabela 14, Exp. 6).

Em DMC e DEC a reação foi ligeiramente mais lenta do que em tolueno, como demonstram as curvas cinéticas da Figura 36, mas apresentou conversão quase completa em 24 horas, sem mudança significativa na seletividade, o que permite sua utilização como alternativa, visto que apresentam menos malefícios (Tabela 15, Exp. 2-3 *versus* Exp. 1).

Tabela 15 – Efeito do solvente na hidroformilação do óxido de cariofileno na ausência de ligante de fósforo.^a

Exp.	Solvente	TOF ^b (h ⁻¹)	Tempo (h)	C (%)	Seletividade (%)
					6 (6a/6b)
1	Tolueno	72	6	62	93 (1,1/1)
			24	93	93 (1,1/1)
2	DMC	38	6	46	92 (1,0/1)
			24	86	98 (1,0/1)
3	DEC	38	6	50	87 (1,1/1)
			24	91	83 (1,1/1)
4	2-MeTHF	20	6	27	83 (1,0/1)
			24	63	89 (1,0/1)

^a Condições: óxido de cariofileno 0,20 mol.L⁻¹ (4 mmol), [Rh(COD)(OMe)₂] 0,25 mmol.L⁻¹ (5 μmol), 80 atm (CO/H₂ = 1/1), 100 °C, sem ligante, solvente (20 mL). C-conversão. ^b *Initial Turnover Frequency* (TOF): mols de substrato convertido por mols de ródio por hora, calculado em baixas conversões (até 30% de conversão do substrato).

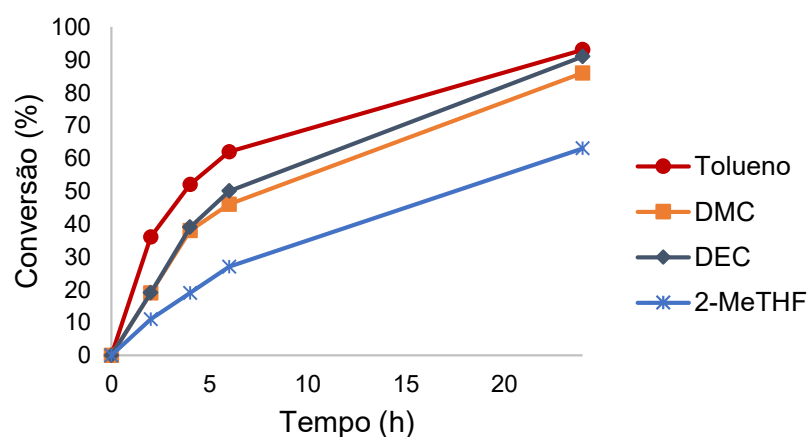


Figura 36 – Curvas cinéticas da reação de hidroformilação do óxido de cariofileno: efeito do solvente na ausência de ligante. Condições: óxido de cariofileno 0,20 mol.L⁻¹, [Rh(COD)(OMe)₂] 0,25 mmol.L⁻¹, 100 °C, tolueno 20 mL, 80 atm (CO/H₂ = 1/1).

5 CONCLUSÕES

O estudo da reação de hidroformilação catalisada por complexos de ródio permitiu a obtenção de sistemas ativos e seletivos para a obtenção de aldeídos potencialmente aplicáveis na composição de fragrâncias, os quais são derivados dos compostos sesquiterpênicos β -cariofileno e óxido de cariofileno

O β -cariofileno não foi reativo em sistemas não promovidos por ligantes de fósforo, pois ele forma complexos estáveis com o centro metálico devido à possibilidade de formação de quelatos a partir de suas duas ligações duplas. A utilização de PPh_3 foi eficiente para promover o andamento da reação enquanto os fosfitos, apesar de aumentarem sua velocidade, favoreceram a isomerização do substrato, comprometendo a seletividade do processo. O aldeído formado majoritariamente deriva da ligação dupla endocíclica do substrato, que é mais reativa, e foi possível obtê-lo com seletividade acima de 70%. Este aldeído pode, ainda, passar por uma segunda hidroformilação na ligação dupla exocíclica, formando um produto dicarbonilado. O desempenho da reação foi similar tanto em tolueno quanto em etanol, no qual não foram detectadas quantidades significativas de acetais. O uso de temperaturas maiores que 60 °C deve ser evitado, para prevenir a perda na seletividade em decorrência da formação de produtos de alto peso molecular e de isômeros do substrato e seus derivados.

Ao contrário do que foi observado com o β -cariofileno, o óxido de cariofileno foi reativo mesmo no sistema não promovido por ligantes de fósforo, pois sua estrutura apresenta apenas a ligação dupla exocíclica. Em etanol, a reação apresentou baixa seletividade, devido à formação de acetais. Para ocorrência da reação, utilizou-se temperaturas iguais a 80 °C e 100 °C, as quais não causaram perdas na seletividade para o aldeído majoritário, que foi superior a 90% na maioria dos experimentos. A utilização de PPh_3 não foi vantajosa em relação ao sistema sem ligante, enquanto os fosfitos favoreceram o andamento da reação, com aumento significativo da sua velocidade.

O emprego dos solventes dimetilcarbonato, dietilcarbonato, 2-metil-tetrahidrofurano e *p*-cimeno ao invés de tolueno para a hidroformilação de ambos os substratos demonstrou ser uma alternativa promissora, pois não acarretou perdas significativas no desempenho catalítico dos sistemas e torna o processo ambientalmente mais viável.

