



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS

UNIDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MOLECULARES

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FÍSICO-QUÍMICA

ESTUDO DA REAÇÃO DE HIDROFORMILAÇÃO DE DERIVADOS DE (-)-
ISOPULEGOL E (+)-NEOISOPULEGOL CATALISADA POR COMPLEXO DE
RÓDIO (I)

JÚLIO CÉZAR VIEIRA VIANA

Anápolis-GO, Brasil

Julho de 2010

JÚLIO CÉZAR VIEIRA VIANA

ESTUDO DA REAÇÃO DE HIDROFORMILAÇÃO DE DERIVADOS DE (-)-
ISOPULEGOL E (+)-NEOISOPULEGOL CATALISADA POR COMPLEXO DE
RÓDIO (I)

Dissertação apresentada ao programa
de pós-graduação em Ciências
Moleculares UnUCET-UEG por Júlio
César Vieira Viana, como requisito para
obtenção do título de Mestre em
Ciências Moleculares

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino

Anápolis-GO, Brasil

Julho de 2010

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu força para vencer as dificuldades e nunca deixou que o desânimo me desviasse do caminho.

A minha mãe Belmira Vieira Viana que sempre me encorajou e me deu educação para que meus projetos fossem alcançados.

Aos meus irmãos que sempre me incentivaram em tudo.

Ao professor Gilberto Lúcio Benedito de Aquino pela orientação, força e amizade.

Aos professores Eduardo e Elena do laboratório de catálise da UFMG pela ajuda nos trabalhos realizados.

Aos colegas Tarcísio Souza e Francisco Neto pela amizade e companheirismo.

Aos colegas e amigos do laboratório de catálise da UFMG pelas experiências trocadas e agradável convivência : Camila, Cristiano, Juliana, Kelley, Ricardo e Vinícius.

Ao Gil Valdo e Vinícius da USP de Ribeirão Preto pelas análises de RMN.

Aos amigos Marcelo Senna e Cristina Bernardes pelo apoio durante a minha permanência em Belo Horizonte.

A capes, pela concessão de bolsa de estudo.

À Universidade Estadual de Goiás pela oportunidade de realização do curso.

Sumário

LISTA DE FIGURAS.....	ii
LISTA DE TABELAS.....	iv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	v
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 CATÁLISE.....	2
1.2 TERPENOS.....	5
1.3 CATÁLISE ASSIMÉTRICA.....	7
1.4 CATALISADORES USADOS NA HIDROFORMILAÇÃO.....	9
1.5 ASPECTOS GERAIS DA HIDROFORMILAÇÃO.....	11
1.6 MECANISMO DE HIDROFORMILAÇÃO.....	12
1.7 LIGANTES AUXILIARES.....	14
2. OBJETIVOS.....	19
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	20
3.1 OBTENÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DOS DERIVADOS DO (-)-ISOPULEGOL E (+)-NEOISOPULEGOL.....	21
3.1.1 TÉCNICAS GERAIS.....	21
3.1.2 SÍNTESE DO ÉTER CLORO METÓXIMETÍLICO.....	21
3.1.3 SÍNTESE DE ÉTER METOXIMETÍLICO DO (-)-ISOPULEGOL.....	23
3.1.4 SÍNTESE DO ACETATO DE ISOPULEGUILA.....	23
3.1.5 SÍNTESE DO BENZOATO DE ISOPULEGUILA.....	24
3.1.6 SÍNTESE DO ÉTER BENZÍLICO DO (-)-ISOPULEGOL.....	25
3.1.7 SÍNTESE DO ÉTER TERC-BUTILDIMETILSILILA DO (-)-ISOPULEGOL.....	25
3.2 HIDROFORMILAÇÃO DOS DERIVADOS.....	26
3.3 IDENTIFICAÇÃO DOS PRODUTOS.....	27
3.4 TÉCNICAS UTILIZADAS NA IDENTIFICAÇÃO DOS PRODUTOS.....	27
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	28
4.1 HIDROFORMILAÇÃO DOS DERIVADOS DOS MONOTERPENOS.....	39
4.2 HIDROFORMILAÇÃO DO DERIVADO ÉTER BENZÍLICO DO (-)-ISOPULEGOL.....	32
4.3 HIDROFORMILAÇÃO DO DERIVADO ÉTER BENZÍLICO DE (+)-NEOISOPULEGOL.....	35
4.4 HIDROFORMILAÇÃO DO ACETATO DE ISOPULEGUILA.....	38
4.5 HIDROFORMILAÇÃO DO ACETATO DE NEOISOPULEGOL.....	42
4.6 HIDROFORMILAÇÃO DO DERIVADO ÉTER TERC-BUTILDIMETILSILILA DE (-)-ISOPULEGOL.....	43
4.7 HIDROFORMILAÇÃO DO DERIVADO ÉTER TERC-BUTILDIMETILSILILA DE (+)-NEOISOPULEGOL.....	46
4.8 HIDROFORMILAÇÃO DO BENZOATO DE ISOPULEGUILA.....	47
4.9 HIDROFORMILAÇÃO DO DERIVADO ÉTER METOXIMETILICO DO (-)-ISOPULEGOL.....	50
5 CONCLUSÕES.....	53
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54

Lista de figuras

- Figura 1: Influência do catalisador na reação de hidroformilação.
- Figura 2: Monoterpenos (-)-isopulegol 1 e (+)-neoisopulegol 2.
- Figura 3: Ciclocarbonilação do (-)-isopulegol 1 e (+)-neoisopulegol 2.
- Figura 4: Produtos formados na reação de Hidroformilação de olefinas.
- Figura 5: Reações de hidroformilação, secundárias e paralelas de um alceno.
- Figura 6: Mecanismo proposto para a reação de Hidroformilação.
- Figura 7: Propriedades aceptoras de doadoras dos ligantes de fósforo.
- Figura 8: Medida do ângulo de cone θ .
- Figura 9: Equilíbrio entre as diferentes espécies de ródio para a reação de hidroformilação.
- Figura 10: Diferentes posições dos ligantes bidentados.
- Figura 11: Síntese do metóximetil-éter.
- Figura 12: Síntese do (-)-isopulegol-MOM.
- Figura 13: Síntese do (-)-isopulegol-acetil
- Figura 14: Síntese do (-)-isopulegol-benzoil.
- Figura 15: Síntese do (-)-isopulegol-benzil.
- Figura 16: Síntese do (-)-isopulegol-TBDMS.
- Figura 17: Ligantes auxiliares usados na reação de hidroformilação.
- Figura 18: Derivados do (-)-isopulegol.
- Figura 19: Produtos da Hidroformilação do (-)-isopulegol-benzil.
- Figura 20: Estrutura 3D do éter benzílico de (-)-isopulegol.
- Figura 21: Estrutura 3D do éter benzílico de (+)-neoisopulegol.
- Figura 22: Produtos da hidroformilação do (+)-Neoisopulegol protegido com benzil.
- Figura 23: Produtos da Hidroformilação do acetato de isopuleguila.
- Figura 24: Estrutura 3D do acetato de isopuleguila.

Figura 25: Produtos da Hidroformilação do acetato de neoisopulegol.

Figura 26: Estrutura 3D do acetato de neoisopuleguila.

Figura 27: Produto da Hidroformilação do éter terc-butildimetilsilila do (-)-isopulegol

Figura 28: Produtos da hidroformilação do éter terc-butildimetilsilila do (+)-neoisopulegol.

Figura 29: Estrutura 3D do éter terc-butildimetilsilila de (+)-neoisopulegol.

Figura 30: Produtos da Hidroformilação do benzoato de Isopuleguila.

Figura 31: Estrutura 3D do benzoato de isopuleguila.

Figura 32: Produtos da Hidroformilação do éter metoximetílico do (-)-isopulegol.

Figura 33: Estrutura 3D do éter metóximetílico do (-)-isopulegol.

Lista de tabelas

Tabela1: Comparação entre as características da catálise Homogênea e Heterogênea

Tabela2: Exemplo de terpenos e suas origens

Tabela3: Classificação dos monoterpenos

Tabela 4: Propriedades dos catalisadores homogêneos de hidroformilação e suas influências na atividade e seletividade.

Tabela 5: Resultados de hidroformilação dos derivados do (-)-isopulegol e (+)-neoisopulegol

Tabela 6: Dados espectrais de $^1\text{H-RMN}$ do composto 2a

Tabela 7: Dados espectrais de $^1\text{H-RMN}$ do composto 2b

Tabela 8: Dados espectrais de $^1\text{H-RMN}$ do composto 3a

Tabela 9: Dados espectrais de $^1\text{H-RMN}$ do composto 3b

Tabela 10: Dados espectrais de $^1\text{H-RMN}$ do composto 4a

Tabela 11: Dados espectrais de $^1\text{H-RMN}$ do composto 4b

Tabela12: Dados espectrais de $^1\text{H-RMN}$ do composto 6a

Tabela 13: Dados espectrais de $^1\text{H-RMN}$ do composto 8a

Tabela 14: Dados espectrais de $^1\text{H-RMN}$ do composto 8b

Lista de abreviaturas e acrônimos

AcCl	cloreto de acetila
BnBr	brometo de benzila
br.s	sinal largo
BzCl	cloreto de benzoíla
CCD	cromatografia em camada delgada
CG	cromatografia gasosa
CG-EM	cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa
COD	1,5-ciclooctadieno
d	duplete
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
hep	hepteto
m	multiplete
m/z	razão massa carga
MOMCl	cloreto de metóximetil éter
̄	deslocamento químico
P(O- <i>o</i> - ^t BuPh) ₃	tris-(<i>o</i> -tercbutilfenil)fosfito
PPh ₃	trifenilfosfina
Rh(CO ₂)(C ₅ H ₇ O ₂)	(acetilacetonato)dicarbonilrodio(I)

RMN	ressonância magnética nuclear
s	singleto
t	tripleto
TBDMSCI	cloreto de <i>tert</i> -butildimetilsilano
THF	tetrahidrofurano

Resumo

(-)-isopulegol e (+)-neoisopulegol são exemplos de monoterpenos cujas reações de funcionalização da dupla ligação carbono-carbono podem ser influenciadas pela presença dos centros estereogênicos. O estudo da reação de hidroformilação dos derivados desses monoterpenos protegidos com os grupos acetila, benzila, benzoila, MOM e TBDMS consiste na adição de (CO e H₂) ao grupo propilideno gerando aldeídos que são úteis para a síntese de novos intermediários e também representam compostos de grande importância para a indústria de cosméticos, de perfumaria e de fármacos. A reação foi realizada sob condições brandas (80°C e 80 bar CO/H₂) e na presença do precursor catalítico Rh(CO)₂ acac, modificado ou não por ligantes, obtendo-se em todos os casos somente o isômero linear dos aldeídos correspondentes. A otimização das condições da reação (temperatura e pressão de CO/H₂), o uso de diferentes ligantes de fósforo e a forma com a qual os grupos protetores influenciam na reação, são fatores cruciais para o entendimento da seletividade dos produtos. A eficiência na hidroformilação desses derivados é atribuída às propriedades especiais do fosfito ligante P(O-o^tBuPh)₃, o qual possui um grande ângulo de cone $\theta=175^\circ$ que desfavorece a coordenação de um segundo ligante a esfera de coordenação. Mesmo em altas razões P/Rh, as espécies cataliticamente ativas apresentam apenas um fosfito ligado, possibilitando assim, que a olefina ocupe o espaço restante e se coordene ao metal. Outro fator é a inserção do CO na ligação Rh-alquil que é favorecida devido ao fato desse ligante ser um fraco σ -eletrodoador e um forte π -eletrorretirador. Os grupos protetores desempenham um papel importante, pois além de evitar a ciclização do aldeído formado, influenciam na seletividade dos produtos através de efeitos estéricos e eletrônicos. A reação catalisada por ródio usando PPh₃ como ligante mostrou-se não efetiva, pois não houve conversão do substrato em nenhum dos testes. Usando o ligante P(CH₂-Bz)₃ a reação também mostrou uma seletividade baixa para os produtos. Entre os substratos estudados, o (-)-isopulegol protegido com TBDMS apresentou a melhor seletividade uma vez que resultou em 100% de conversão resultando em apenas um aldeído linear. Todos os testes realizados para os derivados do

(+)-neoisopulegol apresentaram a mesma seletividade, aproximadamente (1:1) para os produtos.

Abstract

(-)-isopulegol and (+)-neoisopulegol are examples of monoterpenes whose reactions of functionalization of carbon-carbon Double bond can be influenced by the presence of two stereogenic centers. The study of the reaction of hydroformylation of monoterpenes derived from protected with acetyl groups, benzyl, benzoyl, MOM and TBDMS consists in addition of (CO and H₂) synthesis gas the group propilideno generating aldehydes that are useful for the synthesis of new intermediates an also represent compounds of great importance to the cosmetics industry, perfumery and pharmaceuticals. The reaction was performed under mild conditions (80°C and 80 bar CO/H₂) and in the presence of catalytic precursor acac Rh(CO)₂(C₅H₇O₂), modified or no by ligands, obtaining in all cases only the isomer coresponding linear aldehyde. The optimization of reaction conditions (temperature and pressure CO/H₂) the use of different phosphorus ligands and the way in which the protecting groups influence the reaction, are crucial for understanding the selectivity of products. The efficiency in the hydroformylation of these derivatives is attributed to special properties of the ligand P(O-o-^tBuPh)₃, which has a large cone angle $\theta=175^\circ$ which disfavors the coordination of another ligand in the coordination sphere. Even at high ratios P/Rh, the catalytically active species have only one phosphite connected, thus enabling that olefin occupies the remaining space and coordinate to the metal. Another factor is the insertion of CO on Rh-alkyl bond is favored due to the fact that this ligand is a weak σ -eletrodoador and a strong π -eletrorretirador. The protecting groups play na important role, as well as preventing the cyclization influence the selectivity of products through eletronic and steric effects. The reaction catalyzed by rhodium using PPh₃ as ligand proved to be ineffective because there was no conversion of the substrate in any of the tests. Among the substrates studied, the (-)-isopulegol protected wih TBDMS presented the best selectivity since it resulted in 100% conversion resulting in only a linear aldehyde. All tests for derivatives of (+)-neoisopulegol showed the same selectivity (1:1) for products.

1.Introdução

1.1 Catálise

A catálise é a chave para as transformações Químicas e para os processos industriais. Muitas das sínteses industriais e quase todas as reações biológicas requerem a presença de um catalisador. Reações catalíticas já foram estudadas desde a antiguidade, embora o princípio fundamental do processo ser desconhecido nesse período. O desenvolvimento científico sistemático de catalisadores somente começou há cerca de 200 anos, e sua importância tem crescido até os dias atuais [1,2].

O termo catálise foi introduzido por Berzelius em 1836 para explicar varias decomposições e transformações que ocorriam em algumas reações. Uma definição valida nos dias atuais é que um catalisador acelera uma reação Química sem afetar a posição do equilíbrio [1]. Embora tenha sido assumido anteriormente que o catalisador permaneceu inalterado no decurso da reação, sabe-se agora que o catalisador está envolvido na ligação química com os reagentes durante o processo de catálise.

Portanto, a catálise é um processo cíclico [1] no qual Os reagentes se ligam a uma forma específica do catalisador, e em seguida os produtos são liberados e o catalisador é então regenerado ao seu estado inicial. O catalisador promove um novo caminho para a reação diminuindo a energia de ativação em relação à outra reação onde o catalisador não esteja presente, Figura 1.

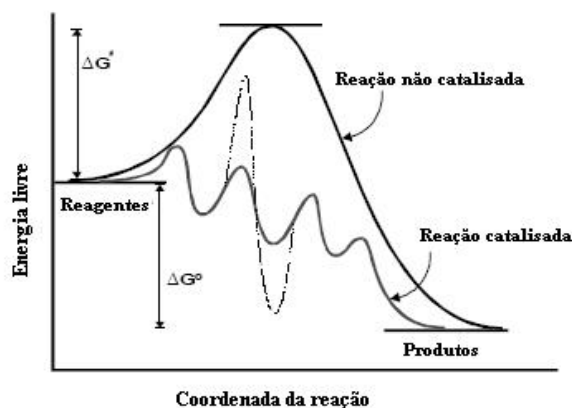


Figura 1: Influência do catalisador na reação.

Além de acelerar as reações, os catalisadores podem influenciar a seletividade de reações químicas. Isto significa que os produtos completamente diferentes podem ser obtidos a partir de um determinado material de partida pelo uso de diferentes sistemas catalíticos. Para a indústria esse controle de reação muitas vezes é um alvo mais importante que a atividade catalítica [3].

Catalisadores podem ser gases, líquidos ou sólidos. A maioria dos catalisadores industriais são líquidos ou sólidos onde o último reage somente na sua superfície. A importância dos catalisadores na indústria química é mostrada pelo fato que 75% dos produtos Químicos são produzidos com a ajuda de catalisador, dados recentes demonstram que mais de 90% dos processos utilizam catalisadores [3]. Numerosos produtos orgânicos intermediários, requeridos para a produção de plásticos, fibras sintéticas, farmacêuticos, corantes, agentes de produção de cultura, resinas e pigmentos, somente podem ser produzidos por processos catalíticos.

O processo de catálise é dividido basicamente em dois tipos de acordo com o estado de agregação que os catalisadores atuam. Processos catalíticos que ocorrem em uma fase uniforme gasosa ou líquida são chamados de homogêneos, ao passo que aqueles que ocorrem em fases diferentes são ditos heterogêneos. Catalisadores homogêneos são compostos químicos bem definidos ou complexos de coordenação, que junto com os reagentes, são dispersados no meio reacional. Exemplos de catalisadores homogêneos incluem ácidos minerais e compostos de metais de transição (Complexos de carbonil ródio em sínteses OXO). Exemplos de catalisadores heterogêneos são as redes Pt/Rh para a oxidação de amônia a ácidos nitrosos (processo Ostwald) e aluminossilicatos cristalinos para craqueamento fracionado do petróleo [2].

Considerando que para a catálise heterogênea, a fase limite está sempre presente entre o catalisador e os reagentes, em catálise homogênea, todo sistema está presente na mesma fase. Deste modo, a catálise homogênea tem maior grau de dispersão do que a catálise heterogênea na qual somente os átomos da superfície são ativos.

Devido ao alto grau de dispersão, a catálise homogênea exibe uma alta atividade por unidade de massa do metal do que a catálise heterogênea. A alta mobilidade das moléculas na mistura reacional aumenta o número de colisões com as moléculas do substrato. Os reagentes podem se aproximar do centro cataliticamente ativo a partir de qualquer direção, e a reação em um centro ativo não bloqueia os centros vizinhos. Isto permite o uso de menores concentrações do catalisador e condições brandas de reação [1-3].

As muitas características dos catalisadores homogêneos de metais de transição são as altas seletividades que podem ser alcançadas. Reações catalisadas homogeneamente são controladas principalmente por cinética e menos por transporte de material, em virtude da difusão dos reagentes para o catalisador poder ocorrer mais rapidamente. Por possuir um local de reação bem definido, o mecanismo é relativamente bem entendido.

Investigações mecanísticas podem ser rapidamente conduzidas nas condições de reação por recursos de métodos espectroscópicos. Em contraste, processos que ocorrem em catálise heterogênea são freqüentemente obscuros. As principais diferenças entre a catálise homogênea e heterogênea estão apresentadas abaixo (Tabela1) [4-6].

Tabela 1: Comparação entre as características da catálise Homogênea e Heterogênea.

	Homogênea	Heterogênea
Condições de reação	Suaves	Severas
Separação dos produtos	Difícil	Fácil
Recuperação do catalisador	Difícil	Fácil
Tempo de vida do catalisador	Variáveis	Altos
Estabilidade térmica do catalisador	Baixa	Alta
Estrutura do catalisador	Mais definida	Menos definida
Atividade	Alta	Variável
Seletividade	Alta	Menor

Estudos mecanísticos	Mais freqüentes	Muito difícil
Problemas de difusão	Baixos	significativos

O uso dos catalisadores heterogêneos está direcionado para a obtenção de produtos da indústria química, os quais são obtidos de matérias primas abundantes como o petróleo. Para a obtenção desses produtos, exige-se o uso de catalisadores heterogêneos, mesmo sendo um problema a separação dos produtos em grande escala. Em contraste, os produtos de química fina com estrutura mais complexas são característicos de uma produção em pequena escala. Tais produtos são obtidos com o uso de catalisadores homogêneos, devido ao fato de os mesmos possuírem um alto valor agregado, ou seja, o preço de venda do produto manufaturado é superior aos custos de produção.

Nesse trabalho foi estudada a reação de derivados dos monoterpenos (-)-isopulegol e (+)-neoisopulegol, com o uso de catalisador de metal de transição. Tais complexos são formados por átomos ou íons metálicos ligados a átomos ou grupos de átomos denominados ligantes, sendo que o tipo de metal e a grande variedade de ligantes determinam as propriedades do catalisador [4].

A eficiência desses compostos está relacionada ao fato do metal central possuir orbitais do tipo d vazios, aptos a receberem ligantes doadores de elétrons. A presença de orbitais vazios na esfera de coordenação é o fator responsável pela grande faixa de estados de oxidação possibilitando assim a formação de ligações com substratos reagentes com a disponibilidade de espaço para acomodá-las [7-13].

1.2 Terpenos

Terpenos são compostos de ocorrência natural e são os maiores constituintes dos óleos essenciais. Além disso, eles são uma fonte de olefinas úteis para a produção de aldeídos e alcoóis de grande interesse para a

indústria de perfumaria [5,7-9]. A classe destes compostos abrange uma grande quantidade de substâncias Tabela 2. Eles são constituídos por moléculas formadas a partir de unidade de isopreno e que geralmente possuem 10, 15, 20 ou 30 átomos de carbono [14].

Tabela 2: Exemplo de terpenos e fontes de obtenção

Terpenos	Origens
Isopulegol	Eucalipto
Limoneno	Laranja, Limão
Linalol	Lavanda
α -pineno	Terebentina
β -pineno	Terebentina
Careno	Terebentina
Geraiol	Gerânio
Carvona	Umbeliferae
Mentol	hortelã
Citronelal	eucalipto

Os terpenos são classificados de acordo com o número de unidades isopreno em seu esqueleto carbônico- em mono- (C_{10}), sesqui- (C_{15}), diterpenos (C_{20}), etc., (tabela 3) [15-16].

Tabela 3: Classificação dos monoterpenos

Unidades de isopreno	Átomos de carbono	Classificação
1	5	Hemiterpeno
2	10	Monoterpeno
3	15	Sesquiterpeno
4	20	Diterpeno
5	25	sesterpeno
6	30	Triterpeno
8	40	Tetraterpeno
>8	>40	politerpeno

Os compostos utilizados nesse trabalho pertencem à classe dos monoterpenos cíclicos oxigenados, (-)-isopulegol 1 e (+)-neoisopulegol 2, Figura 2.

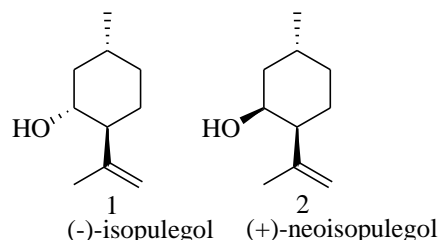


Figura 2: Monoterpenos (-)-Isopulegol 1 e (+)-neoisopulegol 2.

