

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

**ADELSON DE OLIVEIRA DIAS**

**HIDROFORMILAÇÃO/AMINAÇÃO REDUTIVA DE OLEFINAS  
BIORRENOVÁVEIS: SÍNTESE DE NOVOS PRODUTOS COM POTENCIAL  
APLICAÇÃO FARMACOLÓGICA**

**BELO HORIZONTE**

**2019**

UFMG/ICEx/DQ. 1334<sup>a</sup>

D. 727<sup>a</sup>

**ADELSON DE OLIVEIRA DIAS**

**HIDROFORMILAÇÃO/AMINAÇÃO REDUTIVA DE OLEFINAS  
BIORRENOVÁVEIS: SÍNTESE DE NOVOS PRODUTOS COM POTENCIAL  
APLICAÇÃO FARMACOLÓGICA**

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

**BELO HORIZONTE**

**2019**

Ficha Catalográfica

D541h Dias, Adelson de Oliveira  
2019 Hidroformilação/aminação redutiva de olefinas  
D biorrenováveis [manuscrito]: síntese de novos produtos  
com potencial aplicação farmacológica /Adelson de  
Oliveira Dias. 2019.  
109 f. : il.

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

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

1. Química inorgânica - Teses 2. Aminas - Teses 3.  
Rodio - Teses 4. Olefinas - Teses I. Goussevskaia,  
Elena Vitalievna - Orientadora II. Santos, Eduardo  
Nicolau - Coorientador III. Título

CDU 043

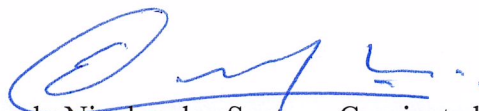
**"Hidroformilação/Aminação Redutiva de Olefinas Biorrenováveis: Síntese de  
Novos Produtos com Potencial Aplicação Farmacológica"**

**Adelson de Oliveira Dias**

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:



Prof. Elena Vitalievna Goussevskaja - Orientadora  
UFMG



Prof. Eduardo Nicolau dos Santos - Coorientador  
UFMG



Prof. Rosemeire Brondi Alves  
UFMG



Prof. Diogo Montes Vidal  
UFMG

Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2019.

Esta dissertação de Mestrado foi realizada sob a orientação da professora **Dra. Elena Vitalievna Goussevskaia** e coorientação do professor **Dr. Eduardo Nicolau dos Santos**.

## AGRADECIMENTOS

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

A minha esposa **Alexsandra**, pelo apoio, pela paciência, pelo seu amor e pela ajuda, fundamental na elaboração da escrita desta dissertação.

Aos meus orientadores, **Profa. Elena Vitalievna Goussevskaia**, pela convivência e generosidade em me receber depois de tantos anos, e **Prof. Eduardo Nicolau dos Santos**, pela convivência e pela oportunidade de me apresentar um tema tão interessante e a ambos pela notória e marcante orientação.

Aos membros do Laboratório de Catálise, pela amizade, pelos ensinamentos e pela companhia diária: **Kelley, Artur, Amanda, Tamires, Gabriel, Gabriel Martins, Gabriela, Jesus, Pedro, Maíra, Mileny, Rafaela, Rafael, Lucas, Leonildo, Cássia e Malu**.

De modo especial, à **Alexandra**, pelo auxílio, pelo treinamento e pelo planejamento de grande parte do trabalho experimental.

A minha sobrinha **Isabela**, pela conferência do Abstract.

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

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFMG.

À CAPES, pela bolsa de mestrado concedida.

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

*“É no problema da educação que assenta o grande segredo do aperfeiçoamento da humanidade.”*

*(Immanuel Kant)*

## RESUMO

A classe das aminas representa intermediários importantes na síntese de fármacos, de agroquímicos, de surfactantes e de outros produtos da química fina. Entretanto, a produção desses compostos é realizada industrialmente por meio de reações que, muitas vezes, utilizam reagentes tóxicos e geram grande quantidade de resíduos. A hidroaminometilação é um processo catalítico tandem compreendido de três etapas: hidroformilação do alqueno, resultando em um aldeído; condensação de amina com aldeído e hidrogenação da enamina ou da imina formada na segunda etapa. Essa reação se alinha aos preceitos da química verde, uma vez que é muito seletiva e, normalmente, gera poucos produtos secundários. Assim, neste trabalho, foi possível realizar a síntese de aminas estruturalmente complexas, com potencial atividade biológica, a partir de substratos biorrenováveis e de baixo custo. A hidroaminometilação dos substratos biorrenováveis  $\beta$ -pineno, canfeno e limoneno, catalisada por complexos de ródio, com as aminas secundárias 4-metilpiperidina, morfolina e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina, foi otimizada por meio da variação dos principais parâmetros reacionais, quais sejam, razão precursor catalítico/ligante, temperatura, estrutura do ligante e quantidade de catalisador.

Por meio desse processo catalítico, foram sintetizadas, em etapa única, novas aminas derivadas do  $\beta$ -pineno, um substrato desafiador, devido à facilidade de isomerização da sua estrutura, com conversões superiores a 50% e seletividade em torno de 80% para a amina de interesse, quando se utilizou o solvente tolueno. Contudo, em etanol, um solvente ecologicamente menos impactante e economicamente mais barato, e na presença do fosfito  $p(o\text{-}otbuph)_3$  (TBPP), as conversões do substrato foram superiores a 95% e com seletividade para a amina final superior a 65%. Dessa forma, o uso de etanol permitiu não só aumentar o rendimento da reação como promover um processo mais sustentável. A hidroaminometilação em tolueno do limoneno e do canfeno levou a conversões superiores a 99%, com seletividade superior a 90%. Um resultado semelhante foi obtido, quando se utilizou o fosfito TBPP em etanol. Sendo assim, o etanol representa uma alternativa mais ecológica que o tolueno, solvente comumente utilizado nos processos de hidroaminometilação.

**Palavras-chave:** Hidroaminometilação, fosfina, fosfito, ródio e aminas.



## ABSTRACT

The class of amines represents important intermediates in the synthesis of pharmaceuticals, agrochemicals, surfactants and other fine chemical products. However, the production of these compounds is performed industrially by means of reactions that often use toxic reagents and generate large amounts of waste. The hydroaminomethylation is a tandem catalytic process comprised of three steps: hydroformylation of alkene, resulting in an aldehyde; Amine condensation with aldehyde and hydrogenation of the enamine or imine formed in the second stage. This reaction aligns to the precepts of green chemistry, since it is very selective and usually generates few secondary products. So, in this work, it was possible to perform the synthesis of amines structurally complex, with potential biological activity, from bio-renewable substrates and low cost. The hydroaminomethylation of bio-renewable substrates  $\beta$ -pinene, camphene and limonene, catalyzed by rhodium complexes, with secondary amines, Morpholine, 4-methylpiperidine and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, is optimized through the variation of the main reactional parameters, namely, catalytic precursor/ligand, temperature, structure of the ligand, amount of catalyst.

By means of this catalytic process, were synthesized, single-step, new amines derived from the  $\beta$ -pinene, a challenging substrate, due to the ease of isomerization of your structure, with greater than 50% conversions and selectivity of around 80% for amine interest, when using the solvent toluene. However, in ethanol, an environmentally friendly solvent less impactful and economically cheaper, and in the presence of the phosphite  $p(o\text{-}otbuph)_3$  (TBPP), the conversions of the substrate were greater than 95% and with selectivity for the amine end more than 65%. In this way, the use of ethanol allowed not only increase the reaction yield as promoting a more sustainable process. The hydroaminomethylation in toluene of limonene and camphene led to conversions in excess of 99%, with greater than 90% selectivity. A similar result was obtained when using the TBPP phosphite in ethanol. Therefore, ethanol represents a greener alternative to the toluene, solvent commonly used in cases of hydroaminomethylation.

**Key-words:** Hydroaminomethylation, fosphine, fosphite, rhodium and amines.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1-Comparação entre a rota não catalisada e a rota catalisada. ....	14
Figura 2-Aminas secundárias utilizadas na reação de hidroaminometilação. ....	19
Figura 3-Estrutura da fendimetrazina (a).e da amorolfina (b).....	19
Figura 4-Estrutura dos fármacos piperidínicos (a) Paroxetina, (b) Minoxidil e (c) Metilfenidato. ....	20
Figura 5-Estrutura do derivado da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina e da solifenacina ...	20
Figura 6-Síntese da ibutilida, aririprazol, terfenadina e fexofenadina.....	22
Figura 7-Estrutura do precursor catalítico di- $\mu$ -metoxi-bis[(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)]. ....	25
Figura 8-Retrodoação $\pi$ em carbonilas metálicas, contendo um ligante monodentado de fósforo. ....	31
Figura 9-Ângulo de cone para o ligante monodentado $PR_3$ . ....	32
Figura 10-Estrutural da trifenilfosfina e do fosfito (TBPP), utilizados nas reações de hidroaminometilação. ....	33
Figura 11-Estrutura do limoneno. ....	34
Figura 12-Estrutura do $\beta$ -pineno.....	34
Figura 13-Estrutura do canfeno.....	35
Figura 14-Montagem da destilação do etanol. ....	38
Figura 15-Síntese de $[Rh(COD)(OMe)]_2$ .....	39
Figura 16-Formação de diferentes espécies catalíticas de ródio em condições de hidroaminometilação. ....	45
Figura 17-A reação de <b>1</b> com 4-metilpiperidina na presença de trifenilfosfina (a) e na ausência de trifenilfosfina (b). Reação de <b>1</b> com 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina na presença de trifenilfosfina (c) e na ausência de trifenilfosfina (d).....	47
Figura 18-A evolução do acúmulo dos produtos e consumo do substrato na hidroaminometilação de <b>1</b> com 4-metilpiperidina (a) e morfolina (b), utilizando como ligante o fosfito TBPP. ....	50
Figura 19-Reação de hidroaminometilação do canfeno <b>9</b> com a 4-metilpiperidina na presença (a) de trifenilfosfina e na ausência (b) de trifenilfosfina.....	54
Figura 20-Formação de acetais em reações de hidroaminometilação, quando o etanol é utilizado como solvente. ....	58

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1-Princípios ativos mais comercializados no Brasil, no ano de 2017. ....	18
Tabela 2-Relação acetato de etila/hexano para cada reação de hidroaminometilação (HAM).....	42
Tabela 3-Hidroaminometilação do limoneno ( <b>1</b> ).....	44
Tabela 4-Hidroaminometilação do canfeno ( <b>9</b> ).....	52
Tabela 5-Hidroaminometilação do $\beta$ -pineno ( <b>17</b> ). ....	56
Tabela 6-Hidroaminometilação do limoneno ( <b>1</b> ) em etanol. ....	59
Tabela 7-Hidroaminometilação do canfeno ( <b>9</b> ) em etanol. ....	60
Tabela 8-Hidroaminometilação do $\beta$ -pineno ( <b>17</b> ) em etanol .....	61

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1-Reação de hidroaminometilação de olefinas. ....	21
Esquema 2-Produtos da hidroformilação, produtos secundários e produtos paralelos. ....	24
Esquema 3-Mecanismo da reação de hidroformilação. ....	26
Esquema 4-Reação de condensação de amina com aldeído para formar enaminas. ....	28
Esquema 5-Mecanismo da reação de hidrogenação da imina ou enamina. ....	30
Esquema 6-Hidroaminometilação do limoneno <b>1</b> com as aminas secundárias 4-metilpiperidina, morfolina e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina. ....	43
Esquema 7-Hidroaminometilação do canfeno <b>9</b> com as aminas secundárias 4-metilpiperidina, morfolina e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina. ....	51
Esquema 8-Hidroaminometilação do $\beta$ -pineno <b>17</b> com as aminas secundárias 4-metilpiperidina, morfolina e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina. ....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

CG MS	Cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas
COD	1,5-ciclooctadieno
COSY	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Bidimensional com Correlação de Deslocamentos Químicos Homonucleares
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
DCM	Diclorometano
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
HSQC	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Bidimensional com Correlação de deslocamentos Químicos Heteronucleares
HMBC	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Bidimensional com Correlação de Ligações Múltiplas Heteronucleares
IE	Impacto de elétrons (IE)
FID	Detecção por ionização em chama (Flame Ionization Detector)
HAM	Hidroaminometilação
m/z	Razão massa/carga
$\theta$	Parâmetro espacial de Tolman
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina.
R	Grupo alquila
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
sl	Simpleto alargado
t	Tripleto
TBPP	Tris(2,4-di- <i>terc</i> -butilfenil) fosfito
TMS	Tetrametilsilano
$\nu$ CO	Parâmetro eletrônico de Tolman

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
1.1 RELEVÂNCIA DA CATÁLISE .....	13
1.2 BREVE HISTÓRICO DA CATÁLISE NO BRASIL .....	15
1.3 A IMPORTÂNCIA DAS AMINAS E DA HIDROAMINOMETILAÇÃO .....	17
1.4 HIDROFORMILAÇÃO .....	24
1.5 CONDENSAÇÃO DE AMINA COM ALDEÍDO .....	27
1.6 HIDROGENAÇÃO .....	28
1.7 LIGANTES AUXILIARES.....	30
1.8 TERPENOS UTILIZADOS NESTE TRABALHO .....	33
1.8.1 Limoneno.....	33
1.8.2 $\beta$ -pineno .....	34
1.8.3 Canfeno.....	35
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>36</b>
<b>3 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>37</b>
3.1 REAGENTES COMERCIAIS.....	37
3.2 REAGENTES SINTETIZADOS .....	38
3.2.1 Síntese do di- $\mu$ -cloro-bis[(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)] – [Rh(COD)(Cl)] <sub>2</sub> .....	38
3.2.2 Síntese do di- $\mu$ -metoxi-bis[(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)] - [Rh(COD)(OMe)] <sub>2</sub> .....	39
3.3 EXPERIMENTOS DE HIDROAMINOMETILAÇÃO .....	40
3.4 MONITORAMENTO CINÉTICO .....	40
3.5 SEPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS.....	42
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>43</b>
4.1 LIMONENO .....	43
4.2 CANFENO.....	51
4.3 $\beta$ -PINENO.....	55
4.4 UTILIZAÇÃO DE ETANOL NAS REAÇÕES DE HIDROAMINOMETILAÇÃO .....	58
4.5 DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE RMN .....	63
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	<b>69</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>70</b>
<b>APÊNDICE A - ESPECTROS DE MASSAS DOS PRODUTOS</b> .....	<b>75</b>
<b>APÊNDICE B - ESPECTROS DE RMN</b> .....	<b>83</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O termo catálise pode ser definido como o aumento na velocidade de uma reação química, promovido por uma substância denominada catalisador, sem que este modifique a variação da energia do processo. Além disso, o catalisador é uma substância química que, adicionada em pequenas quantidades, acelera uma reação química sem por ela ser consumido.

### 1.1 RELEVÂNCIA DA CATÁLISE

A catálise é muito importante para a indústria química, pois mais de 80% dos produtos químicos industriais passam, em algum momento, por um processo catalítico. Uma aplicação muito difundida é a de catalisadores para abatimento de poluentes, sobretudo na indústria automotiva. O mercado global de catalisadores, incluindo sua regeneração, girou em torno de 25 bilhões de dólares em 2014, com uma projeção de crescimento anual de cerca de 4%, podendo chegar próximo a 30 bilhões de dólares em 2019 [1].

Dessa forma, o catalisador participa do ciclo catalítico, fornecendo um novo caminho para a reação, fazendo com que a energia de ativação ( $E_a$ ) da reação catalisada seja menor do que a energia de ativação da reação não catalisada, por fim, é regenerado no final do processo, como é ilustrado na figura 1.

Ademais, a catálise é classificada como homogênea ou heterogênea, dependendo da fase em que se encontram reagentes e catalisadores. Na catálise homogênea, o catalisador e os reagentes constituem um sistema homogêneo, ou seja, de uma única fase. Já no sistema heterogêneo, o catalisador e os reagentes constituem um sistema polifásico.

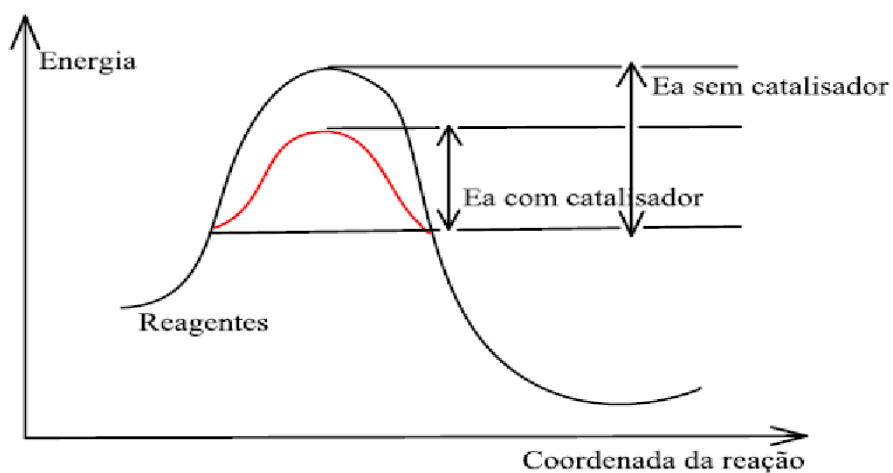


Figura 1-Comparação entre a rota não catalisada e a rota catalisada.

Verifica-se, ainda, a importância tecnológica e científica da catálise, uma vez que, do ano de 2001 ao de 2010, houve a concessão de quatro prêmios Nobel em Química na temática de Catálise [2], sendo que três deles envolvem a catálise por complexos de metais de transição.

O prêmio de 2001 foi concedido a Willian S. Kowles (Monsanto Company/EUA), a Ryoji Noyori (Nagoya University/Japão) e a K. Barry Sharpless (The Scripps Research Institute/EUA) por seus avanços e desenvolvimentos na síntese orgânica enantiosseletiva, utilizando complexos de metais de transição com ligantes quirais como catalisadores, o que permitiu a síntese industrial de produtos homoquirais de alto valor agregado, tais como a de componentes de fragrâncias e fármacos [2].

Em 2005, a referida premiação foi atribuída a Yves Chauvin (IFP/ França), a Robert H. Grubbs (CALTECH/EUA) e a Richard R. Schrock (MIT/EUA) por suas contribuições para a metátese de olefinas, uma reação que permitiu significativos avanços na síntese orgânica industrial. Enquanto Yves Chauvin contribuiu decisivamente para a elucidação mecanística dessa reação, Robert H. Grubbs e Richard R. Schrock desenvolveram catalisadores moleculares de estrutura bem definida, que permitiram a ampla utilização da citada reação na pesquisa em síntese



orgânica, assim como a sua utilização industrial no setor farmacêutico, de bio-refinarias e de polímeros especiais [2].

Já em 2007, a concessão do prêmio foi para Gerhard Ertl (Fritz-Haber-Institut der Max-Planck-Gesellschaft/Alemanha) por seus estudos inovadores na química de superfícies, um assunto crucial para a catálise. Esses estudos permitiram compreender a síntese da amônia pelo processo Haber-Bosch, considerado por muitos a invenção mais relevante do século 20 [2].

Por fim, em 2010, o prêmio Nobel de Química coube a Richard F. Heck (University of Delaware/EUA), a Ei-ichi Negishi (Purdue University/EUA) e a Akira Suzuki (Hokkaido University/Japão) pelo desenvolvimento dos acoplamentos cruzados catalisados por complexos de paládio. Essa metodologia permitiu a formação de uma ligação carbono-carbono entre fragmentos orgânicos complexos (*synthons*) para a construção de moléculas de importância biológica, de maneira versátil. As aplicações incluem síntese de agroquímicos, ingredientes farmacologicamente ativos e insumos para a indústria eletrônica [2].

## 1.2 BREVE HISTÓRICO DA CATÁLISE NO BRASIL

Nos anos de 1960, a pesquisa na área de catálise, no Brasil, era difusa, pontual e restrita. Independentemente, começou com o Prof. Remulo Ciola, em São Paulo. Além de professor de Química na Universidade de São Paulo, trabalhava na primeira refinaria do país em Capuava, que era originalmente privada. Desenvolveu processos petroquímicos no Centro de Pesquisas dessa indústria e iniciou diferentes processos catalíticos nas áreas da petroquímica. As instalações eram em escala de bancada e piloto. O Prof. Ciola também inaugurou o curso de catálise heterogênea na USP, sendo pioneiro no país [3].

Um fato novo aconteceu com a criação do Centro de Pesquisas da Petrobras, no Rio de Janeiro, as pesquisas foram concentradas nesse Centro e o laboratório de processos em Capuava foi desmontado. Com isso, o Prof. Ciola levou boa parte dos equipamentos para o Departamento de Química da USP e iniciou novos trabalhos em catálise nessa unidade [3].

As pesquisas em catálise, no Centro de Pesquisas da Petrobras, eram concentradas na área de petroquímica, apoiando, principalmente, o polo das indústrias petroquímicas. Era constituído por um grupo pequeno, bastante fechado,

sem interação com outros centros ou universidades. Possuía um curso separado para engenheiros de processos, selecionando os alunos para o curso de desenvolvimento de processos, inclusive em processos catalíticos. Formou-se nesse centro uma estrutura das mais modernas, possuindo quase todos os testes catalíticos e os instrumentos de medidas de caracterização da época [3].

Até meados de 1970, as universidades não tinham centros de pesquisa em catálise. Eram oferecidos apenas alguns cursos de Cinética e Reatores para o departamento de Engenharia Química e noções de Cinética para o de Físico-Química no Instituto de Química de São Paulo [3].

No final da década de 1980 e início do ano de 1990, conscientes da importância da catálise no Brasil, as indústrias, os órgãos de fomentos governamentais, o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e as Fundações de Amparo à Pesquisa de diferentes estados do país promoveram editais sobre a catálise e, felizmente, houve um grande crescimento do número de laboratórios e da qualidade das pesquisas. As universidades obtiveram grande apoio para instrumentar os seus laboratórios com equipamentos de caracterização e de todos os tipos de processos de interesse para o país [4].

Nos últimos 10 anos, a maioria dos laboratórios de catálise teve muitos projetos aprovados em concorrência pública em todas as áreas das ciências da engenharia e química.

Atualmente, há vários laboratórios modernos e é marcante a formação de pessoal de alto nível. O mais interessante é que, embora o processo tenha iniciado nas regiões Sul e Sudeste, com o decorrer do tempo, outras universidades do norte, do nordeste e da região central do país também evoluíram nesse campo. A maior contribuição para esta interação foi, sem dúvida, a da Petrobras. Mas, participaram também a petroquímica de Camaçari, no Nordeste, as indústrias paulistas e do Pólo de Triunfo, no Rio Grande do Sul (Copesul), que interagiram fortemente com os laboratórios de todas as regiões do país, onde existia capacitação técnica em catálise [4].

Finalmente, o CNPq contribuiu enormemente com projetos individuais e, particularmente, o projeto “Universal”, que apoia pesquisadores individualmente em todas as áreas de pesquisa, mas, especialmente, a área de catálise foi beneficiada.

A formação de pessoal se fortaleceu com esses projetos individuais e ajudou na diversificação da ciência da catálise no país.

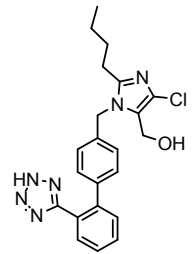
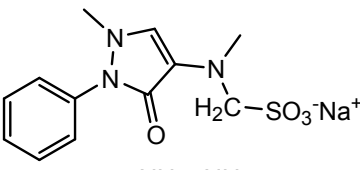
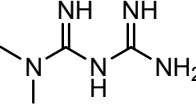
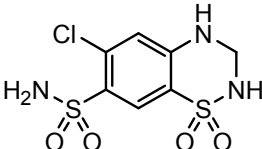
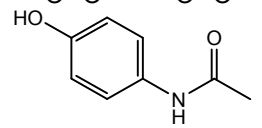
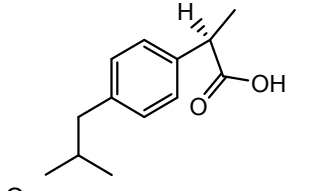
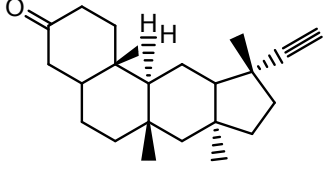
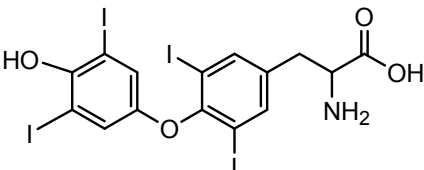
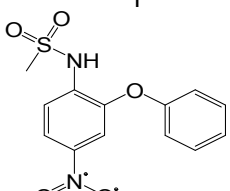
Sendo assim, a catálise mostrou-se essencial para o desenvolvimento da indústria química nacional e, hoje, sabe-se que mais de 80% dos processos industriais de síntese de produtos químicos requerem a utilização de um catalisador em uma de suas etapas [5].

Quando a Sociedade Brasileira de Química (SBQ) começou a se organizar em divisões científicas, foi natural a criação da Divisão de Catálise da SBQ, dada a importância da área e a sua adesão à Química, o que se deu em 1995. Todavia, naquela ocasião, a maioria da pesquisa na área de catálise, sobretudo em catálise heterogênea, se dava na comunidade de engenharia química, cujos membros não frequentavam as reuniões da SBQ. Os frequentadores do Seminário Brasileiro de Catálise julgaram oportuna a criação de uma sociedade científica específica para a catálise e assim foi fundada, em 1997, a Sociedade Brasileira de Catálise (SBCat) [5].

### 1.3 A IMPORTÂNCIA DAS AMINAS E DA HIDROAMINOMETILAÇÃO

Na classe das aminas estão os principais compostos químicos usados na indústria farmacêutica, na indústria agroquímica e na química fina. Ademais, compostos amínicos são amplamente testados com grande potencial em apresentar atividade biológica. Essa versatilidade das aminas é comprovada quando se analisa os dados da tabela 1. Nessa tabela, está apresentado um ranking com os princípios ativos mais comercializados, no Brasil, no ano de 2017 [6]. Observa-se que, dentre os dez mais comercializados, sete são compostos nitrogenados e possuem, em alguma etapa de sua síntese industrial, compostos amínicos como intermediários.

Tabela 1-Princípios ativos mais comercializados no Brasil, no ano de 2017.

Colocação	Medicamento	Estrutura química	Aplicação
1	Cloreto de sódio	NaCl	Balanço hídrico e osmótico
2	Losartana potássica		Anti-hipertensivo
3	Dipirona sódica		Analgésico e antitérmico
4	Metformina		Antidiabético
5	Hidroclorotiazida		Diurético e anti-hipertensivo
6	Paracetamol		Analgésico e antitérmico
7	Ibuprofeno		Analgésico, antitérmico e anti-inflamatório
8	Levonorgestrel		Anticoncepcional
9	Levotiroxina		Distúrbios da glândula tireóide
10	Nimesulida		Anti-inflamatório

Fonte: Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico (ANVISA).

Ressalta-se que neste trabalho foram utilizadas três aminas, quais sejam, a 4-metilpiperidina, a morfolina e a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina, identificadas na figura 2.

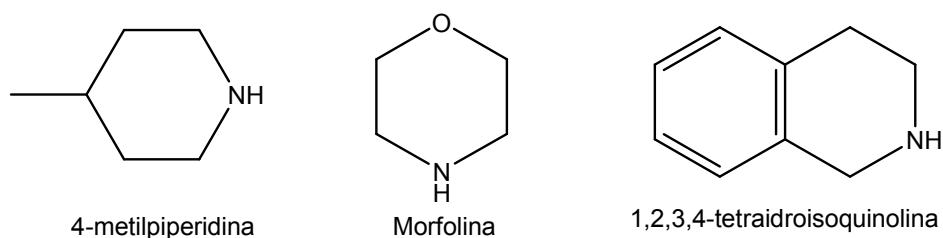


Figura 2-Aminas secundárias utilizadas na reação de hidroaminometilação.

A escolha dessas aminas está relacionada com o fato de seus derivados possuírem algumas propriedades farmacológicas já descritas na literatura. Além disso, suas estruturas podem fazer parte de grupos farmacofóricos, que correspondem a um conjunto de estrutura tridimensional com efeito farmacológico conhecido, responsável por desenvolver a ação desejada.

Os derivados da morfolina são conhecidos na literatura médico-científica por possuírem propriedades antidepressiva, antitumoral, supressora de apetite e antimicótica [7]. Diversos medicamentos aprovados para uso em humanos possuem esta subunidade em sua estrutura, como o regulador de apetite fendimetrazina e o antimicótico amorolfina representados na figura 3.

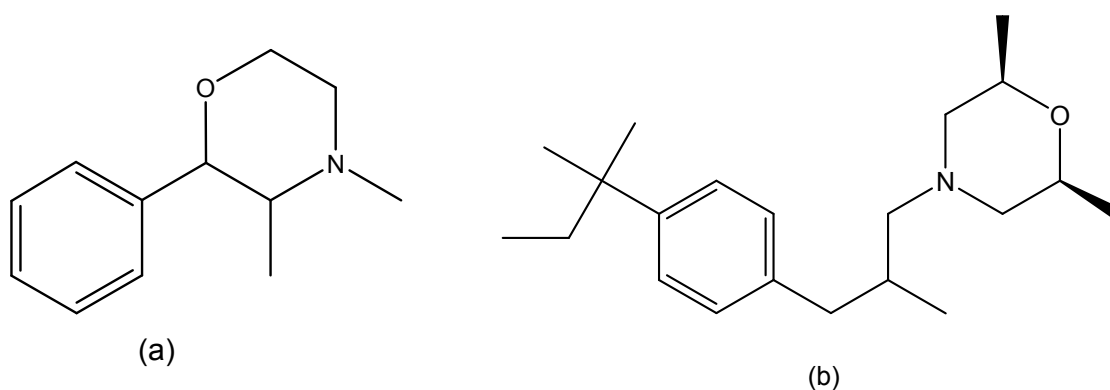


Figura 3-Estrutura da fendimetrazina (a) e da amorolfina (b).

Nesse contexto, os derivados piperidínicos, incluindo a 4-metilpiperidina, também formam uma grande classe de medicamentos, com ações antidepressiva (Paroxetina), vasodilatadora e contra a alopecia capilar (Minoxidil) e psicoestimulante (Metilfenidato), cujas estruturas são mostradas na figura 4.

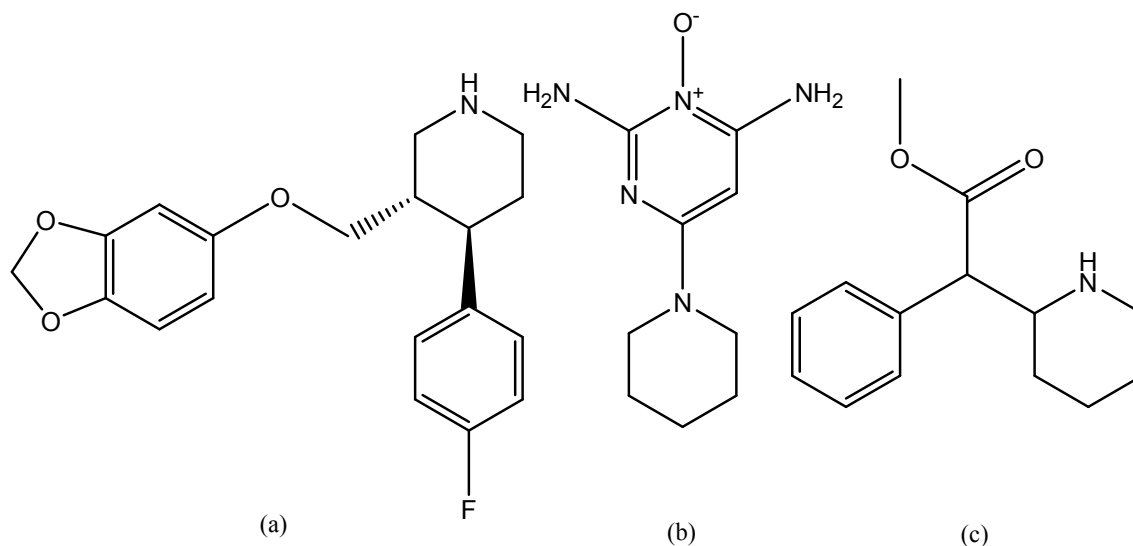


Figura 4-Estruturas dos fármacos piperidínicos (a) Paroxetina, (b) Minoxidil e (c) Metilfenidato.

Os derivados da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina, representados na figura 5, também possuem ação farmacológica. O composto (a) foi avaliado contra a disfunção erétil e contra a doença de Alzheimer [8], já a solifenacina (b) é um medicamento usado na patologia de bexiga hiperativa.