REFERÊNCIAS

- ALDER, C. M. et al. Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. **Green Chemistry**, v. 18, n. 13, p. 3879-3890, Abr., 2016.
- ANASTAS, P. T.; KIRCHHOFF, M. M.; WILLIAMSON, T. C. Catalysis as a foundational pillar of green chemistry. **Applied Catalysis A: General**, v. 221, n. 1-2, p. 3-13, Nov., 2001.
- BALAT, M.; BALAT, H. Recent trends in global production and utilization of bio-ethanol fuel. **Applied Energy**, v. 86, n. 11, p. 2273-2282, Nov., 2009.
- BARMATOVA, M. V. et al. Titanium-Doped Solid Core-Mesoporous Shell Silica Particles: Synthesis and Catalytic Properties in Selective Oxidation Reactions. **Catalysis Letters**, v. 127, n.1, p. 75-82, Jan., 2009.
- BARRAULT, J. et al. Catalysis and fine chemistry. **Catalysis Today**, v. 75, n. 1-4, p. 177-181, Jul., 2002.
- BARRERO, A. F. et al. Stereochemistry of 14-Hidroxy- β -caryophyllene and related compounds. **Tetrahedron**, v. 51, n 13, p. 3813-3822, 1995.
- BARROS, H. J. V. et al. Rhodium catalyzed hydroformylation of β -pinene and camphene: effect of phosphorous ligands and reaction conditions on diastereoselectivity. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 671, n. 1-2, p. 150-157, Abr., 2003.
- BARROS, H. J. V. et al. Rhodium catalyzed hydroformylation of conjugated dienes: Remarkable accelerative effect of triphenylphosphine. **Catalysis Communications**, v. 8, n. 5, p. 747-750, Maio, 2007.
- BARROS, H. J. V. et al. Hydroformylation of monoterpene polyenes: Effect of the conjugation of double bonds on reactivity. **Organometallics**, v. 27, n. 17, p. 4523-4531, Set., 2008.
- BELLER, M. et al. Catalytic Markovnikov and anti-Markovnikov functionalization of alkenes and alkynes: Recent developments and trends. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 43, n. 26, p. 3368-3398, Jun, 2004.
- BHADURI, S.; MUKESH, D. **Homogeneous Catalysis**: mechanisms and industrial applications. New York: John Wiley & Sons, 2000.
- BEHR, A.; NEUBERT, P. **Applied Homogeneous Catalysis**. Weinheim: Wiley-VCH, 2012.
- BIZZO, H. R.; HOVELL, A. M. C; REZENDE, C. M. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 588-594, Set., 2009.
- BÖRNER, A.; FRANKE, R. **Hydroformylation**: Fundamentals, Processes and Applications in Organic Synthesis. Weinheim: Wiley-VCH, 2016.
- CAPELLO, C.; FISCHER, U.; HUNGERBÜHLER, K. What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. **Green Chemistry**, v. 9, n. 9, p. 927-934, Mar., 2007.

CHALCHAT, J. C. et al. Hydroformylations of Some Monoterpenes and Sesquiterpenes from Essential Oils. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 6, n. 3, p. 179-182, Set., 1991.

CHAPUIS, C.; JACOBY, D. Catalysis in the preparation of fragrances and flavours. **Applied Catalysis A: General**. V. 221, n. 1-2, p. 93-117, Nov., 2001.

CHORKENDORFF, I.; NIEMANTSVERDIET, J. W. **Concepts of Modern Catalysis and Kinetics**. Weinheim: Wiley-VCH, 2007.

COLLADO, I. G.; HANSON, J. R.; MACÍAS-SÁNCHEZ, A. J. Recent advances in the chemistry of caryophyllene. **Natural Product Reports**, v. 15, n. 2, p. 187-204, 1998.

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

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

DA SILVA, J. G. et al. Rhodium catalyzed hydroformylation of linalool. **Applied Catalysis A: General**, v. 309, n. 2, p. 169-176, Ago., 2006.

DA SILVA, J. G. et al. Rhodium catalyzed hydroformylation of monoterpenes containing a sterically encumbered trisubstituted endocyclic double bond under mild conditions. **Applied Catalysis A: General**, v. 326, n. 2, p. 219-226, Jul., 2007.

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

DA SILVA ROCHA, K. A. et al. Heteropoly acid catalysts in the valorization of the essential oils: Acetoxylation of β -caryophyllene. **Applied Catalysis A: General**, v. 374, n. 1-2, p. 87-94, Fev, 2010.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GUSEVSKAYA, E. V. et al. Platinum/tin catalyzed hydroformylation of naturally occurring monoterpenes. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 152, n. 1-2, p. 15-24, Mar, 2000.

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

HAGEN, J.; BRUNS, K. HENKEL KGAA. Perfume aldehydes from hydroformylation of caryophyllene. US 4270007 A, 1981.

HEYMANN, H. et al. Constituents of *Sindora sumatrana* MIQ. I. Isolation and NMR Spectral Analysis of Sesquiterpenes from the Dried Pods. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 42, n. 1, p. 138-146, 1994.

JONGSMA, T.; CHALLA, G.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M. A mechanistic study of rhodium tri(ortho-tert-butylphenyl)phosphite complexes as hydroformylation catalysts. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 421, n. 1, p. 121-128, Dez. 1991.

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

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

LALONDE, R. T.; Terpenes and Terpenoids. In: Considine, G. D. (Ed.). **Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry**. Hoboken: Wiley-Interscience, 2005. p. 1601-1602.

MAKSIMCHUK, N. V. et al. Heterogeneous selective oxidation catalysts based on coordination polymer MIL-101 and transition metal-substituted polyoxometalates. **Journal of Catalysis**, v. 257, n. 2, p. 315-323, Jul., 2008.

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

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

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

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

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

SHELDON, R. A. Catalysis: The key to waste minimization. **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**, v. 68, n. 4, p. 381-388, Abr., 1997.

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

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

SULLIVAN, J. T. et al. The hydroformylation of 4-penten-1-ol and 3-buten-1-ol in water with $\text{HRh}(\text{CO})(\text{TPPTS})_3$ and the effects of solution ionic strength. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 214, n. 2, p. 213-218, Jun., 2004.

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

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

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

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

TROST, B. M. The atom economy - a search for synthetic efficiency. **Science**, v. 254, n. 5037, p. 1471-1477, Dez., 1991.

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

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

VAN LEEUWEN, P. W. N. M. **Homogeneous Catalysis: Understanding the Art**. Dordrech: Kluwer Academic Publishers, 2004.

VAN LEEUWEN, P. W. N. M. **Introduction to hydroformylation**. In: VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; CLAVER, C. (Eds.). Rhodium catalyzed hydroformylation. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2002.

VAN LEEUWEN, P. W. N. M., CASEY, C. P.; WHITEKER, G. T. Phosphine as ligands. In: VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; CLAVER, C. (Eds.). **Rhodium catalyzed hydroformylation**. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2002. P. 63-105.

VAN LEEUWEN, P.; ROOBEEK, C. F. Hydroformylation of less reactive olefins with modified rhodium catalysts. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 258, n. 3, p. 343-350, 1983.

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

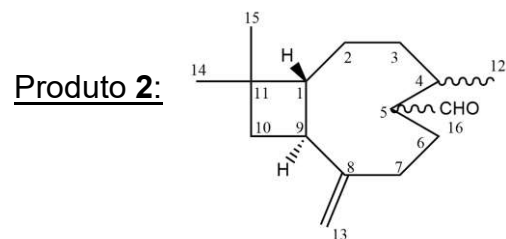
VIEIRA, C. G. et al. Tandem hydroformylation-acetalization of *para*-menthenic terpenes under non-acidic conditions. **Applied Catalysis A: General**, v. 380, n. 1-2, p.125-132, Maio, 2010.

