

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

FÁBIO GODOY DELOLO

**HIDROFORMILAÇÃO DE ÁLCOOIS BIORRENOVÁVEIS
CATALISADA POR COMPLEXO DE RÓDIO**

Belo Horizonte

2018

UFMG/ICEx/DQ. 1254^a

D. 686^a

FÁBIO GODOY DELOLO

**HIDROFORMILAÇÃO DE ÁLCOOIS BIORRENOVÁVEIS
CATALISADA POR COMPLEXO 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

2018

Delolo, Fabio Godoy

Hidroformilação de álcoois biorrenováveis catalisada por complexo de ródio [manuscrito] /Fabio Godoy Delolo. 2018.

xi, 96 f. : il.

Orientadora: Elena Vitalievna Goussevskaia.

Coorientador: Eduardo Nicolau dos Santos .

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Química.

Inclui bibliografia.

1. Química Inorgânica -Teses 2. Mecanismos de reação orgânica - Teses 3. Solventes -Teses 4. Perfumes-Teses. 5. Álcoois -Teses. 6. Catálise- Teses. 7. Ródio-Teses. 8. Olefinas-Teses. I. Goussevskaia, Elena Vitalievna

UFMG

Programa de Pós-Graduação em Química
Departamento de Química - ICEX



"Hidroformilação de Álcoois Biorrenováveis Catalisada por Complexo de Ródio"

Fábio Godoy Delolo

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Elena Vitalievna Goussevskaia - Orientadora
UFMG

Prof. Eduardo Nicolau dos Santos - Coorientador
UFMG

Prof. Eduardo Eliezer Alberto
UFMG

Prof. Guilherme Ferreira de Lima
UFMG

Belo Horizonte, 08 de fevereiro de 2018.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, **Aparecida** e **Ignácio** pelo apoio e suporte durante minha jornada, muitas vezes longe de casa. Aos meus irmãos **André** e **Bruno** pela amizade.

A minha companheira **Thereza** e sua família que me acolheram em Belo Horizonte.

Aos meus orientadores **Profa. Elena Vitalievna Goussevskaia** e **Prof. Eduardo Nicolau dos Santos** pela convivência, exemplo e excelência na orientação.

Aos membros do Laboratório de Catálise pela amizade e companhia diária: **Adelson, Amanda Camargo, Amanda Monteiro, Augusto, Carla, Gabriel, Gabriela, Jesus, Pedro Leroy, Maíra, Mileny, Rafaela, Rafael, Rodrigo** e **Taciano**.

Em especial, à **Kelley**, pelo auxílio e treinamento na minha chegada ao laboratório. Ao **Artur** e **Alexandra** que tornaram a minha vinda ao laboratório mais fácil. Ao **Leandro** e **Lucca** pelo convívio e amizade ao longo dessa etapa.

Aos meus amigos de longa data da minha cidade natal Araras – SP: **Adriano, Caio Pereira, Caio Daltro, Diego, Eduardo, Roberto** e **Thiago**.

Aos amigos da UFSCar: **Abner, Prof. Alzir Batista, Carol, Legna, Rafael, Prof. Rodrigo Corrêa (UFOP)**, e **Wilmer** pela parceria e amizade sincera desde a minha graduação. Em especial para **Gabriela (UFABC)** e **Lucas** pela amizade ao longo dos anos.

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

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

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFMG.

À CAPES pela bolsa de mestrado concedida.

“Somente quem se dedica de corpo e alma a uma causa pode ser um verdadeiro mestre. A excelência, pois, exige a pessoa por inteiro”.

Albert Einstein

RESUMO

A hidroformilação catalisada por complexo de ródio dos substratos (1R)-(-)mirtenol e (1R)-(-)nopol, álcoois biorrenováveis alílico e homoalílico respectivamente, contendo ligação dupla carbono-carbono endocíclica trissubstituída foi estudada de forma sistemática. Ambos os substratos apresentaram seletividade diastereofacial, sendo os produtos majoritários dos respectivos substratos, formados através da interação do catalisador com os substratos pela face espacialmente menos impedida. Apenas o aldeído proveniente do mirtenol forma espontaneamente o produto de hemiacetalização intramolecular durante o processo de separação. O produto cíclico apresentou uma configuração inesperada devido ao processo de epimerização. Os efeitos da temperatura, pressão, natureza do ligante, razão P/Rh e solvente foram estudados com o objetivo de desenvolver um sistema estável, ativo e seletivo. Os ligantes auxiliares de fósforo avaliados foram: PPh_3 , P(OPh)_3 e tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito. Os sistemas mostraram-se apenas ativo com o uso de fosfitos, sendo a razão P/Rh dos mesmos crucial para o melhoramento seletividade do produto de hidroformilação em relação ao produto de isomerização. Em busca de solventes alternativos ao tolueno, foram realizados estudos com solventes sustentáveis como o etanol, 2-metiltetrahidrofurano, carbonato de dietila e anisol. Em termos de solventes, a melhor alternativa foi o anisol, contribuindo tanto para a aceleração da reação, bem como para a seletividade do produto desejado. Os processos desenvolvidos representam uma rota promissora para obtenção de aldeídos através dos substratos estudados possuindo odores agradáveis que podem ser usados como componentes de fragrâncias a partir de olefinas biorrenováveis.

Palavras-chave: Olefinas endocíclicas trissubstituídas. Diastereoseletividade. Hemiacetalização intramolecular. Solventes verdes. Fragrâncias

ABSTRACT

The rhodium complex catalysed hydroformylation of (1R)-(-)-myrtenol and (1R)-(-)-nopol, allylic and homoallylic biomass-based hydroxyolefins, containing trisubstituted endocyclic carbon-carbon double bond was studied systematically. Both substrates presented diastereofacial selectivity, being the major products of the respective substrates, formed through the interaction of the catalyst with the substrates by the less hindered face. Only the aldehyde derived from myrtenol undergoes an intramolecular hemiacetalization during the separation process. The cyclic product shows an unexpected structure due to the epimerization process. The effects of the temperature, pressure, nature of phosphorus ligands, P/Rh molar ratio and solvent were studied aiming to develop a stable, active and selective catalytic system. The phosphorus auxiliary ligands evaluated were: PPh₃, P(OPh)₃ and tris(2,4-di-tert-butylphenyl) phosphite. The system was active only in presence of phosphites, with the P/Rh ratio being crucial for selectivity. The reactions can be also performed in eco-friendly: ethanol, 2-methyltetrahydrofuran, diethylcarbonate, and anisole as alternatives for rather toxic toluene. The processes developed in the present work represent a valuable route to novel fragrance aldehydes starting from bio-mass based substrates.

Key-words: Trisubstituted endocyclic olefins. Diastereoselectivity. Intramolecular hemiacetalization. Green solvents. Fragrances

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Os 12 princípios da química verde.	2
Figura 2 - Regiosseletividade na reação de hidroformilação.	4
Figura 3 - Mecanismo de hidroformilação para sistemas de ródio não promovido.	7
Figura 4 - Representação da retrodoação. Ligação σ realizada pelo PR_3 e retrodoação realizada pelo metal (M) ao PR_3	9
Figura 5 - Ângulo de cone de ligantes de fósforo.	10
Figura 6 - Balança comercial brasileira referente a categoria de óleos essenciais e perfumes durante o período de 1995 a 2015.	15
Figura 7 - Estrutura dos substratos estudados: (1R)-(-)mirtenol (1) e (1R)-(-)nopol (2).	17
Figura 8 - Ligantes de fósforo utilizados no estudo: PPh_3 , $P(OPh)_3$ e $P(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$	18
Figura 9 - Solventes utilizados no estudo: Anisol, carbonato de dietila, etanol, 2-metiltetrahidrofurano e tolueno.	18
Figura 10 - Esquema para a síntese do pré catalisador de ródio.	19
Figura 11 - Intermediário comum a todas as reações possíveis em condições de hidroformilação.	29
Figura 12 - Mecanismo de isomerização de olefinas catalisada por metal. A) Mecanismo de adição-eliminação de hidreto metálico (mecanismo alquil) e B) Reação através de um intermediário π -alil-hidreto metálico (mecanismo alil).	30
Figura 13 – Hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol (1).	32
Figura 14 - Possível mecanismo de isomerização do (1R)-(-)mirtenol (1) para (1R)-(-)mirtanal (4).	33
Figura 15 - Hidroformilação do α -pineno: diastereosseletividade.	34
FIGURA 16 - Principais correlações de NOESY para o produto 3.	35
Figura 17 - Hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol (1) e (1R)-(-)nopol (2): diastereosseletividade.	36
Figura 18 - Principais correlações de NOESY para o composto 5.	38
Figura 19 - Possível anel quelato que inibe o ciclo catalítico do substrato 1.	40
Figura 20 – Equilíbrio entre as espécies de ródio presentes nas condições de hidroformilação em sistemas modificados por ligantes auxiliares.	43
Figura 21 - Acetalização usando etanol como solvente dos produtos 3 e 4.	48
Figura 22 – Hidroformilação do (1R)-(-)nopol (2).	52

Figura 23 - Seletividade diastereofacial na hidroformilação do (1R)-(-)nopol (2).	53
Figura 24 - Principais correlações de NOESY para o composto 8.....	54
Figura 25 - Possível anel quelato que inibe o ciclo catalítico do substrato 2.....	56
Figura 26 - Acetalização usando etanol como solvente dos produtos 8 e 9.	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol (1) em solução de tolueno: efeito do ligante de fósforo ^a	40
Tabela 2 - Hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol (1) em solução de tolueno: efeito da razão P/Rh ^a	44
Tabela 3 - Hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol (1) em solução de tolueno: efeito da temperatura ^a	45
Tabela 4 - Hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol (1): Efeito da pressão ^a	46
Tabela 5 - Hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol (1): efeito do solvente ^a	50
Tabela 6 - Hidroformilação do (1R)-(-)nopol (2) em solução de tolueno: efeito do ligante de fósforo ^a	56
Tabela 7 - Hidroformilação do (1R)-(-)nopol (2) em solução de tolueno: efeito da razão P/Rh ^a	58
Tabela 8 - Hidroformilação do (1R)-(-)nopol (2) em solução de tolueno: Efeito da pressão ^a	59
Tabela 9 - Hidroformilação do (1R)-(-)nopol (2): Efeito do solvente ^a	60

LISTA DE ABREVIATURAS

1,5-cod	1,5-ciclooctadieno
2-MeTHF	2-metil-tetrahidrofurano
Atm	Atmosfera
CG	Cromatografia a gás
CG-EM	Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas
COSY	Correlation spectroscopy
DMC	Diclorometano
CDE	Carbonato de dietila
DEPT	Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer
EM	Espectrometria de massas
h	Horas
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
IE	Impacto de elétrons
m/z	Massa/carga
[M ⁺]	Íon molecular
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
P(OPh) ₃	Trifenilfosfito
PPh ₃	Trifenilfosfina
P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	Tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito
RMN	Ressonância magnética nuclear
°C	Grau Celcius
η	hapticidade

χ	Parâmetro de Tolman
θ	Ângulo de cone
δ	Deslocamento químico
J	Constante de acoplamento
s	Simpleto
br, s	Simpleto alargado
d	Dupleto
dd	Duplo Dupleto
t	Tripleto
m	Multiplete

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	QUÍMICA VERDE E A CATÁLISE.....	1
1.2	REAÇÃO DE HIDROFORMILAÇÃO	3
1.2.1	Metais de transição como catalisadores	5
1.2.2	Ligantes orgânicos	8
1.2.3	Fosfinas vs Fosfitos.....	11
1.3	TERPENOS COMO FONTE DE MATÉRIA PRIMA BIORRENOVÁVEL.....	12
1.3.1	Valorização da matéria prima biorrenovável	14
2	OBJETIVOS	16
3	PARTE EXPERIMENTAL	17
3.1	REAGENTES COMERCIAIS	17
3.1.1	Reagentes químicos e solventes.....	17
3.1.2	Reagentes químicos em geral	19
3.2	REAGENTES NÃO COMERCIAIS.....	19
3.2.1	Síntese do complexo $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(1,5\text{-cod})]_2$	19
3.2.2	Síntese do complexo $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(1,5\text{-cod})]_2$	20
3.3	TESTES CATALÍTICOS	20
3.3.1	Tratamento dos dados	21
3.4	INSTRUMENTAÇÃO E CONDUTA EXPERIMENTAL	21
3.4.1	Balança analítica.....	21
3.4.2	Evaporador rotatório	22
3.4.3	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho.....	22
3.4.4	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível	22
3.4.5	Cromatografia a gás	22
3.4.6	Ponto de fusão.....	24
3.5	SEPARAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DOS PRODUTOS	24
3.5.1	Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas.....	24
3.5.2	Espectroscopia de ressonância magnética	24
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	26

4.1	HIDROFORMILAÇÃO DE MONOTERPENÓIS COM DUPLA LIGAÇÃO ENDOCÍCLICAS TRISSUBSTITUÍDOS	26
4.2	HIDROFORMILAÇÃO DO (1R)-(-)MIRTENOL	31
4.2.1	Efeito da natureza do ligante na hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol	39
4.2.2	Efeito da razão molar P/Rh na hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol	42
4.2.3	Efeito da temperatura e pressão na hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol	44
4.2.4	Efeito do solvente na hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol	46
4.3	CONCLUSÃO PARCIAL	51
4.4	HIDROFORMILAÇÃO DO (1R)-(-)NOPOL	52
4.4.1	Efeito da estrutura do ligante na hidroformilação do (1R)-(-)nopol.....	55
4.4.2	Efeito da razão molar P/Rh na hidroformilação do (1R)-(-)nopol	57
4.4.3	Efeito da pressão na hidroformilação do (1R)-(-)nopol	58
4.4.4	Efeito do solvente na hidroformilação do (1R)-(-)nopol	59
4.5	CONCLUSÃO PARCIAL	61
5	CONCLUSÕES.....	63
	REFERÊNCIAS	65
	ANEXO A – CARACTERIZAÇÃO DO CATALISADOR.....	71
	ANEXO B – CROMATOGRAMAS COLUNA POLAR.....	75
	ANEXO C – CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS.....	76

1 INTRODUÇÃO

1.1 Química verde e a catálise

Marcada profundamente como um ponto de ascensão da humanidade, a revolução industrial, e conseqüentemente do capitalismo, desde o seu início no século XVIII trouxe avanços para a sociedade. Entretanto, durante muitas gerações, as únicas preocupações foram relacionadas ao desenvolvimento econômico deixando para segundo plano as conseqüências ambientais relacionadas ao crescimento exponencial desenfreado. Apenas nas últimas décadas, com o crescente impacto negativo frente a saúde humana, surgiram as preocupações sobre como seria o futuro.

Diante das necessidades eminentes e as preocupações relacionadas com o desenvolvimento sustentável, a comunidade científica vem sendo estimulada a desenvolver novas metodologias e processos que contemplem aspectos econômicos, sociais e principalmente ambientais (MARION et al., 2017).

Em relação à indústria química, destaca-se o crescente desenvolvimento da química sustentável guiada pelos princípios da química verde e seus 12 princípios (ANASTAS; EGHBALI, 2010; CENTI; PERATHONER, 2009; TUCKER, 2006; ZHANG; CUE, 2012). Os princípios da química verde têm sido uma filosofia para guiar futuros estudos para o design de produtos e processos, sendo aplicados desde a matéria prima até atingir a escala industrial (Figura 1).

Entretanto, ainda nos dias atuais, a química verde não passa de uma idealização utópica não condizente com as tecnologias existentes. Do ponto de vista prático, a química sustentável assume a liderança através de atitudes de caráter aplicável do ponto de vista econômico que minimizam tanto os impactos ambientais como os impactos sociais (FEGADE; TREMBLY, 2017).

Nesse contexto, a catálise apresenta-se como o pilar fundamental da química sustentável rumo ao caminho da química verde (ANASTAS; KIRCHHOFF; WILLIAMSON, 2001; CENTI; PERATHONER, 2003; SHELDON; ARENDS; HANEFELD, 2007). De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (sigla em inglês IUPAC que significa International Union of Pure and Applied Chemistry), catalisador “é uma substância que aumenta a taxa de reação sem modificar a variação da energia de Gibbs padrão (ΔG°), ou seja, a catálise é um fenômeno puramente cinético, onde o catalisador não é consumido durante a reação” (GOLD, 2014).



Figura 1 - Os 12 princípios da química verde.

Durante o fenômeno da catálise, o catalisador interage com o substrato (substância que sofre a transformação denominada assim por questões históricas) formando intermediários com energias de ativação (ΔG^\ddagger) menores que a reação não catalisada. Em outras palavras, o

catalisador promove caminhos alternativos através de reações elementares, não tendo efeito sob a termodinâmica da reação.

De forma geral, a catálise pode ser classificada em homogênea e heterogênea. Na primeira, tanto o substrato como o catalisador encontram-se em uma única fase, enquanto que na segunda, o catalisador encontra-se em uma fase distinta daquela do substrato.

Os aspectos de destaque da utilização de catalisadores em processos industriais estão diretamente ligados aos 12 princípios da química verde (CLARK et al., 2013; KÜMMERER; CLARK, 2016; SHELDON; ARENDS; HANEFELD, 2007). Em particular, a catálise homogênea por metais de transição destaca-se pela sua capacidade de realizar transformações em condições brandas e de forma seletiva. Com isso, esses processos são mais eficientes e possuem maior economia atômica. Isso se traduz na redução da quantidade de rejeitos e, portanto, prevenção da geração de resíduos. Com o uso de catalisadores, a reação ocorre através de caminhos alternativos tornando possível a realização do processo em condições mais brandas, e, conseqüentemente, mais seguras para execução. Com a diminuição do tempo de reação o processo também se torna mais eficiente em termos energéticos (BEHR; NEUBERT, 2012; CORNILS; HERRMANN, 2003; VAN LEEUWEN, 2004).

No conjunto da obra, a catálise é fundamental para a realização de processos em larga escala de cunho industrial. Atualmente, estima-se que mais de 90% de toda a produção industrial química seja baseada no uso de catalisadores em pelo menos uma das etapas do processo (JOSHI; BHATNAGAR; RANADE, 2016). Em particular, a reação de hidroformilação destaca-se por ser o processo homogêneo industrial mais antigo e que ainda representa elevada importância para atividade humana (BEHR; NEUBERT, 2012).

1.2 Reação de hidroformilação

A reação de hidroformilação foi descoberta acidentalmente em 1938 pelo químico industrial Otto Rollen. Naquela época, trabalhando na Rührchemie AG com a reciclagem de eteno no processo de Fischer-Tropsch, Otto Rollen observou que a olefina, reagia na presença

de gás de síntese (mistura de H₂ e CO) com um catalisador apropriado (mistura de cobalto, tório e óxido de magnésio), formando aldeído como produto (FREY, 2014).

Com o passar dos anos, essa transformação passou por quatro gerações de processos industriais, sendo atualmente responsável pela produção de cerca de 10 milhões de toneladas de aldeídos por ano. Os aldeídos e seus derivados, os quais são obtidos por processos subsequentes ou até mesmo de forma “one-pot” (BONDŽIĆ, 2015), são utilizados como detergentes, lubrificantes, plastificantes, surfactantes, e etc (GONSALVI et al., 2013). Em termos da química fina, podemos destacar a produção de intermediários de produtos farmacêuticos, e principalmente, de ingredientes em composições na indústria de fragrâncias e aromas (GUSEVSKAYA; JIMÉNEZ-PINTO; BÖRNER, 2014).

Em termos ambientais, esse processo catalítico mostra-se ideal possuindo como maior contribuição a economia atômica de 100% (Figura 1, Item 2). De acordo com a definição da economia atômica, isso significa que todos os átomos participantes da reação são incorporados ao produto final sem a formação de resíduos (BÖRNER; FRANKE, 2016). No caso de olefinas terminais, a formação do regioisômero linear (n, l) normalmente é preferencial em comparação com o ramificado (iso, r), como mostrado na Figura 2. A regra de Keulemans estabelecida experimentalmente determina que a adição do grupo formila (-CHO) é preferencialmente direcionada ao átomo de carbono menos substituído (KEULEMANS; KWANTES; BAVEL, 1948). Embora na vasta maioria dos casos essa regra de fato é aplicada, existem relatos na literatura de casos específicos onde fatores eletrônicos e espaciais, ou até mesmo o uso de cocatalizadores que podem favorecer essa formação do produto ramificado (SUN; FRIMPONG; TAN, 2010).

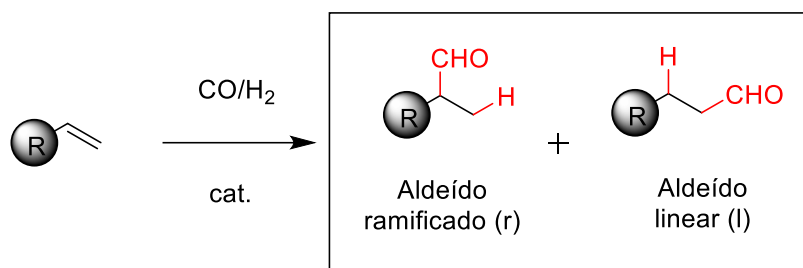


Figura 2 - Regioseletividade na reação de hidroformilação.

1.2.1 Metais de transição como catalisadores

Devido ao grande interesse econômico na reação de hidroformilação, na literatura pode-se encontrar com certa facilidade uma gama de metais de transição associados a diferentes ligantes capazes de realizar esse processo (POSPECH et al., 2013; UNGVÁRY, 2007). Entretanto, para fins industriais atualmente há apenas relatos de plantas industriais baseadas no uso de cobalto e ródio como catalisadores.

Os primeiros estudos desse processo foram realizados com complexos de cobalto que nas condições reacionais formam o complexo $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$. A formação dessa espécie exige condições drásticas de operação para a dissociação do CO, e conseqüentemente, realizar o ciclo catalítico (FREY, 2014). Por outro lado, a utilização de ródio requer condições reacionais de pressão e temperatura brandas comparadas à utilização de qualquer outro metal de transição. Essas vantagens atraíram a atenção da indústria química dando início à terceira geração do processo de hidroformilação, previamente protagonizadas pelo cobalto nas gerações anteriores. Os dados mostram que em 1980 menos de 10% das reações eram conduzidas utilizando-se ródio como precursor catalítico. Em 1995, esse número saltou para 80%. O sucesso desse metal é tanto que a pesquisa atual da reação de hidroformilação é focada quase que exclusivamente nesse metal (FRANKE; SELENT; BÖRNER, 2012).

Geralmente para o desenvolvimento de novos processos, o primeiro alvo são os sistemas não promovidos, ou seja, sistemas onde não há necessidade do uso de ligante auxiliares. Estes sistemas são mais atraentes em termos econômicos. Embora exista uma vasta gama de precursores catalíticos de ródio disponíveis no mercado que são usados em sistemas reacionais não promovidos, estudos mostram que sob condições de hidroformilação a espécie ativa $[\text{RhH}(\text{CO})_3]$ é formada independentemente do precursor utilizado (BÖRNER; FRANKE, 2016).

De forma geral, em sistemas não promovidos a contribuição de reações indesejadas é maior. Por outro lado, quando o processo é realizado em condições brandas existe a possibilidade de diminuir reações paralelas como hidrogenação, isomerização, polimerização e condensação aldólica (LEEUWEN; CLAVER, 2000). As variáveis que regem o equilíbrio entre as espécies ativas pode ser alterado afim de minimizar possíveis problemas.

O mecanismo mais aceito começa com a formação do catalisador (A) *in situ* quando o pré catalisador é submetido às condições de hidroformilação, seguido da associação do substrato, formando a espécie ativa (B). A etapa (C) é fundamental para a regiosseletividade, onde ocorre a inserção do hidrogênio podendo dar origem ao produto linear ou ramificado. Em seguida, na etapa (D), ocorre a associação do CO que na etapa (E) é inserido na ligação Rh-C formando o complexo metal-acil. Na etapa (F) ocorre a adição oxidativa do H₂, seguida da eliminação redutiva gerando o produto hidroformilado (Figura 3).

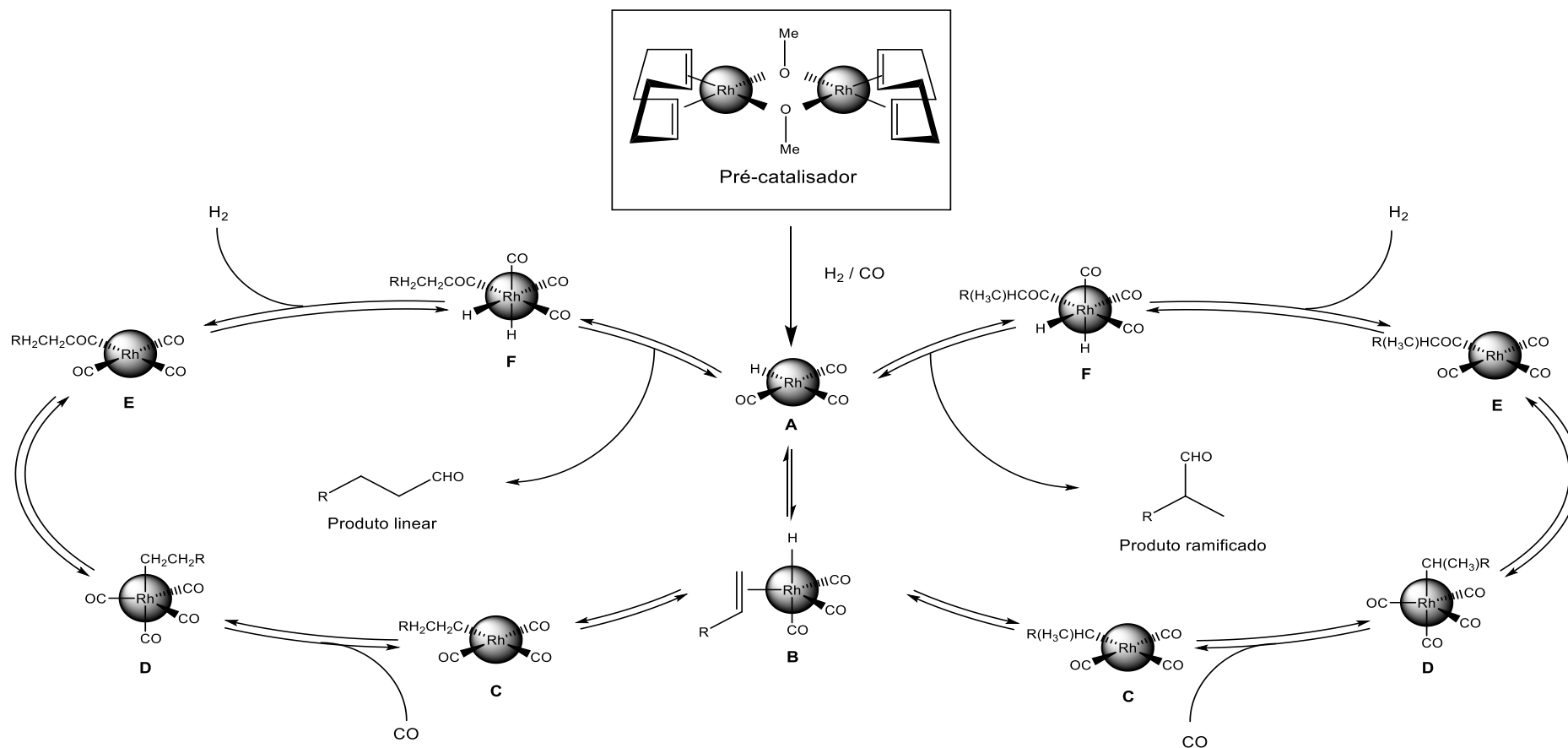


Figura 3 - Mecanismo de hidroformilação para sistemas de ródio não promovido.

A habilidade do ródio na realização desse processo está relacionada à formação de intermediários relevantes e a capacidade de realizar etapas cruciais que possibilitam o evento catalítico. A elevada atividade catalítica é atribuída à polaridade da ligação M-H. Estudos revelam que a alta acidez do centro metálico facilita a etapa de associação do substrato e a eliminação reductiva do intermediário metal-acil, as quais frequentemente são as etapas limitantes do processo catalítico de hidroformilação (BÖRNER; FRANKE, 2016).

A principal preocupação em relação ao uso de metais nobres como o caso do ródio em processos industriais está diretamente associado ao alto valor desses metais. Os altos preços e as oscilações do mercado são caracterizados pela produção quase exclusiva desses metais em países como Rússia, e principalmente, África do Sul. Além disso, os preços costumam flutuar de acordo com o mercado automotivo (BEHR; NEUBERT, 2012). Estima-se que em 2012, cerca de 81% de todo o ródio produzido foi utilizado como conversor catalítico em automóveis (HECK; FARRAUTO, 2001; PUI-KWAN TSE, 2013)

Um dos principais focos para a redução do aquecimento global está relacionado com o desenvolvimento de automóveis elétricos (JONSON, 2017). Países como Noruega (2020), Alemanha e Holanda (2025), Índia (2030), França e Reino Unido (2040), entre outros, pretendem extinguir o uso de automóveis movidos a derivados do petróleo em um futuro próximo (CHRISAFIS & VAUGHAN, 2017; PETROFF, 2017). Dentro deste contexto, estima-se a queda brusca dos preços do ródio devido à queda na produção de automóveis (JASIŃSKI; MEREDITH; KIRWAN, 2017). Além disso, a retirada do mercado de automóveis movidos a derivados de petróleo favorece a reciclagem de metais de interesse (ANDERSSON; LJUNGGREN SÖDERMAN; SANDÉN, 2017). Portanto, o uso do ródio como catalisador em outras esferas como a reação de hidroformilação, aparece como uma forma de balancear o setor que necessitará encontrar novos mercados em um futuro próximo.

1.2.2 Ligantes orgânicos

Embora o metal seja protagonista nos processos catalíticos, outro aspecto importante a ser considerado é a utilização de sistemas promovidos por ligantes orgânicos. Os ligantes

influenciam diretamente na atividade, quimiosseletividade, regioseletividade e, quando de interesse, na discriminação estereosseletiva dos catalisadores. Esse feito é realizado através da modulação de propriedades eletrônicas e espaciais intrínsecas de cada ligante (GILLESPIE et al., 2012; LEEUWEN; CLAVER, 2000).

Em particular, a continuidade e eficiência do ciclo catalítico depende da velocidade de troca de ligantes do centro metálico para que o mesmo tenha a sequência de etapas elementares desejáveis. Um dos fatores responsáveis pela velocidade da troca de ligantes é conhecido como efeito *trans* (BÖRNER; FRANKE, 2016). Esse efeito é definido como sendo um fenômeno puramente cinético que consiste na labilização dos ligantes opostos, ou seja, *trans* à posição do ligante que exerce tal efeito. Esse efeito é mais pronunciado em ligantes capazes de realizar a retrodoação, também conhecidos como ligantes π -ácidos.

De acordo com a IUPAC, a retrodoação é definida como “uma ligação sinérgica com a doação de elétrons do orbital HOMO do ligante para o metal e doação de elétrons nd do metal de simetria π em relação ao eixo metal-ligante ao orbital vazio σ^* do ligante” (IUPAC, 2014) (Figura 4).

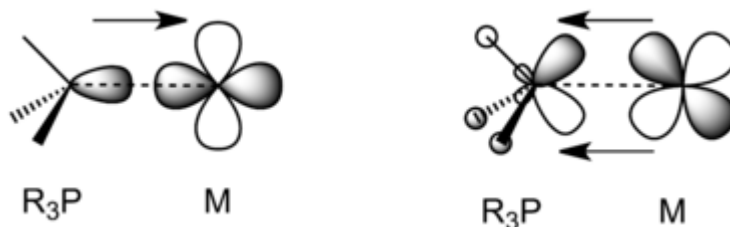


Figura 4 - Representação da retrodoação. Ligação σ realizada pelo PR_3 e retrodoação realizada pelo metal (M) ao PR_3 .

FONTE: Adaptado de Gillespie *et al*, 2012.