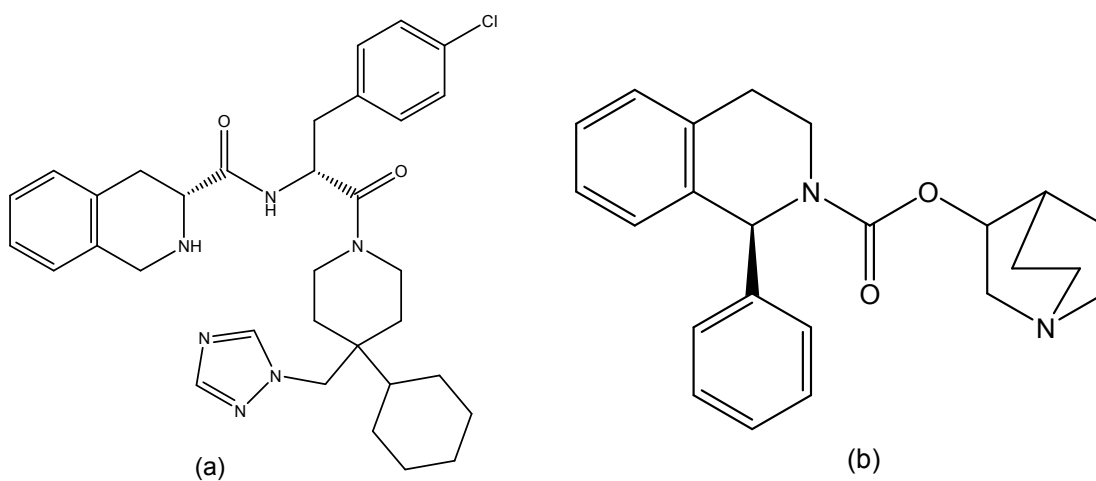
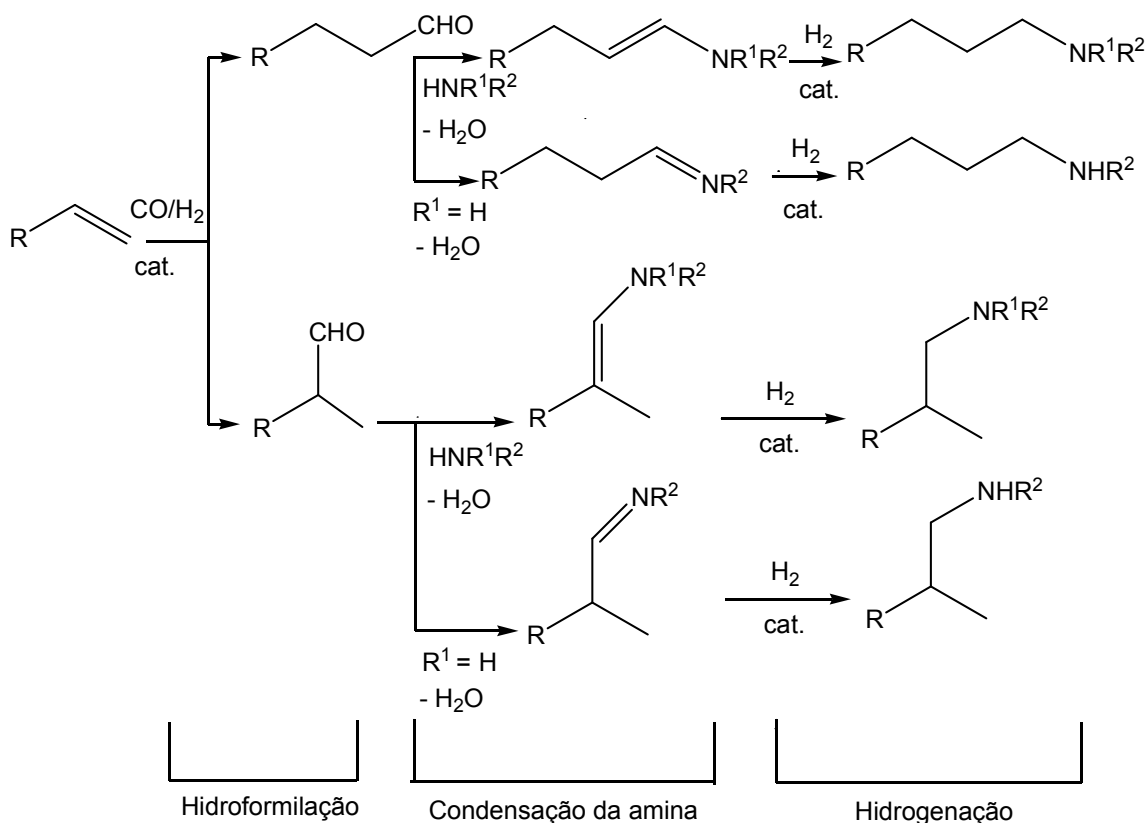


Figura 5-Estrutura do derivado da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (a) e estrutura da solifenacina (b).

As aminas podem ser sintetizadas por meio de reações clássicas como a amonólise de haletos, redução de nitrilas e aminação redutiva de compostos carbonílicos [9]. No entanto, essas sínteses exigem muitos reagentes de partida,

promovem reações secundárias e requerem, frequentemente, o uso de grupos protetores. Sendo assim, uma forma eficiente de sintetizar aminas, a partir de alquenos, é por meio da hidroformilação/aminação reductiva, um processo catalítico tandem, conhecido como hidroaminometilação e que envolve três etapas: hidroformilação, condensação de amina e hidrogenação. O processo tandem, no contexto catalítico, é definido como sendo aquele em que se realiza mais de uma transformação catalítica em um mesmo sistema de reação. As três etapas da reação de hidroaminometilação são mostradas no esquema 1.



Esquema 1-Reação de hidroaminometilação de olefinas.

Essa reação surgiu na década de 40, quando Reppe (BASF) descobriu a reação entre o monóxido de carbono e compostos acetilênicos na presença de amônia, água e quantidades quase estequiométricas de  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  como catalisador. Mas, as seletividades eram baixas e as condições de reação drásticas ( $T > 300^\circ\text{C}$ , pressões de até 150 bar) [10].

Com o desenvolvimento de catalisadores de cobalto e ródio [11], simultaneamente à introdução de ligantes de fósforo [12], a hidroaminometilação se tornou um método poderoso para a síntese de aminas, tornando possível a produção de aminas estruturalmente complexas, a partir de substratos biorrenováveis e de baixo custo. Como exemplo, na figura 6 é ilustrado a síntese dos fármacos ibutilida (antiarrítmico), aririprazol (antipsicótico), terfenadina (antialérgico) e fexofenadina (antialérgico), utilizando a reação de hidroaminometilação [13].

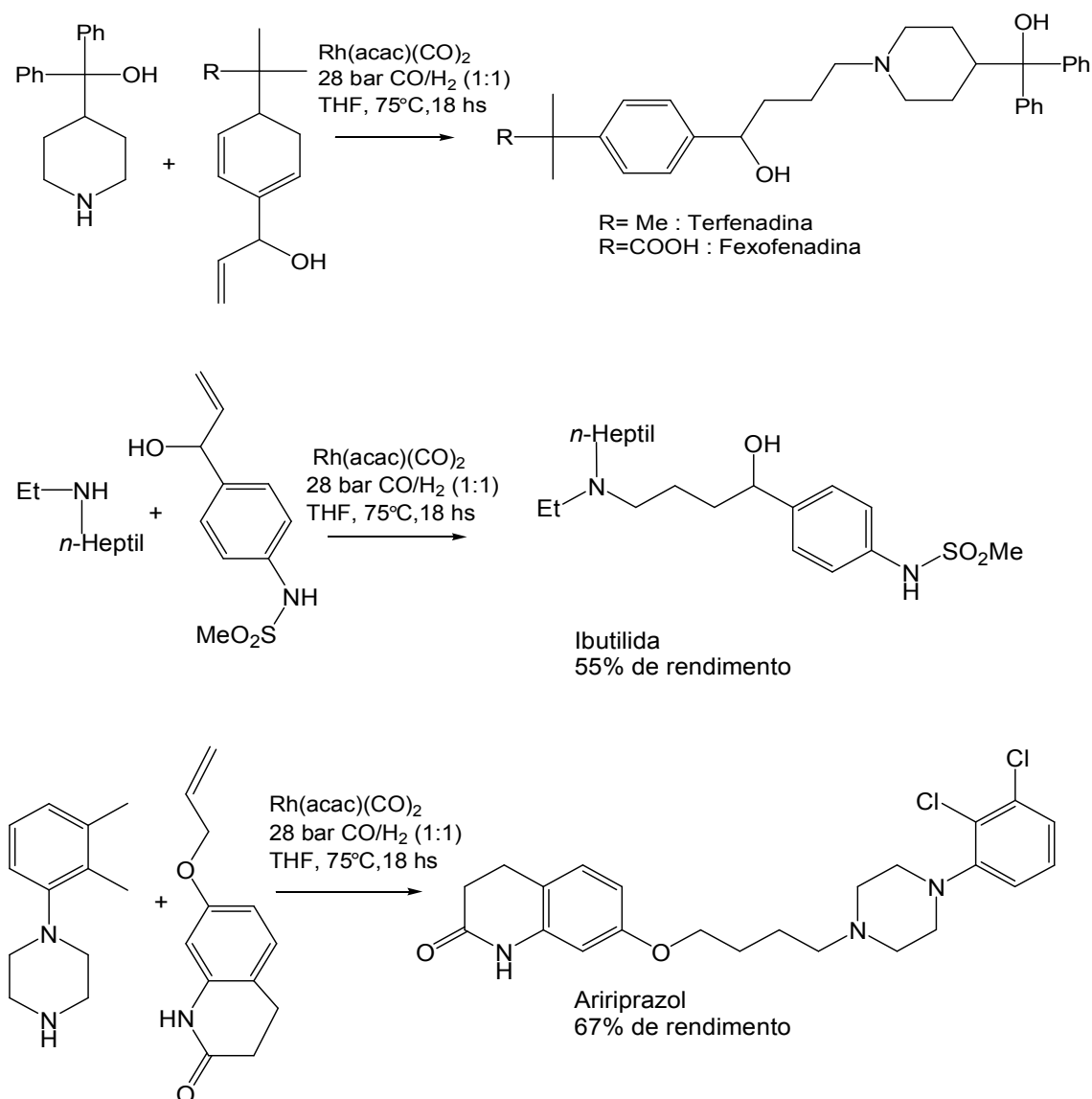


Figura 6-Síntese da ibutilida, aririprazol, terfenadina e fexofenadina.



As reações de hidroaminometilação apresentam, muitas vezes, quimiosseletividade e regioseletividade limitadas. Além disso, os catalisadores de hidroformilação (catalisadores de ródio/fosfina com excesso de ligante) que são usados nessas reações, geralmente, não apresentam atividade de hidrogenação suficiente para uma série de enaminas ou iminas alifáticas. Estudos recentes demonstraram que a presença de fosfinas e fosfitos minimiza a isomerização do substrato e favorece a regioseletividade na etapa de hidroformilação para formar aldeídos específicos [14].

A possibilidade de reciclar o catalisador também tem sido foco de estudo em reações de hidroaminometilação de olefinas, no qual duas estratégias têm sido desenvolvidas para executar a reação em condições bifásicas: o uso de ligantes solúveis em água e a incorporação do complexo em sistemas micelares ou em um líquido iônico [15].

O controle simultâneo da quimiosseletividade e da regioseletividade da reação de hidroaminometilação é um desafio, pois o mesmo sistema catalítico deve conduzir a hidroformilação com a regioseletividade adequada, bem como ser eficiente na redução da imina ou enamina intermediária. O balanço entre essas duas características nem sempre é trivial.

O controle da regioseletividade é, frequentemente, conseguido pelo emprego de fosfinas especiais, por exemplo, bidentadas que atuam como ligante auxiliar. No entanto, as aminas adicionadas como reagente ou formadas como produtos, podem deslocar o ligante auxiliar da esfera de coordenação do metal e dificultar esse controle. Além disso, podem competir com o alqueno pelos sítios catalíticos do metal, o que leva à diminuição da velocidade global da transformação, em que a primeira etapa é a coordenação do alqueno ao centro metálico.

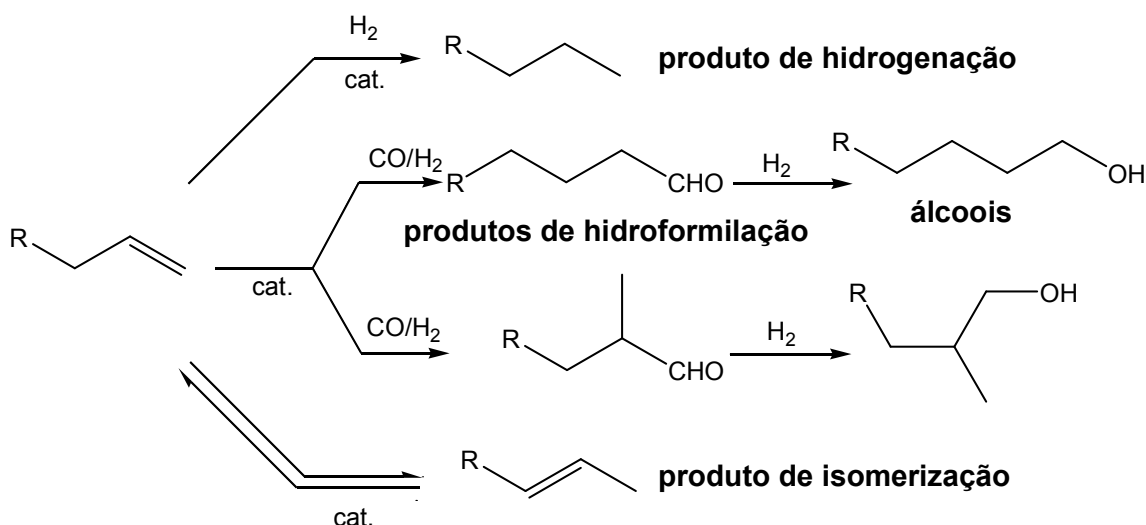
Do ponto de vista econômico e ambiental, o desenvolvimento de novas, versáteis e seletivas rotas de síntese para aminas, a partir de matéria-prima barata, é de fundamental importância. Nesse contexto, as reações de hidroaminometilação tornam-se uma nova possibilidade para a obtenção de derivados inéditos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

Os pesquisadores Eilbracht e Beller deram grandes contribuições ao tema, nos últimos 20 anos [16-35], e, desde 2012, o Grupo de Catálise da UFMG passou também a estudar essa reação [36-38].

Para conseguir melhores resultados em reações de hidroaminometilação, é necessário compreender as reações que compõem esse processo, às quais serão comentadas na sequência.

#### 1.4 HIDROFORMILAÇÃO

A reação de hidroformilação consiste na adição de hidrogênio e de um grupo formila aos carbonos de uma ligação dupla, na presença de um catalisador, resultando em um aldeído. Dois aldeídos podem ser formados por essa reação: o linear (*n*-aldeído), o qual é formado pela adição do grupo formila ao carbono terminal; e o ramificado (*iso*-aldeído), que é obtido pela adição do grupo formila ao carbono secundário. Entretanto, produtos secundários e paralelos também podem ser formados nessa reação, como apresentado no esquema 2.



Esquema 2-Produtos da hidroformilação, produtos secundários e produtos paralelos.

Complexo dimérico de ródio (1) do tipo  $[Rh(COD)(X)]_2$  (em que COD é o ligante 1,5-ciclooctadieno e X é um ligante em ponte), representado na figura 7, tem sido bastante utilizado em reações de hidroformilação como precursor catalítico por apresentar vantagens distintas, como a estabilidade ao ar, facilidade de manipulação e de síntese. Sob altas pressões e na presença de (CO e  $H_2$ ), esse precursor se transforma na espécie cataliticamente ativa. O ródio é escolhido por apresentar uma

química de coordenação que favorece a coordenação dos grupos CO e H<sub>2</sub>, bem como a aproximação do substrato e ligantes, que participam efetivamente da esfera de coordenação do metal, permitindo que ocorram as etapas da hidroformilação.

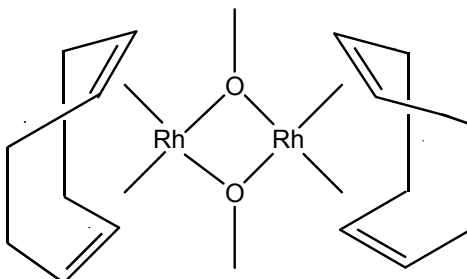
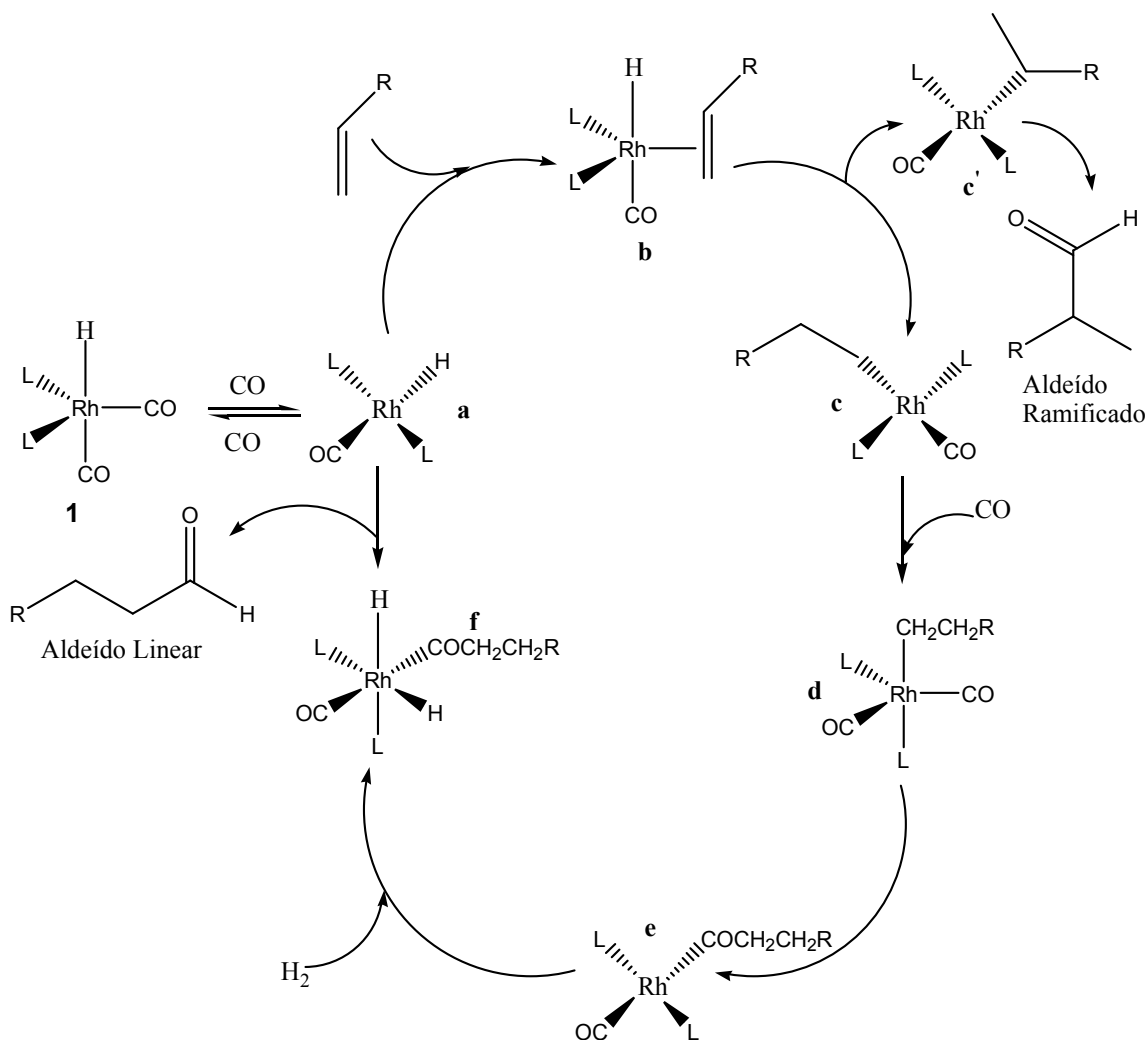


Figura 7-Estrutura do precursor catalítico di- $\mu$ -metoxi-bis[(1,5- ciclooctadieno)ródio(I)].

O ciclo catalítico para a reação de hidroformilação é constituído por um conjunto de reações elementares nas quais reagentes são consumidos, formando produtos e regenerando as espécies ativas. No esquema 3, estão apresentadas as etapas para um mecanismo de hidroformilação de olefinas, catalisadas por um complexo de ródio.

Wilkinson [39] propôs dois mecanismos para a reação de hidroformilação: um associativo, no qual o substrato se coordena antes da primeira dissociação de CO, formando um complexo hexacoordenado, e um dissociativo que considera a coordenação do substrato após a dissociação de um ligante CO, sendo esse último o mais aceito atualmente [40].



Esquema 3-Mecanismo da reação de hidroformilação [40].

No processo inicial do ciclo catalítico, ocorre a formação do complexo de ródio(1) pentacoordenado de 18 elétrons, gerando um intermediário de geometria bipirâmide trigonal. Na etapa (a), forma-se um complexo coordenativamente insaturado pela dissociação do ligante, gerando uma espécie cataliticamente ativa de 16 elétrons. Nessa etapa, também pode ocorrer a dissociação de uma molécula de CO, dependendo das condições da reação ou da natureza do ligante coordenado ao centro metálico. O substrato se coordena à (a), formando o complexo metal-alceno (b). A inserção migratória do hidreto para um dos carbonos sp<sup>2</sup> da olefina leva à formação de um complexo alquil-ródio em uma etapa que definirá a regioquímica do produto, que pode resultar no aldeído linear, se o hidreto for

adicionado ao carbono menos hidrogenado, ou no aldeído ramificado, se o hidreto for adicionado ao carbono mais hidrogenado.

A regioquímica também é fortemente influenciada pelos efeitos estéreos e eletrônicos do ligante (L). Se L for volumoso, a formação do intermediário linear (**c**) é favorecida, pois ocupa menos espaço na esfera de coordenação do complexo em comparação ao intermediário ramificado (**c'**) [41].

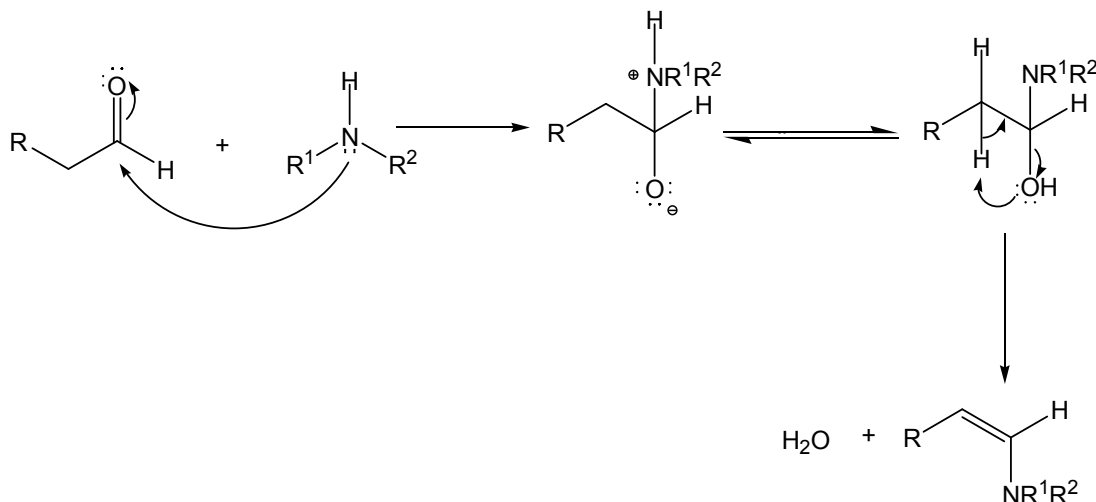
Em seguida, ocorre a coordenação de uma molécula de CO ao centro metálico, gerando um complexo pentacoordenado (**d**). O complexo (**d**) pode, então, sofrer duas reações distintas: a eliminação de um hidreto  $\beta$ , formando o produto de isomerização, ou a inserção migratória da carbonila na ligação alquil-ródio, resultando o intermediário (**e**). Sob baixas pressões, a formação do intermediário ramificado é desfavorecida e a eliminação  $\beta$  se torna competitiva, o que resulta numa maior seletividade para o aldeído linear, porém com um grau maior de isomerização do substrato. É importante ressaltar que ligantes fosforados podem prevenir a reação de  $\beta$  eliminação, na medida em que estabilizam o complexo metálico [42].

A última etapa do ciclo consiste na adição oxidativa de uma molécula de H<sub>2</sub> ao intermediário (**e**) com subsequente eliminação redutiva do grupo acila e de um hidreto, restaurando o catalisador (**a**) e subsequente obtenção do aldeído, sendo essa a etapa determinante da reação.

A hidroformilação de monoterpêneos, como o limoneno, os pinenos e o canfeno, leva a aldeídos de interesse como fragrâncias, fitossanitários e precursores de fármacos. A potencialidade desse setor no mercado é a oportunidade dos processos catalíticos serem introduzidos de forma a se obterem rotas eficientes para a funcionalização dessas olefinas.

## 1.5 CONDENSAÇÃO DE AMINA COM ALDEÍDO

A etapa de aminação da reação de hidroaminometilação pode gerar iminas ou enaminas em função do tipo de amina utilizada [43]. Quando aldeídos reagem com aminas primárias geram iminas. Aminas secundárias não podem originar iminas, mas se o aldeído possui um hidrogênio na posição alfa à carbonila, forma-se uma enamina, como se observa no esquema 4.



Esquema 4-Reação de condensação de amina com aldeído para formar enaminas.

A primeira etapa do mecanismo de formação da enamina consiste no ataque nucleofílico da amina à carbonila, levando à formação de um intermediário hemiamina N-protonado correspondente. Em seguida, acontece uma transferência rápida do próton do nitrogênio para o oxigênio (prototropismo). Na sequência, devido a altas pressões de hidrogênio do meio reacional, ocorre, simultaneamente, a formação de uma dupla ligação, captura de hidrogênio pelo oxigênio e eliminação de uma molécula de água (desidratação).

## 1.6 HIDROGENAÇÃO

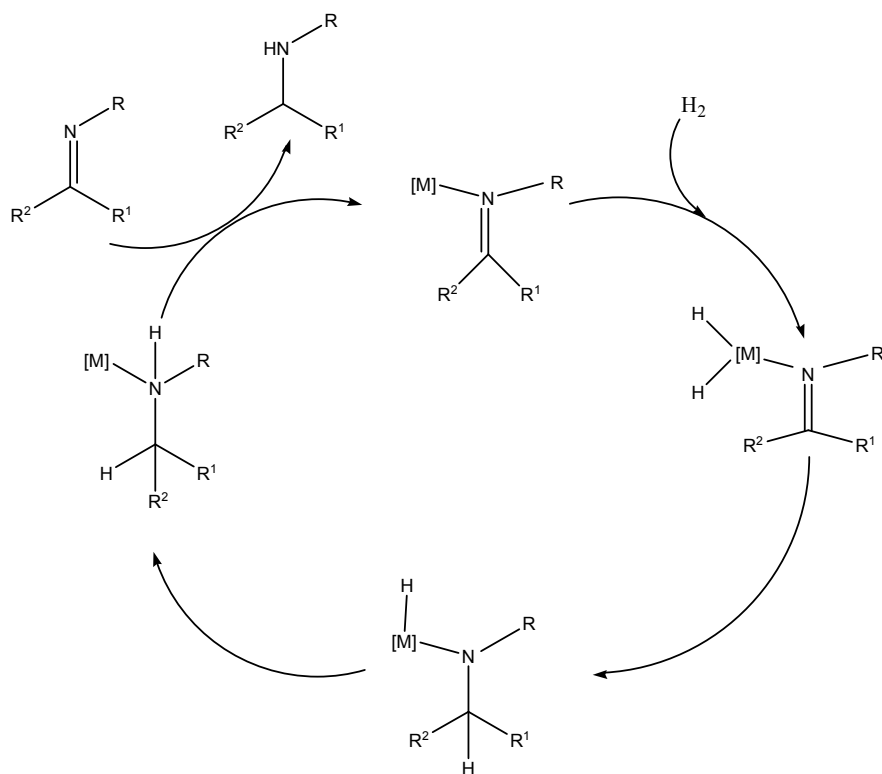
A última etapa da hidroaminometilação é a hidrogenação da enamina/imina, que é formada pela condensação da amina ao aldeído representada no esquema 5. A reação de hidrogenação consiste na adição de um ou mais átomos de hidrogênio a um substrato insaturado. Em geral, essa reação é feita com hidrogênio molecular, sendo possível, contudo, utilizar outras moléculas como fonte de hidrogênio, tais como, álcoois e ácidos. Essa reação é denominada reação de transferência de hidrogênio.

Os catalisadores metálicos modificados com ligantes de fósforo são mais utilizados do que os correspondentes não modificados, uma vez que permitem ampliar as potencialidades da reação de hidrogenação, especialmente no que diz respeito ao efeito do ligante na seletividade da reação.

Tal fato ocorre porque os ligantes podem estabilizar o complexo por meio de doação eletrônica ao centro metálico e pode ocorrer retrodoação  $\pi$ , no caso de ligante  $\pi$  aceptores. Isso pode estabilizar a mudança estrutural que ocorre no complexo com a migração de hidreto e, posterior, adição de  $H_2$  [44].

A hidrogenação da enamina ou da imina ocorre no centro metálico do ródio e envolve a adição oxidativa do hidrogênio, ou seja, o complexo sofre adição de  $H_2$  para formar uma espécie na qual o nox do ródio passa de +1 para +3 e a migração do hidrogênio para a ligação dupla, ou seja, a transferência de hidreto [45].

Como última etapa, ocorre a eliminação redutiva desses grupos, conduzindo à formação da amina esperada e reduzindo o nox do ródio para +1. Tais condições de reação combinadas, que diferem de uma hidroformilação e hidrogenação da imina ou enamina isoladas, têm consequências significativas. Com efeito, a hidrogenação, o último passo da reação de hidroaminometilação, é, geralmente, mais lenta e, muitas vezes, requer temperaturas mais elevadas, bem como uma pressão de  $H_2$  superior à pressão de CO (uma razão de 1/2 de  $CO/H_2$  ou mesmo uma relação 1/3 de  $CO/H_2$ ), para hidrogenar diretamente a imina ou enamina.



Esquema 5-Mecanismo da reação de hidrogenação da imina ou enamina.

## 1.7 LIGANTES AUXILIARES

Na década de 60, Wilkinson descobriu que complexos de ródio modificados com fosfinas eram mais ativos e seletivos na hidroformilação do que os catalisadores de primeira geração a base de cobalto. A partir desta descoberta, o uso de catalisadores, contendo ligantes de fósforo, passou a ser a principal escolha nos laboratórios e indústrias [46]. Dessa forma, catalisadores de metais de transição como ródio e rutênio passaram a ser modificados por ligantes fosforados, uma vez que melhora a regioseletividade da reação de hidroformilação e, conseqüentemente, a reação de hidroaminometilação, além disso, a presença desses ligantes minimiza a ocorrência de reações paralelas de hidrogenação e isomerização [47].



Existem, atualmente, uma grande variedade de ligantes disponíveis e outros sintetizados em pequena escala em laboratórios de pesquisa. Os átomos doadores mais comumente utilizados são oxigênio, fósforo, nitrogênio e enxofre. As propriedades eletrônicas e espaciais exercem forte influência na maneira como estes se ligam ao centro metálico e, conseqüentemente, modulam a atividade e seletividade dos catalisadores, favorecendo ou desfavorecendo a formação de intermediários em um ciclo catalítico.

Uma forma de avaliar quantitativamente estas propriedades para ligantes de fósforo monodentados é por meio dos parâmetros eletrônico ( $\nu_{CO}$ ) e espacial ( $\theta$ ). Esses parâmetros, estabelecidos por C.A Tolman em 1977 [48], permitem a classificação sistemática dos ligantes de acordo com sua estrutura química, através da correlação entre sua capacidade doadora de densidade eletrônica e de seu volume espacial. O parâmetro  $\nu_{CO}$  mede a habilidade do ligante em doar ou remover densidade eletrônica do centro metálico e é definido como o valor (em  $\text{cm}^{-1}$ ) da banda de estiramento CO, como ilustrado na figura 8. Altos valores de  $\nu_{CO}$  indicam uma menor basicidade dos ligantes e, portanto, uma maior tendência  $\pi$  aceptora (forte retrodoação), deslocando a frequência de estiramento CO para um número de onda maior. Baixos valores de  $\nu_{CO}$  apontam para uma tendência sigma doadora dos ligantes, que possuem maior basicidade, deslocando a frequência de estiramento CO para um número de onda menor. O parâmetro  $\theta$  é uma medida do impedimento estérico causado pelo ligante e é definido como ângulo de cone entre os substituintes ligados ao átomo de fósforo e o centro metálico. Na figura 9, está representado o ângulo de cone para uma ligação M-P.

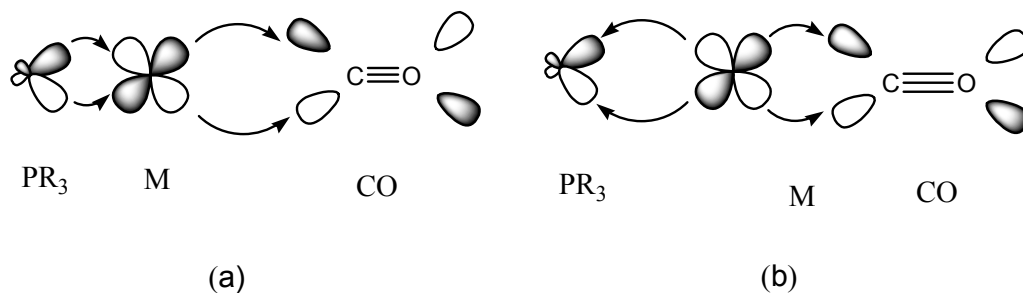


Figura 8-Retrodoação  $\pi$  em carbonilas metálicas, contendo um ligante monodentado de fósforo.

(a) Um ligante que é bom receptor  $\pi$  desfavorece a retrodoação  $\text{M} \rightarrow \text{CO}$ , aumentando a frequência de estiramento da ligação  $\text{C}-\text{O}$  (b) um mal receptor  $\pi$  favorece a retrodoação  $\text{M} \rightarrow \text{CO}$ , diminuindo a frequência de estiramento da ligação  $\text{C}-\text{O}$ .

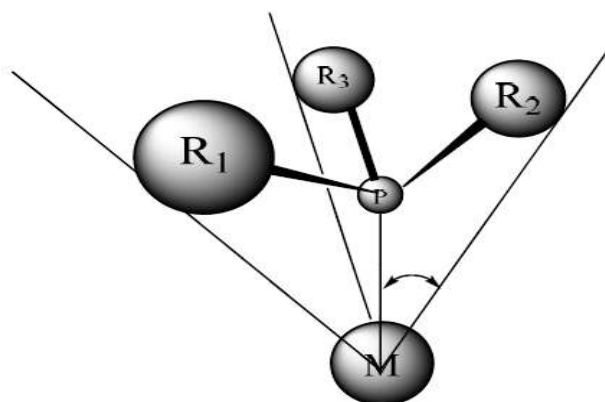


Figura 9-Ângulo de cone para o ligante monodentado  $PR_3$ .