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

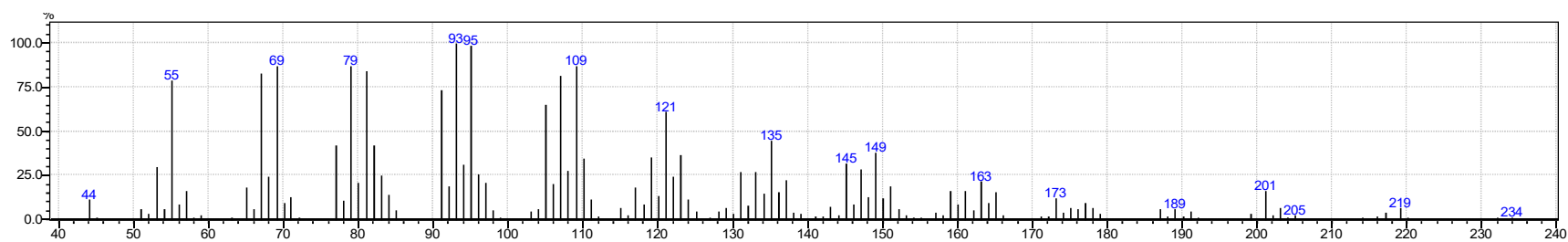
VIEIRA, C. G.; DOS SANTOS, E. N.; GUSEVSKAYA, E. V. Synthesis of fragrance compounds from acyclic monoterpenes: Rhodium catalyzed hydroformylation and tandem hydroformylation/acetalization of linalool and β -citronellene. **Applied Catalysis A: General**, v. 466, p. 208-215, Set., 2013.

VIEIRA, C. G. et al. Synthesis of fragrance compounds from renewable resources: the aqueous biphasic hydroformylation of acyclic terpenes. **Catalysis, Science & Technology**, v.5, p. 960-966, Out., 2015.

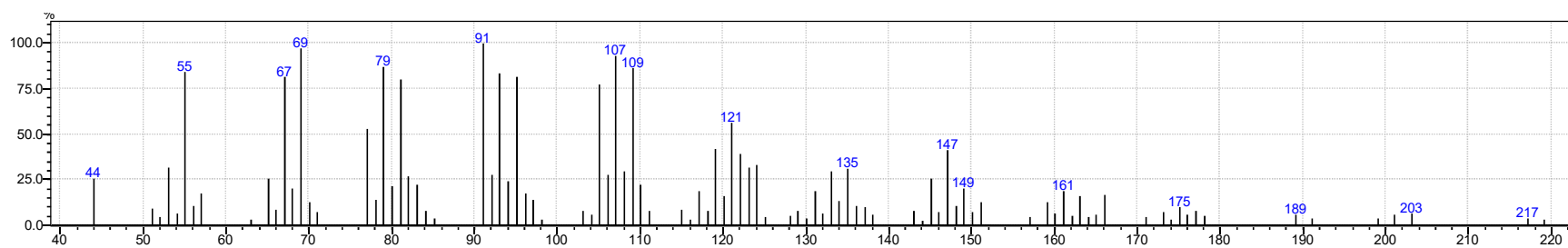
ANEXO A – ESPECTROS DE MASSAS

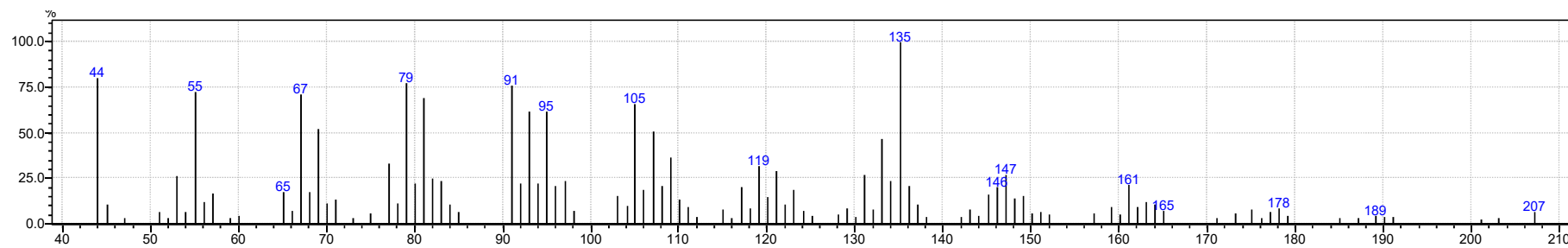
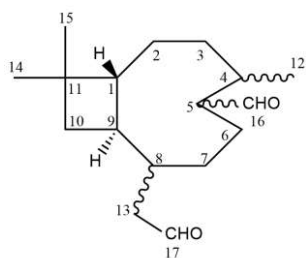
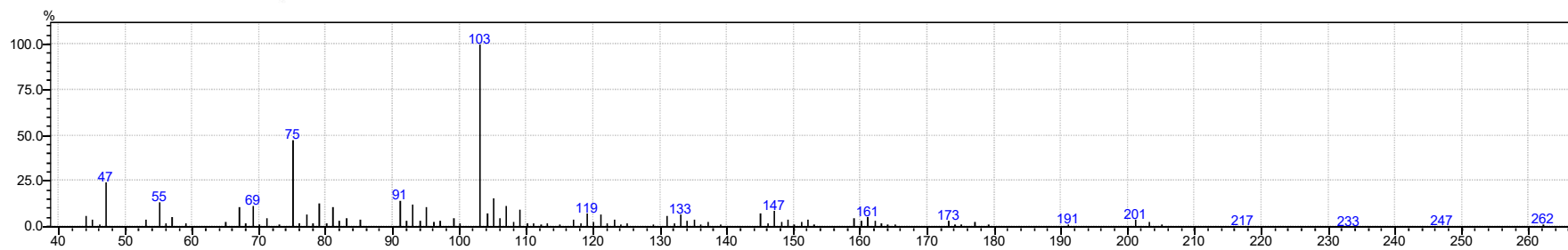
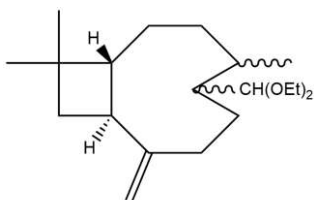