Para classificar os ligantes em suas habilidades de σ doador e π acceptor são realizadas medidas do estiramento corresponde a ligação C-O que está coordenado ao metal (1900-2100 cm^{-1}). Em complexos do tipo $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}]$, altera-se o ligante L e realiza-se a medida do estiramento C-O. Ligantes capazes de fazer retrodoação mais eficientes vão enfraquecer a retrodoação Ni-CO, resultando em um maior número de onda para o estiramento CO (devido ao maior caráter de ligação tripla entre C e O). Portanto, maior o parâmetro eletrônico de

Tolman (TEP). O TEP é característico das propriedades eletrônicas do ligantes. A título de exemplo, podemos dizer que ligantes com alta capacidade π acceptora são identificados com o deslocamento do estiramento ν_{CO} para maiores número de ondas (BEHR; NEUBERT, 2012). Deve-se ter em mente dentro deste contexto que a influência *trans* é um fenômeno puramente termodinâmico e, portanto, está relacionado com o enfraquecimento da ligação oposta, ou seja, *trans* ao ligante que exerce a influência.

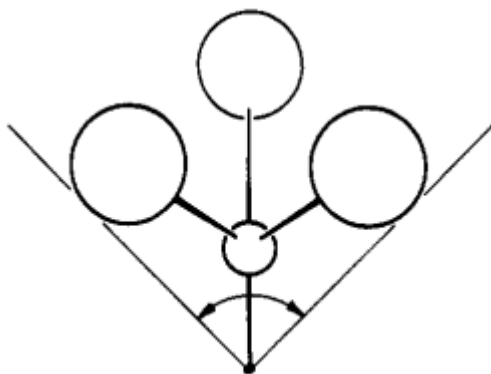


Figura 5 - Ângulo de cone de ligantes de fósforo.

FONTE: Reproduzido de Tolman, 1977.

Além das propriedades eletrônicas dos ligantes outro aspecto importante a ser considerado são as propriedades espaciais. Essas estão diretamente relacionadas ao espaço preenchido pelo ligante quando coordenado ao centro metálico. Com o intuito de diferenciar ligantes monodentados em relação a essa habilidade, são utilizados complexos de $[\text{Ni}(\text{CO})_3(\text{P})]$, onde o P é a monofosfina a ser avaliada. Em poder do complexo, o ângulo de cone de Tolman (θ) (Figura 5) é utilizado para avaliar o ângulo do vortex quando o ligante está coordenado e os raios van der Waals dos átomos mais exteriores no perímetro do cone. Deve-se enfatizar que esse parâmetro não é adequado para fosfinas bidentadas. Para esses ligantes, as medidas são realizadas com complexos do tipo $[\text{RhCl}(\text{P}-\text{P})(\text{CO})]$, onde P-P é a fosfina bidentada, sendo denominadas ângulo de mordida (α) (BÖRNER, 2008).

Independente do metal utilizado, em termos de aplicação industrial os ligantes de fósforo são os mais frequentemente utilizados. Não é de se surpreender que existam pesquisas diretamente voltadas para o desenvolvimento de novos ligantes. Entretanto, exclusivamente

neste trabalho serão usados fosfinas e fosfitos monodentados, ligantes de fácil acesso e utilizados em processos industriais.

1.2.3 Fosfinas vs Fosfitos

Os processos industriais de hidroformilação são limitados ao uso exclusivo de fosfinas e fosfitos. As fosfinas com estrutura base do tipo $P(R)_3$, onde R é um grupo alquil, fenil, e etc, foram os primeiros ligantes a serem utilizados como ligantes auxiliares. A trifenilfosfina (PPh_3) será sempre a primeira escolha em processos industriais devido a acessibilidade, preço e estabilidade ao ar (FRANKE; SELENT; BÖRNER, 2012).

Em termos de propriedades eletrônicas, as fosfinas apresentam-se principalmente como doadores σ . Sua capacidade de retrodoação, quando relevante, será influenciada pela natureza dos grupos substituintes do átomo de fósforo. A presença de grupos retiradores diminui a energia dos orbitais σ^* de forma que a interação com orbitais π do metal ocorra com doação de densidade eletrônica do metal para o fósforo, favorecendo a retrodoação (FRANKE; SELENT; BÖRNER, 2012).

Apesar das vantagens, a PPh_3 é pouco seletiva e, muitas vezes, pouco ativa (frente a outros ligantes). Por isso, busca-se utilizar ligantes mais específicos. No caso de fosfinas, muitas vezes esses ligantes são facilmente oxidados, o que dificulta sua manipulação. Dessa forma, os fosfitos com estrutura base do tipo $P(OR)_3$, onde R é um grupo alquil, fenil, e etc, surgem como alternativa viável (BÖRNER; FRANKE, 2016).

Os fosfitos surgem como alternativas às fosfinas por serem menos sensíveis frente à oxidação. Por outro lado, como desvantagem, os fosfitos reagem facilmente com água para produzir espécies penta valentes. O problema pode se agravar em situações onde a água é continuamente formada e/ou quando ocorre reações paralelas indesejáveis como reações aldólicas relacionadas ao produto aldeído. A presença do átomo de oxigênio adjacente ao fósforo torna o mesmo fraco doador σ e forte acceptor π . Essa característica favorece a retrodoação facilitando a dissociação do CO e a subsequente coordenação do substrato (CORNILS; HERRMANN, 2003). Além disso, promove a inserção do CO na olefina, e

consequentemente, formação do aldeído. Experimentalmente observa-se que a substituição de fosfinas por fosfitos na hidroformilação utilizando ródio como centro metálico em muitos casos contribui para o aumento da taxa de reação. Em relação à regioselectividade, a adição de grupos volumosos em fosfitos aumenta o espaço ocupado desse ligante na esfera de coordenação impulsionando a formação do produto linear e muitas vezes aumentando a estabilidade frente a hidrólise (BÖRNER; FRANKE, 2016; FRANKE; SELENT; BÖRNER, 2012).

Embora a reação de hidroformilação tenha sido descoberta muitos anos atrás, ainda nos dias atuais é difícil prever o melhor ligante a ser utilizado para determinado processo. Isso exige que para cada substrato seja realizado um estudo sistemático para determinar as condições ótimas que possam viabilizar a produção em larga escala.

1.3 Terpenos como fonte de matéria prima biorrenovável

Plantas e animais produzem uma vasta diversidade de moléculas, as quais podem ser classificadas como metabólitos primários e secundários. De forma universal, os metabólitos primários são responsáveis pelas unidades básicas dos seres vivos, desempenhando papel de estruturação, e consequentemente, organização dos seres vivos. Tal fato ocorre devido à constituição química baseada em proteínas, lipídios, carboidratos e ácido nucleicos (SELL, 2004). Por outro lado, os metabólitos secundários são específicos de cada espécie, sendo que sua existência e concentração pode variar conforme a necessidade e adaptação de cada indivíduo no ambiente que está inserido. Exemplos desses compostos são os alcalóides, policetídeos e terpenos (CROZIER; CLIFFORD, 2006).

O termo “terpeno” foi originalmente aplicado a hidrocarbonetos encontrados na terebintina (*balsamum terebinthinae*), mais conhecido como “resina de pinheiros” e obtido por destilação de resinas de coníferas (*Pinaceae*). Tradicionalmente, todos os compostos naturais provenientes de plantas que possuem o bloco construtor de isopreno presentes na “resina de pinheiros” são denominados terpenos (BREITMAIER, 2006b).

A unidade básica do isopreno (C_5) e, portanto, o termo isoprenóide, possui um esqueleto de cinco átomos de carbono. Esse bloco construtor é combinado usando quantidades bem definidas de isopreno construindo esqueletos de carbono para gerar estruturas de diversas formas no processo denominado biossíntese. Usando quantidades limitadas de isopreno, a natureza as combina, sendo os múltiplos denominados mono- (C_{10}), sesqui- (C_{15}), di- (C_{20}), sester- (C_{25}), tri- (C_{30}), tetra- (C_{40}) e politerpenos (C_{50}) (BREITMAIER, 2006a).

Os terpenos podem ser encontrados em plantas e parte delas (raízes, rizomas, hastes, folhas, flores, frutas e sementes) sendo conhecidos por apresentarem aromas, gostos agradáveis e até mesmo exibir propriedades farmacológicas. Dessa forma, esses compostos são extraídos e destilados para obtenção de óleos essenciais que são utilizados na indústria como ingredientes em fragrâncias, para refinar o gosto e aroma no setor alimentício, além de medicamentos (indústria farmacêutica, blocos construtores) (SELL; KAHN; HALUZA-DELAY, 2006).

Uma das propriedades desses compostos que possui significativo impacto para a sociedade é a sua capacidade odorífica. Essas propriedades são responsáveis pela relação entre o indivíduo que a produz e ao meio ambiente onde ele se encontra, sendo utilizados para a defesa, de forma funcional e/ou comunicação. Para tal propriedade prevalecer, os compostos devem ser voláteis o que limita essa capacidade para compostos com baixa massa molecular. Na prática, pela classificação de terpenos, tal efeito é observado até os diterpenos (C_{20}) (BREITMAIER, 2006b). Em termos fisiológicos, esse grupo seletivo de moléculas entra em contato com os receptores do epitélio do órgão olfatório na região superior do nariz. O sinal é então enviado ao cérebro que o interpreta nas diversas sensações que conhecemos. Entretanto, ainda hoje existem muitas controvérsias a respeito do mecanismo de percepção olfativa, o qual vem sendo palco de discussão (ADAMS; DOUC, 2017; KELLER et al., 2017; ROSSITER, 1996; SU; MENUZ; CARLSON, 2009). Outro fator marcante é a variação genética no receptor odorante, a qual altera as percepções de cada indivíduo, variando principalmente em relação a intensidade e prazer sentido quando determinada molécula entra em contato com os receptores (KELLER et al., 2007).

Embora inúmeros avanços tenham contemplado essa área de pesquisa, ainda não é possível prever que percepção olfativa que determinada estrutura molecular irá gerar no indivíduo. Do ponto de vista econômico, a triagem de novas moléculas que previamente

possuem propriedades organolépticas é de grande interesse industrial. Após a inserção de alguns grupos funcionais que apresentam essas características odoríficas ($-\text{CHO}$, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$, $=\text{N}-\text{OH}$ e $-\text{NO}_2$) novos ingredientes para a indústria de fragrâncias podem ser sintetizados (GUSEVSKAYA; JIMÉNEZ-PINTO; BÖRNER, 2014). Por esse motivo, os terpenos apresentam-se como matéria prima ideais provenientes de matérias primas biorrenováveis de baixo custo. A alteração no esqueleto carbônico dos mesmos representa uma forma elegante no desenvolvimento do setor de fragrâncias.

1.3.1 Valorização da matéria prima biorrenovável

A reação de hidroformilação é fundamental para a formação de ligação carbono-carbono na indústria de química fina (CHAPUIS; JACOBY, 2001). Particularmente, os terpenos são de grande interesse para a indústria de fragrâncias, sendo a modificação estrutural de componentes de óleos essenciais uma forma lógica e rápida para o desenvolvimento de novos candidatos a ingredientes de fragrâncias. Esse processo permite o acesso a aldeídos de alta complexidade estrutural de forma sustentável utilizando-se compostos terpênicos provenientes da vasta biodiversidade brasileira como fonte de matéria prima biorrenovável (JOSHI; BHATNAGAR; RANADE, 2016).

Analisando a balança comercial entre os anos de 1995-2015, podemos verificar o desempenho do Brasil na exportação referente a categoria dos óleos essenciais (Figura 6). A grande biodiversidade brasileira bem como a economia baseada no agronegócio impulsiona a produção de óleos essenciais, muitos dos quais são extraídos de rejeitos industriais como é o caso do limoneno, que é extraído de cascas de laranja, sendo o principal produto dessa categoria na exportação. Os países denominados “desenvolvidos”, importam essa matéria prima abundante no Brasil obviamente a preços consideravelmente inferiores aos que se cobram pelo produto final. Essas matérias primas biorrenováveis são processadas por métodos físicos e químicos e os produtos, agora com alto valor agregado, são utilizados para o abastecimento do mercado interno e/ou exportado. A título de exemplo, podemos verificar o desempenho da balança comercial brasileira referente a categorias de perfumes a qual possui um déficit histórico (Figura 6).

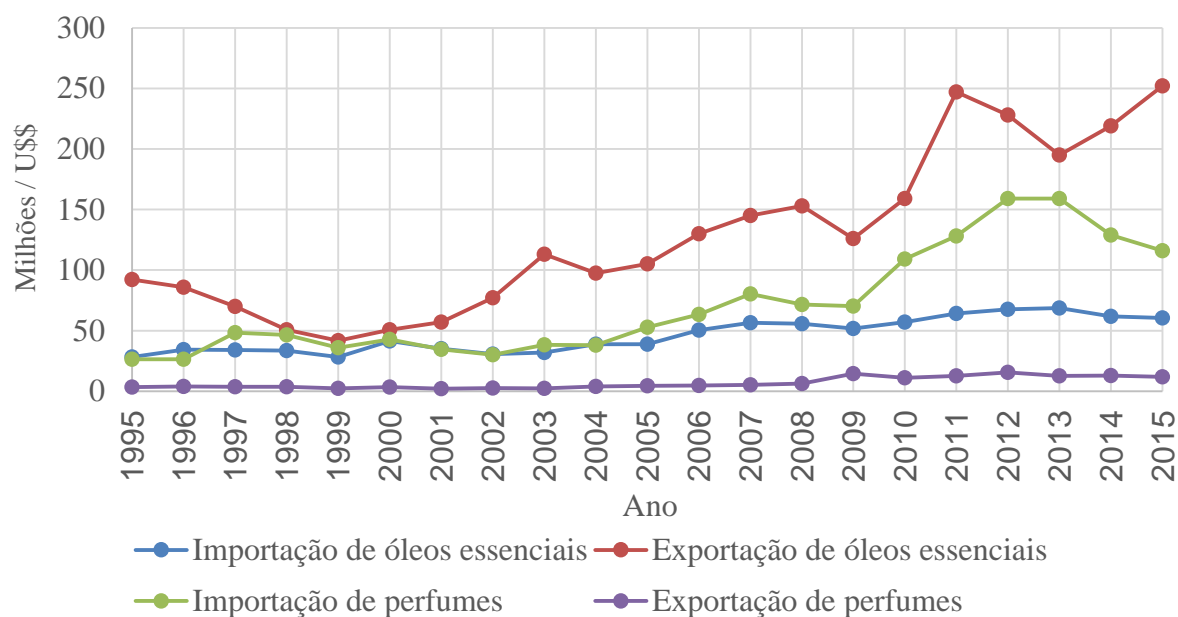


Figura 6 - Balança comercial brasileira referente a categoria de óleos essenciais e perfumes durante o período de 1995 a 2015.

FONTE: Reproduzido de Atlas.media.mit.edu.

Os pontos levantados sugerem o investimento na pesquisa em química fina através da utilização da rica biodiversidade e produção agroindustrial brasileira como fonte de matéria prima em uma realidade economicamente promissora baseada nos princípios que regem a indústria sustentável do futuro.

2 OBJETIVOS

O objetivo geral do trabalho foi desenvolver um novo método tecnológico de caráter sustentável com potencial aplicação na produção em escala industrial de substâncias com propriedades organolépticas a partir de matérias primas biorrenováveis.

A abordagem constitui do emprego da reação de hidroformilação catalisada por complexo de ródio para a valorização de álcoois biorrenováveis com ligações duplas endocíclicas trissubstituídas. Mais especificamente, esse trabalho realiza um estudo sistemático das condições reacionais que regem a reatividade dos substratos (1R)-(-)mirtenol e (1R)-(-)nopol utilizando complexo de ródio. Por razões espaciais estas ligações duplas endocíclicas trissubstituídas são mais resistentes a hidroformilação. Dessa forma, existem poucos relatos na literatura da hidroformilação desse tipo de substrato. Outro fato de destaque é a presença e posição do grupo funcionais como a hidroxila em posição alílica e homoalílica respectivamente, que contribuem com a desativação da ligação dupla carbono-carbono e podem reagir com o produto aldeído formando hemiacetais.

Os parâmetros reacionais estudados foram: a natureza e concentração de ligantes, temperatura, pressão parcial e total dos gases H_2 e CO , além da natureza de solventes com objetivo de buscar alternativas ecologicamente mais benignas ao uso do tolueno comumente utilizado no processo de hidroformilação.

3 PARTE EXPERIMENTAL

Esse capítulo tem como finalidade descrever e apresentar as técnicas gerais e a instrumentação utilizada de forma a padronizá-los para que os dados aqui apresentados sejam reproduzidos sem qualquer inconveniente.

3.1 Reagentes comerciais

3.1.1 Reagentes químicos e solventes

Para o preparo do pré catalisador, as substâncias tricloreto de ródio (III) hidratado (98%) e 1,5-ciclooctadieno ($\geq 99\%$) foram obtidos pela Aldrich. Os substratos (1R)-(-)-mirtenol (**1**) ($\geq 95\%$) e (1R)-(-)-nopol (**2**) (98%), bem como o padrão interno *p*-xileno (99%) foram obtidos pela Aldrich e utilizados sem tratamento prévio (Figura 7).

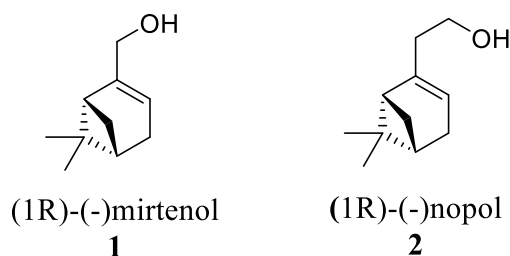


Figura 7 - Estrutura dos substratos estudados: (1R)-(-)-mirtenol (1) e (1R)-(-)-nopol (2).

Os ligantes utilizados trifenilfosfina (99%), trifenilfosfito (97%) e tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito (98%) também foram obtidos pela Aldrich (Figura 8).

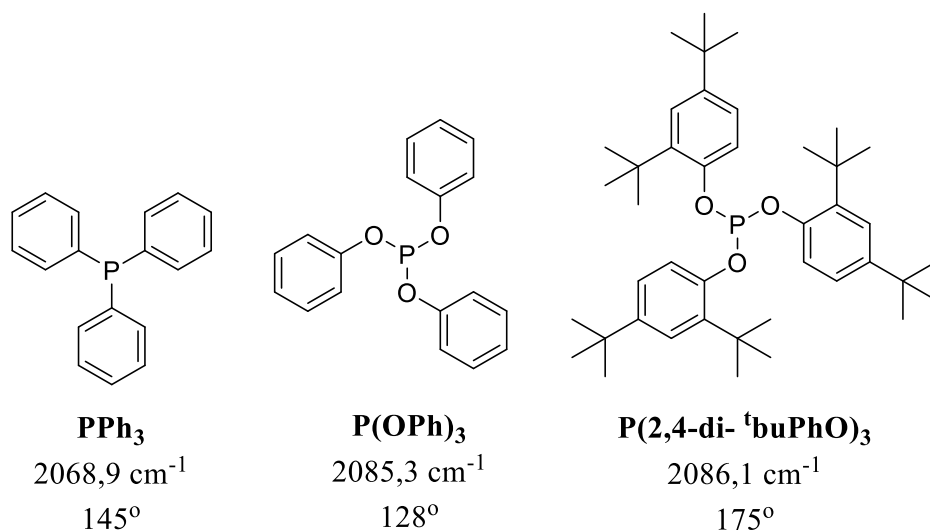


Figura 8 - Ligantes de fósforo utilizados no estudo: PPh₃, P(OPh)₃ e P(2,4-di-^tBuPhO)₃.

Todos os solventes utilizados foram de grau reagente ou de pureza comparável. Quando necessário os solventes foram tratados e/ou destilados previamente antes do uso de acordo com a literatura (VINET; ZHEDANOV, 2011). Tolueno (99,5%, Fmaia) foi tratado com sódio/benzofenona, sob refluxo por 8 horas, destilado em atmosfera de argônio e armazenado em vidraria apropriada. Etanol (95%, Fmaia) foi tratado sob refluxo e na presença de raspas de magnésio (5,0 g) e iodo (1,0 g). Após a formação de precipitado branco em solução, a mesma ficou sob refluxo por 5 horas e o solvente foi armazenado em vidraria apropriada. O carbonato de dietila (CDE) (99%, Sigma-Aldrich) e Anisol (99%, Aldrich) foram purificados por meio de destilação a vácuo. Todos os solventes foram armazenados em atmosfera inerte e com peneira molecular de 4Å (Figura 9).

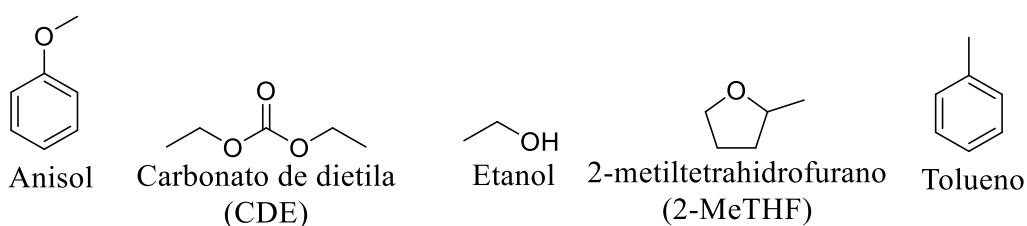


Figura 9 - Solventes utilizados no estudo: Anisol, carbonato de dietila, etanol, 2-metiltetrahidrofurano e tolueno.

3.1.2 Reagentes químicos em geral

3.2 Reagentes não comerciais

Todas as sínteses foram realizadas em atmosfera inerte utilizando técnicas de Schlenk. O esquema abaixo mostra a rota sintética simplificada utilizada para a obtenção do pré catalisador utilizado neste trabalho (Figura 10).

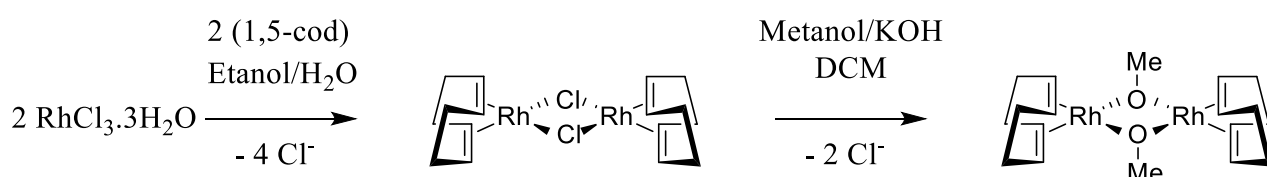


Figura 10 - Esquema para a síntese do pré catalisador de ródio.

3.2.1 Síntese do complexo [Rh(μ-Cl)(1,5-cod)]₂

O complexo foi sintetizado segundo descrito por Crabtree e Giordano (CHATT; VENANZI, 1957; GIORDANO; CRABTREE, 1990). Em uma vidraria do tipo Schlenk de 100 mL sob atmosfera inerte previamente contendo agitador magnético, foram adicionados 20 mL de solução desaerada etanol-água (5:1), 3 mL (24,5 mmol) de 1,5-ciclooctadieno (1,5-cod) e 2,0 g (9,5 mmol) de RhCl₃·3H₂O. A solução foi mantida em atmosfera inerte e foi refluxada por 18 horas a temperatura constante de 80 °C. A solução foi então resfriada em banho de gelo. O precipitado amarelo-alaranjado obtido foi filtrado a vácuo utilizando um funil de vidro sinterizado e lavado com pentano (3x10 mL) e com a mistura metanol-água (1:5) a frio até eliminar todo o excesso de íons cloreto. O produto [Rh(μ-Cl)(1,5-cod)]₂ foi seco e mantido em dessecador sob vácuo. Rendimento: 95% (Sólido amarelo-alaranjado).

3.2.2 Síntese do complexo $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(1,5\text{-cod})]_2$

O complexo foi sintetizado segundo descrito na literatura (USON et al., 1985) com algumas modificações. Em uma vidraria do tipo Schlenk de 100 mL sob atmosfera inerte previamente contendo agitador magnético, foram adicionados 175 mg (0,3 mmol) de $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(1,5\text{-cod})]_2$ e 15 mL de diclorometano (DCM) previamente seco e desaerado. Na solução adicionou-se 15 mL de metanol e 40 mg (0,7 mmol) de KOH. A solução foi então mantida sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos. O solvente foi removido com o auxílio do evaporador rotatório. Ao sólido foi adicionado 10 mL de metanol e 15 mL de H_2O ambos frios. O precipitado amarelo claro foi obtido e filtrado a vácuo utilizando um funil de vidro sinterizado, lavado com H_2O (10x5 mL) fria, seco e mantido em dessecador sob vácuo. Recristalização utilizando DCM/hexano. Rendimento: 75% (Sólido amarelo).

3.3 Testes catalíticos

Todos os procedimentos foram realizados sob atmosfera inerte com o auxílio de uma linha dupla de argônio e vácuo. Os experimentos foram realizados utilizando reatores manufaturadas de aço inoxidável 316 com capacidade de 100 mL, equipadas com amostrador para retirada de alíquotas e posterior acompanhamento através de cromatografia a gás.

Para a realização dos experimentos, foi preparada uma solução em um Schlenk contendo: Substrato ($0,20 \text{ mol L}^{-1}$), solvente desejado (20 mL) e *p*-xileno ($0,10 \text{ mol L}^{-1}$) que foi utilizado como padrão interno. A solução foi transferida para o reator de aço 316, contendo previamente o precursor catalítico $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(1,5\text{-cod})]_2$ (0,25 mmol), ligante em proporção definida (P/Rh de 0 a 60) e barra magnética. Em seguida, o reator foi pressurizado com gás de síntese em proporções definidas e foi mantida sob agitação (800 rpm) e aquecimento constante (80 à 120 °C).

Durante a reação foram realizadas retiradas periódicas de alíquotas para o monitoramento do processo utilizando cromatografia a gás.

Ao termino do processo, o reator foi resfriado à temperatura ambiente e despressurizado. Todo o processo foi realizado dentro das normas de segurança padrão exigidas pelo laboratório.

3.3.1 Tratamento dos dados

Os cálculos de conversão e seletividade foram feitos com base nas áreas dos picos referentes a cada composto no cromatograma, corrigidos pela área do padrão interno conforme ilustram as equações a seguir:

$$\text{Conversão (\%)} = \frac{S_o - \left(\frac{P_o \times S}{P}\right)}{S_o} \times 100$$

Onde S_0 e P_0 são, respectivamente, a área do substrato e a área do padrão interno na alíquota de 0 horas. S e P são, respectivamente, a área do substrato e a área do padrão interno na alíquota a ser calculada.

$$\text{Seletividade (\%)} = \frac{A_i}{\left(S_o \frac{P}{P_o} - S\right)} \times 100$$

Onde A_i é a área do produto i no cromatograma.

3.4 Instrumentação e conduta experimental

3.4.1 Balança analítica

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

3.4.2 Evaporador rotatório

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

3.4.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Os espectros foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro Perkin Elmer FTIR modelo GX, localizado no Departamento de química/UFMG utilizando o intervalo de 4000-400 cm^{-1} . Em todas as amostras foi utilizado o método nujol®.

3.4.4 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível

Os espectros eletrônicos de absorção na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) foram registrados utilizando um espectrofotômetro HP 8453A diode-array sendo a faixa de varredura de 190 a 1100 nm e o caminho óptico da cubeta de quartzo de 1 cm^3 .

3.4.5 Cromatografia a gás

O acompanhamento cinético das reações bem como as conversões foram realizadas por cromatografia a gás, utilizando um equipamento SHIMADZU QP2010 – PLUS com coluna capilar polar RTx-Wax (30 m x 0,25 mm, 0,25 μm) ou com coluna capilar apolar RTx® - 5MS (30 m x 0,25 mm, 0,25 μm) e detector de ionização em chama (FID), utilizando as seguintes programações.

Coluna capilar polar RTx-Wax:

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

- Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto.
- Temperatura final: 220 °C em isoterma por 5 minutos.
- Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto.
- Temperatura final: 230 °C em isoterma por 3 minutos.
- Temperatura do injetor: 210 °C.
- Temperatura do detector: 230 °C.
- Pressão Total: 50 KPa.
- Split: 30, gás de arraste – H₂.

Coluna capilar apolar RTx ® - 5MS

- Temperatura inicial: 80 °C em isoterma por 3 minutos.
- Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto.
- Temperatura final: 220 °C em isoterma por 5 minutos.
- Rampa de aquecimento: 30 °C por minuto.
- Temperatura final: 300 °C em isoterma por 3 minutos.
- Temperatura do injetor: 250 °C.
- Temperatura do detector: 310 °C.
- Pressão Total: 56 KPa
- Split: 20, gás de arraste – H₂.

3.4.6 Ponto de fusão

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

3.5 Separação e identificação dos produtos

Para a identificação dos produtos, logo após ao termino da reação os produtos foram separados por coluna cromatográfica (40 x 2 cm) utilizando sílica gel (a não ser quando indicado) como fase estacionária e a mistura de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente.

Para a identificação foram utilizadas as técnicas de cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN).

3.5.1 Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas

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

3.5.2 Espectroscopia de ressonância magnética

Os experimentos de ressonância magnética nuclear unidimensional ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, e DEPT, bem como os bidimensionais COSY, NOESY, HSQC e HMBC foram obtidos em um espectrômetro BRUCKER DRX-400 Avance ou BRUCKER DRX-200 MHz, pertencentes ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – LAREMAR, Departamento de

Química/UFMG. Para a realização dos experimentos foi utilizado CDCl_3 como solvente deuterado.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Hidroformilação de substratos com dupla ligação endocíclica trissubstituída

A grande paleta de aromas que envolve a diversidade estrutural dos terpenos revela a presença não apenas de grupos substituintes nos carbonos da dupla ligação, mas também de grupos funcionais. Esses grupos funcionais podem afetar drasticamente a reatividade da dupla ligação frente a reação de hidroformilação. Para contornar essas dificuldades, muitas vezes são necessárias condições reacionais severas que ocasionalmente podem promover reações indesejáveis como a oligomerização, hidrogenação, isomerização, condensação aldólica e até mesmo a degradação do substrato, diminuindo a seletividade para o produto de hidroformilação.

As possibilidades dentro desse sistema estão relacionadas ao mecanismo das reações que competem entre si. Após a coordenação do substrato ao centro metálico, todas as reações desejáveis e indesejáveis passam pelo mesmo intermediário (Figura 11). O favorecimento ou minimização de uma possibilidade frente as outras está diretamente relacionada às condições reacionais do sistema, substrato, bem como as propriedades eletrônicas e espaciais de ligantes auxiliares.

Em particular nessas ocasiões, um dos principais subprodutos da reação de hidroformilação está relacionado com a formação de produtos de isomerização (VILCHES-HERRERA; DOMKE; BÖRNER, 2014) (Figura 11, item B). A reação de isomerização pode ocorrer através de dois mecanismos distintos: O mecanismo A - Mecanismo de adição-eliminação de hidreto metálico (mecanismo alquil) e B - reação através de um intermediário π -alil-hidreto metálico (mecanismo alil), assim como mostrado na Figura 12. Em termos do catalisador, em condições de reações com a presença de hidrogênio e meio ácido, há a formação da espécie metal-hidreto, o que leva a isomerização pelo mecanismo A, comum quando utilizam-se metais como Co(I), Rh(I), Pd(II), e Pt(II). O segundo mecanismo, é menos relevante

sendo quase que exclusivamente para metais que não estão ligados a hidreto (VILCHES-HERRERA; DOMKE; BÖRNER, 2014).

Outro fator que afeta a taxa de isomerização são as condições reacionais. Usualmente, observa-se que altas temperaturas favorecem esse tipo de reação. Além disso, a isomerização em alguns substratos, devido à presença de impedimento espacial, pode ser favorecida quando a energia de ativação para esse processo torna-se favorável (CARVAJAL; KOZUCH; SHAIK, 2009). Em alguns substratos, grupos funcionais também desempenham um papel crítico favorecendo a reação de isomerização (BEHR; OBST; WESTFECHTEL, 2005).

Além disso, a presença de grupos funcionais com capacidade de se coordenarem ao centro metálico pode favorecer ou inibir a atividade catalítica. Quando a reação é favorecida, esses grupos funcionais são denominados grupos diretores. Esses por sua vez, ao coordenarem ao centro metálico aumentam não só a atividade, mas também a regioseletividade. Em contraste, grupos funcionais que estabilizam centro metálico impedem a troca de ligantes, ou seja, são responsáveis pela inibição do ciclo catalítico. Nesses casos são comumente formados intermediários metalacíclicos (BÖRNER; FRANKE, 2016).

Em relação a reação de oligomerização (Figura 11, item C) o favorecimento desse processo está diretamente associado com metais capazes de catalisar esse processo, e principalmente, com o uso de condições drásticas de temperatura. Existem relatos na literatura sobre o papel do gás hidrogênio para a realização do processo e do CO para minimização do mesmo (ANDERSON et al., 1997).