As principais classes de ligantes utilizados na hidroaminometilação de olefinas são as fosfinas, fosfitos, difosfinas e difosfitos, embora ligantes contendo nitrogênio também sejam utilizados com menor frequência. Os ligantes do tipo fosfina são classicamente utilizados em reações de hidroformilação e, por consequência, são também amplamente utilizados na hidroaminometilação. Quimicamente, as fosfinas possuem um átomo de fósforo diretamente ligado a um átomo de carbono. As difosfinas são mais utilizadas industrialmente, pois permitem um alto controle da regioseletividade, embora sejam menos ativas que as monofosfinas.

Os fosfitos e difosfitos são especialmente ativos em reações de hidroformilação/hidroaminometilação por serem bons aceptores  $\pi$ , além de permitirem um alto controle sobre a regioseletividade das reações. Em contrapartida, esses compostos são susceptíveis à hidrólise e podem se decompor na presença de água. Os fosfitos possuem um átomo de fósforo ligado a um fragmento – OR. Os ligantes escolhidos neste trabalho foram a trifenilfosfina ( $PPh_3$ ) e o Tris(2,4-di-terc-butilfenil) fosfito (TBPP) que estão representados na figura 10. Esses ligantes foram escolhidos pelo baixo custo, facilidade de aquisição, aliados à alta atividade nas reações de hidroformilação/hidroaminometilação [49].

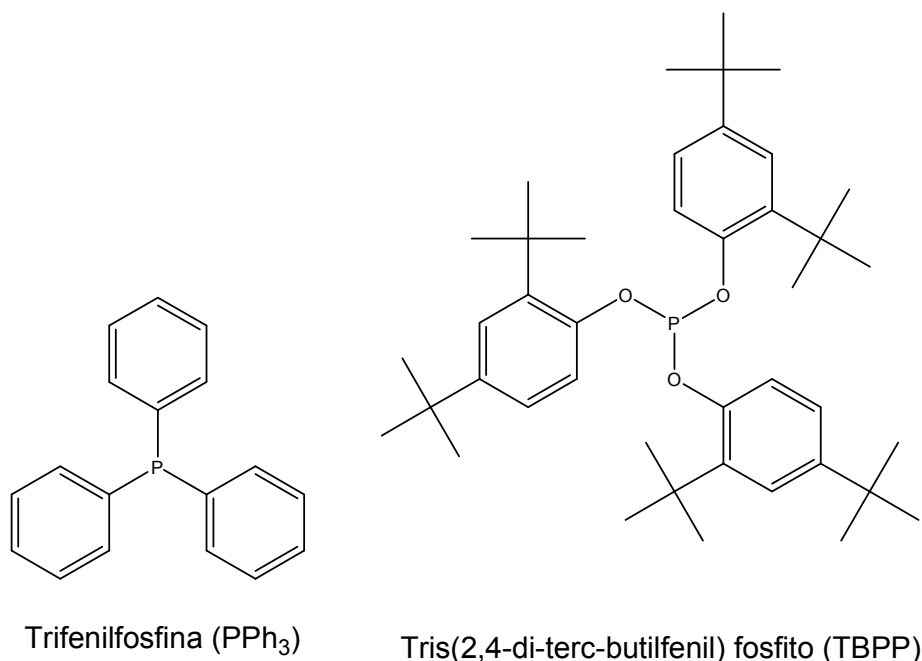


Figura 10-Estrutura geral da trifenilfosfina e do fosfito (TBPP), utilizados nas reações de hidroaminometilação.

## 1.8 TERPENOS UTILIZADOS NESTE TRABALHO

### 1.8.1 Limoneno

O limoneno é uma substância química, orgânica, natural, pertencente à família dos terpenos, classe dos monoterpenos, de fórmula molecular C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>, encontrado em frutas cítricas, principalmente, casca de limão e de laranja. Industrialmente, é utilizado para produzir *p*-cimeno por desidrogenação catalítica [50, 51].

Nos últimos anos, a sua demanda tem aumentado muito, devido ao seu uso em solventes biodegradáveis. Por possuir um centro quiral, concretamente um carbono assimétrico, apresenta isomeria ótica. Portanto, existem dois isômeros óticos: o *D*-limoneno e o *L*-limoneno. A nomenclatura IUPAC mais usual é *R*-limoneno e *S*-limoneno.

O limoneno é um terpeno relativamente estável e pode ser destilado sem decomposição, embora a elevadas temperaturas ele seja "craqueado", formando isopreno. Ele se oxida facilmente em ar úmido, produzindo carveol e carvona. Sua estrutura pode ser vista na figura 11.

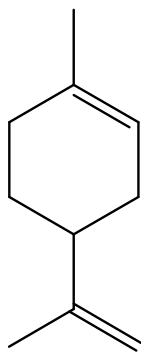


Figura 11-Estrutura do limoneno.

### 1.8.2 $\beta$ -pineno

O  $\beta$ -pineno é encontrado em óleos essenciais de coníferas, como a terebentina e o cedro. É um líquido incolor, solúvel em álcool, mas não em água. Possui aroma de pinheiro. Também está presente no alecrim, salsa e alfavaca [51].

O  $\beta$ -pineno possui uma dupla exocíclica dissustituída relativamente reativa e susceptível a reações paralelas de hidrogenação e isomerização. Devido a essa facilidade de isomerização, a seletividade das reações de hidroformilação e hidroaminometilação é fortemente afetada. Sua estrutura pode ser vista na figura 12.

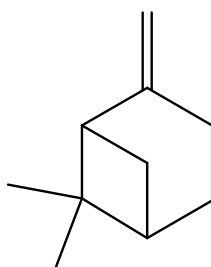


Figura 12-Estrutura do  $\beta$ -pineno.

### 1.8.3 Canfeno

O canfeno, cuja estrutura pode ser vista na figura 13, é um monoterpeneo bicíclico. É quase insolúvel em água, no entanto, é muito solúvel em tolueno e hexano. Volatiliza rapidamente à temperatura ambiente e tem um aroma pungente.

O canfeno é um constituinte encontrado em menor proporção em vários óleos essenciais, tais como óleo de cânfora, de cipreste, de citronela, de flor de laranjeira, de gengibre, de valeriana e de terebentina [51]. É também utilizado na preparação de fragrâncias ou perfumes e como aditivo aromatizante para refeições.

É produzido industrialmente, a partir do alfa-pineno, por meio da isomerização catalítica heterogênea à pressão ambiente e à temperatura abaixo de 100°C. Finalmente, é isolado por destilação fracionada à pressão reduzida [52].

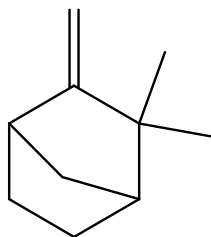


Figura 13 - Estrutura do canfeno.

## 2 OBJETIVOS

Neste trabalho, pretende-se sintetizar produtos de potencial interesse para a indústria de química fina (em especial, produtos com potencial atividade biológica), por intermédio de uma metodologia, baseada na catálise homogênea, envolvendo a hidroaminometilação, utilizando como matéria-prima aminas secundárias, bem como olefinas biorrenováveis.

Assim, almeja-se estudar a produção de novas aminas com potencial aplicação biológica/farmacológica, pela hidroaminometilação (hidroformilação/aminação redutiva) de monoterpenos (limoneno,  $\beta$ -pineno e canfeno) com aminas secundárias que apresentem estruturas presentes em medicamentos já comercializados e que essas estruturas possam, eventualmente, fazer parte de grupos farmacofóricos. Objetiva-se também otimizar parâmetros reacionais como: estrutura do ligante, concentração de catalisador, razão da pressão CO/H<sub>2</sub> e a utilização de solvente alternativo para tornar o processo mais sustentável.

### 3 PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 REAGENTES COMERCIAIS

Os reagentes abaixo relacionados foram obtidos comercialmente, sendo que o limoneno, o  $\beta$ -pineno e o etanol foram submetidos a tratamento específico antes da utilização:

- (R)-(+)-Limoneno (97%, Sigma);
- (S)-(-)- $\beta$ -pineno (99%, Aldrich);
- Canfeno (95%, Aldrich);
- $\text{CDCl}_3$  (99%, Aldrich);
- 4-metilpiperidina (96%, Aldrich);
- Morfolina (99%, Vetec);
- 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (95%, Aldrich);
- *p*-Xileno (99%, Vetec);
- Tris(2,4-di-*terc*-butilfenil) fosfito (TBPP) (99%, Aldrich);
- Trifenilfosfina (99%, Aldrich);
- Etanol (99.8%, Neon);
- Tolueno (99,5%, Synth);

O reagente TBPP foi armazenado sob atmosfera de Argônio dentro de uma câmara do tipo Glove Box (ModeloLabMaster, MBRAUN).

O tolueno foi coletado sob atmosfera de argônio.

O  $\beta$ -pineno e o limoneno foram purificados, utilizando magnesol 2,5% m/v e celite 1,5% a 80°C por 1 hora e depois destilado no Kugelrohr a 60°C, para remoção de peróxidos, e armazenado sob argônio em um frasco Schlenk.

O etanol foi colocado em um balão de 2 L de fundo redondo junto com raspas de magnésio (2 g) e iodo (0.5 g). O balão foi colocado em um banho de óleo, em seguida, foi aquecido durante 1 hora a uma temperatura de 105°C sob agitação vigorosa, formando etóxido de sódio em solução (um precipitado branco), deixado sob refluxo por 6 horas. O etanol foi, então, destilado sob atmosfera de argônio e armazenado em um balão de fundo chato de 2 L. Na figura 14, é representado o desenho esquemático da montagem utilizada nessa destilação.

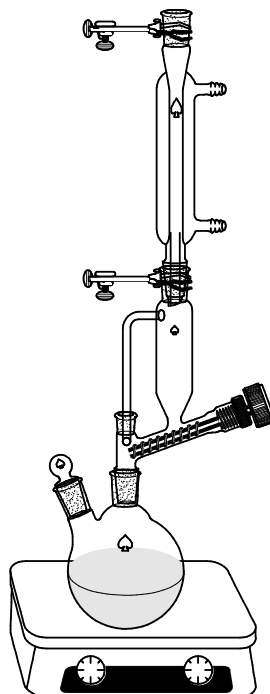


Figura 14-Montagem da destilação do etanol.

## 3.2 REAGENTES SINTETIZADOS

### 3.2.1 Síntese do di- $\mu$ -cloro-bis[(1,5-ciclooctadieno)ródio(I)] – $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Cl})]_2$

Para a síntese do complexo  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Cl})]_2$ , foi utilizado o procedimento descrito por Crabtree e Giordano [53]. Foram pesados 2.0 g de  $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , no interior de uma Glove Box, e o sólido armazenado em um frasco de vidro com tampa. A um Schlenk de 100 mL, sob fluxo de argônio, foram adicionados um agitador (barra) magnética, 20 mL de uma solução desaerada de etanol-água (5:1), 3 mL de 1,5-ciclooctadieno e 2,0 g de  $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Um condensador de refluxo conectado à linha de argônio foi acoplado ao Schlenk, que foi então colocado em banho de óleo sob agitação. A reação permaneceu em refluxo e sob agitação por 18 horas a temperatura constante de 80°C. Ao final, o Schlenk foi removido e resfriado em banho de gelo até atingir o equilíbrio térmico. O sólido formado foi filtrado em um funil de placa sinterizada, lavando-se as paredes do Schlenk com porções de 5 mL de pentano. O sólido no funil foi lavado com 3 porções de 10 mL de pentano e porções de 5 mL de uma mistura resfriada de metanol-água (1:5), até que não



fossem mais detectados íons cloreto no filtrado, por meio do teste com solução de nitrato de prata. O sólido foi, então, seco em um dessecador sob vácuo por 24 horas e pesado, sendo obtido um rendimento de 85%.

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

Para a síntese do complexo  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]_2$ , foi utilizado o procedimento descrito por Uson et al. [54]. A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 175 mg de  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Cl})_2]$ , 15 mL de diclorometano e um agitador magnético. A mistura foi agitada até a dissolução completa do sólido e, então, foi adicionada ao balão uma mistura de 15 mL de metanol e 40 mg de hidróxido de potássio. O balão foi vedado com um septo de borracha e o sistema permaneceu sob agitação por 30 minutos à temperatura ambiente. Ao final, o solvente foi completamente removido em evaporador rotatório, sendo adicionados, subsequentemente, 10 mL de metanol frio e 15 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  ao sólido residual, que foi, então, transferido para um funil de placa sinterizada e filtrado. O sólido no funil foi lavado com 10 porções de 5 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  fria, seco em dessecador sob vácuo por 24 horas e recristalizado, utilizando diclorometano/hexano. O rendimento alcançado foi de 75% (sólido amarelo).

A síntese de  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]_2$  está esquematizada na figura 15.

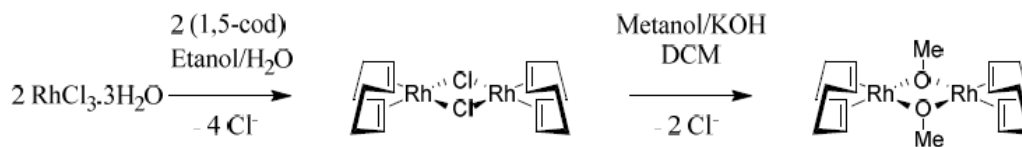


Figura 15-Síntese de  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]_2$ .

### 3.3 EXPERIMENTOS DE HIDROAMINOMETILAÇÃO

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

### 3.4 MONITORAMENTO CINÉTICO

As alíquotas foram analisadas por Cromatografia a Gás, conforme descrito por Oliveira et al [36]. O acompanhamento cinético das reações, bem como as conversões, foram realizadas no Cromatografo a Gás, utilizando um equipamento SHIMADZU QP2010 – PLUS com coluna capilar polar RTx-Wax (30 m x 0,25 mm, 0,25  $\mu\text{m}$ ) ou com coluna capilar apolar RTx® - 5MS (30 m x 0,25 mm, 0,25  $\mu\text{m}$ ) e detector de ionização em chama (FID), com as programações, a seguir descritas:

Coluna capilar polar RTx-Wax:

- Temperatura inicial: 60°C em isoterma por 3 minutos.
- Rampa de aquecimento: 10°C por minuto.
- Temperatura final: 220°C em isoterma por 3 minutos.
- Temperatura do injetor: 210°C.
- Temperatura do detector: 230°C.
- Pressão Total: 50 KPa.
- Split: 30, gás de arraste –  $\text{H}_2$ .

Coluna capilar apolar RTx<sup>®</sup> - 5MS

- Temperatura inicial: 60°C em isoterma por 3 minutos.
- Rampa de aquecimento: 10°C por minuto.
- Temperatura final: 300°C em isoterma por 3 minutos.
- Temperatura do injetor: 250°C.
- Temperatura do detector: 310°C.
- Pressão Total: 56 KPa
- Split: 20, gás de arraste – H<sub>2</sub>.

A conversão e a seletividade para um determinado produto foram determinadas em relação ao substrato convertido.

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

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

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

Onde S<sub>0</sub> é a área do substrato antes do início da reação (alíquota de 0h); S e A<sub>i</sub> são, respectivamente, a área do substrato e a área do respectivo produto i na alíquota a ser calculada.

### 3.5 SEPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

Todas as aminas foram separadas através de cromatografia em coluna de sílica comum. Para separar os compostos, utilizou-se um gradiente de acetato de etila/hexano. A tabela 2 ilustra a relação de acetato de etila/hexano usada em cada reação.

Tabela 2-Relação acetato de etila/hexano para cada reação de hidroaminometilação (HAM).

Reação	Acetato de etila/hexano (%)
HAM do limoneno com 4-metilpiperidina	2,5
HAM do limoneno com 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	5,0
HAM do limoneno com morfolina	7,5
HAM do $\beta$ -pineno com 4-metilpiperidina	2,5
HAM do $\beta$ -pineno com 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	5,0
HAM do $\beta$ -pineno com morfolina	10,0
HAM do canfeno com 4-metilpiperidina	2,5
HAM do canfeno com 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	5,0
HAM do canfeno com morfolina	5,0

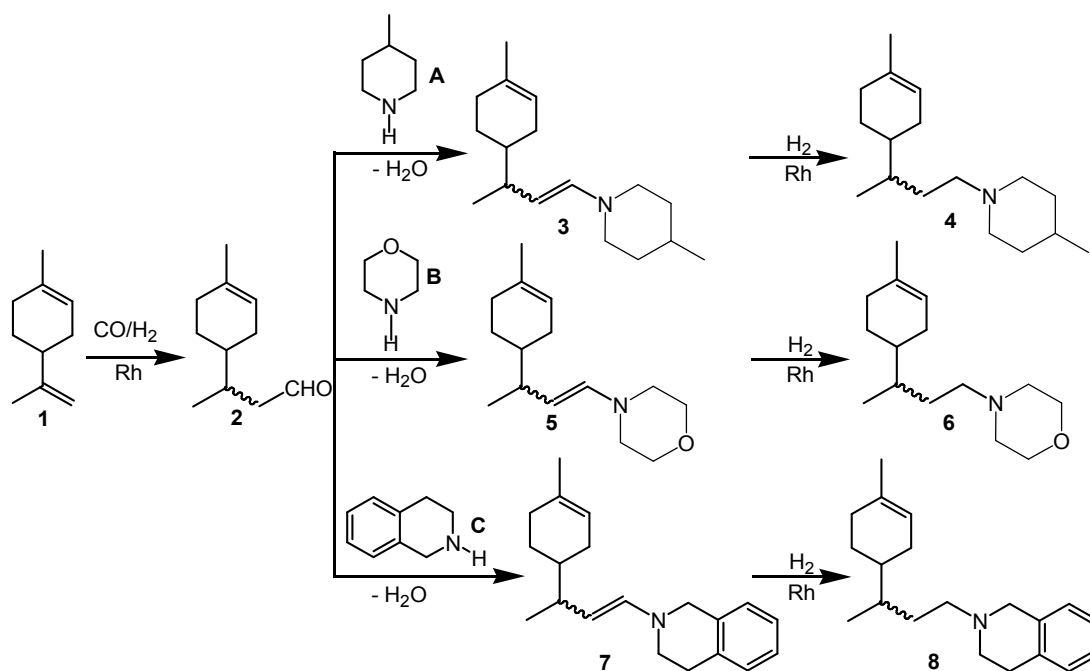
A caracterização dos produtos de hidroaminometilação foi feita por meio de espectrometria de massas em um cromatógrafo a gás, acoplado a um espectrômetro de massas GC2010-QP2010 plus Shimadzu, operando nas mesmas condições de eluição do monitoramento cinético, no modo de ionização por impacto de elétrons (IE) a 70 eV. Também foram obtidos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT, COSY, HMQC e HMBC em  $\text{CDCl}_3$  (99%, Aldrich) e TMS (padrão interno) em um espectrômetro Bruker Advance DRX400.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 LIMONENO

O limoneno **1** foi submetido à reação de hidroaminometilação com as aminas secundárias: 4-metilpiperidina (**A**), morfolina (**B**) e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (**C**), sem a presença de ligantes de fósforo, na presença do ligante  $\text{PPh}_3$  na razão  $\text{P/Rh}=1,25$ , em tolueno, a uma pressão de 60 atm, variando a relação  $\text{CO/H}_2$  (1:1, 1:2 e 1:3).

Também foi realizada a hidroaminometilação com o ligante TBPP numa relação  $\text{P/Rh}=10$ , a uma pressão de 60 atm e variando a relação  $\text{CO/H}_2$ , na presença das aminas secundárias citadas anteriormente. O aldeído formado na etapa de hidroformilação forneceu a enamina correspondente, que foi hidrogenada pelo complexo de ródio, gerando, assim, o produto final (Esquema 6). Os resultados das reações estão sumarizados na tabela 3.



Esquema 6-Hidroaminometilação do limoneno **1** com as aminas secundárias 4-metilpiperidina, morfolina e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina.

Tabela 3-Hidroaminometilação do limoneno (1)

Experimento	Amina	Ligante	Relação CO/H <sub>2</sub>	Conversão (%)	Distribuição de produtos (%)			
					aldeído(2)	enamina	amina	outros
1	4-metilpiperidina	----	1/1	>99	0	0	96	4
2	4-metilpiperidina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/1	>99	14	27	56	3
3	4-metilpiperidina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/2	>99	11	2	84	3
4	4-metilpiperidina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/3	>99	8	1	88	3
5	4-metilpiperidina	TBPP <sup>c</sup>	1/1	>99	0	0	97	3
6	Morfolina	----	1/3	>99	0	0	92	8
7	Morfolina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/1	>99	12	8	78	2
8	Morfolina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/3	>99	9	1	87	3
9	Morfolina	TBPP <sup>c</sup>	1/3	>99	8	1	87	4
10	1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	----	1/1	>99	0	0	92	8
11	1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/3	>99	17	0	81	2

<sup>a</sup> Condições: limoneno (1) (10 mmol), amina (10 mmol), tolueno (20 mL), [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (5x10<sup>-6</sup> mol), PPh<sub>3</sub> (1,25x10<sup>-5</sup> mol), *p*-xileno (5 mmol), 60 atm, 100°C, 24 h, TBPP (1x10<sup>-4</sup> mol), <sup>b</sup>P/Rh = 1,25, <sup>c</sup>P/Rh = 10.

O controle da regioseletividade da hidroformilação de todos os três terpenos utilizados no presente trabalho, limoneno,  $\beta$ -pineno e canfeno, está intimamente relacionado com a ligação do grupo formila no carbono  $\alpha$ . Sendo assim, na etapa da hidroformilação forma-se um par de diastereoisômeros do respectivo aldeído. Como resultado da condensação com a amina seguida da hidrogenação da enamina, cada par de diastereoisômero do aldeído gera um par de diastereoisômeros da respectiva amina. No caso do canfeno e  $\beta$ -pineno, esses diastereoisômeros formados (tanto do aldeído quanto das aminas) são separados no CG, já os derivados do limoneno são distinguidos somente por espectroscopia de RMN.

Estudos prévios da hidroformilação de monoterpenos, como é o caso do limoneno e  $\beta$ -pineno [55], demonstram que se deve utilizar complexos de ródio promovidos por ligantes de fósforo para minimizar a isomerização da dupla ligação desses substratos. Por outro lado, é conhecido que a hidrogenação (última etapa do processo de hidroaminometilação) requer baixa relação P/Rh ou mesmo sistemas sem ligantes de fósforo. Isso ocorre porque espécies de ródio com baixa densidade eletrônica são mais eficientes para essa reação [36]. Dessa forma, uma condição deve ser encontrada para cada par alqueno/amina para garantir baixa isomerização do alqueno e alta velocidade de hidrogenação da enamina, formando com alta seletividade a amina final.

Normalmente, complexos de ródio (1) costumam ser eficientes para a hidroaminometilação de olefinas, quando a isomerização do substrato não é um fator limitante, proporcionando boa seletividade e atividade [9]. Dessa forma, para verificar o efeito de ligantes auxiliares de fósforo na hidroaminometilação do limoneno com as aminas citadas anteriormente, foi utilizado um precursor catalítico sem ligantes de fósforo pré-coordenados ao centro metálico ( $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})]_2$ ). As principais espécies formadas no ciclo catalítico podem ser verificadas na figura 16.

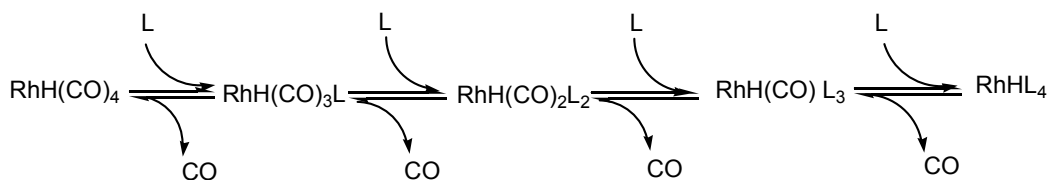


Figura 16-Formação de diferentes espécies catalíticas de ródio em condições de hidroaminometilação.

Em geral, o uso de ligantes fosfinas como a trifenilfosfina e os fosfitos, como o TBPP, se justifica pelo controle e aumento na seletividade para as aminas desejadas em comparação a sistemas não promovidos, reduzindo a velocidade da isomerização da dupla exocíclica.

Isso acontece na medida em que ligantes podem favorecer a inserção migratória do CO ao intermediário alquil-metal (seguindo o ciclo da hidroformilação) e desfavorecer a etapa de eliminação de hidreto também catalisada por espécies de ródio não promovidas e aumentando, assim, a estabilidade do catalisador.

No entanto, observou-se que na ausência de ligante (experimentos 1, 6 e 10) ocorreu completa conversão de **1** em 24 horas e nenhum aldeído e enamina foi observado como intermediário nos estágios da reação, indicando que a etapa de hidroformilação do limoneno foi a etapa determinante da velocidade da reação.

Dessa forma, a seletividade para as aminas de interesse (**4,6 e 8**) foi elevada. Surpreendentemente, a espécie ativa de ródio sem ligante de fósforo,  $\text{Rh}(\text{CO})_4\text{H}$ , não promoveu reações laterais de isomerização de **1** e nem a hidrogenação e ou funcionalização da dupla endocíclica da amina final e dos possíveis isômeros de **1**. Isso, provavelmente, ocorreu porque a reação de hidroformilação foi muito mais rápida que as possíveis reações laterais de **1**. Na figura 17, são apresentados os gráficos da evolução cinética da hidroaminometilação do limoneno com as aminas 4-metilpiperidina e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina, na presença e ausência de trifenilfosfina com relação de  $\text{CO}/\text{H}_2 = 1/3$ .



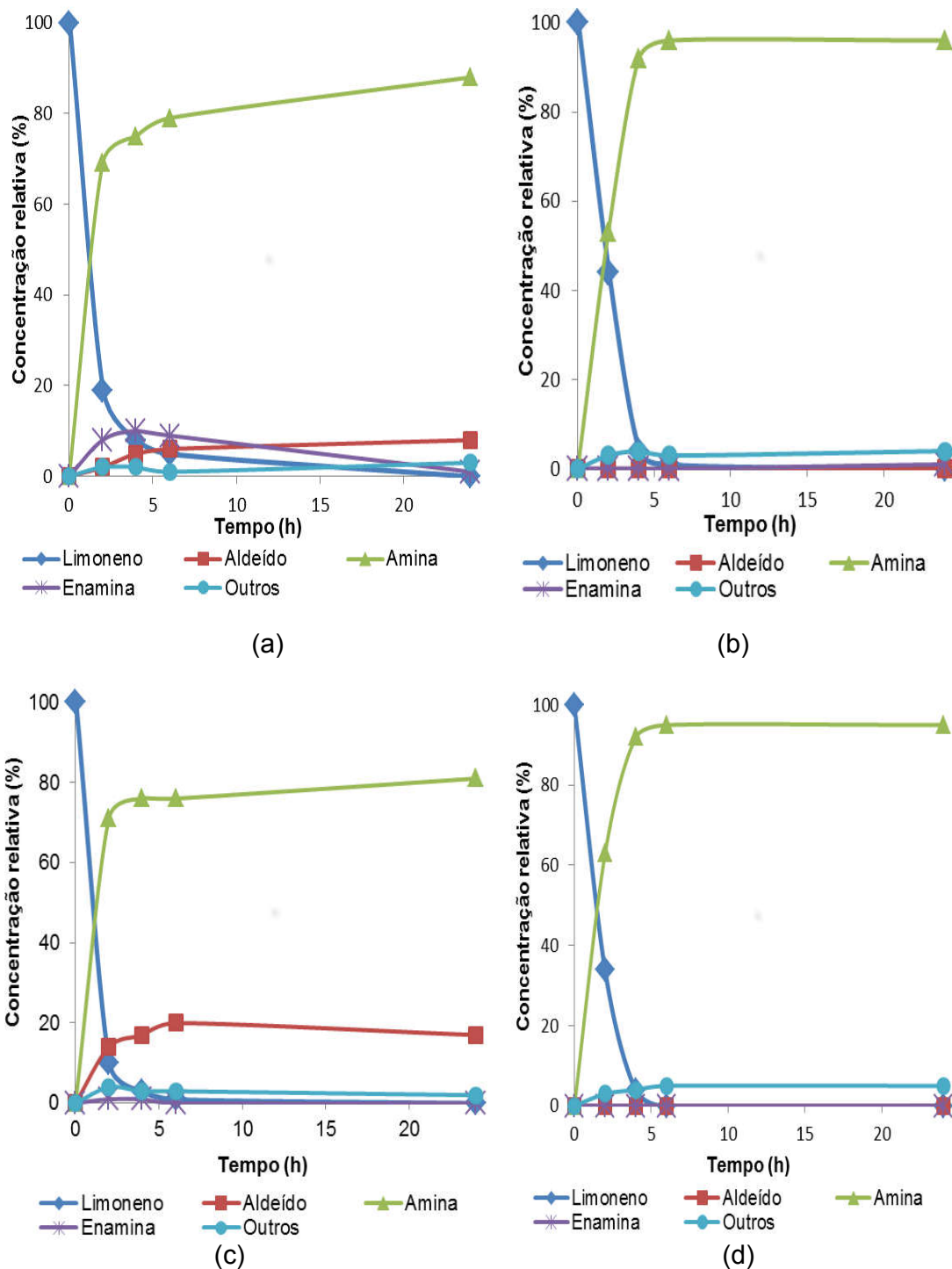


Figura 17-A reação de **1** com 4-metilpiperidina na presença de trifetilfosfina (a) e na ausência de trifetilfosfina (b). Reação de **1** com 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina na presença de trifetilfosfina (c) e na ausência de trifetilfosfina (d).

Condições: limoneno (**1**) (10 mmol), amina (10 mmol), tolueno (20 mL),  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$  ( $5 \times 10^{-6}$  mol),  $\text{PPh}_3$  ( $1,25 \times 10^{-5}$  mol), *p*-xileno (5 mmol), 60 atm,  $\text{CO}/\text{H}_2 = 1/3$ , 100 °C, 24 h, P/Rh = 1,25.

Nota-se claramente nos gráficos (b) e (d) que não se detecta o aldeído e nem a enamina em nenhum estágio da reação sem a presença de ligante, ou seja, o aldeído se forma rapidamente assim como a hidrogenação da enamina, formando prontamente a amina final (sem trifenilfosfina a velocidade da etapa da hidrogenação é mais rápida que a velocidade da etapa da hidroformilação).

Embora nas primeiras 2 horas de reação a velocidade de consumo do substrato e formação da amina final seja maior para a reação com a trifenilfosfina, percebe-se que, decorrido esse tempo, a reação é mais lenta, indicando uma possível desativação da amina de partida, afetando a etapa da condensação dessa amina com o aldeído, acumulando aldeído no fim da reação (na presença de trifenilfosfina a velocidade da hidroformilação é mais rápida do que a velocidade de hidrogenação). Esse comportamento é observado tanto para a 4-metilpiperidina, quanto para a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (gráficos a e c). No entanto, a condensação da amina na reação de hidroaminometilação do limoneno com a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina na presença de trifenilfosfina é mais afetada do que com a 4-metilpiperidina, uma vez que a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina oferece maior impedimento estérico e é menos nucleofílica do que a 4-metilpiperidina, dificultando ainda mais a etapa de condensação da amina, o resultado é um acúmulo maior de aldeído no processo final da reação.

Acredita-se que a reação de formação do aldeído é muito rápida, pois a ocorrência de reações secundárias de isomerização e hidrogenação de **1** não foram favorecidas nas condições reacionais em que esses experimentos foram realizados. Na presença de ligante, a reação de formação do aldeído também é rápida, no entanto, a etapa da hidrogenação é mais lenta, pois o ligante se coordena na esfera de coordenação do metal, podendo formar espécies bifosfonadas.

É conhecido que o aumento da relação  $PPh_3/Rh$  reduz a velocidade da isomerização, no entanto, altas relações  $PPh_3/Rh$  devem ser evitadas, pois podem comprometer a etapa de hidroformilação desse substrato [55], bem como dificultar a hidrogenação da enamina, já que a aproximação do substrato ao centro metálico fica impedida, na medida em que mais de uma trifenilfosfina pode se coordenar ao ródio.

Devido a isso, foi escolhida uma relação  $P/Rh=1,25$ . Entretanto, não promoveu boa seletividade para as respectivas aminas, pois foi pouco eficiente na

hidrogenação da enamina, ocorrendo acúmulo de enamina no fim da reação (experimentos 2 e 7).

Sendo necessário converter a enamina em amina sem diminuir a concentração de ligante, aumentou-se a relação CO/H<sub>2</sub> para 1/2 (experimento 3), conseguindo, assim, hidrogenar efetivamente a enamina.

Com o objetivo de usar menor quantidade relativa de CO sem prejudicar a etapa da hidroformilação, usou-se com sucesso uma relação CO/H<sub>2</sub> 1/3 (experimentos 4,8 e 11). Além de facilitar a etapa da hidrogenação pela maior quantidade relativa de H<sub>2</sub>, o uso de menor proporção de CO torna o processo economicamente mais vantajoso, uma vez que o CO é significativamente mais caro que o H<sub>2</sub>. Dessa forma, foi possível estabelecer uma condição em que se obteve a amina de forma majoritária no final do processo. Embora seja possível obter os produtos sem a presença de ligante de fósforo, a adição desses ligantes promove uma estabilidade extra ao catalisador o qual pode ser mais facilmente recuperado no fim do processo.

Geralmente, os fosfitos são ligantes que promovem uma maior atividade em reações de hidroformilação, quando comparados com fosfinas análogas. Tal fato é explicado pela sua maior capacidade  $\pi$ -aceptora (maior parâmetro eletrônico de Tolman). O fosfito é menos básico que a trifenilfosfina, o que favorece a dissociação do CO e uma associação mais forte da olefina. Além disso, a utilização de um fosfito volumoso como o TBPP impede a coordenação de uma segunda molécula de fosfito ao centro metálico, prevenindo a formação de espécies com dois ou três ligantes fosforados (menos ativas), pois a coordenação do substrato é prejudicada.

Dessa forma, usou-se o fosfito (TBPP) muito ativo em inúmeros processos catalíticos, devido ao grande efeito estérico e efeito eletrônico. Verificou-se, portanto, que, para a amina 4-metilpiperidina, o resultado foi excelente com conversão acima de 99% em 24 horas e seletividade para a amina final **4** igual a 97% (experimento 5). Todavia, como é mostrado no experimento 9, em que se utilizou a morfolina, uma pequena parcela de aldeído ficou sem reagir. Isso, provavelmente, ocorreu porque a morfolina é um nucleófilo mais fraco que a 4-metilpiperidina o que dificulta a etapa de condensação da amina. Dessa forma, acredita-se que ocorra uma leve desativação da morfolina, ocasionando acúmulo de aldeído no fim da reação [15]. A

evolução do acúmulo dos produtos *versus* consumo do substrato para os experimentos 5 e 9 (na presença de fosfito) é mostrada na figura 18.

Após ter estabelecido as melhores condições reacionais com as referidas aminas, foi realizada a hidroaminometilação do limoneno com a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (experimento 10 e 11) em que se obteve como melhor resultado (experimento 10) uma conversão acima de 99% em 24 horas, resultando em amina final com seletividade de 92%.

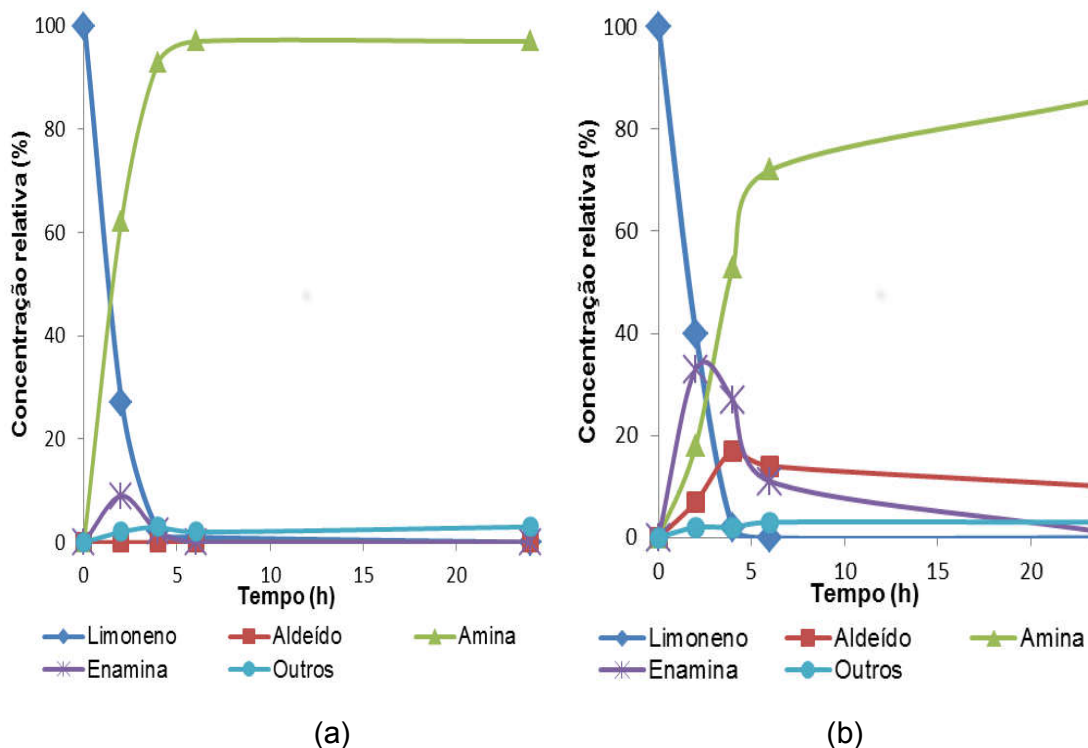
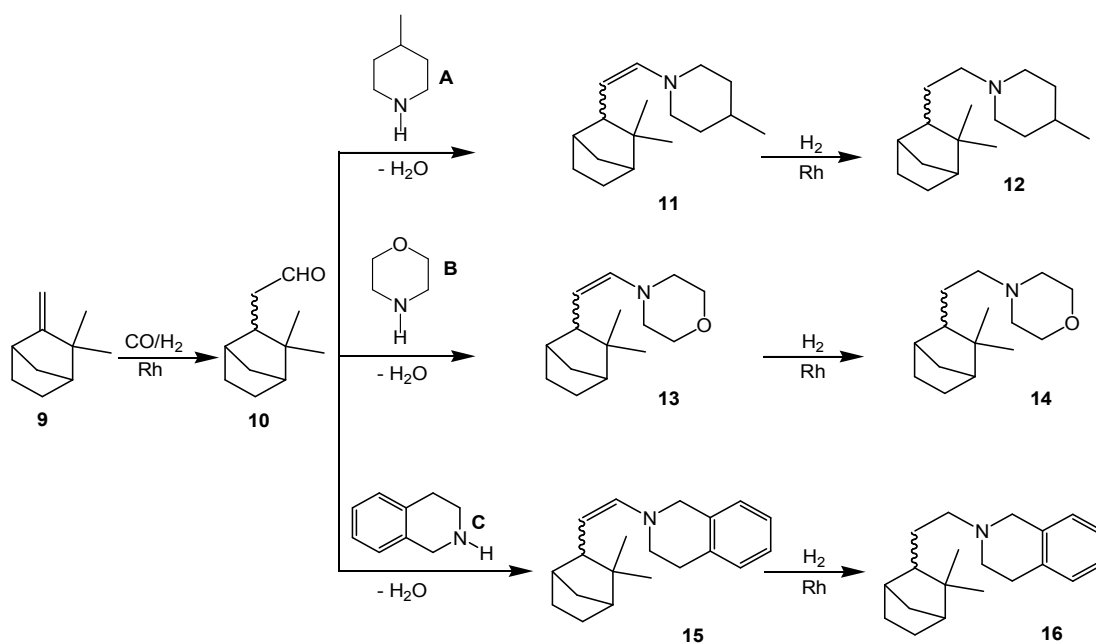


Figura 18-A evolução do acúmulo dos produtos e consumo do substrato na hidroaminometilação de **1** com 4-metilpiperidina (a) e morfolina (b), utilizando como ligante o fosfito TBPP.

Condições: limoneno (**1**) (10 mmol), amina (10 mmol), tolueno (20 mL),  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$  ( $5 \times 10^{-6}$  mol),  $\text{PPh}_3$  ( $1,25 \times 10^{-5}$  mol), *p*-xileno (5 mmol), 60 atm, 100 °C, 24 h, TBPP ( $1 \times 10^{-4}$  mol), P/Rh = 10.

## 4.2 CANFENO

O canfeno **9** foi submetido à hidroaminometilação na presença das mesmas aminas secundárias citadas na hidroaminometilação do limoneno. Os intermediários e as aminas finais obtidas estão apresentadas no esquema 7. Os resultados obtidos estão apresentados na tabela 4.



Esquema 7-Hidroaminometilação do canfeno **9** com as aminas secundárias 4-metilpiperidina, morfolina e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina.

Tabela 4-Hidroaminometilação do canfeno (**9**)

Experimento	Amina	Ligante	Relação CO/H <sub>2</sub>	Conversão (%)	Distribuição de produto (%)			
					aldeído( <b>10</b> )	enamina	amina	outros
12	4-metilpiperidina	----	1/1	>99	0	0	99	1
13	4-metilpiperidina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/1	94	0	0	98	2
14	4-metilpiperidina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/2	92	0	0	98	2
15	4-metilpiperidina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/3	94	0	0	98	2
16	4-metilpiperidina	TBPP <sup>c</sup>	1/1	93	5	43	50	2
17	Morfolina	----	1/1	>99	0	0	99	1
18	Morfolina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/1	99	0	0	99	1
19	1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	----	1/1	>99	0	0	98	2
20	1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/1	99	0	0	99	1

<sup>a</sup>Condições: canfeno (**9**) (10 mmol), amina (10 mmol), *p*-xileno (5 mmol), [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (1,0 x 10<sup>-5</sup> mol), PPh<sub>3</sub> (1,25 x 10<sup>-5</sup> mol), TBPP (1,0 x 10<sup>-4</sup> mol), tolueno (20 mL), 60 atm, 100°C, 24h, <sup>b</sup>P/Rh = 0,625, <sup>c</sup>P/Rh = 5.

Tendo como fundamento os estudos prévios do nosso grupo [36-38], foi decidido que seria utilizada uma concentração mais elevada de ródio para compensar a redução da velocidade da reação que ocorre com o canfeno, devido aos efeitos estéreos na sua estrutura, causados pelos grupos metila próximos da dupla ligação, o que dificulta a etapa da hidroformilação.

Sendo assim, realizou-se a reação de hidroaminometilação do canfeno com as aminas secundárias 4-metilpiperidina (**A**), morfolina (**B**) e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (**C**). Na ausência de ligante (experimentos 12, 17 e 19), observou-se excelente conversão para as aminas de interesse (**12**, **14** e **16**). Esse acontecimento é previsível, pois a espécie sem ligantes  $\text{Rh}(\text{CO})_4\text{H}$ , que é a mais ativa em todos os processos envolvidos, inclusive nas reações laterais de isomerização, permite que o ródio fique menos impedido estericamente para receber a coordenação do substrato e gás de síntese e proporcionar maior velocidade da reação de hidroformilação e, posterior, hidrogenação da enamina formada. Embora processos de isomerização não sejam favoráveis com esse substrato, foram realizadas experiências na presença do ligante trifenilfosfina, com o objetivo de aumentar a estabilidade do catalisador e facilitar a sua recuperação no fim da reação. Também foi usada uma relação P/Rh baixa ( $\text{P/Rh} = 0,625$ ) para não comprometer a etapa de hidrogenação da enamina.

Observou-se que não ocorreu uma variação significativa na composição dos produtos, quando foi variada a relação  $\text{CO}/\text{H}_2$  (experimentos 13,14 e 15), ou seja, a etapa de hidrogenação não ficou comprometida. Também foi verificado que a presença do ligante fosfito não foi efetiva na formação da amina final (experimento 16). Os gráficos da figura 19 exemplificam o comportamento cinético do sistema com o ligante trifenilfosfina e relação  $\text{CO}/\text{H}_2$  (1/1) e sem trifenilfosfina, na reação de hidroaminometilação do canfeno com a 4-metilpiperidina. Pela análise dos gráficos, percebe-se que o comportamento cinético das reações com e sem ligante de fósforo é muito semelhante.

Diante disso, foi decidido realizar também a hidroaminometilação do canfeno com as aminas morfolina e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina, utilizando uma mistura de gás de síntese  $\text{CO}/\text{H}_2$  1/1 e o ligante  $\text{PPh}_3$  ( $\text{P/Rh} = 0,625$ ). Nesse caso, os produtos foram obtidos com excelentes conversões (experimentos 18 e 20).

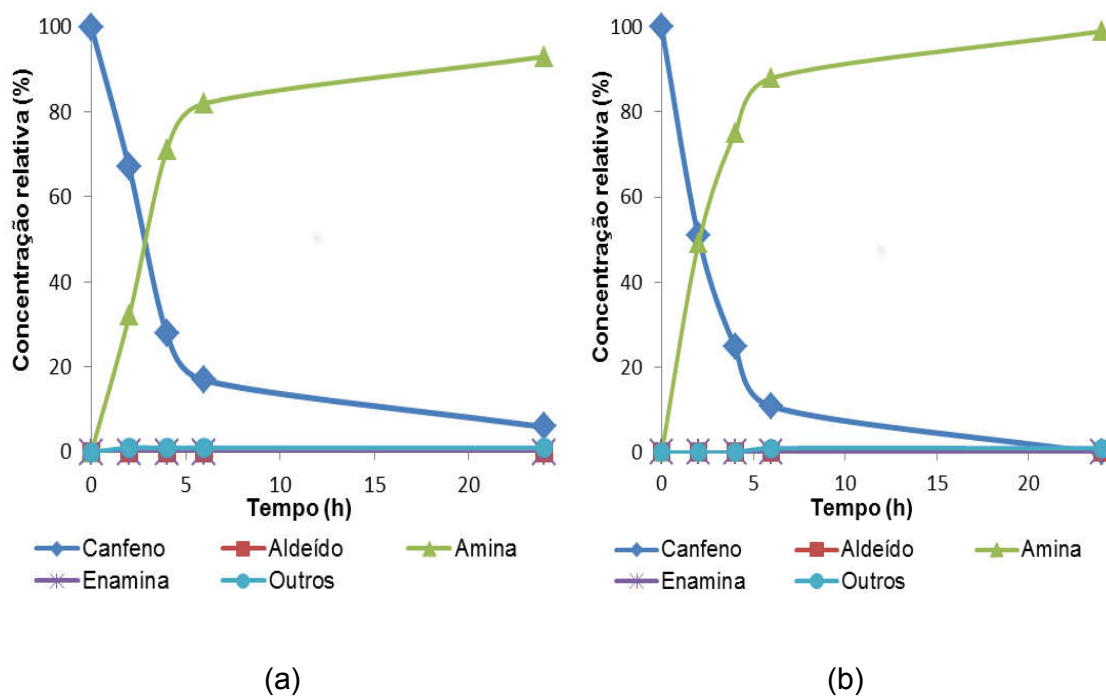


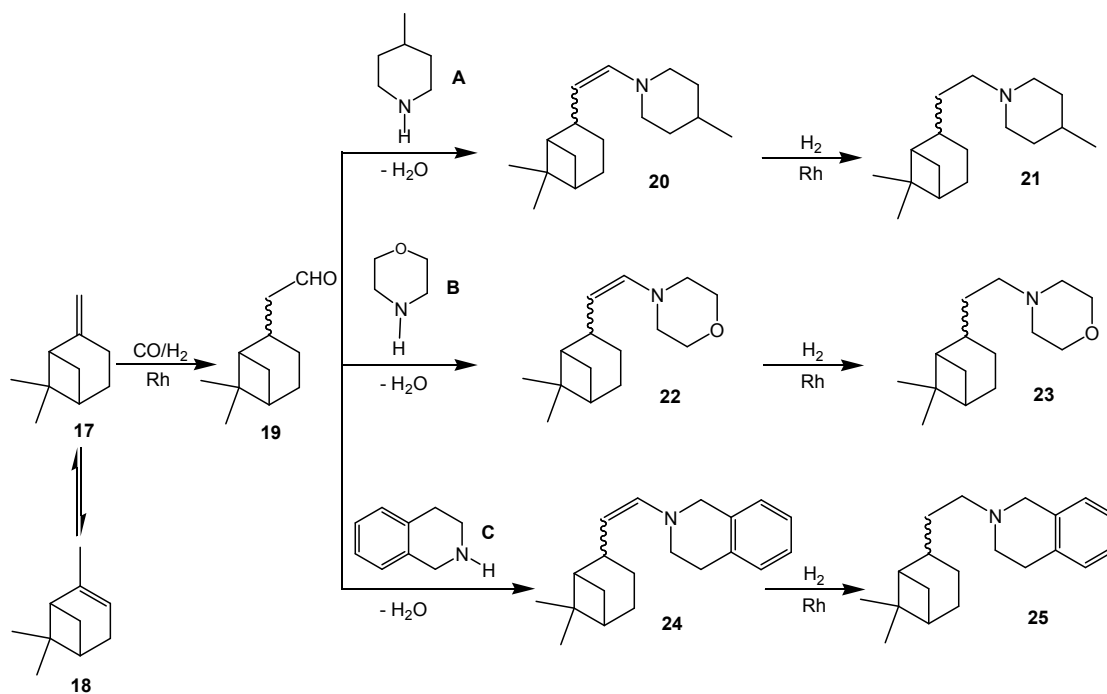
Figura 19-Reação de hidroaminometilação do canfeno **9** com a 4-metilpiperidina na presença (a) de trietilfosfina e na ausência (b) de trietilfosfina.

Condições: canfeno (**9**) (10 mmol), amina (10 mmol), *p*-xileno (5 mmol),  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$  ( $1,0 \times 10^{-5}$  mol),  $\text{PPh}_3$  ( $1,25 \times 10^{-5}$  mol), tolueno (20 mL), 60 atm,  $\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$ ,  $100^\circ\text{C}$ ,  $\text{P}/\text{Rh} = 0,625$ .



4.3  $\beta$ -PINENO

O  $\beta$ -pineno **17** foi submetido à hidroaminometilação na presença das mesmas aminas secundárias citadas na hidroaminometilação do limoneno e do canfeno. Os intermediários e as aminas finais obtidas estão apresentados no esquema 8. Os resultados obtidos estão apresentados na tabela 5.



Esquema 8-Hidroaminometilação do  $\beta$ -pineno **17** com as aminas secundárias 4-metilpiperidina, morfolina e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina.

Tabela 5-Hidroaminometilação do  $\beta$ -pineno (**17**)

Experimento	Amina	Ligante	Relação CO/H <sub>2</sub>	Conversão (%)	Distribuição de produto (%)				
					$\alpha$ -pineno ( <b>18</b> )	aldeído ( <b>19</b> )	enamina	amina	outros
21	4-metilpiperidina	----	1/1	>99	40	0	0	58	2
22	4-metilpiperidina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/1	55	10	14	28	42	6
23	4-metilpiperidina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/3	56	7	0	6	82	5
24	4-metilpiperidina	TBPP <sup>c</sup>	1/3	39	40	10	29	20	1
25	Morfolina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/3	51	10	4	14	72	0
26	1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/3	50	4	60	20	16	0
27	1,2,3,4-tetraidroisoquinolina <sup>d</sup>	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/3	64	12	0	21	67	0

<sup>a</sup>Condições:  $\beta$ -pineno (**17**) (10 mmol), amina (10 mmol), *p*-xileno (5 mmol), [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (5,0 x 10<sup>-6</sup> mol), PPh<sub>3</sub> (5 x 10<sup>-5</sup> mol), TBPP (1,0 x 10<sup>-4</sup> mol), tolueno (20 mL), 60 atm, 100°C, 24h, <sup>b</sup>P/Rh = 5, <sup>c</sup>P/Rh = 10, <sup>d</sup>48h.

Os resultados obtidos com o  $\beta$ -pineno indicam que a isomerização da ligação dupla com a formação subsequente do  $\alpha$ -pineno **18** representa uma importante reação competitiva para o processo da hidroaminometilação [15,37].

Isso pode ser verificado no (experimento 21) em que o  $\alpha$ -pineno se acumula no processo. Sendo assim, a alternativa mais efetiva para evitar a isomerização é a utilização de ligante de fósforo, por outro lado, é preciso evitar o excesso de ligante, pois a etapa da hidrogenação fica comprometida, na medida em que se forma complexos bifosfonados de ródio, o que inibe a hidrogenação da enamina. Estudos anteriores do nosso grupo indicaram que uma relação P/Rh = 5 para a trifenilfosfina seria a melhor opção no caso do  $\beta$ -pineno [37,49].

Então, utilizou-se trifenilfosfina em uma relação P/Rh=5 (experimento 22). O ligante trifenilfosfina é sigma ( $\delta$ ) doador e consegue controlar a isomerização, pois favorece a inserção migratória do CO ao intermediário alquil-metal (seguindo o ciclo da hidroformilação) e desfavorece a etapa de eliminação de hidreto, que leva ao isômero **18** devido a sua maior capacidade em doar densidade eletrônica ao centro de ródio. Com a utilização desse ligante, conseguiu-se evitar boa parte da isomerização, entretanto, a etapa da hidrogenação da enamina ficou comprometida, uma vez que grandes quantidades da enamina foram detectadas no final da reação, isso acontece, pois há formação de espécies bifosfonadas no ródio, o que dificulta a hidrogenação da enamina. Assim, utilizou-se uma relação CO/H<sub>2</sub> = 1/3 para intensificar a hidrogenação dessa enamina, o que ocorreu de forma eficiente (experimento 23). No entanto, a conversão foi lenta (56% em 24 horas).

Em seguida, utilizou-se o fosfito TBPP numa relação P/Rh=10 (experimento 24) mas, devido a sua capacidade  $\pi$  receptora semelhante à molécula de CO, o processo de isomerização do  $\beta$ - pineno a  $\alpha$ -pineno **18** foi elevado e somente se observou uma conversão de 39% em 24 horas

As melhores condições (PPh<sub>3</sub>, P/Rh=5 e CO/H<sub>2</sub>=1/3) foram aplicadas para a hidroaminometilação de **17** com morfolina. Nesse caso, ocorreu conversão de 51% em 24 horas e a seletividade para a amina de interesse foi de 72%.(experimento 25). Já com a amina 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (experimento 26) obteve-se uma conversão de 50% e, para melhorar a seletividade para a amina final, foi preciso deixar a reação por 48 horas (experimento 27).

#### 4.4 UTILIZAÇÃO DE ETANOL NAS REAÇÕES DE HIDROAMINOMETILAÇÃO

Os solventes compõem pelo menos a metade do material utilizado em processos industriais [56]. Assim, é muito importante a utilização de um solvente menos tóxico, biorrenovável e economicamente mais viável.

Certamente, o etanol é um solvente que apresenta essas características, sendo que o Brasil é o segundo maior produtor mundial e também o maior exportador [57]. Contudo, em condições de hidroformilação, pode ocorrer a formação de produtos de acetalização, como se observa na figura 20, quando álcoois são empregados como solventes, diminuindo a seletividade para os aldeídos de interesse [55, 58]. Caso a etapa de condensação da amina seja mais rápida do que a acetalização do aldeído formado pelo etanol, o uso do álcool como solvente levará a uma menor quantidade de produtos de acetalização e poderá representar uma excelente alternativa para ser utilizado em reações de hidroaminometilação como solvente.

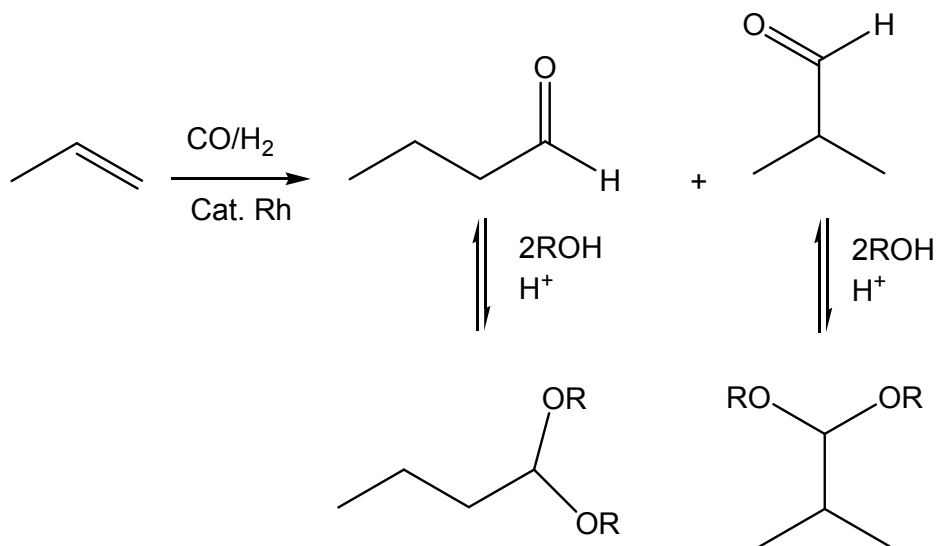


Figura 20-Formação de acetais em reações de hidroaminometilação, quando o etanol é utilizado como solvente.

Portanto, foram realizadas reações de hidroaminometilação do limoneno **1**, canfeno **9** e  $\beta$ -pineno **17** em etanol com as aminas secundárias 4-metilpiperidina e 1,2,3,4 - tetraidroisoquinolina. Os resultados estão apresentados nas tabelas 6, 7 e 8.

Tabela 6-Hidroaminometilação do limoneno (1) em etanol

Experimento	Amina	Ligante	Relação CO/H <sub>2</sub>	Conversão (%)	Distribuição de produto (%)			
					aldeído (2)	enamina	amina	outros
28	4-metilpiperidina	----	1/3	86	0	0	95	5
29	4-metilpiperidina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/3	40	0	0	93	7
30	4-metilpiperidina	TBPP <sup>c</sup>	1/3	>99	6	0	90	4
31	1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	TBPP <sup>c</sup>	1/3	>99	2	0	97	1

<sup>a</sup>Condições: limoneno (1) (10 mmol), amina (10 mmol), *p*-xileno (5 mmol), [Rh(COD)(OMe)<sub>2</sub>] (5 x 10<sup>-6</sup> mol), PPh<sub>3</sub> (1,25 x 10<sup>-5</sup> mol), TBPP (1,0 x 10<sup>-4</sup> mol), etanol (20 mL), 60 atm, 100 °C, 24 h, <sup>b</sup>P/Rh = 1,25, <sup>c</sup>P/Rh = 10.

Tabela 7-Hidroaminometilação do canfeno (**9**) em etanol

Experimento	Amina	Ligante	Relação CO/H <sub>2</sub>	Conversão (%)	Distribuição de produto (%)			
					aldeído ( <b>10</b> )	enamina	amina	outros
32	4-metilpiperidina	----	1/3	73	0	0	99	1
33	4-metilpiperidina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/3	28	0	0	90	10
34	4-metilpiperidina	TBPP <sup>c</sup>	1/3	>99	0	0	96	4
35	1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	TBPP <sup>c</sup>	1/1	>99	0	0	98	2
36	1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	1/1	62	0	0	99	1

<sup>a</sup>Condições: canfeno (**9**) (10 mmol), amina (10 mmol), *p*-xileno (5 mmol), [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (1,0 x 10<sup>-5</sup> mol), PPh<sub>3</sub> (1,25 x 10<sup>-5</sup> mol), TBPP (1,0 x 10<sup>-4</sup> mol), etanol (20 mL), 60 atm, 100 °C, 24 h, <sup>b</sup>P/Rh = 0,625, <sup>c</sup>P/Rh = 5.

Tabela 8-Hidroaminometilação do  $\beta$ -pineno (**17**) em etanol

Experimento	Amina	Ligante	Relação CO/H <sub>2</sub>	Conversão (%)	Distribuição de produto (%)				
					$\alpha$ -pineno ( <b>18</b> )	aldeído ( <b>19</b> )	enamina	amina	outros
37	4-metilpiperidina	TBPP <sup>b</sup>	1/3	97	11	7	7	72	3
38	1,2,3,4- tetraidroisoquinolina	TBPP <sup>b</sup>	1/3	99	27	0	0	70	3

<sup>a</sup>Condições:  $\beta$ -pineno (**17**) (10 mmol), amina (10 mmol), *p*-xileno (5 mmol), [Rh(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (5,0 x 10<sup>-6</sup> mol), TBPP (1,0 x 10<sup>-4</sup> mol), etanol (20 mL), 60 atm, 100 °C, 24 h, <sup>b</sup>P/Rh = 10.

Pela análise dos resultados, verificou-se que, sem a presença de ligante de fósforo e utilizando como solvente o etanol (experimentos 28 e 32), o processo da hidroaminometilação do limoneno e canfeno com a 4-metilpiperidina foi mais lento e as conversões para a amina de interesse foram inferiores às obtidas com o solvente tolueno (experimentos 1 e 12). Quando foi utilizado o ligante trifenilfosfina, as conversões foram ainda mais baixas (experimentos 29 e 33). Isso indica que tanto o solvente como o ligante interferem de forma significativa nas etapas do ciclo catalítico, inibindo a coordenação do alqueno ao centro metálico, o que compromete a formação do aldeído e, conseqüentemente, as outras etapas do ciclo catalítico. O etanol deve, provavelmente, reagir com a amina inicial e formar um alcóxido e esse alcóxido pode se coordenar ao ródio e, assim, inibir a atividade do catalisador, diminuindo a conversão.

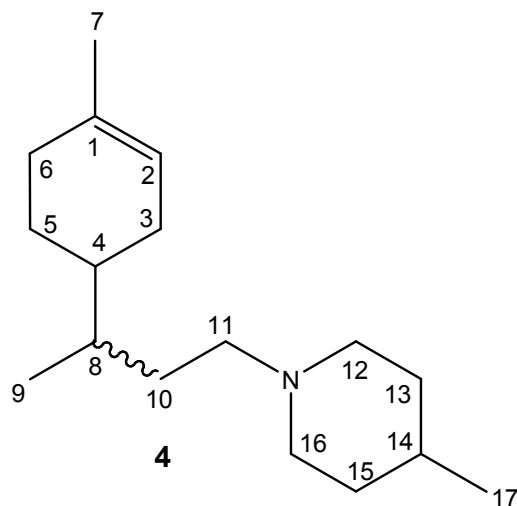
Já as reações de hidroaminometilação do limoneno e canfeno com a 4-metilpiperidina e a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina, realizadas na presença do fosfito TBPP em etanol, apresentaram excelentes rendimentos das aminas de interesse (experimentos 30, 31, 34 e 35). No caso do  $\beta$ -pineno (experimentos 37 e 38), as conversões foram significativamente melhores do que aquelas realizadas com tolueno (experimentos 23, 24 e 26), indicando que para esse substrato é melhor utilizar o etanol como solvente da reação e o fosfito TBPP como ligante.

Seguramente, o fosfito TBPP estabilizou de forma mais eficiente o complexo metálico tanto pelo efeito eletrônico quanto pelo efeito estérico e impediu uma suposta desativação do catalisador pela coordenação do solvente ao centro metálico.

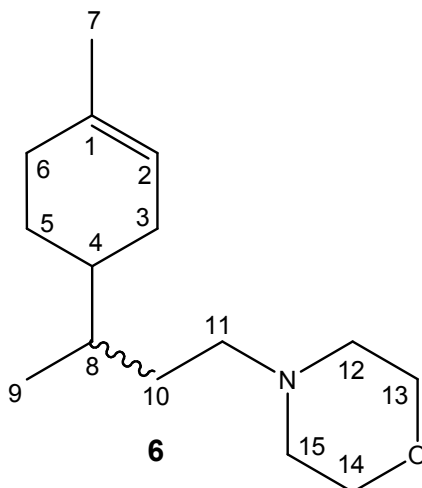
Esse ligante é volumoso e consegue inibir a coordenação de mais de um fosfito ao centro metálico e, assim, facilita a etapa de hidrogenação da enamina, já que espécies bifosfonadas de ródio não são favoráveis. Isso acontece devido ao grande impedimento estérico que esse ligante proporciona na esfera de coordenação do ródio, devido ao seu grande ângulo de cone. Sendo assim, as etapas de hidroformilação e de aminação reductiva do processo catalítico ficaram mais favoráveis de ocorrer, possibilitando a obtenção da amina final com melhor rendimento.



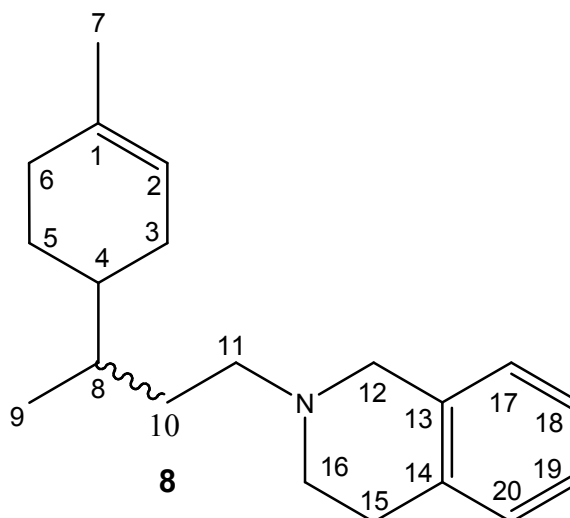
## 4.5 DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE RMN



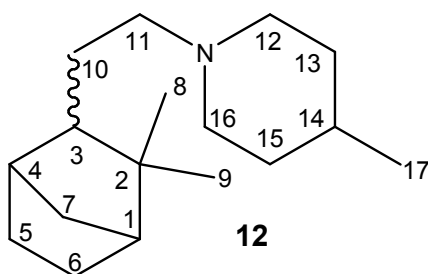
**Composto 4** (dois isômeros inseparáveis no CG): EM (70 eV, IE): m/z (%) 249 (2); 152 (31); 113 (8); 112 (100); 98 (6); 70 (9); 44 (10). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ):  $\delta=0,85$  e  $0,86$  (d,  $^3J=6,1$  e  $4,8$  Hz, 3H;  $\text{C}^9\text{H}_3$ );  $0,91$  (d,  $^3J=6,2$  Hz, 3H;  $\text{C}^{17}\text{H}_3$ ),  $1,15$ - $1,45$  (m, 6H;  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{HH}$ ,  $\text{C}^8\text{H}$ ,  $\text{C}^{13}\text{HH}$ ,  $\text{C}^{14}\text{H}$  e  $\text{C}^{15}\text{HH}$ );  $1,55$ - $1,80$  (m, 6H;  $\text{C}^3\text{HH}$ ,  $\text{C}^5\text{HH}$ ,  $\text{C}^6\text{HH}$ ,  $\text{C}^{10}\text{HH}$ ,  $\text{C}^{13}\text{HH}$  e  $\text{C}^{15}\text{HH}$ );  $1,61$  (s, 3H;  $\text{C}^7\text{H}_3$ );  $1,80$ - $2,00$  (m, 5H;  $\text{C}^3\text{HH}$ ,  $\text{C}^6\text{HH}$ ,  $\text{C}^{10}\text{HH}$ ,  $\text{C}^{12}\text{HH}$  e  $\text{C}^{16}\text{HH}$ );  $2,20$ - $2,40$  (m, 2H;  $\text{C}^{11}\text{H}_2$ ),  $2,90$  (sl, 2H;  $\text{C}^{12}\text{HH}$  e  $\text{C}^{16}\text{HH}$ ),  $5,37$  ppm (sl, 1H;  $\text{C}^2\text{H}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ):  $\delta=16,28$  e  $16,68$  ( $\text{C}^9$ );  $22,08$  ( $\text{C}^{17}$ );  $23,64$  ( $\text{C}^7$ ),  $25,72$  e  $27,20$  ( $\text{C}^5$ ),  $27,81$  e  $29,55$  ( $\text{C}^3$ ),  $31,06$  ( $\text{C}^{14}$ );  $31,18$  e  $31,30$  ( $\text{C}^6$ );  $31,52$  ( $\text{C}^{10}$ );  $34,48$  ( $\text{C}^{13}$  e  $\text{C}^{15}$ );  $36,11$  e  $36,25$  ( $\text{C}^8$ );  $38,70$  e  $38,96$  ( $\text{C}^4$ );  $54,21$ ;  $54,29$ ;  $54,49$  e  $54,58$  ( $\text{C}^{12}$  e  $\text{C}^{16}$ );  $57,90$  ( $\text{C}^{11}$ );  $121,18$  e  $121,25$  ( $\text{C}^2$ );  $134,15$  ( $\text{C}^1$ ).