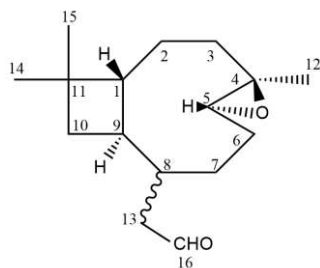
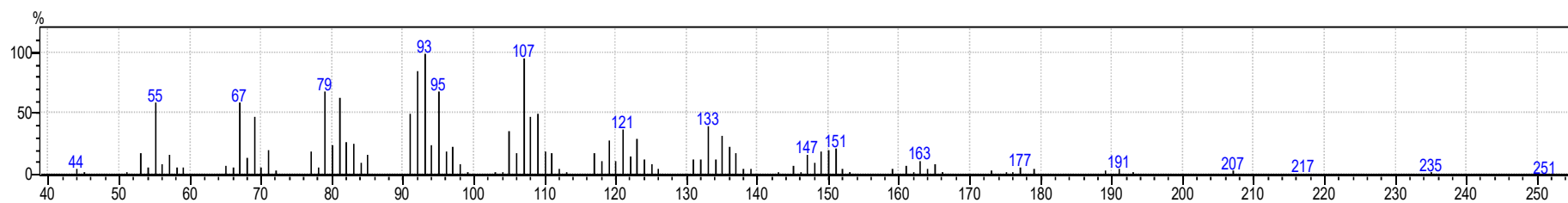
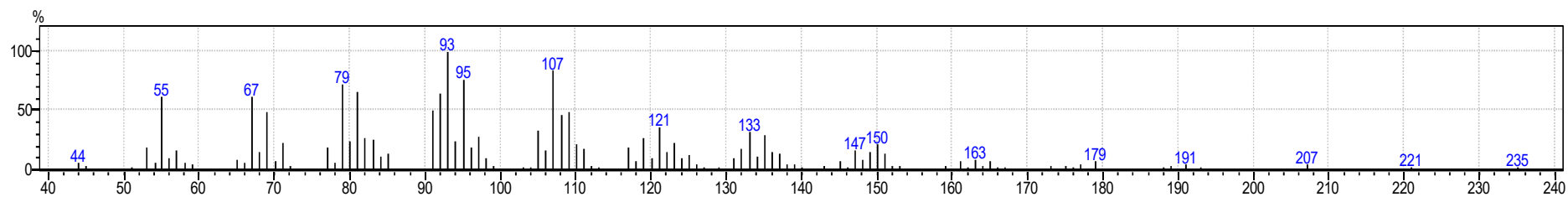
Produto 2 (isômero majoritário):



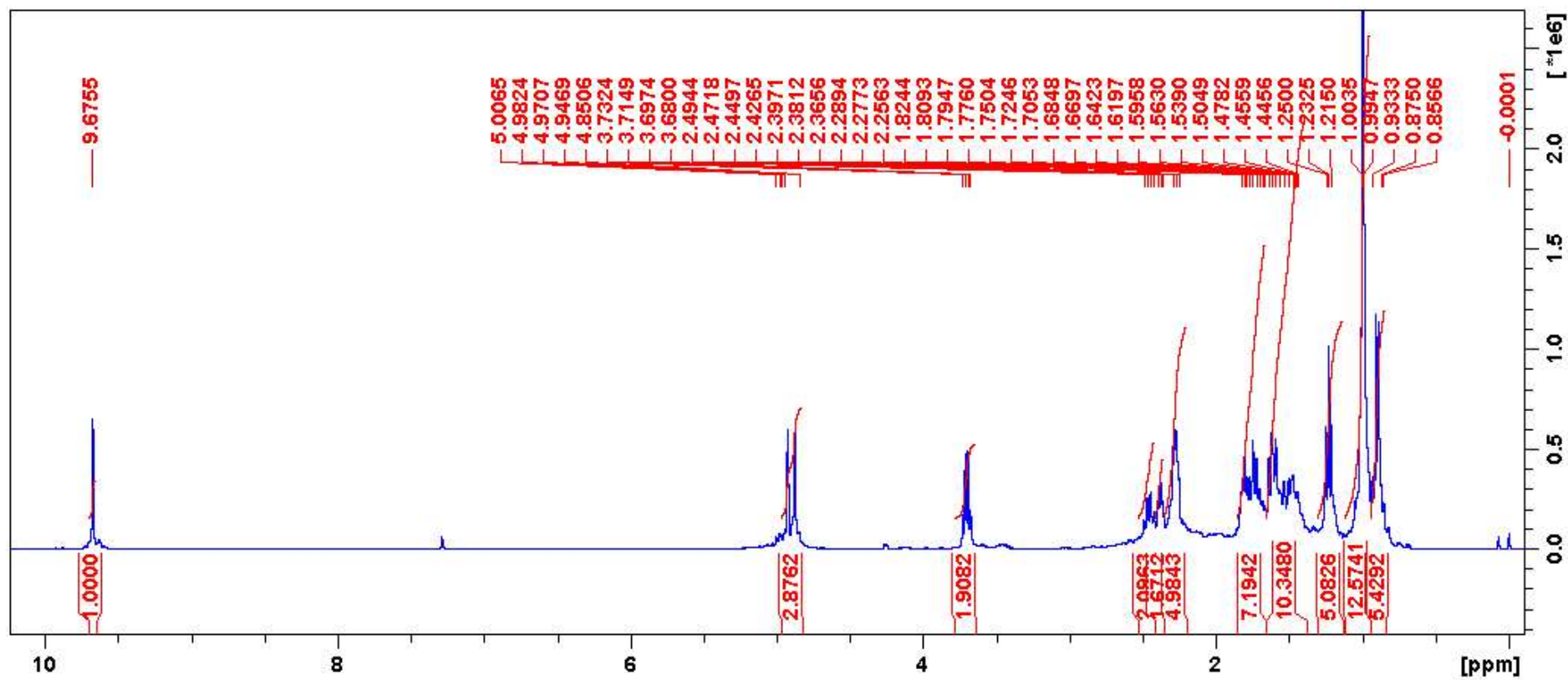
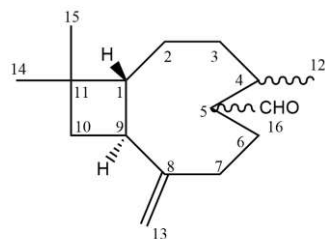
Produto 2 (isômero minoritário):