Como mencionado anteriormente, outro processo que pode competir com a hidroformilação em substratos espacialmente impedidos é a hidrogenação (Figura 11, item D). De fato, a presença de hidrogênio na mistura do gás de síntese abre caminho para a formação do produto de hidrogenação. Os efeitos que permitem controlar a quimiosseletividade do processo estão diretamente ligados à formação do intermediário complexo metal-acil. As estratégias para favorecer a formação do produto de hidroformilação baseiam-se no deslocamento do equilíbrio com excesso de CO. Uma vez formado o intermediário metal-aquil pela inserção de hidrogênio ao substrato, o excesso de CO favorece a inserção do CO para

formação do complexo metal-acil favorecendo a formação do aldeído de forma irreversível (BÖRNER; FRANKE, 2016).

Esse processo é favorecido na presença de ligantes auxiliares. Sistemas promovidos por ligantes de fósforo, principalmente aqueles com alto caráter ácido promovem esse mecanismo através de efeitos eletrônicos. Além do efeito eletrônico, efeitos espaciais também possuem grande influência, favorecendo a formação de intermediários ou produtos termodinamicamente mais estáveis. Dessa forma, ligantes volumosos apresentam-se como uma forma de controlar a quimiosseletividade.

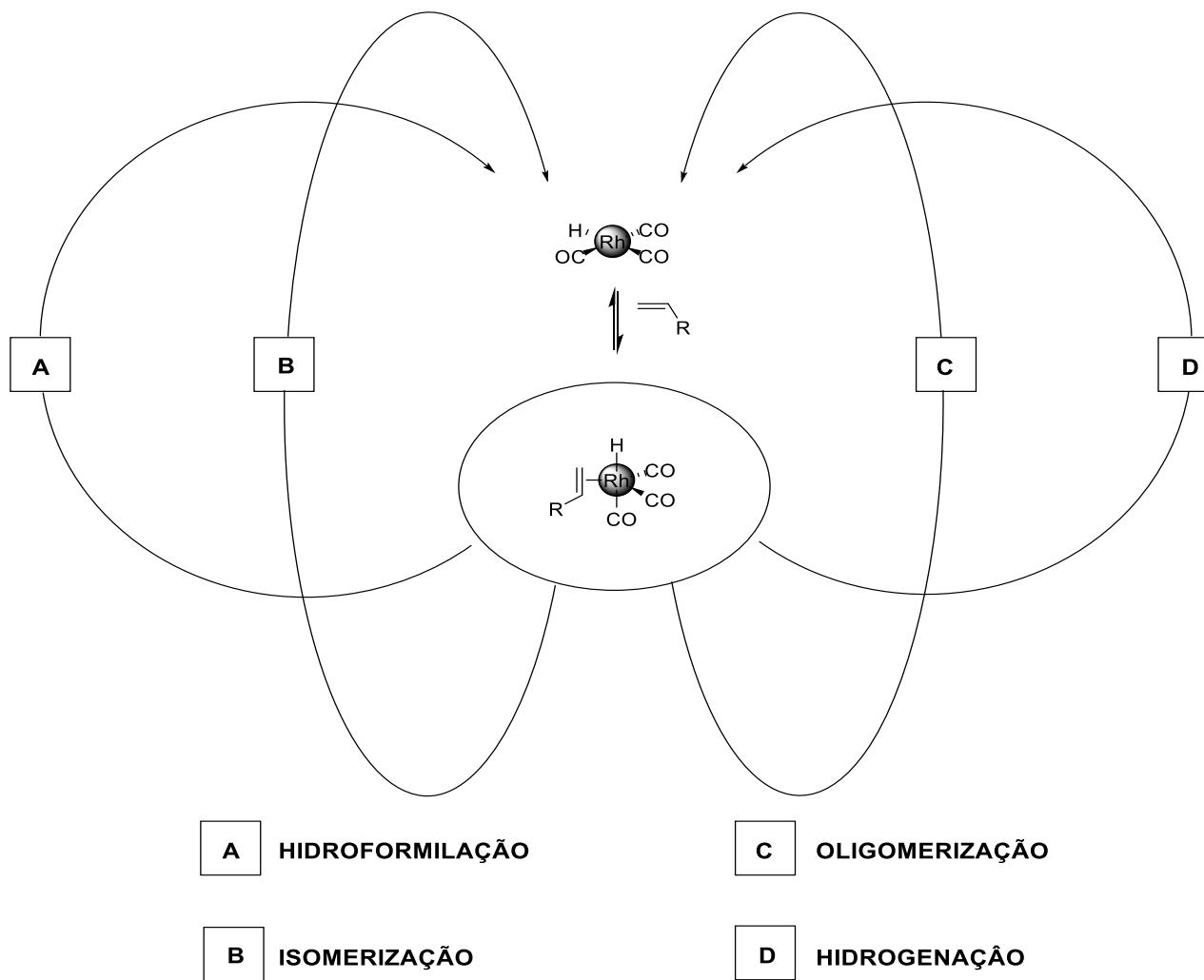


Figura 11 - Intermediário comum a todas as reações possíveis em condições de hidroformilação.

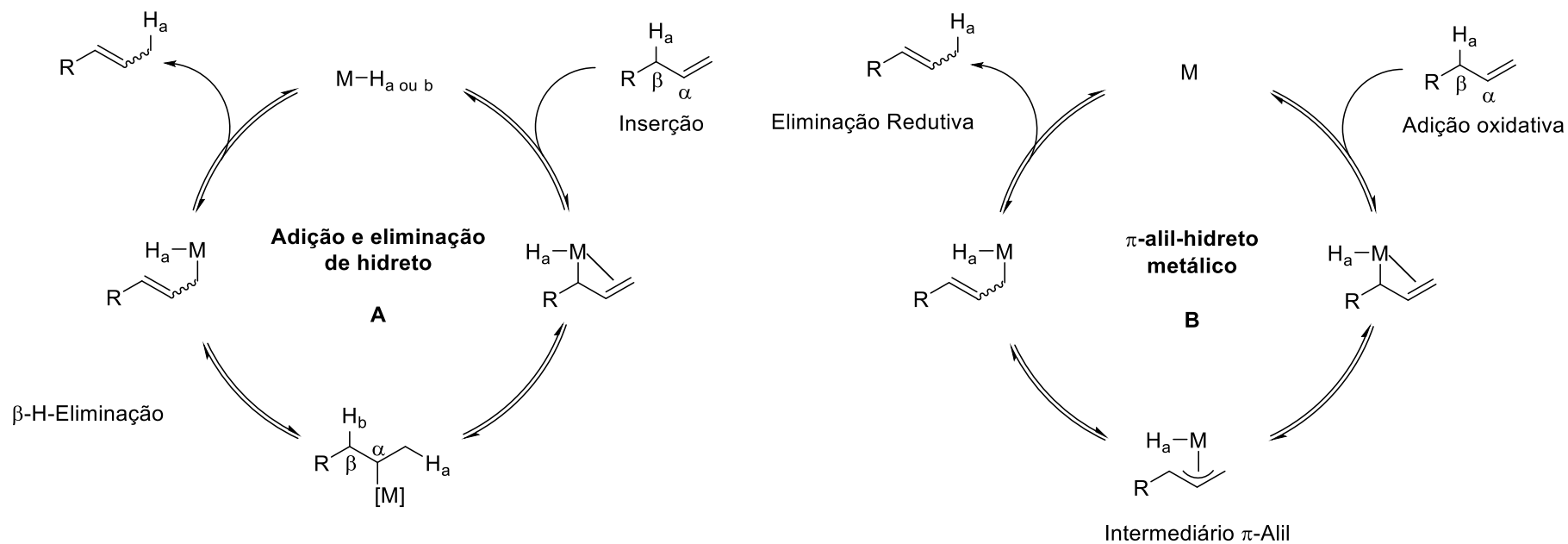


Figura 12 - Mecanismo de isomerização de olefinas catalisada por metal. A) Mecanismo de adição-eliminação de hidreto metálico (mecanismo alquil) e B) Reação através de um intermediário π -alil-hidreto metálico (mecanismo alil).

FONTE: Adaptado de Vilches Herrera *et al*, 2014.

4.2 Hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol

O (1R)-(-)mirtenol (**1**) é um monoterpreno contendo dupla ligação endocíclica trissubstituída de origem natural encontrado em plantas como murta e *rhodiola rósea* (raiz de ouro), sendo utilizada como fragrância na produção de cosméticos e de produtos de limpeza (BHATIA et al., 2008). A ligação dupla carbono-carbono em **1** é espacialmente impedida e desativada através da interação com as espécies de ródio catiônico com o grupo hidroxila retirador de elétrons em posição alílica. Por essa razão, a reação de hidroformilação desse substrato é uma tarefa complicada de ser realizada.

Sirol e coautores descreveram a hidroformilação desse substrato utilizando $[(\text{Rh}(\mu\text{-S}^t\text{Bu})(\text{CO})\{\text{P}(\text{OPh})_3\})_2]$ como precursor catalítico. No único experimento relatado no artigo (85 °C, 100 atm, $\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$, 16 h, tolueno), foi atingida a conversão de apenas 49% com seletividade de 41% para o aldeído e de 9% para produto de isomerização do substrato (SIROL et al., 1999). Deve-se destacar que o uso do produto obtido neste sistema para fins da indústria de fragrância é prejudicado devido a quantidades de traços do ligante de enxofre que podem alterar as propriedades organolépticas do produto final (GUSEVSKAYA; JIMÉNEZ-PINTO; BÖRNER, 2014).

Neste trabalho, a hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol foi realizada utilizando $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(1,5\text{-cod})]_2$ como precursor catalítico. O composto **1**, foi submetido às condições de hidroformilação resultando na formação de compostos **3** e **4** como produtos majoritários (Figura 13).

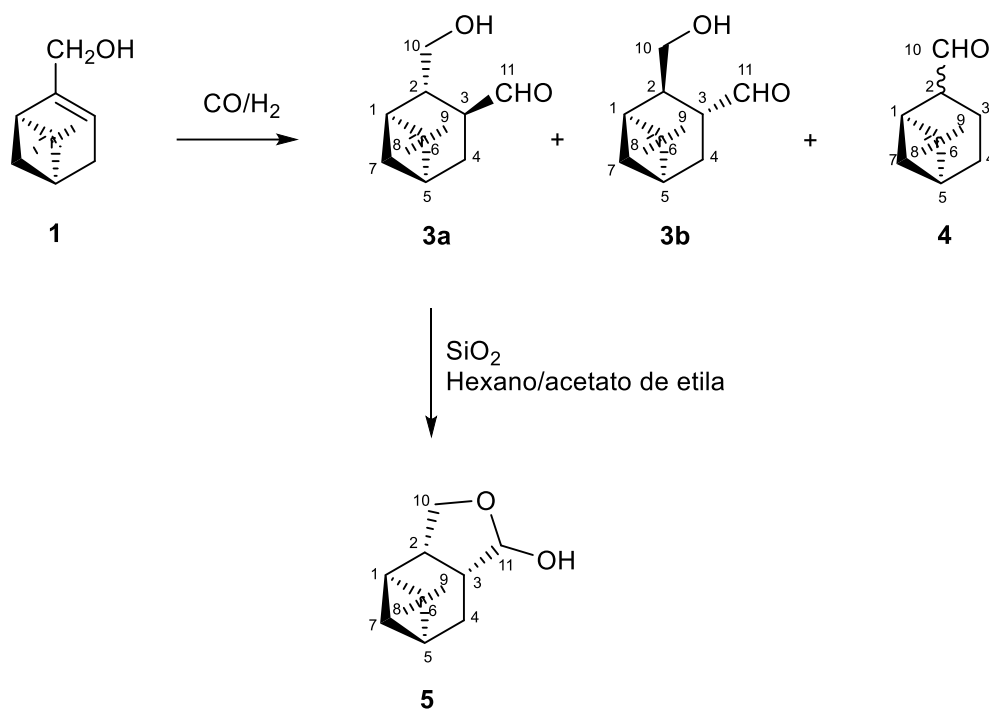


Figura 13 – Hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol (1).

O produto **4** foi isolado com sucesso usando sílica gel 60 em mistura de hexano/acetato de etila. Esse produto é proveniente da reação de isomerização do substrato para o enol correspondente **4'**. Sirol & Kalck também descreveram a formação desse produto de isomerização (SIROL, S., & KALCK, 1997). Esse mecanismo ocorre de forma típica ao mecanismo de adição-eliminação de hidreto metálico (mecanismo alquil) previamente introduzido (Figura 10) (UMA; CRÉVISY; GRÉE, 2003). Um estudo mais aprofundado foi realizado através de métodos computacionais, onde foram realizados para um sistema próximo ao estudado, o processo de isomerização entre o α e β pineno. A análise intrínseca dessa reação mostrou o mecanismo sendo favorável através do processo de β -eliminação, passando pela formação de um estado de transição π alílico (ROCHA; MILAGRE; DE ALMEIDA, 2001). Em decorrência, a espécie **4'** nas condições reacionais é convertida para o mirtanal, composto **4** (Figura 13).

O produto **4** foi identificado como mirtanal, o isômero do mirtenol com o mesmo esqueleto pineno. A molécula do mirtanal não possui ligação dupla entre átomos de carbono, e portanto, não sofre a reação de hidroformilação. Mirtanal foi isolado como mistura de dois diastereoisômeros com EM e RMN similares, que formam na maioria dos experimentos em

uma proporção de 9/1. Experimentos de NOESY confirmaram que o isômero majoritário possui o grupo aldeído e a ponte do isopropilideno estão em posição *trans* (Figura 14).

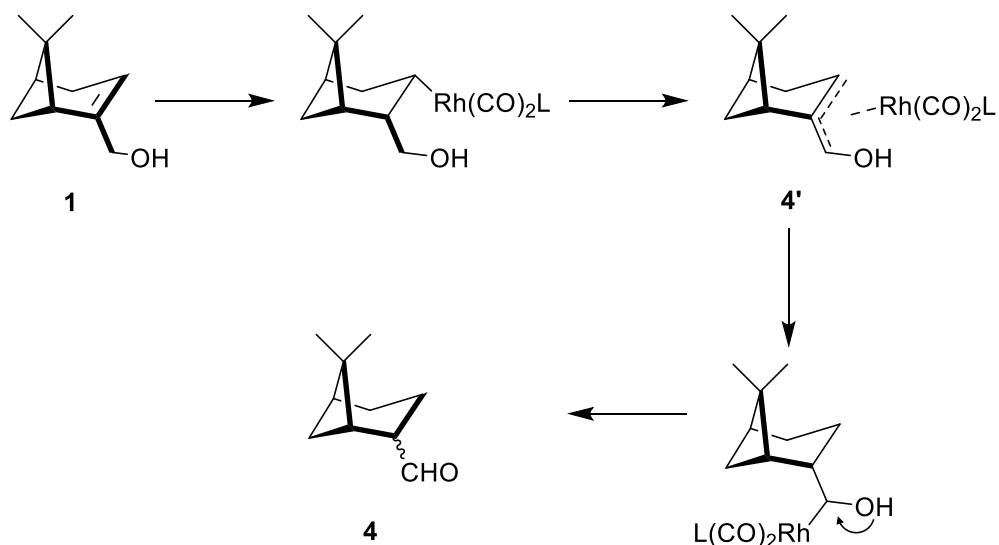


Figura 14 - Possível mecanismo de isomerização do (1R)-(-)-mirtenol (1) para (1R)-(-)-mirtanal (4).

Em relação ao produto de hidroformilação **3**, ao realizar o processo de isolamento utilizando sílica gel 60 em mistura de hexano/acetato de etila, observou-se através do CG a mudança do tempo de retenção. Isso sugere a completa conversão do produto **3** para outro composto durante o processo cromatográfico (Figura 13, produto **5**). Para prevenir a transformação indesejável a sílica gel 60 foi submetida a um processo de tratamento descrito na literatura (SCHEFFER; KOEDAM; SVENDSEN, 1976). Para o tratamento da sílica, a mesma foi tratada com ácido clorídrico e subsequentemente lavada com água destilada até a neutralização. O mesmo procedimento foi repetido com hidróxido de amônia e então a sílica foi seca a 105 °C em estufa. Usando a sílica tratada e neutralizada para realização da coluna cromatográfica, o produto **3** foi isolado e caracterizado, confirmando por RMN sua estrutura. Não foi observada a formação do produto **5** durante esse processo.

O aldeído **3** foi isolado como uma mistura contendo dois compostos com tempos de retenção diferentes no CG. A mistura dos compostos **3a** e **3b** apresenta odor agradável com toque frutado. A razão entre os compostos é de 9/1 respectivamente em todos os experimentos realizados. Ambos os compostos foram identificados por EM e por RMN mostrando a carbonilação pelo carbono menos substituído do mirtenol (carbono C³). Não foi observado a

formação de aldeídos quaternários (carbono C²) confirmando a alta regioseletividade na reação de hidroformilação desse substrato.

Em relação a estrutura dos produtos **3**, existe a possibilidade da formação de um par de diastereoisômeros (**3a** e **3b**). Em trabalhos anteriores realizados pelo grupo, foi realizada a hidroformilação de substratos como o α -pineno, contendo o mesmo esqueleto base da molécula alvo do estudo atual. Esses estudos sugerem a influência do impedimento espacial na diastereosseletividade desses compostos quando ocorre a aproximação da espécie ativa metálica ao substrato. Para o caso de sistemas não promovidos por ligantes de fósforo e, portanto, com menor impedimento espacial, observa-se a aproximação do sítio catalítico pela face mais impedida espacialmente. Os dados experimentais descrevem o produto da reação passando por um intermediário cuja interação metal-substrato mostrou-se mais efetiva pela face mais impedida. Esse fato foi calculado com o auxílio da Teoria do funcional da densidade (DFT), que mostra a formação preferencial do intermediário metal-aquil, mesmo sendo termodinamicamente menos estável devido ao impedimento espacial. Tal fato é sugerido devido à menor energia de ativação para a formação do complexo metal-aquil (SILVA et al., 2007).

Por um outro lado, em sistemas providos por ligantes de fósforo, a aproximação da espécie $[\text{RhH}(\text{CO})_2\text{L}]$ em cada uma das faces também governará a seletividade diastereofacial dos diferentes diastereoisômeros possíveis. Nesse caso, devido ao impedimento espacial causado pelo volume do ligante, a associação do substrato ao centro metálico ocorre pela face menos impedida. A discriminação então ocorre devido a forma *syn* que o grupo formila (-CHO) e o hidrogênio (-H) são adicionados aos substratos no mesmo plano do substrato, característico do processo de hidroformilação. Um caso interessante é a hidroformilação do α -pineno realizada com catalisador de ródio que pode gerar de forma diastereosseletiva o (+)-carbaldeído 3-pinano (DOS SANTOS; PITTMAN; TOGHIANI, 1993) (Figura 15).

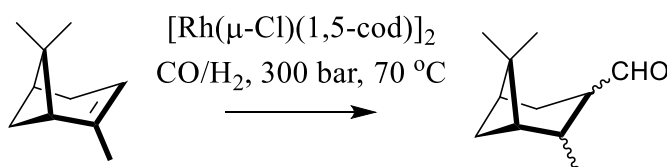


Figura 15 - Hidroformilação do α -pineno: diastereosseletividade.

Na hidroformilação de **1**, existe a discriminação entre as duas faces em relação à presença do catalisador é esperada devido ao impedimento espacial. Quando a espécie catalítica se aproxima pelo caminho **B**, ou seja, a face mais impedida, ocorre a formação do composto **3b** através do intermediário metal-aquil. Por outro lado, quando a espécie ativa se aproxima pelo caminho **A**, ou seja, a face menos impedida oposta a ponde do grupo do isopropilideno, ocorre a formação do composto **3a** (Figura 17).

Esses diastereoisômeros diferenciam-se pela posição relativa do grupo formila e a ponte do isopropilideno. Como a reação de hidroformilação é considerada em ocorrer sempre com a adição *sin*, os grupos formila e CH₂OH (hidroximetil) sempre estarão em posição *trans* um ao outro. Essa constatação pode ser observada através da técnica de NOESY, onde o hidrogênio H-3 (ligado ao átomo de carbono onde o grupo formila também está ligado) do isômero majoritário **3a** mostrou forte correlação com os hidrogênios H-9 do grupo metil, sugerindo que o próton H-3 e a ponte do isopropilideno estão do mesmo lado do anel do ciclohexano (Figura 16). Do lado oposto, é observado a correlação entre os átomos H-7 e H-2, indicando que os mesmos encontram no mesmo lado. Além disso, os prótons H-10 apresentaram sinal NOE tanto com o próton H-3 como o grupo metil contendo os prótons H-9. Esses resultados indicam a configuração *trans* para o grupo formila e a ponte do isopropilideno no isômero majoritário **3a** como mostrado na Figura 16. Em relação ao isômero minoritário **3b** (que foi formado apenas em pequena quantidade), sugerimos que o grupo formila esteja em posição *cis* em relação a ponte do isopropilideno, neste caso não observaríamos a correlação entre os átomos H-9 e H-3 e sim de H-9 e H-11. Em ambos os casos, **3a** e **3b**, o grupo formila e -CH₂OH encontra-se em posição *trans*. A Figura 16, mostra de forma simplificada as principais correlações do NOESY par ao produto **3**.

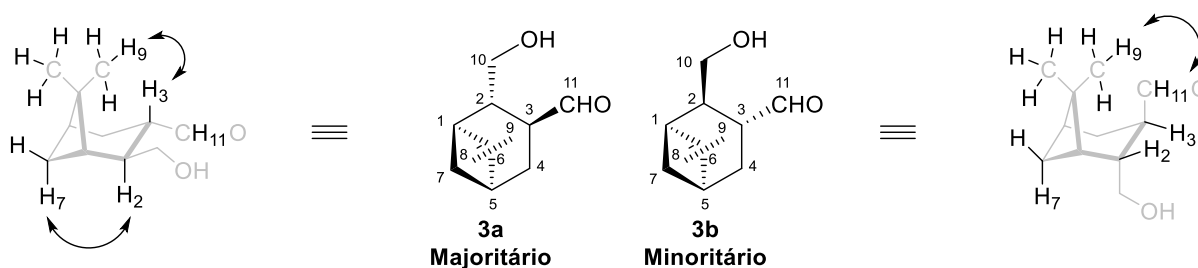


FIGURA 16 - Principais correlações de NOESY para o produto **3**.

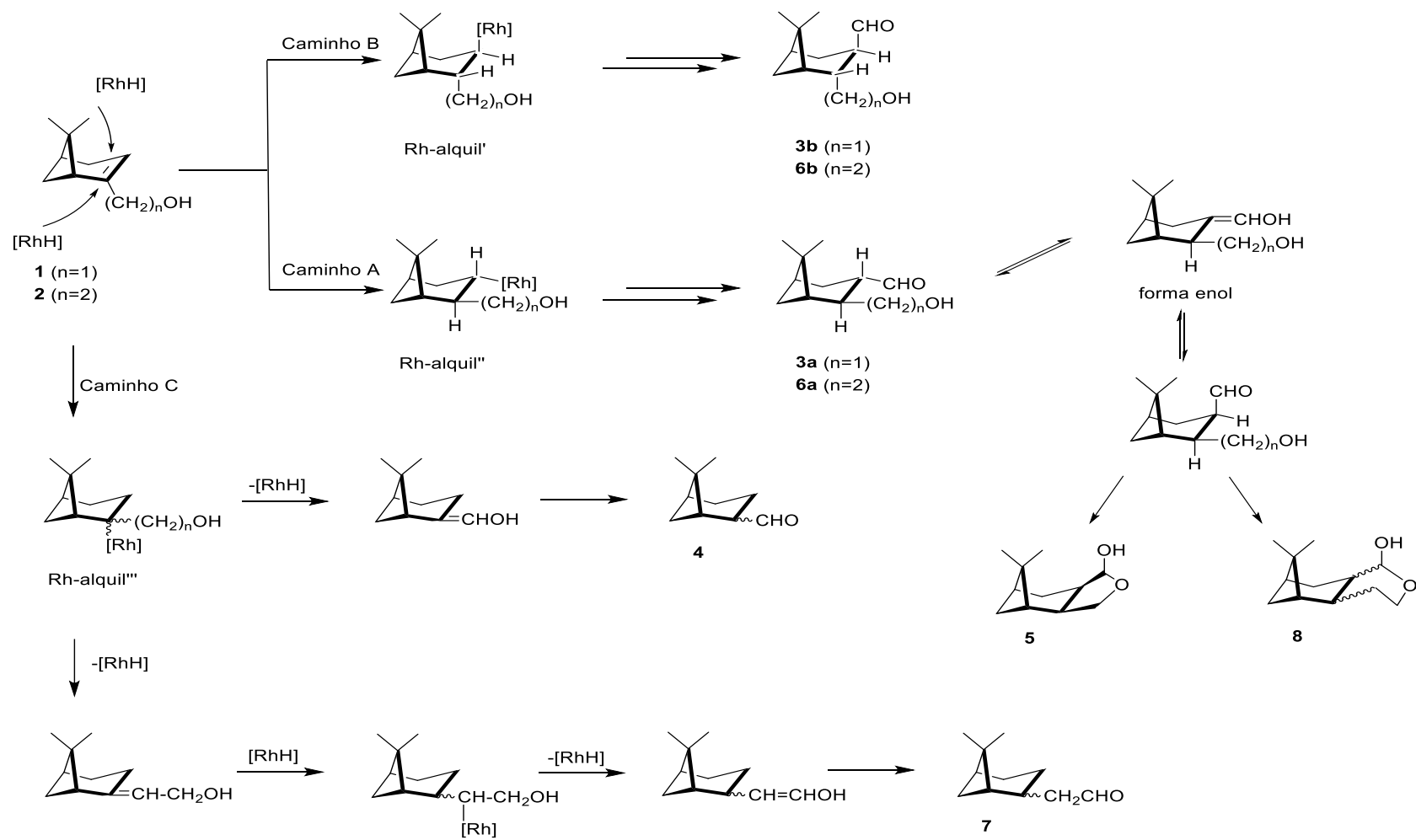


Figura 17 - Hidroformilação do (1R)-(-)-mircenol (1) e (1R)-(-)-nopol (2): diastereosseletividade.

A hidroformilação de álcoois monoterpênicos pode resultar na formação de hemiacetais provenientes da ciclização dos aldeídos previamente formados devido a hemiacetalização intramolecular espontânea. Dependendo da posição relativa do grupo hidroxila, a ciclização intramolecular pode gerar hemiacetais com anéis de cinco, seis e até mesmo sete membros (BÖRNER; FRANKE, 2016). Esses processos são mediados por ácidos de Brønsted ou Lewis. Alguns intermediários do próprio mecanismo de hidroformilação com alto estado de oxidação, nesse caso o Rh(III), atuam como ácido de Lewis podendo auxiliar no processo de hemiacetalização. Embora exista a presença de intermediários capazes de realizar o processo de hemiacetalização, ainda não existem estudos específicos da atividade dessas espécies.

Sirol & Kalck relataram a formação do hemiacetal **5**, quando o produto obtido na reação, supostamente o aldeído **3**, foi submetido ao processo de separação envolvendo sílica gel em mistura de hexano e acetato de etila (SIROL, S., & KALCK, 1997; SIROL et al., 1999). Nesse caso, o composto **3** não foi isolado e caracterizado por RMN, sendo sua estrutura apenas sugerida baseando-se na estrutura do seu derivado isolado, composto **5**.

Em estudos recentes realizados pelo nosso grupo, o mesmo sistema catalítico foi utilizado para hidroformilação dos álcoois alílicos como nerolidol (DA SILVA et al., 2006) e linalol (DA SILVA et al., 2006; VIEIRA; DOS SANTOS; GUSEVSKAYA, 2013) obtendo os hemiacetais correspondentes como resultado da ciclização espontânea dos aldeídos.

Neste estudo, o produto **5** foi apenas observado em traços no monitoramento da reação por cromatografia a gás (CG). De forma similar ao trabalho de Sirol & Kalck, na tentativa de isolar o aldeído **3**, submetendo a solução reacional a coluna cromatográfica utilizando sílica gel 60 (hexano/acetato de etila), o aldeído reagiu na coluna e o produto isolado foi o composto **5**. O composto **5** é proveniente da hemiacetalização intramolecular do composto **3** formando um ciclo que é promovido provavelmente devido a presença de impurezas ácidas (geralmente metais), uma vez que a acidez natural da sílica possui baixa tendência de realizar catalise ácida (SCHEFFER; KOEDAM; SVENDSEN, 1976). O mesmo processo foi observado com o uso de alumina neutra.

A estrutura determinada do produto **5** é mostrada na Figura 13. Apenas um isômero foi detectado por CG, o qual foi isolado e analisado por RMN. A estereoquímica relativa desse composto foi classificada através de experimento de NOESY. O experimento mostra forte correlação entre os prótons do grupo metil H-9 com os prótons do grupo metileno H-10, bem como com o próton H-11 (Figura 18). Esse resultado sugere que ambos os fragmentos C¹⁰H₂ e C¹¹H(OH) estão do mesmo lado do ciclohexano que a ponte do isopropilideno. De forma inesperada, o anel formado através da hemiacetalização intramolecular fundido com o ciclohexano estão em posição *cis* ao invés do esperado *trans* referente a estrutura dos aldeídos originais **3a** e **3b**. As relações NOE do próton H-3 com o próton H-2 e o próton metileno H-7 confirmam a estereoquímica do hemiacetal **5**, como mostrado na Figura 18. Esse processo pode ser justificado pela epimerização do composto **3a** do grupo formila.

Em condições ácidas ou básicas, neste caso ácido devido a presença de ácido de Lewis, os hidrogênios em posição α podem ser removidos dando origem ao enol. Em termos de estereoquímica, o enol é aquiral (próquiral) o composto pode voltar a forma inicial ou sofrer o processo formando o confôrmero onde os grupos agora estão em posição *syn*, pois o hidrogênio pode voltar por ambos os lados, ou seja, passa por um estado de transição enantiomérico, não tendo distinção entre os possíveis enantiômeros e, portanto, neste caso diastereoisômeros, dando origem a uma mistura racêmica. Entretanto, a posição *sin* pode ser favorecida devido ao menor impedimento espacial em relação a ponte de isopropilideno.

Outra forma de obter o composto **5** com a estereoquímica observada seria uma inusitada adição *anti* do grupo formila e hidrogênio pela espécie ativa catalítica. Entretanto, tal observação até o presente momento não foi relatada na literatura.

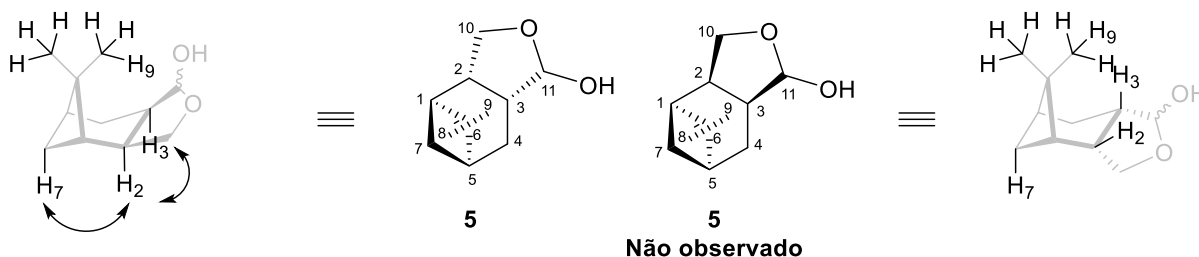


Figura 18 - Principais correlações de NOESY para o composto **5**.

Dessa forma, podemos dizer que a hidroformilação do mirtenol ocorre de forma regioseletiva resultando na formação exclusiva do aldeído contendo o grupo formila ligada ao átomo de carbono menos substituído e de forma diastereoseletiva (90%) formando como produto majoritário o composto **3a**. É importante destacar que o aldeído proveniente da hidroformilação do mirtenol não sofre ciclização intramolecular de forma significativa nas condições reacionais utilizadas, diferentemente do observado para outros substrato contendo álcool alílico na estrutura previamente estudados pelo grupo como linalol e neolidol.

O aldeído de interesse **3** pode ser isolado da mistura reacional por coluna cromatográfica utilizando a sílica neutralizada e purificada de resíduos de metais, enquanto que utilizando a sílica comercial não tratada o produto **3** sofre a hemiacetalização intramolecular formando o composto **5**.