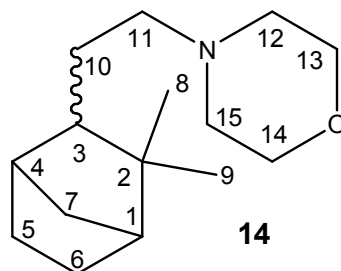
**Composto 6** (dois isômeros inseparáveis no CG): EM (70 eV, IE):  $m/z$  (%) 237 (1), 100 (100), 140 (46), 56 (7), 87 (7), 101 (6), 55 (5). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ):  $\delta$  = 0,79 e 0,80 (d,  $^3J$  = 6,2 e 6,3 Hz, 3H;  $\text{C}^9\text{H}_3$ ), 1,10-1,30 (m, 1H;  $\text{C}^5\text{HH}$ ), 1,25-1,35 (m, 2H;  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 1,50-1,75 (m, 4H;  $\text{C}^3\text{HH}$ ,  $\text{C}^5\text{HH}$ ,  $\text{C}^6\text{HH}$ ,  $\text{C}^{10}\text{HH}$ ), 1,56 (s, 3H;  $\text{C}^7\text{H}_3$ ), 1,80-2,00 (m, 3H;  $\text{C}^3\text{HH}$ ,  $\text{C}^6\text{HH}$ ,  $\text{C}^{10}\text{HH}$ ), 2,20-2,30 (m, 2H;  $\text{C}^{11}\text{H}_2$ ), 2,37 (sl, 4H;  $\text{C}^{12}\text{H}_2$  e  $\text{C}^{15}\text{H}_2$ ), 3,65 (t,  $^3J$  = 4,7 Hz, 4H;  $\text{C}^{13}\text{H}_2$  e  $\text{C}^{14}\text{H}_2$ ), 5,30 ppm (sl, 1H;  $\text{C}^2\text{H}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ):  $\delta$  = 16,26 e 16,67 ( $\text{C}^9$ ), 23,64 ( $\text{C}^7$ ), 25,73 e 27,21 ( $\text{C}^5$ ), 27,80 e 29,53 ( $\text{C}^3$ ), 30,81 ( $\text{C}^{10}$ ), 31,06 ( $\text{C}^6$ ), 31,16 ( $\text{C}^{10}$ ), 35,81 e 35,94 ( $\text{C}^8$ ), 38,67 e 38,93 ( $\text{C}^4$ ), 54,14 ( $\text{C}^{12}$  e  $\text{C}^{15}$ ), 57,85 ( $\text{C}^{11}$ ), 67,21 ( $\text{C}^{13}$  e  $\text{C}^{14}$ ), 121,11 e 121,17 ( $\text{C}^2$ ), 134,19 ( $\text{C}^1$ ).



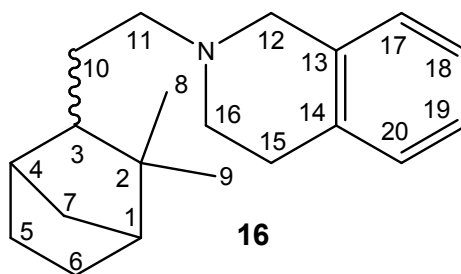
**Composto 8** (dois isômeros inseparáveis no CG): EM (70 eV, IE):  $m/z$  (%) 283 (2); 186 (32); 147 (12); 146 (100); 145 (10); 132 (21); 117 (10); 104 (6). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ):  $\delta=0,82$  e  $0,83$  (d,  $^3J=6,2$  e  $5,4$  Hz, 3H;  $\text{C}^9\text{H}_3$ ); 1,15-1,45 (m, 3H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{HH}$ ,  $\text{C}^8\text{H}$ ); 1,56 (s, 3H,  $\text{C}^7\text{H}_3$ ); 1,60-1,80 (m, 4H,  $\text{C}^3\text{HH}$ ,  $\text{C}^5\text{HH}$ ,  $\text{C}^6\text{HH}$ ,  $\text{C}^{10}\text{HH}$ ); 1,80-2,00 (m, 3H,  $\text{C}^3\text{HH}$ ,  $\text{C}^6\text{HH}$ ,  $\text{C}^{10}\text{HH}$ ); 2,35-2,55 (m, 2H,  $\text{C}^{16}\text{H}_2$ ); 2,60-2,70 (m, 2H,  $\text{C}^{11}\text{H}_2$ ); 2,75-2,85 (m, 2H,  $\text{C}^{15}\text{H}_2$ ); 3,55 (sl, 2H,  $\text{C}^{12}\text{H}_2$ ); 5,31 (sl, 1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ); 6,90-6,95 (m, 1H,  $\text{C}^{18}\text{H}$ ); 6,95-7,10 ppm (m, 3H,  $\text{C}^{17}\text{H}$ ,  $\text{C}^{19}\text{H}$ ,  $\text{C}^{20}\text{H}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ):  $\delta=16,31$  e  $16,72$  ( $\text{C}^9$ ); 23,66 ( $\text{C}^7$ ); 25,77 e 27,23 ( $\text{C}^5$ ); 27,82 e 29,57 ( $\text{C}^3$ ); 29,35 ( $\text{C}^{15}$ ); 31,09 e 31,76 ( $\text{C}^{10}$ ); 31,19 e 31,51 ( $\text{C}^6$ ); 35,85 e 35,96 ( $\text{C}^8$ ); 38,69 e 38,97 ( $\text{C}^4$ ); 51,31 ( $\text{C}^{11}$ ); 56,58 ( $\text{C}^{12}$ ); 57,17 ( $\text{C}^{16}$ ); 121,17 e 121,24 ( $\text{C}^2$ ); 125,72 ( $\text{C}^{19}$ ); 126,23 ( $\text{C}^{17}$ ); 126,77 ( $\text{C}^{18}$ ); 128,81 ( $\text{C}^{20}$ ); 134,19 ( $\text{C}^{14}$ ); 134,58 ( $\text{C}^1$ ); 135,14 ( $\text{C}^{13}$ ).



**Composto 12** (dois isômeros separáveis no CG): EM (70 eV, IE):  $m/z$  (%) 249 (1); 113 (9); 112 (100); 70 (6); 44 (7); 192 (0,1) de um isômero; 249 (1); 113 (9); 112 (100); 70 (6); 44 (7) do outro isômero. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ):  $\delta=0,74$  e  $0,85$  (sl e d,  $^3J=6,0$  Hz, 3H;  $\text{C}^{17}\text{H}_3$ ); 0,81 e 0,88 (s, 3H;  $\text{C}^9\text{H}_3$ ); 0,84 (s, 3H;  $\text{C}^8\text{H}_3$ ); 0,92-1,35 (m, 11H;  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{HH}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ,  $\text{C}^7\text{HH}$ ,  $\text{C}^{10}\text{HH}$ ,  $\text{C}^{13}\text{H}_2$ ,  $\text{C}^{14}\text{H}$ , e  $\text{C}^{15}\text{H}_2$ ); 1,35-1,70 (m, 5H;  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{HH}$ ,  $\text{C}^7\text{HH}$ ,  $\text{C}^{10}\text{HH}$ ); 1,75-1,90 [m, 3H;  $\text{C}^4\text{H}$  (de um isômero);  $\text{C}^{12}\text{HH}$ ,  $\text{C}^{16}\text{HH}$ ]; 2,00 (sl., 1H;  $\text{C}^4\text{H}$  do outro isômero); 2,05-2,30 (m, 2H;  $\text{C}^{11}\text{H}_2$ ); 2,80-2,90 ppm (m, 2H;  $\text{C}^{12}\text{HH}$ ,  $\text{C}^{16}\text{HH}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ):  $\delta=48,70$  ( $\text{C}^6$ ); 24,69 ( $\text{C}^{10}$ ); 19,94 e 21,50 ( $\text{C}^8$  e  $\text{C}^9$ ); 19,94 ( $\text{C}^5$ ); 53,98 ( $\text{C}^{12}$  e  $\text{C}^{14}$ ); 24,64 23,42 ( $\text{C}^9$  e  $\text{C}^8$ ); 67,00 ( $\text{C}^{13}$  e  $\text{C}^{15}$ ); 37,12 ( $\text{C}^7$ ); 48,94 ( $\text{C}^2$ ); 29,95 ( $\text{C}^4$ ); 41,09 ( $\text{C}^3$ ); 40,53 ( $\text{C}^1$ ); 59,21 ( $\text{C}^{11}$ ).

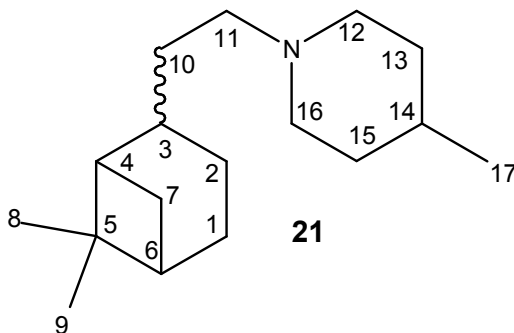


**Composto 14** (dois isômeros separáveis no CG): EM (70 eV, IE): m/z (%) 237 (1), 100 (100), 101 (6), 56 (5), 70 (4) de um isômero, 237 (2), 100 (100), 101 (6), 56 (5), 70 (4) do outro isômero. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ):  $\delta$  = 0,74 e 0,81 (sl, 3H;  $\text{C}^9\text{H}_3$ ), 0,85 e 0,88 (sl, 3H;  $\text{C}^8\text{H}_3$ ), 0,92-1,35 (m, 6H;  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{HH}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ,  $\text{C}^7\text{HH}$ ,  $\text{C}^{10}\text{HH}$ ), 1,31-1,71 (m, 4H;  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{HH}$ ,  $\text{C}^7\text{HH}$ ,  $\text{C}^{10}\text{HH}$ ), 1,79-1,90 (m, 1H;  $\text{C}^4\text{H}$  (de um isômero), 1,99-2,04 (m, 1H;  $\text{C}^4\text{H}$  do outro isômero), 2,75-2,35 (m, 2H;  $\text{C}^{11}\text{H}_2$ ), 2,38 (sl, 4H;  $\text{C}^{12}\text{H}_2$  e  $\text{C}^{15}\text{H}_2$ ), 3,65 ppm (t,  $^3J$  = 4,7 Hz, 4H;  $\text{C}^{13}\text{H}_2$  e  $\text{C}^{14}\text{H}_2$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ):  $\delta$  = 19,89 ( $\text{C}^6$ ), 21,44 ( $\text{C}^9$ ), 23,39 ( $\text{C}^6$ ), 24,04 e 24,59 ( $\text{C}^5$ ), 24,82 ( $\text{C}^9$ ), 26,88 ( $\text{C}^{10}$ ), 26,86 ( $\text{C}^8$ ), 29,91 ( $\text{C}^{10}$ ), 32,38 ( $\text{C}^8$ ), 35,83 e 36,95 ( $\text{C}^7$ ), 37,07 ( $\text{C}^2$ ), 40,48 e 41,04 ( $\text{C}^4$ ), 42,88 ( $\text{C}^2$ ), 48,66 e 48,91 ( $\text{C}^3$ ), 49,18 ( $\text{C}^1$ ), 53,95 ( $\text{C}^{12}$  e  $\text{C}^{15}$ ), 59,17 e 59,78 ( $\text{C}^{11}$ ), 66,98 ( $\text{C}^{13}$  e  $\text{C}^{14}$ ).

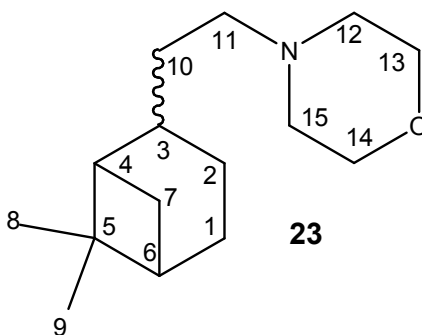


**Composto 16** (dois isômeros separáveis no CG): EM (70 eV, IE): m/z (%) 283 (1); 147 (12); 146 (100); 132 (9); 117 (6) de um isômero; 283 (1); 147 (12); 146 (100); 132 (10); 117 (6) do outro isômero. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ):  $\delta$ =0,77 e 0,85 ( $\text{C}^9\text{H}_3$ ); 0,87 e 0,91 ( $\text{C}^8\text{H}_3$ ); 0,92-1,40 (m, 6H;  $\text{C}^3\text{H}$  de um isômero,  $\text{C}^5\text{HH}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ,  $\text{C}^7\text{HH}$  e  $\text{C}^{10}\text{HH}$ ); 1,40-1,70 (m, 5H;  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^3\text{H}$  de um isômero,  $\text{C}^5\text{HH}$ ,  $\text{C}^7\text{HH}$ ,  $\text{C}^{10}\text{HH}$ ); 1,85-2,09 (m, 1H;  $\text{C}^4\text{H}$ ); 2,18-2,52 (m, 2H;  $\text{C}^{16}\text{H}_2$ ); 2,68 (t,  $^3J$  = 6,00 Hz, 2H;  $\text{C}^{11}\text{H}_2$ ); 2,84 (t,  $^3J$  = 5,8 Hz, 2H;  $\text{C}^{15}\text{H}_2$ ); 3,57 (s, 2H,  $\text{C}^{12}\text{H}_2$ ); 6,90-6,97 (m, 1H,  $\text{C}^{18}\text{H}$ ); 6,97-7,07 ppm (m, 3H,  $\text{C}^{17}\text{H}$ ,  $\text{C}^{19}\text{H}$ ,  $\text{C}^{20}\text{H}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ):  $\delta$ =20,19 e 24,88 ( $\text{C}^6$ ); 21,75 e 25,14 ( $\text{C}^9$ ); 24,32 ( $\text{C}^{10}$ ); 28,15 e

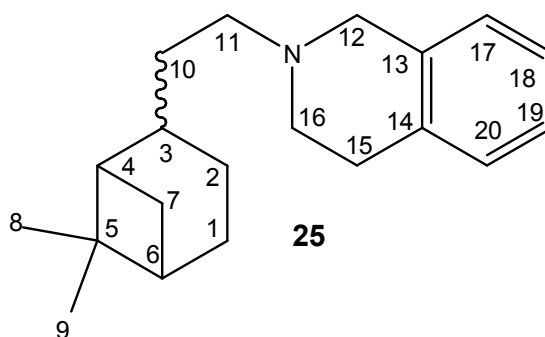
32,67 (C<sup>8</sup>); 28,64 e 30,17 (C<sup>5</sup>); 29,29 (C<sup>15</sup>); 36,11 e 37,22 (C<sup>7</sup>); 37,35 e 40,76 (C<sup>2</sup>); 41,31 e 43,17 (C<sup>4</sup>); 48,89 e 49,18 (C<sup>3</sup>); 49,46 (C<sup>1</sup>); 51,40 (C<sup>11</sup>); 56,51 (C<sup>12</sup>); 58,68 e 59,31 (C<sup>16</sup>).



**Composto 21** (dois isômeros separáveis no CG): EM (70 eV, IE): m/z (%) 249 (1); 220 (0,15); 113 (8); 112 (100); 70 (8); 44 (7) de um isômero e 249 (1); 152 (28); 113 (8); 112 (100); 98 (6); 70 (10); 44 (9) do outro isômero. RMN se <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, TMS),  $\delta$  = 0,74 e 0,94 (s, 3H; C<sup>8</sup>H<sub>3</sub>); 0,85 (d, <sup>3</sup>J= 6.0 Hz, 3H; C<sup>17</sup>H<sub>3</sub>); 1,10 e 1,11 (s, 3H; C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>); 1,15-1,60 (m, 8H; C<sup>3</sup>HH, C<sup>4</sup>HH, C<sup>7</sup>HH, C<sup>13</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>14</sup>H e C<sup>15</sup>H<sub>2</sub>); 1,60-2,00 (m, 9H; C<sup>1</sup>H, C<sup>2</sup>HH, C<sup>3</sup>HH, C<sup>4</sup>HH, C<sup>5</sup>H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>12</sup>HH, C<sup>16</sup>HH); 2,10-2,30 (m, 3H; C<sup>7</sup>HH, C<sup>11</sup>H<sub>2</sub>); 2,75-2,85 ppm (m, 2H; C<sup>12</sup>HH, C<sup>16</sup>HH). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, Me<sub>4</sub>Si):  $\delta$ =20,31 e 23,50 (C<sup>8</sup>); 22,11 (C<sup>17</sup>); 22,78 e 23,71 (C<sup>3</sup>); 24,79 e 26,72 (C<sup>4</sup>); 27,03 e 28,42 (C<sup>9</sup>); 31,08 (C<sup>14</sup>); 33,76 (C<sup>2</sup>); 33,92 (C<sup>7</sup>); 34,07 e 35,29 (C<sup>10</sup>); 34,54 (C<sup>13</sup> e C<sup>15</sup>); 38,90 e 39,53 (C<sup>6</sup>); 40,21 (C<sup>2</sup>); 41,17 e 41,72 (C<sup>5</sup>); 46,29 e 46,97 (C<sup>1</sup>), 54,29; 54,36 e 54,49 (C<sup>12</sup> e C<sup>16</sup>); 57,54 e 58,43 (C<sup>11</sup>).



**Composto 23:** (dois isômeros separáveis no CG): EM (70 eV, IE): m/z (%) 237 (0,4); 101 (6); 100 (100); 56 (4) de um isômero; 237 (0,4); 101 (6); 100 (100); 56 (4) do outro isômero. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , TMS);  $\delta = 0,74$  e  $0,94$  (s, 3H;  $\text{C}^8\text{H}_3$ ); 1,10 e 1,11 (s, 3H;  $\text{C}^9\text{H}_3$ ); 1,14-1,45 (m, 3H;  $\text{C}^3\text{HH}$ ,  $\text{C}^4\text{HH}$ ,  $\text{C}^7\text{HH}$ ); 1,46-2,02 (m, 7H;  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^3\text{HH}$ ,  $\text{C}^4\text{HH}$ ,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $\text{C}^{10}\text{H}_2$ ); 2,16-2,34 (m, 1H;  $\text{C}^7\text{HH}$ ); 2,16-2,33 (m, 2H;  $\text{C}^{11}\text{H}_2$ ); 2,36 (s, 4H;  $\text{C}^{12}\text{H}_2$  e  $\text{C}^{15}\text{H}_2$ ); 3,64 (t,  $^3J = 4.6$  Hz, 4H;  $\text{C}^{13}\text{H}_2$  e  $\text{C}^{14}\text{H}_2$ ) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , TMS);  $\delta = 20,28$  e  $23,48$  ( $\text{C}^8$ ); 22,72 e 23,66 ( $\text{C}^3$ ); 24,72 e 26,20 ( $\text{C}^4$ ); 26,99 e 28,38 ( $\text{C}^9$ ); 33,44 e 33,49 ( $\text{C}^7$ ); 33,87 e 34,68 ( $\text{C}^{10}$ ); 38,87 e 39,53 ( $\text{C}^6$ ); 39,83 ( $\text{C}^2$ ); 41,12 e 41,64 ( $\text{C}^5$ ); 46,20 e 46,86 ( $\text{C}^1$ ); 54,07 ( $\text{C}^{12}$  e  $\text{C}^{15}$ ); 57,49 e 58,30 ( $\text{C}^{11}$ ); 67,16 ( $\text{C}^{13}$  e  $\text{C}^{14}$ ).



**Composto 25** (dois isômeros separáveis no CG): EM (70 eV, IE): m/z (%) 283 (0,3; 147 (12); 146 (100); 117 (6) de um isômero; 283 (0,3); 147 (12); 146 (100); 117 (6) do outro isômero. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , TMS),  $\delta = 0,75$  (s, 3H;  $\text{C}^8\text{H}_3$ ); 0,79-0,84 (m, 1H;  $\text{C}^2\text{H}$ ); 0,96 (s, 3H;  $\text{C}^8\text{H}_3$ ); 1,12 e 1,13 (s, 3H;  $\text{C}^9\text{H}_3$ ); 1,15-1,52 (m, 3H;  $\text{C}^3\text{HH}$ ,  $\text{C}^4\text{HH}$ ,  $\text{C}^7\text{HH}$ ); 1,53-2,08 (m, 7H;  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{HH}$ ,  $\text{C}^3\text{HH}$ ,  $\text{C}^4\text{HH}$ ,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $\text{C}^{10}\text{H}_2$ ); 2,16-2,34 (m, 1H;  $\text{C}^7\text{HH}$ ); 2,32-2,50 (m, 2H;  $\text{C}^{16}\text{H}_2$ ); 2,65 (t,  $^3J = 5.8$  Hz, 2H;  $\text{C}^{11}\text{H}_2$ ); 2,83 (t,  $^3J = 5.8$  Hz, 2H;  $\text{C}^{15}\text{H}_2$ ); 3,54 (s, 2H;  $\text{C}^{12}\text{H}_2$ ); 6,90-6,97 (m, 1H;  $\text{C}^{18}\text{H}$ ); 6,97-7,07 ppm (m, 3H;  $\text{C}^{17}\text{H}$ ,  $\text{C}^{19}\text{H}$ ,  $\text{C}^{20}\text{H}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , TMS),  $\delta = 20,36$  e  $23,55$  ( $\text{C}^8$ ); 22,86 e 23,74 ( $\text{C}^3$ ); 24,79 e 26,72 ( $\text{C}^4$ ); 27,05 e 28,44 ( $\text{C}^9$ ); 29,27 ( $\text{C}^{15}$ ); 33,57 e 33,92 ( $\text{C}^7$ ); 34,18 e 35,38 ( $\text{C}^{10}$ ); 38,95 e 39,60 ( $\text{C}^6$ ); 39,85 ( $\text{C}^2$ ); 41,19 e 41,72 ( $\text{C}^5$ ); 46,30 e 46,93 ( $\text{C}^1$ ); 51,24 e 51,28 ( $\text{C}^{11}$ ); 56,48 e 56,51 ( $\text{C}^{12}$ ); 56,82 e 57,55 ( $\text{C}^{16}$ ); 125,75 ( $\text{C}^{19}$ ); 126,26 ( $\text{C}^{17}$ ); 126,79 ( $\text{C}^{18}$ ); 128,82 ( $\text{C}^{20}$ ); 134,54 ( $\text{C}^{14}$ ); 135,05 ( $\text{C}^{13}$ ).

## 5 CONCLUSÃO

Desde a primeira descoberta da reação de hidroaminometilação por Reppe et al, inúmeros progressos têm sido realizados, tais como a síntese de catalisadores mais ativos e o uso de ligantes de fósforo, os quais melhoram significativamente a velocidade do processo e a seletividade para o produto de interesse. Como monoterpenos de ocorrência natural são abundantes e baratos, eles foram transformados em aminas, que representam uma classe versátil e muito importante no segmento da química fina, sendo que algumas podem demonstrar potencial atividade biológica, uma vez que parte de suas estruturas podem fazer parte de grupos farmacofóricos.

O catalisador de ródio não promovido é muito eficiente na reação de hidroaminometilação, entretanto, o seu emprego é limitado a substratos ou condições em que a isomerização da dupla ligação na molécula do substrato não é uma reação com contribuição significativa. Sendo assim, substratos que não sofrem reações laterais de isomerização (limoneno e canfeno) foram convertidos de forma eficiente para os produtos de interesse em sistemas, sem a adição de ligante auxiliar de fósforo, no entanto, a presença de ligante de fósforo é importante porque ajuda a estabilizar o catalisador e contribui para a sua recuperação no fim da reação.

A adição de trifenilfosfina ajuda a prevenir a isomerização do substrato, no entanto, dificulta a etapa da hidrogenação da enamina, provavelmente, porque se formam espécies de ródio com mais de um ligante de fósforo. Por esse motivo, são utilizadas relações P/Rh baixas. O ligante TBPP possui maior ângulo de cone e a formação de espécie metálica bifosfonada é dificultada. Em algumas situações, isso é importante e melhora a seletividade para o produto final.

O etanol provou ser uma ótima alternativa ao tolueno, solvente comumente utilizado em reações de hidroaminometilação, particularmente, quando se utiliza o fosfito TBPP como ligante. Ademais, no caso de substratos desafiadores como o  $\beta$ -pineno, o uso do etanol permitiu não somente tornar o processo mais sustentável, como também obter os melhores resultados em termos de rendimento da amina final.

## REFERÊNCIAS

- [1] **Mercado Global de Catalisadores**. Disponível em <https://www.bccresearch.com/market-research/chemicals/catalyst-regeneration-global-markets-chm046c.html>, acessada em novembro de 2018.
- [2] **Prêmios Nobel em Química na temática de Catálise**. Disponível em <https://www.nobelprize.org/nobel-prizes/chemistry/laureates/>, acessada em novembro de 2018.
- [3] MARTIN SCHMAL. História da Catálise no Brasil. Artigo publicado no livro "**El Amanecer de la Catálisis en Iberoamérica**", J. M. D. Esquivel, IMP, México, páginas 45-61, 2004.
- [4] BERNARDO-GUSMAO, KATIA; PERGHER, SIBELE B. C. e SANTOS, EDUARDO N. dos. Um panorama da Catálise no Brasil nos últimos 40 anos. **Química Nova** 2017, vol.40, n.6, pp.650-655.
- [5]. J. DUPONT, A catálise no Brasil nos últimos 25 anos: uma história de sucesso, **Química Nova**, 25 supl.1, 12-13, 2002.
- [6] ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO MERCADO FARMACÊUTICO. Brasília, 2018. **ANUÁRIO. 2017 . ESTATÍSTICO DO MERCADO FARMACÊUTICO – ANVISA.**
- [7] R. WIJTMANS, M.K.S. VINK, H.E. SCHOEMAKER, F.L. VAN DELFT, R.H. BLAAUW, F. Rutjes, Biological relevance and synthesis of C-substituted morpholine derivatives, **Synthesis-Stuttgart**, (2004) 641-662.
- [8] KING SH, MAYOROV AV, BALSE-SRINIVASAN P, HRUBY VJ, VANDERAH TW, WESSELLS H. "Melanocortin receptors, melanotropic peptides and penile erection". **Current Topics in Medicinal Chemistry** 7 (11) (2007) 1098–1106.
- [9] D.E. FOGG, E.N. DOS SANTOS, Tandem catalysis: a taxonomy and illustrative review, **Coordination Chemistry Reviews**, 248 (2004) 2365-2379.
- [10] W. REPPE, Neuere entwicklungen auf dem gebiete der chemie des acetylens und kohlenoxyds, **Experientia**, 5 (1949) 93-110.
- [11] I. TKATCHENKO, F.G.A. STONE, E.W. ABEL, 50.3 - Synthesis with Carbon Monoxide and a Petroleum Product A2 - Wilkinson, Geoffrey, **Comprehensive Organometallic Chemistry**, Pergamon, Oxford, 1982, pp. 101-223.
- [12] P. EILBRACHT, L. BARFACKER, C. BUSS, C. HOLLMANN, B.E. KITSOS-RZYCHON, C.L. KRANEMANN, T. RISCHÉ, R. ROGGENBUCK, A. SCHMIDT, Tandem reaction sequences under hydroformylation conditions: New synthetic applications of transition metal catalysis, **Chemical Reviews**, 99 (1999) 3329-3365.



- [13] D. CROZET, M. URRUTIGOÏTY, P. KALCK, Recent Advances in Amine Synthesis by Catalytic Hydroaminomethylation of Alkenes, **ChemCatChem** 3 (2011) 1102-1118.
- [14] C. CHEN, X.-Q. DONG, X. ZHANG, Recent progress in rhodium-catalyzed hydroaminomethylation **Organic Chemistry Frontiers**. 3 (2016) 1359-1370.
- [15] P. KALCK, M. URRUTIGOÏTY, Tandem hydroaminomethylation reaction to synthesize amines from alkenes **Chemical Reviews**. 118 (2018) 3833-3861.
- [16] T. RISCHE, P. EILBRACHT, One-pot synthesis of secondary and tertiary amines by carbonylative hydroaminomethylation of alkenes catalyzed by di( $\mu$ -chloro)bis( $\eta$ (4)-1,5-cyclooctadiene)dirhodium, **Synthesis-Stuttgart**, (1997) 1331-1337.
- [17] C.L. KRANEMANN, P. EILBRACHT, One-pot synthesis of tertiary  $\alpha$ ,  $\omega$ -diamines via carbonylative bis hydroaminomethylation of  $\alpha$ ,  $\omega$ -diolefins using Di( $\mu$ -chloro)bis( $\eta$ (4)-1,5-cyclooctadiene)dirhodium as a catalyst precursor, **Synthesis-Stuttgart**, (1998) 71.
- [18] T. RISCHE, B. KITSOS-RZYCHON, P. EILBRACHT, Selective one-pot synthesis of symmetrically and unsymmetrically substituted amines via rhodium catalysed multiple alkylations of ammonia or primary amines under hydroformylation conditions, **Tetrahedron**, 54 (1998) 2723-2742.
- [19] P. EILBRACHT, C.L. KRANEMANN, L. BARFACKER, Synthesis of heterofunctionalised diamines and triamines by hydroaminomethylation of diallyl ethers, -silanes, or -amines, **European Journal of Organic Chemistry**, (1999) 1907-1914.
- [20] C.L. KRANEMANN, B. COSTISELLA, P. EILBRACHT, A new and versatile access to azamacroheterocycles via ring closing carbonylative hydroaminomethylation, **Tetrahedron Letters**, 40 (1999) 7773-7776.
- [21] T. RISCHE, L. BARFACKER, P. EILBRACHT, Synthesis of  $\gamma$ -amino- and  $\delta$ -amino- functionalised ethers, amines, or silanes by hydroaminomethylation of heterofunctionalised allylic compounds, **European Journal of Organic Chemistry**, 47 (1999), 653-660.
- [22] B. ZIMMERMANN, J. HERWIG, M. BELLER, The first efficient hydroaminomethylation with ammonia: With dual metal catalysts and two-phase catalysis to primary amines, **Angewandte Chemie-International Edition**, 38 (1999) 2372-2375.
- [23] M. AHMED, A.M. SEAYAD, R. JACKSTELL, M. BELLER, Amines made easily: A highly selective hydroaminomethylation of olefins, **Journal of the American Chemical Society**, 125 (2003) 10311-10318.
- [24] A.M. SEAYAD, K. SELVAKUMAR, M. AHMED, M. BELLER, Hydroaminomethylation of olefins using a rhodium carbene catalyst, **Tetrahedron Letters**, 44 (2003) 1679-1683.

[25] M. AHMED, R. JACKSTELL, A.M. SEAYAD, H. KLEIN, M. BELLER, Highly selective synthesis of hydrazones and indoles from olefins, **Tetrahedron Letters**, 45 (2004) 869-873.

[26] L. ROUTABOUL, C. BUCH, H. KLEIN, R. JACKSTELL, M. BELLER, An improved protocol for the selective hydroaminomethylation of arylethylenes, **Tetrahedron Letters**, 46 (2005) 7401-7405.

[27] M. AHMED, R.P.J. BRONGER, R. JACKSTELL, P.C.L. KAMER, P. VAN LEEUWEN, M. BELLER, Highly selective hydroaminomethylation of internal alkenes to give linear amines, **Chemistry-a European Journal**, 12 (2006) 8979-8988.

[28] M. AHMED, C. BUCH, L. ROUTABOUL, R. JACKSTELL, H. KLEIN, A. SPANNENBERG, M. BELLER, Hydroaminomethylation with novel rhodium-carbene complexes: An efficient catalytic approach to pharmaceuticals, **Chemistry-a European Journal**, 13 (2007) 1594-1601.

[29] C. BUCH, R. JACKSTELL, D. BUHRING, M. BELLER, Catalytic hydroaminomethylation for the highly selective synthesis of linear fatty amines, **Chemie Ingenieur Technik**, 79 (2007) 434-441.

[30] H. KLEIN, R. JACKSTELL, M. KANT, A. MARTIN, M. BELLER, First catalytic hydroaminomethylation in supercritical ammonia, **Chemical Engineering & Technology**, 30 (2007) 721-725.

[31] A. MARTIN, M. KANT, H. KLEIN, R. JACKSTELL, M. BELLER, Investigations on thermodynamic properties of hydroaminomethylation reaction mixtures at high pressures, **Journal of Supercritical Fluids**, 42 (2007) 325-329.

[32] A. MARTIN, M. KANT, R. JACKSTELL, H. KLEIN, M. BELLER, New environmentally-friendly production processes for primary amines through hydroaminomethylation of olefins in overcritical ammonia, **Chemie Ingenieur Technik**, 79 (2007) 891-900.

[33] S. GULAK, L.P. WU, Q. LIU, R. FRANKE, R. JACKSTELL, M. BELLER, Phosphine- and Hydrogen-Free: Highly Regioselective Ruthenium-Catalyzed Hydroaminomethylation of Olefins, **Angewandte Chemie-International Edition**, 53 (2014) 7320-7323.