1.3 Catálise assimétrica

A quiralidade tornou-se crucial para a síntese orgânica a partir do conhecimento que pares de enantiômeros possuem diferentes propriedades biológicas. O termo dissimetria foi primeiramente introduzido por Pasteur, o qual descobriu no ano de 1848 que uma enzima transformava seletivamente o (D)-estereoisômero de uma mistura racêmica de tartarato de amônio, procedendo-se assim à primeira resolução cinética [13].

A catálise assimétrica tornou-se popular quando KNOWLES et al, em 1975, sintetizaram um complexo de ródio catiônico contendo uma fosfina quiral para produzir o (S)- diidroxifenilalanina (L-dopa) em escala industrial. Após esse primeiro estágio, procede-se com a síntese do ligante quiral mais adequado para uma determinada reação e projeta-se a esfera de coordenação correta para se ter o catalisador quiral mais conveniente. Uma alta estereosseletividade é obtida e muitas reações podem alcançar um excesso enantiomérico maior que 99%.

Vários ligantes quirais tem sido sintetizados e utilizado em reações catalíticas assimétricas e a quiralidade pode estar localizada sobre os átomos de coordenação (nitrogênio e fósforo, por exemplo) do ligante. Os ligantes

bidentados são os mais eficientes na catálise assimétrica devido às suas funcionalidades adjacentes.

A combinação de um substrato quiral e um catalisador assimétrico pode melhorar significativamente a reação conduzindo a altas seletividades. O uso de monoterpenos que possuem um ou mais centros estereogênicos fornecem uma alternativa para o uso de ligantes quirais na esfera de coordenação do metal. Nesse sentido, o entendimento do mecanismo pelo qual o substrato se aproxima do metal para induzir enantiosseletividade de um átomo de carbono proquiral é de fundamental importância [17,18,19,29].

O (-)-isopulegol, um monoterpeno que possui três átomos de carbonos quirais e um grupo isopropilideno é um exemplo de substrato cuja reação de funcionalização da dupla pode ser influenciada pela presença dos dois centros estereogênicos. A reação de ciclocarbonilação de (-)-isopulegol **1** e (+)-neoisopulegol **2** produzem as duas lactonas **3** e **4** (Figura 3), sendo que a mesma enantiosseletividade é observada quando diferentes catalisadores quirais são utilizados na reação.

Esses catalisadores quirais influenciam a reação somente através do seu efeito quelante e do seu impedimento estérico. Como o ciclo catalítico envolve a coordenação da dupla ligação carbono-carbono para espécies de paládio-hidreto, a única possibilidade de se ter diastereosseletividade deve resultar de interações ou coordenação do átomo de oxigênio hidroxílico ao centro de paládio. Portanto, um processo de diastereodiferenciação está envolvido, no qual somente o substrato é envolvido independente da natureza do ligante L_2 (29).

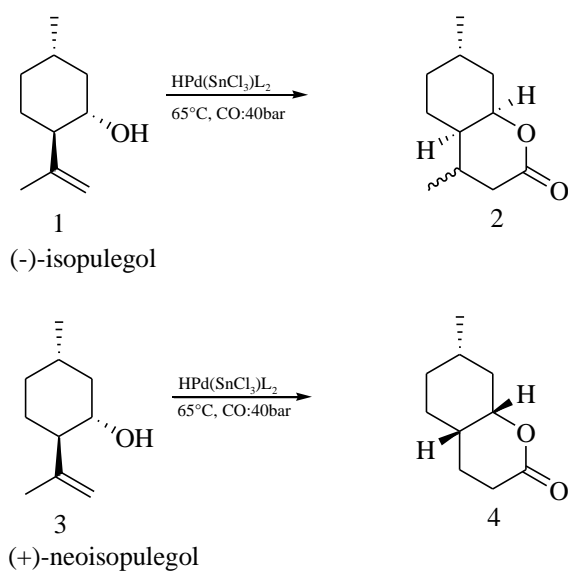


Figura 3: Ciclocarbonilação do (-)-isopulegol 1 e (+)-neoisopulegol 2.

1.4 Catalisadores usados na Hidroformilação

Os catalisadores homogêneos e organometálicos consistem de um átomo metálico central e ligantes coordenados. Eles interagem governando decisivamente a atividade, produtividade e seletividade do sistema catalítico, como na reação de hidroformilação tabela 4 [7].

Tabela 4: Propriedades dos catalisadores homogêneos de hidroformilação e suas influências na atividade e seletividade.

Sistema catalítico	Atividade/produktividade	Quimiosseletividade	Regiosseletividade
Cobalto não modificado	Alta	Média	Média
Cobalto, ligante modificado	Baixa	Média	Alta
Ródio não modificado	Muito alta	Muito alta	Baixa
Ródio modificado com fosfinas	Baixa	Alta	Alta
Ródio modificado com difosfinas	Baixa	Alta	Muito alta
Ródio modificado com fosfito	Alta	Alta	Muito alta
Ródio em fase aquosa	Baixa	Alta	Alta

A escolha do ligante adequado pode alterar significativamente o comportamento do sistema catalítico. Dependendo da natureza do substrato e da distribuição dos produtos desejados, quase todos os graus de combinação de atividade ↔ produtividade ↔ seletividade podem ser selecionados. Variáveis originais, tais como hidroformilação em fase aquosa, junto com as variáveis como os ligantes termorreguladores e outros recursos de separação de fase estendem o grau de liberdade da reação [3,4].

Outros metais de transição possuem versatilidades especiais em outras reações, como por exemplo, irídio em carbonilação em larga escala e rutênio para hidrogenações e reações de adição em atividades de química fina. Complexos de rutênio são promissores para as reações de metátese, devido a sua alta tolerância polar [7].

A maior parte dos catalisadores ativos usados em hidroformilação são complexos hidreto carbonil de cobalto e ródio contendo ou não ligantes auxiliares [7]. Para a aplicação em química fina, os catalisadores de ródio são preferidos apesar de seus altos preços, uma vez que eles proporcionam maior

atividade, maior seletividade e usualmente requerem condições brandas de reação em comparação aos catalisadores de cobalto [8, 21-25].

1.5 Aspectos gerais da hidroformilação

A reação de hidroformilação é o resultado da inserção de hidrogênio e um grupo formil aos carbonos de uma ligação dupla, com auxílio de um catalisador, resultando em um aldeído que possui um carbono adicional em relação ao substrato de partida, Figura 4.

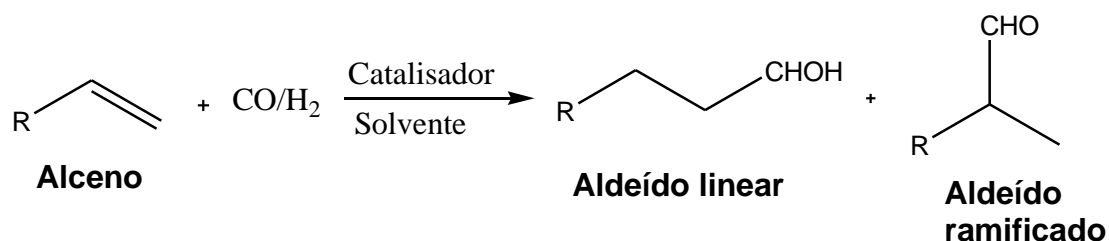


Figura 4: Produtos formados na reação de Hidroformilação de olefinas.

Essa reação foi descoberta em 1938 por Otto Roelen durante a investigação da reação de Fisher-Tropsch, onde observou a formação de aldeídos e cetonas durante a adição de (CO e H₂) gás de síntese quando tentava aumentar a cadeia de olefinas [4,5,25-30].

Devido a esse fato, a hidroformilação também é conhecida como “processo oxo” (síntese de produtos oxigenados). A reação de hidroformilação pode dar origem a dois aldeídos possíveis: O linear (n-aldeído) que se forma quando o grupo formil é adicionado ao carbono terminal e o ramificado (iso-aldeído) quando a adição ocorre no carbono secundário. Além dos produtos de hidroformilação, outros produtos oriundos de reações secundárias e paralelas podem ser formados. São eles: alcoóis, ácidos carboxílicos, acroleínas, dióis, acetais, éteres e outros compostos. A Figura 5 mostra as possíveis

transformações que podem ocorrer juntamente com a hidroformilação [4, 31-35].

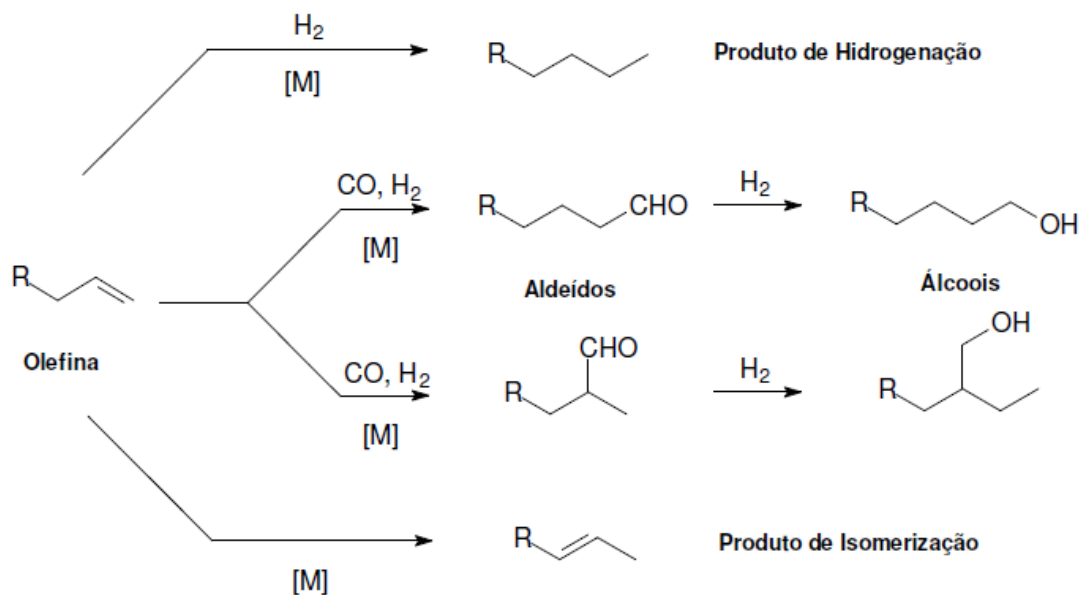


Figura 5: reações de hidroformilação, secundárias e paralelas de um alceno.

Fatores como a natureza do substrato, do catalisador e do solvente são determinantes para a seletividade e atividade da reação de hidroformilação. Os catalisadores de cobalto e ródio são os mais usados na reação de hidroformilação, sendo que estes podem ou não ser modificados por ligantes de fósforo com o objetivo de direcionar a reação para a formação do produto desejado [4,13,36,37].

1.6 Mecanismo de Hidroformilação

O mecanismo geralmente aceito para a hidroformilação catalisada por ródio e as etapas correspondentes do ciclo catalítico pode ser esquematizado conforme Figura 6. Nesse ciclo, os reagentes são convertidos em produtos e a espécie catalítica é regenerada no final [4].

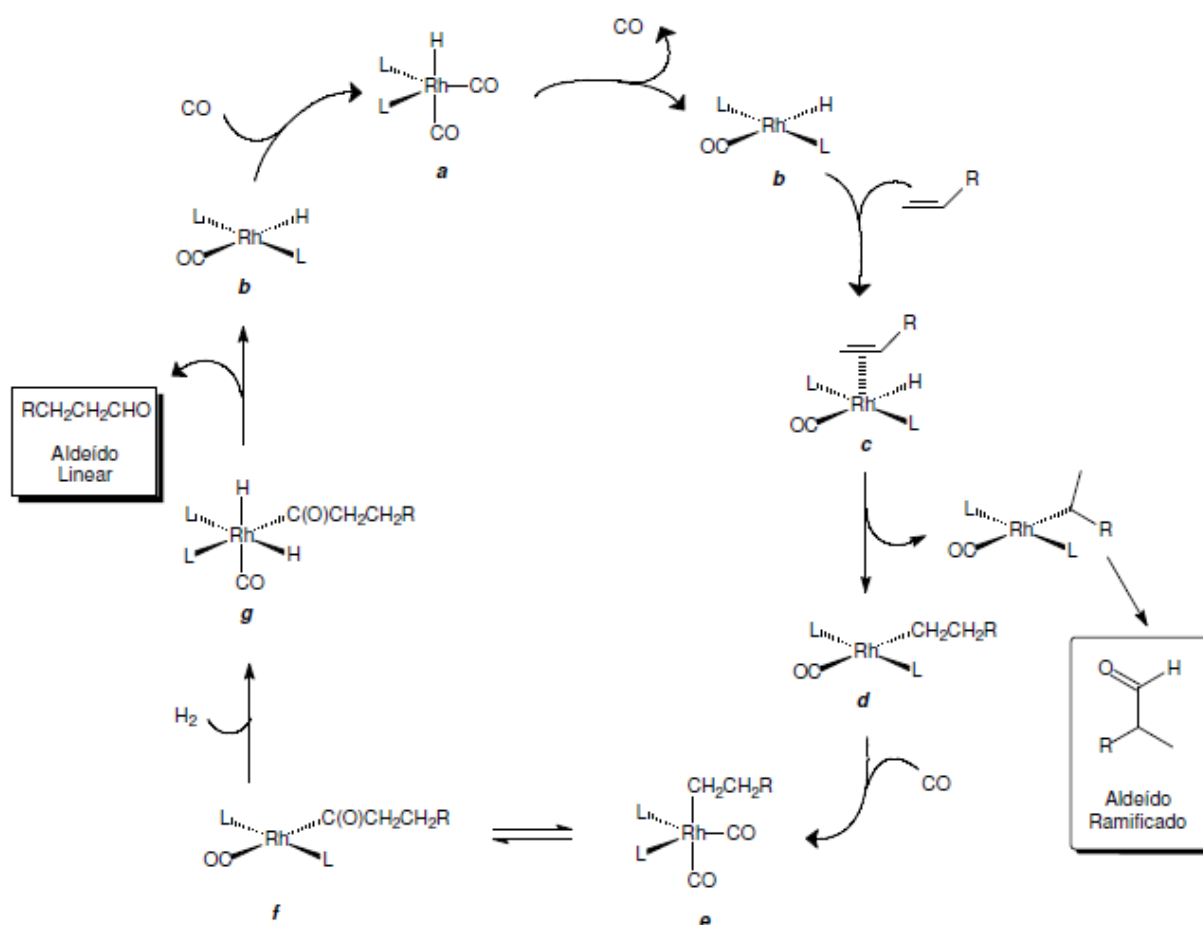


Figura 6: Mecanismo proposto para a reação de Hidroformilação.

Inicialmente é formado um complexo de geometria quadrado-planar **b**, o qual possui 16 elétrons. Em seguida, o alceno se coordena ao metal e isso ocorre preferencialmente na posição equatorial levando à formação de um complexo π -olefínico **c**. Na sequência, é formado o intermediário alquil-ródio quadrado planar **d**, que é o resultado da inserção da ligação dupla do substrato na ligação metal hidreto. Essa etapa é a que define a regioseletividade da reação, podendo formar de acordo com a regra de Markovnikov os aldeídos linear ou ramificado.

Adiante, ocorre a reação do complexo **d** com uma molécula de CO, com a formação do complexo acil-ródio **e**, o qual possui geometria bipiramidal trigonal com o grupo acila na posição equatorial. Posteriormente, o complexo **e**

sofre uma inserção migratória de CO na ligação alquil-ródio, levando ao intermediário quadrado planar f. Assim, esse complexo sofre uma adição oxidativa de hidrogênio, formando primeiramente o intermediário octaédrico g, liberando em seguida o aldeído via redução oxidativa e regenerando a espécie catalítica à qual iniciará um novo ciclo catalítico [4].

Fatores como estrutura do substrato, temperatura, pressão parcial de CO e H₂ e precursor catalítico são fatores que podem afetar a região e a quimiosseletividade da reação de hidroformilação [4].

Os precursores catalíticos não modificados mais usados nesse tipo de reação são: Rh(CO)₁₂, [Rh(CO)₂(acac)₂], [Rh(COD)(OAc)]₂, sendo que em condições de hidroformilação eles geram a espécie [HRh(CO)₃] cataliticamente ativa [4].

1.7 Ligantes auxiliares

Ligantes fosforados usados nos catalisadores de ródio são muito úteis nas reações de hidroformilação devido às altas seletividades quando comparados aos ligantes de fosfina. Eles fornecem também uma melhoria na seletividade da hidroformilação e minimizam as reações paralelas de isomerização e hidrogenação [6].

Efeitos estéricos e eletrônicos são parâmetros utilizados para analisar as propriedades dos ligantes de fósforo na coordenação com o átomo metálico no complexo. Uma medida global das propriedades aceptoras e receptoras dos ligantes de fósforo é o parâmetro X quando estes estão ligados ao átomo metálico, e está baseada na frequência simétrica de estiramento do carbonil em Ni(CO)₃L. Ligantes π-aceptores possuem altos valores de X, sendo assim, ligantes menos básicos que deslocam a frequência de estiramento para um número maior (b) da Figura 7. Ligantes com valores baixos de X são σ-doadores e, portanto são mais básicos, e conseqüentemente deslocam a frequência de estiramento para um número de onda menor (a) da Figura 7 [4,36-40].

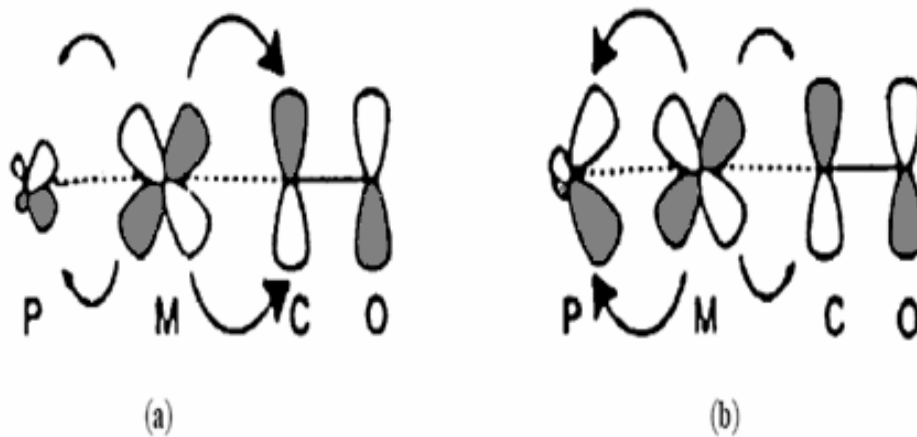


Figura 7: Propriedades aceitadoras e doadoras dos ligantes de fósforo.

Os fatores estéricos dos ligantes de fósforo sobre reações e propriedades do complexo são definidos em função do ângulo de cone θ . Para ligantes de fósforo monodentados ele é definido como o vértice do ângulo de cone centrado a uma distância de 2.28 Å do centro do átomo de fósforo, como mostra a figura 8. Para fosfinas contendo diferentes substituintes é feita uma média entre os mesmos [4].

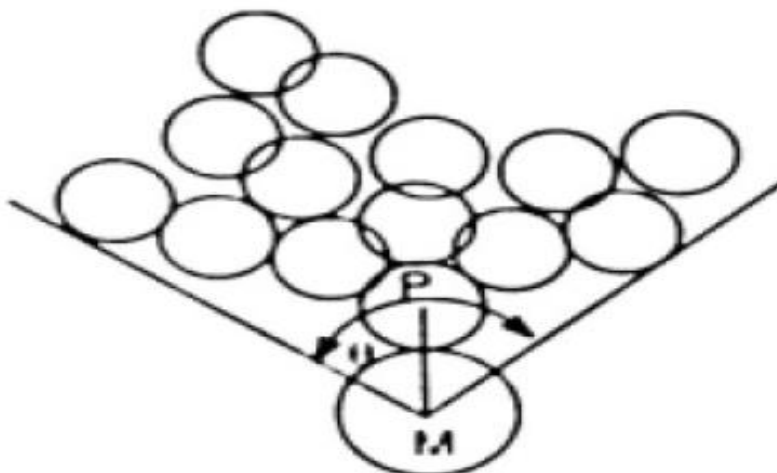


Figura 8: Medida do ângulo de cone θ .

Dependendo do número de ligantes de fósforo coordenados na ligação M-P, tem-se um equilíbrio entre as possíveis espécies que podem atuar como catalisador na reação de hidroformilação e todas essas espécies podem ser potencialmente ativas, Figura 9. Alguns parâmetros determinam a composição da mistura em equilíbrio, como por exemplo, o tipo de ligante e sua concentração, temperatura e pressão [4].

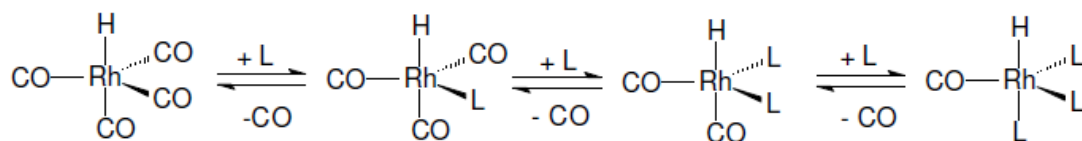


Figura 9: Equilíbrio entre as diferentes espécies de ródio para a reação de hidroformilação

Ligantes de fosfito e especialmente fosfitos volumosos são muito usados em hidroformilação catalisada por ródio devido às altas taxas de reação que são obtidas. Ligantes de fósforo bidentados fornecem diferentes seletividades

para os aldeídos linear e ramificado dependendo do ângulo de cone. Dependendo desse ângulo, podem ser formados dois tipos de complexos: o complexo di-equatorial (ângulo de cone próximo de 120°) ou o complexo axial-equatorial (ângulo de cone próximo de 90°) favorecendo dessa forma o aldeído linear e o aldeído ramificado respectivamente, Figura 10 [4].

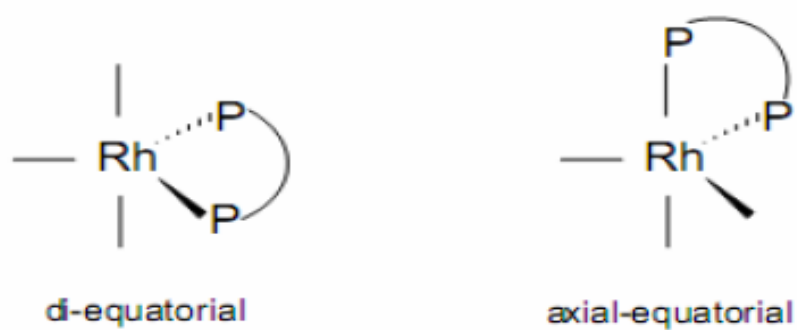


Figura 10: diferentes posições dos ligantes bidentados.

2.Objetivos

2.Objetivos

Estudar a reação de hidroformilação de derivados do (-)-isopulegol e (+)-neoisopulegol para verificar a seletividade do sistema catalítico de ródio(I). Otimizar as condições de reação, avaliar a eficiência de diferentes tipos de ligantes de fósforo, assim como a influência dos grupos protetores na atividade e seletividade.