4.2.1 Efeito da natureza do ligante na hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol

O (1R)-(-)mirtenol (**1**) foi submetido às condições de hidroformilação utilizando tolueno como solvente, na presença de PPh₃, P(OPh)₃ e tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito (P(2,4-di-^tbuPhO)₃) (Figura 8) como ligantes auxiliares, com o intuito de avaliar a influência da natureza do ligante.

Tanto no sistema em presença da PPh₃ ($\chi = 2068,9 \text{ cm}^{-1}$; 145°), como na ausência de ligante, não se observou conversão do substrato (Tabela 1, Exp. 1 e 2). Nem mesmo os produtos de hidrogenação ou isomerização foram observados, indicando a completa inatividade do substrato **1** frente o catalisador de ródio. Esse fato pode ser justificado pela possível formação de um quelato, neste caso específico, de 4 membros, onde o complexo está coordenado ao substrato tanto pela dupla ligação (formando o complexo π) quanto pela hidroxila, que estabiliza a espécie ativa impedindo a continuação do ciclo catalítico (Figura 19). Além disso, a competição entre as faces possíveis do substrato contribuem com a resistência frente a reação de hidroformilação diminuindo ainda mais a reatividade do sistema (DOS SANTOS; PITTMAN; TOGHIANI, 1993). Nem o relativo excesso de PPh₃ (P/Rh = 10), que é comumente

utilizado para romper complexos quelato entre o substrato e o centro metálico foi capaz de dar sequência ao ciclo catalítico (BARROS et al., 2007, 2008).

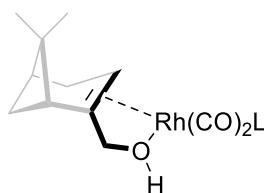


Figura 19 - Possível anel quelato que inibe o ciclo catalítico do substrato 1.

Ainda no sistema em presença de PPh_3 ($2068,9 \text{ cm}^{-1}$; 145°), a temperatura foi elevada para 120°C para forçar o processo catalítico. Entretanto, nessas condições reacionais após 24 horas constatou-se o consumo do pico referente ao substrato, porém nenhum produto foi detectado por CG, o que sugere a formação de oligômeros de alto peso molecular, não sendo detectáveis por CG.

Tabela 1 - Hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol (1) em solução de tolueno: efeito do ligante de fósforo^a.

Exp.	Ligante	P/Rh	T ($^\circ\text{C}$)	Tempo (h)	C (%)	TOF ^b (h^{-1})	Seletividade (%)		
							3	4	5
1	-	-	100	24	0	-	-	-	-
2	PPh_3	10	100	24	0	-	-	-	-
3	P(OPh)_3	10	100	24	56	-	49	48	3
4	$\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$	10	100	24	58	12	56	42	2

^a Condições reacionais: mirtenol – 0,20 M (4 mmol), $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(1,5\text{-cod})]_2$ – 0,25 mM (5 μmol), fase gasosa – 80 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$), temperatura ($^\circ\text{C}$), tolueno – 20 mL. Conversão (C) e seletividade foram calculadas baseada na conversão do substrato em relação ao padrão interno (*p*-xileno); tr. – traços; **3a** (*trans*)/**3b** (*cis*) $\approx 9/1$. ^b TOF – *Initial turnover frequency* (mol do substrato convertido por mol de Rh por hora) medido em conversões baixas (\leq ca. 30-40%).

Para superar a possível formação do complexo quelato que inibe o ciclo catalítico, a primeira estratégia foi alterar as propriedades eletrônicas através do parâmetro de Tolman (χ) utilizando P(OPh)_3 ($\chi = 2085,3 \text{ cm}^{-1}$; 128°) como ligante. Obteve-se 56% de conversão do substrato em 24 horas, com seletividade de 49% para o produto desejado **3** e 48% do composto **4** (Tabela 1, Exp. 3).

Em busca de melhores resultados em termos da conversão e seletividade para o produto **3**, procuramos utilizar um ligante que tivesse propriedades eletrônicas similares ao ligante P(OPh)_3 , mas que também fosse volumoso afim de inibir a β -eliminação responsável pelo mecanismo de isomerização do substrato. Dessa forma, o ligante selecionado para a realização do experimento foi o $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$ ($\chi = 2086,1 \text{ cm}^{-1}$; 175°). A maior atividade do sistema foi obtida utilizando este ligante auxiliar, apresentando uma conversão de 58% em 24 horas e seletividade de 56% para o aldeído **3** e 42% para o produto **4** (Tabela 1, Exp. 4). A explicação desta elevada atividade quando comparada ao P(OPh)_3 se baseia na capacidade π -acceptora do $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$, que favorece a coordenação da olefina interna, associada ao fato de que, devido ao seu elevado ângulo de cone, apenas um ligante de fósforo se coordena ao ródio (CROUS et al., 2006), diminuindo a formação de espécies menos ativas como $[\text{RhH}(\text{CO})_2\text{L}_2]$ e $[\text{RhH}(\text{CO})\text{L}_3]$ (Figura 20). A coordenação de um segundo ligante $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$ pode de fato vir a ocorrer, porém necessariamente por questões espaciais, esses ligantes devem estar em posição *trans* um ao outro, o que resultaria em um estado estacionário (Figura 20). Em relação a espécie ativa, simplesmente não existe espaço suficiente na esfera de coordenação do metal para a segunda molécula deste ligante em posição *cis*. (FRANKE; SELENT; BÖRNER, 2012). Além disso, a natureza ácida desse ligante, aumenta consideravelmente a dissociação do CO na esfera de coordenação do complexo $[\text{RhH}(\text{CO})_3\text{L}]$, favorecendo a coordenação do substrato. Normalmente, as etapas limitantes de processos de hidroformilação são a associação do ligante e a hidrogenólise do complexo metal-acil. Esse ligante diminui o peso da associação do ligante na velocidade da reação, tornando a formação do completo metal-acil mais significativa como etapa limitante do processo (TRICAS; DIEBOLT; LEEUWEN, 2013).

No conjunto da obra dos efeitos eletrônicos e espaciais, a reação de hidroformilação é ligeiramente favorecida diante da reação de isomerização, tal efeito pode ser atribuído ao ângulo de cone do $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$ que diminui estatisticamente a aproximação de hidrogênios em

posição β evitando o mecanismo de β -eliminação, e conseqüentemente, a isomerização do substrato. Sendo assim, o ligante $P(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$ foi selecionado para o estudo do efeito da razão P/Rh no desempenho do sistema.

4.2.2 Efeito da razão molar P/Rh na hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol

O efeito da razão P/Rh está diretamente relacionado à concentração das espécies ativas presentes no meio reacional. Cada uma das espécies apresenta atividade e seletividade intrínsecas, e portanto, as razões P/Rh e a pressão parcial de CO devem ser otimizadas para obter os melhores resultados em termos da atividade e seletividade do sistema.

Em razões menores de P/Rh e concentrações elevadas de CO em relação ao H_2 , o equilíbrio é deslocado para as espécies **I** e **II** (Figura 20). De forma oposta, em altas concentrações de fósforo, bem como da menor pressão parcial de CO o equilíbrio é deslocado para a formação das espécies **III** e **IV**. Cada uma das espécies apresenta atividade e seletividade intrínsecas e, portanto, as razões P/Rh e a pressão parcial de CO devem ser otimizadas para obter a melhores resultados em termos da atividade e seletividade do sistema como um todo.

Como mencionado anteriormente, o uso de ligantes auxiliares com alto valor de ângulo de cone restringe o espaço em torno do centro metálico reduzindo o número de moléculas do ligante que podem ser acomodadas no centro metálico e, portanto, afeta os equilíbrios entre as espécies ativas. Complexos com mais de um ligante na esfera de coordenação, em princípio, podem chegar a se formar. Entretanto, devido ao grande volume, esses ligantes necessariamente devem ser *trans* um ao outro (Figura 20, estrutura II'). Essa geometria, que fica em equilíbrio com a espécie contendo um único ligante, aliada ao fato de o substrato não possuir espaço para se coordenar ao centro metálico, tornam essas espécies inativas para o processo. Como consequência, o aumento da razão P/Rh, devido à competição entre o substrato e o ligante pelo centro metálico, torna a reação mais lenta.

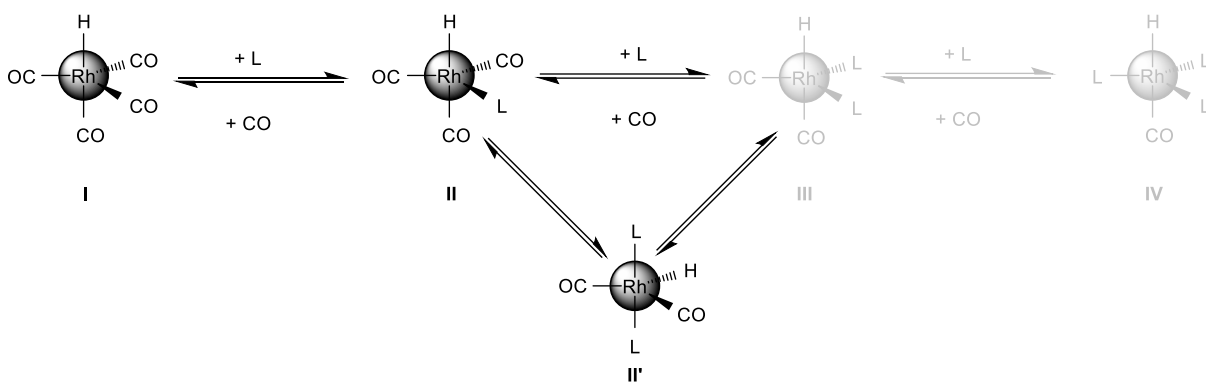


Figura 20 – Equilíbrio entre as espécies de ródio presentes nas condições de hidroformilação em sistemas modificados por ligantes auxiliares.

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

Analisando os dados obtidos nesse trabalho, podemos perceber a desaceleração da reação com o aumento da razão P/Rh. Esse efeito é claramente observado quando comparamos o *turnover frequency* (TOF) entre as reações. Em razões P/Rh de 2 a 5 (Tabela 2, Exp. 1 *versus* Exp. 2), a reação é mais rápida, porém a contribuição do produto de isomerização **4** é maior. Esse fato pode ser evidenciado na reação de P/Rh = 2, onde obtêm-se uma conversão de 74% e uma seletividade para o produto de isomerização **4** de 69%.

Com o aumento da razão P/Rh = 10 (Tabela 2, Exp. 3), a conversão diminuiu significativamente para 58%, resultando em maior seletividade para o produto desejado **3**. Continuando aumentando a razão P/Rh para 30 (Tabela 2, Exp. 4), observa-se uma diminuição na taxa de conversão e a diminuição do produto de isomerização devido ao aumento da seletividade para o produto carbonilado **3**. Para compensar a desaceleração do processo catalítico com o aumento da razão P/Rh causado pela competição entre o ligante e o substrato pelo centro metálico, o tempo da reação foi prolongado com o intuito de aumentar a seletividade para o produto desejado. O melhor resultado foi obtido com a P/Rh = 30, em 48 h a conversão foi de 80%, com seletividade de 66% para o produto **3** e apenas 30% para o produto **4** (Tabela 2, Exp. 5).

Tabela 2 - Hidroformilação do (1R)-(-)-mirtenol (1) em solução de tolueno: efeito da razão P/Rh^a.

Exp.	Ligante	P/Rh	T (°C)	Tempo (h)	C (%)	TOF ^b (h ⁻¹)	Seletividade (%)		
							3	4	5
1	P(2,4-di- ^t BuPhO) ₃	2	100	24	74	26	30	70	tr.
2	P(2,4-di- ^t BuPhO) ₃	5	100	24	70	21	45	52	3
3	P(2,4-di- ^t BuPhO) ₃	10	100	24	58	12	56	42	2
				48	90		55	40	5
4	P(2,4-di- ^t BuPhO) ₃	30	100	24	40	7	67	30	3
				48	80		66	30	4

^a Condições reacionais: mirtenol – 0,20 M (4 mmol), [Rh(μ-OMe)(1,5-cod)]₂ – 0,25 mM (5 μmol), fase gasosa – 80 atm (CO/H₂ = 1/1), temperatura (°C), tolueno – 20 mL. Conversão (C) e seletividade foram calculadas baseada na conversão do substrato em relação ao padrão interno (*p*-xileno); tr. – traços; **3a** (*trans*)/**3b** (*cis*) ≈ 9/1. ^b TOF – *Initial turnover frequency* (mol do substrato convertido por mol de Rh por hora) medido em conversões baixas (≤ ca. 30-40%).

À primeira vista, as grandes quantidades de ligantes utilizados são desvantajosas. Entretanto, após o término do processo, é necessário recuperar o catalisador. Isso é feito através da formação de complexos estáveis usando excesso de ligantes de fósforo sem atmosfera de gás de síntese, estabilizando o catalisador e permitindo a reciclagem do mesmo.

4.2.3 Efeito da temperatura e pressão na hidroformilação do (1R)-(-)-mirtenol

A temperatura foi outro parâmetro a ser avaliado. Esta variável possui influência direta na velocidade da conversão do substrato, podendo afetar também a seletividade dos produtos. A energia térmica é necessária para acessar a energia de ativação referente aos estados de transição para cada produto possível de ser formado.

Dessa forma, foram realizados experimentos variando a temperatura entre 80-100 °C, (Tabela 3) uma vez que acima de 100 °C, mais especificamente em 120 °C, observou-se a decomposição do substrato. Como relatado anteriormente, a temperatura exerce influência sobre a formação das espécies ativas. Esse estudo demonstrou que nas temperaturas de 80-90 °C a velocidade é moderada, porém a reação apresenta maior seletividade para o produto desejado **2** (Tabela 3, Exp. 2 *versus* Exp. 3). Com o aumento da temperatura para 100 °C, a conversão foi mais rápida mantendo a seletividade (Tabela 3, Exp. 1).

Tabela 3 - Hidroformilação do (1R)-(-)-mirtenol (**1**) em solução de tolueno: efeito da temperatura^a.

Exp.	Ligante	P/Rh	T (°C)	Tempo (h)	C (%)	TOF ^b (h ⁻¹)	Seletividade (%)		
							3	4	5
1	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	30	100	24	40	7	66	30	2
				48	80		65	30	4
2	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	10	90	24	38	7	61	38	tr.
3	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	10	80	24	28	4	59	40	tr.

^a Condições reacionais: mirtenol – 0,20 M (4 mmol), [Rh(μ-OMe)(1,5-cod)]₂ – 0,25 mM (5 μmol), fase gasosa – 80 atm (CO/H₂ = 1/1), temperatura (°C), tolueno – 20 mL. Conversão (C) e seletividade foram calculadas baseada na conversão do substrato em relação ao padrão interno (*p*-xileno); tr. – traços; **3a** (*trans*)/**3b** (*cis*) ≈ 9/1. ^b TOF – *Initial turnover frequency* (mol do substrato convertido por mol de Rh por hora) medido em conversões baixas (≤ ca. 30-40%).

Na tentativa de aumentar a contribuição da hidroformilação em relação a isomerização na seletividade do sistema, foi realizado o estudo da influência da pressão no sistema mudando a proporção entre o gás hidrogênio e o monóxido de carbono de 1/1 para 3/1 e depois 1/3 (Tabela 4, Exp. 1, 2 e 3). Com a razão P/Rh = 30, nem a taxa de reação inicial nem a distribuição dos produtos foi afetada. Entretanto, em baixas concentração do fosfito (P/Rh = 10), a diminuição da pressão parcial de monóxido de carbono favoreceu o mecanismo de β-eliminação

prevalece frente à formação do complexo metal-acil, gerando o produto de isomerização **4** (Tabela 4, Exp. 5 e 6 *versus* 4).

Tabela 4 - Hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol (**1**): Efeito da pressão^a.

Exp.	P/Rh	P (H ₂) (atm)	P (CO) (atm)	TOF ^b (h ⁻¹)	Seletividade (%)		
					3	4	5
1	30	40	40	7	65	30	4
2	30	60	20	8	64	31	4
3	30	20	60	8	68	28	4
4	10	40	40	12	56	42	2
5	10	40	30	13	43	54	3
6	10	40	20	13	34	65	-

^aCondições reacionais: mirtenol – 0,20 M (4 mmol), [Rh(μ-OMe)(1,5-cod)]₂ – 0,25 mM (5 μmol), ligante – P(2,4-di-^tBuPhO)₃, 100 °C, tolueno - 20 mL. Seletividade foi calculada com base na conversão do substrato em relação ao padrão interno (*p*-xileno) obtendo 65–80% de conversão. **3a** (*trans*)/**3b** (*cis*) ≈ 9/1. ^bTOF – *initial turnover frequency* (mol de substrato convertido por mol de Rh por hora) medido em conversões baixas (≤ ca. 30-40%).

4.2.4 Efeito do solvente na hidroformilação do (1R)-(-)mirtenol

Dentro do conceito de química verde, a melhor opção seria a realização do processo de hidroformilação sem a necessidade do uso de solvente. Entretanto, a maioria das aplicações requer o uso de solventes, sendo muitas vezes solventes tóxicos como compostos aromáticos como o benzeno e tolueno. Em busca de expandir a variedade de solventes devido as crescentes preocupações com as questões tóxicas e ambientais, foram realizados estudos com solventes mais sustentáveis em relação ao tolueno convencionalmente utilizado nas reações de

hidroformilação. O desafio de encontrar alternativas para esse solvente é especialmente relevante para o designer de processos sustentáveis. De acordo com o guia de solventes da GSK (GlaxoSmithKline), os solventes promissores para esse processo podem ser o carbonato de dietila (CDE), etanol, 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) e o anisol (Figura 9)(HENDERSON et al., 2011; PRAT et al., 2016).

Carbonatos orgânicos possuem diversas características que o colocam entre o grupo de solventes verdes. Sendo sintetizado a partir do CO₂, esse solvente apresenta como vantagens a baixa toxicidade, além de ser biodegradável (SCHÄFFNER et al., 2010; TUNDO; MUSOLINO; ARICÒ, 2017).

Em termos ambientais, como alternativa, destacam-se os solventes biorrenováveis como etanol e 2-MeTHF (PACE et al., 2012). O 2-MeTHF é obtido através da redução catalítica do furfural e ácido levulínico, os quais são provenientes de fontes biorrenováveis como rejeitos de biomassa agrícola (AYCOCK, 2007). Em relação ao etanol, o mesmo é proveniente de fontes biorrenováveis como a fermentação de alimentos contendo açúcar, materiais de farinha de amido ou lignocelulose. Apresenta-se como uma fonte alternativa as matrizes petroquímicas possuindo baixo custo e não sendo prejudicial à saúde humana (CAPELLO; FISCHER; HUNGERBÜHLER, 2007).

Entre esses solventes, destaca-se o anisol sendo altamente recomendado como solvente verde. Essa posição de prestígio é comparada a solventes como etanol e água devido ao seu baixo custo, baixa toxicidade e biodegradabilidade. Embora possa ser sintetizado a partir da metilação de fenóxido de sódico com sulfato de dimetilo de forma simples e respeitando os princípios da química verde, o anisol também pode ser obtido através de fontes biorrenováveis como a lignina. (BERNT et al., 2016; CLARK et al., 2006; GILLET et al., 2017). Até o presente momento, não existem relatos na literatura sobre o uso de anisol como solvente na reação de hidroformilação. Entretanto, os solventes etanol, CDE e 2-MeTHF, já foram testados como solventes em um trabalho recentemente realizado pelo nosso grupo de pesquisa.

A comparação entre esses solventes foi realizada utilizando a razão P/Rh = 10. Tanto o CDE como o anisol aparecem como excelente alternativa para o tolueno na hidroformilação do mirtenol (Tabela 5, Exp. 2 e 3 *versus* Exp. 1). Embora a reação progrida ligeiramente mais lenta,

a seletividade combinada para os produtos **3** e **5** foi muito maior quando comparado ao tolueno: 70-75% *versus* 59% com praticamente conversão completa do substrato. É importante destacar que com DCE aproximadamente 1/3 do hidroxialdeído **3** no final da reação foi convertido para o produto hemiacetal **5**, enquanto que em anisol ao produto aldeído foi mais estável permitindo o rendimento de aproximadamente 70%.

A reação no solvente biorrenovável etanol ocorreu com baixa seletividade para o aldeído **3** quando comparado com o tolueno. A seletividade é diminuída pois os aldeídos **3** provenientes da reação de hidroformilação e o produto de isomerização **4**, reagem com o etanol formando seus correspondentes dietilacetais **6** e **7**. (Tabela 5, Exp. 4 *versus* Exp. 1) (Figura 22).

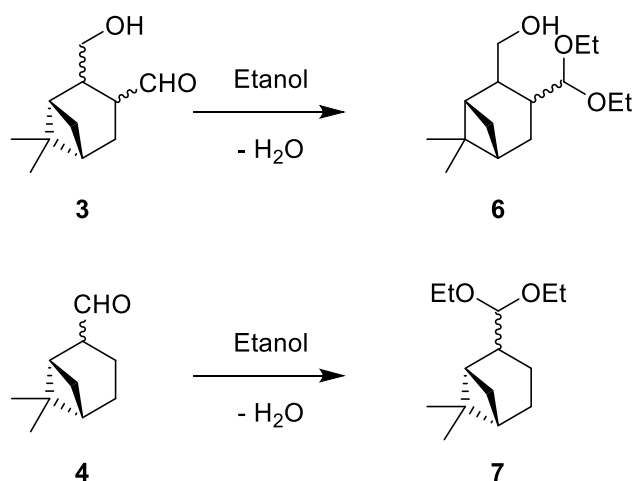


Figura 21 - Acetalização usando etanol como solvente dos produtos 3 e 4.

Baseado em trabalhos anteriores do grupo, nós sabíamos que a reação de acetalização de aldeídos por etanol pode ser evitada em condições de temperatura banda. Entretanto, para a hidroformilação do mirtenol devido à natureza do substrato, é necessário que a temperatura seja pelo menos de 100 °C para favorecer a reação de hidroformilação o que torna a realização desse processo inviável para a produção do aldeído **3** utilizando etanol como solvente. Por um outro lado, a mistura de todos os produtos derivados do mirtenol sobre condições de hidroformilação em etanol possui um adorável aroma e pode ser utilizado em composição de fragrâncias sem a necessidade da separação de cada componente da mistura.

Finalmente, a hidroformilação do mirtenol foi realizada em 2-MeTHF, um solvente derivado da biomassa de baixa toxicidade. (Tabela 5, Exp. 5). O 2-MeTHF não apresentou um

resultado satisfatório quando comparado com o tolueno. A principal transformação que ocorreu ao substrato com o uso desse solvente foi a reação de isomerização gerando o mirtanal **4**, com seletividade para o produto **3** abaixo de 30%. O 2-MeTHF é o solvente mais básico entre os solventes comparados, e provavelmente por essa razão, esse solvente afetou o catalisador de ródio de forma determinante favorecendo o mecanismo para o produto de isomerização.

Além das questões ambientais, os solventes muitas vezes são subestimados em relação ao efeito causado em determinado processo. Nas reações os solventes estão em maior quantidade e interagem com todas as espécies que regem o processo catalítico. Propriedades como solubilidade, transporte de massa, interação direta com reagente, intermediários catalíticos e estabilização dos mesmos são aspectos fundamentais para a escolha do melhor solvente a ser utilizado (DYSON; JESSOP, 2016).

Os melhores resultados apresentados pelo CDE e anisol podem ser justificadas pelo fato desses solventes poderem interagir ou coordenar ao centro metálico tendo papel crucial tanto para a atividade como seletividade do sistema. Em particular, no caso do anisol existem relatos de complexos de ródio onde o anisol coordena-se ao centro metálico de forma η^6 , sendo esse complexo lábil favorecendo a dinâmica de troca de ligantes no centro metálico (ESPINET et al., 1980).

Em relação ao substrato, a presença de grupos funcionais, no caso o grupo hidroxila pode favorecer a solvatação do substrato por esses solventes e influenciar diretamente na reação. A presença da hidroxila pode ser o ponto principal onde a solvatação tem maior impacto devido a maior concentração de solvente nessa região, causada por possíveis ligações de hidrogênio entre a hidroxila e os grupos polares desses solventes (LUCHT et al., 2017). A maior seletividade para determinado produto implica em maior estabilidade do estado de transição da reação em questão (DYSON; JESSOP, 2016). Devido ao efeito de solvatação, as velocidades da reação de hidroformilação e das reações concorrentes são afetadas de maneiras diferentes. Especificamente no caso da reação de hidroformilação *versus* a reação de isomerização, temos o favorecimento do mecanismo de formação do complexo metal-acil em detrimento da etapa de β -eliminação necessária para que a isomerização ocorra. Isso se reflete na distribuição dos produtos, favorecendo assim o produto de hidroformilação.

Tabela 5 - Hidroformilação do (1R)-(-)-mirtenol (1): efeito do solvente^a.

Exp.	Solvente	Time (h)	C (%)	TOF ^b (h ⁻¹)	Seletividade (%)		
					3	4	5
1	Tolueno	24	58	12	56	42	2
		48	90		54	40	5
2	CDE	24	58	11	65	29	5
		48	84		62	29	9
		96	98		46	28	26
3	Anisol	24	45	9	75	25	-
		48	75		72	25	3
		96	95		70	25	5
4	MeTHF	24	63	15	31	69	-
5 ^c	Etanol	24	50	9	30	19	1

^a Condições reacionais: mirtenol – 0,20 M (4 mmol), [Rh(μ-OMe)(1,5-cod)]₂ – 0,25 mM (5 μmol), P(2,4-di-^tbuPhO)₃; P/Rh = 10), fase gasosa – 80 atm (CO/H₂ = 1/1), 100 °C, solvente - 20 mL. Conversão (C) e seletividade foram calculadas baseada na conversão do substrato em relação ao padrão interno (p-xileno); MeTHF: 2-metiltetrahidrofurano, CDE: carbonato de etila. ^b TOF – *initial turnover frequency* (mol de substrato convertido por mol de Rh por hora) medidos em conversões baixas (≤ ca. 30-40%). **3a** (*trans*)/**3b** (*cis*) ≈ 9/1. ^c Dietilacetais derivdados dos aldeídos **3** e **4** foram detectados em ca. 50% seletividade combinada.

4.3 Conclusão parcial

A hidroformilação do (1R)-(-)-mirtenol (**1**), um monoterpreno com dupla ligação endocíclica trissubstituído de origem natural, foi realizada utilizando $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(1,5\text{-cod})]_2$ como precursor catalítico. O isolamento do produto desejado foi apenas possível com a realização do tratamento da sílica gel. O produto possui o grupo formila *trans* ao grupo CH_2OH , indicando a seletividade diastereofacial que ocorre pela interação da espécie ativa catalítica pelo lado oposto a ponte do isopropilideno.

Quando o produto é separado em sílica gel não tratada, ocorre o processo de hemiacetalização. Esse processo ocorre através da epimerização do produto aldeído gerando o produto hemiacetal cíclico com configuração oposta ao observado para o aldeído isolado observado com o tratamento da sílica gel.

Em termos da natureza do ligante, o sistema foi ativo apenas na presença de fosfitos, sendo que os melhores resultados foram obtidos na presença de $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$. A concentração do ligante é um fator crucial que afeta a relação entre o produto de hidroformilação e o de isomerização.

Entre os solventes alternativos testados, o CDE e anisol mostram-se promissores para a reação de hidroformilação, apresentando taxas de conversão semelhantes e/ou superiores com maior seletividade para o produto desejado, comparado com o tolueno. Em relação ao trabalho descrito por Sirol & Kalck, esse trabalho mostrou um estudo sistemático das variáveis que reagem essa reação, onde os resultados foram superiores em termos de conversão e seletividade para o produto **2**. O melhor resultado foi obtido utilizando substrato 0,20 M (4 mmol), $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(1,5\text{-cod})]_2$ (0,25 mmol), $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$ (P/Rh = 30), 100 °C, 80 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$) e 20 mL de anisol, com conversão de 97% com seletividade de 65% para o produto **2** e 75% de seletividade combinada (compostos **2** e **4**) contra 49% de conversão e 41% de seletividade descrita pelos autores Sirol & Kalck. Além disso, esse trabalho apresentou uma forma para o isolamento desse produto evitando a formação do produto **5** no processo de separação por coluna cromatográfica, possibilitando a caracterização do produto **2** pela primeira vez. O processo aqui descrito faz o uso de solventes verdes evitando o uso do tolueno.

4.4 Hidroformilação do (1R)-(-)nopol

O (1R)-(-)nopol (**2**) é um álcool homoalílico encontrado em pequenas quantidade em cenouras (*D. carota*). O composto **2** é utilizado como matéria prima para a produção de fragrâncias, agroquímicos, produtos farmacêuticos e de limpeza em geral. Embora não seja encontrado de forma abundante na natureza, a síntese desse interessante intermediário é amplamente estudada na literatura, sendo obtido através da reação de Prins entre β -pineno, proveniente de matéria prima biorrenovável, e paraformaldeído (ALARCÓN; VILLA, 2012; CASAS-OROZCO et al., 2017). Embora esse composto tenha várias aplicações, inclusive na indústria de fragrâncias, não existem registros na literatura de metodologias para a hidroformilação desse composto.

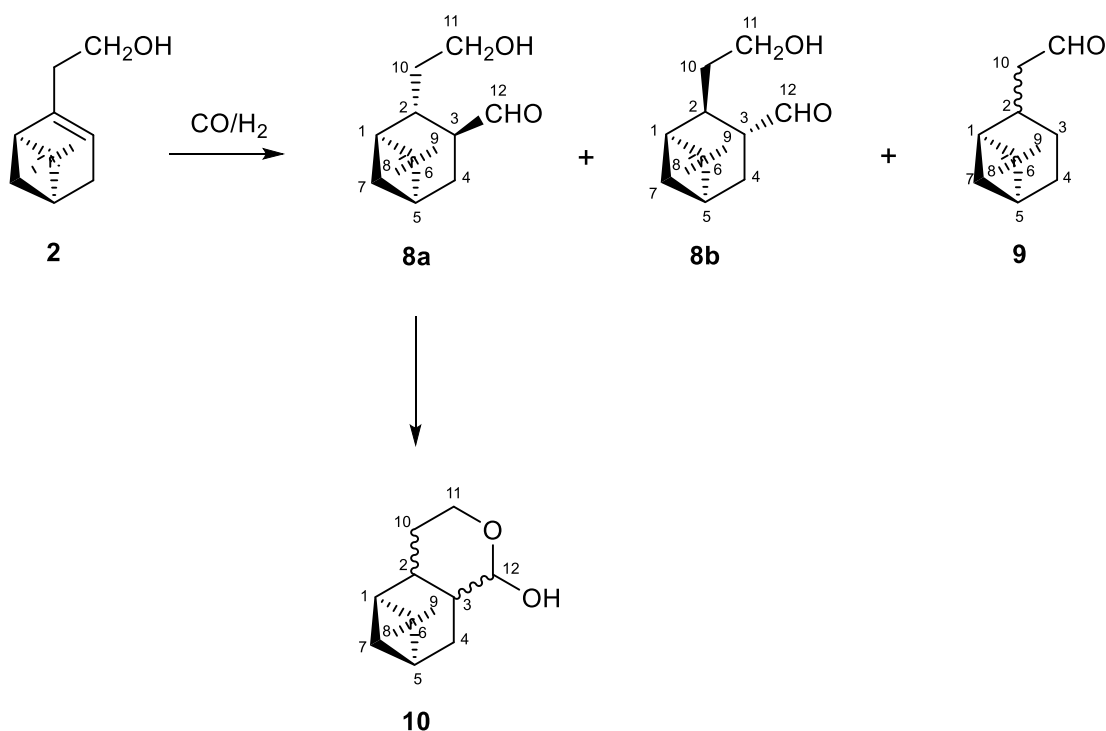


Figura 22 – Hidroformilação do (1R)-(-)nopol (**2**).

A hidroformilação do (1R)-(-)nopol foi realizada utilizando $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(1,5\text{-cod})]_2$ como precursor catalítico. O composto **2** contém dupla ligação carbono-carbono endocíclica trissubstituída e foi submetido as condições de hidroformilação. Esse substrato apresentou um

perfil reacional semelhante ao observado para o (1R)-(-)mirtenol, obtendo como produtos majoritários os compostos **8** e **9** (Figura 22).