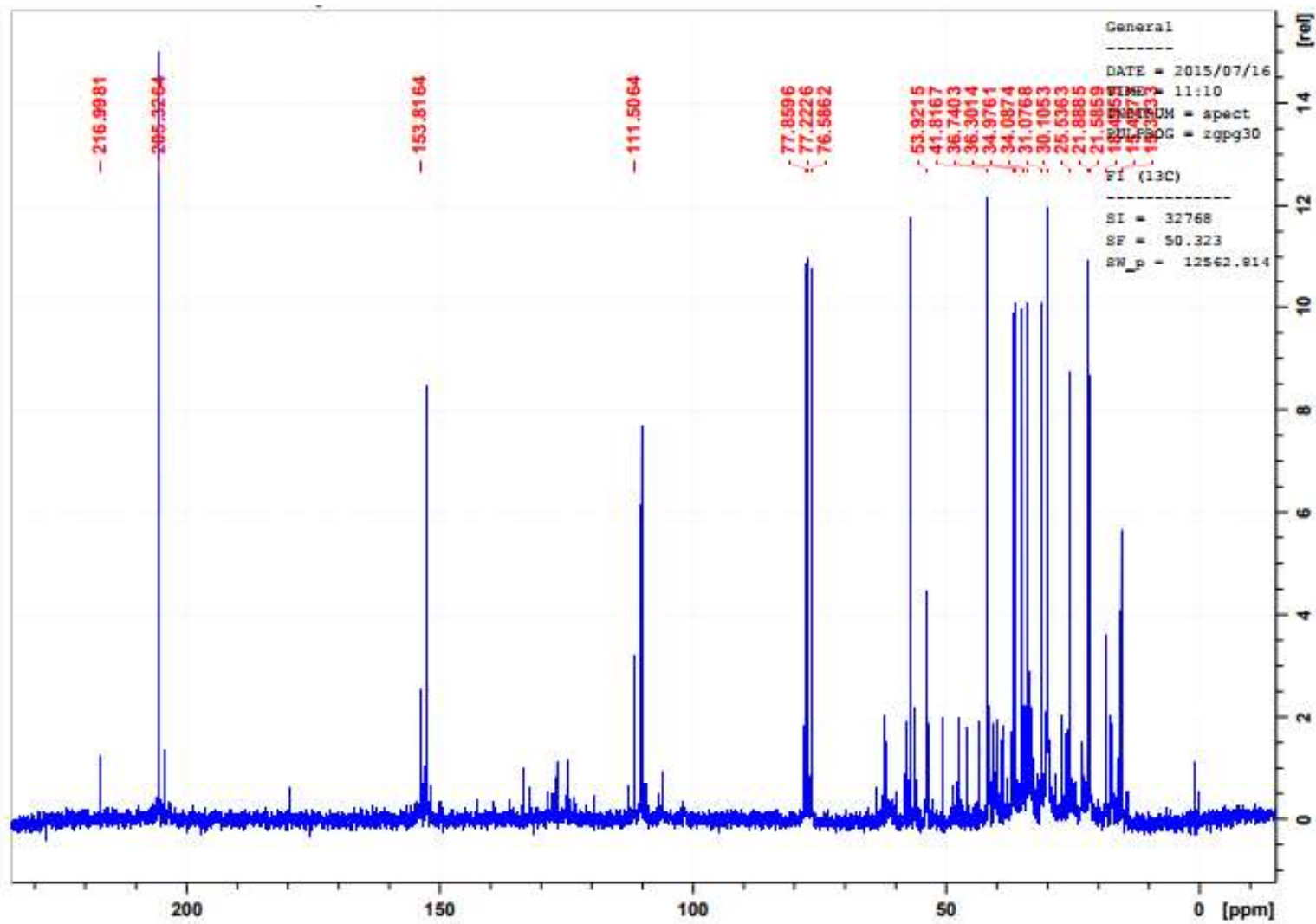


Produto 3:**Produto 4:**

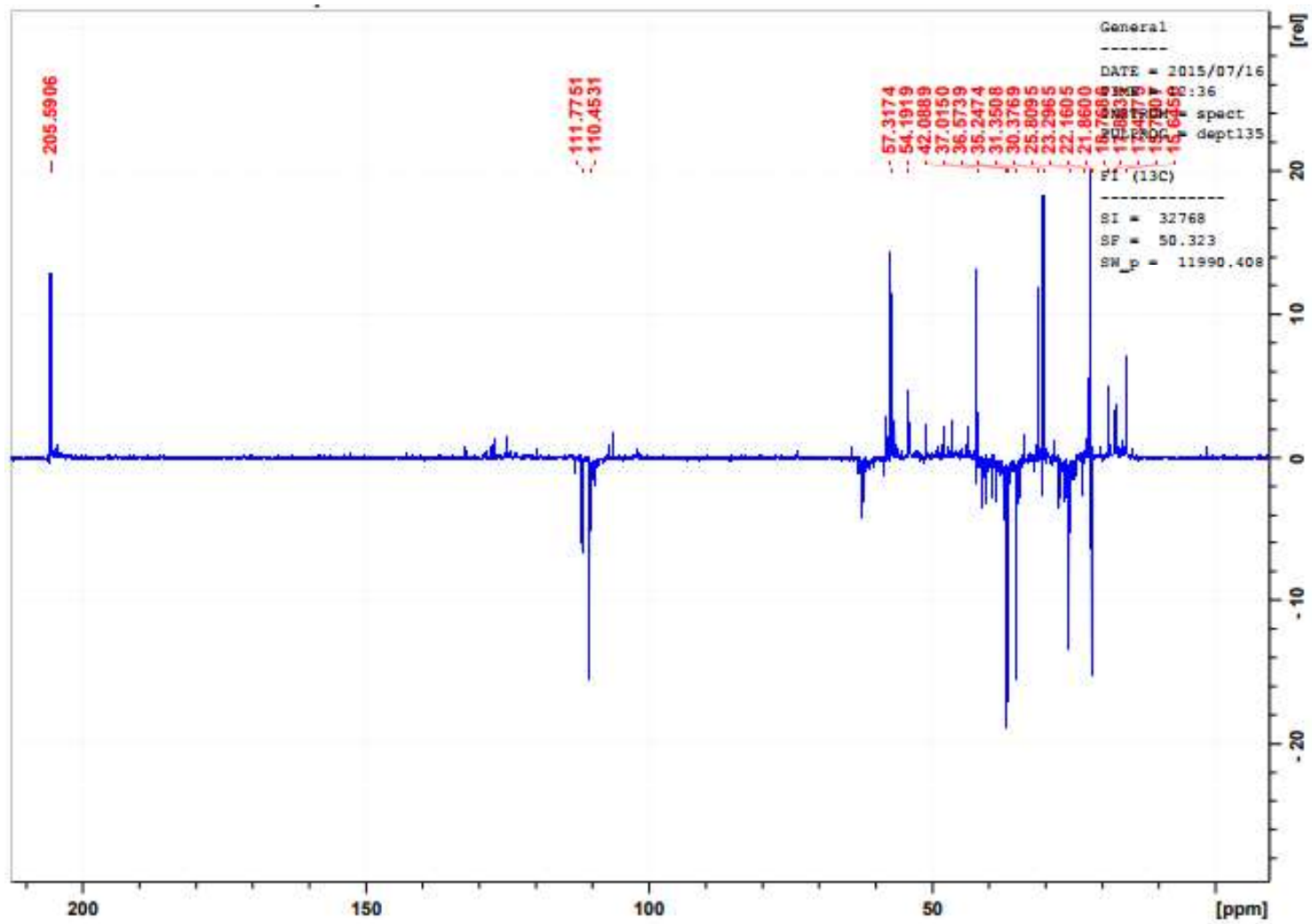
Produto 6:**Produto 6a:****Produto 6b:**

ANEXO B – ESPECTROS DE RMN

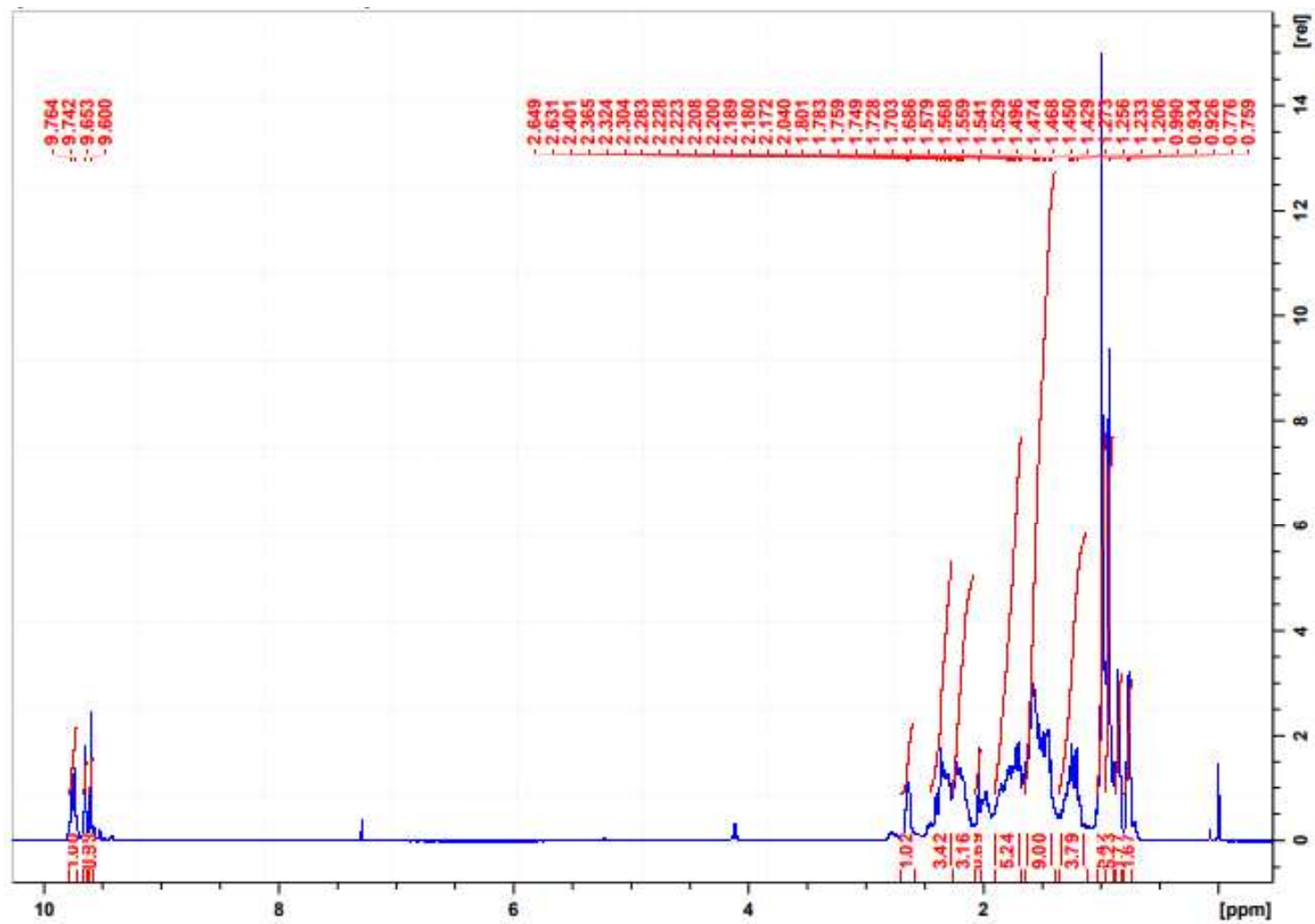
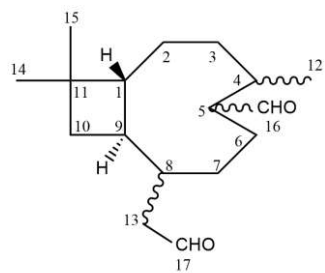
Produto 2: ^1H 