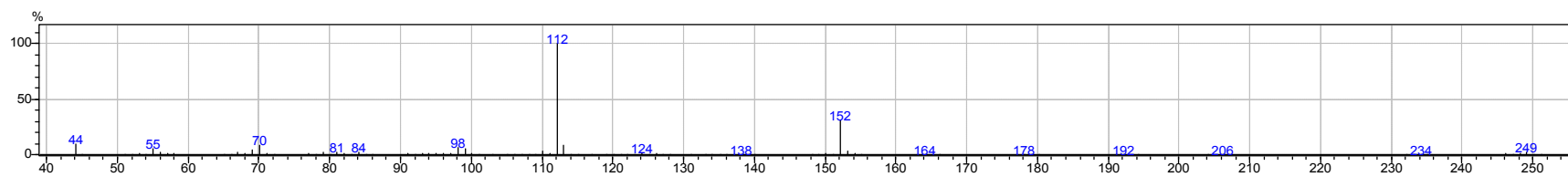
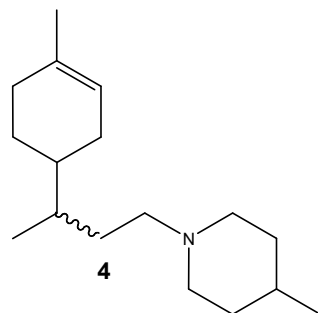
[34] L.P. WU, I. FLEISCHER, M. ZHANG, Q. LIU, R. FRANKE, R. JACKSTELL, M. BELLER, Using Aqueous Ammonia in Hydroaminomethylation Reactions: Ruthenium-Catalyzed Synthesis of Tertiary Amines, **Chemsuschem**, 7 (2014) 3260-3263.

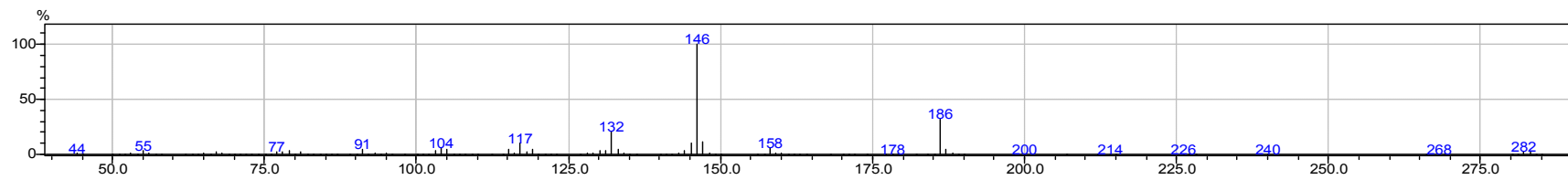
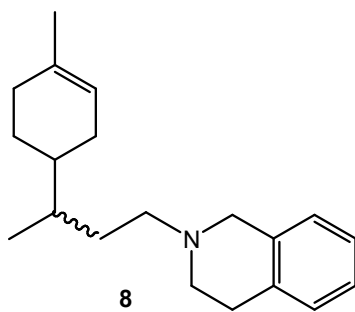
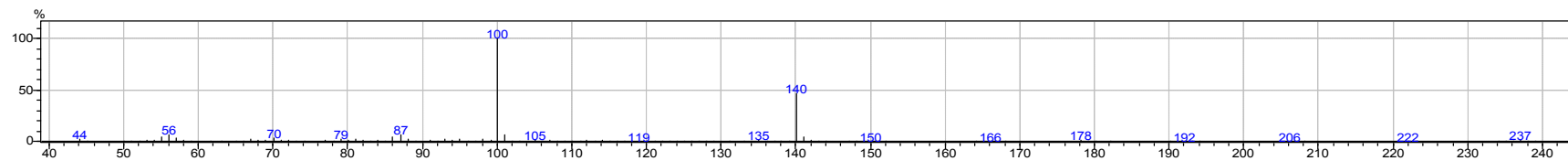
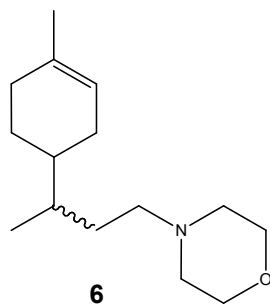
[35] J. LIU, C. KUBIS, R. FRANKE, R. JACKSTELL, M. BELLER, From Internal Olefins to Linear Amines: Ruthenium-Catalyzed Domino Water-Gas Shift/Hydroaminomethylation Sequence, **Acs Catalysis**, 6 (2016) 907-912.

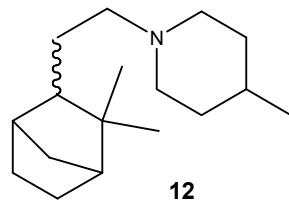
- [36] K.C.B. OLIVEIRA, S.N. CARVALHO, M.F. DUARTE, E.V. GUSEVSKAYA, E.N. DOS SANTOS, J. EL KARROUMI, M. GOUYGOU, M. URRUTIGOITY, Phospholes as efficient ancillaries for the rhodium-catalyzed hydroformylation and hydroaminomethylation of estragole, **Applied Catalysis a-General**, 497 (2015) 10-16.
- [37] D.S. MELO, S.S. PEREIRA, E.N. DOS SANTOS, An efficient method for the transformation of naturally occurring monoterpenes into amines through rhodium catalyzed hydroaminomethylation, **Applied Catalysis a-General**, 411 (2012) 70-76. 48.
- [38] K.C.B. OLIVEIRA, A.G. SANTOS, E.N. DOS SANTOS, Hydroaminomethylation of eugenol with di-n-butylamine catalyzed by rhodium complexes: Bringing light on the promoting effect of Bronsted acids, **Applied Catalysis a-General**, 445 (2012) 204-208.
- [39] D. EVANS, J.A. OSBORN, G. WILKINSON, Hydroformylation of alkenes by use of rhodium complex catalysts, **Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical**, (1968) 3133-3142.
- [40] K. FROHNING, **Carbon Monoxide and Synthesis Gas Chemistry: Hydroformylation (Oxo Synthesis, Roelen Reaction)**, (2008) 27--200.
- [41] C.D. FROHNING, C.W. KOHLPAINTNER, H.-W. BOHNEN, WILEY-VCH VERLAG. Carbon Monoxide and Synthesis Gas Chemistry, **Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds**, 2002, pp. 29-194.
- [42] ORO, L. A.; SOLA, E.; **Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea**. Zaragoza; 2000.
- [43] COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M.; **Substâncias Carboniladas e derivados**, Porto Alegre, Editora Bookman, 2003.
- [44] HALPERN, J.; WONG, S.; **Journal of the Chemical Society Chemical Communications**, 1973, 629.
- [45] J.A. OSBORN, F.H. JARDINE, J.F. YOUNG, G. WILKINSON, The preparation and properties of tris(triphenylphosphine)halogenorhodium(I) and some reactions thereof including catalytic homogeneous hydrogenation of olefins and acetylenes and their derivatives, **Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical**, (1966) 1711-1732.
- [46] P.W.N.M. VAN LEEUWEN, C. CLAVER, **Rhodium Catalyzed Hydroformylation**, Springer, 2002.
- [47] GUO, Y., FU, H., CHEN H. LI, X, **Catalysis communications** 2008, 9, 1842.
- [48] C.A. TOLMAN, Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis, **Chemical Reviews**, 77 (1977) 313-348.

- [49] H.J.V. BARROS, M.L. OSPINA, E. ARGUELLO, W.R. ROCHA, E.V. GUSEVSKAYA, E.N. DOS SANTOS, Rhodium catalyzed hydroformylation of  $\beta$ -pinene and camphene: effect of phosphorous ligands and reaction conditions on diastereoselectivity, **Journal of Organometallic Chemistry**, - 671 (2003) 150 – 157.
- [50] AZAMBUJA, W. **Óleos Essenciais**. Disponível em: <<http://www.oleosessenciais.org>. Acessada em 13/11/2018.
- [51] Óleos essenciais disponível em <http://www.abecitrus.com.br/subprodutos.br.html/>. Acessada em 13/11/2018.
- [52] W.F.ERMAN, **Chemistry of the Monoterpenes: an Encyclopedic Handbook**, Ed. Marcel Dekker, Inc., New York, 814 p. 1985.
- [53] G. GIORDANO, R.H. CRABTREE, R.M. HEINTZ, D. FORSTER, D.E. MORRIS, Di- $\mu$ -Chloro- Bis( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene)-Dirhodium(I), **Inorganic Syntheses**, John Wiley & Sons, Inc.1990, pp. 88-90.
- [54] R. USON, L.A. ORO, J.A. CABEZA, H.E. BRYNDZA, M.P. STEPPO, Dinuclear Methoxy, Cyclooctadiene, and Barrelene Complexes of Rhodium(I) and Iridium(I), **Inorganic Syntheses**, John Wiley & Sons, Inc.1985, pp. 126-130.
- [55] M.C. DE FREITAS, C.G. VIEIRA, E.N. DOS SANTOS, E.V. GUSEVSKAYA, Synthesis of Fragrance Compounds from Biorenewables: Tandem Hydroformylation-Acetalization of Bicyclic Monoterpenes, **Chemcatchem**, 5 (2013) 1884-1890.
- [56] D. PRAT, A. WELLS, J. HAYLER, H. SNEDDON, C.R. MCELROY, S. ABOU-SHEHADA, P.J. DUNN, CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents, **Green Chemistry**, 18 (2016) 88-296.
- [57].**World Fuel Ethanol Production, Renewable Fuels Association**, 2015. Disponível em <https://ethanolrfa.org/resources/industry/statistics/>. acessado em dezembro de 2018.
- [58] C.G. VIEIRA, E.N. DOS SANTOS, E.V. GUSEVSKAYA, Synthesis of fragrance compounds from acyclic monoterpenes: Rhodium catalyzed hydroformylation and tandem hydroformylation/acetalization of linalool and beta-citronellene, **Applied Catalysis a-General**, 466 (2013) 208-215.

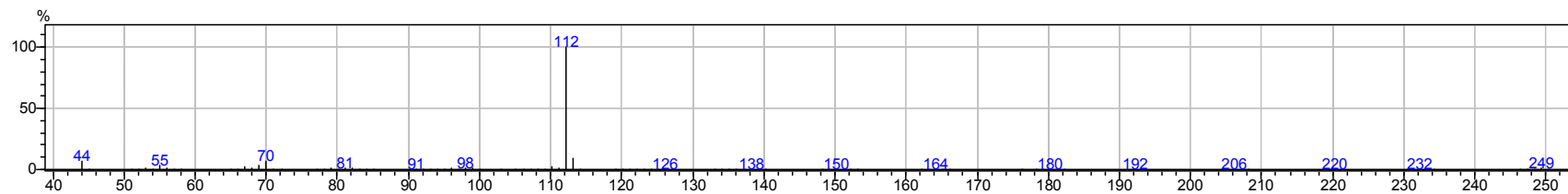
APÊNDICE A - ESPECTROS DE MASSAS DOS PRODUTOS UTILIZANDO O MÉTODO DE IONIZAÇÃO POR IMPACTO DE ELÉTRONS (IE) À 70 eV.



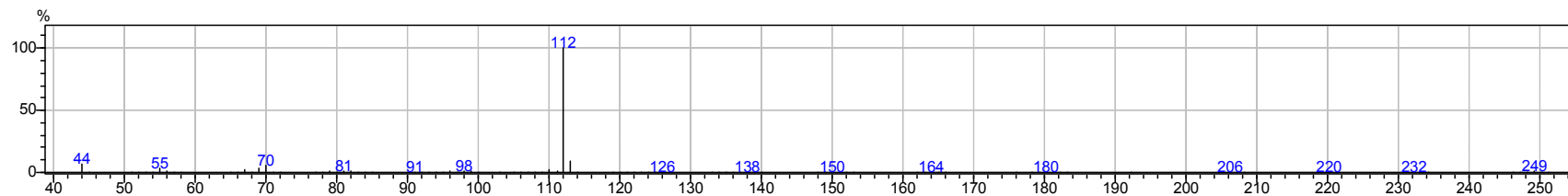


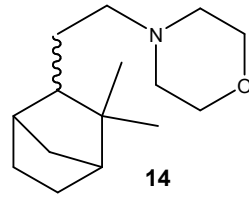


Tempo de retenção: [11.233]

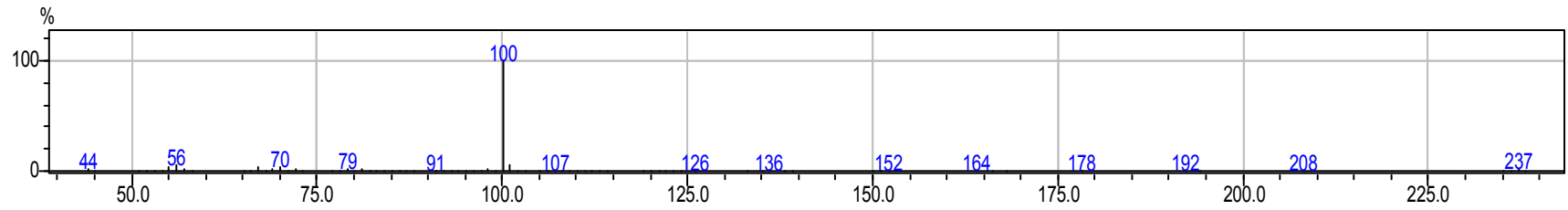


Tempo de retenção: [11.333]

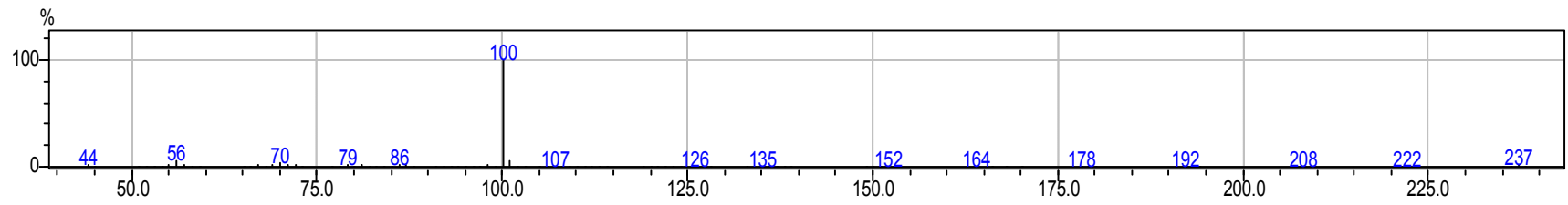




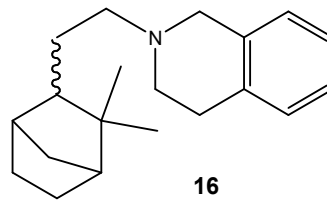
Tempo de retenção : [15.242]



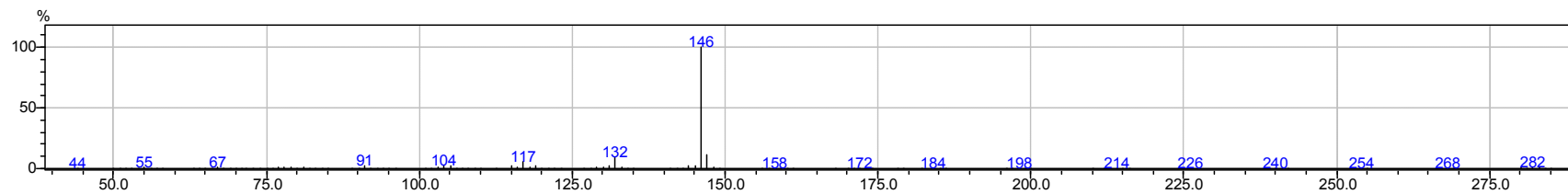
Tempo de retenção : [15.392]



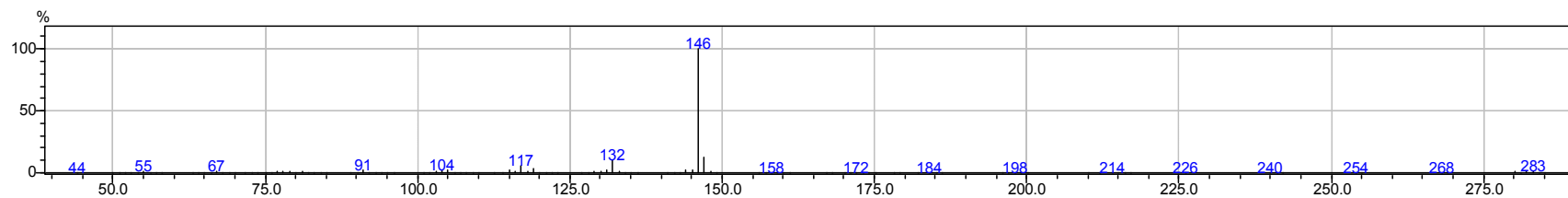


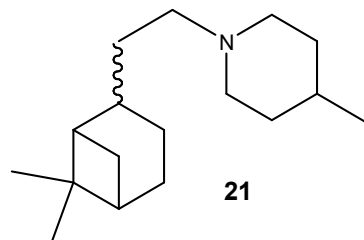


Tempo de retenção: [21.592]

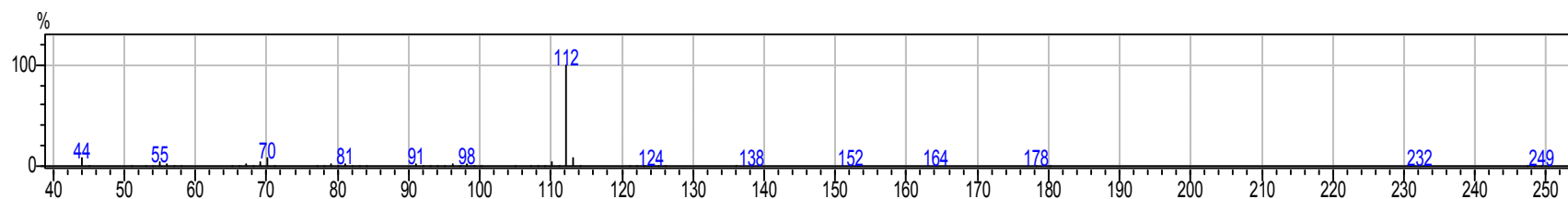


Tempo de retenção: [21.767]

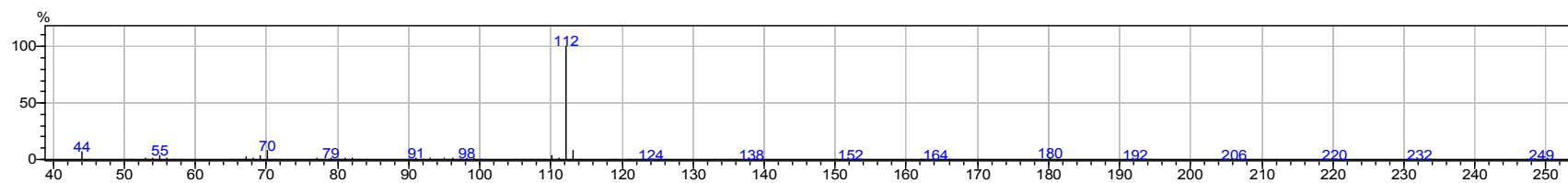


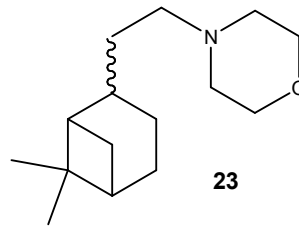


Tempo de retenção: [11.217]

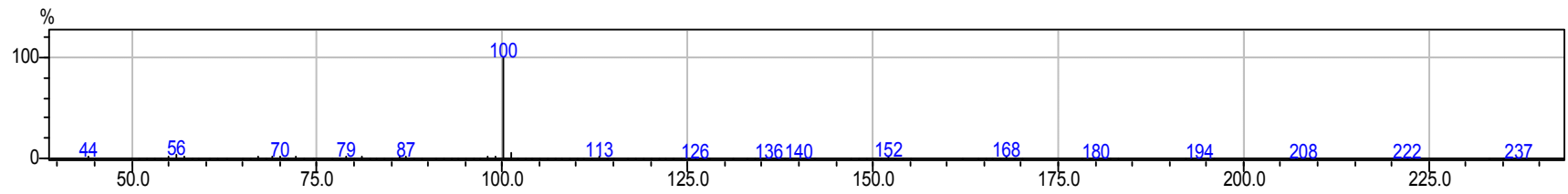


Tempo de retenção: [11.317]

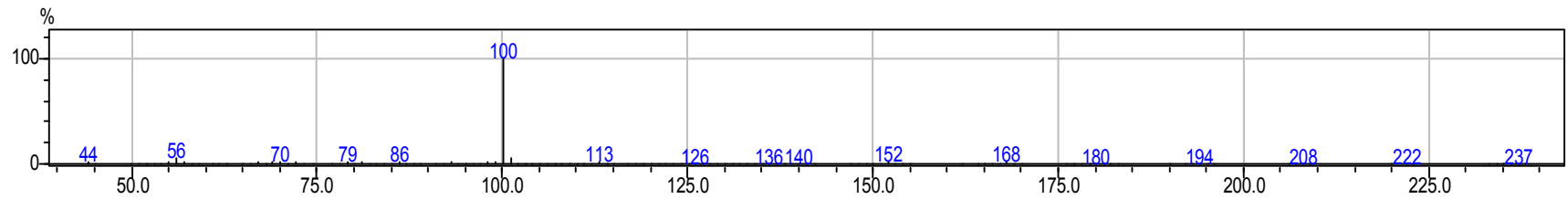


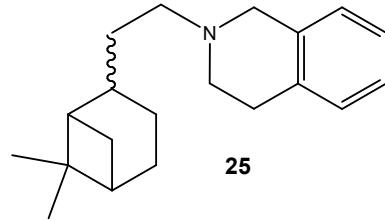


Tempo de retenção: [15.633]

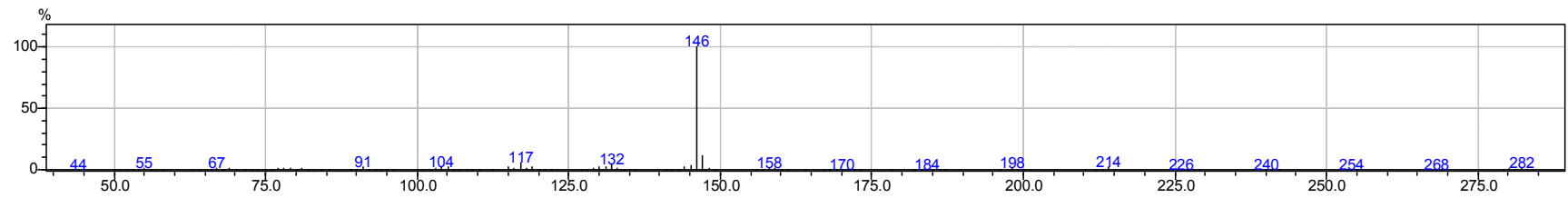


Tempo de retenção: [15.800]

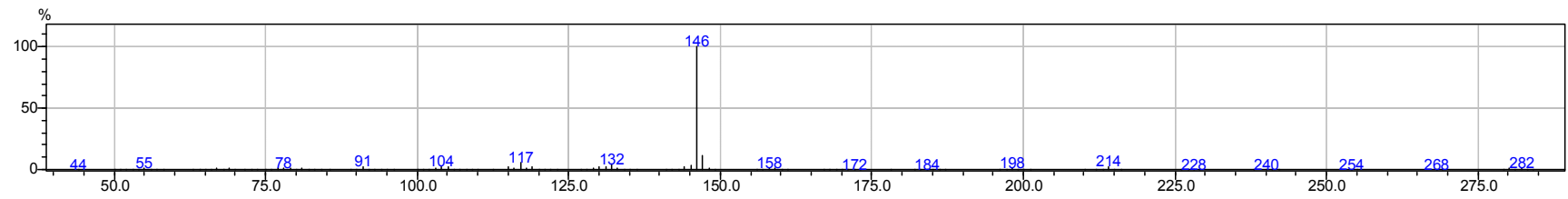




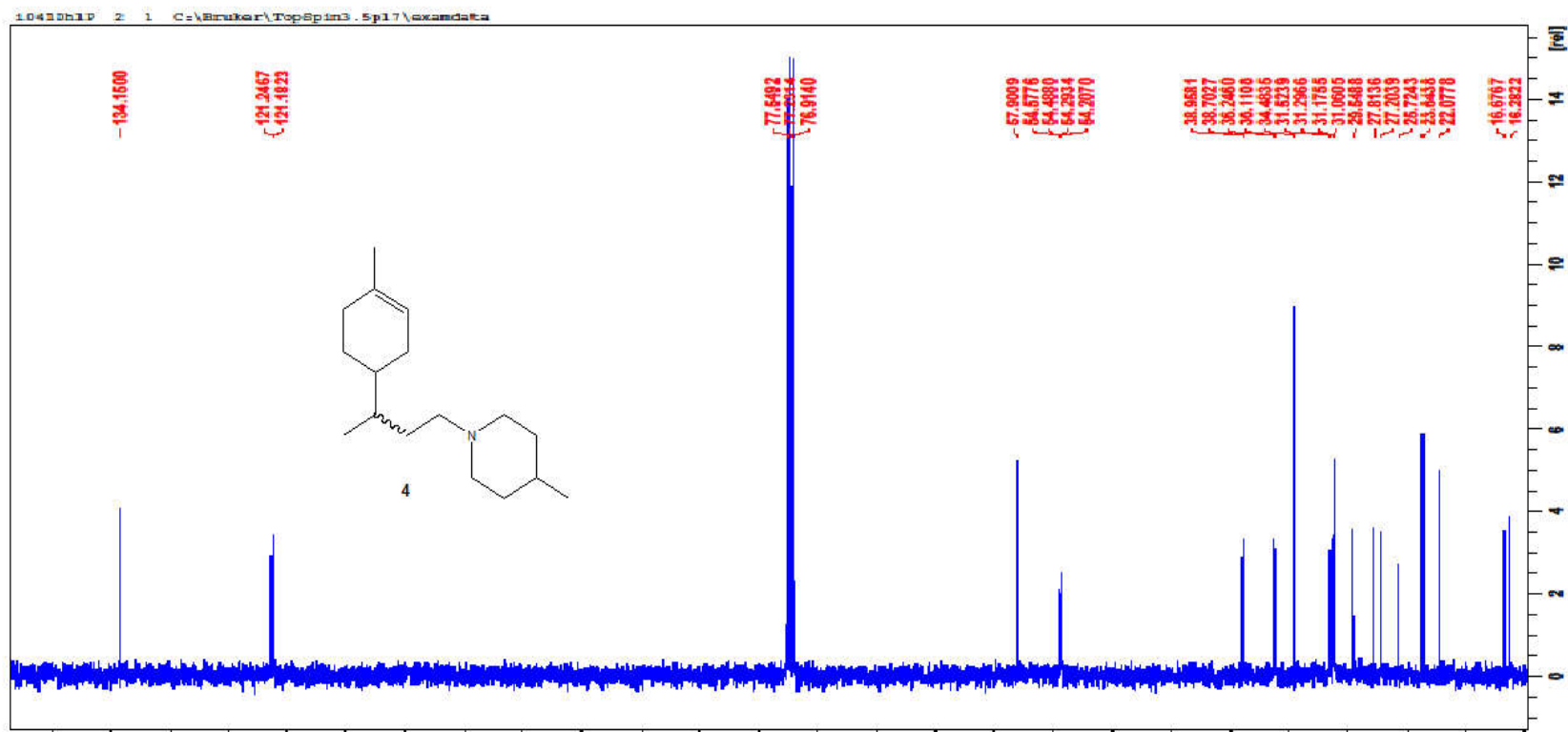
Tempo de retenção: [20.517]



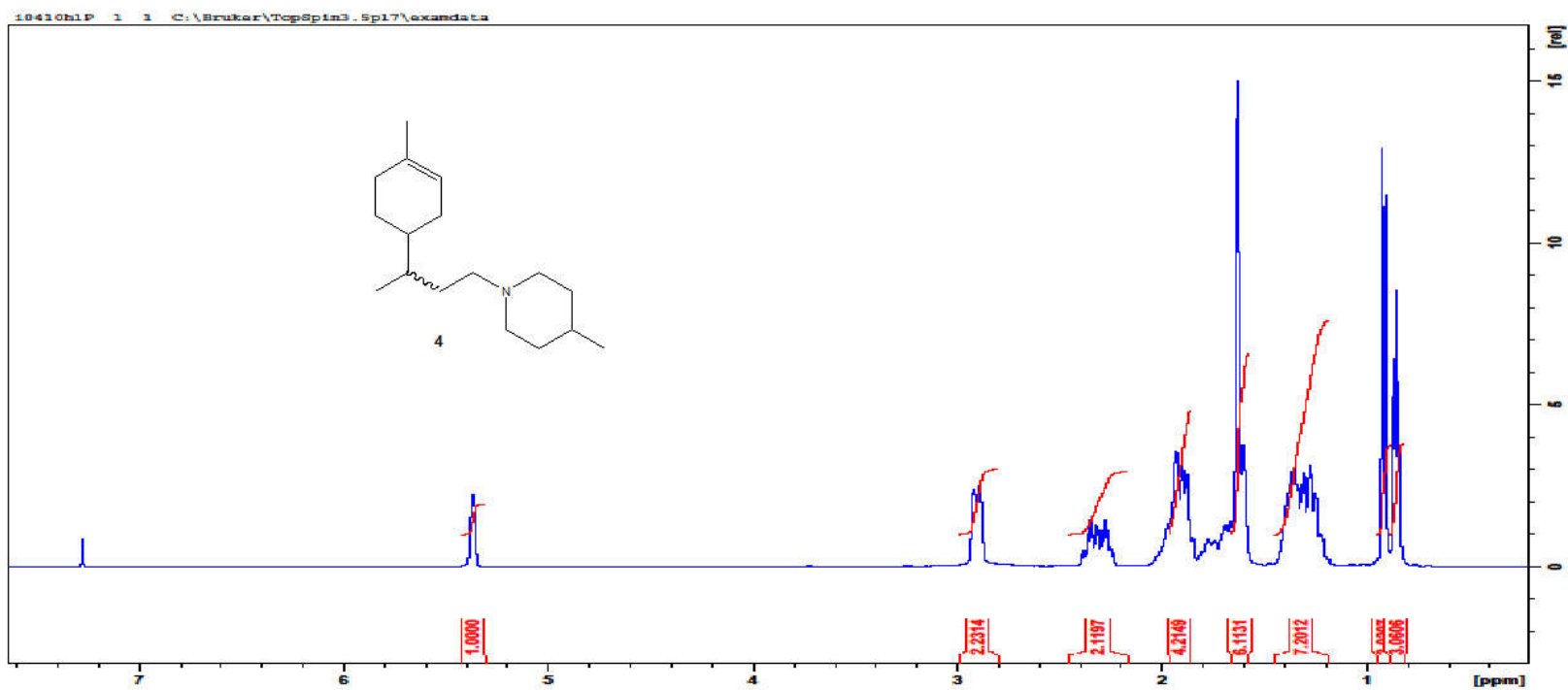
Tempo de retenção: [20.700]



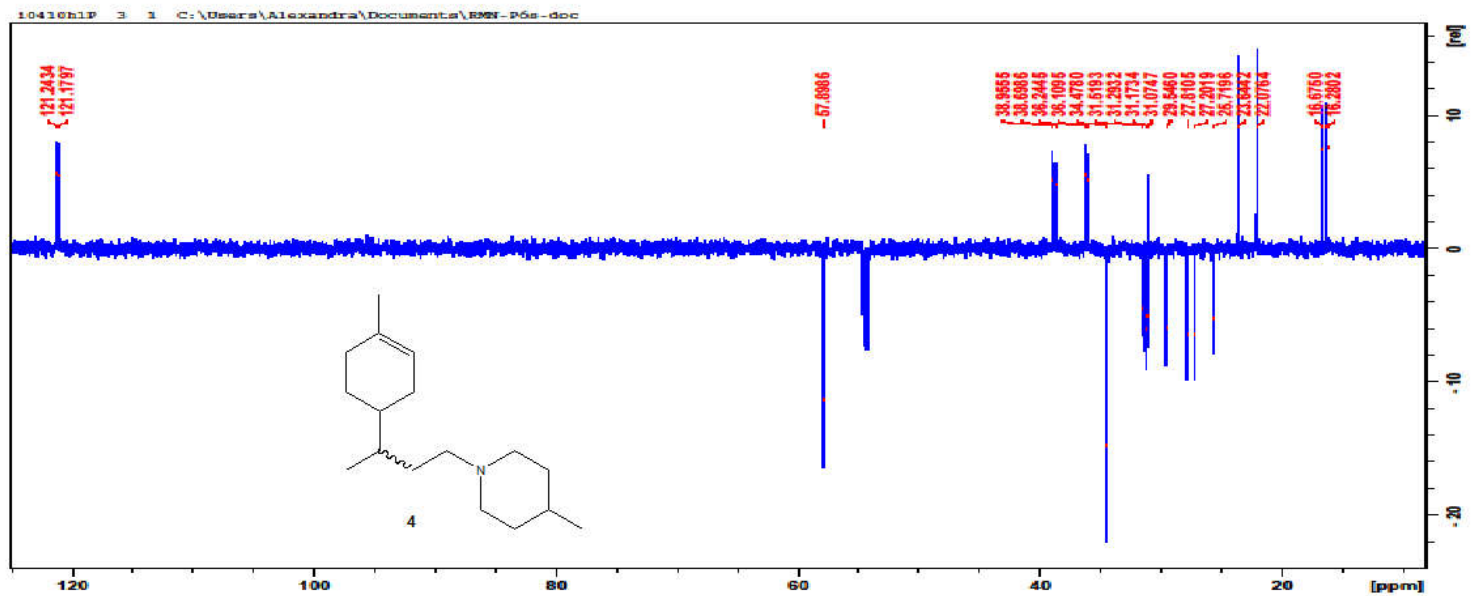
## APÊNDICE B - ESPECTROS DE RMN



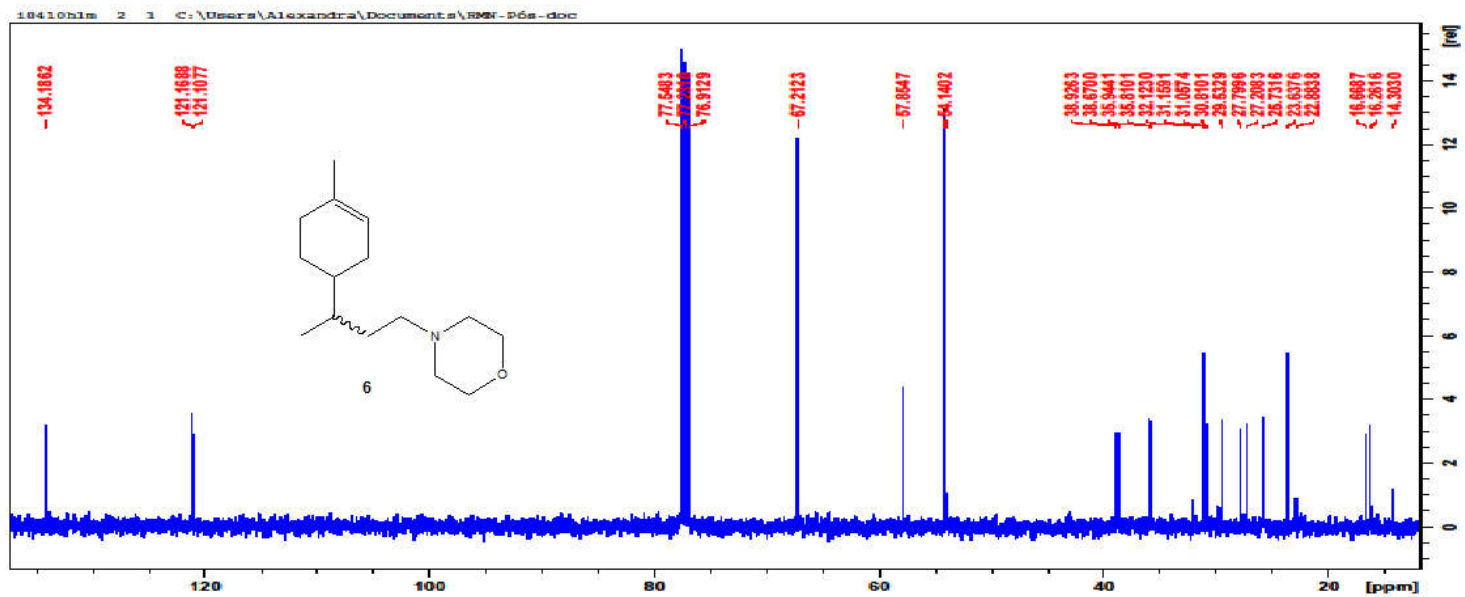
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) para o composto 4.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) para o composto **4**.

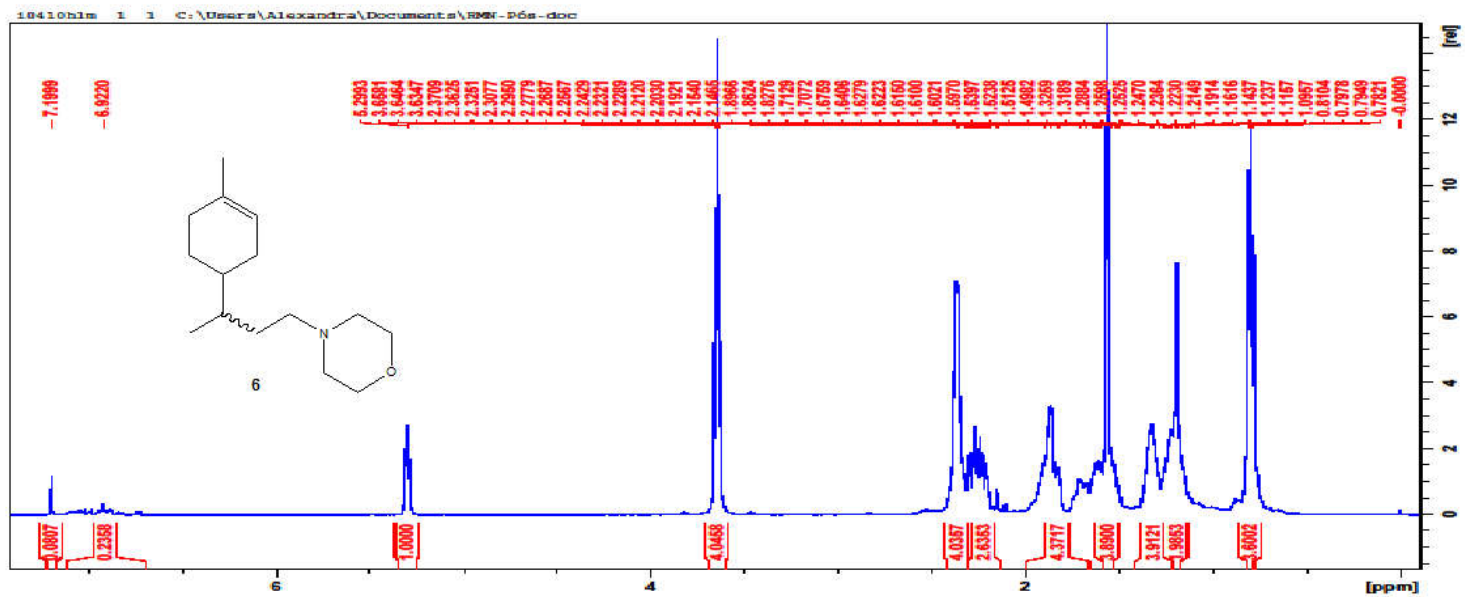


Subespectro DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) para o composto 4.

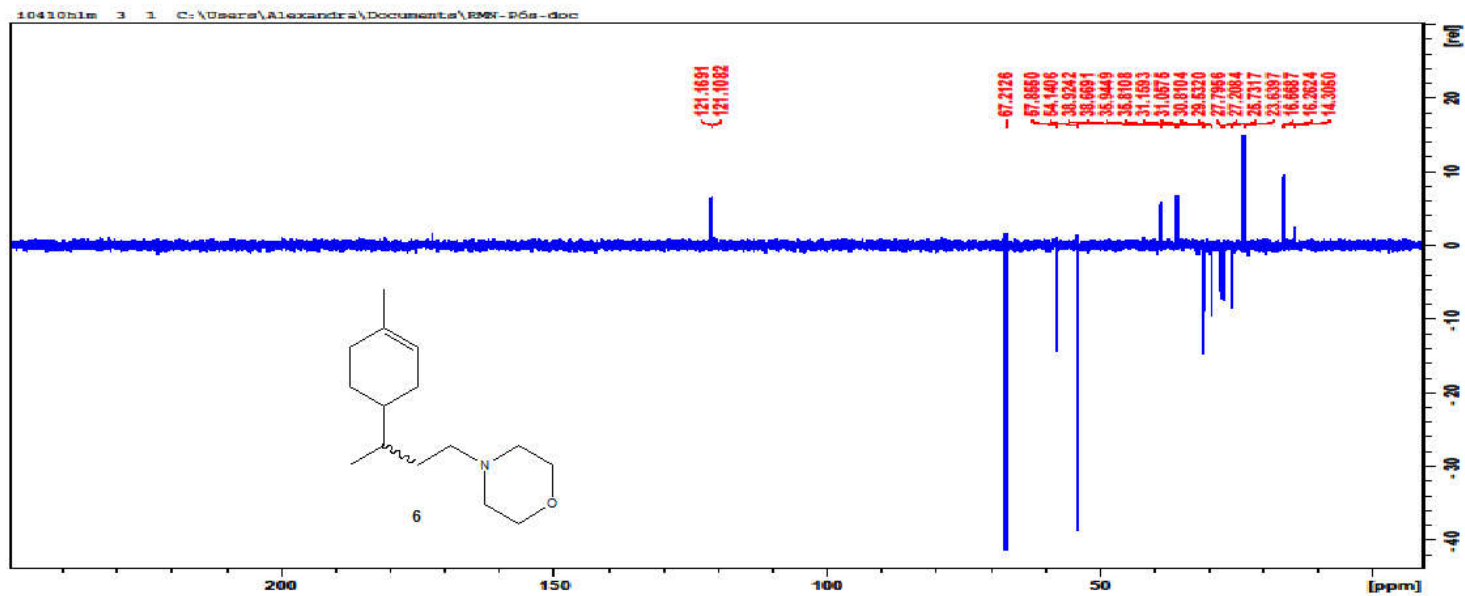


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) para o composto 6.

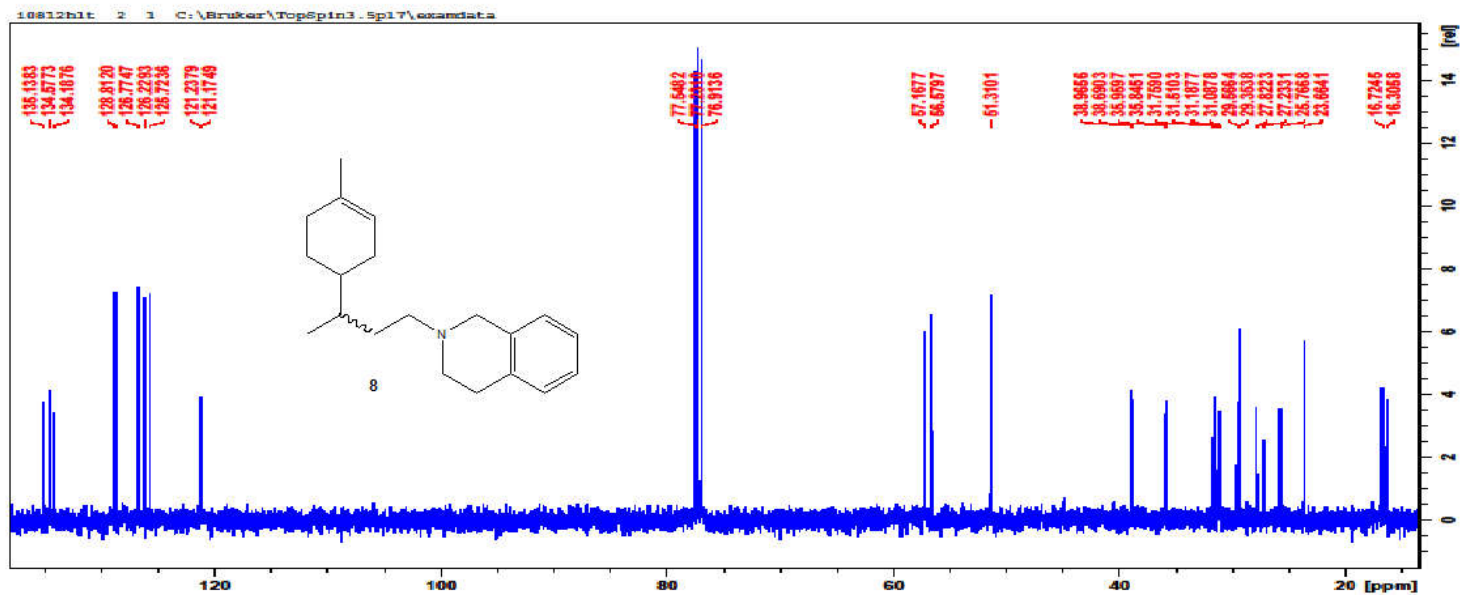




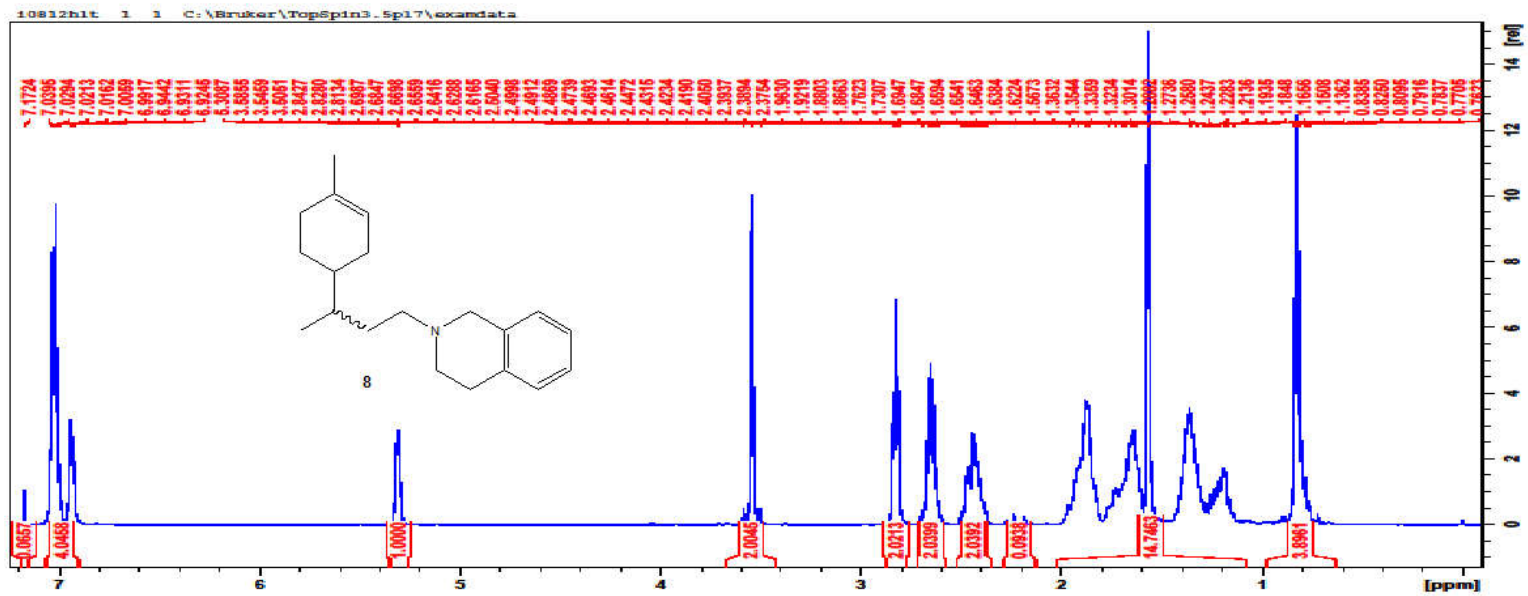
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) para o composto 6.



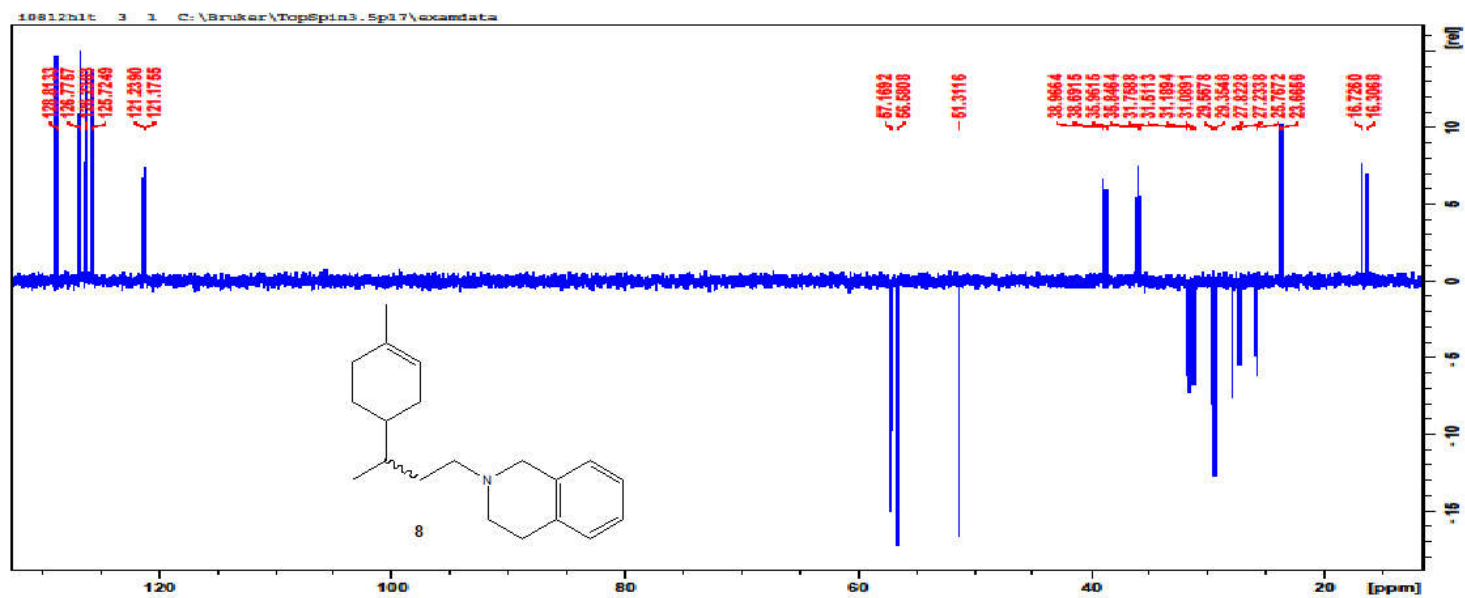
Subespectro DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) para o composto 6.



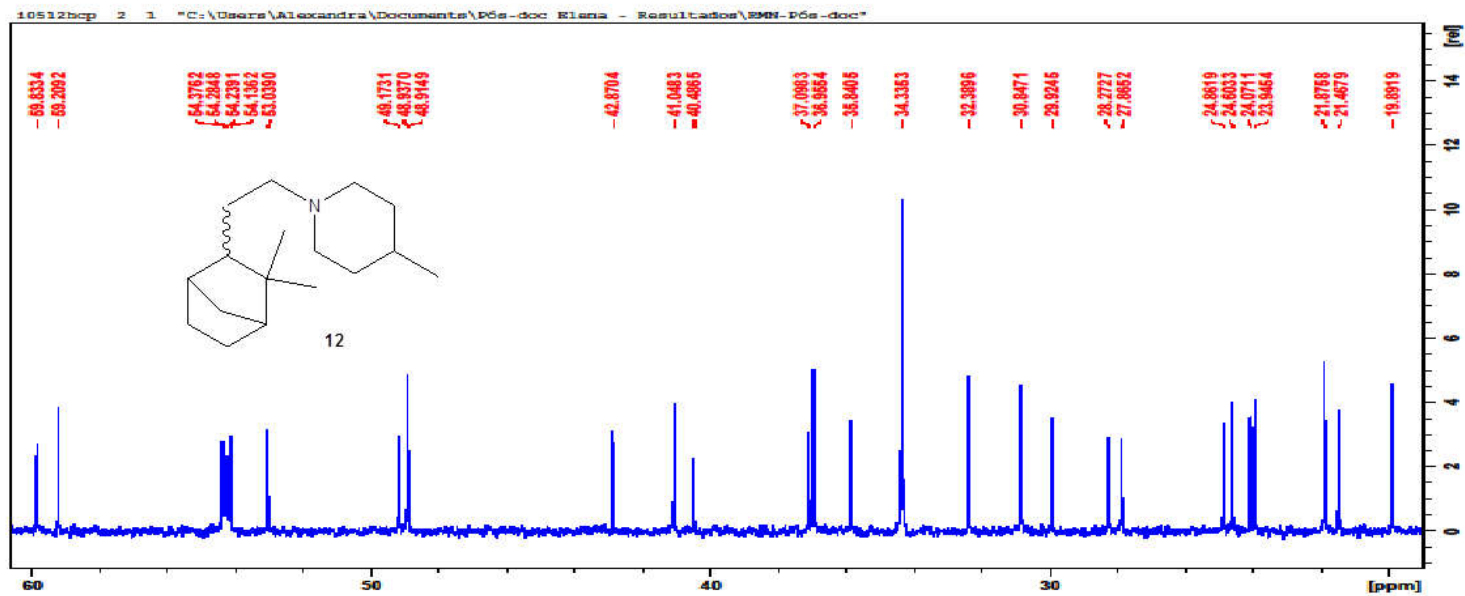
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) para o composto 8.



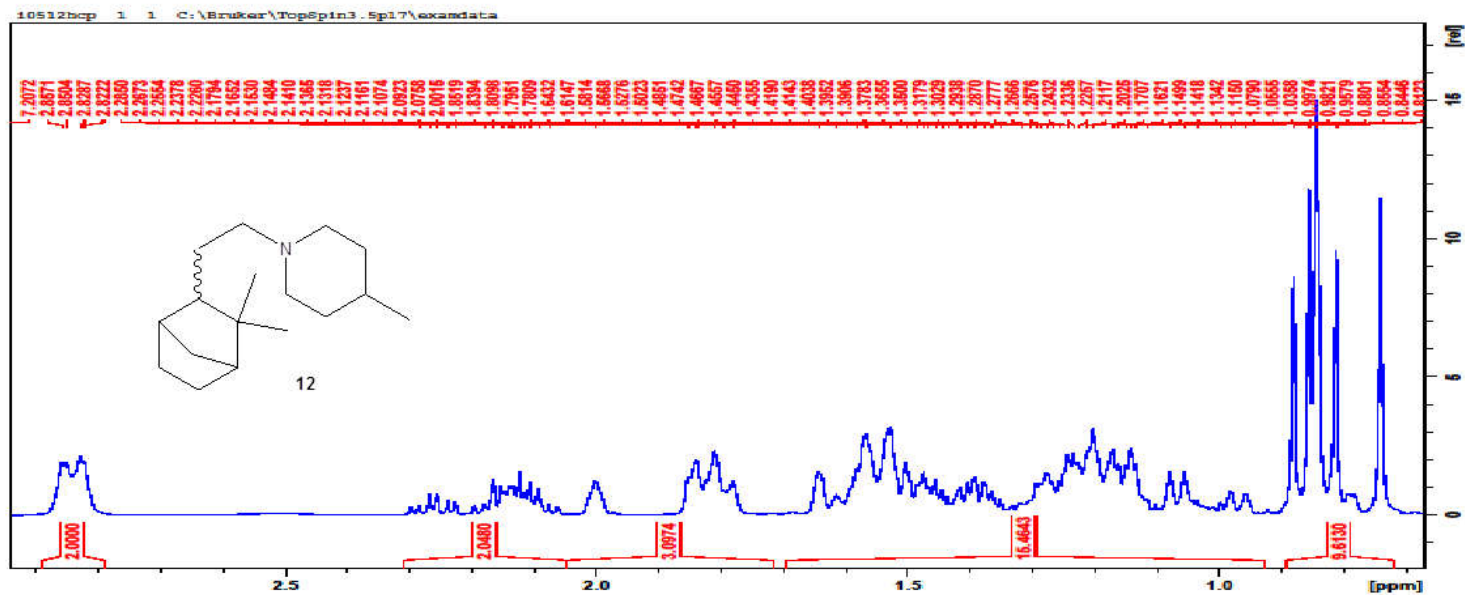
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) para o composto 8.



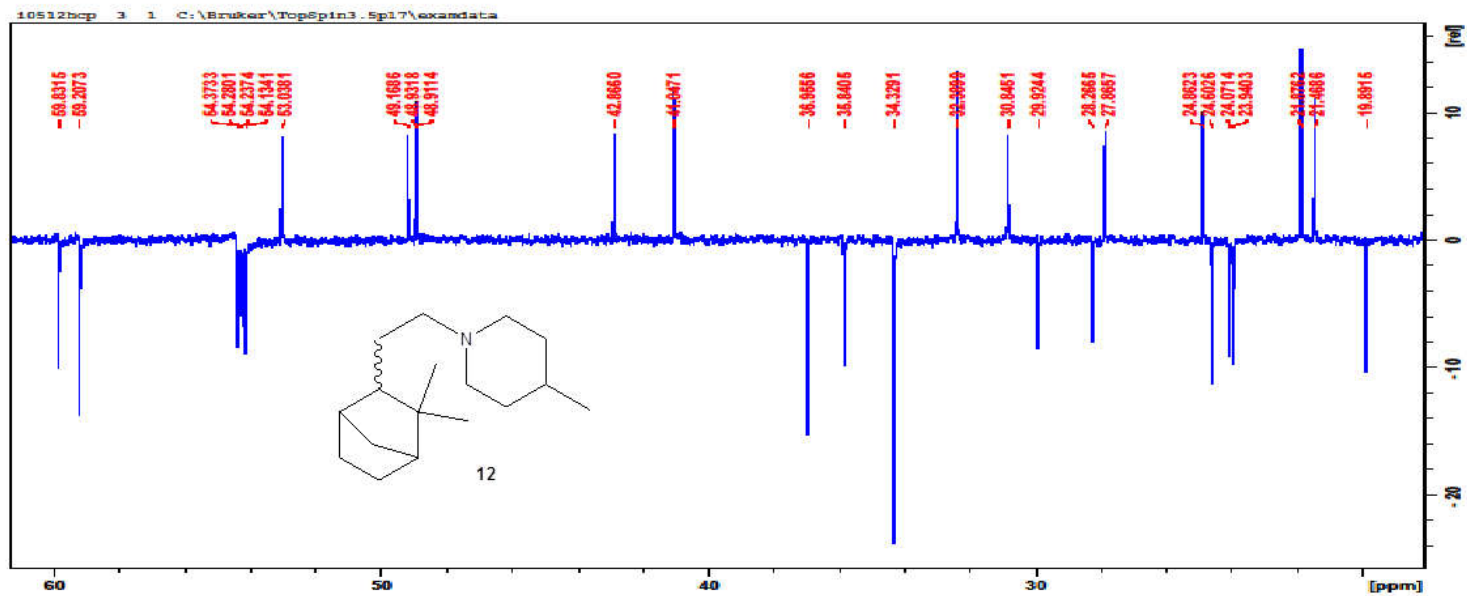
Subespectro DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) para o composto 8.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) para o composto 12.

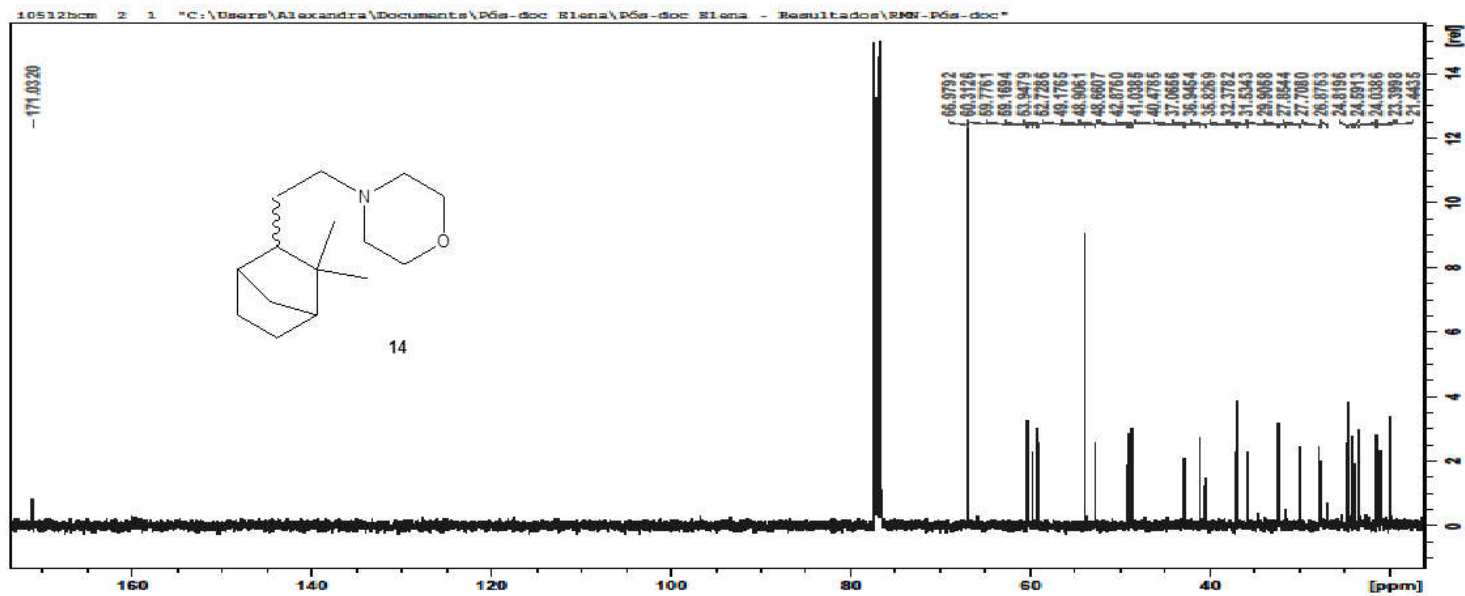


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) para o composto 12.

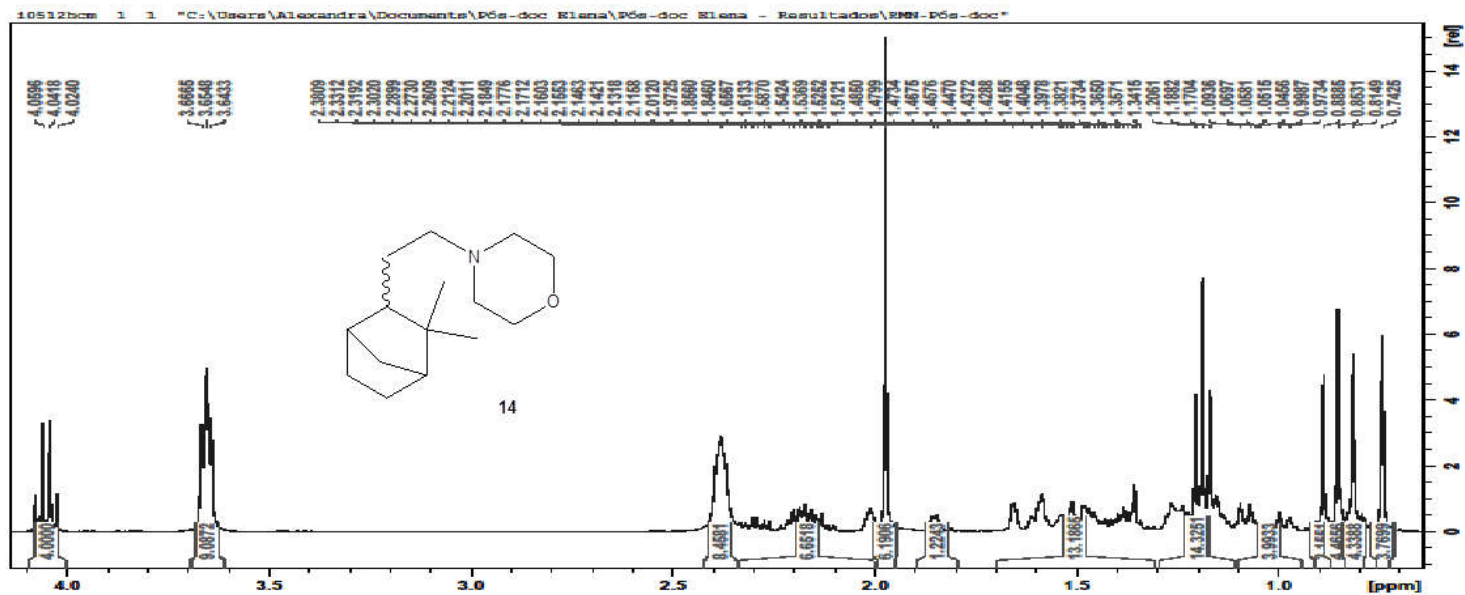


Subespectro DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) para o composto 12.

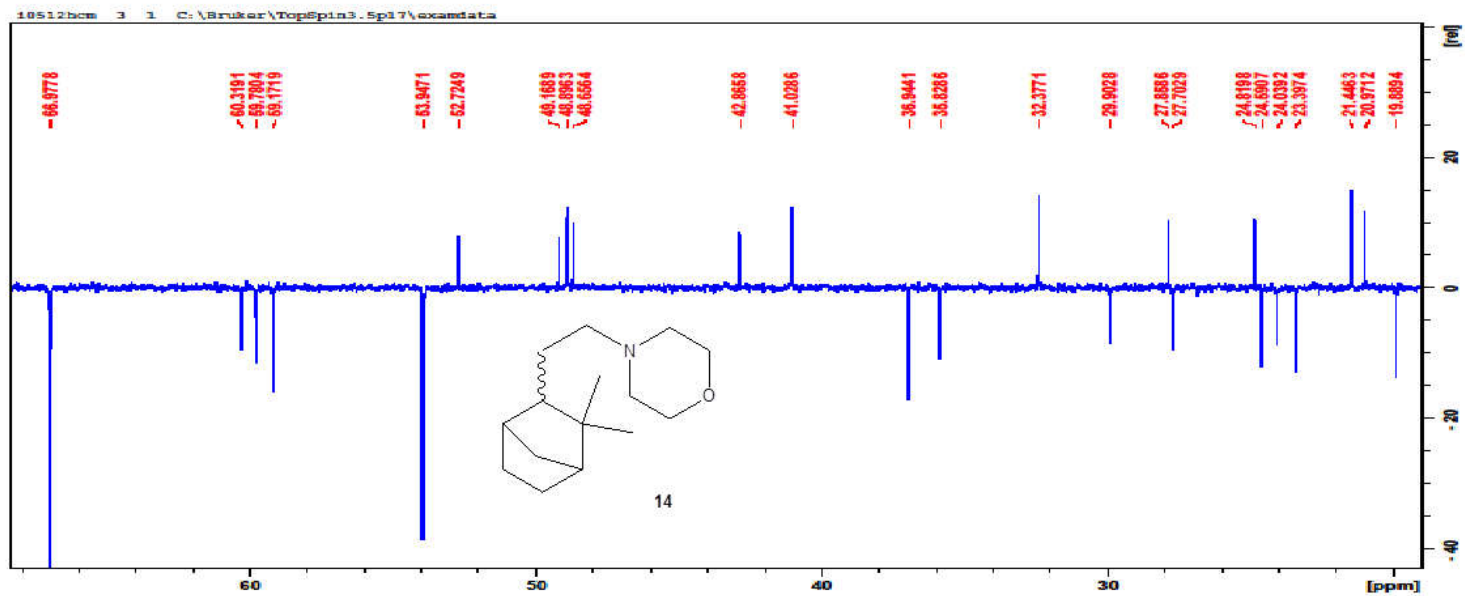




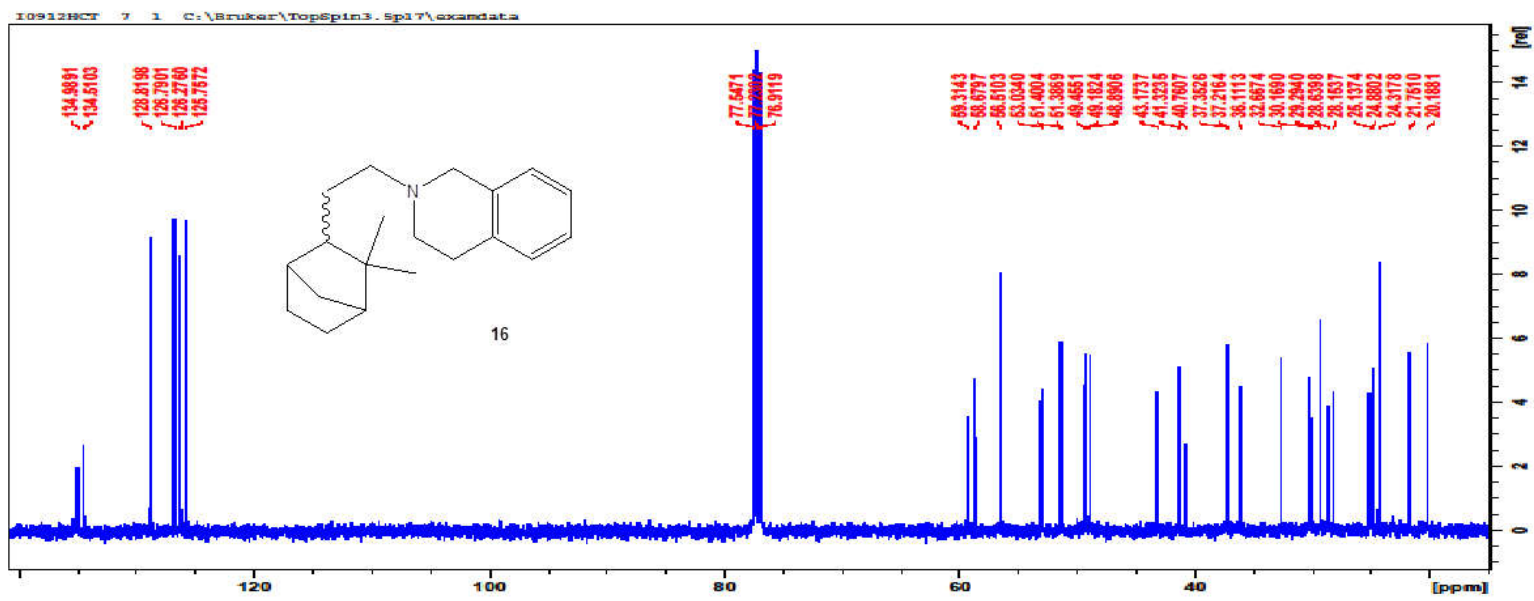
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) para o composto 14.



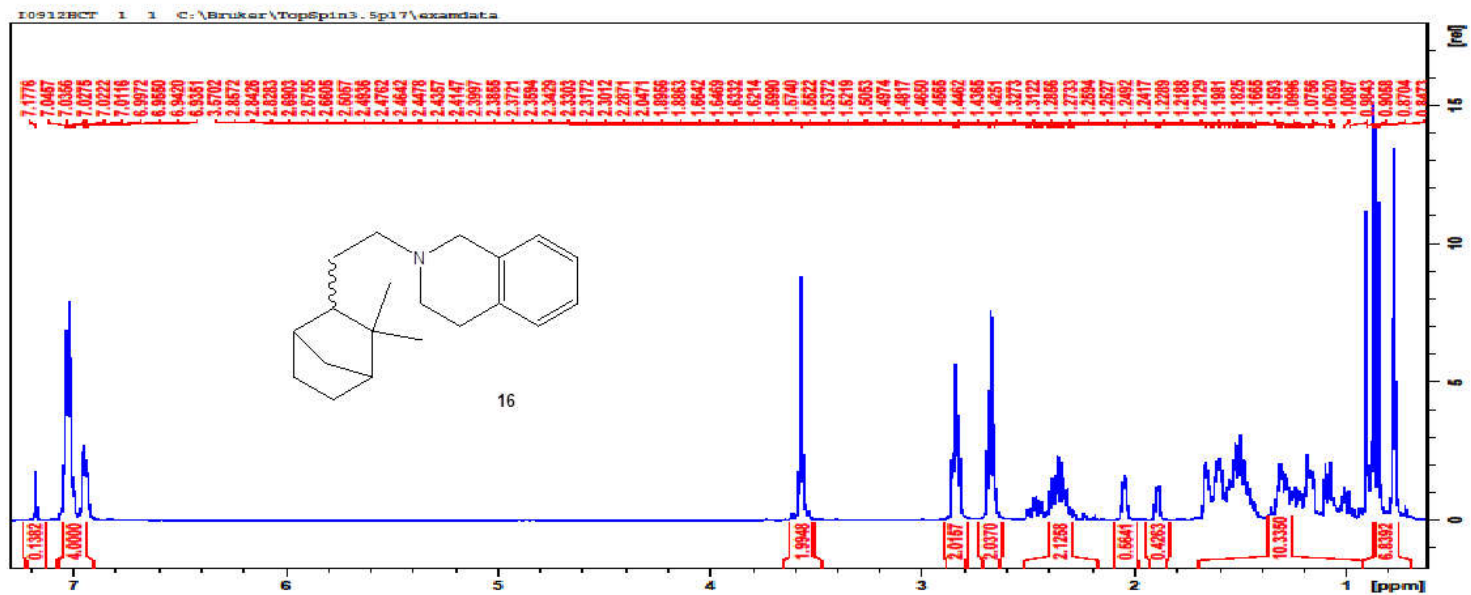
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) para o composto 14.



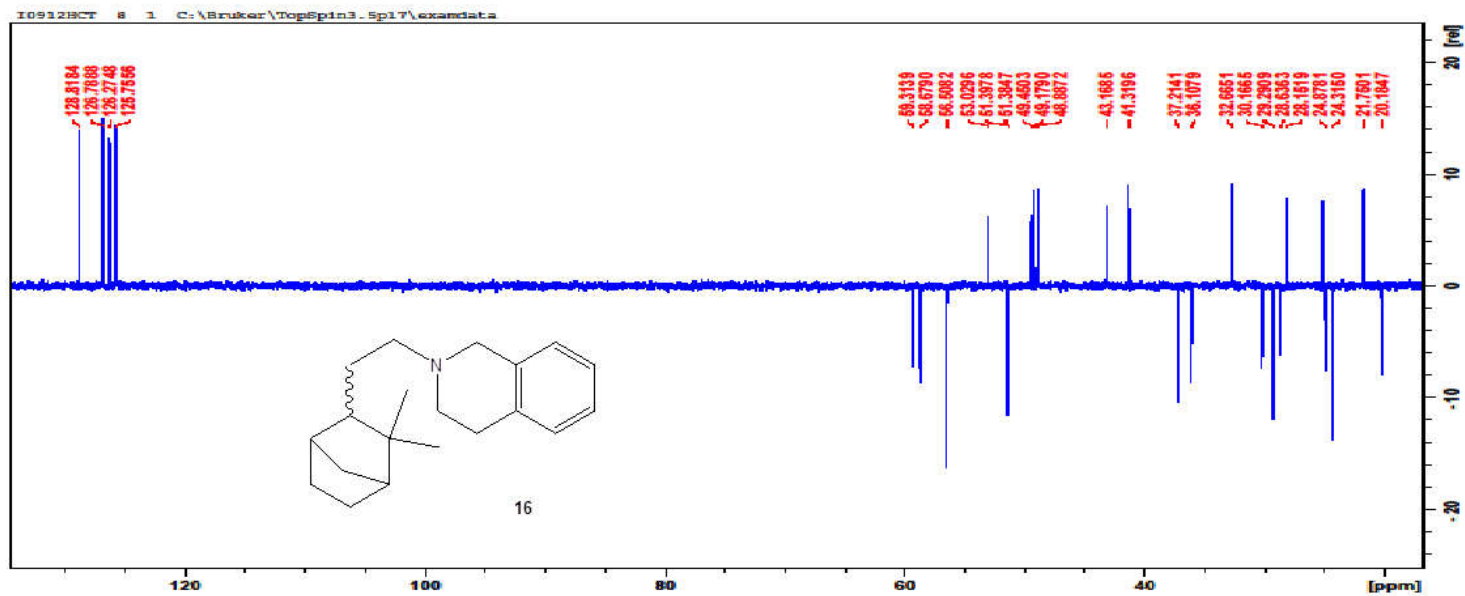
Subespectro DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) para o composto 14.



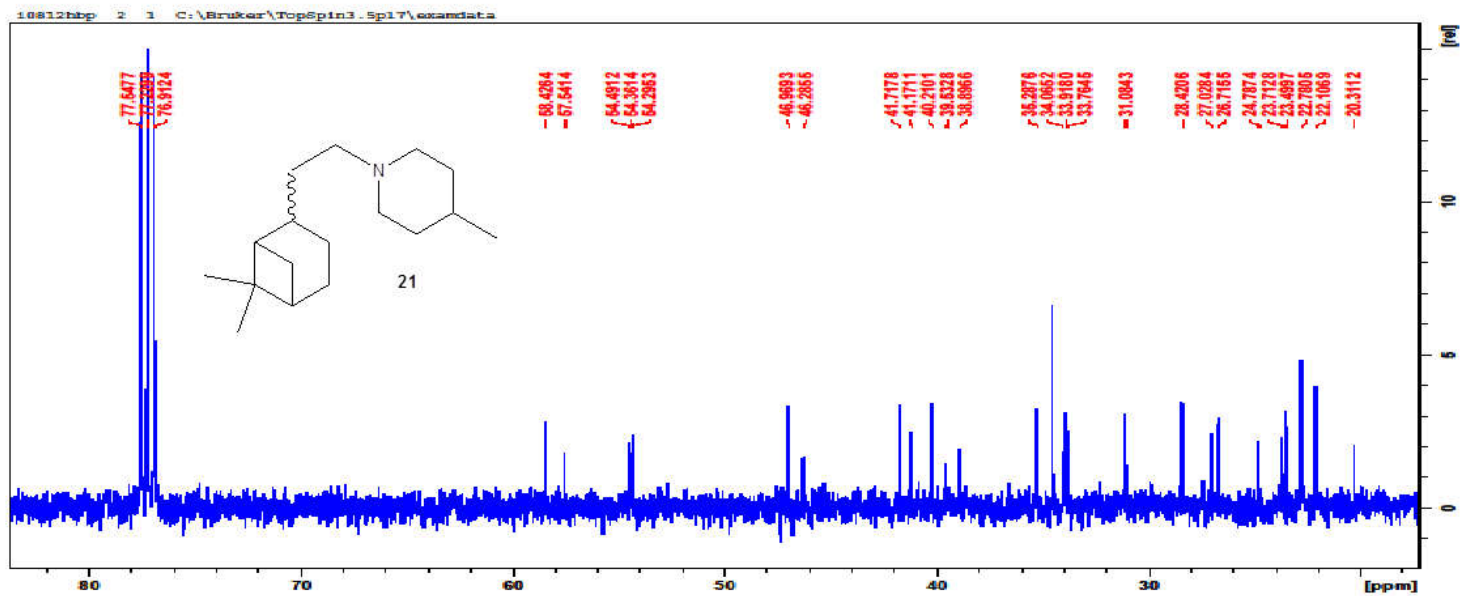
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) para o composto **16**.



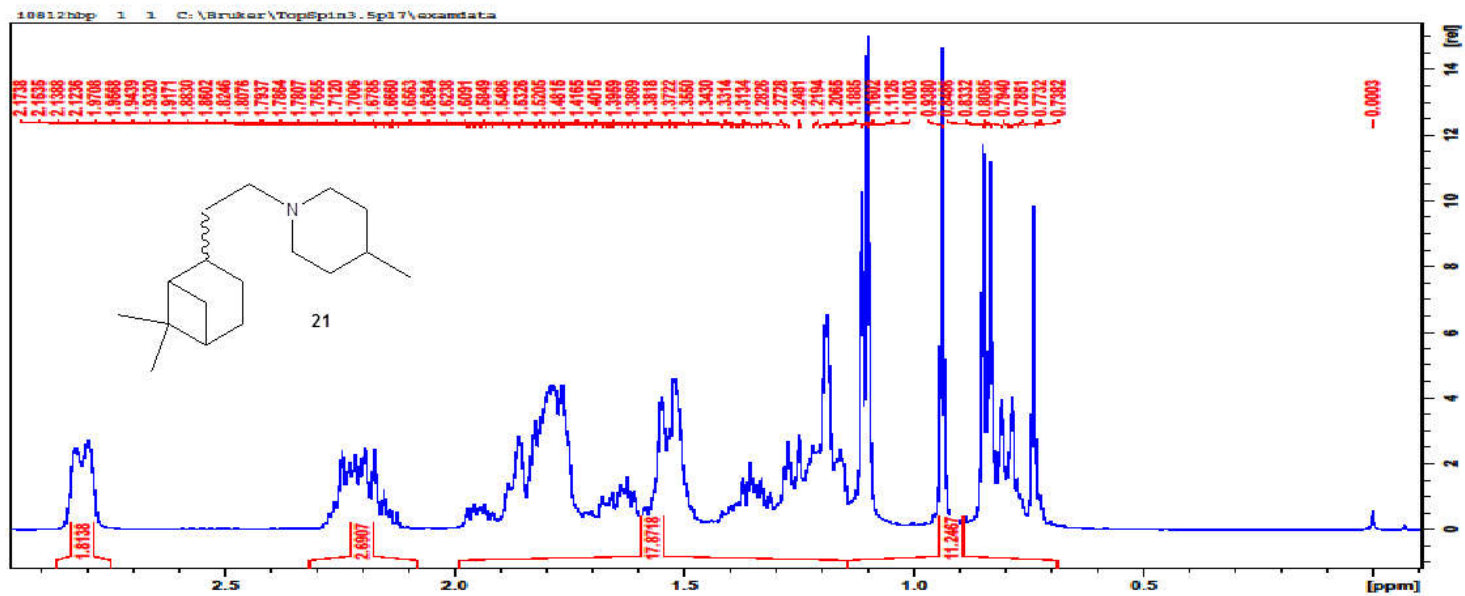
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) para o composto **16**.



Subspectrum DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) para o composto 16.

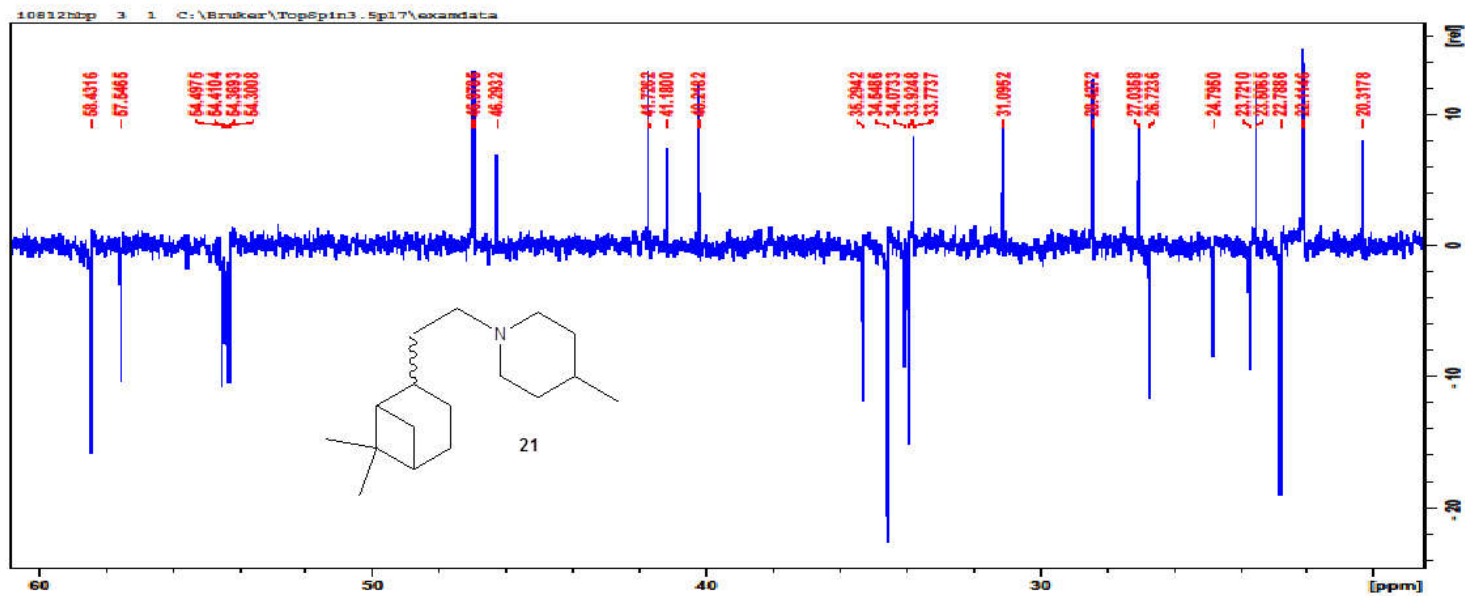


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) para o composto 21.

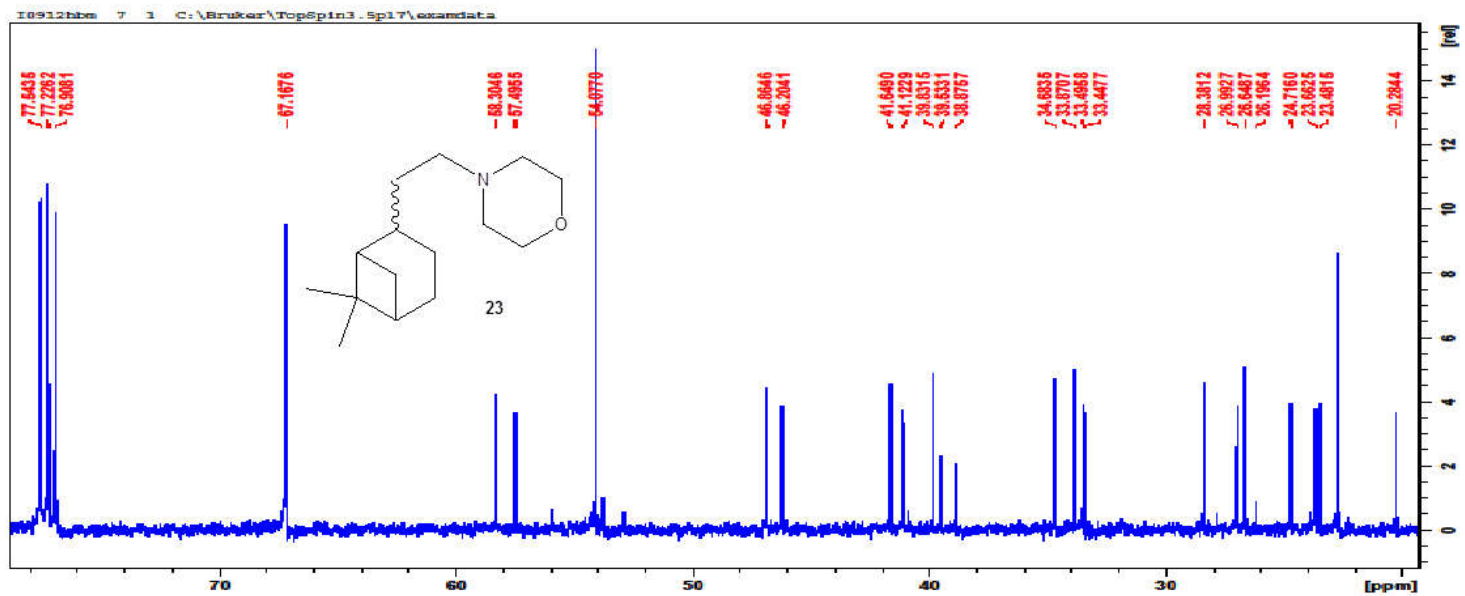


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) para o composto 21.

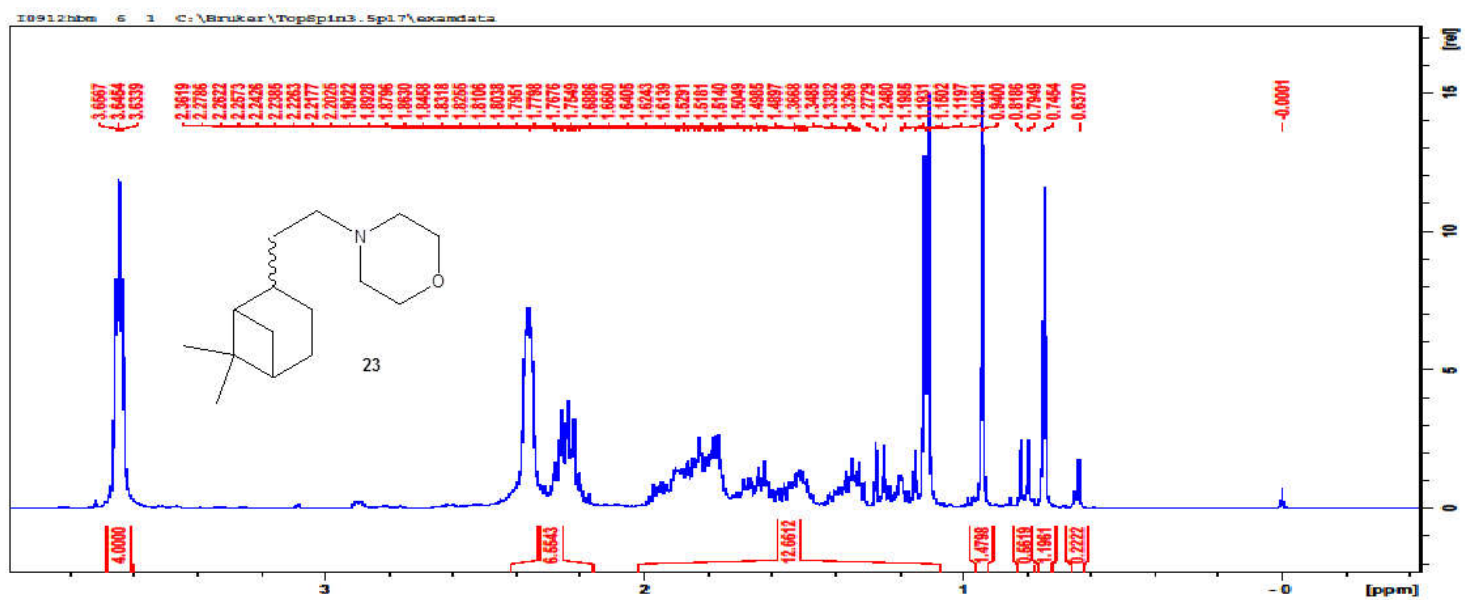




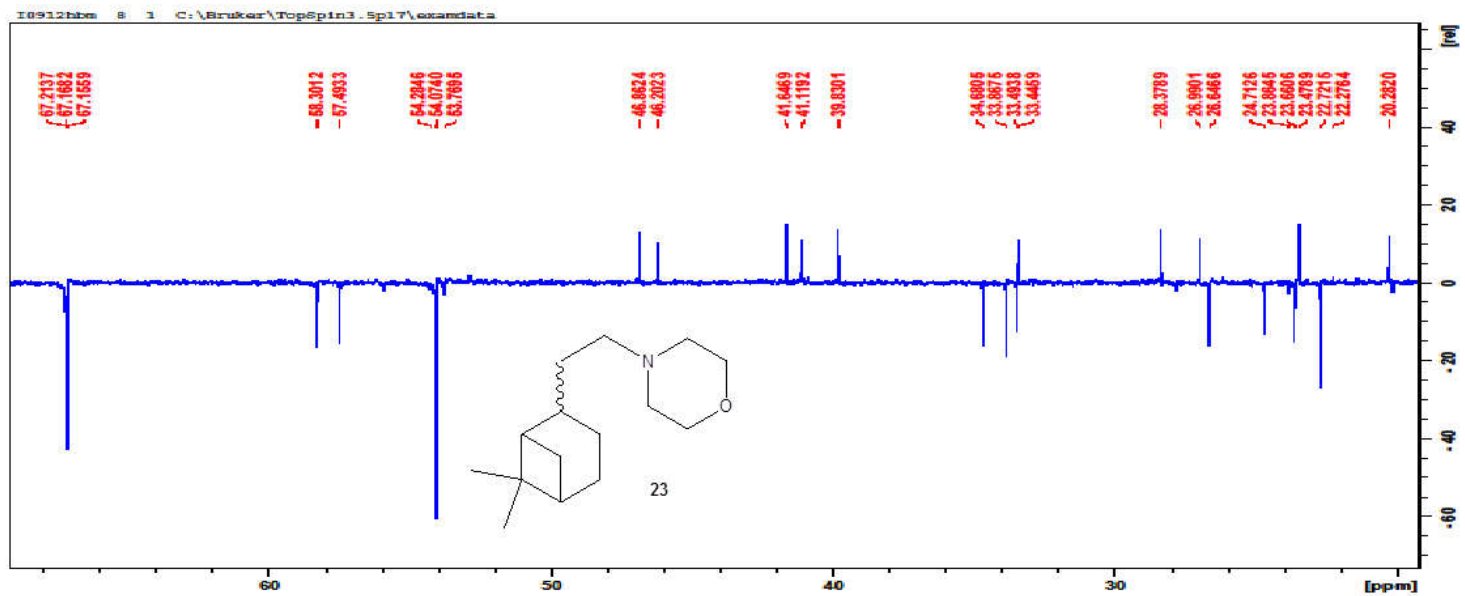
Subspectrum DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) para o composto 21.



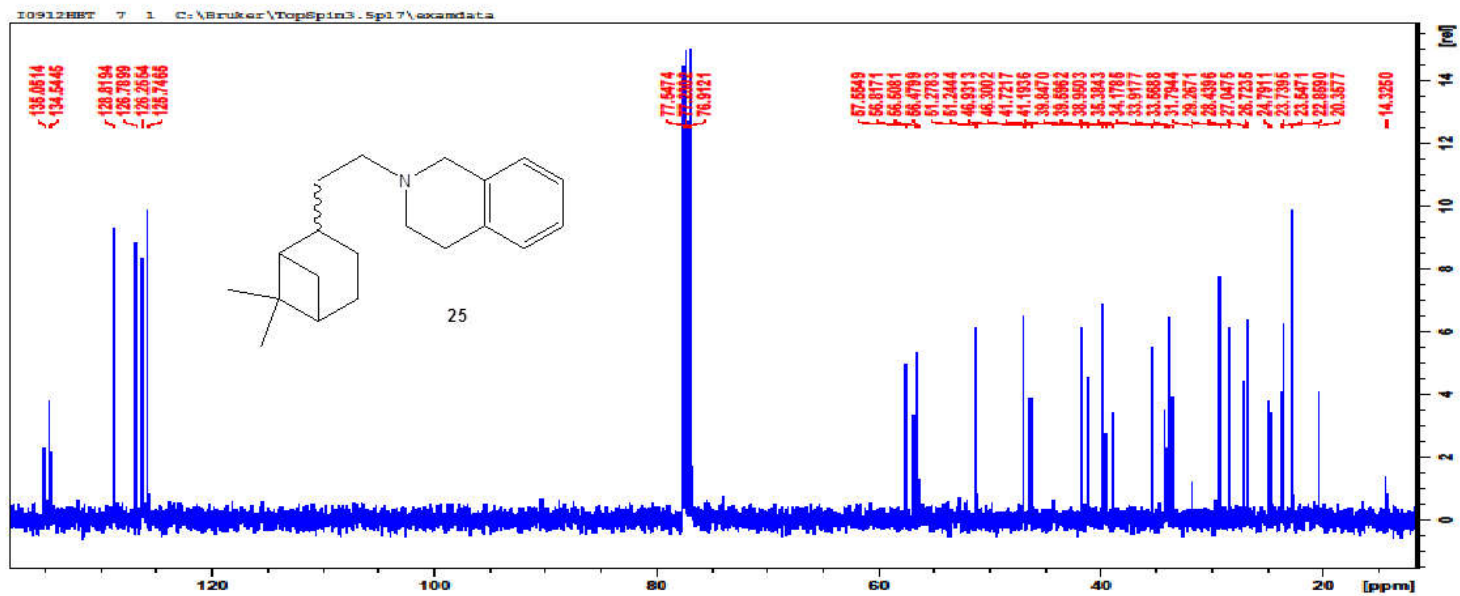
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) para o composto 23.



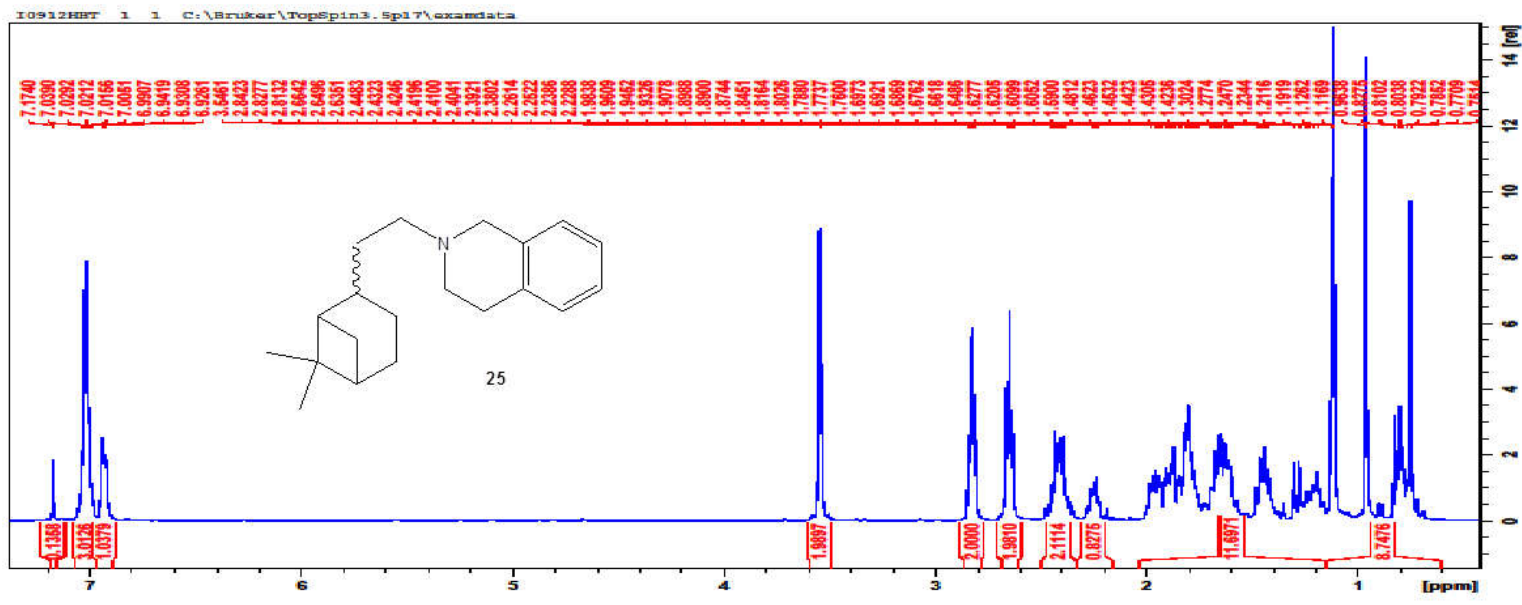
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) para o composto **23**.



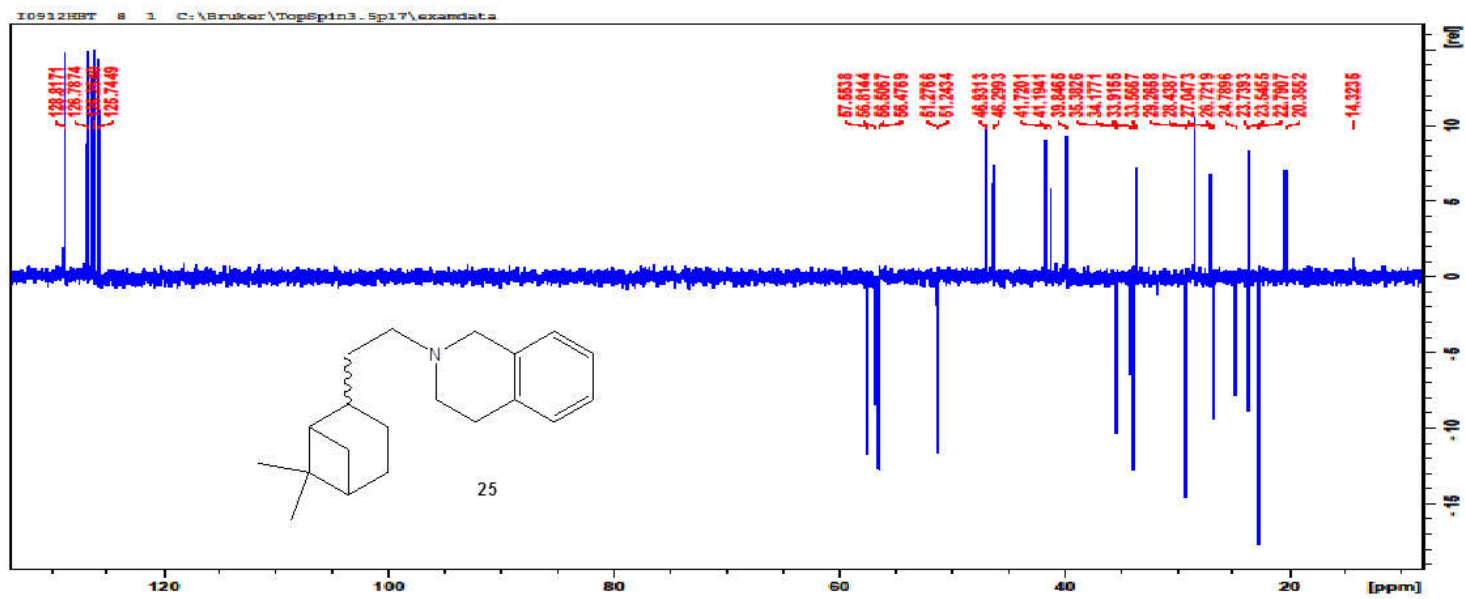
Subespectro DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) para o composto 23.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) para o composto **25**.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) para o composto **25**.



Subespectro DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) para o composto 25.