Em relação ao produto **8**, assim como discutido para o (1R)-(-)mirtenol, existe a possibilidade da formação de um par de diastereoisômeros, dependendo de como o catalisador interage com o substrato. Da mesma forma, o (1R)-(-)nopol pode interagir com o catalisador através dos caminhos **A** e **B** (Figura 23). O produto com maior seletividade diastereofacial ocorrerá pelo caminho **A**, onde aproximação da espécie ativa ocorre pela região de menor impedimento espacial. O produto pelo caminho **B** também é formado, porém em menor quantidade. Uma característica intrínseca do mecanismo da reação de hidroformilação é a adição do grupo formila e hidrogênio de forma *sin*, ou seja, ambos são adicionados na mesma face do substrato. Dessa forma, pelos dois caminhos possíveis da adição teremos a formação dos diastereoisômeros.

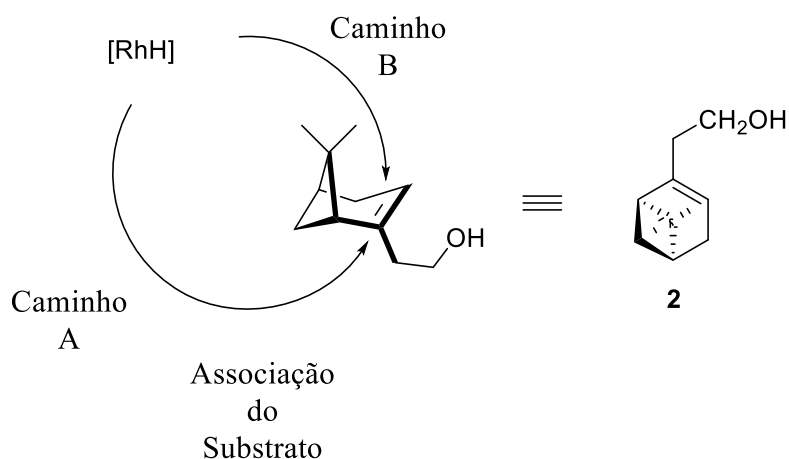


Figura 23 - Seletividade diastereofacial na hidroformilação do (1R)-(-)nopol (**2**).

Em relação ao produto de hidroformilação **8**, ao realizar o processo de isolamento utilizando sílica gel 60 em mistura de hexano/acetato de etila, observou-se que não houve mudança do tempo de retenção, ou seja, o produto **8** não sofreu a hemiacetalização intramolecular para formar o composto **10**. O aldeído **8** foi isolado como mistura de diastereoisômeros **8a** e **8b** com adorável aroma de frutas. A razão entre os diastereoisômeros foi de 4/1 respectivamente em todos os experimentos. Ambos os isômeros foram identificados como aldeídos resultado da carbonilação do átomo da olefina menos substituído da molécula do nopol. Em princípio, de forma similar ao observado para a hidroformilação do mirtenol, o

aldeído **8** pode ser formado como um par de diastereoisômeros com posições relativas diferentes entre a ponte do isopropilideno e o grupo formila em relação ao anel. Como geralmente aceito no mecanismo de hidroformilação, tanto o grupo formila com o hidrogênio são adicionados na olefina de forma *sin*, neste caso resultando na posição dos grupos $-CHO$ e $-CH_2CH_2OH$ sempre em posição *trans* um ao outro.

Através do NOESY foi possível determinar a estereoquímica relativa desses dois diastereoisômeros. No produto majoritário **8a**, o hidrogênio H-3 (ligado ao C-3 e ao grupo formila) mostraram forte correlação de sinais tanto com os prótons H-9 do grupo metila como os prótons H-10 (Figura 24). Essas correlações indicam que a ponte do isopropilideno, o grupo $-CH_2CH_2OH$ e o próton H-3 estão do mesmo lado do ciclohexano. Além disso, o próton H-2 possui correlação com o próton H-12 do grupo formila e com o próton H-7; e o próton H-11 está correlacionado com os prótons H-9 do grupo metila. Esse resultado implica na estrutura do composto majoritário **8a**, onde o grupo formila encontram-se *trans* em relação a ponte do isopropilideno. Por outro lado, em relação ao isômero minoritário **8b**, podemos observar a correlação entre o próton H-12 e os prótons H-9 do grupo metila indicando sua aproximação no espaço. Essa constatação resulta na posição *cis* entre a ponte do isopropilideno e o grupo formila (Figura 24). Em ambos os isômeros **8a** e **8b**, os grupos formila e $-CH_2CH_2OH$ estão *trans* um ao outro de forma similar ao discutido para os produtos de hidroformilação do mirtenol **3a** e **3b**.

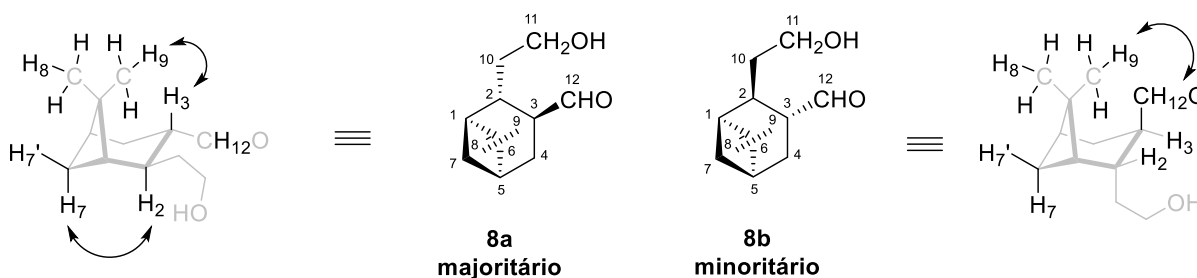


Figura 24 - Principais correlações de NOESY para o composto **8**.

O produto **9** também foi isolado como a mistura de isômeros, sendo a razão entre esses isômeros na maioria dos experimentos de 9/1. O composto **9** foi identificado por EM e RMN como 10-pinancarboxaldeído (Figura 22), um produto de isomerização do nopol e descrito na literatura como produto de hidroformilação do β -pineno (BARROS et al., 2003). No isômero

majoritário de **9**, o grupo formila e a ponte do isopropilideno encontram-se em posição *trans*, como mostrado nos experimentos de NOESY.

Além dos produtos principais **8** e **9**, dois produtos minoritários foram observados na mistura reacional, provavelmente, dois diastereoisômeros do hemiacetal cíclico proveniente dos hidroxialdeídos **8a** e **8b** (Figura 22, composto **10**). A natureza desses produtos minoritários foi sugerida baseada em seus respectivos tempos de retenção no CG e pelo EM. Diferentemente do (1R)-(-)-mirtenol, o produto **8** proveniente da hidroformilação do (1R)-(-)-nopol quando submetido ao processo de separação utilizando sílica gel 60 em misturas de hexano/acetato de etila, foi apenas observado traços do produto ciclização da hemiacetalização **10**. Devido a sua baixa concentração na mistura de produtos isolado, a estereoquímica do produto **10** não foi determinada. Entretanto, por analogia com o hemiacetal **5** proveniente do mirtenol, podemos sugerir que ambos os isômeros do hemiacetal **10** possuem os anéis fundidos em posição *cis*, ou seja, a ponte do isopropilideno e o anel formado estão no mesmo lado do ciclohexano.

4.4.1 Efeito da estrutura do ligante na hidroformilação do (1R)-(-)-nopol

Os ligantes auxiliares tiveram o mesmo comportamento observado com o (1R)-(-)-mirtenol, assim como o esperado devido à semelhança entre os substratos. Em presença de PPh₃, o substrato permaneceu inerte nas condições reacionais utilizadas (Tabela 6; Exp. 1). Tendo em vista os resultados obtidos anteriormente, o ligante selecionado para o teste foi o P(2,4-di-^tBuPhO)₃. Com a utilização desse ligante, observou-se a conversão de 26% com seletividade de 56% para o produto desejado **8** e apenas 21% de seletividade para o produto de isomerização **9** (Tabela 6, Exp. 2).

A ligação dupla endocíclica trissubstituída na molécula de nopol é similar ao observado no mirtenol. Dessa forma, um impedimento espacial semelhante é esperado em ambas olefinas. Entretanto, o efeito retirador de elétrons de um grupo hidroxila em posição homoalílica em relação a desativação da dupla ligação frente a espécie catiônica de ródio é menos pronunciada no nopol quando comparado com o mirtenol. Por essas razões, era de se esperar que a hidroformilação do nopol deveria acontecer de forma mais fácil quando comparada com a

hidroformilação do mirtenol. No entanto, o nopol revelou-se significativamente menos reativo que o mirtenol: 26% *versus* 80% de conversão sob as mesmas condições (Tabela 6, Exp. 2 *versus* Tabela 2, Exp. 4). Esta baixa reatividade pode ser explicada pela interação entre a molécula de nopol e a espécie ativa do catalisador através de ambos grupos funcionais (C=C e OH) formando um complexo quelato de 5 membros.

Tabela 6 - Hidroformilação do (1R)-(-)-nopol (2) em solução de tolueno: efeito do ligante de fósforo^a.

Exp.	Ligante	P/Rh	T	C	TOF ^b	Seletividade (%)		
			(°C)	(%)	(h ⁻¹)	8	9	10
1	PPh ₃	30	100	0	-	-	-	-
2	P(2,4-di- ^t BuPhO) ₃	30	100	26	2	56	21	17

^a Condições reacionais: nopol – 0,20 M (4 mmol), [Rh(μ-OMe)(1,5-cod)]₂ – 0,25 mM (5 μmol), fase gasosa – 80 atm (CO/H₂ = 1/1), tolueno – 20 mL, 48 h. Conversão (C) e seletividade foram calculadas baseada na conversão do substrato em relação ao padrão interno (*p*-xileno); **8a** (*trans*)/**8b** (*cis*) ≈ 4/1. ^b TOF – *Initial turnover frequency* (mol de substrato convertido por mol de Rh por hora) medido em conversões baixas (≤ ca. 30-40).

Em termos termodinâmicos, a estabilidade de anéis de 5 membros é maior quando comparada com o de 4 membros, inibindo o ciclo catalítico com maior intensidade. A estabilidade de anéis de 5 membros é maior frente aos de 4 devido a hibridização dos átomos do ligante que impõem ângulos definidos de ligação a fim de diminuir a repulsão causada por fatores espaciais e eletrônicos (Figura 25) (CAMPORA; PALMA; CARMONA, 1999).

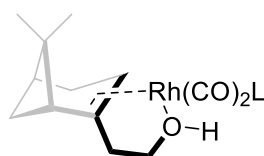


Figura 25 - Possível anel quelato que inibe o ciclo catalítico do substrato 2.

Dessa forma, o ligante P(2,4-di-^tBuPhO)₃ foi selecionado para o estudo do efeito da razão P/Rh. O melhor resultado com esse ligante é atribuído as suas propriedades eletrônicas e

especiais que afetam o ciclo catalítico como um todo e inibem a formação do quelato que impede o progresso da reação.

4.4.2 Efeito da razão molar P/Rh na hidroformilação do (1R)-(-)nopol

Diferentemente do (1R)-(-)mirtenol, no sistema sem ligante, o substrato não foi degradado com o aumento da temperatura de 100 para 120 °C. De forma surpreendente, o sistema foi ativo apresentando conversão de 40% (Tabela 7, Exp 1). Entretanto, como o esperado para sistemas não promovidos aliado às condições reacionais utilizadas, principalmente em relação à temperatura, o sistema sem ligante apresentou maior seletividade para o produto de isomerização, sendo apenas 18% para o produto desejado **8** e 70% para o produto de isomerização **9**. Ao aumentar a razão P/Rh de 0 para 2, observa-se o aumento proporcional da conversão atingindo 55% em 48 horas (Tabela 7, Exp. 2).

O aumento da razão P/Rh atinge o máximo de conversão nessas condições quando é igual a 5, com conversão de 68% e seletividade ligeiramente favorecendo o produto **8**. Em razões maiores que 5, observa-se que o ligante P(2,4-di-^tbuPhO)₃ passa a ter maior probabilidade de ligar-se ao metal quando comparado ao substrato, diminuindo assim a conversão gradativamente com o aumento da concentração desse ligante. Esse fato é observado claramente quando comparado os TOFs da reação (Tabela 7). Assim, como relatado para o (1R)-(-)mirtenol, ao aumentar a concentração de P(2,4-di-^tbuPhO)₃, observa-se o aumento da seletividade para o produto advindo da hidroformilação, atingindo 78% quando utilizada a razão P/Rh = 60 (Tabela 6, Exp. 6). O ângulo de cone de 175° desse ligante inibe a aproximação de átomos de hidrogênio na estrutura do substrato em posição β capazes de realizar o mecanismo de β-eliminação, diminuindo assim a formação do produto de isomerização e favorecendo o produto de hidroformilação.

Tabela 7 - Hidroformilação do (1R)-(-)nopol (2) em solução de tolueno: efeito da razão P/Rh^a.

Exp.	Ligante	P/Rh	T (°C)	C (%)	TOF ^b (h ⁻¹)	Seletividade		
						8	9	10
1	-	-	120	40	3	18	70	7
2	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	2	120	55	6	29	56	9
3	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	5	120	68	7	46	35	13
4	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	10	120	55	6	60	26	11
5	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	30	120	46	4	70	22	8
6	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	60	120	34	3	78	15	4

^a Condições reacionais: nopol – 0,20 M (4 mmol), [Rh(μ-OMe)(1,5-cod)]₂ – 0,25 mM (5 μmol), fase gasosa – 80 atm (CO/H₂ = 1/1), tolueno – 20 mL, 48 h. Conversão (C) e seletividade foram calculadas baseada na conversão do substrato em relação ao padrão interno (*p*-xileno); **8a** (*trans*)/**8b** (*cis*) ≈ 4/1. ^b TOF – *initial turnover frequency* (mol de substrato convertido por mol de Rh por hora) medido em conversões baixas (≤ ca. 30-40%).

4.4.3 Efeito da pressão na hidroformilação do (1R)-(-)nopol

Ainda não satisfeito com a seletividade do sistema, na tentativa de aumentar a contribuição da hidroformilação em relação a isomerização na seletividade, foi realizado o estudo da influência da pressão no sistema mudando a proporção entre o gás hidrogênio e o monóxido de carbono de 1/1 para 3/1 e depois 1/3 (Tabela 8, Exp. 2^c e 3^d versus Exp. 1). Os dados da avaliação da pressão no sistema estão apresentando na Tabela 8. A variação entre a razão entre os gases hidrogênio e monóxido de carbono não resultou em um aumento da seletividade do sistema para o produto **8**. O aumento da concentração de monóxido de carbono na mistura reacional costuma favorecer o produto de hidroformilação através da formação do complexo metal-acil que nas condições reacionais forma o aldeído esperado da reação de hidroformilação. Entretanto, a maior concentração de monóxido de carbono no sistema não apresentou um resultado satisfatório (Tabela 8, Exp. 3^d).

Tabela 8 - Hidroformilação do (1R)-(-)nopol (2) em solução de tolueno: Efeito da pressão^a.

Exp.	Ligante	P/Rh	T	C	TOF ^b	Seletividade (%)		
			(°C)			(%)	(h ⁻¹)	8
1	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	10	120	55	6	60	26	11
2 ^c	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	10	120	62	5	52	34	8
3 ^d	P(2,4-di- ^t buPhO) ₃	10	120	49	4	61	28	7

^a Condições reacionais: nopol – 0,20 M (4 mmol), [Rh(μ-OMe)(1,5-cod)]₂ – 0,25 mM (5 μmol), fase gasosa – 80 atm (CO/H₂ = 1/1), tolueno – 20 mL, 48 h. Conversão (C) e seletividade foram calculadas baseada na conversão do substrato em relação ao padrão interno (*p*-xileno); **8a** (*trans*)/**8b** (*cis*) ≈ 4/1. ^b TOF – *initial turnover frequency* (mol de substrato convertido por mol de Rh por hora) medido em conversões baixas (≤ ca. 30-40%). ^c fase gasosa – 80 atm (CO/H₂ = 1/3). ^d fase gasosa – 80 atm (CO/H₂ = 3/1).

4.4.4 Efeito do solvente na hidroformilação do (1R)-(-)nopol

Os resultados da hidroformilação do nopol buscando solventes alternativos estão apresentando na Tabela 9. O destaque cabe ao CDE e anisol (Tabela 9, Exp. 2 e 3 *versus* Exp. 1), que aparecem como alternativas ao tolueno, aumentando não apenas a velocidade conversão do substrato, mas também possuindo papel fundamental para a seletividade do sistema. No caso do CDE, observou a conversão de 74% com seletividade de 76% para o produto **8** (Tabela 9, Exp. 2). Por outro lado, o uso de anisol, permitiu converter cerca de 80% do substrato em 48 horas com seletividade de 63% para o produto desejado (Tabela 9, Exp. 3). Em ambos os casos, a seletividade combinada do produto **8** e **9** foi de cerca de 80%. Esses dados sugerem a capacidade desses dois solventes em afetarem a lei de velocidade, especialmente para aquela relacionada ao produto de interesse.

O 2-MeTHF apresentou resultado semelhante ao tolueno em relação a seletividade para o produto **8**. Entretanto, a maior formação dos produtos de hidroformilação **9**, sugere a contribuição desse solvente para a isomerização do substrato como discutido anteriormente

devido a sua basicidade e capacidade coordenante que favorecem o mecanismo de β -eliminação ao invés da formação do complexo metal-acil (Tabela 9, Exp. 4 *versus* Exp. 1).

Tabela 9 - Hidroformilação do (1R)-(-)nopol (2): Efeito do solvente^a.

Exp.	Solvente	Time (h)	C (%)	TOF ^b (h ⁻¹)	Seletividade (%)		
					8	9	10
1	Tolueno	48	46	4	70	22	8
		96	65		75	20	3
2	CDE	48	57	5	73	16	10
		96	74		76	19	4
3	Anisol	48	60	6	70	16	14
		96	80		63	17	14
4	MeTHF	48	47	4	22	tr	13
5 ^c	Etanol	48	39	3	52	27	15

^a Condições: nopol – 0,20 M (4 mmol), [Rh(μ -OMe)(1,5-cod)]₂ – 0,25 mM (5 μ mol), P(2,4-di-^tBuPhO)₃: P/Rh = 30), fase gasosa – 80 atm (CO/H₂ = 1/1), 120 °C, solvente - 20 mL. Conversão (C) e seletividade foram calculadas baseada na conversão do substrato em relação ao padrão interno (*p*-xileno); **8a** (*trans*)/**8b** (*cis*) \approx 4/1. MeTHF: 2-metiltetrahidrofurano, CDE: dietilcarbonato. ^b TOF – *initial turnover frequency* (mol de substrato convertido por mol de Rh por hora) medido em conversões baixas (\leq ca. 30-40%). ^c Dietilacetais derivados dos aldeídos **8** e **9** foram detectados com 65% de seletividade combinada.

O solvente biorrenovável etanol, mostrou velocidade semelhante ao apresentado pelo tolueno (Tabela 9, Exp. 5 *versus* Exp. 1). Entretanto, assim como observado para o mirtenol, a maioria dos aldeídos formados **8** e **9** reagem nas condições reacionais utilizadas formando o seus respectivos dietilacetais **11** e **12** (Figura 26). É importante mencionar que tanto os aldeídos provenientes da reação de hidroformilação, bem como os dietilacetais gerados possuem aroma

agradável e podem ser utilizados em composição de fragrâncias sem a necessidade de separação individual desses compostos.

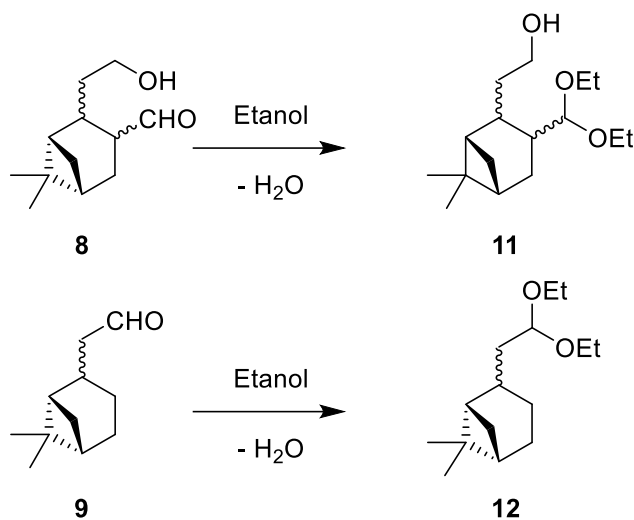


Figura 26 - Acetalização usando etanol como solvente dos produtos 8 e 9.

4.5 Conclusão parcial

A hidroformilação do (1R)-(-)-nopol (**2**), um álcool homoalílico de origem natural, contendo na sua estrutura dupla ligação carbono-carbono endocíclica trissubstituído foi realizada utilizando $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(1,5\text{-cod})]_2$ como precursor catalítico. O produto desejado foi isolado sem a necessidade do uso de sílica gel tratada, não observando a formação do produto de hemiacetalização em quantidade apreciáveis. O produto majoritário obtido possui o grupo formila *trans* ao grupo $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, indicando a seletividade diastereofacial que ocorre pela interação da espécie ativa catalítica pelo lado oposto a ponte do isopropilideno.

Esse sistema se mostrou ativo em presença apenas do ligante auxiliar $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$, sendo a concentração do ligante um fator crucial que afeta diretamente a seletividade do processo. Em relação às variáveis temperatura e pressão, podemos dizer que embora o aumento da temperatura favoreça o produto de isomerização, o mesmo se faz necessário devido à baixa

reatividade da dupla ligação do nopol. A pressão total elevada contribui de forma positiva tanto para a conversão como para a seletividade do processo.

Os solventes CDE e anisol mostraram-se significativamente semelhantes como alternativas promissoras ao tolueno na reação de hidroformilação, possuindo conversão superiores com maior seletividade para o produto desejado. O melhor resultado foi obtido utilizando substrato 0,20 M (4 mmol), $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(1,5\text{-cod})]_2$ (0,25 mmol), $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$ (P/Rh = 30), 120 °C, 80 atm (CO/H₂ = 1/1) e 20 mL de CDE, com conversão de 74% com seletividade de 76% para o produto **8** e 80% de seletividade combinada (compostos **8** e **10**). Até o presente momento não há relatos da hidroformilação desse substrato na literatura.

5 CONCLUSÕES

A hidroformilação dos substratos (1R)-(-)mirtenol e (1R)-(-)nopol, álcoois com dupla ligação carbono-carbono endocíclicos trissubstituídos foi realizada utilizando $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(1,5\text{-cod})_2]$ como precursor catalítico, o qual se mostrou ativo para a formação dos aldeídos de interesse apenas na presença de fosfitos. O estudo do efeito da natureza do ligante mostrou o papel fundamental das propriedades eletrônicas e espaciais para a hidroformilação desses substratos. Os melhores resultados foram obtidos na presença do fosfito $\text{P}(2,4\text{-di-}^t\text{buPhO})_3$. Além disso, podemos dizer que a concentração desse ligante é crucial para a seletividade para os produtos desejados. Para atingir maior seletividade, maiores concentrações do ligante são necessárias, o que implica na diminuição na velocidade da conversão devido à competição entre o substrato e o ligante pelo centro metálico. Os solventes polares mostraram-se mais eficientes tanto em termo de conversão como em relação à seletividade para o produto desejado. Destaque para os solventes biorrenováveis anisol e CDE que se apresentaram como excelentes alternativas, sendo candidatos à substituição do tolueno, solvente tradicional da hidroformilação, sendo preferenciais do ponto de vista ecológico.

Além de todos os parâmetros que afetam a reação de hidroformilação, podemos dizer que a reatividade também está diretamente relacionada à estrutura do substrato. Comparando o (1R)-(-)mirtenol e (1R)-(-)nopol, um álcool alílico e um álcool homoalílico respectivamente, podemos notar, de forma inesperada, a maior atividade do primeiro. Esse fato pode ser explicado devido a possível formação de quelatos de 4 e 5 membros respectivamente, onde particularmente neste caso, os anéis de 5 membros apresentam maior estabilidade termodinâmica quando comparado a anéis de 4 membros, inibindo com maior intensidade o ciclo catalítico.

Em relação a estrutura dos produtos isolados **3** e **8**, podemos dizer que a espécie catalítica interage de forma diastereofacial com ambos os substratos pelo lado de menor impedimento espacial, ou seja, oposto a ponte do isopropilideno existente em ambos os substratos.

Outro fato curioso está relacionado com o processo de hemiacetalização intramolecular que ocorre em virtude da presença do grupo funcional álcool adjacente à carbonila. Embora a

formação de anéis de 6 membros seja favorecida termodinamicamente no (1R)-(-)nopol, foi observado apenas a formação do anel de 5 membros proveniente do (1R)-(-)mirtenol. Esse fato pode estar associado a posição dos grupos no anel.

Os produtos, bem como a mistura deles, possuem propriedades organolépticas agradáveis não necessariamente sendo fundamental a separação para o uso em composição de fragrâncias.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, C.; DOUC, L. What 's in a scent ? Meaning , shape , and sensorial concepts elicited by scents. n. October 2016, 2017.
- ALARCÓN, E. A.; VILLA, A. L. Nopol Synthesis from Turpentine: Review of State of Art. **Ingeniería y Ciencia | ing.cienc.**, v. 8, n. 16, p. 281–305, 2012.
- ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 1, p. 301–312, 2010.
- 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, 2001.
- ANDERSON, J. R. et al. Olefin oligomerization/polymerization reactions in the presence of gaseous H₂/CO over rhodium catalysts. **Catalysis Letters**, v. 45, n. 3–4, p. 197–201, 1997.
- ANDERSSON, M.; LJUNGGREN SÖDERMAN, M.; SANDÉN, B. A. Are scarce metals in cars functionally recycled? **Waste Management**, v. 60, p. 407–416, fev. 2017.
- AYCOCK, D. F. Solvent applications of 2-methyltetrahydrofuran in organometallic and biphasic reactions. **Organic Process Research and Development**, v. 11, n. 1, p. 156–159, 2007.
- 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, 2003.
- BARROS, H. J. V et al. Rhodium-Catalyzed Hydroformylation of Isoprene : Unusual Accelerating Effects of Phosphorus Ligands and Gas Pressure. n. 15, p. 2211–2218, 2007.
- BARROS, H. J. V et al. Hydroformylation of Monoterpenic Polyenes : Effect of the Conjugation of Double Bonds on Reactivity. v. 1981, n. 19, p. 4523–4531, 2008.
- BEHR, A.; NEUBERT, P. **Applied homogeneous catalysis**. [s.l.] Wiley-VCH, 2012.
- BEHR, A.; OBST, D.; WESTFECHTEL, A. Isomerizing hydroformylation of fatty acid esters: Formation of ω -aldehydes. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 107, n. 4, p. 213–219, 2005.
- BERNT, C. M. et al. Mapping reactivities of aromatic models with a lignin disassembly catalyst. Steps toward controlling product selectivity. **Catal. Sci. Technol.**, v. 6, n. 9, p. 2984–

2994, 2016.

BHATIA, S. P. et al. Fragrance material review on myrtenol. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 11 SUPPL., p. S237–S240, 2008.

BONDŽIĆ, B. P. Rh catalyzed multicomponent tandem and one-pot reactions under hydroformylation conditions. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, 2015.

BÖRNER, A. **Phosphorus ligands in asymmetric catalysis: synthesis and applications**. [s.l.] Wiley-VCH, 2008.

BÖRNER, A.; FRANKE, R. **Hydroformylation: fundamentals, processes, and applications in organic synthesis**. [s.l.: s.n.].

BREITMAIER, E. Terpenes: Importance, General Structure, and Biosynthesis. **Terpenes**, p. 1–9, 2006a.

BREITMAIER, E. **Terpenes**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006b.

CAMPORA, J.; PALMA, P.; CARMONA, E. The chemistry of group 10 metalacycles. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 193–195, n. October 1999, p. 207–281, 1999.

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, 2007.

CARVAJAL, M. À.; KOZUCH, S.; SHAIK, S. Factors controlling the selective hydroformylation of internal alkenes to linear aldehydes. 1. the isomerization step. **Organometallics**, v. 28, n. 13, p. 3656–3665, 2009.

CASAS-OROZCO, D. et al. Influence of Tin Loading and Pore Size of Sn/MCM-41 Catalysts on the Synthesis of Nopol. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, p. acs.iecr.7b00789, 2017.

CENTI, G.; PERATHONER, S. Catalysis and sustainable (green) chemistry. **Catalysis Today**, v. 77, n. 4, p. 287–297, 2003.

CENTI, G.; PERATHONER, S. From Green to Sustainable Industrial Chemistry. In: **Sustainable Industrial Chemistry**. [s.l.: s.n.]. p. 1–72.

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

CHATT, J.; VENANZI, L. M. 955. Olefin co-ordination compounds. Part VI. Diene complexes of rhodium(I). **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 4735, 1957.

CLARK, J. et al. Green Chemistry Principles. In: **Process Intensification for Green Chemistry**. [s.l: s.n.]. p. 33–58.

CLARK, J. H. et al. Green chemistry and the biorefinery: A partnership for a sustainable future. **Green Chemistry**, v. 8, n. April 2016, p. 853–860, 2006.

CORNILS, B.; HERRMANN, W. A. **Concepts in homogeneous catalysis: The industrial view**. Journal of Catalysis. **Anais...**2003

CROUS, R. et al. Rhodium hydride formation in the presence of a bulky monophosphite ligand: a spectroscopic and solid-state investigation. v. 8, p. 1108–1116, 2006.

CROZIER, A.; CLIFFORD, M. N. **Terpenes, Plant Secondary Metabolites**. [s.l: s.n.].

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

DOS SANTOS, E. N.; PITTMAN, C. U.; TOGHIANI, H. Hydroformylation of α - and β -pinene catalysed by rhodium and cobalt carbonyls. **Journal of Molecular Catalysis**, v. 83, n. 1–2, p. 51–65, 1993.

DYSON, P. J.; JESSOP, P. G. Solvent effects in catalysis: rational improvements of catalysts via manipulation of solvent interactions. **Catal. Sci. Technol.**, v. 6, n. 10, p. 3302–3316, 2016.

ESPINET, P. et al. Pentamethylcyclopentadienyl-rhodium and -iridium complexes. Part 26. Dicationic η^5 -aniline and η^6 -anisole complexes. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.**, n. 7, p. 1048–1054, 1980.

FEGADE, S. L.; TREMBLY, J. P. Misinterpretation of green chemistry. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 37, p. 686–687, 2017.

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

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

GILLESPIE, J. A. et al. Phosphorus Ligand Effects in Homogeneous Catalysis and Rational Catalyst Design. In: **Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012. p. 1–26.

GILLET, S. et al. Lignin Transformations for High Value Applications: Towards Targeted Modifications Using Green Chemistry. **Green Chem.**, 2017.

GIORDANO, G.; CRABTREE, R. H. Di- η^5 -chloro-bis(η^5 -4,1,5-

cyclooctadiene)dirhodium(I). **Inorg. Synth.**, v. 28, n. Reagents Transition Met. Complex Organomet. Synth., p. 88–90, 1990.

GOLD, V. International Union of Pure and Applied Chemistry Compendium of Chemical Terminology. **Iupac**, p. 1670, 2014.

GONSALVI, L. et al. **Hydroformylation for Organic Synthesis**. [s.l.: s.n.]. v. 342

GUSEVSKAYA, E. V.; JIMÉNEZ-PINTO, J.; BÖRNER, A. **Hydroformylation in the realm of scents** **ChemCatChem**, 2014.

HECK, R. M.; FARRAUTO, R. J. Automobile exhaust catalysts. **Applied Catalysis A: General**, v. 221, n. 1–2, p. 443–457, 2001.

HENDERSON, R. K. et al. Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. **Green Chemistry**, v. 13, n. 4, p. 854, 2011.

JASIŃSKI, D.; MEREDITH, J.; KIRWAN, K. The life cycle impact for platinum group metals and lithium to 2070 via surplus cost potential. **International Journal of Life Cycle Assessment**, p. 1–14, 2017.

JOSHI, S. S.; BHATNAGAR, A.; RANADE, V. V. **Catalysis for Fine and Specialty Chemicals**. [s.l.: s.n.].

KELLER, A. et al. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. **Nature**, v. 449, n. 7161, p. 468–72, 2007.

KELLER, A. et al. Predicting human olfactory perception from chemical features of odor molecules. **Science**, v. 355, n. 6327, p. 820–826, 2017.

KEULEMANS, A. I. M.; KWANTES, A.; BAVEL, T. H. V. A. N. PRODUCTS OBTAINED FROM OLEFINES AND. v. 67, p. 298–308, 1948.