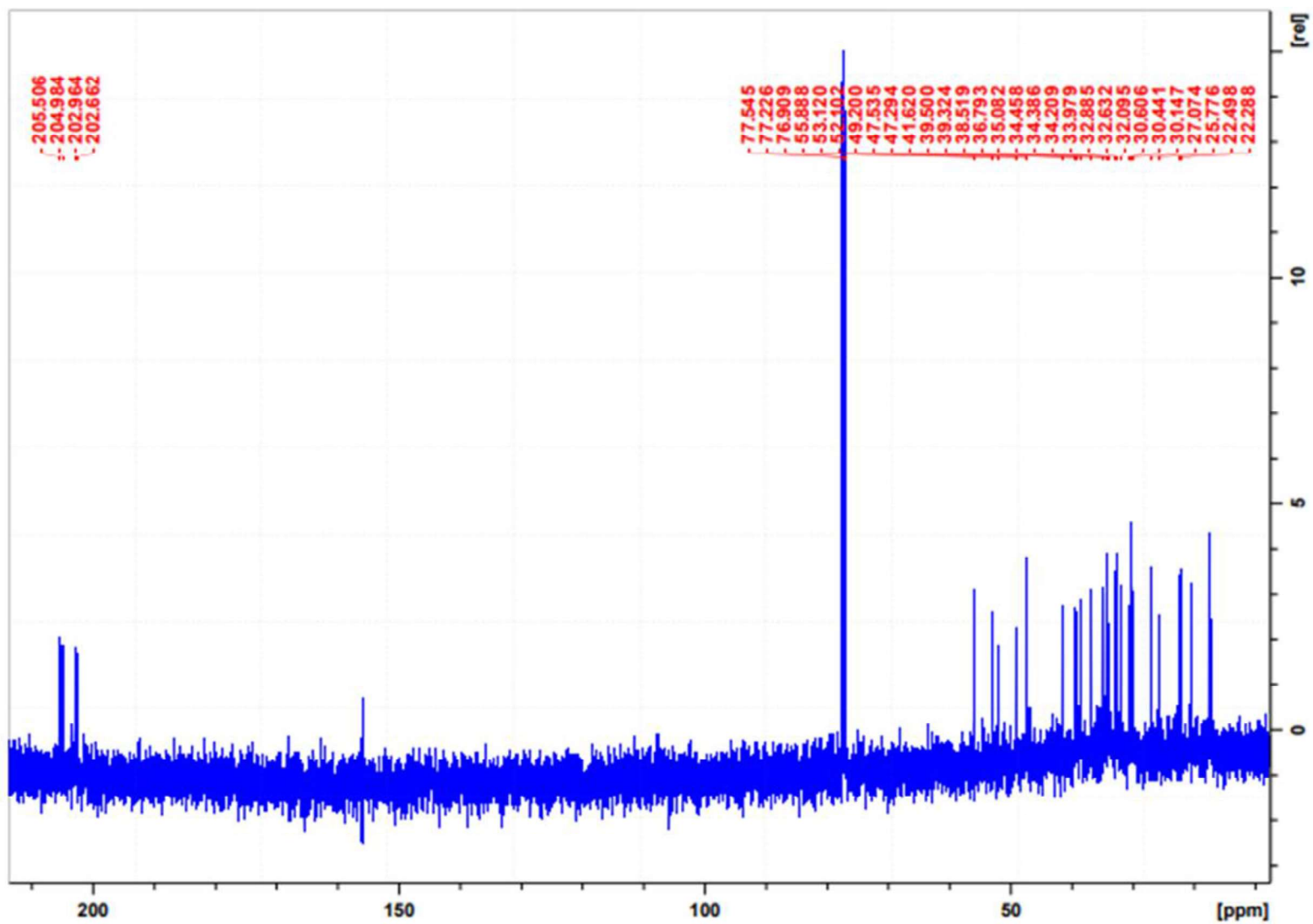
Produto 2: ^{13}C 

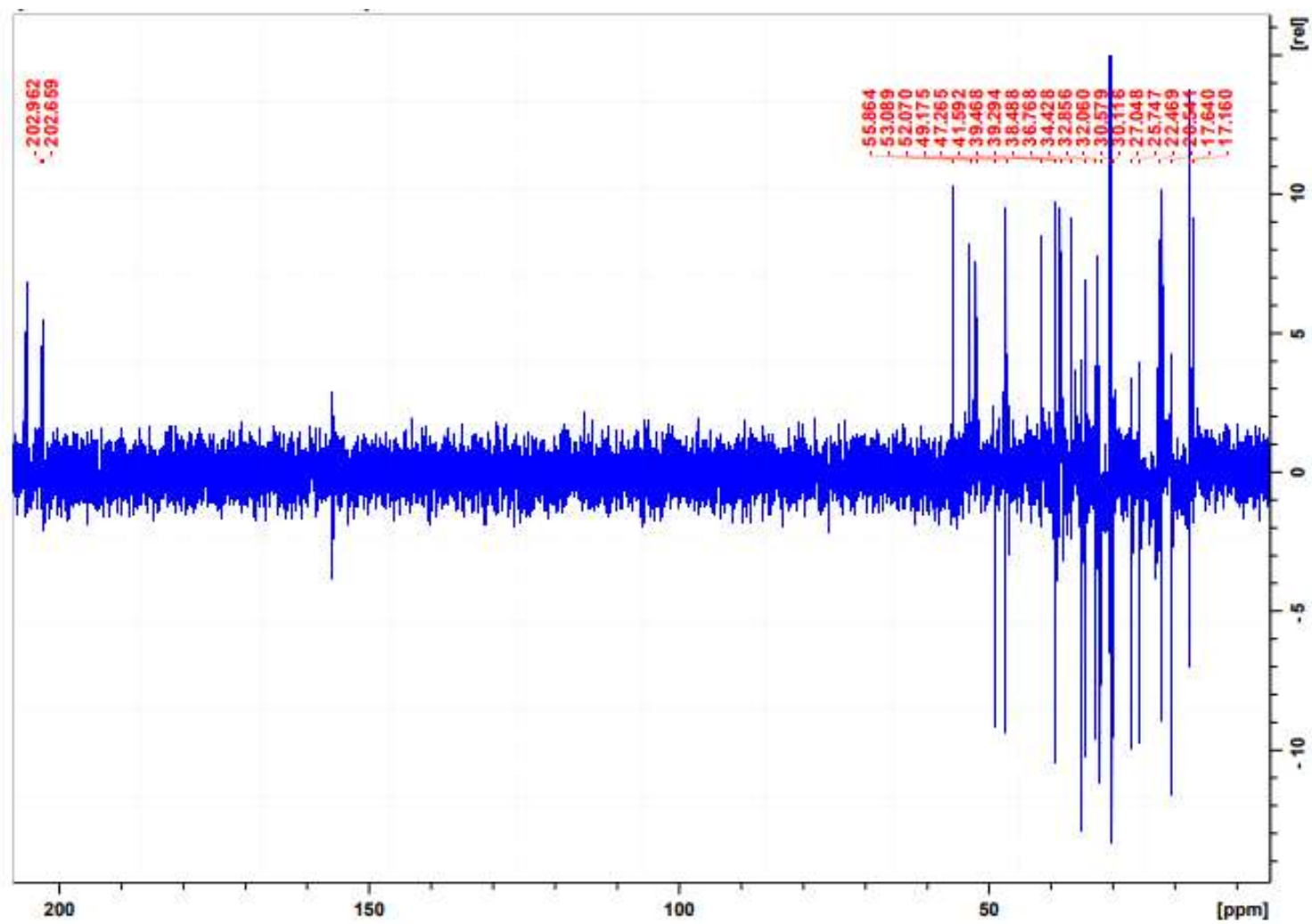
Produto 2: DEPT



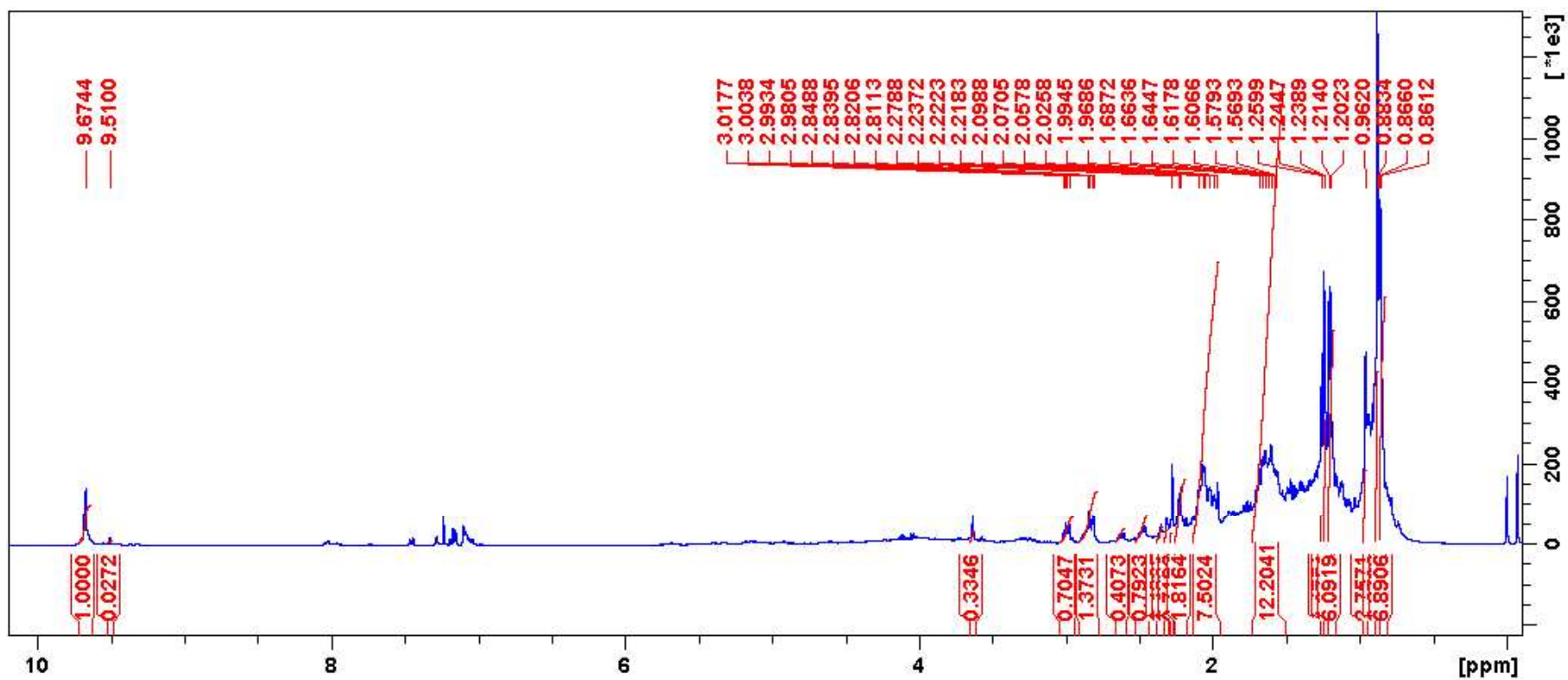