3. Parte Experimental

3.1 – Obtenção e identificação dos derivados do (-)-isopulegol

3.1.1 Técnicas gerais

A mistura do (-)-isopulegol e (+)-neoisopulegol foi purificada em coluna de sílica gel 60 mesh usando como eluente hexano-acetato de etila 9:1. Após a separação dos compostos, foram realizadas as proteções da hidroxila do (-)-isopulegol e do (+)-neoisopulegol com os seguintes reagentes: MOMCl (Cloro de metóximetil éter); Brometo de benzila (BnBr); Cloro de acetila (AcCl); Cloro de benzoíla (BzCl) e TBDMSCl (Cloro de *terc*-butildimetilsilano).

Os reagentes comerciais foram adquiridos da sigma-aldrich e utilizados sem tratamento prévio. O solvente THF foi seco e desoxigenado sob refluxo com sódio metálico e benzofenona por cerca de 8 horas até que a solução permanecesse de cor púrpura e em seguida destilado.

Os produtos foram purificados usando a cromatografia em coluna de sílica gel e usando como eluentes hexano e acetato de etila ou a mistura deles. A determinação da proporção e identificação dos produtos formados foi determinada através do uso da cromatografia gasosa (CG), cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG-EM) e ressonância magnética nuclear (RMN).

3.1.2 Síntese do éter cloro metoximetílico

Em um balão de três bocas foi adicionado 72mL de formaldeído 36% , 50mL de metanol e 40g de cloreto de cálcio. Nesse balão foram conectados um condensador de refluxo e com auxílio de magueiras a outro balão de duas bocas no qual foi adicionado 200mL de HCl concentrado, conectado a um funil de separação contendo 200 mL de H₂SO₄ concentrado o qual foi gotejado lentamente para produzir HCl_(g), Figura 11. Ao condensador foi conectada uma mangueira imersa em uma solução de Bicarbonato de sódio. Após a adição de

todo H_2SO_4 , as fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com cloreto de cálcio.

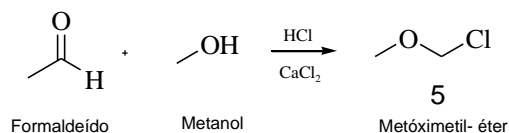


Figura 11: Síntese do metoximetil-éter

3.1.3 Síntese de éter metoximetílico do (-)-isopulegol

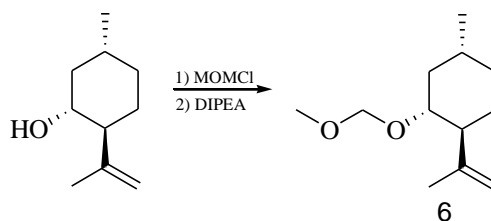


Figura 12: Síntese do (-)-isopulegol protegido com MOM

1,0g (0,065mmol) de (-)-isopulegol foi transferido para um balão volumétrico contendo diclorometano e em seguida o balão foi colocado em um banho de gelo. A *N,N*,diisopropiletilamina (DIPEA) (2,35 mL, 0,01 mmol) foi adicionada sob agitação. Com auxílio de uma seringa, o MOMCl foi adicionado gota a gota. Após todo MOMCl ter sido adicionado, foi retirado o banho de gelo e a reação prosseguiu por 8 horas. Após esse período, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação e adicionado 50mL de éter para separar as fases. A mistura foi lavada com água destilada e em seguida seca com sulfato de magnésio anidro. O éter metóximetílico do (-)-isopulegol Figura 12 foi purificado em cromatografia em coluna e obteve-se um rendimento de 25% devido às condições de reação. O rendimento observado é justificado em função de a reação não ter sido realizada sob atmosfera inerte. O procedimento realizado para a síntese do éter metóximetílico do (+)-

neoisopulegol foi similar ao citado para o (-)-isopulegol, com rendimento de 35%.

3.1.4 síntese do acetato de isopuleguila

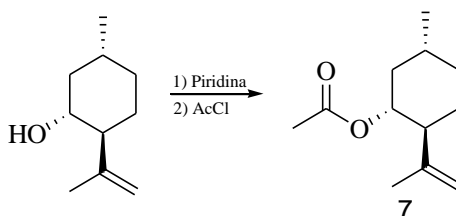


Figura 13: Síntese do (-)-isopulegol protegido com acetil.

1,0g (0,065 mmol) de (-)-isopulegol foi dissolvido em piridina sob agitação. O cloreto de acetila (1,0 mL) foi adicionado gota a gota com auxílio de uma seringa a 0°C. Após a adição de todo cloreto de acetila, a reação foi acompanhada com cromatografia em camada delgada (CCD). Terminada a reação, foi adicionado 100mL de éter e a reação foi lavada com água destilada e em seguida com solução saturada de sulfato de cobre (CuSO₄). O (-)-isopulegol protegido com grupo acetila Figura 13 foi purificado em coluna de sílica gel obtendo-se um rendimento de 28%. A ausência de atmosfera inerte justifica o baixo rendimento. O procedimento realizado para a proteção do (+)-neoisopulegol com acetil foi similar ao citado para o (-)-isopulegol. O produto obtido da proteção do (-)-isopulegol protegido com o grupo acetila foi analisado por cromatografia a gás, anexo 2, página 65 o qual mostra a conversão do (-)-isopulegol em produto.

3.1.5 síntese do benzoato de isopuleguila

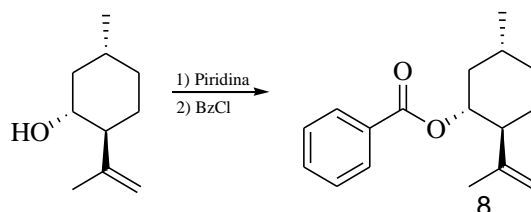


Figura 14: Síntese do (-)-isopulegol protegido com grupo benzoila.

100mL de piridina foram transferidos para um balão volumétrico e em seguida 1,0g (0,065mmol) de (-)-isopulegol foi dissolvido em piridina a 0°C. O cloreto de benzoila foi adicionado lentamente com o auxílio de uma seringa. A reação foi acompanhada com cromatografia em camada delgada (CCD). Terminada a reação, foi adicionado 50mL de éter. A solução resultante foi lavada com solução de sulfato de cobre e em seguida seca com sulfato de magnésio, concentrada e o (-)-isopulegol protegido com o grupo benzoila Figura 14 foi purificado em coluna de sílica gel obtendo-se um rendimento de 25%. A ausência de atmosfera inerte justifica o baixo rendimento. O procedimento realizado para a proteção do (+)-neoisopulegol com grupo benzoila foi similar ao citado para o (-)-isopulegol. O produto obtido foi analisado por cromatografia a gás, anexo 2, página 69, o qual mostra a conversão do (-)-isopulegol em produto .

3.1.6 síntese do éter benzílico do (-)-isopulegol

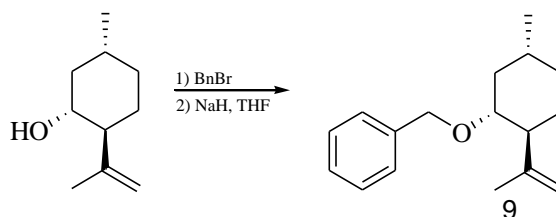


Figura 15: Síntese do (-)-isopulegol protegido com grupo benzila.

1,0g (0,065mmol) de (-)-isopulegol dissolvido em THF foi transferido para a um balão de volumétrico contendo NaH (0,65g, 0,03mmol) sob agitação e na temperatura ambiente. O brometo de benzila (2 mL) foi adicionado gota a gota com auxílio de uma seringa. A reação foi acompanhada com cromatografia em camada delgada (CCD) e após o término, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação e adicionado 50mL de éter etílico. Em seguida a mistura foi lavada com solução de sulfato de sódio anidro, concentrada, purificada em coluna de sílica gel. Obteve-se um rendimento de 60% do produto (-)-isopulegol protegido com grupo benzila Figura 15. O procedimento realizado para a proteção do (+)-neoisopulegol com grupo benzila foi similar ao citado para o (-)-isopulegol. Os produtos da síntese foram analisados por cromatografia a gás, anexo 2, páginas 67 e 71, o qual mostra a conversão do (-)-isopulegol e (+)-neoisopulegol nos produtos desejados.

3.1.7 Síntese do éter terc-butildimetilsilila do (-)-isopulegol

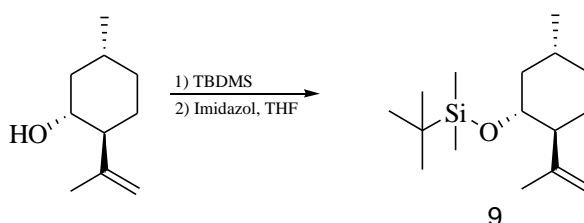


Figura 16: Síntese do (-)-isopulegol protegido com TBDMS.

1,10g (0,02 mmol) de imidazol foi adicionado ao THF sob agitação a 25°C. 1,0g (0,0065 mmol) de (-)-isopulegol foi adicionado e em seguida, 1,17468g (0,0078 mmol) do TBDMSCl. A reação foi acompanhada com cromatografia em camada delgada (CCD). Após o termino da reação, foi adicionado 50mL de éter e a reação foi lavada com solução saturada de NaCl e depois seca com sulfato de sódio anidro. O (-)-isopulegol protegido com TBDMS figura 16 foi purificado em coluna de sílica gel. Obteve-se um

rendimento de 80%. O procedimento realizado para a proteção do (+)-neoisopulegol com TBDMS foi similar ao citado para o (-)-isopulegol. O produto da síntese foi analisado por cromatografia a gás, anexo 2, página 73, o qual mostra a conversão do (-)-isopulegol no produto desejado.

3.2 Hidroformilação dos derivados do (-)-isopulegol e (+)-neoisopulegol

As reações foram realizadas em autoclave de aço inoxidável (100mL) e os respectivos reagentes foram manipulados em atmosfera inerte em uma linha de vácuo e argônio utilizando a vidraria tipo shelenk. Nesse estágio do trabalho, os reagentes foram manipulados em atmosfera inerte, pois os experimentos foram realizados na Universidade Federal de Minas Gerais. Na preparação dos derivados não havia linha de vácuo disponível para a manipulação dos reagentes. Os reagentes foram utilizados nas seguintes concentrações e quantidades: complexo de ródio (Acetil acetonato dicarbonil ródio(I) 1×10^{-5} mol , o substrato $2,5 \times 10^{-4}$ mol, o ligante 5×10^{-5} mol e o solvente (tolueno) 5 ml.

O Tolueno foi seco sob refluxo em atmosfera de nitrogênio com sódio metálico (2g/L) e benzofenona (8 g/L) por cerca de 8 horas até que a solução permanecesse de cor púrpura, então destilados e recolhidos em vidraria schelenk.

O catalisador de ródio e o ligante foram pesados em balança analítica e transferidos para autoclave, onde foram realizados três ciclos de vácuo e argônio. Em um shelenk sob atmosfera de argônio, após ter sido realizado três ciclos de vácuo e argônio, foi adicionado 5mL de Tolueno com auxílio de uma seringa e 100µl do substrato utilizando uma microseringa. A mistura foi agitada e transferida com uma seringa para a autoclave sob atmosfera de argônio. A autoclave foi pressurizada com uma mistura de CO/H₂ (gás de síntese) e colocada em um banho de silicone termostaticado e sob agitação magnética.

Após o término da reação, a autoclave foi resfriada a temperatura ambiente e despressurizada lentamente em capela equipada com exaustor.

3.3 Técnicas utilizadas na identificação dos produtos

As análises utilizando a cromatografia gasosa foram realizadas em um aparelho Shimadzu modelo GC-2010 equipado com injetor split/splitless, detector de ionização em chama e uma coluna RTx-Wax (Crossbond - Carbowax- polietileno glicol) 30m x 0,25mm. Os sinais foram integrados utilizando o programa CG-Solution. As condições de análise foram:

Temperatura inicial: 80^oC

Rampa: 20^oC até 150^oC; 3^oC até 200^oC, 20^oC até 310 e permanece por 10 minutos.

Temperatura final: 310^oC

Temperatura do injetor: 280^oC

Temperatura do detector: 310^oC

Split: 50

Gás de arraste: Hidrogênio

Os espectros de massa foram obtidos em um aparelho Shimadzu modelo GCMS-QP2010 plus com ionização por impacto eletrônico operando a 70 eV, sendo o cromatógrafo equipado com uma coluna RTx-Wax (Crossbond -Carbowax- polietileno glicol) 30m x 0,25m. As análises de RMN-¹H e RMN-¹³C foram realizadas em um espectrômetro Bruker DRX-500 avance com magneto de 11,74T, sonda multinuclear com detecção inversa (1H: 500, 13MHz, 13C: 125,77MHz). O solvente utilizado foi CDCl₃. Os compostos foram analisados na forma de mistura, e os compostos A e B foram denominados em função das proporções obtidas nas análises feitas por cromatografia gasosa.

4. Resultados e Discussões

4.1 Hidroformilação dos derivados dos monoterpênos

As reações de hidroformilação dos derivados do (-)-Isopulegol e (+)-Neo-isopulegol foram estudadas, utilizando como precursor catalítico o sistema solúvel $\text{Rh}(\text{CO}_2)(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)$ promovido ou não por ligantes auxiliares de fósforo (Fosfito, tribenzilfosfina ou trifenilfosfina). O solvente utilizado foi o tolueno. Foram realizados alguns testes variando as condições de reação e a natureza dos ligantes de fósforo, com a finalidade de otimizar a atividade e a seletividade dos sistemas estudados. Foram usados como ligantes tris-(*o*-*terc*-butilfenil)fosfito $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$, trifenilfosfina (PPh_3) e tribenzilfosfina $\text{P}(\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)_3$ Figura 17.

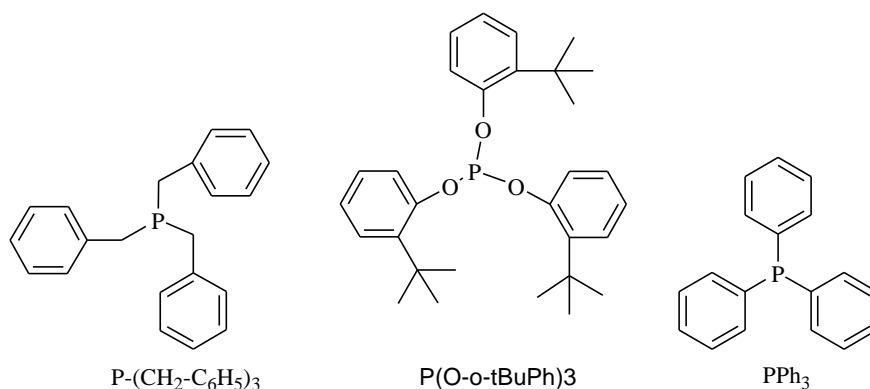


Figura 17: Ligantes auxiliares usados na reação de hidroformilação.

A hidroformilação de álcoois que possuem uma ligação dupla exocíclica produz aldeídos que são amplamente usados em perfumaria. Na hidroformilação do (-)-isopulegol e (+)-neoisopulegol observa-se o isolamento do produto desejado, devido à ciclização do mesmo à lactona figura 1. Para que não ocorra ciclização do isopulegol ao submetê-lo à reação de hidroformilação, foi necessário realizar a proteção do grupo hidroxila (OH) com os grupos Acetila, Benzila, benzoila, TBDMS e MOM (Figura 18) e verificar a influência desses grupos na diastereosseletividade dos aldeídos formados.

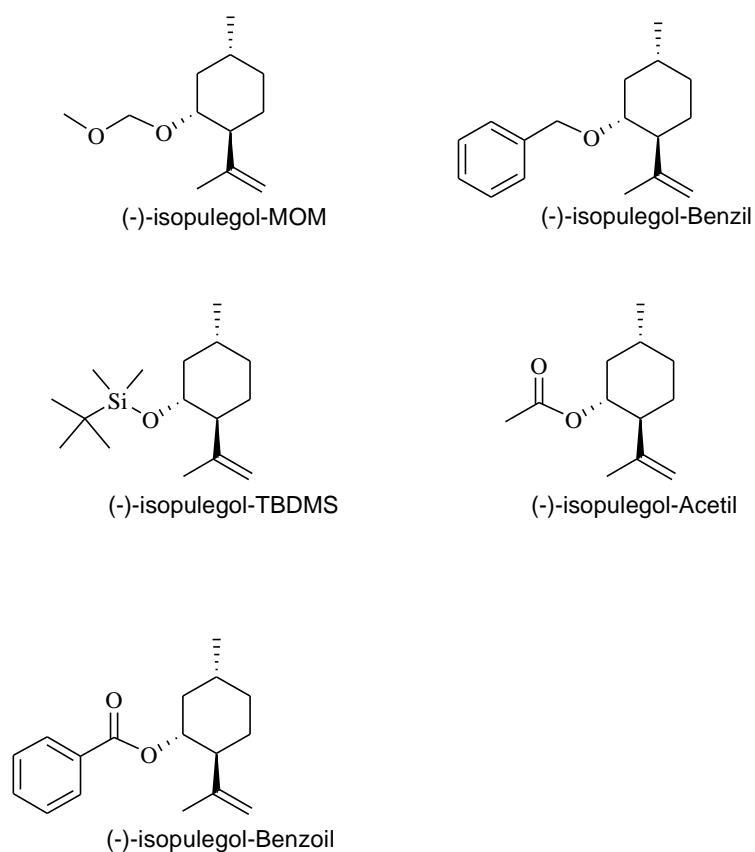


Figura 18: Derivados do (-)-isopulegol

Foi realizado um estudo de hidroformilação dos derivados do (-)-isopulegol e (+)-neoisopulegol em fase homogênea utilizando como precursor catalítico o sistema acac (acetilacetato)dicarbonilrodio(I) modificado ou não por ligantes de fósforo. A influência dos grupos protetores na seletividade dos produtos também foi motivo de investigação. Todos os substratos apresentados acima obtiveram uma conversão de 100% em três horas de reação, usando-se como condição padrão 80°C, 80 bar (CO:H₂ 1:1), Fosfito (5×10^{-5} mol) Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de hidroformilação dos derivados do isopulegol e neo-isopulegol

Teste	Substrato	Temperatura (°C)	Pressão (CO:H ₂)=1:1	Conversão (%)	Ligante (5 x 10 ⁻⁵ mol)	Tempo (h)	Seletividade dos produtos (%)	
							A	B
1	(-)-isopulegol-benzil	80	80	100	fosfito	3	21	79
2	(-)-isopulegol-benzil	80	80	100	sem ligante	3	37	63
3	(-)-isopulegol-benzil	80	80	0	PPh ₃	3	0	0
4	(-)-isopulegol-benzil	80	80	0	PPh ₃	72	0	0
5	(-)-isopulegol-benzil	80	20	20	fosfito	3	28	72
6	(-)-isopulegol-Benzil	50	80	19	fosfito	3	18	82
7	(-)-isopulegol-Acetil	80	80	100	fosfito	3	23	77
8	(+)-neoisopulegol benzil	80	80	100	fosfito	6	45	55
9	(+)-neoisopulegol benzil	80	80	51	tribenzilfosfina	3	47	53
10	(+)-neoisopulegol benzil	100	80	77	fosfito	3	48	52
11	(+)-neoisopulegol benzil	80	80	100	PPh ₃	96	45	55
12	(+)-neoisopulegol-Acetil	80	80	100	fosfito	3	47	53
13	(+)-isopulegol-TBDMS	80	80	100	fosfito	3	100	0
14	(-)-isopulegol-TBDMS	100	80	100	fosfito	3	100	0
15	(+)-neo-Isopulegol-TBDMS	80	80	100	fosfito	3	43	57
16	(-)-isopulegol-Benzoil	80	80	100	fosfito	3	16	84
17	(-)-isopulegol-MOM	80	80	100	fosfito	3	18	82

4.2 Hidroformilação do derivado éter benzílico do (-)-Isopulegol

A hidroformilação do (-)-isopulegol protegido na forma de éter benzílico **1** foi investigada com três sistemas catalíticos diferentes: o catalisador Rh não modificado (Rh/CO), o Rh modificado com $P(O\text{-}o^t\text{BuPh})_3$ e o Rh modificado com trifenilfosfina (Rh/ PPh_3). O $[Rh(acac)(CO)_2]$ foi usado em todos os testes como precursor catalítico em uma fração molar substrato/Rh=41. A hidroformilação desse substrato usando os três sistemas levou a formação da mistura diastereoisomérica dos aldeídos **2a** e **2b** Figura 19.

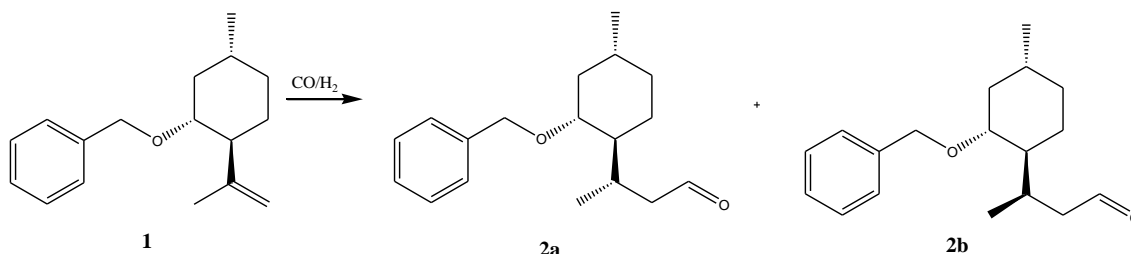


Figura 19: Produtos da hidroformilação do éter benzílico do (-)-isopulegol .

Portanto, a reação é altamente regioseletiva para a formação dos aldeídos lineares sob as condições empregadas. Sabe-se que a presença de ligantes de fósforo e principalmente os ligantes volumosos melhoram a seletividade do catalisador devido aos efeitos estéricos e eletrônicos que os mesmos proporcionam, melhorando a seletividade. Além disso, fatores como pressão e temperatura influencia de forma marcante na seletividade da reação. O resultado obtido no teste 1 revelou uma diastereosseletividade de 21% e 79% para os aldeídos **2a** e **2b** usando fosfito como ligante.

O grande ângulo desse ligante impede a coordenação de um segundo ligante para o centro metálico e como consequência, o impedimento estérico global em torno dos centros de ródio é baixo comparado aos outros contendo dois ligantes. Além disso, este ligante tem uma fraca σ -basicidade combinada com uma forte π -acidez, que favorece a dissociação de CO e coordenação do alceno.

No teste 2, a hidroformilação foi realizada na ausência de ligante, o que causou uma diminuição na seletividade dos produtos ($2a=37\%$, $2b=63\%$). O

catalisador $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ não modificado possui o grupo volumoso acetilacetato coordenado ao ródio dificultando a coordenação da olefina ao catalisador através de sua face menos impedida [2,43]. A seletividade é predominantemente controlada pelas diferenças no impedimento estérico das faces diastereotópicas da ligação dupla, figura 20.