KÜMMERER, K.; CLARK, J. Green and Sustainable Chemistry. In: **Sustainability Science – An Introduction**. [s.l.: s.n.]. p. 43–59.

LEEJWEN, P. W. N. M. VAN (PIET W. N. M. .; CLAVER, C. **Rhodium catalyzed hydroformylation**. [s.l.] Kluwer Academic Publishers, 2000.

LUCHT, K. et al. Hydrophilicity and microsolvation of an organic molecule resolved on the sub-molecular level by scanning tunneling microscopy. **Angewandte Chemie International Edition**, 2017.

MARION, P. et al. Sustainable chemistry: how to produce better and more from less? **Green Chem.**, 2017.

PACE, V. et al. 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF): A biomass-derived solvent with broad application in organic chemistry. **ChemSusChem**, v. 5, n. 8, p. 1369–1379, 2012.

POSPECH, J. et al. Alternative metals for homogeneous catalyzed hydroformylation reactions. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 52, n. 10, p. 2852–2872, 2013.

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

PUI-KWAN TSE. 2012 Minerals Yearbook. **Usgs**, n. September, p. 161, 2013.

ROCHA, W. R.; MILAGRE, H. M. S.; DE ALMEIDA, W. B. On the isomerization of β -pinene: A theoretical study. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 544, p. 213–220, 2001.

ROSSITER, K. J. Structure – Odor Relationships. **Chemical Reviews**, v. 96, n. 8, p. 3201–3240, 1996.

SCHÄFFNER, B. et al. Organic carbonates as solvents in synthesis and catalysis. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 8, p. 4554–4581, 2010.

SCHEFFER, J. J. C.; KOEDAM, A.; SVENDSEN, A. B. Occurrence and prevention of isomerization of some monoterpene hydrocarbons from essential oils during liquid-solid chromatography on silica gel. **Chromatographia**, v. 9, n. 9, p. 425–432, 1976.

SELL, C.; KAHN, P. H.; HALUZA-DELAY, R. **The chemistry of fragrances: From perfumer to consumer**. [s.l: s.n.]. v. 38

SELL, C. S. **A Fragrant Introduction to Terpenoid Chemistry**. [s.l.] RSC, Cambridge, 2004.

SHELDON, R. A.; ARENDS, I. W. C. E.; HANEFELD, U. **Green Chemistry and Catalysis**. [s.l: s.n.].

SILVA, V. D. et al. On the origin of diastereofacial selectivity in the interaction of β -pinene with rhodium carbonyl: A density functional study. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 816, n. 1–3, p. 109–117, 2007.

SIROL, S., & KALCK, P. Hydroformylation of optically pure monoterpenes catalyzed by dinuclear thiolato-bridged rhodium complexes. **New journal of chemistry**, v. 21, n. 10, p. 1129–1137, 1997.

SIROL, S. et al. Determination by 1D NOE studies of the stereochemistry of a tricyclic 2-hydroxytetrahydrofuran derivative obtained by hydroformylation of (1R) - (\hat{O}) -myrtenol. v. 132, p. 127–132, 1999.

SU, C. Y.; MENUZ, K.; CARLSON, J. R. Olfactory Perception: Receptors, Cells, and Circuits. **Cell**, v. 139, n. 1, p. 45–59, 2009.

SUN, X.; FRIMPONG, K.; TAN, K. L. Synthesis of quaternary carbon centers via hydroformylation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 34, p. 11841–11843, 2010.

TRICAS, H.; DIEBOLT, O.; LEEUWEN, P. W. N. M. VAN. Bulky monophosphite ligands for ethene hydroformylation. **JOURNAL OF CATALYSIS**, v. 298, p. 198–205, 2013.

TUCKER, J. L. Green chemistry, a pharmaceutical perspective. **Organic Process Research and Development**, v. 10, n. 2, p. 315–319, 2006.

TUNDO, P.; MUSOLINO, M.; ARICÒ, F. The reactions of dimethyl carbonate and its derivatives. **Green Chemistry**, 2017.

UMA, R.; CRÉVISY, C.; GRÉE, R. Transposition of Allylic Alcohols into Carbonyl Compounds Mediated by Transition Metal Complexes. **Chemical Reviews**, v. 103, n. 1, p. 27–52, jan. 2003.

UNGVÁRY, F. Application of transition metals in hydroformylation. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 251, n. 15–16, p. 2087–2102, 2007.

USON, R. et al. Dinuclear Methoxy, Cyclooctadiene, and Barrelene Complexes of Rhodium(I) and Iridium(I). In: **Inorganic Syntheses**. [s.l: s.n.]. v. 23p. 126–130.

VAN LEEUWEN, P. W. N. M. **Homogeneous Catalysis Understanding Art**. [s.l: s.n.]. v. 30

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 ??-citronellene. **Applied Catalysis A: General**, v. 466, p. 208–215, 2013.

VILCHES-HERRERA, M.; DOMKE, L.; BÖRNER, A. **Isomerization-hydroformylation tandem reactions** **ACS Catalysis**, 2014.

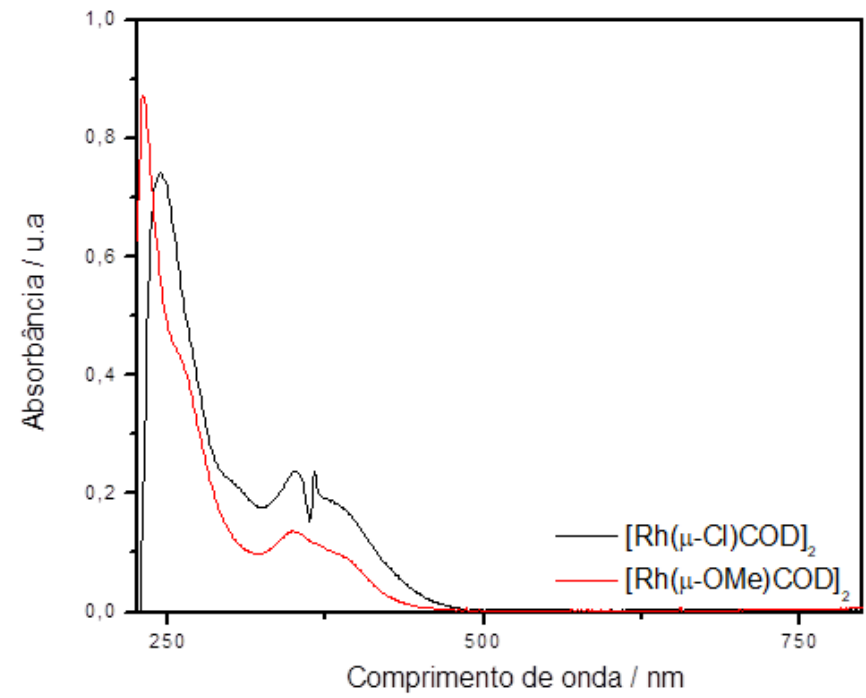
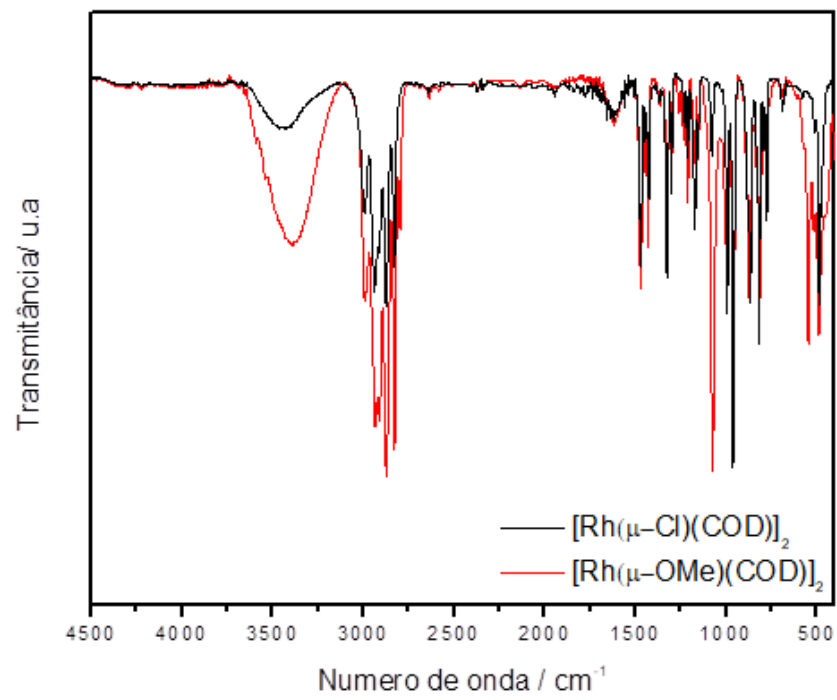
VINET, L.; ZHEDANOV, A. A “missing” family of classical orthogonal polynomials. **Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical**, v. 44, n. 8, p. 85201, 25 fev. 2011.

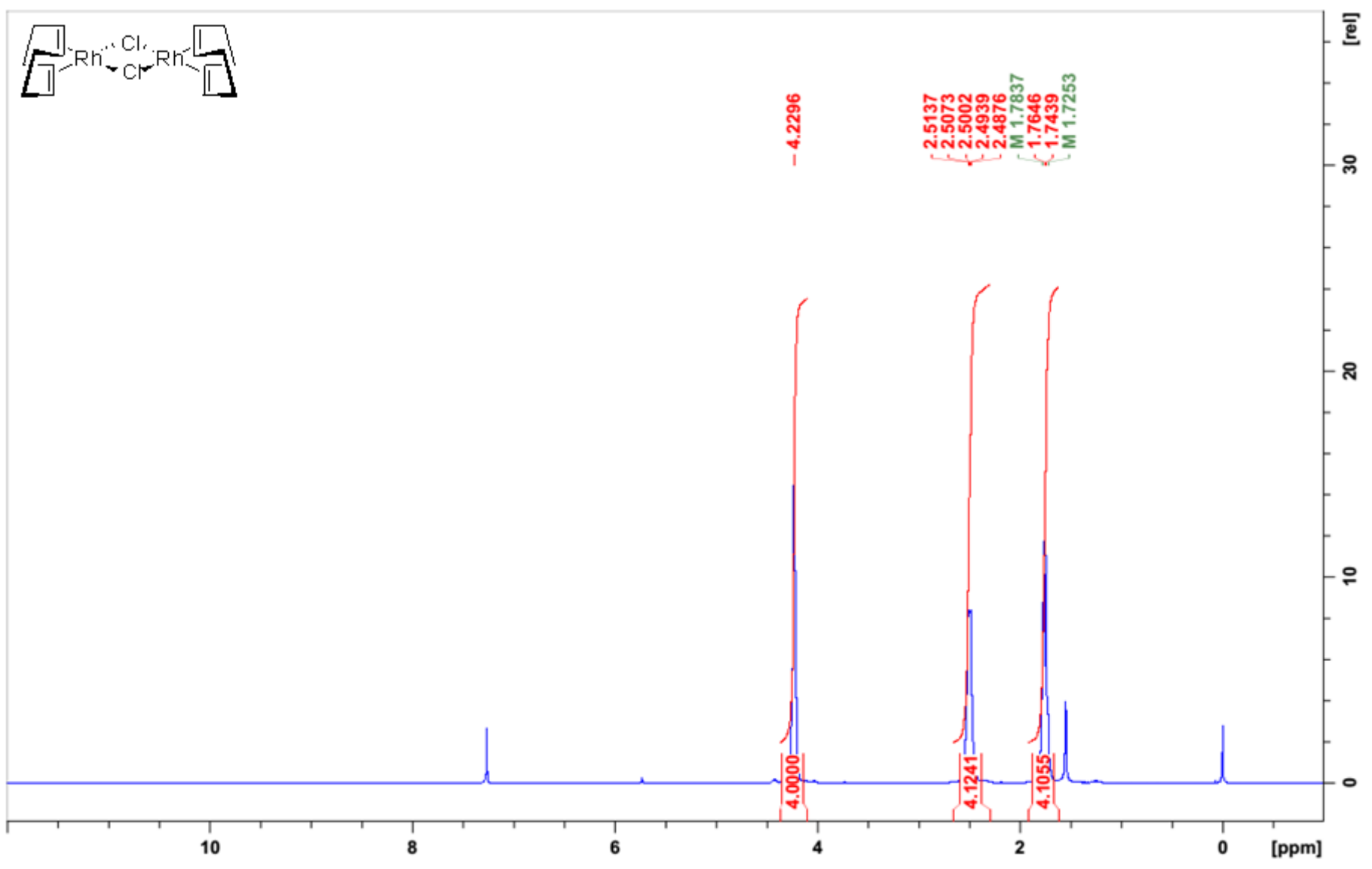
ZHANG, J.; CUE, B. W. Green Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry: Recent Case Studies. **Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry**, n. December, p. 631–658, 2012.

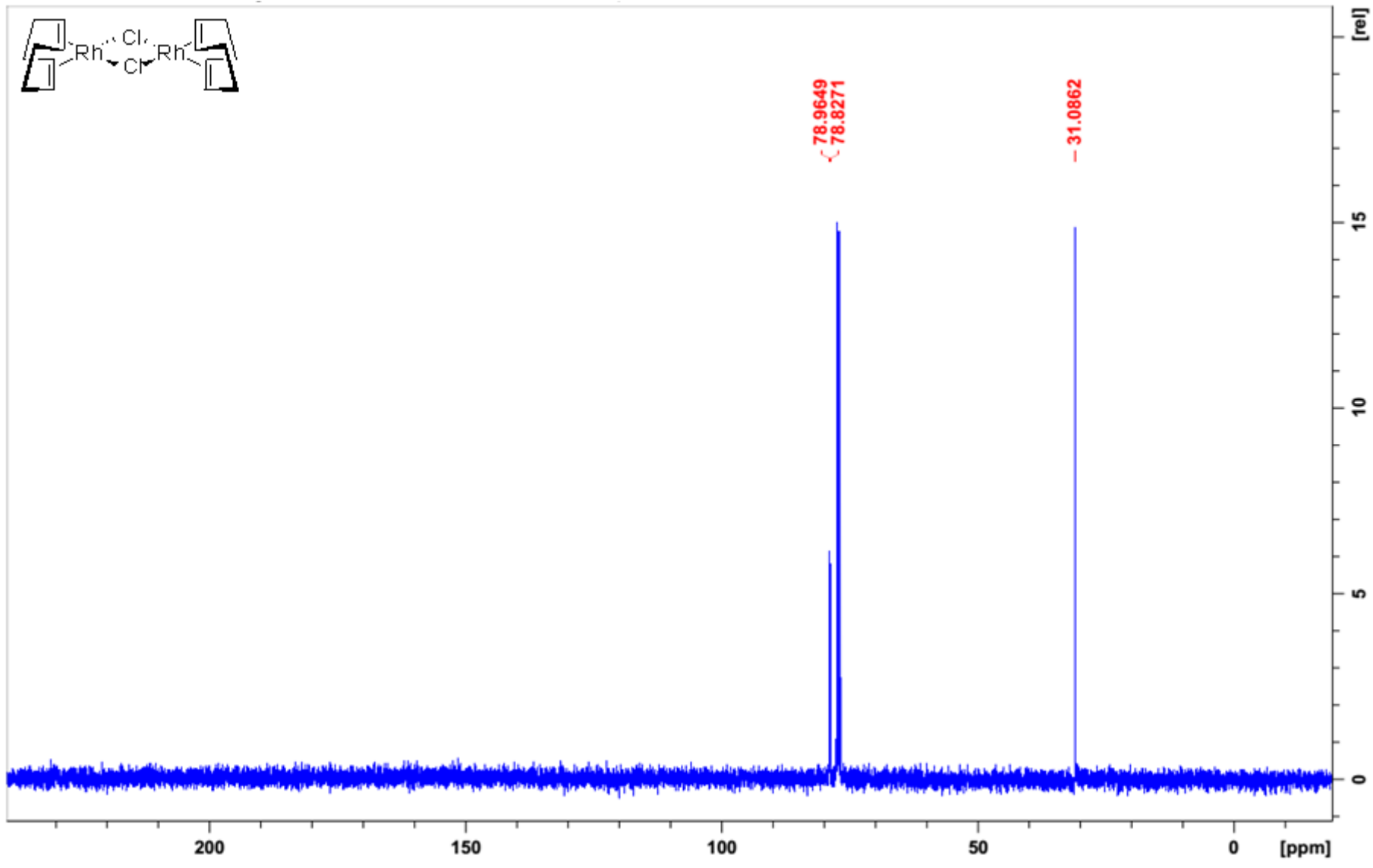
ANEXO A – CARACTERIZAÇÃO DO CATALISADOR

Pré catalisador [Rh(μ -Cl)(1,5-cod)]₂: Temperatura de fusão: 220-236 °C (literatura: 220 °C, (USON et al., 1985)). IV [Nujol®, V_{max} cm⁻¹ (intensidade)]: 2995, 2940, 2876, 2828, 1471, 1326 (f), 1301 (f), 1228 (m), 1214, 1174, 1151, 1078, 994, 962 (f), 866, 831, 797, 817, 795, 775, 486, 386 (literatura: 1325 (f), 1301 (f), 1227 (m), 1210 (m), 1172 (f), 1153 (f), 1076 (fr), 993, 961 (f), 878 (fr), 866 (f), 831 (fr), 817(f), 795 (m), 771(f) (CHATT; VENANZI, 1957)). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) [δ ppm, (multiplicidade, J Hz, integral)]: δ 4,23 (s, 4H), 2,64 – 2,39 (m, 4H), 1,75 (dd, J = 7,6 Hz, 4H) (literatura: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 4,23 (s, 4H, CH), 2,52 (m, 4H, CH₂), 1,75 (m, J = 7,6 Hz, 4 H, CH₂) (GIORDANO; CRABTREE, 1990)). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) [δ ppm (multiplicidade; J Hz, atribuição)]: δ 78,97 (CH₂), 78,83 (CH₂), 31,09 (CH). UV-vis (DCM, 1,0 x 10⁻³ mol L⁻¹) λ /nm (ϵ /mol⁻¹ L cm⁻¹) 243 (740), 350 (238), 393 (171).

Pré catalisador [Rh(μ -OMe)(1,5-cod)]₂: Temperatura de fusão: 184-190 °C (literatura 120-175 °C (USON et al., 1985)). IV [Nujol®, V_{max} cm⁻¹ (intensidade)]: 3420; 1326; 1300; 1212; 1070; 998; 964; 874, 486 (literatura: 3328 (m, br); 1330 (m); 1304 (m); 1231 (fr); 1214 (fr); 1154 (fr); 1078; 998 (m); 953 (f); 892 (fr); 865 (m); 815 (m); 797 (fr); 775 (m); 553 (f); 500 (m); 338 (m) (USON et al., 1985)). UV-vis (DCM, 1,0 x 10⁻⁴ mol L⁻¹) λ /nm (ϵ /mol⁻¹ L cm⁻¹) 230 (8717), 260 (4316), 349 (1365), 393 (899).







ANEXO B – CROMATOGRAMAS COLUNA POLAR

Representação do CG-FID da hidroformilação do (1R)-(-)-mirtenol (**1**).

<i>Tempo de retenção (minutos)</i>	Substâncias
2,61	<i>p</i> -xileno (padrão interno)
8,33; 8,38	(1R)-(-)-mirtanal (4)
11,16	(1R)-(-)-mirtenol (1) - Substrato
15,9	(5) Hemiacetal
17,6	(3a) Produto <i>trans</i> (maior quantidade)
18,29	(3b) Produto <i>cis</i> (menor quantidade)

Representação do CG-FID da hidroformilação do (1R)-(-)-nopol (**2**)

<i>Tempo de retenção (minutos)</i>	Substâncias
2,63	<i>p</i> -xileno (padrão interno)
9,56	(9) Isômero
9,72	(9) Isômero
11,68	(2) (1R)-(-)-nopol
16,26	(10) Hemiacetal
18,26	(8a) Produto <i>trans</i> (maior quantidade)
19,41	(8b) Produto <i>cis</i> (menor quantidade)

ANEXO C – CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

Composto **3**: isômero majoritário **3a** (*trans*, menor tempo de retenção CG): EM (70 eV, IE): m/z (%) 182 (0,2) [M⁺], 164 (43) [M⁺- H₂O], 149 (38), 125 (41), 121 (44), 119 (19), 111 (40), 109 (19), 108 (23), 107 (33), 105 (20), 97 (18), 95 (78), 94 (20), 93 (92), 91 (67), 83 (25), 82 (36), 81 (56), 80 (30), 79 (100), 77 (41), 69 (53), 68 (19), 67 (58), 55 (36); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C, Me₄Si): δ=0,73 (d, ²J=10,1 Hz, 1H; C⁷HH), 0,98 (s, 3H; C⁹H₃), 1,22 (s, 3H; C⁸H₃), 2,00–2,10 (m, 2H; C¹H, C⁵H), 2,17 (dd, ³J=2,5 Hz, ³J=8,1 Hz, 2H; C⁴H₂), 2,30–2,40 (m, 1H; C⁷HH), 2,49 (qt, ³J=6,8 Hz, 1H; C²H), 2,70 (qt, ³J=7,5 Hz, 1H; C³H), 3,65 (dd, ⁴J=3,1 Hz, ³J=6,9 Hz, 2H; C¹⁰H₂), 9,68 ppm (d, ³J=1,0 Hz, 1H; CHO); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=23,13 (C⁹), 26,28 (C⁴), 27,48 (C⁸), 32,35 (C⁷), 38,95 (C⁶), 40,62 (C⁵), 42,25 (C¹), 44,23 (C²), 44,71 (C³), 66,59 (C¹⁰), 204,49 ppm (CHO); isômero minoritário **3b** (*cis*, maior tempo de retenção CG): EM (70 eV, IE): m/z (%) 164 (3) [M⁺- H₂O], 135 (28), 123 (24), 121 (37), 109 (20), 107 (60), 105 (27), 95 (45), 93 (100), 92 (20), 91 (75), 83 (43), 82 (51), 81 (59), 80 (20), 79 (96), 77 (49), 70 (27), 69 (96), 67 (70), 57 (21), 55 (65); Para numeração dos átomos ver Figura 13. Dados espectroscópicos do composto **3** não foram descritos na literatura até onde sabemos.

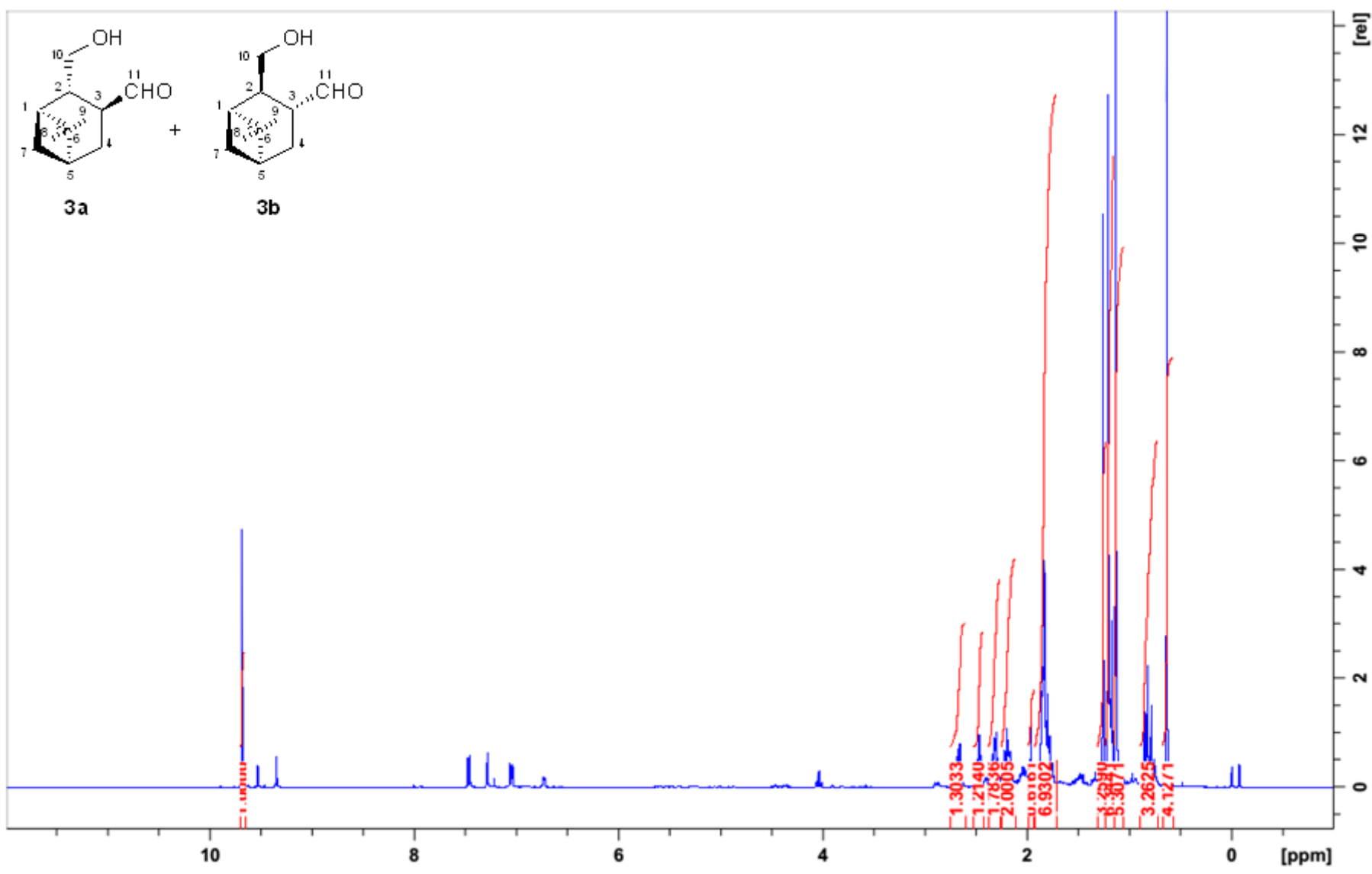
Composto **4**: isômero majoritário (maior tempo de retenção CG): EM (70 eV, IE): m/z (%) 152 (0,5) [M⁺], 137 (17) [M⁺- CH₃], 123 (45%), 109 (29%), 83 (49), 82 (86), 81 (68), 79 (43), 70 (33), 69 (82), 68 (19), 67 (100), 55 (37); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C, Me₄Si): δ=0,64 (s, 3H; C⁹H₃), 1,13 (s, 3H; C⁸H₃), 1,15-1,25 (m, 2H; C⁷HH, C³HH), 1,75-1,0 (m, 3H; C⁴H₂, C⁵H), 1,95–2,05 (m, 1H; C³HH), 2,25–2,35 (m, 1H; C⁷HH), 2,45–2,55 (m, 1H; C¹H), 2,60–2,70 (m, 1H; C²H), 9,68 ppm (s, 1H; CHO); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=13,37 (C³), 23,27 (C⁹), 24,74 (C⁴), 26,88 (C⁸), 29,50 (C⁷), 39,03 (C⁶), 40,77 (C⁵), 42,47 (C¹), 52,82 (C²), 205,97 ppm (C¹⁰); isômero minoritário (menor tempo de retenção CG): EM (70 eV, IE): m/z (%) 152 (0,5) [M⁺], 137 (17) [M⁺- CH₃], 123 (45), 109 (29), 83 (49), 82 (68), 81 (68), 79 (43), 70 (33), 69 (82), 68 (19), 67 (100), 55 (37); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C, Me₄Si): δ=9,53 ppm (s, 1H; CHO); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=13,12 (C³), 24,91 (C⁴), 29,25 (C⁷), 49,38 (C²), 204,18 ppm (C¹⁰). Apenas a atribuição parcial dos sinais de RMN foi realizada para o isômero minoritário devido sua baixa concentração na mistura isolada. Para numeração dos átomos ver Figura 13.

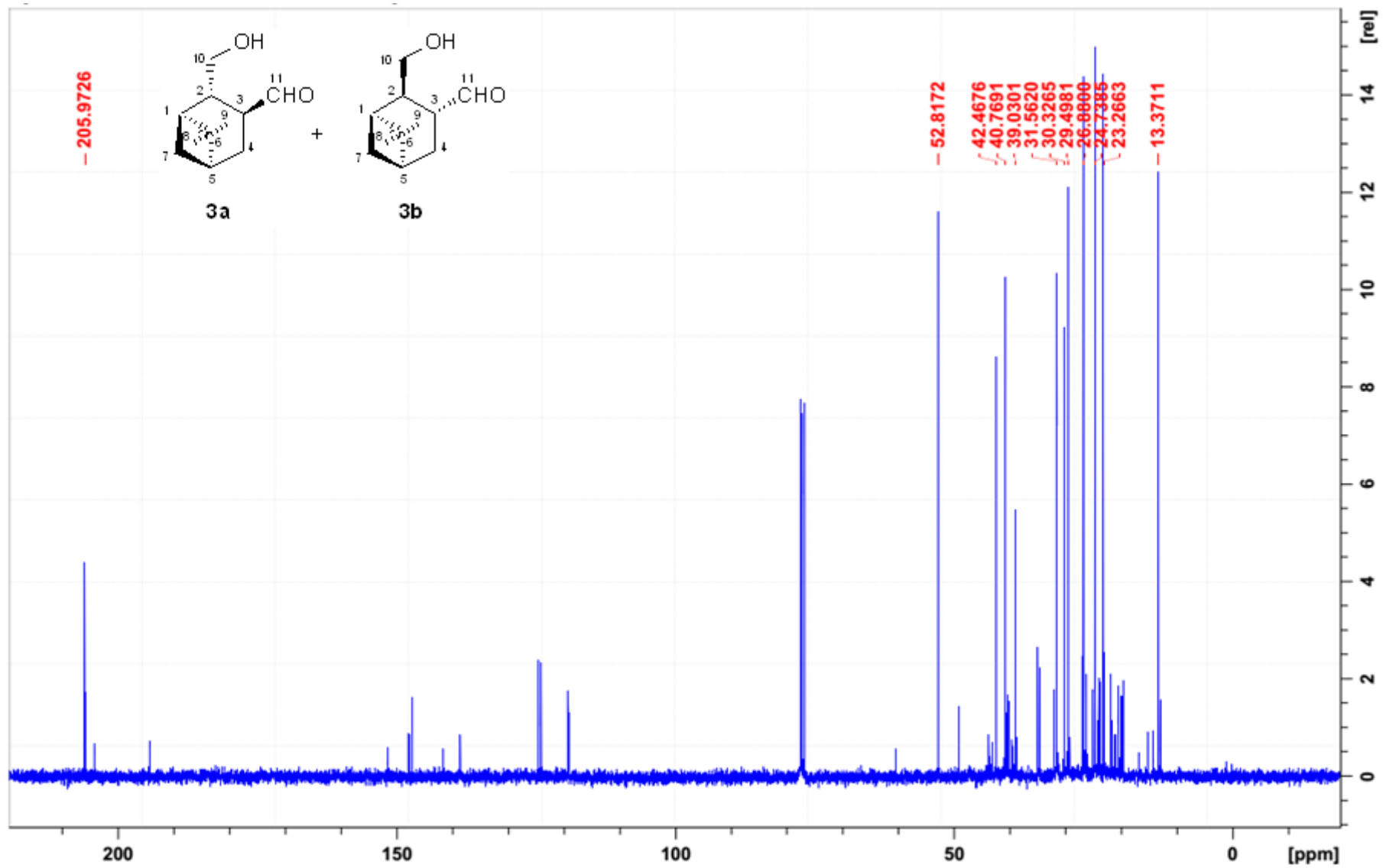
Composto **5**: EM (70 eV, IE): m/z (%):181 (1) [M⁺-H], 167 (2) [M⁺-CH₃], 164 (43) [M⁺-H₂O], 151 (3), 149 (38), 135 (10), 131 (6), 121 (44), 111 (40), 107 (33), 95 (78), 93 (92), 79 (100) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C, Me₄Si): δ=0,94 (s, 3H; C⁹H₃), 1,09 (d, ²J=13,6 Hz, 1H; C⁷HH), 1,11 (s, 3H; C⁸H₃), 1,65-1,75 (m, 1H; C⁴HH), 1,75-1,85 (m, 1H; C⁵H), 1,90-2,00 (m, 1H; C¹H), 2,10-2,20 (m, 2H; C⁴HH; C⁷HH), 2,40-2,50 (m, 1H; C³H), 2,95-3,05 (m, 1H; C²H), 3,71 (dd, ³J=4,9 Hz, ²J=9,3 Hz, 1H; C¹⁰HH), 4,06 (t, ³J=²J=9,3 Hz, 1H; C¹⁰HH), 5,34 ppm (br.s, 1H; C¹¹H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=20,63 (C⁹), 28,59 (C⁸), 28,90 (C⁴), 30,07 (C⁷), 39,00 (C⁶), 39,27 (C³), 40,38 (C⁵), 43,32 (C¹), 44,04 (C²), 70,47 (C¹⁰), 105,71 ppm (C¹¹). Para a numeração dos átomos ver Figura 13. Composto **5** foi descrito anteriormente em (SIROL et al., 1999).