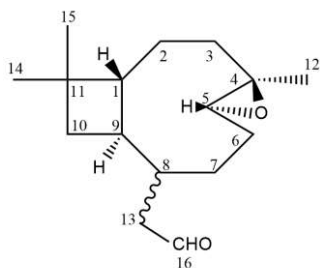
Produto 3: ^1H

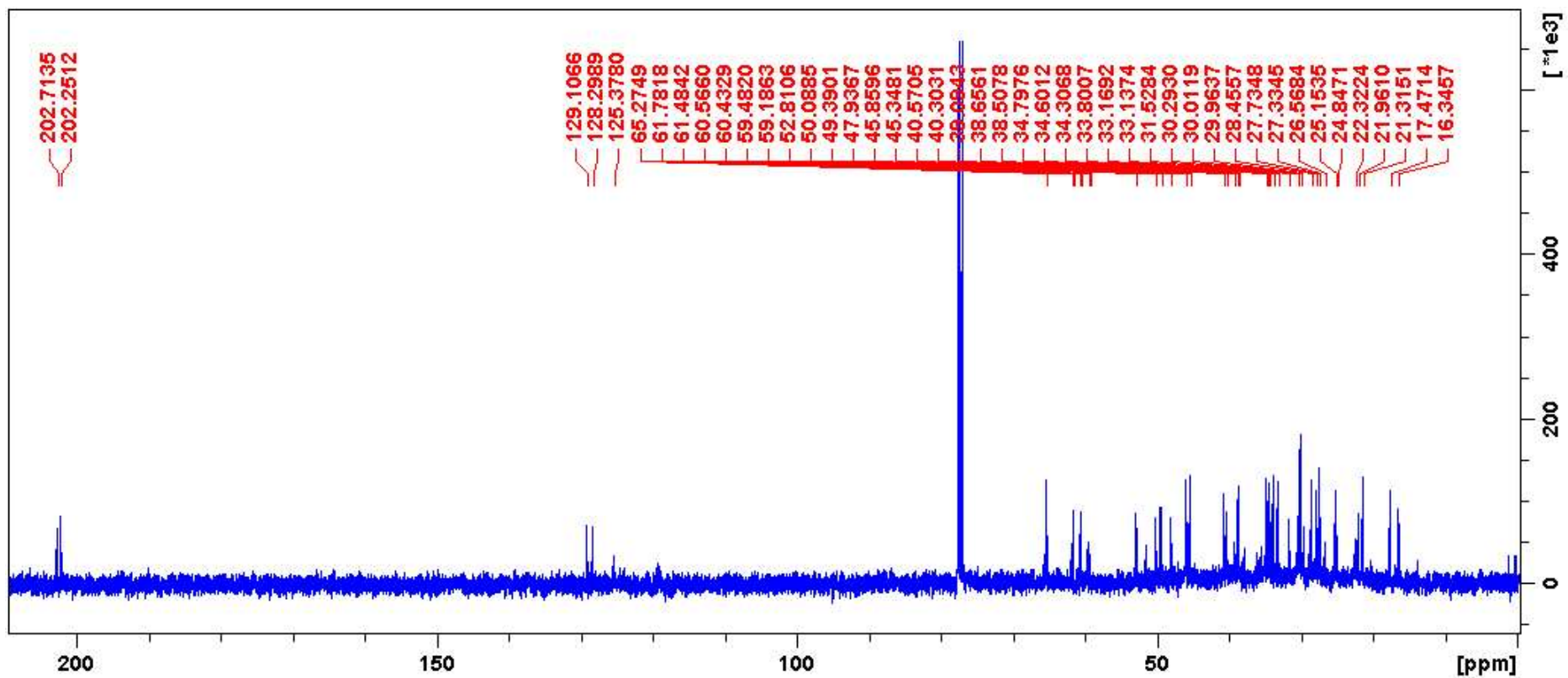


Produto 3: ^{13}C 

Produto 3: DEPT

Produto 6: ^1H



Produto 6: ^{13}C 

Produto 6: DEPT