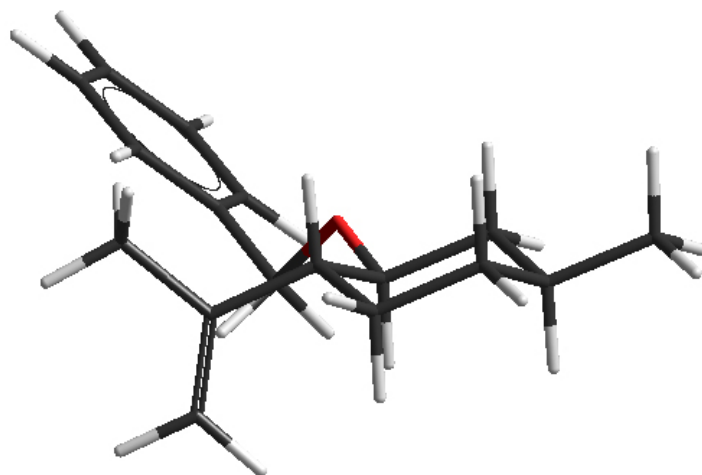


Figura 20: estrutura 3D do éter benzílico de (-)-isopulegol.

Nos testes 3 e 4 foi utilizado o catalisador modificado com trifenilfosfina. Em ambos os testes não houve conversão do substrato na condição padrão (80° , 80 bar CO/H_2), a qual foi definida em relação à estrutura do substrato a ser hidroformilado e ao tempo de conversão deste nos aldeídos correspondentes. O ângulo menor desse ligante em relação ao fosfito torna possível a coordenação de um segundo ligante para o centro metálico dificultando a coordenação da olefina ao ródio [2,5,8,10,11,22,32]. Esse fato revela que esse catalisador é menos propenso para a hidroformilação nas condições padrão, quando se utiliza os derivados do (-)-isopulegol e (+)-neoisopulegol. Os produtos foram analisados por cromatografia gasosa, anexo 2, página 68 e verificou-se que todo substrato foi convertido em produto usando fosfito como ligante na proporção de 21% e 79% para os produtos.

O espectro de ^1H -RMN para o éter benzílico do (-)-isopulegol 2a (tabela 6), apresenta um multiplete entre 7,36-7,43 ppm, atribuídos aos hidrogênios aromáticos e um multiplete em 3,21 ppm atribuído ao hidrogênio em C-10. Os prótons 12a e 12b, dois dubletos a (4,69 ppm) e (4,41 ppm) por estarem

próximos a um centro quiral, com o mesmo valor de acoplamento, por serem quimicamente não equivalentes e magneticamente equivalentes. O próton ligado ao carbono carbonílico apresenta sinais de absorção em 9,72 ppm na forma de um multiplete.

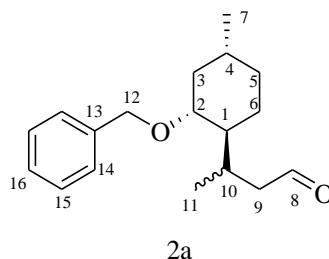
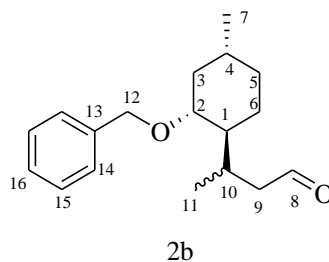


Tabela 6: Dados espectrais de ^1H -RMN do composto 2a

σ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
7,43-7,36	H-aromático	m	-
4,69	H-12a	d	11,42
4,41	H-12b	d	11,46
3,21	H-10	dd	10,42; 10,38; 4,18
9,72	H-8	m	-

O espectro de RMN-H do composto 2b apresenta um multiplete entre 7,36-7,43 atribuídos aos hidrogênios aromáticos e um multiplete em 3,13 ppm atribuído ao hidrogênio em C-10 (tabela 7). Um dublete a (4,67 ppm) e (3,35 ppm) atribuídos aos prótons 1a e 12b por estarem próximos a um centro quiral com o mesmo valor de acoplamento, por serem quimicamente não equivalentes e magneticamente equivalentes. O próton ligado ao carbono carbonílico apresenta sinais de absorção em 9,56 ppm na forma de um multiplete.

Tabela 7: Dados espectrais de ^1H -RMN do composto 2b

σ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
7,43-7,362	H-aromático	m	-
4,67	H-12a	d	11.52
4.35	H-12b	d	11.53
3,13	H-10	dd	10,44; 10,45; 4,02
9.56	H-8	m	-

4.3 Hidroformilação do derivado éter benzílico de (+)-Neoisopulegol

A hidroformilação do (+)-neoisopulegol protegido na forma de éter benzílico 2, (Figura 22), foi realizada com o sistema catalítico de ródio modificado com $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$, $\text{P}(\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)_3$ e PPh_3 como ligantes auxiliares, tabela 5. Em todos os testes realizados com o (+)-neoisopulegol obteve-se uma seletividade de aproximadamente 1:1 em relação aos aldeídos 3a e 3b. A baixa seletividade observada para esse substrato está diretamente relacionada à disposição espacial dos substituintes no anel cicloexano, figura21.

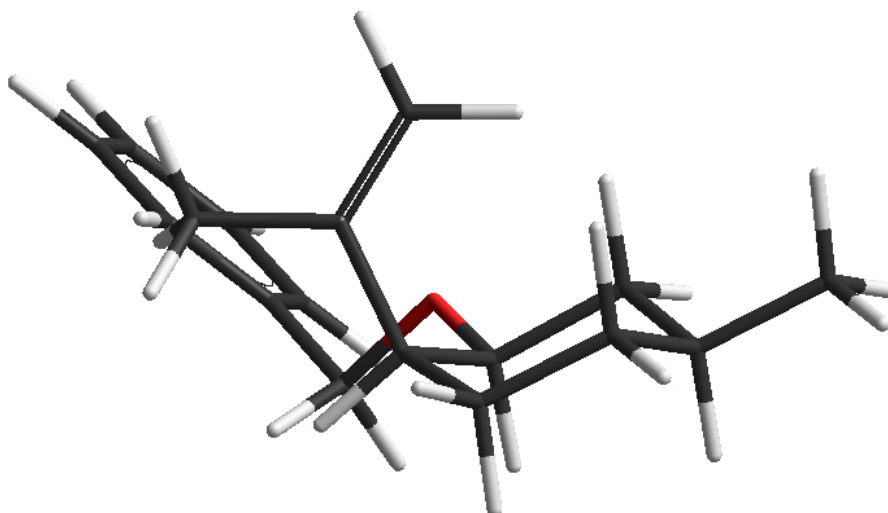


Figura 21: estrutura 3D do éter benzílico de (+)-neoisopulegol.

O grupamento ligado à hidroxila secundária na posição axial proporciona um alto impedimento estérico nas faces da dupla ligação, dificultando dessa forma a coordenação da olefina ao catalisador. Esse impedimento retarda a etapa chave na determinação da regioseletividade da reação, a qual compreende a inserção do alceno dentro da ligação Rh-H gerando os intermediários alquil-metal.

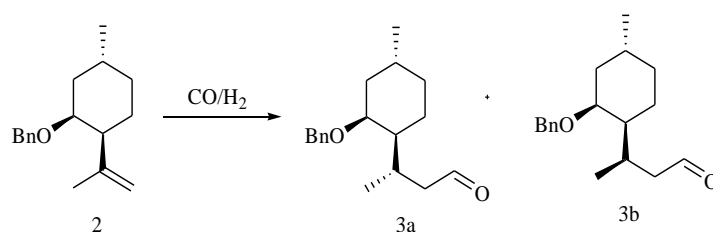


Figura 22: Produtos da hidroformilação do derivado éter benzílico do (+)-neoisopulegol.

Para o (+)-neoisopulegol na forma de éter benzílico foi utilizado o catalisador de ródio modificado com a tribenzilfosfina teste 8. A seletividade observada foi de 53% e 47% para os aldeídos, confirmando a baixa seletividade desse substrato devido. No teste 9, a hidroformilação foi realizada mudando-se a temperatura para 100°C e mantendo a pressão em 80bar. Isso

foi feito para verificar o comportamento do sistema em uma temperatura diferente da padronizada. Observou-se que a seletividade diminuiu com o aumento da temperatura, Apesar dessa diminuição não possui uma influência significativa para a seletividade dessa reação. Os produtos foram analisados por cromatografia gasosa e foi observado que todo substrato foi convertido em produto, anexo 2, página 72, com uma conversão de aproximadamente 1:1 para os produtos formados.

O (+)-neoisopulegol na forma de éter benzílico (menor proporção) 3a tabela 8, apresenta sinal de absorção em 7,34 ppm atribuído aos prótons aromáticos na forma de um multipeto. Os prótons 12a e 12b apresentam sinais em 4,63 e 4,31 na forma de um duplo dubleto. O próton em C-10 apresenta um sinal em 9,73 ppm na forma de um multipeto.

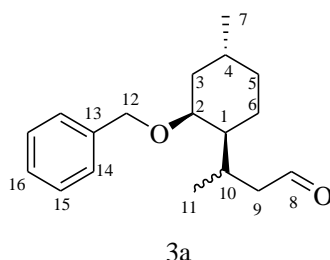


Tabela 8: Dados espectrais de ^1H -RMN do composto 3a

σ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
7,34	H-aromático	m	-
4,63	H-12a	d	11,67
4,31	H-12b	d	11,67
3,76	H-10	m	-
9,73	H-8	m	-

O (+)-neoisopulegol na forma de éter benzílico (maior proporção) 3b tabela 9, apresenta um sinal em 9,59 ppm correspondente aos prótons aromáticos na forma de um multipletto. Os prótons 12a e 12b apresentam sinais em 4,62 ppm e 4,26 ppm na forma de dois dubletos. O próton em C-10 apresenta um sinal em 3,67 na forma de um multipletto. O hidrogênio ligado ao carbono carbonílico apresenta sinais em 9,59 ppm na forma de um multipletto.

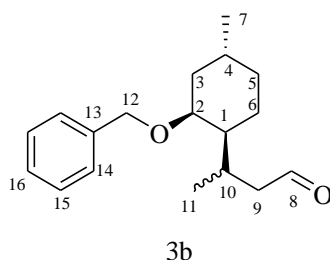


Tabela 9: Dados espectrais de ^1H -RMN do composto 3b

σ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
7,33	H-aromático	m	-
4,62	H-12a	d	11,76
4.26	H-12b	d	11,76
3,67	H-10	m	-
9,59	H-8	m	-

4.4 Hidroformilação do acetato de isopuleguila

O acetato de (-)-isopuleguila 3 foi submetido à reação de hidroformilação na condição padrão e na presença do catalisador de ródio modificado com $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$. A conversão resultou em uma seletividade de 77% e 23% para os aldeídos 4a e 4b Figura 23.

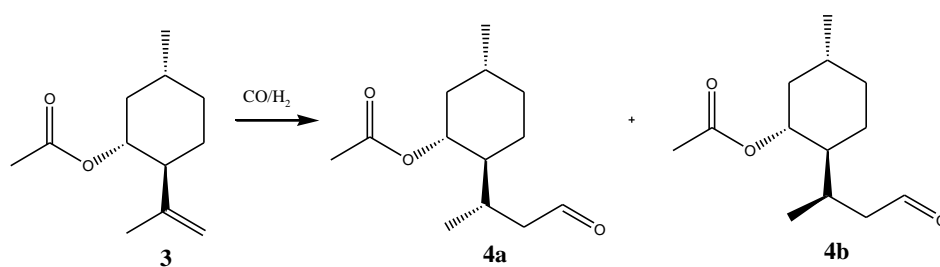


Figura 23: Produtos da Hidroformilação do acetato de isopuleguila.

A seletividade observada na hidroformilação do acetato de isopuleguila está relacionada com a natureza do substrato e com a estrutura do catalisador de ródio modificado. Nesse caso, o grupo acetil afeta significativamente a seletividade, através dos efeitos eletrônico e estérico desse grupo. Como a coordenação do substrato para as espécies de ródio hidreto ocorre pela face menos impedida da ligação dupla, a configuração para os aldeídos 4a e 4b pode ser racionalizada através da diferença entre a acessibilidade estérica das duas faces da ligação dupla figura 24.

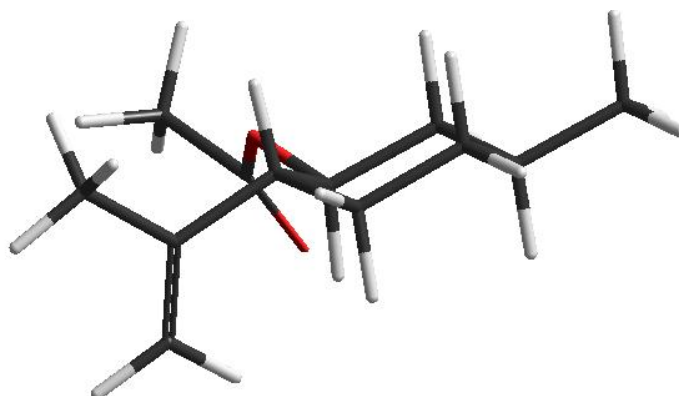
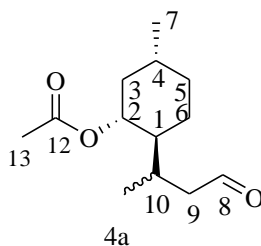


Figura 24: Estrutura 3D do acetato de isopuleguila.

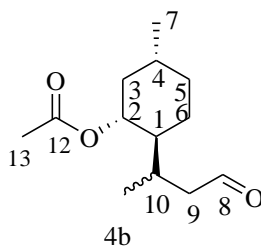
O efeito estérico do grupo acetila como também o efeito estérico do catalisador determinam a seletividade observada, pois ambos influenciam na acessibilidade das faces da dupla ligação. Os produtos foram analisados por cromatografia a gás, anexo 2, página 66.

O espectro da mistura de compostos obtida mostra sinais de absorção para o acetato de isopuleguila 4a (menor proporção) na forma de um multipletto em 9,75 ppm, atribuídos ao hidrogênio ligado ao carbono carbonílico. Um singleto em 4,71 ppm foi atribuído aos prótons metilênicos em C-13. Os hidrogênios em C-5 apresentam sinais de absorção na forma de um duplo duplo em 4,66 ppm.

Tabela 10: Dados espectrais de ^1H -RMN do composto 4a

σ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
9,75	H-8	m	-
4,71	H-13	s	-
4,66	H-5	ddd	10,5;10,5;4,3

O acetato de isopuleguila 4b(maior proporção), apresenta sinais de absorção em 9,68 ppm atribuídos ao hidrogênio ligado ao carbono carbonílico na forma de um multipletto. Um singletto em 4,71ppm foi atribuído aos prótons metilênicos em C-13. Os hidrogênios em C-5 apresentam sinais de absorção em 4,66 ppm na forma de um duplo duplo dubleto.

Tabela 11: Dados espectrais de ^1H -RMN do composto 4b

σ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
9,68	H-8	m	-
4,71	H-13	s	-
4,66	H-5	ddd	10,5; 10,5; 4,3

4.5 Hidroformilação do acetato de neoisopuleguila

O acetato de neoisopuleguila 4 foi hidroformilado na condição padrão usando o catalisador de ródio modificado com $P(O\text{-}o\text{-}^t\text{BuPh})_3$, teste 12. A exemplo da hidroformilação para o composto 2 a seletividade para os aldeídos foi de aproximadamente 1:1, resultando em 53% e 47% para os produtos 5a e 5b Figura 25.

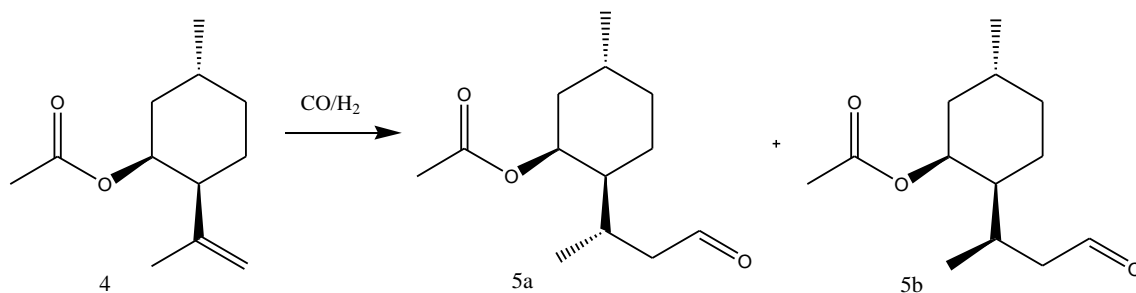


Figura 25: Produtos da Hidroformilação do acetato de neoisopuleguila.

O acetato de neoisopuleguila apesar de ser totalmente convertido, apresentou uma baixa diastereosseletividade. Esse fato provavelmente pode ser atribuído a posição espacial do substituinte acetila substituído na hidroxila secundária do (+)-neoisopulegol que pode causar repulsão ao grupo isopropilideno, pois ambos se encontram na posição axial um em relação ao outro, na conformação mais estável figura 26.

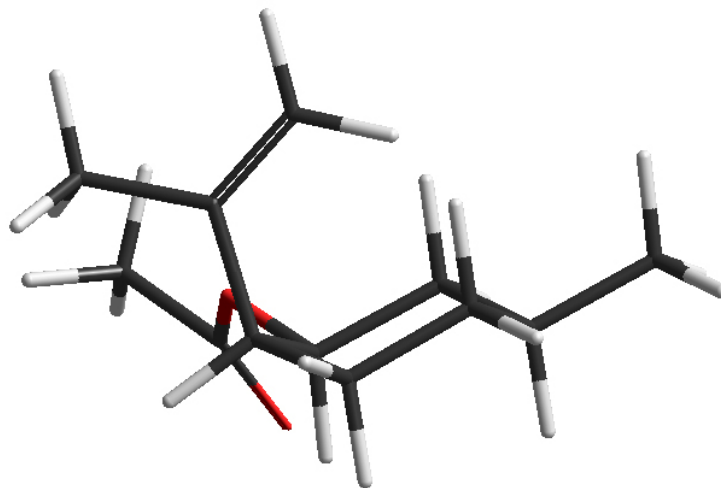


Figura 26: Estrutura 3D do acetato de neoisopuleguila.

Portanto, a acessibilidade estérica das duas faces da ligação dupla diferente em relação ao catalisador de ródio contribui de forma decisiva para a ausência de diastereosseletividade.

4.6 Hidroformilação do derivado éter *terc-butildimetilsilila* de (-)-isopulegol

A hidroformilação do éter *terc-butildimetilsilila* 5 foi realizada na condição padrão usando o catalisador de ródio modificado com o ligante $P(O-o-{}^t\text{BuPh})_3$ teste 13. No teste 14 a temperatura usada foi de 100°C. Em ambos os testes (tabela 5), observou-se uma seletividade total para a formação apenas do aldeído 6a, Figura 27.

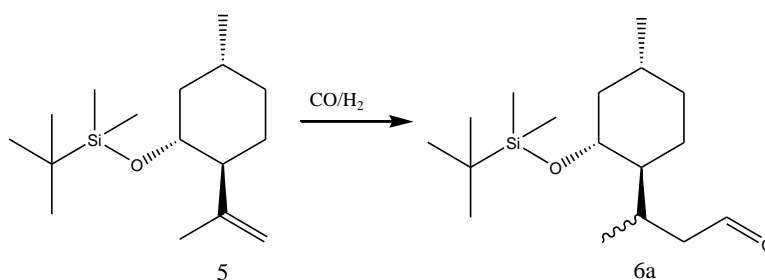


Figura 27: produto da hidroformilação do éter terc-butildimetilsilila do (-)-isopulegol.

A etapa determinante para estabelecer o grau de seletividade é a inserção do alceno na ligação Rh-H, a qual origina a espécie metal-alkil. Como a estrutura do substrato afeta a seletividade, a presença do grupo volumoso TBDMS no átomo de oxigênio secundário resulta em um forte efeito estérico em relação à dupla ligação C-C figura 27.



Figura 27: Estrutura 3D do éter terc-butildimetilsilila de (-)-isopulegol.

Como a coordenação do substrato para as espécies de ródio-hidreto ocorre preferencialmente pela face menos impedida da ligação dupla, pode-se concluir que apenas um aldeído será formado devido ao fato de o grupo TBDMS exercer um impedimento estérico em uma das faces. O produto foi analisado

por cromatografia a gás, anexo 2, página 74. Observou-se que todo substrato foi convertido em produto.

O produto da hidroformilação do éter tec-butildimetilsilila 6a, apresenta sinais de absorção na forma de dois singletos em 0,03 e 0,06 ppm, atribuídos aos hidrogênios metílicos 12a e 12b, respectivamente. Os prótons metílicos em C-13 apresentam sinais em 0,88 ppm na forma de um singlete. Um dubleto em 0,89 ppm atribuído ao próton em C-4 . Um dubleto em 0,94 ppm atribuído ao próton em C-10. O próton ligado ao carbono carbonílico apresenta sinais de absorção em 9,71 ppm na forma de um duplo dubleto.

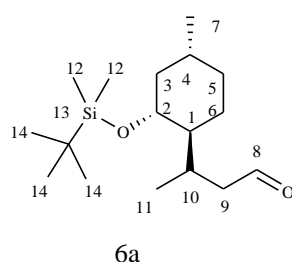


Tabela12: Dados espectrais de ^1H -RMN do composto 6a

σ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
0,03	Metila 12a	s	
0,06	Metila 12b	s	
0,88	Metila em C-13	s	
0,89	Metila em C-4	d	
0,94	Metila em C-10	d	
9,71	H-8	dd	11,1; 11,1; 3,8

4.7 Hidroformilação do derivado éter terc-butildimetilsilila de (+)-neoisopulegol

A hidroformilação do éter terc-butildimetilsilila 6 revelou uma seletividade de 57% e 43% para os produtos 7a e 7b usando o catalisador de ródio modificado com $P(O-o^tBuPh)_3$ Figura 28.

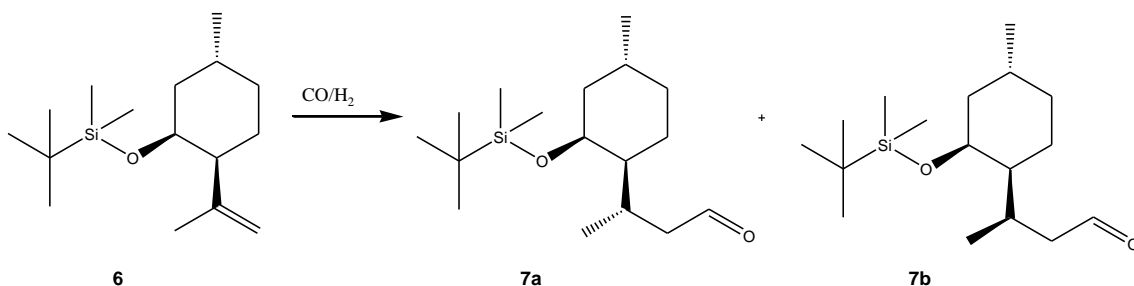


Figura 28: Produtos Hidroformilação do éter terc-butildimetilsilila de (+)-neoisopulegol.

De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que existe uma dificuldade para se trabalhar com esse substrato, pois a presença do grupo protetor na hidroxila secundária causa uma perda acentuada da seletividade figura 29. O grupo protetor na hidroxila secundária na posição axial causa um grande efeito estérico em relação à dupla ligação contribuindo para a baixa seletividade observada.