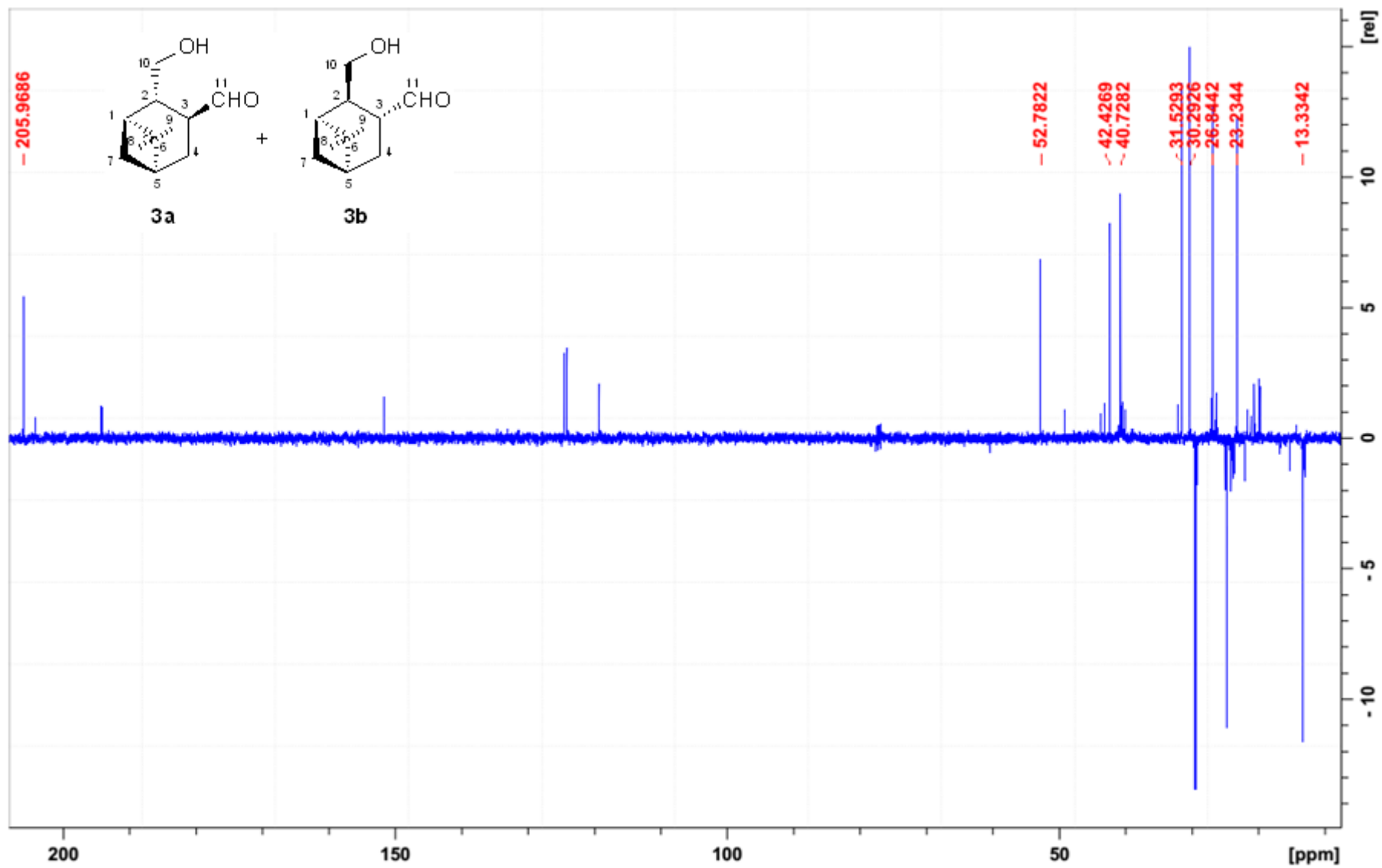
Composto **8** : isômero majoritário **8a** (*trans*, menor tempo de retenção CG): EM (70 eV, IE): m/z (%) 181 (2) [M⁺- CH₃], 178 (3) [M⁺- H₂O], 163 (24) [M⁺- CH₃- H₂O], 151 (29), 147 (20), 135 (30), 121 (24), 112 (21), 111 (100), 109 (27), 107 (47), 105 (43), 95 (77), 94 (22), 93 (57), 91 (46), 83 (36), 81 (49), 79 (86), 77 (29), 69 (88), 67 (64), 55 (71); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C, Me₄Si): δ=0,70 (d, ²J=10,1 Hz, 1H; C⁷HH), 1,01 (s, 3H; C⁹H₃), 1,22 (s, 3H; C⁸H₃), 1,65-1,80 (m, 2H; C¹⁰H₂), 1,95-2,15 (m, 2H; C¹H, C⁵H), 2,15-2,25 (m, 2H; C⁴H₂), 2,30-2,40 (m, 1H; C⁷HH), 2,40-2,50 (m, 1H; C²H), 2,55-2,65 (m, 1H; C³H), 3,60 (t, ³J=6,4 Hz, 2H; C¹¹H₂), 9,64 ppm (br.s, 1H; CHO); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=2,97 (C⁹), 26,87 (C⁴), 27,60 (C⁸), 32,49 (C⁷), 37,18 (C²), 39,02 (C⁶), 39,39 (C¹⁰), 40,45 (C⁵), 45,38 (C¹), 47,17 (C³), 60,54 (C¹¹), 204,46 ppm (CHO); isômero minoritário **8b** (*cis*, maior tempo de retenção CG): EM (70 eV, IE): m/z (%) 181 (9) [M⁺- CH₃], 178 (0,4) [M⁺- H₂O], 163 (6) [M⁺- CH₃- H₂O], 123 (31), 121 (30), 111 (43), 109 (44), 108 (19), 107 (48), 105 (29), 98 (23), 95 (53), 93 (74), 91 (41), 83 (46), 82 (28), 81 (62), 79 (67), 77 (28), 69 (100), 67 (71), 57 (20), 55 (87); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C, Me₄Si): δ=0,85 (d, ²J=10,2 Hz, 1H; C⁷HH), 1,07 (s, 3H; C⁹H₃), 1,29 (s, 3H; C⁸H₃), 1,65-1,80 (m, 2H; C¹⁰H₂), 1,95-2,15 (m, 4H; C¹H, C⁴H₂, C²H), 2,15-2,25 (m, 1H; C⁷HH), 2,30-2,40 (m, 1H; C⁵H), 2,85-2,95 (m, 1H; C³H), 3,62 (t, ³J=6,4 Hz, 2H; C¹¹H₂), 9,64 ppm (br.s, 1H; CHO); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=20,77 (C⁴), 23,20 (C⁹), 27,63 (C⁸), 29,24 (C⁷), 36,02 (C²), 39,48 (C⁶), 40,31 (C¹⁰), 41,19 (C⁵), 45,79 (C¹), 49,93 (C³), 61,22 (C¹¹), 204,37 ppm (CHO). Para numeração dos átomos ver Figura 22.

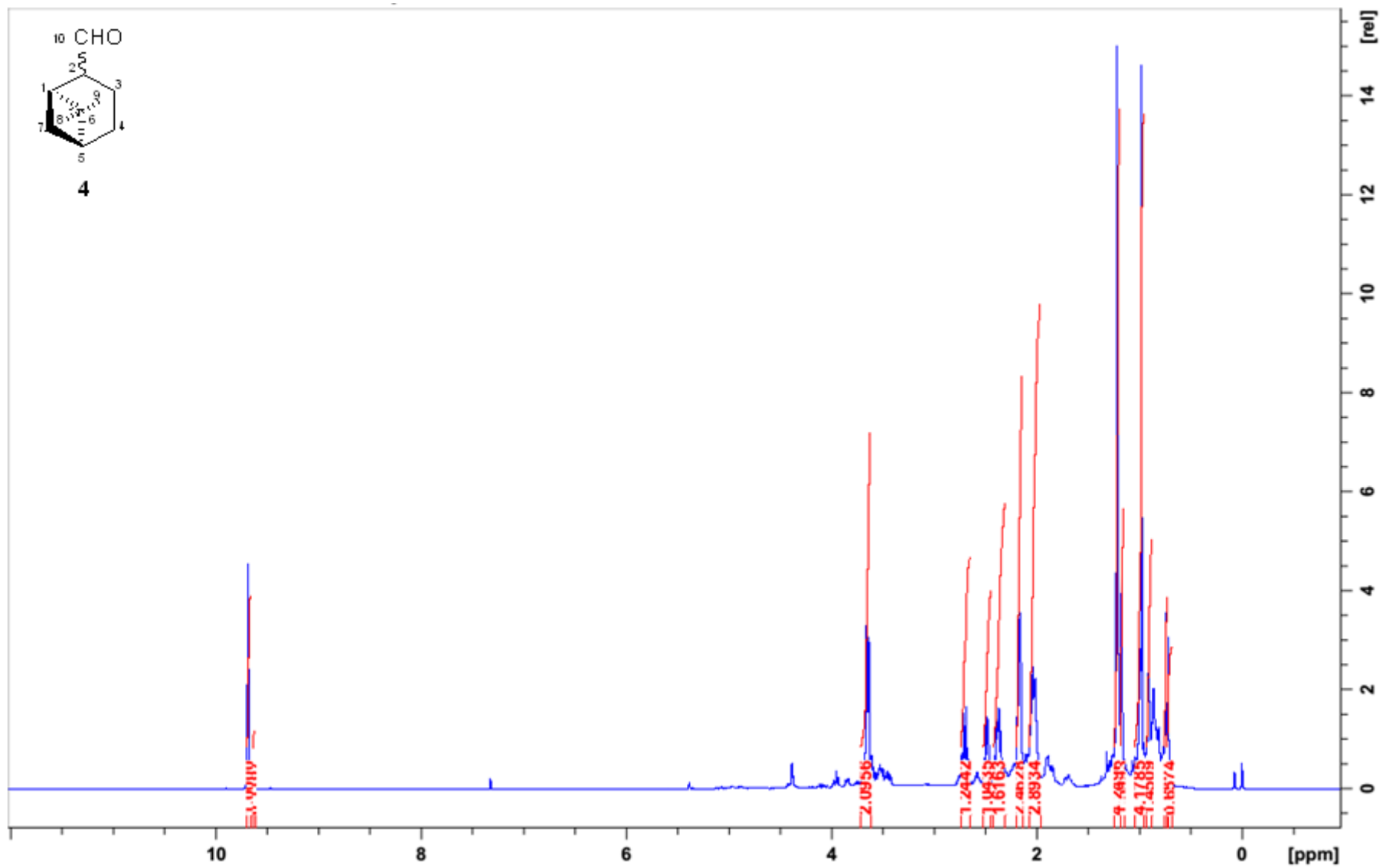
Composto **9**: isômero majoritário **9a** (*trans*, menor tempo de retenção CG): EM (70 eV, IE): m/z (%):166 (1) [M⁺], 151 (17) [M⁺-CH₃], 136 (1), 133 (22) [M⁺-CHO], 123 (44), 122 (75),

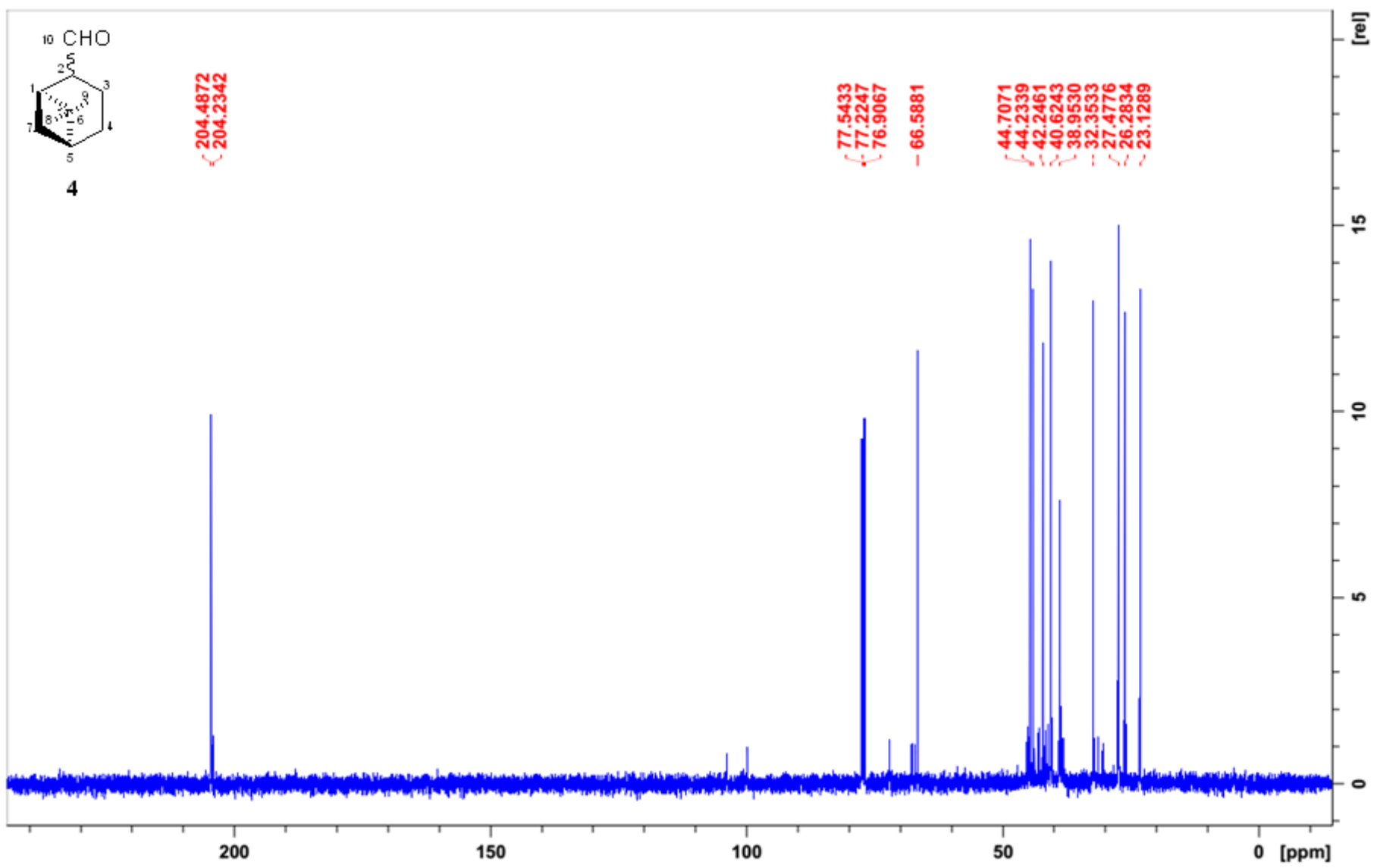
111 (19), 109 (23), 107 (57), 105 (26), 95 (30), 93 (36), 91 (25), 83 (67), 82 (46), 81 (61), 79 (100), 78 (23), 69 (62), 67 (67), 57 (9), 55 (89), 53 (20); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C , Me_4Si): $\delta=0,80$ (s, 3H; C^9H_3), 1,13 (s, 3H; C^8H_3), 1,15-1,25 (m, 2H; C^7HH , C^3HH), 1,60-1,80 (m, 4H; C^1H , C^4H_2 , C^3HH), 1,80-1,90 (m, 1H; C^5H), 1,95-2,05 (m, 1H; C^7HH), 2,20-2,30 (m, 3H; C^2H , C^{10}H_2), 9,65 ppm (t, $^3\text{J}=2,3$ Hz, 1H; CHO); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): $\delta=20,26$ (C^9), 22,17 (C^3), 23,44 (C^7), 24,54 (C^4), 26,87 (C^8), 30,19 (C^2), 39,74 (C^6), 40,73 (C^5), 45,87 (C^1), 50,82 (C^{10}), 203,21 ppm (C^{11}); isômero minoritário **9b** (*cis*, menor tempo de retenção CG): EM (70 eV, IE): m/z (%):166 (1), 151 (11), 133 (16), 123 (34), 122 (57), 107 (49), 105 (22), 95 (28), 91 (24), 81 (55), 77 (20), 69 (68), 55 (89), 53 (20); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C , Me_4Si): $\delta=0,80$ (s, 3H; C^9H_3), 1,13 (s, 3H; C^8H_3), 1,15-1,25 (m, 2H; C^7HH , C^3HH), 1,60-1,80 (m, 4H; C^1H , C^4H_2 , C^3HH), 1,80-1,90 (m, 1H; C^5H), 1,95-2,05 (m, 1H; C^7HH), 2,20-2,30 (m, 1H; C^2H), 2,40-2,50 (m, 3H; C^{10}H_2), 9,65 ppm (t, $^3\text{J}=2,3$ Hz, 1H; CHO); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): $\delta=22,18$ (C^3), 23,40 (C^9), 26,30 (C^4), 27,97 (C^8), 33,61 (C^7), 35,26 (C^2), 38,70 (C^6), 41,29 (C^5), 46,52 (C^1), 52,24 (C^{10}), 203,11 ppm (C^{11}). Para numeração dos átomos ver a Figura 22. Composto 9 foi descrito anteriormente em (BARROS et al., 2003) como produto da hidroformilação do β -pineno.