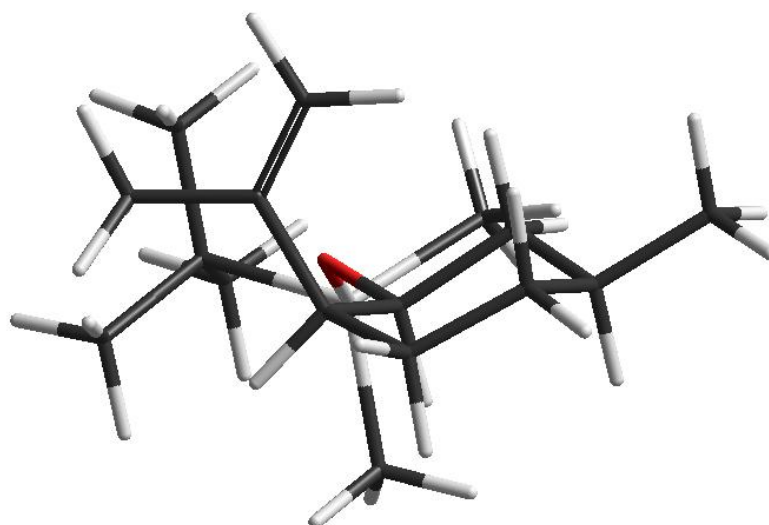


Figura 29: Estrutura 3D do éter terc-butildimetilsilila de (+)-neoisopulegol.

4.8 Hidroformilação do benzoato de isopuleguila

A hidroformilação do benzoato de isopuleguila 7, Figura 30 foi investigada na condição padrão, usando o catalisador de ródio modificado com $P(O\text{-}o\text{-}^t\text{BuPh})_3$ em uma fração molar substrato/Rh=41. A reação de hidroformilação para esse substrato resultou nos produtos 8a e 8b com uma seletividade de 84% e 16%.

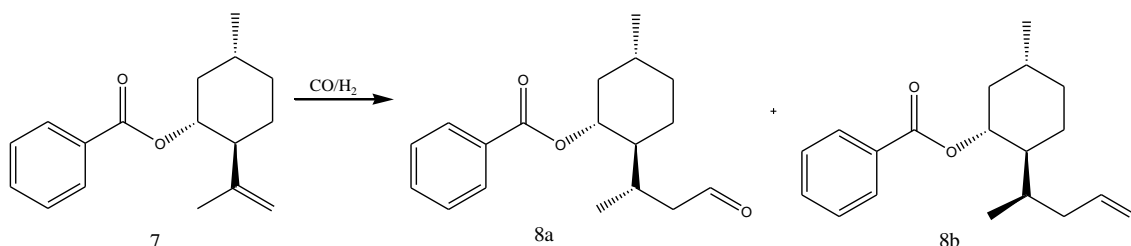


Figura 30: Produtos da Hidroformilação do benzoato de isopuleguila.

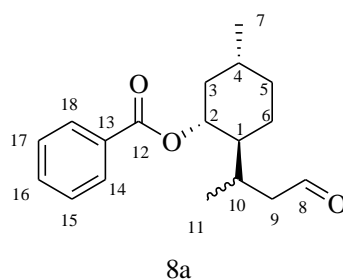
A seletividade ótima verificada para esse substrato é justificada pelas diferenças no impedimento estérico da ligação dupla, sendo que o produto majoritário é formado através da coordenação da olefina para o catalisador através da face menos impedida. O grupo protetor exerce uma influência na seletividade, pois o mesmo interage através de um forte efeito estérico com o grupo propilideno determinando a seletividade observada figura31.



Figura31: Estrutura 3D do benzoato de isopuleguila.

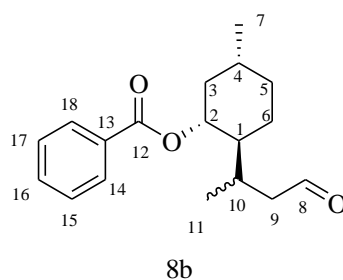
As propriedades do ligante $P(O\text{-}o\text{-}^t\text{BuPh})_3$ também são cruciais para a seletividade observada. O largo ângulo desse ligante impede a coordenação de um segundo ligante ao centro metálico, deixando mais espaço livre para a olefina de ligar ao catalisador. Os produtos foram analisados por cromatografia a gás, anexo 2, página 70. A análise por cromatografia revelou que todo substrato foi convertido em produto.

O benzoato de isopuleguila 8a, apresenta sinais de absorção na forma de multipletos em 8,06, 7,57 e 7,46 ppm atribuídos aos hidrogênios aromáticos em C-14, C-15 e C-16, respectivamente. O duplo dubleto foi atribuído ao hidrogênio em C-10. O próton ligado ao carbono carbonílico apresenta sinais de absorção em 9,74 ppm na forma de um multiplete.

Tabela 13: Dados espectrais de ^1H -RMN do composto 8a

σ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
8,06	H-14	m	-
7,57	H-16	m	-
7,46	H-15	m	-
4,96	H-10	dd	10,86; 10,82; 4,43
9,74	H-8	m	-

O benzoato de isopuleguila 8b, apresenta sinais de absorção na forma de multipletos em 8,06, 7,57 e 7,46 ppm atribuídos aos hidrogênios aromáticos em C-14, C-15 e C-16, respectivamente. O duplo multipletos em 4,1 ppm foi atribuído ao próton em C-10. O próton ligado ao carbono carbonílico apresenta sinais de absorção em 9,63 ppm na forma de um multipletos.

Tabela 14: Dados espectrais de ^1H -RMN do composto 8b

σ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
8,06	H-14	m	-
7,57	H-16	m	-
7,46	H-15	m	-
4.1	H-10	m	7,14; 7,14; 7,14
9,63	H-8	m	-

4.9 Hidroformilação do derivado éter metóximetílico do (-)-Isopulegol

A hidroformilação do éter metóximetílico do (-)-isopulegol, Figura 32, foi realizada na condição padrão. Foi usado para essa reação o catalisador de ródio modificado com $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$. O substrato apresentou 100% de conversão e o produto da hidroformilação é uma mistura dos aldeídos 8a e 8b na proporção de 82/18.

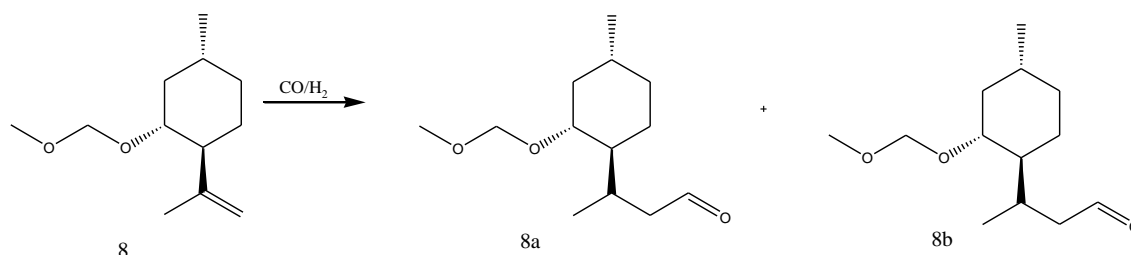


Figura 32: Produtos da Hidroformilação do éter metóximetilico do (-)-isopulegol

A estereo diferenciação de uma das faces da dupla ligação pode ser obtida com influência dos grupos presentes na molécula. Esta estereo diferenciação pode ser conseguida pela interação do grupo metoximetil éter com o complexo de ródio utilizado para catalisar a reação de hidroformilação. A

diastereosseletividade observada para esses produtos é controlada pelas diferenças no impedimento estérico das faces diastereoisotópicas da ligação dupla, sendo que o produto majoritário é formado através da coordenação da olefina ao catalisador pela face menos impedida figura 33.



Figura 33: Estrutura 3D do éter metóximetílico do (-)-isopulegol.

5. Conclusões

5. Conclusões

- O estudo da hidroformilação dos derivados do (-)-isopulegol e (+)-neoisopulegol catalisada por complexo de ródio revelou um notável efeito da influência dos grupos protetores para a seletividade dos produtos. A dupla ligação do grupo isopropilideno desses derivados pode ser hidroformilada a uma taxa razoável no sistema Rh/ P(O-o-^tBuPh)₃, sob condições brandas de reação. Entretanto, na presença do ligante PPh₃ e do ligante P(CH₂-C₆H₅)₃ a taxa de hidroformilação das ligações duplas do grupo isopropilideno desses substratos diminuiu significativamente.
- Ao contrário dos sistemas Rh/PPh₃ e P(CH₂-C₆H₅)₃ a hidroformilação dos derivados do (-)-isopulegol e (+)-neoisopulegol usando o sistema Rh/ P(O-o-^tBuPh)₃ é mais vantajosa devido as propriedades especiais desse ligante, como baixa capacidade σ -eletrodadora e fortes propriedades π -eletrorretiradoras, bem como grande ângulo de cone θ .
- Futuramente, novos estudos poderão ser realizados com o intuito de melhorar os resultados obtidos a partir da reação de hidroformilação do (-)-isopulegol e (+)-neoisopulegol:
- Obter os produtos puros a partir das misturas dos aldeídos;
- realizar outras técnicas de RMN para verificar a estereoquímica dos produtos.

6.Referências Bibliografias

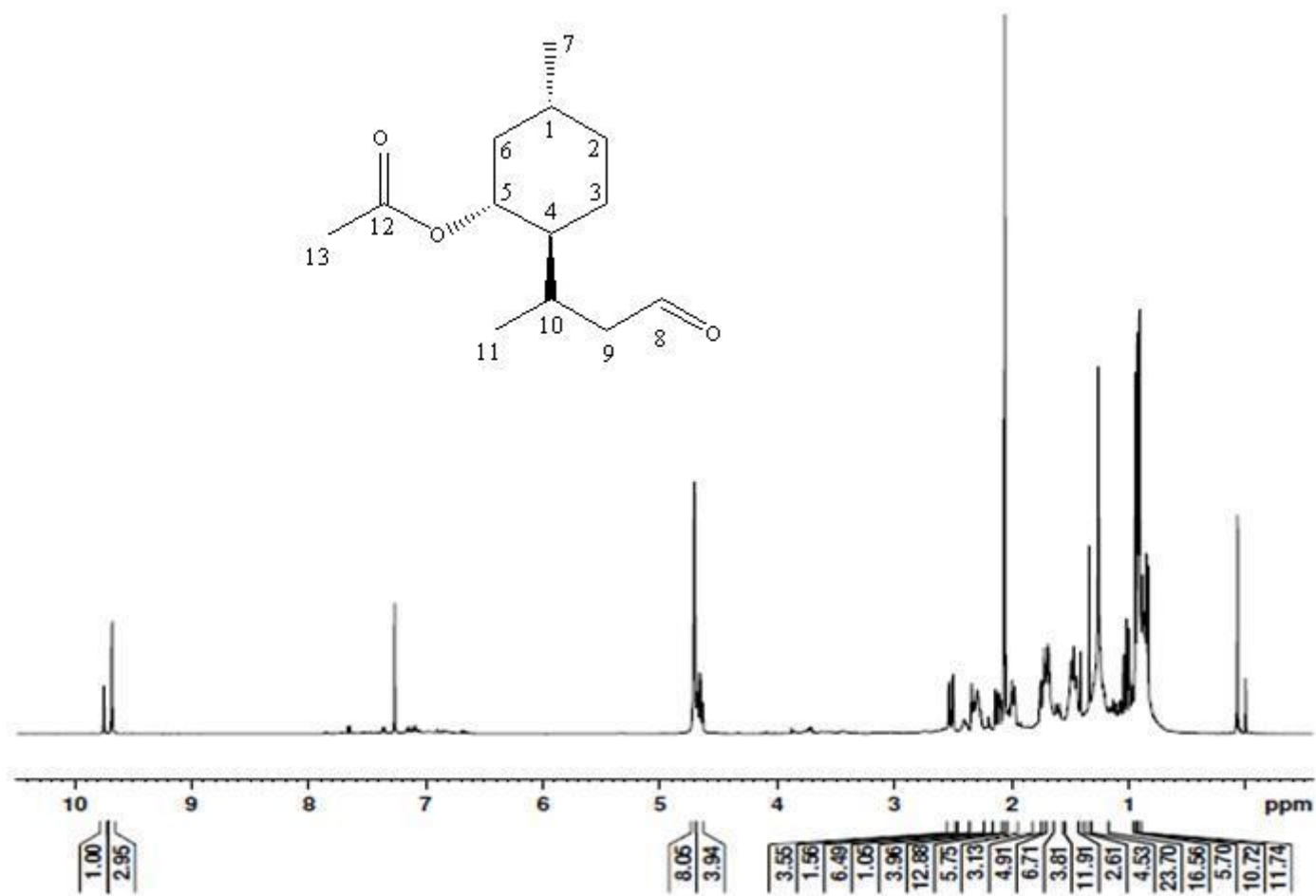
- [1] Dewick, P.M. *Medicinal Natural Products A Biosynthetic Approach*, Second Edition **2002**.
- [2] Van Leeuwen, P.W.N.M. *Homogeneous Catalysis*; Dordrecht; Klumer Academic Publisher: **2004**.
- [3] Chorkendorff, I. *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*; Niemantsverdriet, J.W; Weinheim; Wiley-VCH: **2003**.
- [4] Van Leeuwen, P.W.N.M. *Rhodium Catalized Hydroformilation*, Claver, C. (Eds.); Dordrecht; Klumer Academic Publisher: **2000**.
- [5] Barros, J.V. Humberto.; Guimarães, C. Cristiane.; Dos santos, N. Eduardo.; Gusevskaya, V. Elena.: *Catalysis Communication* 8, 747-750, **2007**.
- [6] Tijane, Jimoh.; Ali, El, Bassan.: *Rhodium-catalyzed hydroformylation of olefins journal of organometallic Chemistry* 692, 3492-3497, **2007**.
- [7] Cornil, B., Herrmann, A. W.; *Concepts in homogeneous catalysis: the industrial view.:Journal of Catalysis* 216, 23-31, **2003**.
- [8] Barros, H.J.V.; Hanson, B.E.; Gusevskaya, E.V.; Dos Santos, E.N: *applied catalysis* 278, 57, **2004**.
- [9] Peixoto, F. A., Melo, S. D.; *Rhodium catalyzed hydroformylation of kaurane derivatives: A route to new diterpenes with potential bioactivity.: Applied catalysis* 340, 212-219, 2008.
- [10] Barros, H.J.V.; Guimarães, C.C.; Dos santos, E.N.; Gusevskaya, E.V: *Organometallics*, 26, 2211, **2007**.
- [11] Da silva, J.G.; Barros, H.J.V.; Dos santos, E.N.; Gusevskaya, E.V: *Applied catalysis*, 309, 169, **2006**.
- [12] Dr. Bassam El Ali and Jimoh Tijani: *Oxo process: applications, catalytic and recycling, University of petroleum and minerals, Dhahram 31261, Saudi Arabia, 2004*.
- [13] Chalk, A.J *Hidroformulation of terpenes and related molecules Clifton, New Jersey, 1998*.
- [14] Chalchat, J.C.; Garry, R.Ph.; Lecomte, E: *Flavour and fragrance Journal*, vol. 6, 179, **1991**.
- [15] Ciprés, I.; Kalck, F.; Park, D: *Journal of Molecular Catalysis*, 66, 399, **1991**.
- [16] Breit, B.; Seiche *Recent Advanced on Chemo-, Regio-and Stereoselective Hydroformylation*, 270, 69120 Heidelberg, Germany, **2000**.

- [17] Joan Carles Bayón Rueda, Catedràtic de Química Inorgànica de la Universitat autònoma de Barcelona, **2002**.
- [18] Moreira, J.A.; Corrêa, A.G: *Tetrahedron: Asymmetry*, 14, 3787, **2003**.
- [19] Gatti, F.G: *Tetrahedron Letters*, 49, 4997, **2008**.
- [20] Bhatia, S.P.; McGinty, D.; Letizia, C.S: *Food and Chemical Toxicology*, 46, 185, **2008**.
- [21] Silva, M.I.G.; Moura, B.A.; Neto, M.R.A: *Original Article*, 380, 233, **2009**.
- [22] Barros, H.J.V.; Silva, J.G.; Guimarães, C.C: *Organometallics*, 27, 4523, **2008**.
- [23] Uriz, Pedro.; Fernández, H.; Ruiz, Nuria: *Inorganic Chemistry Communications*, 3, 515, **2000**.
- [24] Tararov, V.I.; Kadrirov, R.; Riermeier, T.H.; Holz, J: *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, 4009, **1999**.
- [25] Campi, E.M.; Erikson, L.K.; Guy, S.T.; Jackson, W.R: *Journal of Molecular Catalysis*, 143, 243, **1999**.
- [26] Jiang, Y.; Xue, S.; Li, Zhi.; Deng, Jingen: *Tetrahedron: Asymmetry*, 9, 3185, **1998**.
- [27] Lyubimov, S.E.; Tyutyunov, A.A.; Kalinin, V.N.; Said-Galiev, E.E: *Tetrahedron Letters*, 48, 8217, **2007**.
- [28] Gusevskaia, E.V.; Dos santos, E.N.; Augusti, R.; Dias, A.O: *Journal of Molecular Catalysis*, 152, 15, **2000**.
- [29] Kalck, P.; Urrutigoity, M: *Coordination Chemistry Reviews*, 248, 2193, **2004**.
- [30] Ochiai, M.; Arimoto, M.; Nagao, Y.; Yamaguchi, H: *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.*, vol.64, nº.3, **1996**.
- [31] Da silva, J.G.; Barros, H.J.V.; Balanta, A.; Bolaños, A.; Novoa, M.L: *Applied Catalysis*, 326, 219, **2007**.
- [32] Barros, H.J.V.; Guimarães, C.C.; Dos santos, E.N.; Gusevskaya, E.V: *Organometallics*, 26, 2211, **2007**.
- [33] Peixoto, A.F.; Melo, D.S.; Fernandes, T.F.; Fonseca, Y: *Applied Catalysis*, 340, 212, **2008**.
- [34] Silva, J.G.; Barros, H.J.V.; Dos santos, E.N.; Gusevskaya, E.V: *Applied Catalysis*, 309, 169, **2006**.

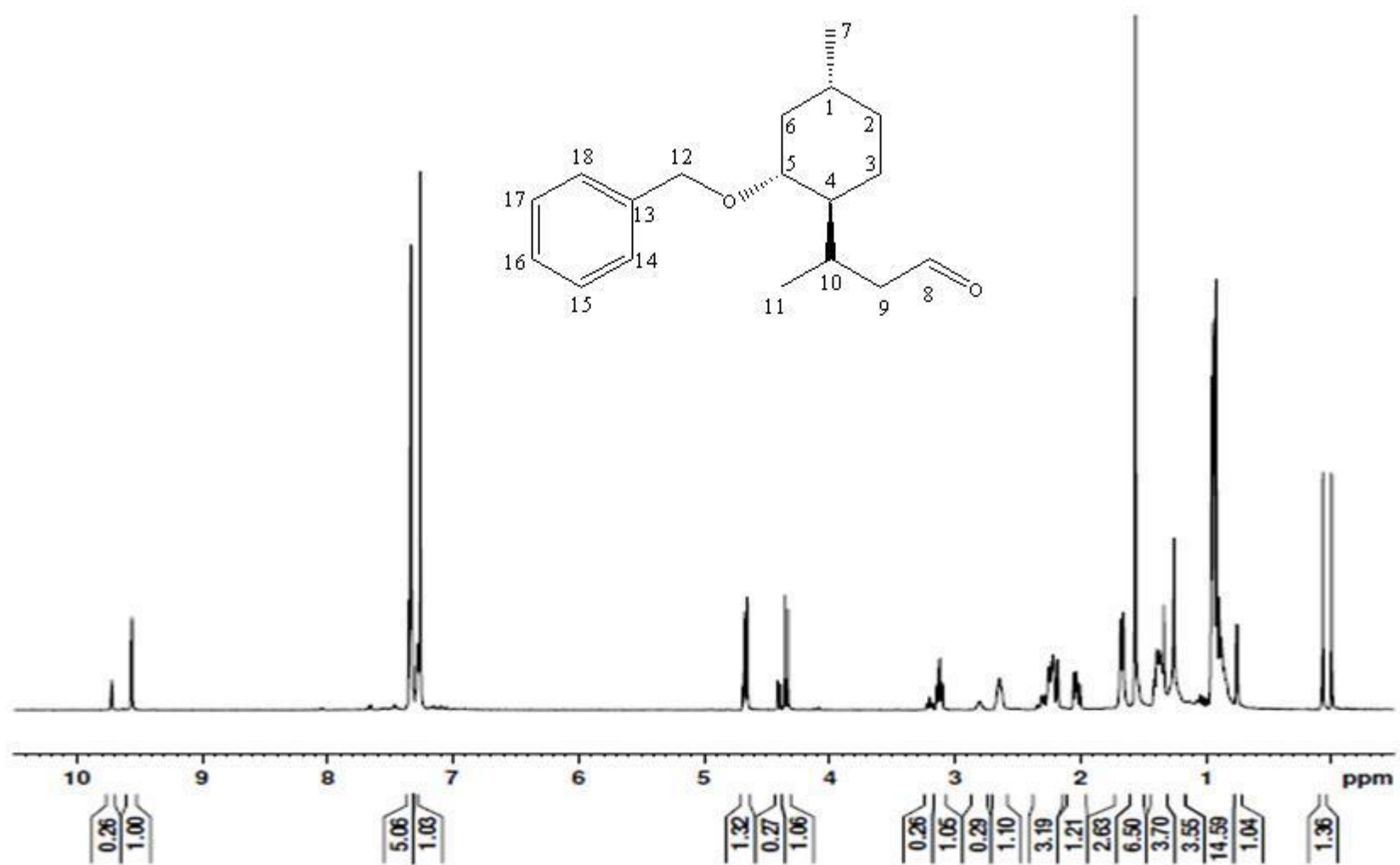
- [35] Da silva, J.G.; Barros, H.J.V.; Balanta, A.; Bolaños, A: *Applied Catalysis*, 326, 219, **2007**.
- [36] Kikukawa, Y.; Yamaguchi, S.; Nakagawa, Y.; Uehara, K: *Jacs Articles*, 113, 8656, **2008**.
- [37] Peixoto, A.F.; Pereira, M.M.; Pais, A.A.C.C: *Journal of Molecular Catalysis*, 267, 234, **2007**.
- [38] Lambers, M.; Beijer, F.H.; Padron, J.M.; Toht, I., 18, 6160, **2002**.
- [39] Ferraz, H.M.C.; Grazine, M.V.A.; Ribeiro, C.M.R: *Journal of Organic Chemistry*, 65, 2606, **2000**.
- [40] Lisa, D.; Gouygou, M.; Manoury, E.; Kalck, P: *Journal of Molecular Catalysis*, 278, 102, **2007**.
- [41] Moreira, A.J.; Corrêa, A.G: *Tetrahedron: Asymmetry*, 14, 3787, **2003**.
- [42] Botteghi, C.; Cazzolato, L.; Marchetti, M.; Paganelli, S: *Journal of Organic Chemistry*, 60, 6612, **1995**.
- [43] Leighton, J.L.,; O'Neil, D.N. *J Am.Chem.Soc.*, v.119, 1997,p.11118-11119.

Anexos

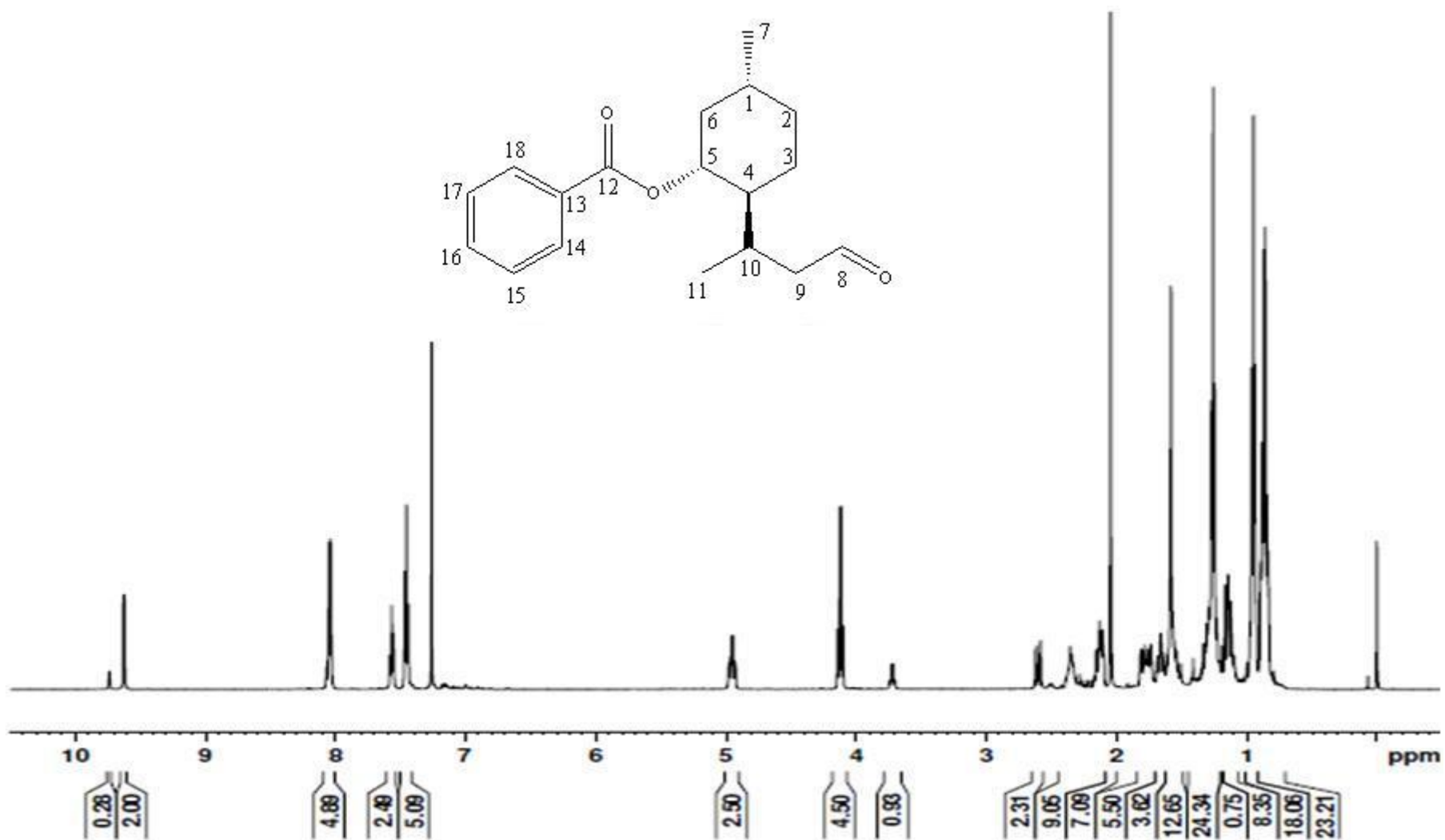
Anexo 1: Espectros dos substratos obtidos



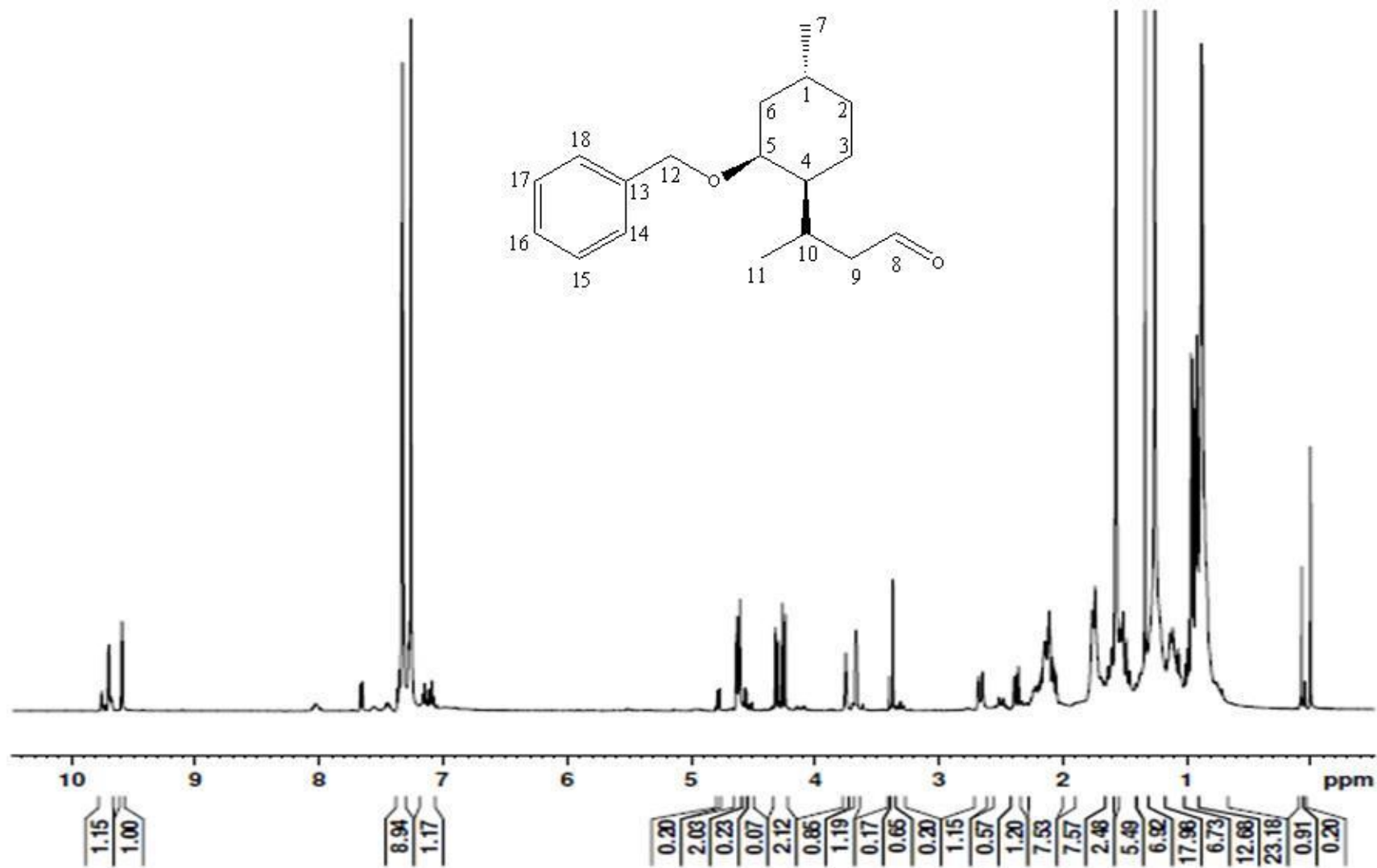
Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 500Hz) para os aldeídos do acetato de isopulegila (4a-4b)



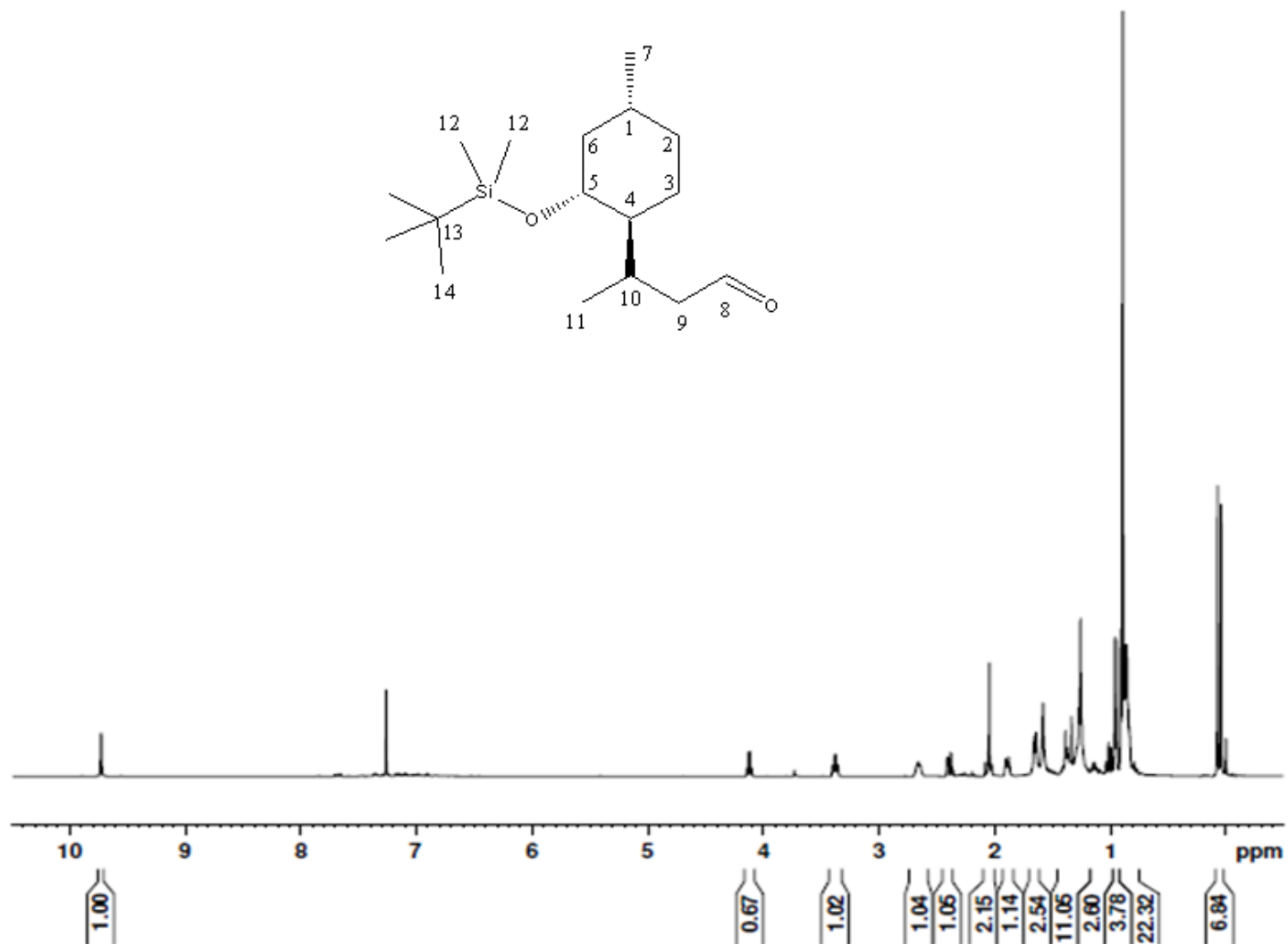
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 500 Hz) para os aldeídos do éter benzílico do (-)-isopulegol (2a – 2b).



spectro de RMN de H^1 (CDCl_3 500 Hz) para os aldeídos do benzoato de isopuleguila (8a-8b)

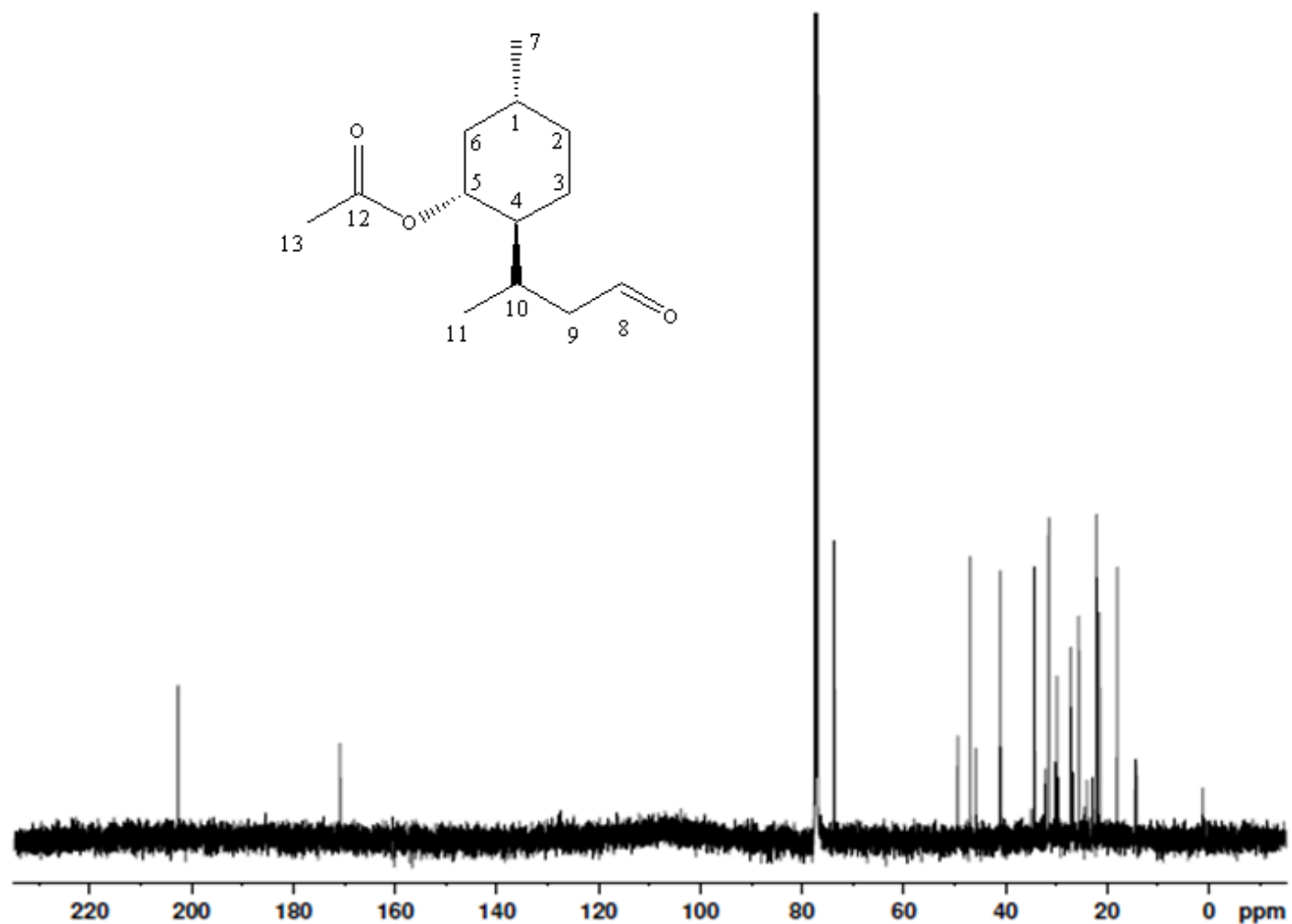


Espect

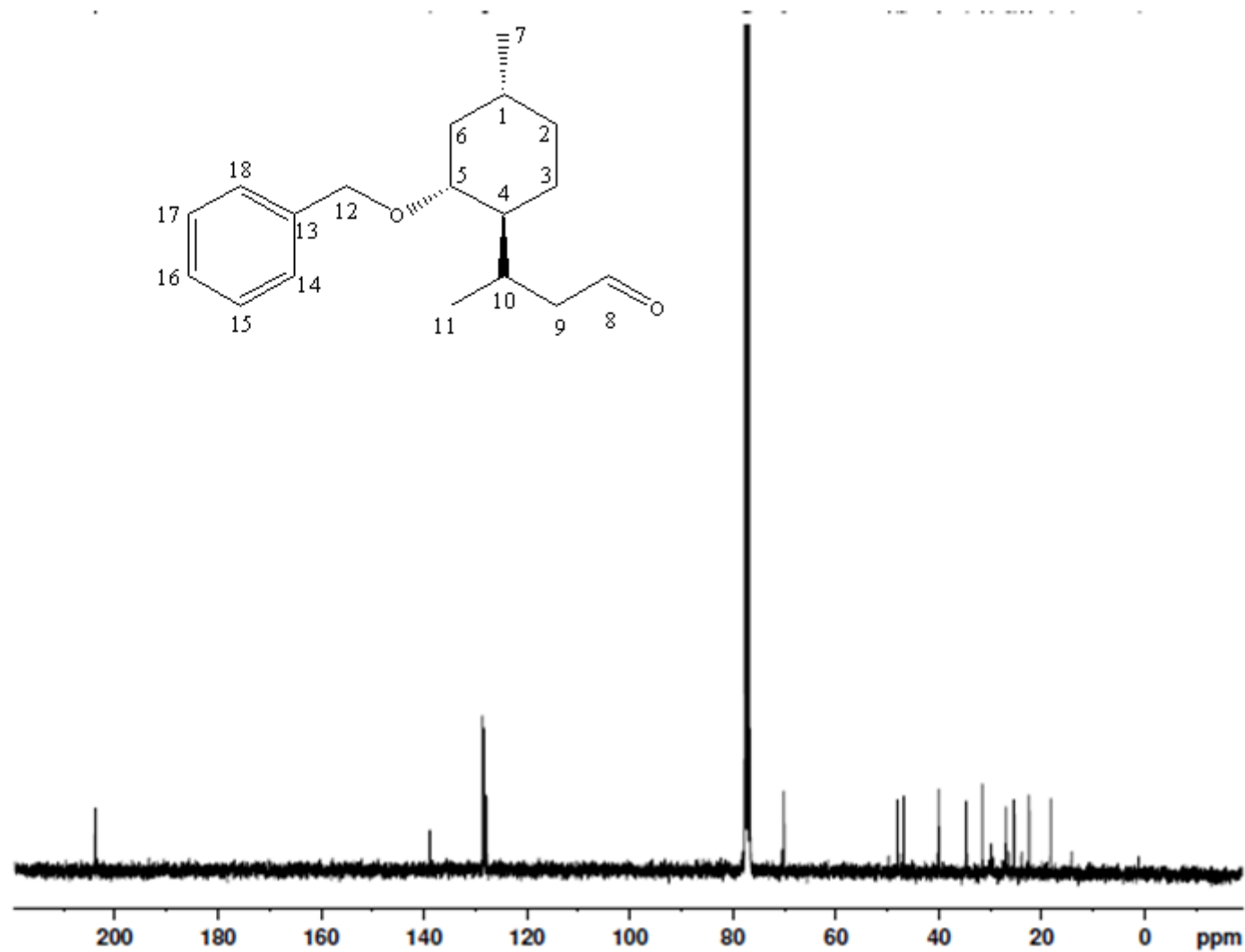


ro de RMN- ^1H (CDCl_3 500Hz) para os aldeídos do éter benzílico do (+)-neoisopulegol (3a-3b)

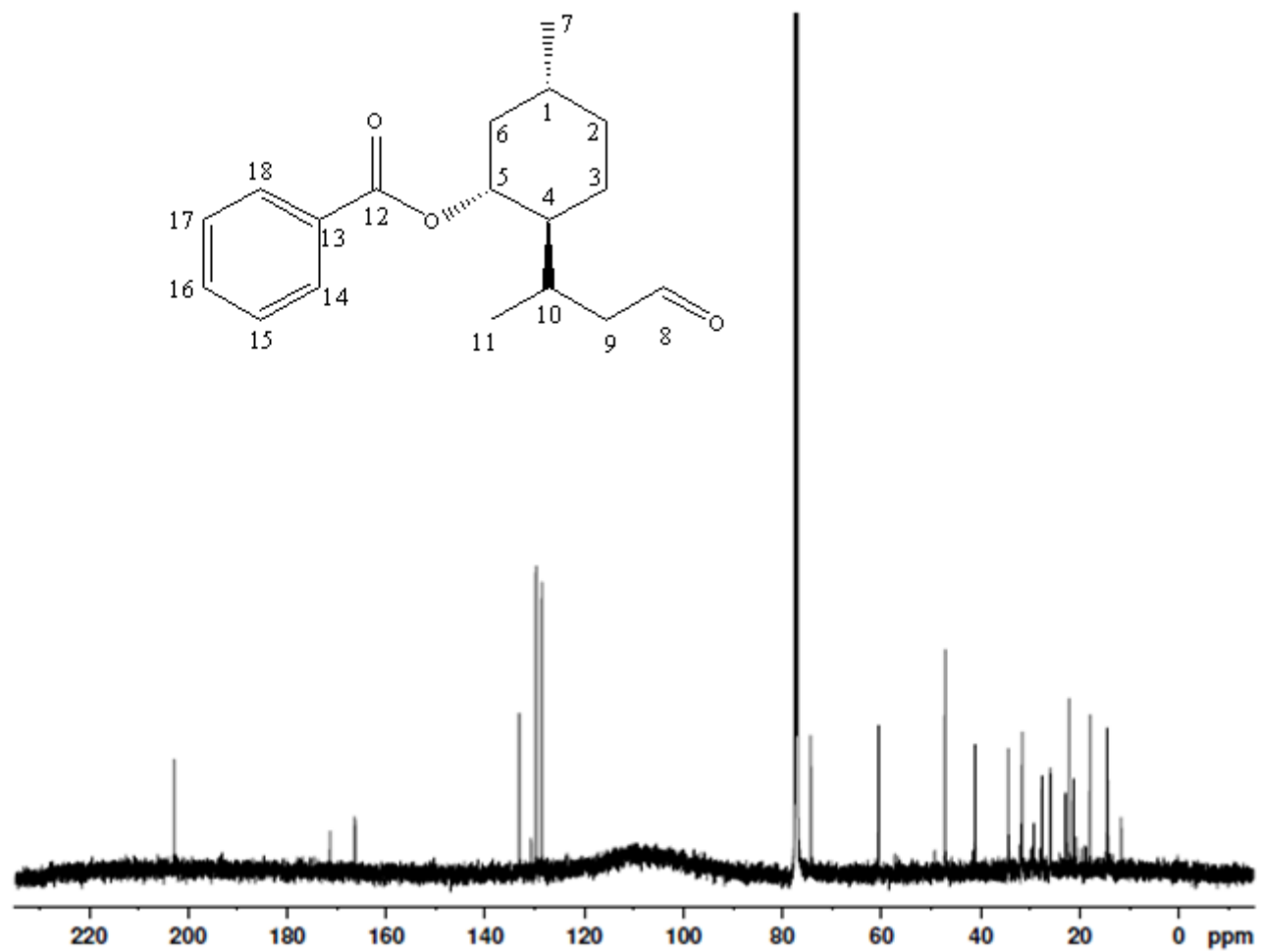
Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 500Hz) para o aldeído do éter terc-butildimetilsilila do (-)-isopulegol (6a).



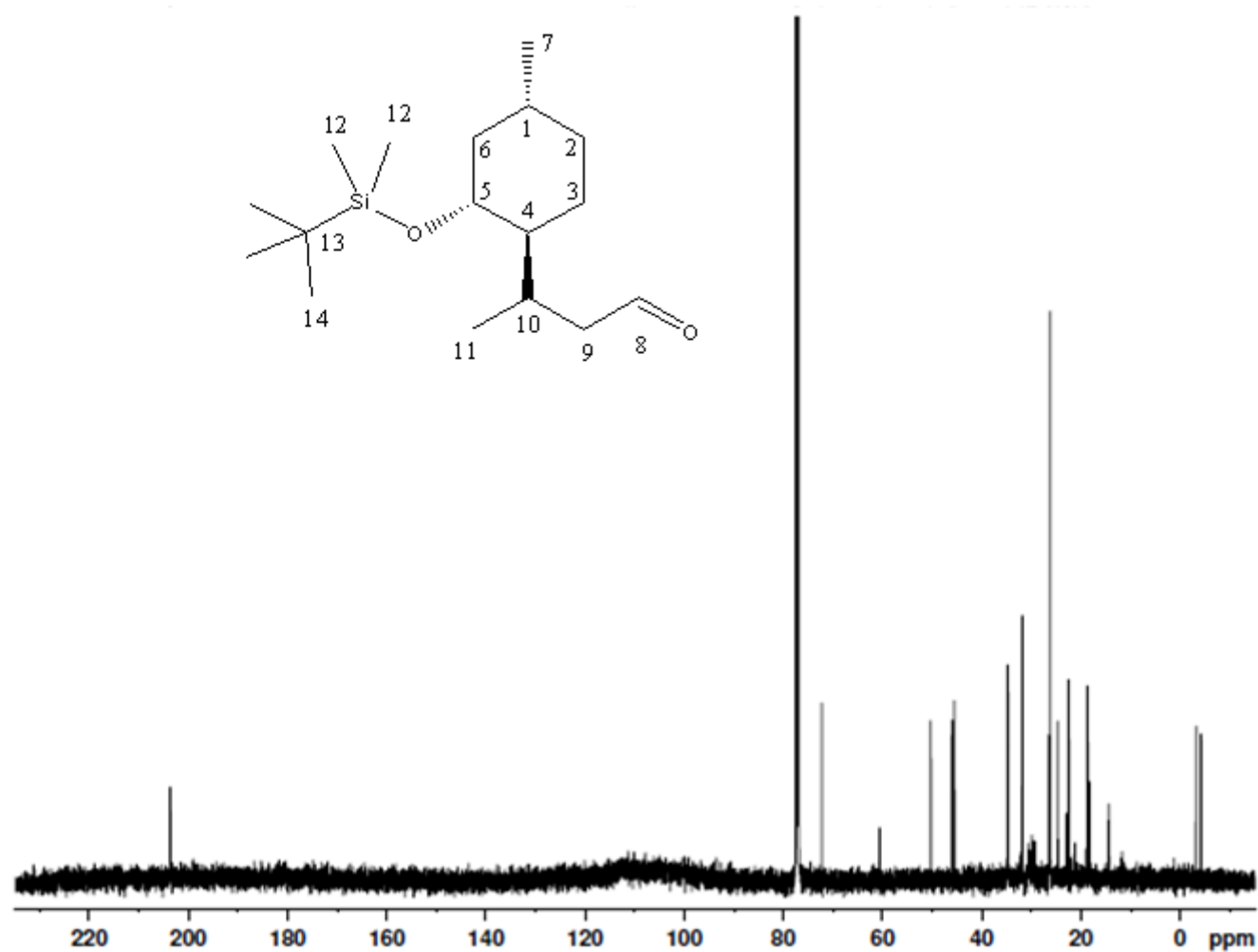
Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl₃ 500Hz) para os aldeídos do acetato isopuleguila protegido (4a-4b)



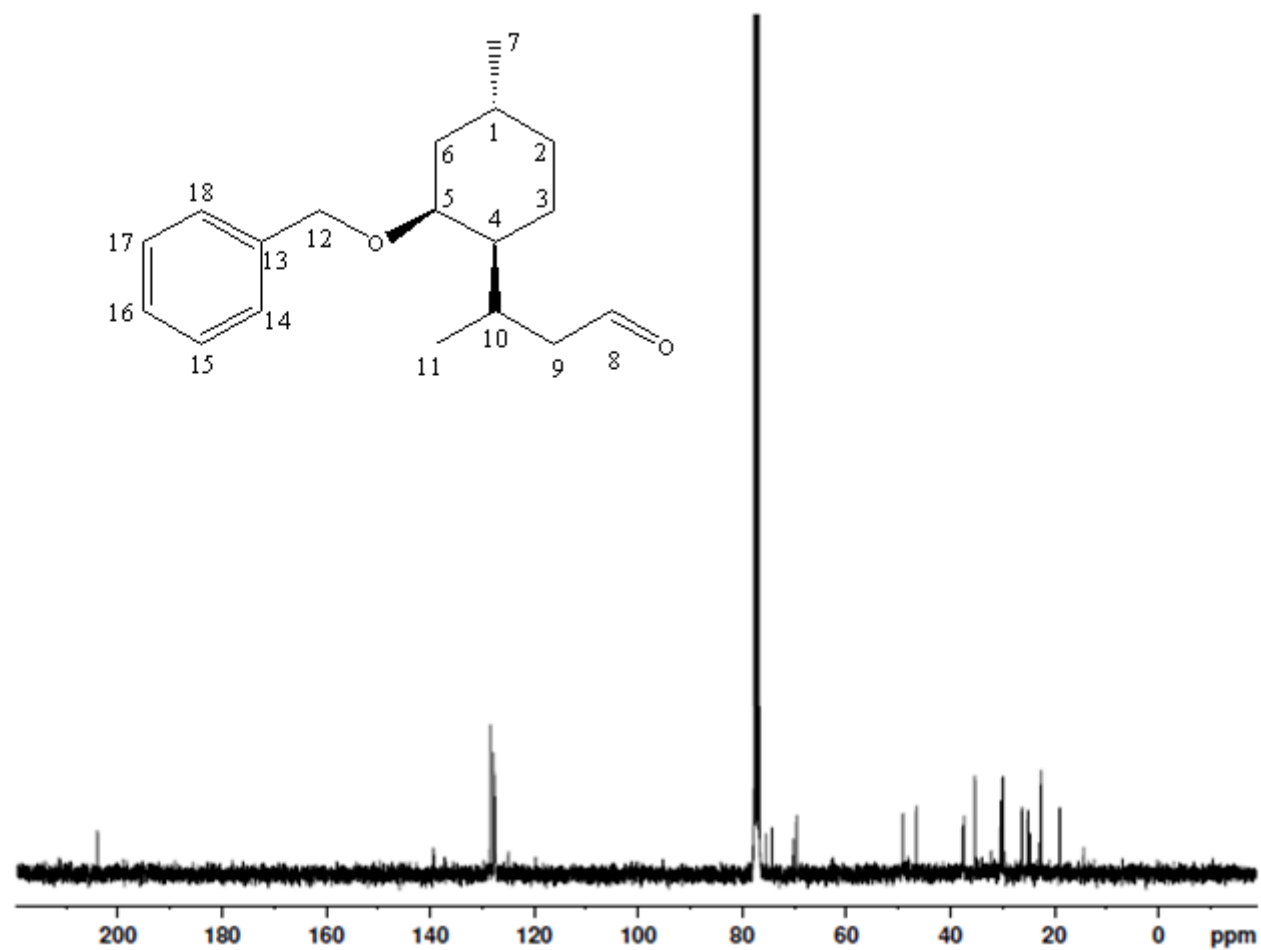
Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 500Hz) para os aldeídos do éter benzílico do (-)-isopulegol (2a-2b)



Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 500Hz) para os produtos benzoato de isopuleguila (8a-8b)

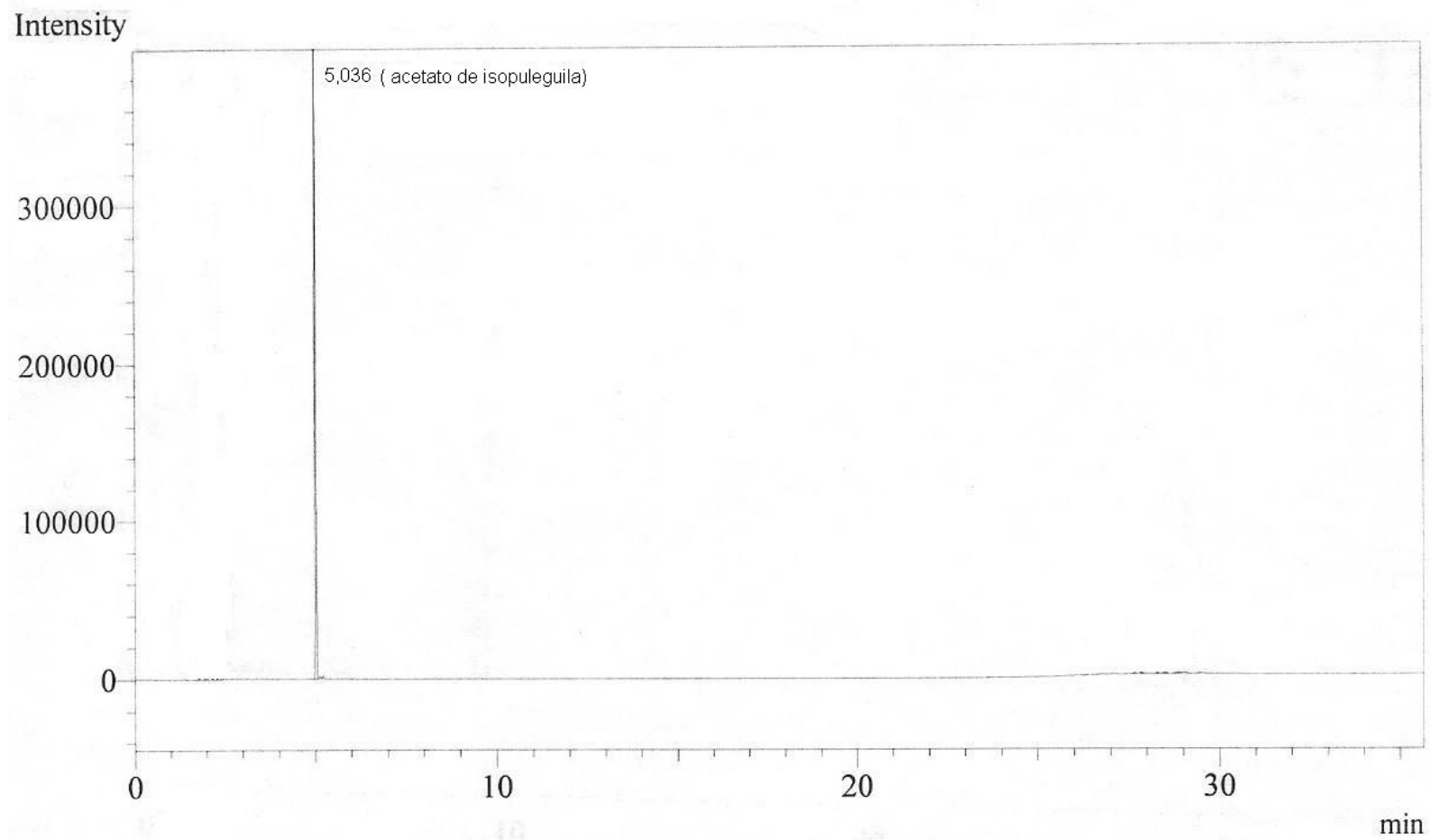


Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃ 500Hz) para o aldeído do éter terc-butildimetilsilila do (-)-isopulegol 6a.

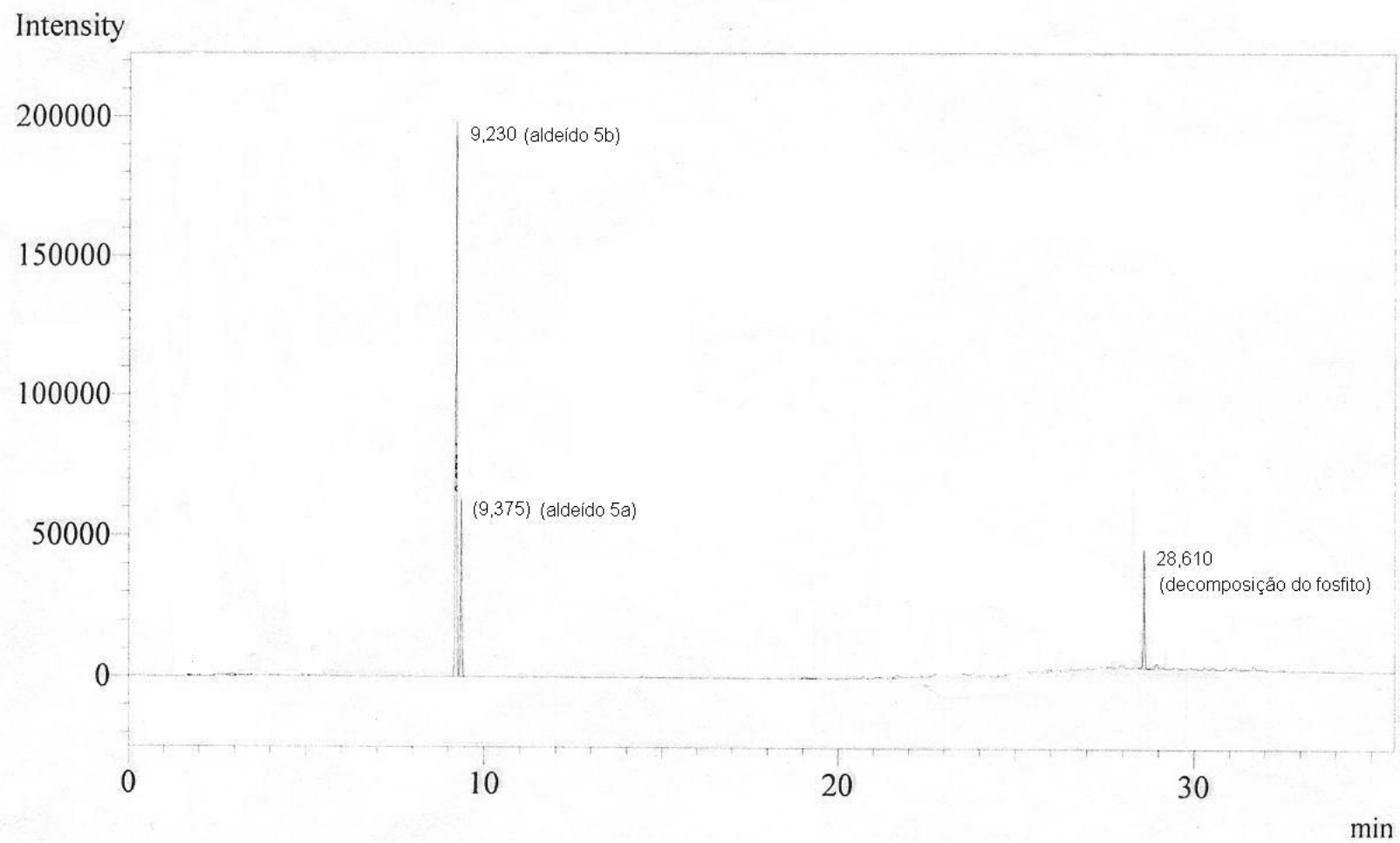


Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃ 500Hz) para os produtos do éter benzílico do (+)-neoisopulegol (3a-3b)

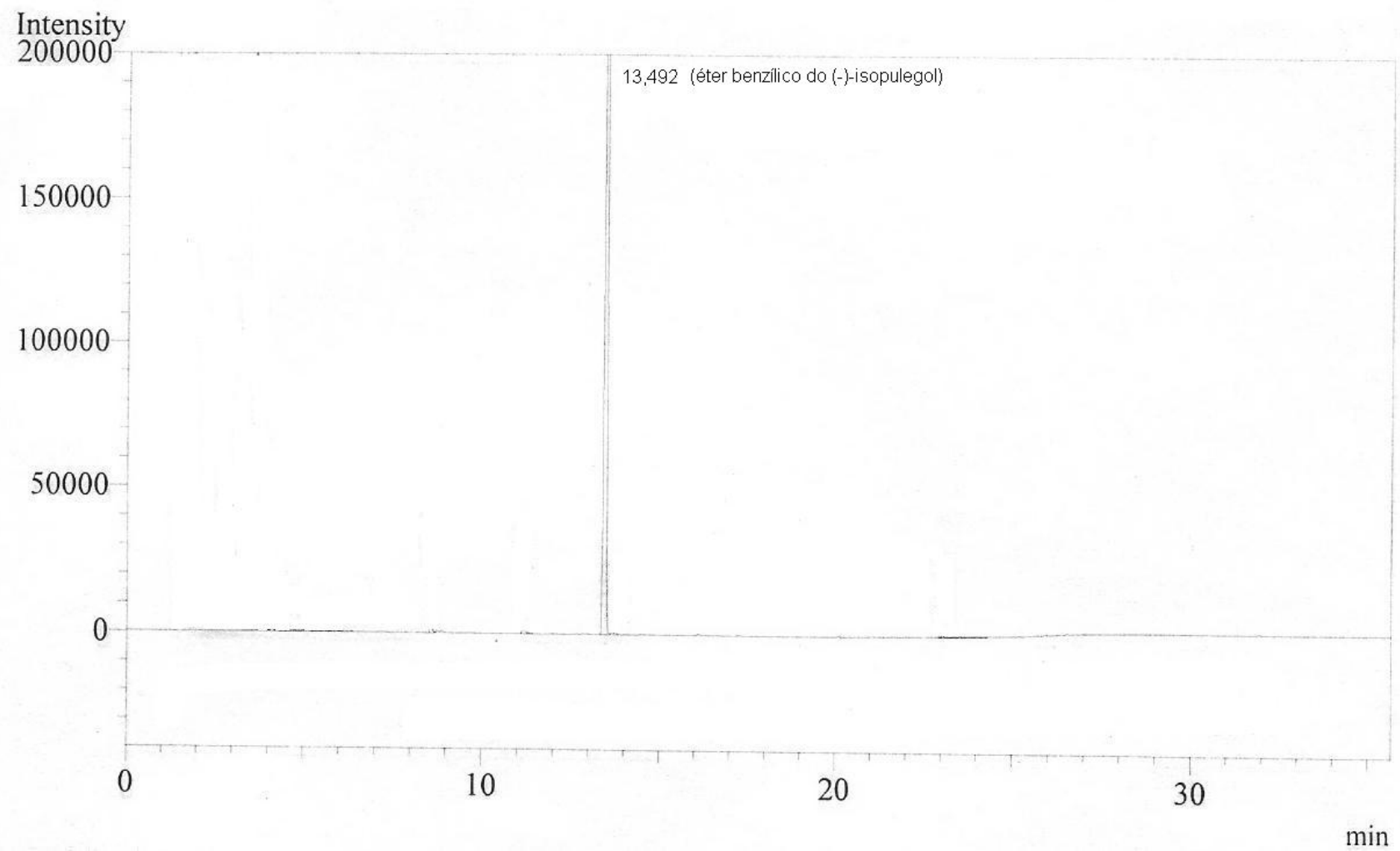
Anexo 2: Cromatogramas dos substratos e produtos de hidroformilação obtidos



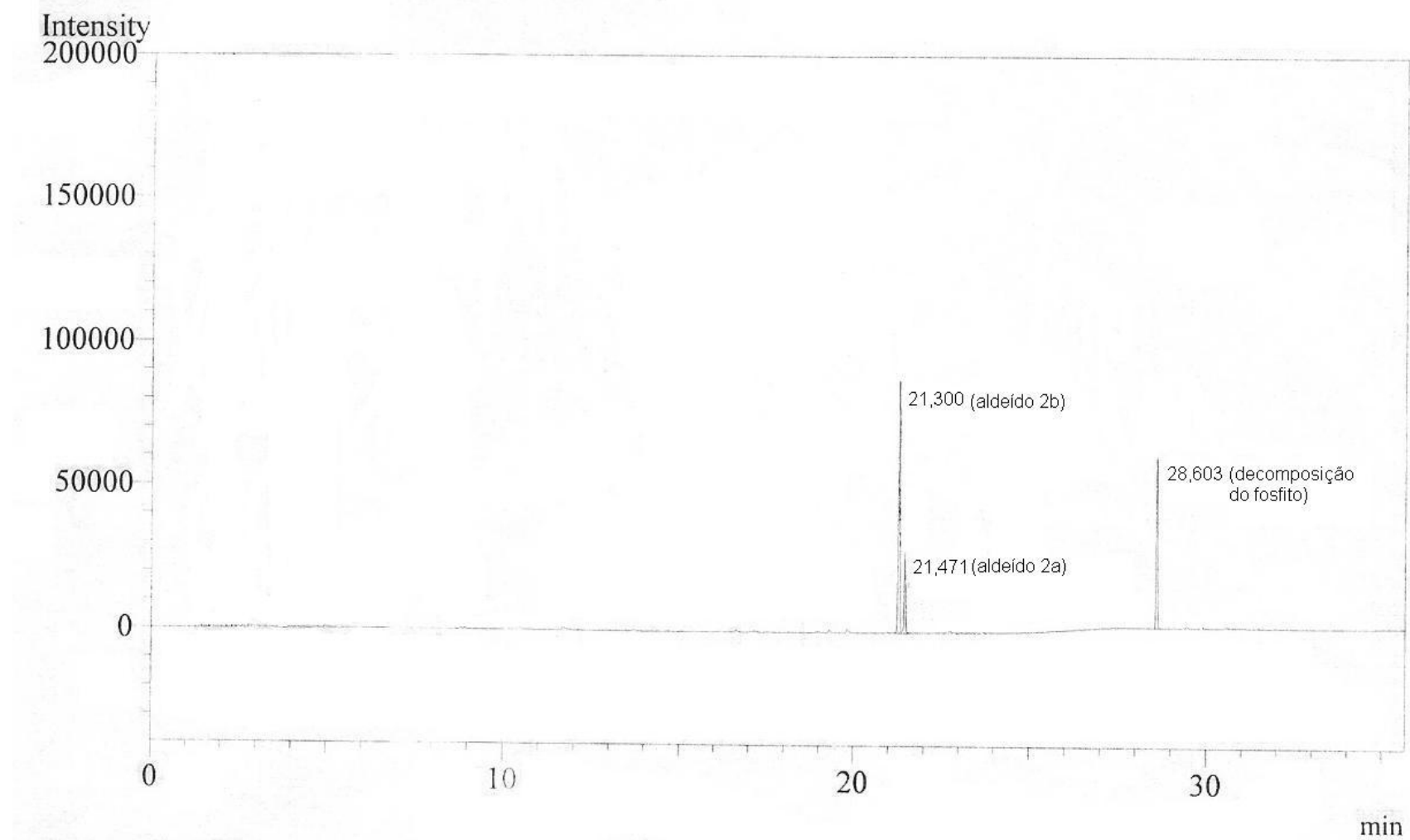
Cromatograma do acetato de isopuleguila .



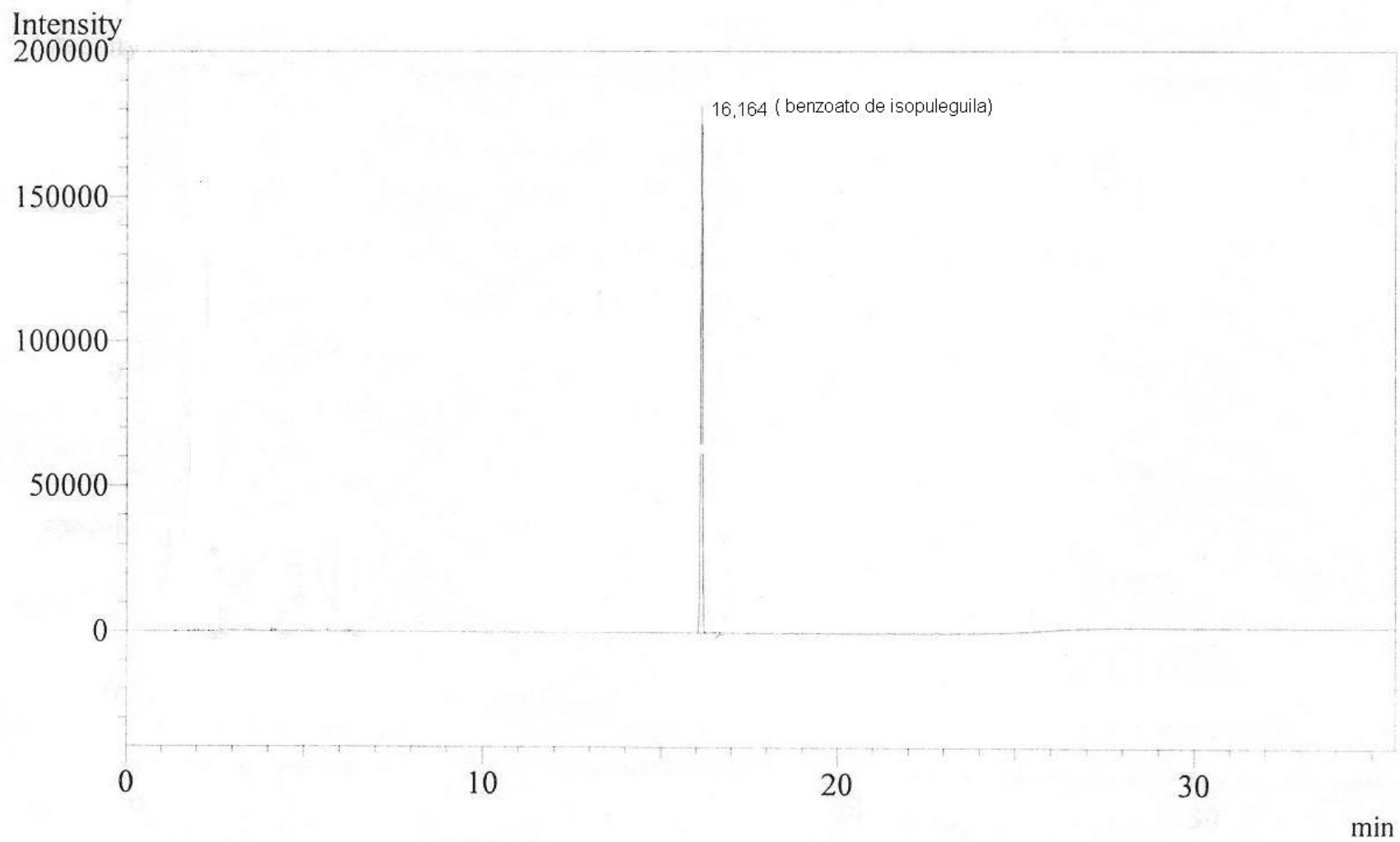
Cromatograma dos produtos da hidroformilação do acetato de isopuleguila.



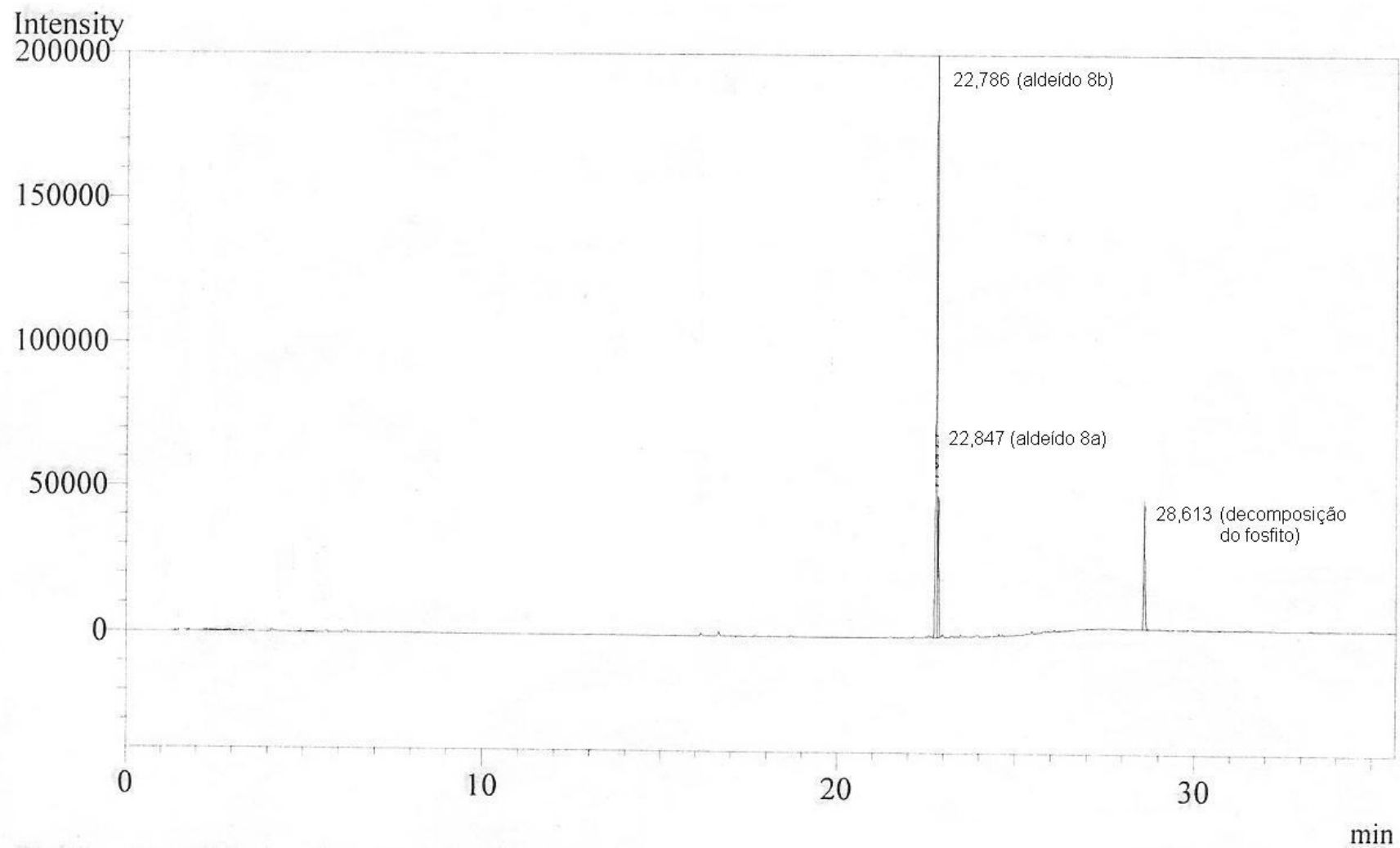
Cromatograma do éter benzílico do (-)-isopulegol.



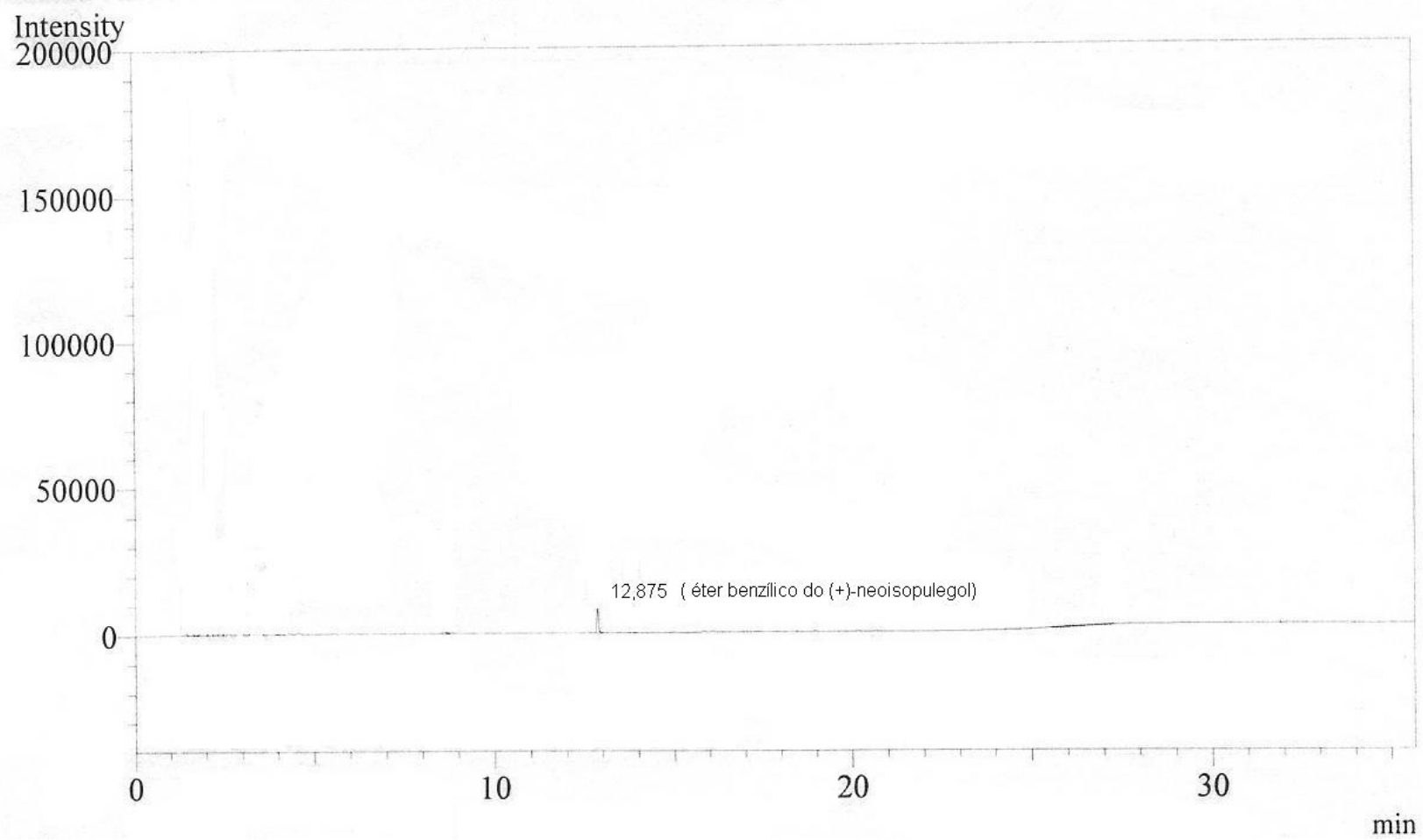
Cromatograma dos produtos da hidroformilação do éter benzílico do (-)-isopulegol.



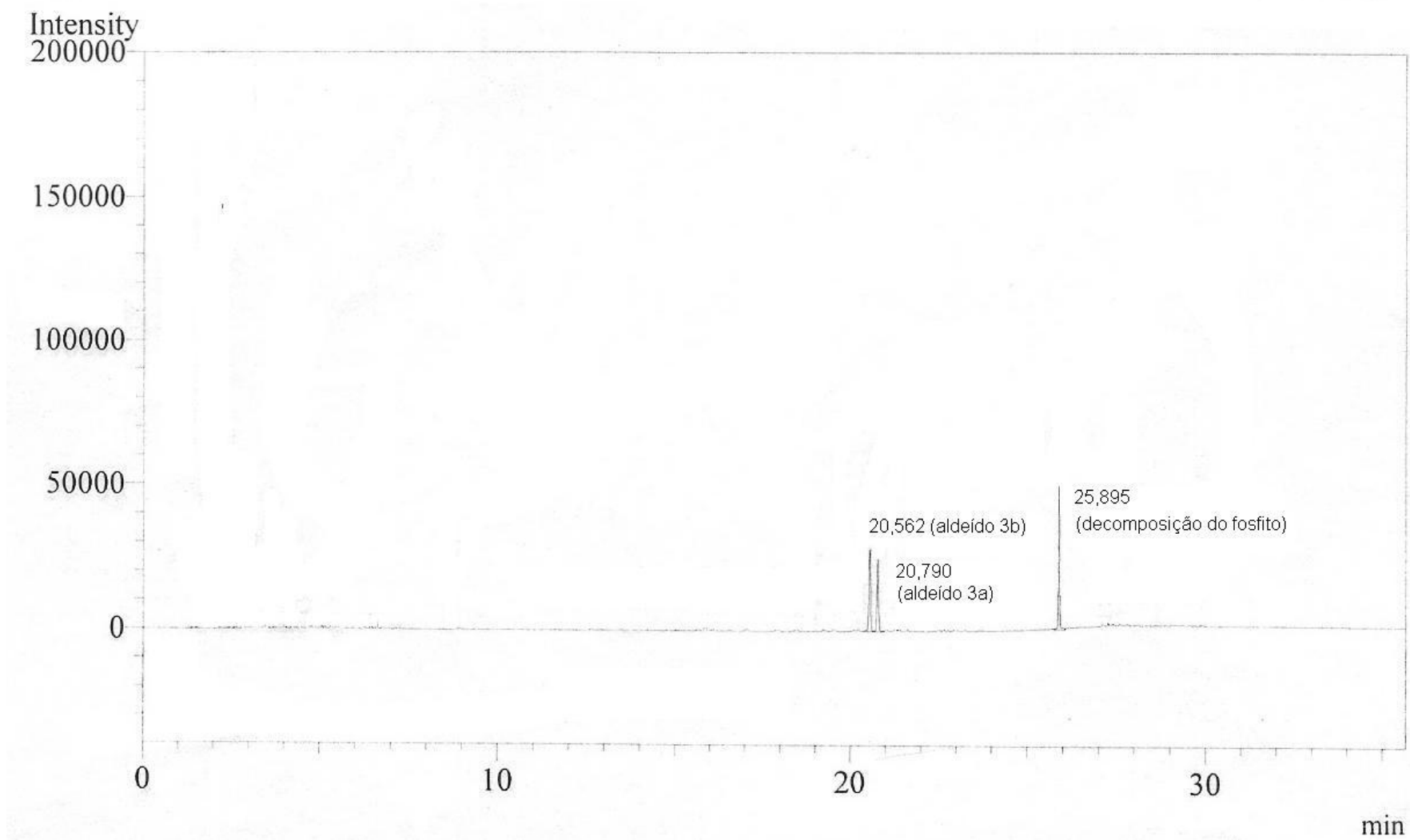
Cromatograma do benzoato de isopuleguila.



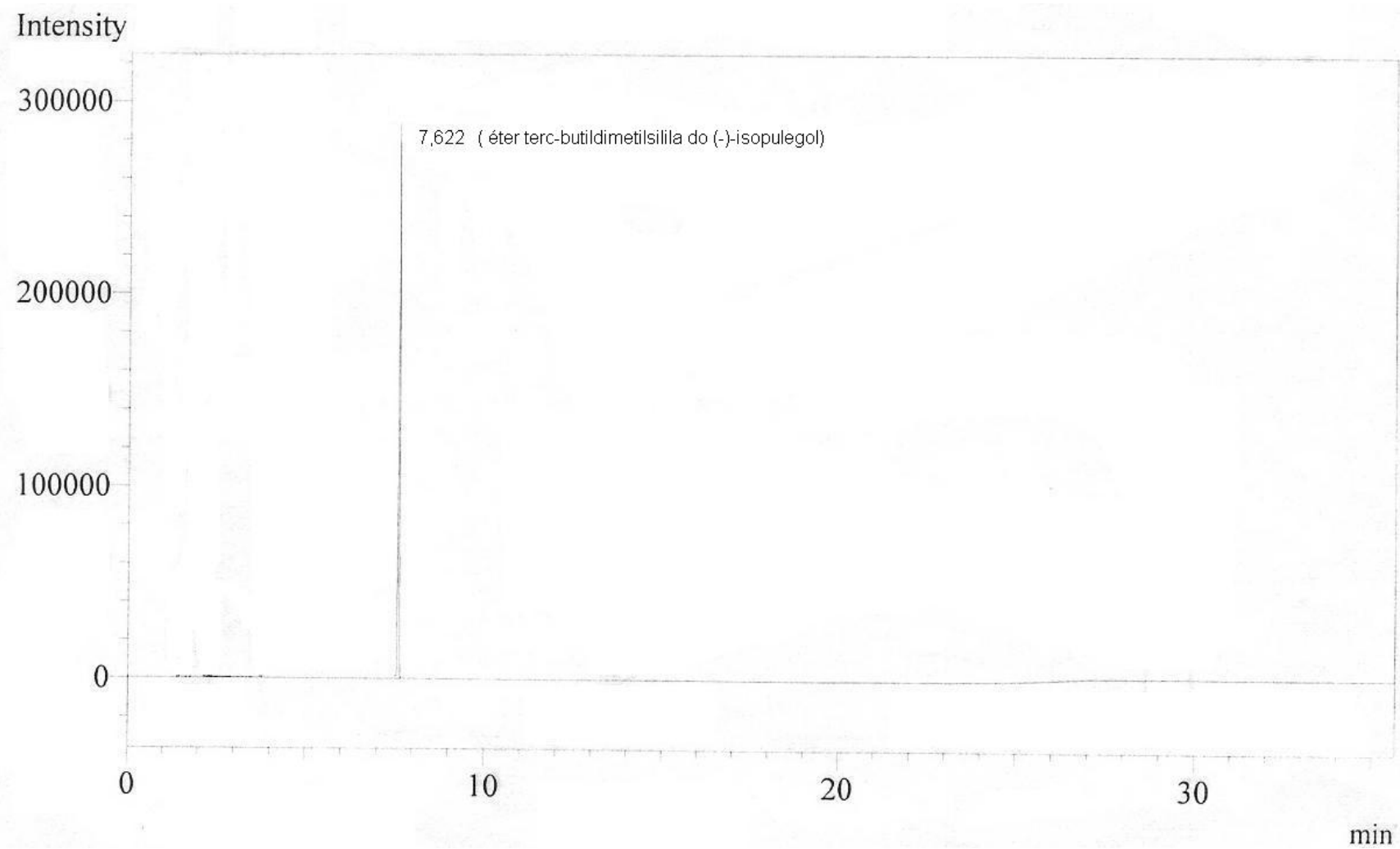
Cromatograma dos produtos da hidroformilação do benzoato de isopuleguila.



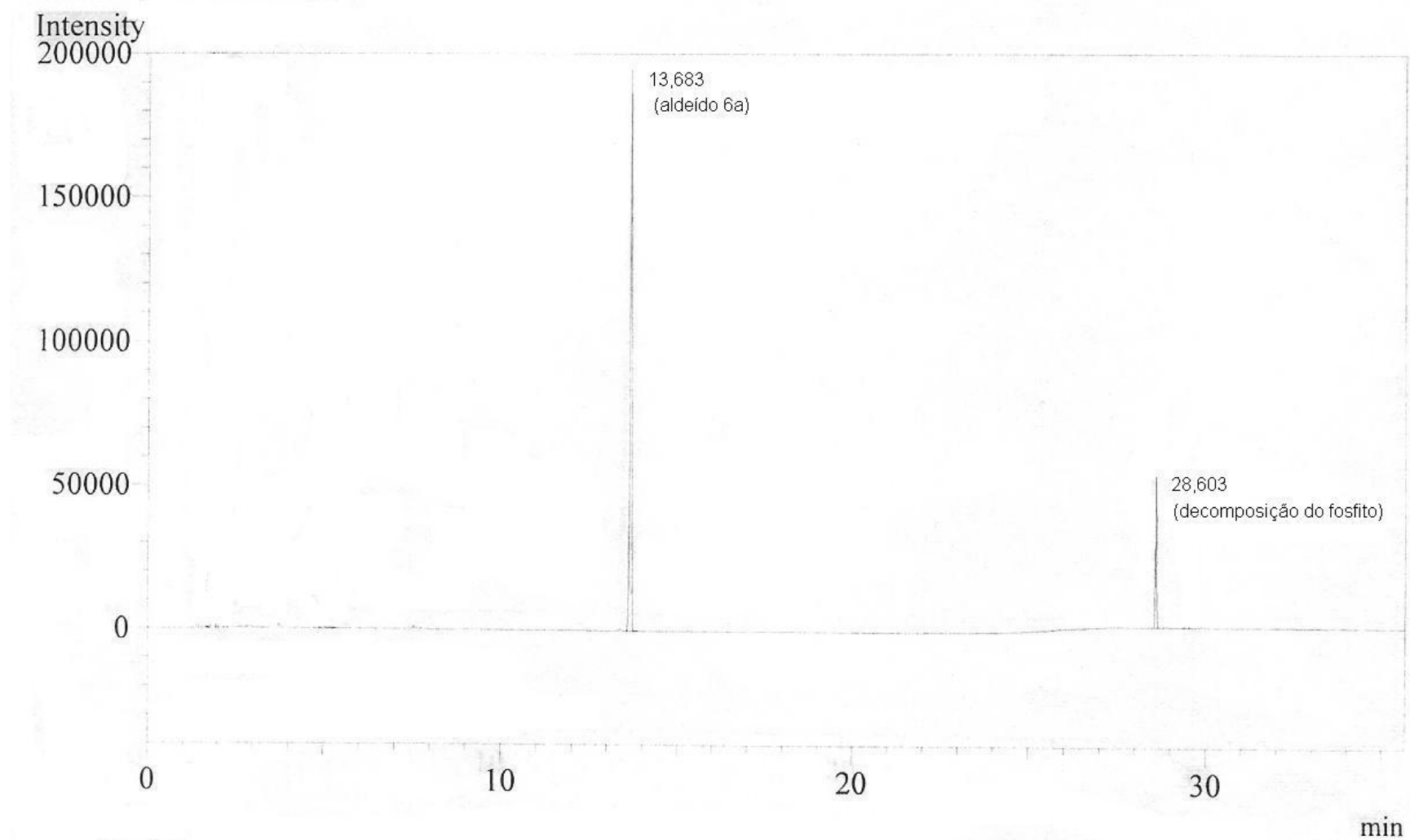
Cromatograma do éter benzílico do (+)-neoisopulegol.



Cromatograma dos produtos da hidroformilação do éter benzílico do (+)-neoisopulegol.



Cromatograma do éter terc-butildimetilsilila do (-)-isopulegol.



Cromatograma do produto de hidroformilação do éter terc-butildimetilsilila do (-)-isopulegol.