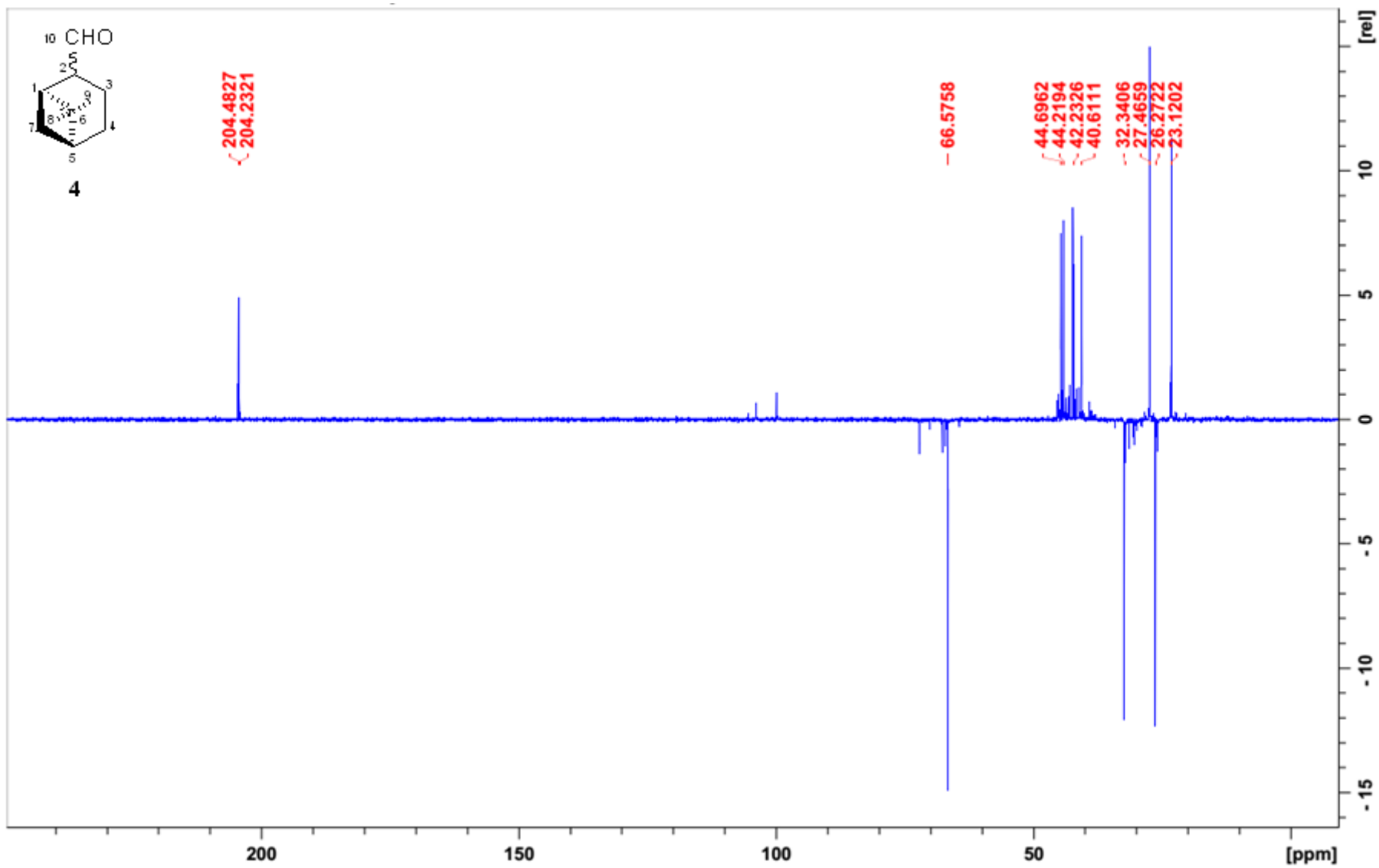


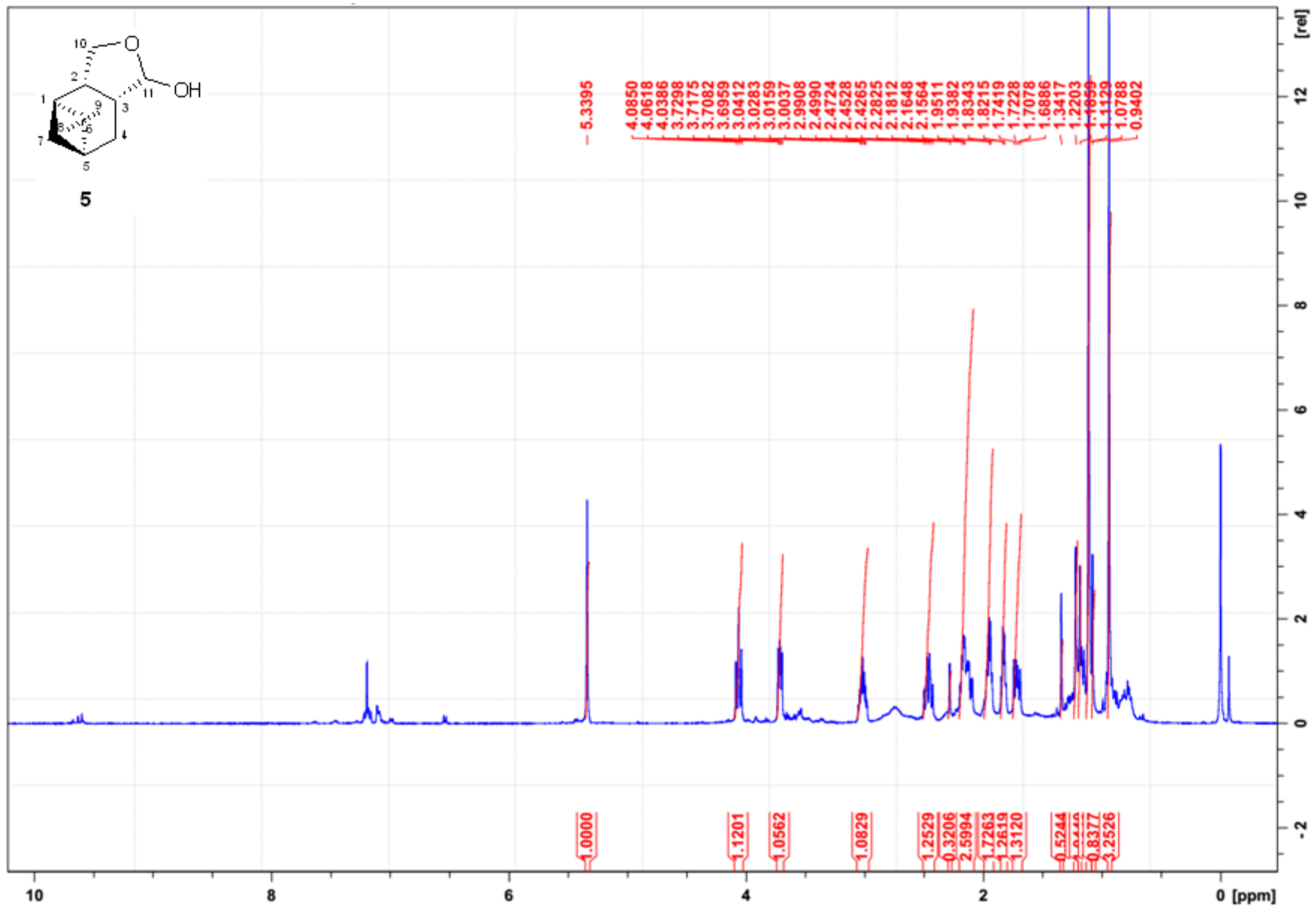


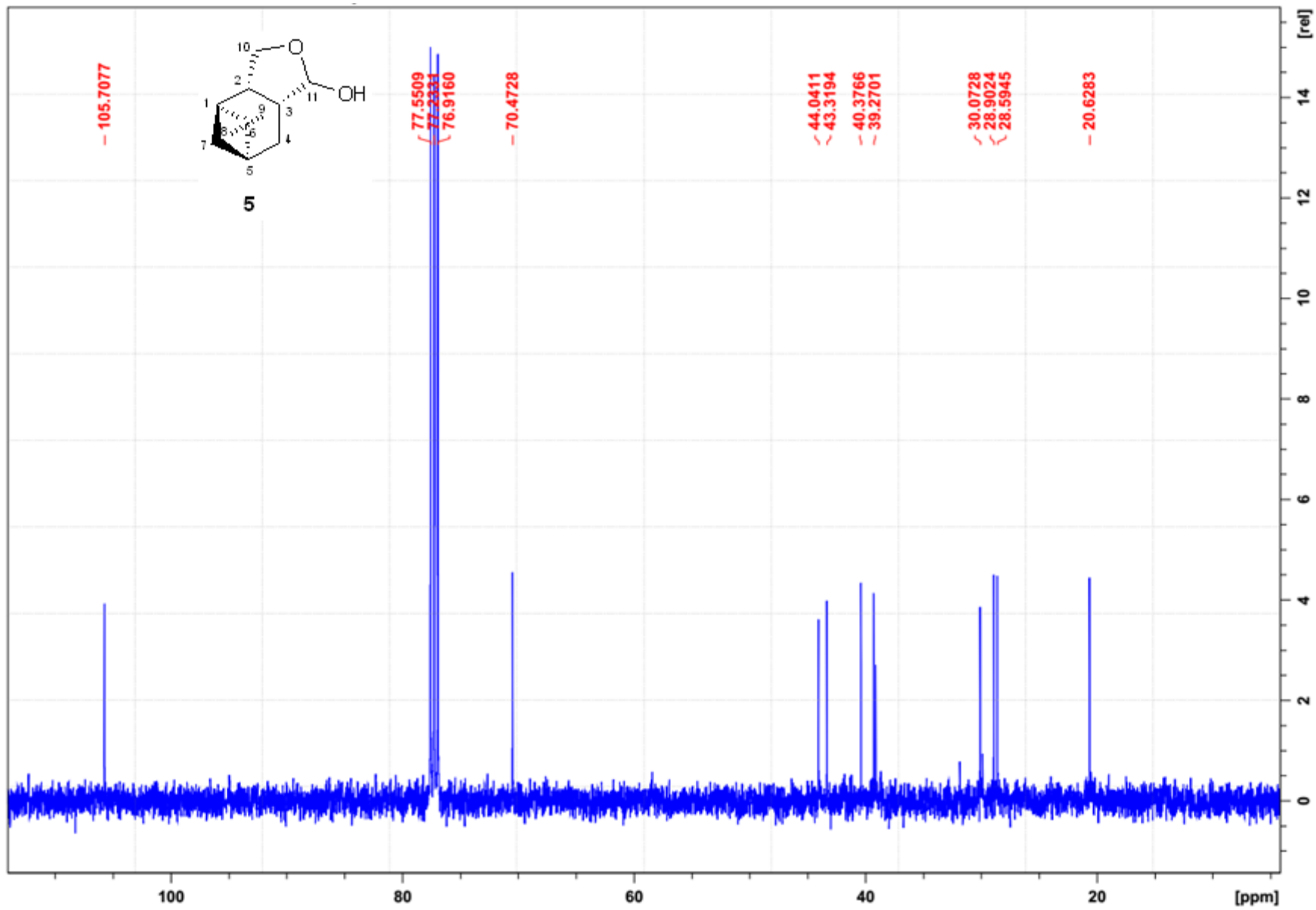


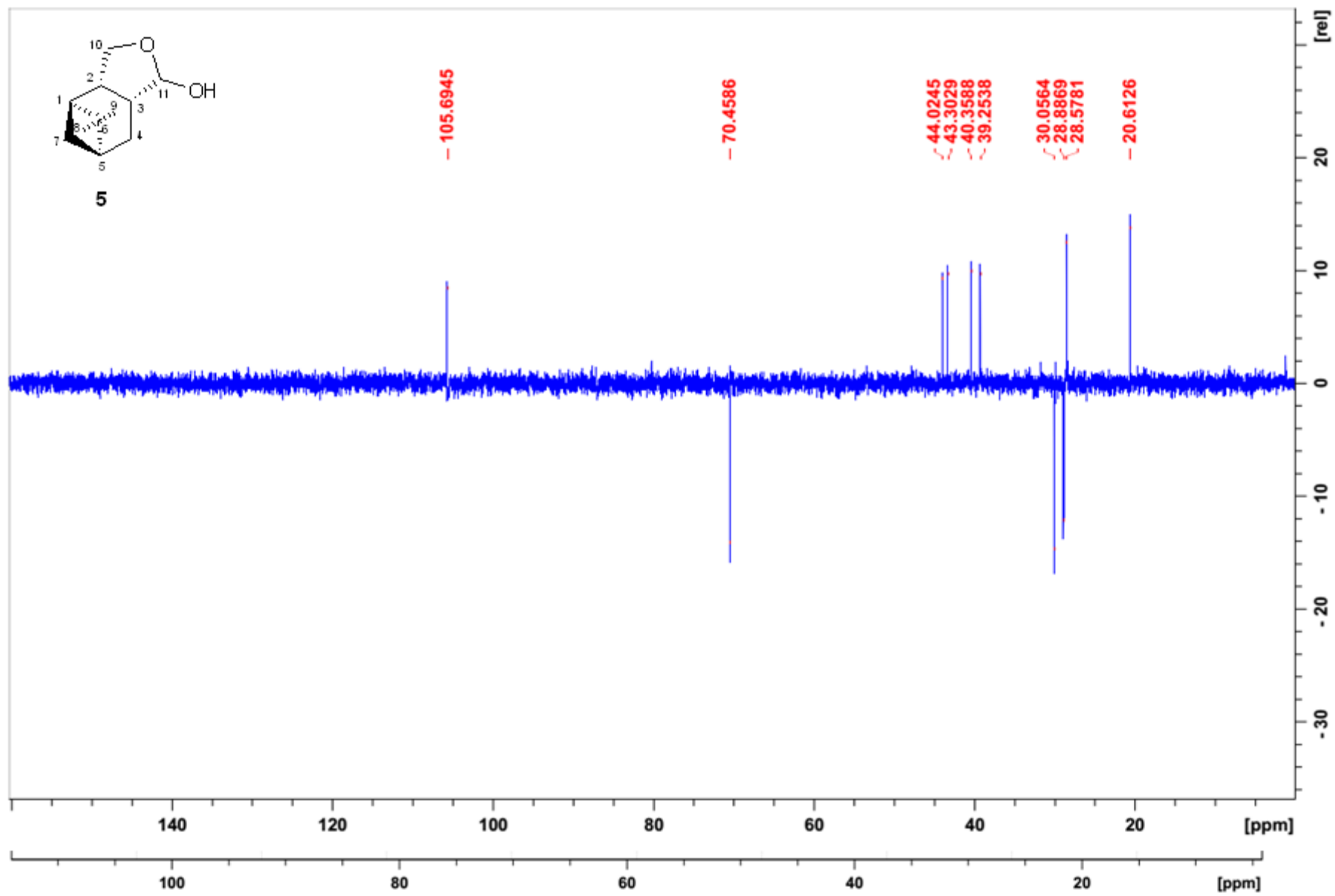


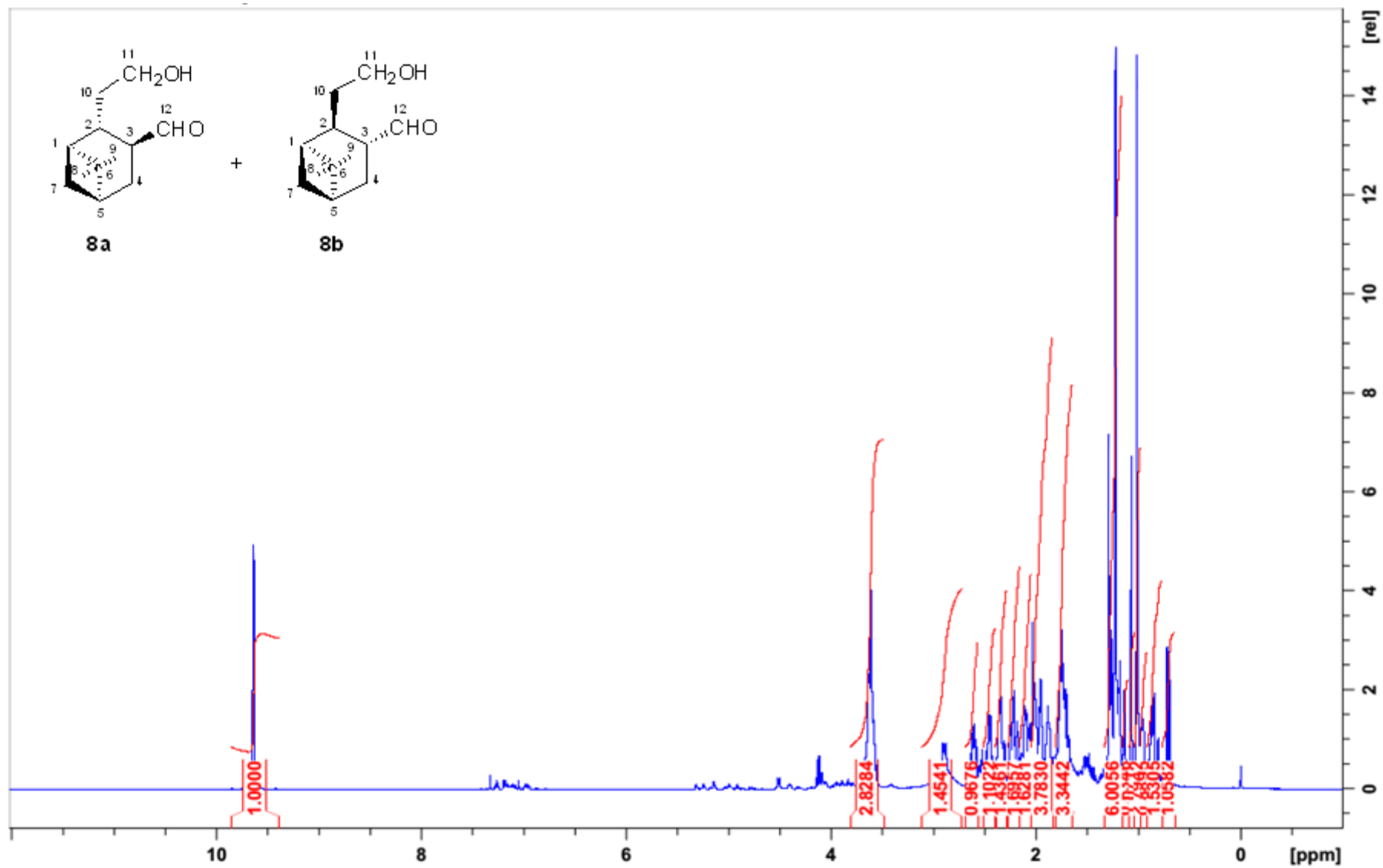


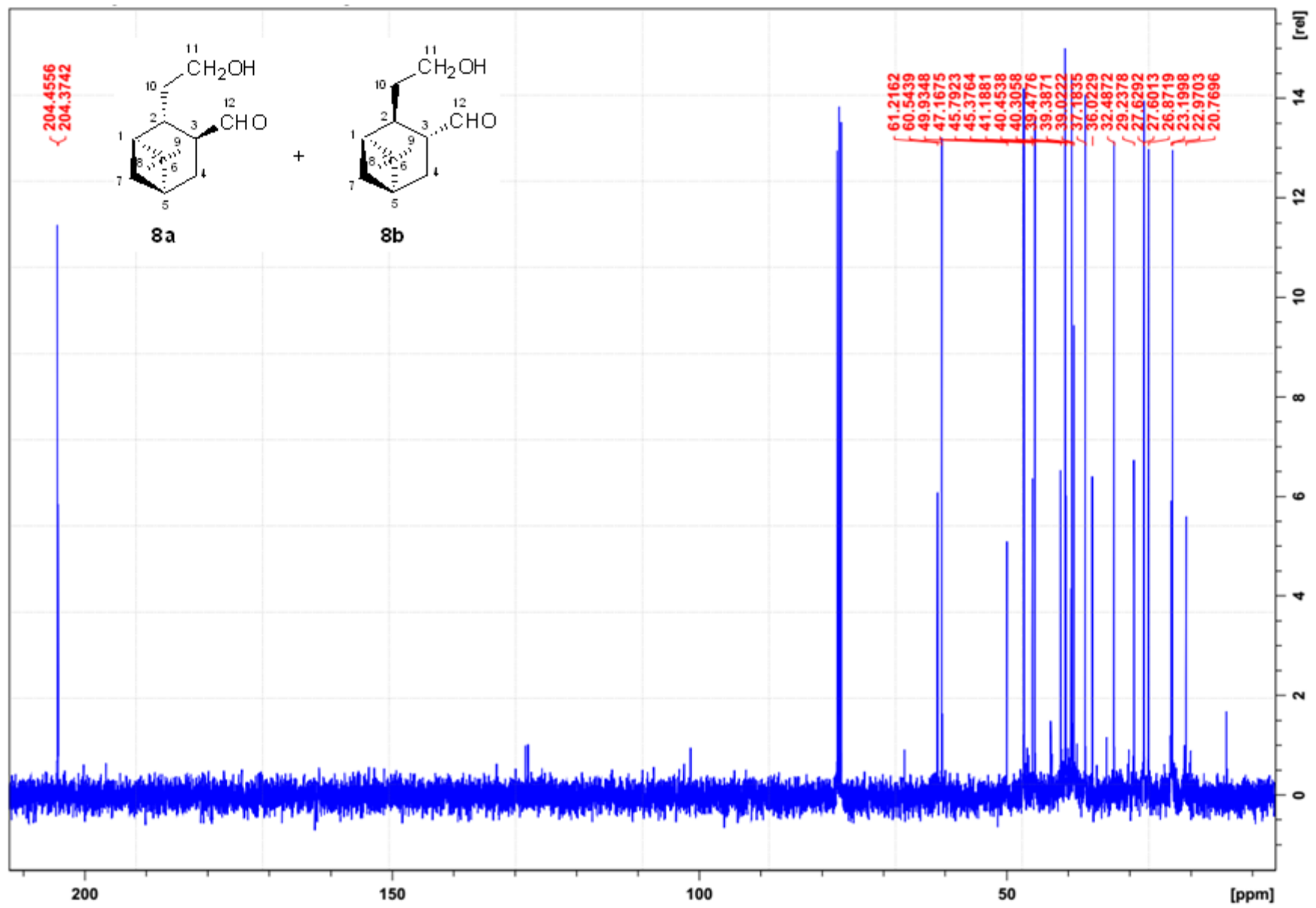


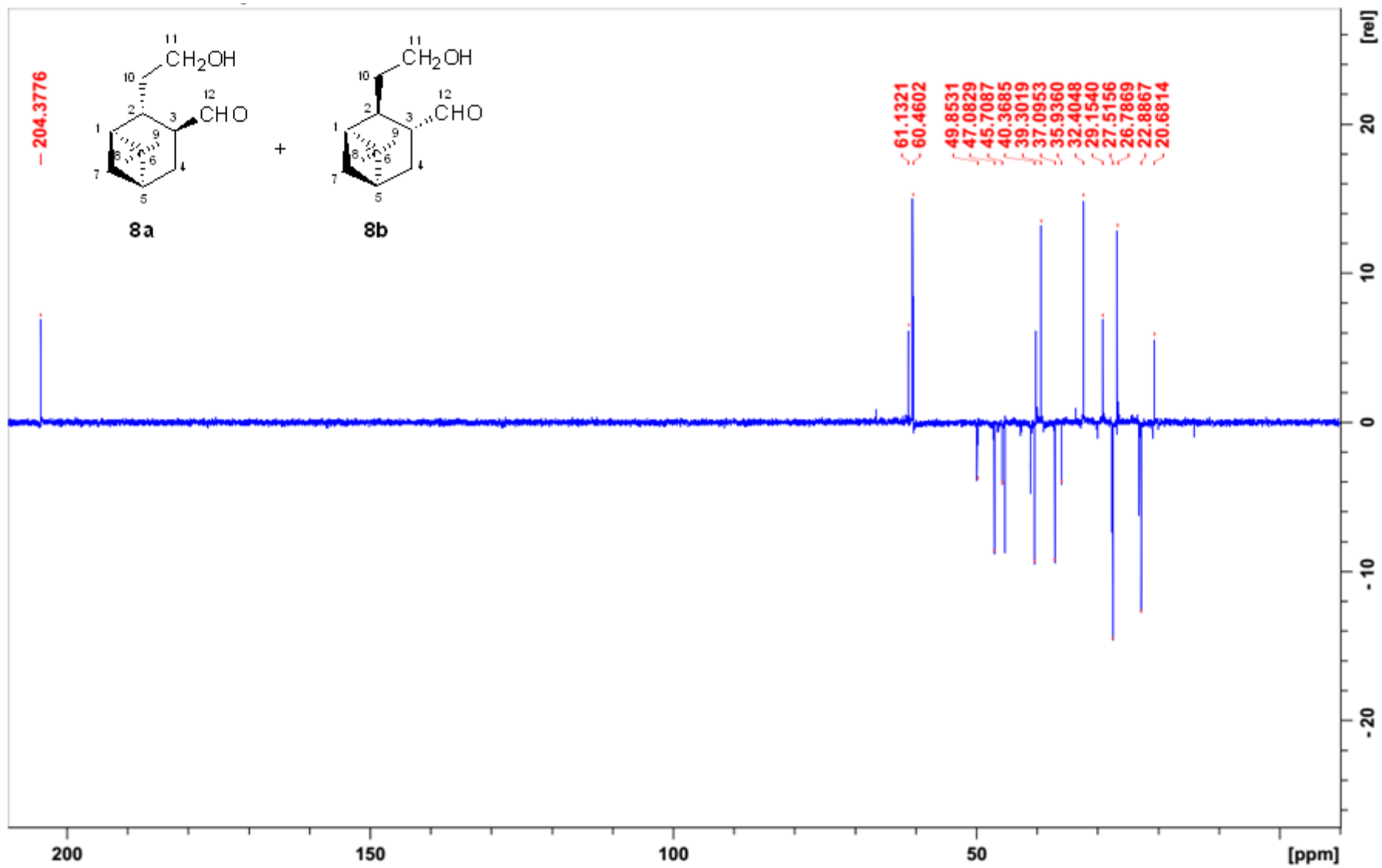


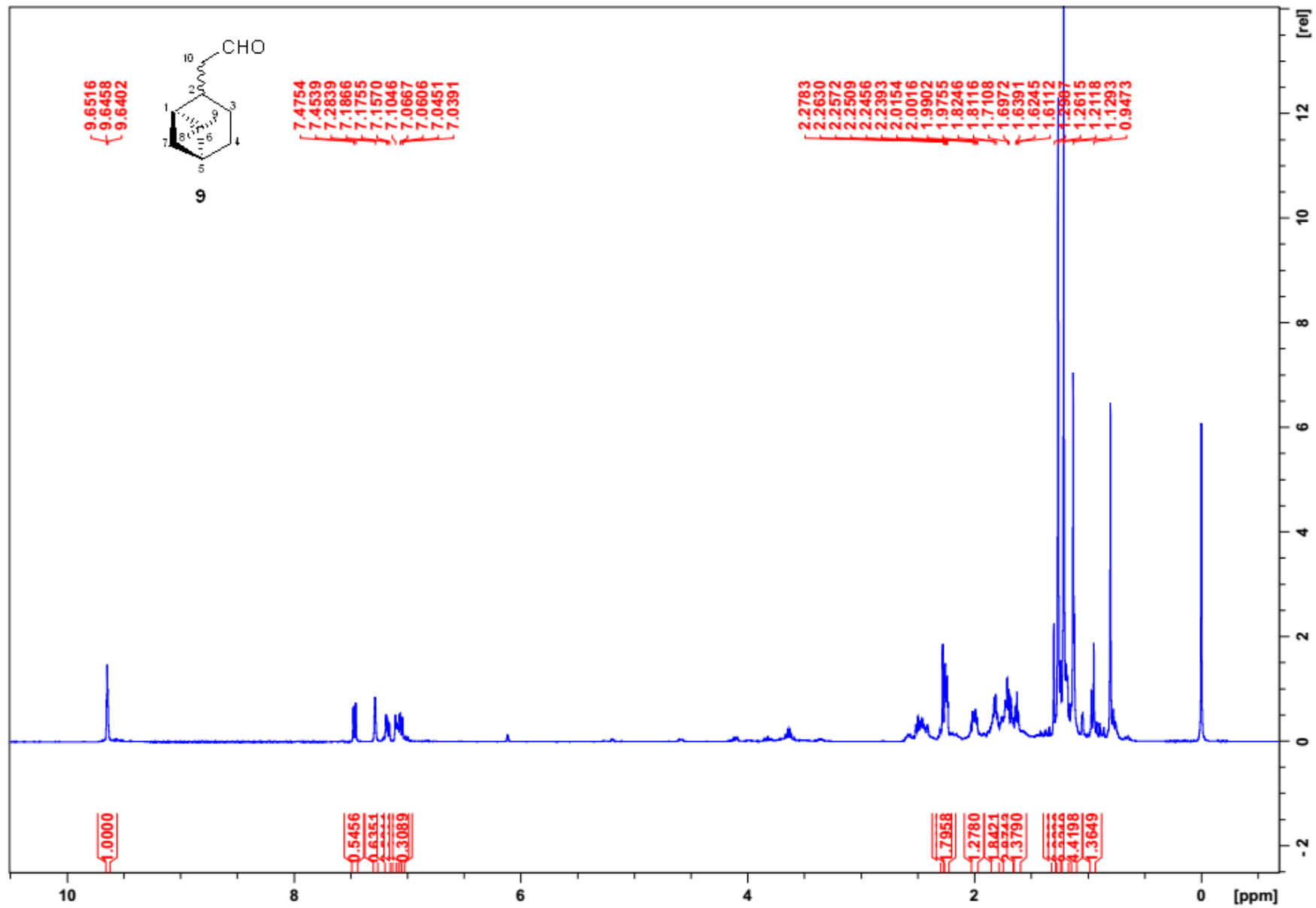


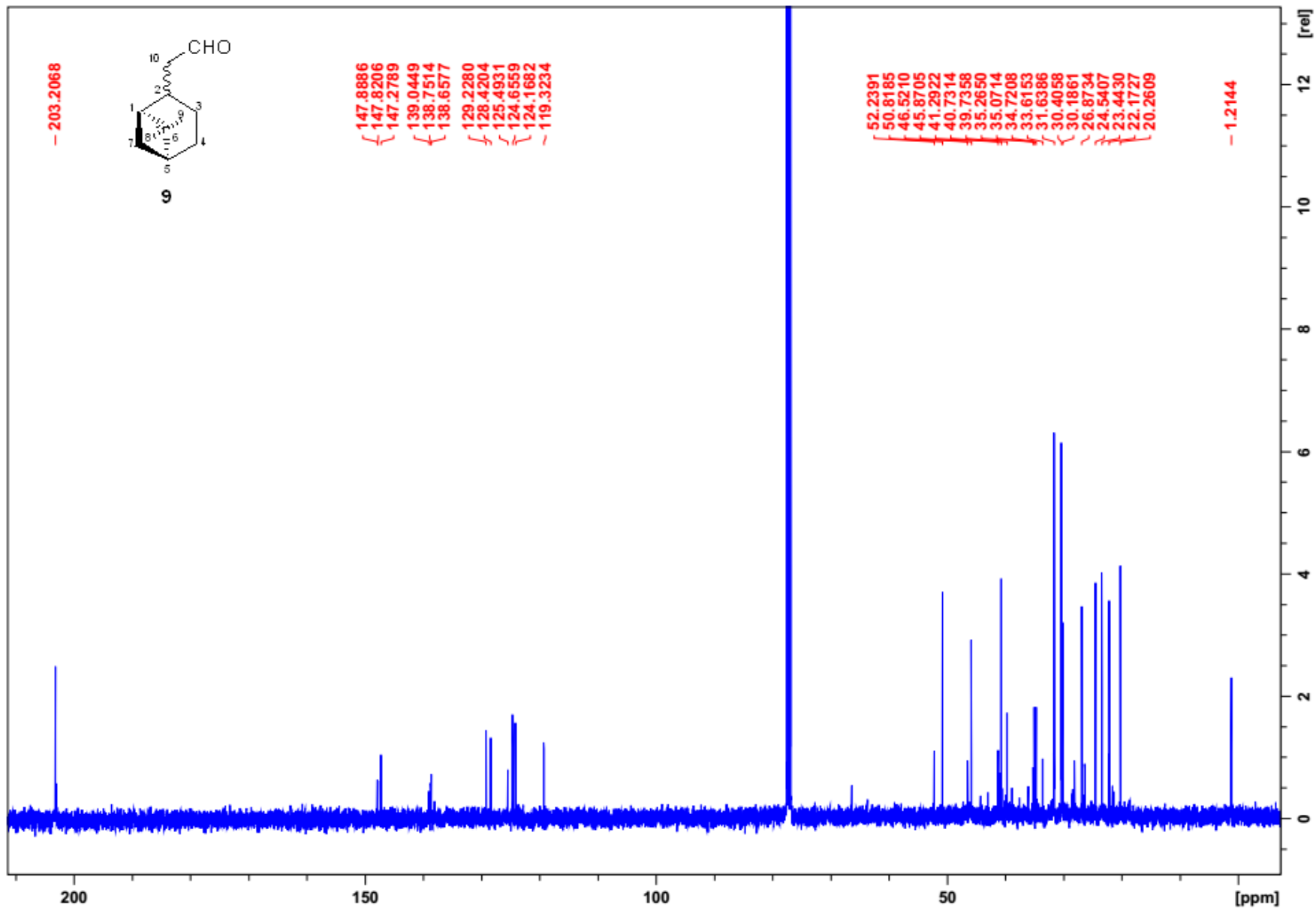


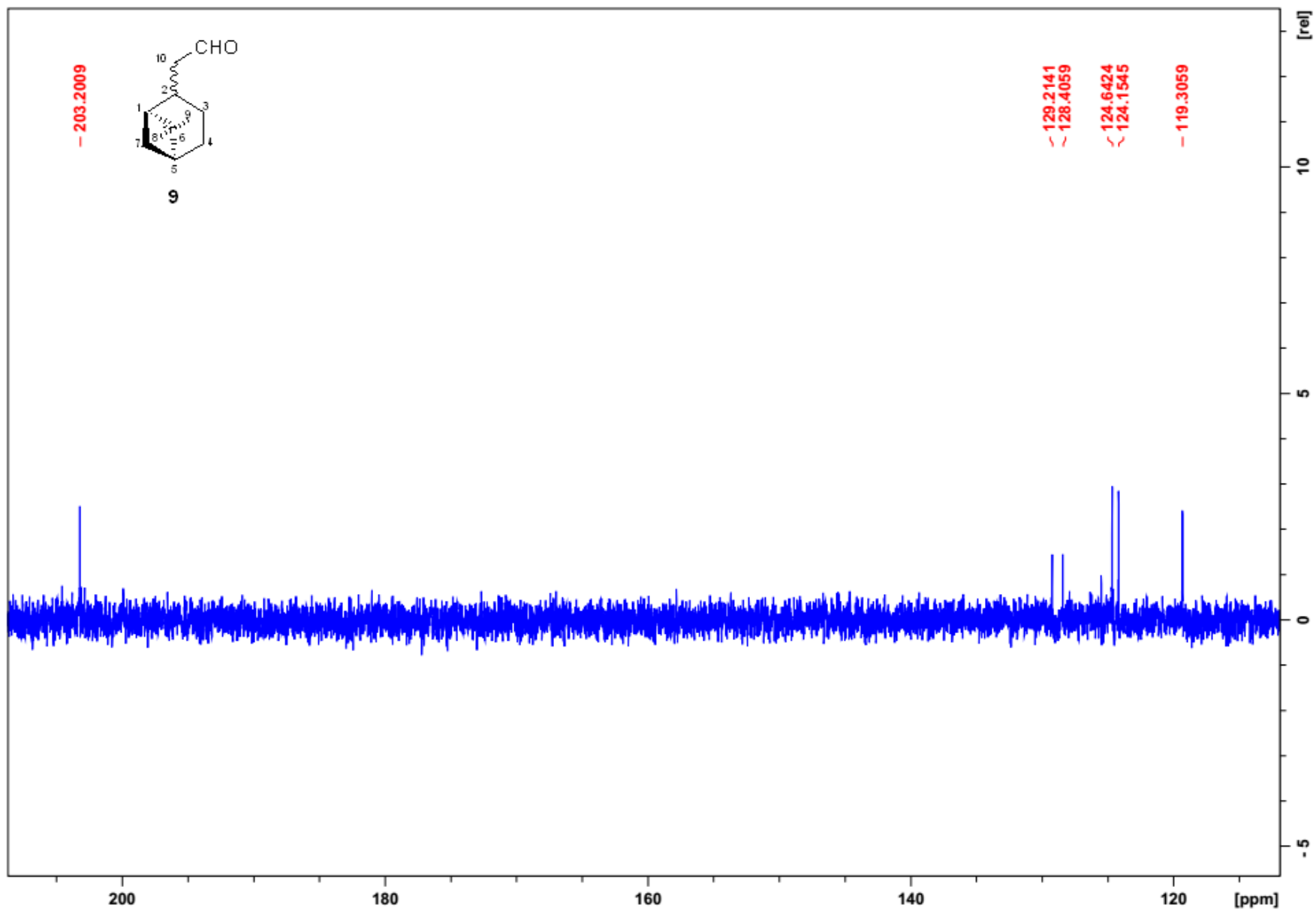




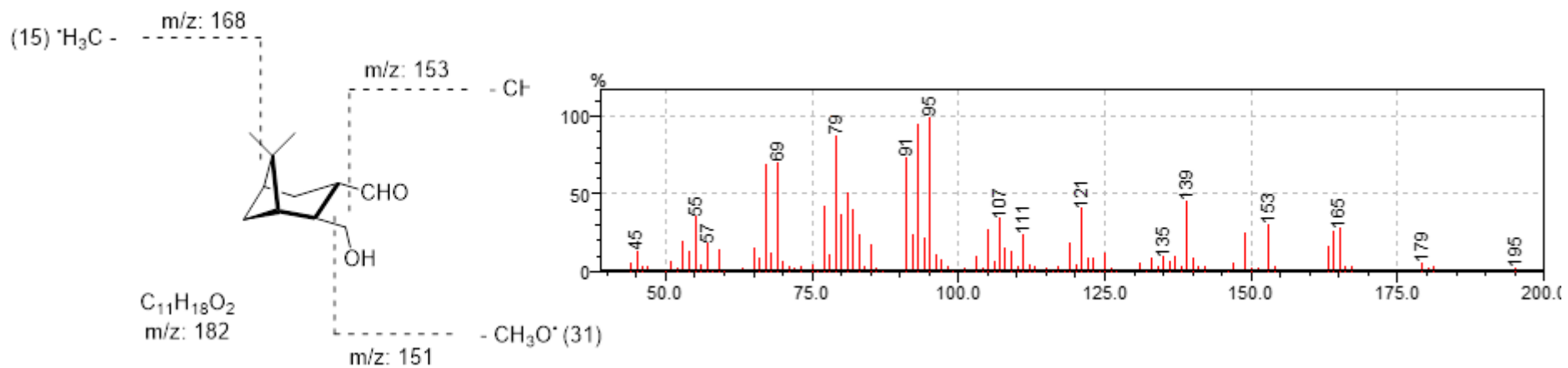




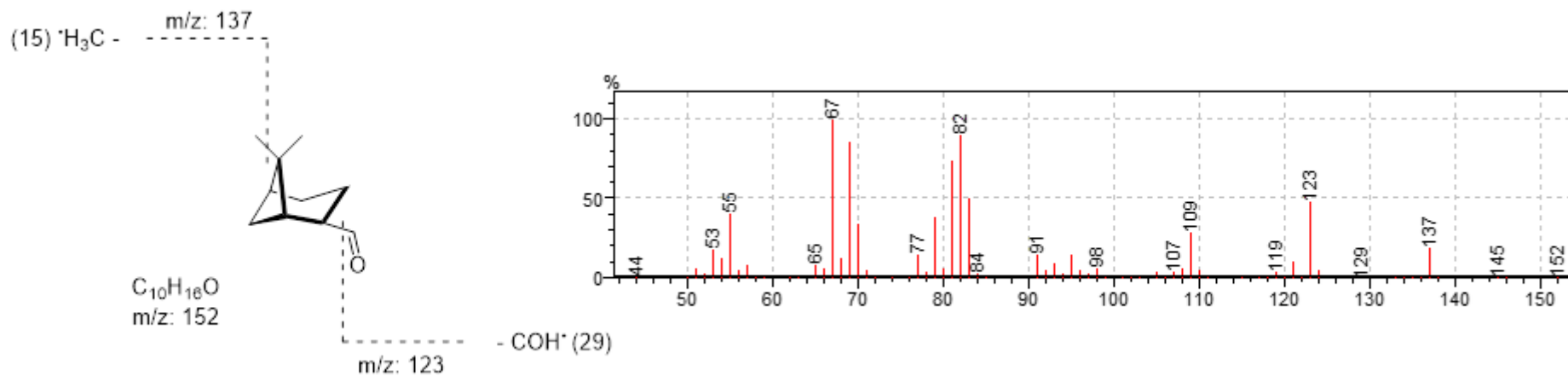




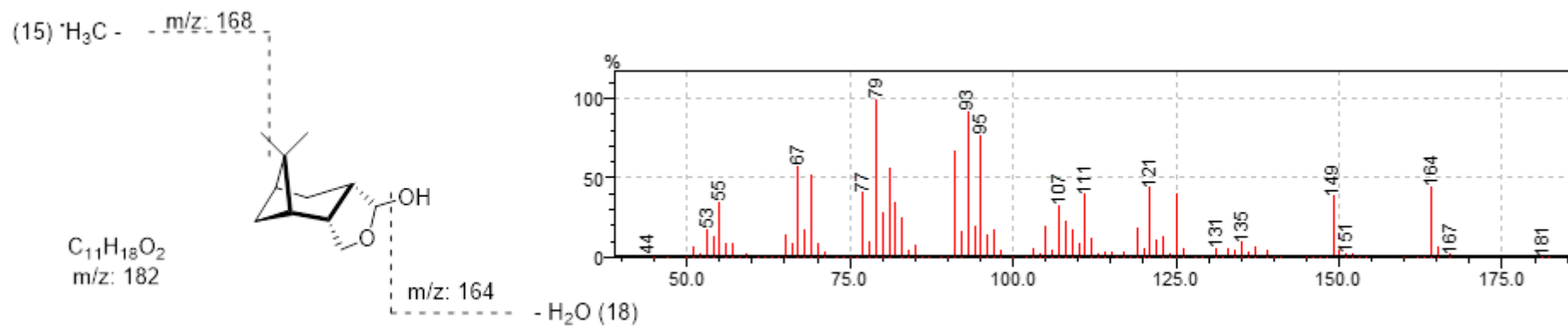
Composto 3:



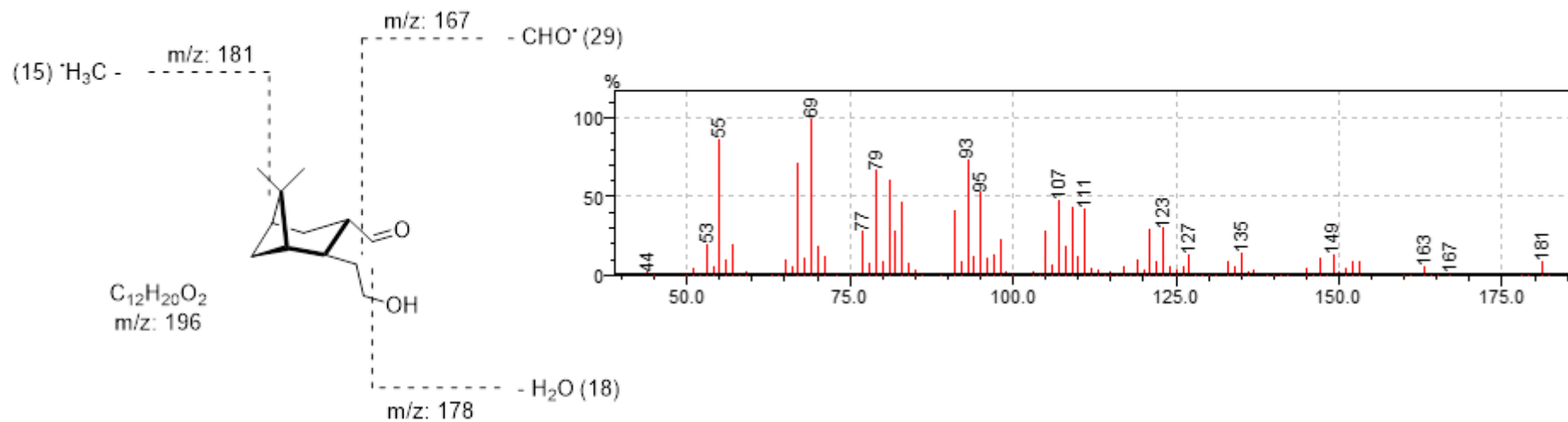
Composto 4:



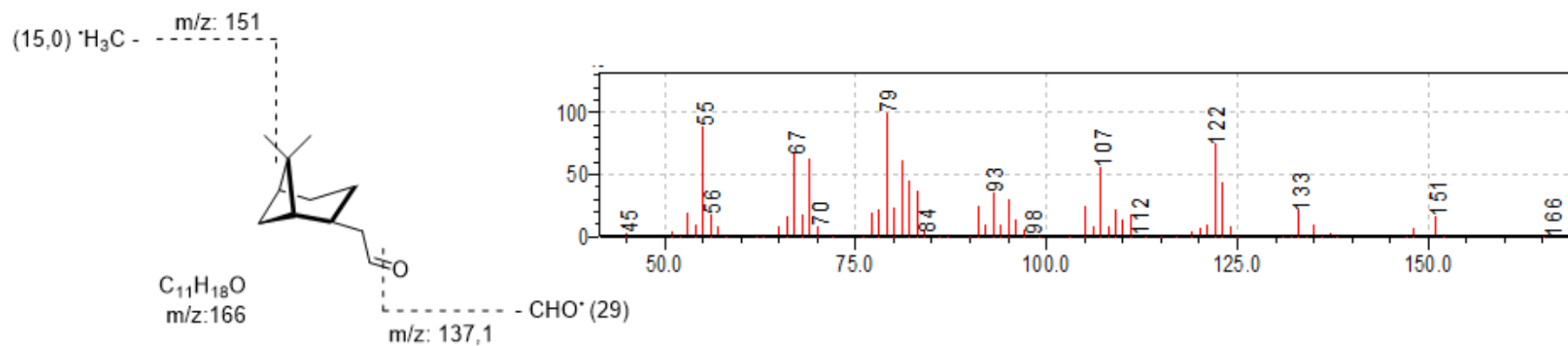
Composto 5:



Composto 8:



Composto 9:



Composto 10:

