



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0905585-1 A2**

(22) Data de Depósito: 16/12/2009
(43) Data da Publicação: 16/08/2011
(RPI 2119)



(51) Int.Cl.:

C07C 41/48 2006.01
C07C 45/50 2006.01
B01J 31/16 2006.01
B01J 31/24 2006.01
B01J 31/26 2006.01
C07C 47/47 2006.01

(54) Título: **PROCESSO DE SÍNTESE, EM UMA ÚNICA ETAPA DE ACETAIS DERIVADOS DE MONOTERPENOS, PRODUTO E USO**

(73) Titular(es): Universidade Federal de Minas Gerais

(72) Inventor(es): Camila Grossi Vieira, Cristiano Augusto Andrade Penna, Eduardo Nicolau dos Santos, Elena Vitalievna Goussevskaia, José Gilberto da Silva

(57) Resumo: PROCESSO DE SÍNTESE, EM UMA ÚNICA ETAPA DE ACETAIS DERIVADOS DE MONOTERPENOS, PRODUTO E USO. A presente invenção propõe um método de síntese em uma única etapa de acetais derivados de monoterpênicos para-mentênicos, α -terpineno, terpinoleno, γ -terpineno e limoneno, através da reação de hidroformilação/acetalização, na presença de precursores catalíticos de ródio e ligantes auxiliares de fósforo, como a trifenilfosfina - PPh_3 - e o ligante volumoso tris-(o-tercbutilfenil)fosfito - $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$ - em solventes próticos. O processo ora proposto permite obter os acetais derivados desses monoterpênicos para-mentênicos com excelentes rendimentos, sendo estes produtos substâncias inéditas, exceto o acetal derivado do limoneno. Todos esses acetais apresentam agradáveis propriedades organolépticas e são compostos de grande interesse para a indústria da química fina, que podem ser incorporados em formulações de fragrâncias e perfumes sintéticos, bem como ser utilizados como flavorizantes e aromatizantes de alimentos e bebidas.

“PROCESSO DE SÍNTESE, EM UMA ÚNICA ETAPA, DE ACETAIS DERIVADOS DE MONOTERPENOS, PRODUTO E USO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção propõe um novo processo de síntese, em
5 uma única etapa, de acetais derivados de monoterpênos *para*-mentênicos, α -
terpineno, terpinoleno, γ -terpineno e limoneno, através da reação de
hidroformilação/acetalização dos mesmos, assim como a utilização destas
substâncias como componentes de fragrâncias, cosméticos, alimentos,
bebidas, polímeros, não limitantes. A maioria dos acetais derivados desses
10 monoterpênos *para*-mentênicos é inédita, exceto o acetal derivado do
limoneno.

O processo ora proposto é realizado mediante a
hidroformilação/acetalização dos monoterpênos *para*-mentênicos, α -terpineno,
terpinoleno, γ -terpineno e limoneno, na presença de precursores catalíticos de
15 ródio e ligantes auxiliares de fósforo, em solventes próticos. O aspecto
inovador desse processo consiste na síntese, em alto rendimento, dos acetais
inéditos derivados desses monoterpênos *para*-mentênicos, exceto no caso do
limoneno. Esses acetais apresentam propriedades organolépticas
interessantes, ou seja, aroma e cheiro agradáveis ao olfato e paladar, e podem
20 ser incorporados em composições de fragrâncias, perfumes sintéticos,
cosméticos, alimentos, bebidas.

ESTADO DA TÉCNICA

Acetais são comumente usados como grupos protetores de
carbonilas específicas de moléculas orgânicas multifuncionais, em reações
25 bem conhecidas da química orgânica. Além do interesse dos acetais como
grupos de proteção, muitos deles têm sido aplicados diretamente nas
formulações de fragrâncias, cosméticos, alimentos, bebidas, produtos
farmacêuticos, não limitantes, por apresentarem odores mais atenuados que os
seus aldeídos ou cetonas de origem. Acetais também podem ser utilizados na
30 síntese de compostos enantiomericamente puros e de polímeros (Thomas, B.;

Prathapan, S.; Sugunan, S.; *Microporous and Mesoporous Materials*, **2005**, *80*, 65-72).

O método mais comumente usado para a síntese de acetais é a reação de compostos carbonílicos com um álcool ou um orto-éster, na presença de catalisadores ácidos. Os catalisadores frequentemente empregados são ácidos inorgânicos, como HCl e H₂SO₄, ou ácidos de Lewis, como ZnCl₂ e FeCl₃. Entretanto, esse processo de acetalização apresenta sérias limitações, uma vez que são utilizados reagentes caros, sendo necessário grande quantidade de base para neutralizar o ácido empregado, bem como são geradas grandes quantidades de subprodutos e resíduos. Contudo, catalisadores homogêneos ácidos como ácido *para*-toluenossulfônico e complexos catiônicos ácidos modificados por difosfinas, por exemplo, de Pt(II), Pd(II) e Rh(III), têm sido utilizados com sucesso na produção de acetais, sendo um processo muito mais vantajoso, já que a economia atômica é bem mais eficiente.

A hidroformilação de monoterpenos tem sido intensivamente investigada nos últimos anos. É conhecido que monoterpenos que apresentam duplas ligações exocíclicas terminais ou duplas ligações endocíclicas conjugadas, como limoneno, mirceno, β -pineno, α -terpineno, dentre outros, podem ser facilmente hidroformilados na presença de catalisadores de ródio modificados com trifenilfosfina - PPh₃. Entretanto, monoterpenos que apresentam duplas ligações estericamente muito impedidas, tais como α -pineno, 2 e 3-careno, γ -terpineno, terpinoleno, são bastante resistentes à hidroformilação, embora a mesma tenha sido realizada com sucesso na presença de catalisadores de ródio e do ligante volumoso *tris*-(*o*-tercbutilfenil)fosfito - P(O-*o*-^tBuPh)₃ - sob condições brandas de reação (da Silva, J.G.; Barros, H.V.J.; Balanta, A.; Bolaños, A.; Novoa, M.L.; Reyes, M.; Contreras, R.; Bayón, J.C.; Gusevskaya, E.V.; dos Santos, E.N.; *Applied Catalysis A: General*, **2007**, *326*, 219-226 e Barros, H.V.J.; da Silva, J.G.; Guimarães, C.C.; dos Santos, E.N.; Gusevskaya, E.V.; *Organometallics*, **2008**, *27*, 4523-4531).

Uma vez que já são descritos métodos de obtenção desses aldeídos na literatura, a síntese em uma única etapa dos acetais correspondentes pode ser realizada pela troca do solvente aromático por um solvente prótico, como o etanol, por exemplo. Em uma busca realizada nos bancos de patentes, em relação às aplicações de monoterpenos e seus derivados funcionalizados, foram encontradas algumas referências, que são mencionadas a seguir:

a) Uso do acetal derivado do citral, monoterpeno exocíclico com característico aroma cítrico, em composições de perfumes, cosméticos, desodorantes, agentes de pele com aplicação externa, por um método que permite uma fixação maior do odor (Citral Acetal, **US 0068075 A1**, 2002).

b) Descrição de um novo tipo de repelente contra insetos com alta eficácia e baixa toxicidade, que pode ser usado como creme, loção, pomada, solução ou gel. Seu componente ativo é um acetal derivado de um monoterpeno acíclico, por exemplo, geraniol, citronelol, linalol, terpineol, dentre outros (Acetals as Insect Repellant Agents, **US 0249767 A1**, 2005).

c) Aplicação de uma mistura de acetais derivados de 2,4,7-decatrinal nas formulações de fragrâncias e perfumes (Acetals of 2,4,7-decatrinal as Perfuming or Flavoring Ingredients, **US 7022665 B2**, 2006).

d) Método de prevenção ou inibição de crescimento de células tumorais, de pelo menos 50%, que compreende a administração de um composto que apresenta em sua fórmula monoterpenos acíclicos e seus derivados oxigenados, tais como mirceno, citronelal, citral dimetilacetal, citrocetal, benzoato de geranil, nerol, citronelal, dentre outros (Acyclic Monoterpenoid Derivatives, **US 6303654 B1**, 2001).

e) Uso de nitrilas *para*-mentênicas em perfumes ou como ingrediente aromático de desodorantes, xampus, detergentes, cosméticos, loções corporais, dentre outros. Essas nitrilas baseiam-se no esqueleto carbônico 1-metil-4-isopropilciclohexano e podem ser preparadas pela síntese-oxo (Menthene Nitriles and Use as Perfume Chemicals, **US 4336204**, 1982).

f) Fragrância aplicada na composição de produtos desodorizantes usados para o controle do mau cheiro em cozinhas, contendo pelo menos um

dos quatro componentes seguintes: decil aldeído ou decana, alil amil glicolato, *cis*-3-hexenil acetato, óxido rosa, terpinoleno, 2,4-dimetil-3-ciclohexeno-1-carbaldeído (Fragrance Compositions that Reduce or Eliminate Malodor, Related Methods and Related Cleaning Compositions, **US 0183653**, 2006).

5 g) Produção de fragrâncias utilizadas em cosméticos à base de compostos terpenóides (terpenos e seus derivados oxigenados) e sais de ácido malônico. As substâncias terpenóides são responsáveis por 90% em peso da referida fragrância (Terpenoid Fragrance Components Stabilized with Malonic Acid, **US 0202689**, 2004).

10 h) Composição de desinfetante para inibição do crescimento de microorganismos, tendo como ingredientes ativos em sua formulação um sal de haleto de cetil piridínio e compostos terpênicos (monocíclicos, bicíclicos e acíclicos), bem como seus derivados oxigenados (aldeídos, álcoois, cetonas, e outros). Essa composição desinfetante pode ser utilizada na formulação de
15 solução anti-séptica, loção, spray, pomada, e outras formas de medicamentos e desinfetantes (Disinfecting Compositions, **US 3595975**, 1971).

i) Método de produção de fungicidas baseados em compostos di-1-*para*-mentênicos, metabissulfitos, propionatos e sorbatos (Fungicides, **US 5057326**, 1991).

20 j) Mistura de solventes contendo monoterpenos (componente minoritário) e diterpenos (componente majoritário), que exhibe propriedades de solventes similares às dos monoterpenos; entretanto, a mistura proposta é menos inflamável (Terpenes-Based Solvents, **US 5847247**, 1998).

k) Fragrância composta por uma mistura de monoterpenos, que
25 apresenta atividade repelente efetiva contra insetos, mais especificamente, contra baratas (Insect Repellents, **US 0213822**, 2004).

l) Preparação de um agente anti-inflamatório ou anti-irritante
composto por 0,01-1% de γ -terpineno e fração de α -terpineno, usado no
tratamento de distúrbios inflamatórios e na composição de xampus, sabonetes
30 líquidos, cremes, e outros (Topical Antinflammatory Preparations of γ -Terpinene, **US 0148907**, 2006).

Ainda no estado da técnica, são encontrados alguns processos para a transformação dos monoterpenos *para*-mentênicos em seus respectivos aldeídos e métodos de hidroformilação de olefinas similares àquelas presentes no processo ora proposto, sendo relatados a seguir:

5 m) Síntese da mistura contendo dois aldeídos derivados do α -terpineno, através da reação desse substrato e do gás de síntese (CO e H_2), na presença de complexos de ródio modificados com fosfinas terciárias, usados como catalisadores, temperatura entre 70 e 160°C e pressão entre 100 a 400 bar. A mistura aldeídica pode ser utilizada diretamente na composição de
10 perfumes (Mixture of Aldehydes Resulting from Hydroformylation of α -Terpinene, **US 4283561**, 1981).

n) Processo de preparação de aldeídos derivados de compostos monoterpênicos, monocíclicos ou bicíclicos, com pelo menos uma dupla
15 ligação, tais como limoneno, canfeno, β -pineno, α -terpineno, e outros, através da reação de hidroformilação, na presença de catalisadores de complexos de ródio e fosfinas terciárias, temperatura entre 70 e 160°C e pressão entre 100 a 400 bar. A mistura pode ser utilizada como fragrância (Production of Aldehydes, **US 4334100**, 1982).

o) Método de produção do aldeído derivado do terpinoleno na
20 presença de complexos de ródio modificados por ligantes organofosforados, gás de síntese (CO e H_2), solvente orgânico, temperatura entre 100 a 180°C e pressão entre 15 a 35 MPa. Esse mesmo documento descreve um segundo método de síntese do aldeído derivado do terpinoleno, mas empregando como substrato de partida o limoneno. Nesse segundo método, a hidroformilação é
25 realizada na temperatura entre 80 a 140°C, pressão entre 1 a 4 MPa, na presença de um sistema heterogêneo, usando uma solução aquosa com complexos de metais de transição do grupo VIII e ligantes fosforados, seguido pela separação da fase orgânica. O aldeído produzido pode ser utilizado como fragrância e em perfumes (Production of Terpinolene Aldehyde for Use in
30 Perfumes and Flavours Involves Reacting Terpinolene with Synthesis Gas at Elevated Temperature and Pressure in Presence of a Rhodium-Organophosphorus Complex, **PL 150119**, 1990).

p) Método de preparação dos aldeídos derivados do limoneno, na presença de gás de síntese (CO e H₂) e catalisadores de cobalto, na faixa de temperatura de 130 a 175°C e pressão de 1000 a 5000 libras por polegada quadrada (Reaction of Limonene with Carbon Monoxide and Hydrogen, **US 2584539**, 1952).

q) Processo de preparação de aldeídos derivados de olefinas com 2 a 20 átomos de carbono (como buteno, dicitopentadieno, limoneno, terpineno, ácido oléico, dentre outros), na presença de gás de síntese (CO e H₂), em sistema bifásico, com temperatura entre 20 e 160°C e pressão entre 0,1 e 10 MPa. A fase aquosa contém catalisadores de complexos de ródio modificados com fosfinas carboxiladas ou sulfonadas. O ultrassom é usado para a separação das fases (Process for the Production of Aldehydes, **US 4616096**, 1986).

r) Síntese de aldeídos com alto rendimento a partir de olefinas internas, na presença de gás de síntese (CO e H₂), catalisadores de ródio modificados por tricicloalquil fosfinas, ligantes altamente impedidos estericamente, sob condições brandas de reação (Rhodium Catalized Hydroformylation of Internal Olefins, **US 4625068**, 1986).

s) Método de preparação de aldeídos não lineares derivados de olefinas internas, em condições usuais de hidroformilação, utilizando catalisadores de complexos de ródio modificados com ligantes fosfitos monocíclicos (Hydroformylation Process, **US 4482749**, 1984).

No estado da arte são encontrados alguns métodos para a transformação de monoterpenos *para*-mentênicos e de outros terpenos com estruturas semelhantes àsquelas do processo ora proposto em produtos de interesse da indústria de química fina e citados a seguir. Entretanto, apenas um trabalho descreve a síntese do acetal derivado do limoneno, mas com rendimento menor do que o processo descrito na invenção ora proposta, e nenhuma referência sobre os outros acetais sintetizados pelo método aqui proposto foi encontrada na literatura.

a) Síntese do acetais derivados dos *R*-limoneno, β -pineno e 1-octeno em condições de hidroformilação, na presença de catalisadores de

ródio binucleares modificados por trifenilfosfito e trietil-*orto*-formato, que foi usado como solvente e reagente. Obteve-se uma conversão de 95% do *R*-limoneno, em 18 horas de reação e com 76% de rendimento de uma mistura de enantiômeros do acetal produzido (Soulantica, K.; Sirol, S.; Koïnis, S.; Pneumatikakis, G.; Kalck, Ph.; *Journal of Organometallic Chemistry*, **1995**, 498, C10-C13).

b) Hidroformilação de monoterpenos *para*-mentênicos, α -terpineno, terpinoleno e γ -terpineno, com altas taxas de conversão e seletividade conjunta para os aldeídos majoritários, sob condições relativamente brandas de reação, usando como catalisador complexos de ródio modificados com o ligante volumoso P(O-*o*-^t-BuPh)₃ (da Silva, J.G.;Vieira, G. C.; dos Santos, E.N.; Gusevskaya, E.V.; *Applied Catalysis A: General*, **2009**, 365, 231-236).

c) Hidroformilação do α -terpineno, sob condições brandas de reação, na presença de grande excesso de PPh₃ e complexos de ródio, com alta seletividade combinada para os dois aldeídos principais e estagnação da reação em 80% de conversão. Foi observada uma baixa reatividade do terpinoleno e γ -terpineno, em condições usuais de hidroformilação, utilizando catalisadores de complexos de ródio modificados com PPh₃. A hidroformilação do mirceno e *R*-limoneno, em condições brandas de reação, e com ligantes que apresentam diferentes basicidades, tais como PPh₃, PBz₃ e PCy₃, resulta em altas conversão e seletividade para os aldeídos de interesse (Barros, H.V.J.; da Silva, J.G.; Guimarães, C.C.; dos Santos, E.N.; Gusevskaya, E.V.; *Organometallics*, **2008**, 27, 4523-4531).

d) Obtenção do aldeído derivado do terpinoleno, com baixo rendimento, na presença de complexos de ródio modificados com PPh₃, gás de síntese (CO e H₂) na proporção equimolar e benzeno como solvente (Chalchat, J.C.; Garry, R.Ph.; Lecomte, E.; Michet, A.; *Flavour and Fragrance Journal*, **1991**, 6, 179-182).

e) Hidroformilação de olefinas estericamente impedidas, tais como 2-careno, 3-careno e α -pineno, com boa quimio- e regioseletividade para o aldeído principal, sob condições relativamente brandas de reação, usando

como catalisador complexos de ródio modificados com o ligante volumoso P(O-*o*-^t-BuPh)₃ (da Silva, J.G.; Barros, H.V.J.; Balanta, A.; Bolaños, A.; Novoa, M.L.; Reyes, M.; Contreras, R.; Bayón, J.C.; Gusevskaya, E.V.; dos Santos, E.N.; *Applied Catalysis A: General*, **2007**, 326, 219-226).

5 f) Hidroformilação de olefinas pouco reativas em condições brandas de reação e na presença de catalisadores de ródio modificados com os fosfitos volumosos *tris*-(*o*-tercbutilfenil)fosfito e *tris*-(hexafluorisopropil)fosfito (Van Leeuwen, P.W.N.M.; Roobeek, C.F.; *Journal of Organometallics Chemistry*, **1983**, 258, 343-350).

10 g) Hidroformilação de terpenos quirais como *R*-limoneno e *R*-carvona na presença do sistema catalítico PtCl(SnCl₃)-(bis-fosfina), com rendimento exclusivamente para aldeídos lineares. (Kollár, J.; Bakos, B.; Heil, B.; Sándor, P.; Szalontai, G.; *Journal of Organometallics Chemistry* **1990**, 385, 147).

15 h) Síntese “one-pot” de dois enântiômeros 4,8-dimetil-1-biciclo[3.3.1]non-7-en-ol, usados em perfume, com altas taxas de conversão e seletividade, a partir do *R*-limoneno, empregando um dos seguintes sistemas catalíticos bifuncionais: PtCl₂(PPh₃)/PPh₃/SnCl₂ ou PtCl₂(dppp)/PPh₃/SnCl₂ ou PtCl₂(dppb)/PPh₃/SnCl₂ (Dias, A.O.; Augusti, R.; dos Santos, E.N.; Gusevskaya, E.V.; *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 41-44).

20 i) Hidroformilação de monoterpenos com ligações exocíclicas, como limoneno, mirceno e canfeno, em sistema bifásico (tolueno e água), empregando catalisadores de ródio, fosfina sulfonada e agente tensoativo, com conversão e seletividade similar ou superior àquela encontrada no sistema homogêneo (Barros, H.V.J.; Hanson, B.E.; Gusevskaya, E.V.; dos Santos, E.N.; *Applied Catalysis A: General*, **2004**, 278, 57-63).

PROBLEMAS DO ESTADO DA TÉCNICA

Em ambos os estados da técnica e da arte não são encontrados relatos dos acetais obtidos a partir dos monoterpenos *para*-mentênicos, exceto
30 para o acetal derivado do limoneno, o que caracteriza, portanto, todos estes produtos como substâncias inéditas. A síntese, em uma única etapa dos

acetais derivados de monoterpenos com ligações duplas exocíclicas e com duplas ligações endocíclicas conjugadas, como limoneno e α -terpineno, respectivamente, através da reação de hidroformilação seguida pela reação de acetalização, pode ser realizada na presença de catalisadores de ródio modificados pelos ligantes auxiliares PPh_3 ou $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$. Por ser um ligante de mais baixo custo, a PPh_3 é mais comumente empregada como ligante auxiliar de fósforo. Entretanto, acetais derivados de monoterpenos com duplas ligações estericamente muito impedidas, como terpinoleno e γ -terpineno, são obtidos apenas com catalisadores de ródio que apresentam o ligante volumoso $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$, através da reação de hidroformilação seguida pela reação de acetalização. Na presença do sistema Rh/PPh_3 esses substratos apresentam baixa reatividade.

VANTAGENS DA TECNOLOGIA

A síntese, em uma única etapa, desses acetais é bastante desejável e interessante, tanto do ponto de vista científico quanto do industrial, pois permite que sínteses complexas sejam realizadas mais facilmente, uma vez que etapas de isolamentos de intermediários são desnecessárias neste tipo de processo. Portanto, a partir do processo de síntese ora proposto, foi possível obter acetais com excelente seletividade e rendimento a partir de aldeídos, formados sob condições de reação de hidroformilação, em um mesmo reator (reação em batelada).

A obtenção de derivados funcionalizados de monoterpenos de origem natural é de grande relevância, devido à aplicabilidade dos mesmos na indústria de química fina, em cosméticos, fármacos, perfumes, fungicidas, alimentos, bebidas, polímeros, como aromatizantes e flavorizantes, não limitantes. Portanto, busca-se desenvolver novas tecnologias para a valorização das matérias-primas de origem natural, empregando processos mais competitivos que os atualmente utilizados e/ou propondo novas rotas de síntese de produtos com propriedades organolépticas agradáveis. Essas olefinas de origem natural são bastante abundantes em países tropicais, como o Brasil, e são substratos de baixo custo, renováveis em curto período de

tempo, o que os qualifica como matéria-prima atraente sob ambos os aspectos econômico e ambiental.

Assim, os aspectos inovadores da presente invenção são:

- 5 (i) processo de obtenção de substâncias com propriedades organolépticas agradáveis derivadas dos monoterpenos *para*-mentênicos com ligações duplas exocíclicas ou duplas ligações endocíclicas conjugadas, mais especificamente, α -terpineno e limoneno, catalisado por complexos de ródio modificados pelos ligantes auxiliares PPh_3 ou $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$;
- 10 (ii) processo de obtenção de substâncias com propriedades organolépticas agradáveis derivadas dos monoterpenos *para*-mentênicos com duplas ligações estericamente muito impedidas, mais especificamente, terpinoleno e γ -terpineno, catalisado por complexos de ródio modificados pelo ligante volumoso $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$;
- 15 (iii) síntese de acetais inéditos, exceto acetal derivado do limoneno, com potencial aplicação em diversos segmentos da indústria de química fina, por exemplo, na composição de fragrâncias, perfumes, cosméticos, alimentos, bebidas, polímeros, não limitantes;
- 20 (iv) síntese de acetais via uma única etapa, ou seja, as duas reações da síntese (hidroformilação e acetalização) são realizadas em um mesmo reator, onde a etapa de isolamento de intermediários é desnecessária;
- (v) utilização da catálise organometálica. Portanto, a síntese não envolve o emprego de reagentes em elevadas quantidades em relação ao substrato e não implica em custos elevados;
- 25 (vi) alta seletividade e alto rendimento do método;
- (vii) solvente utilizado é menos tóxico, de baixo custo, abundante e renovável, preferencialmente o etanol.
- (viii) matéria-prima de origem natural, abundante, renovável e de baixo custo - monoterpenos *para*-mentênicos.

LISTA DAS FIGURAS

- 30 A **Figura 1** mostra as estruturas dos monoterpenos *para*-mentênicos: α -terpineno (1), terpinoleno (2), γ -terpineno (3) e limoneno (4).

A **Figura 2** mostra as transformações do α -terpineno (1) na reação de hidroformilação/acetalização via uma única etapa.

A **Figura 3** mostra as transformações do terpinoleno (2) na reação de hidroformilação/acetalização via uma única etapa.

5 A **Figura 4** mostra as transformações do γ -terpineno (3) na reação de hidroformilação/acetalização via uma única etapa.

A **Figura 5** mostra as transformações do limoneno (4) na reação de hidroformilação/acetalização via uma única etapa.

A **Figura 6** mostra as estruturas dos acetais inéditos obtidos.

10 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O elevado valor agregado dos derivados funcionalizados dos monoterpenos mostra o importante papel dos mesmos no setor da indústria de química fina. Alguns desses compostos não existem em quantidades significativas na natureza, sendo necessária a sua preparação por processos industriais. Dessa maneira, avanços nesse setor são de grande relevância prática e econômica.

A invenção ora descrita propõe um novo e eficiente processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados dos monoterpenos *para-*mentênicos, α -terpineno, terpinoleno, γ -terpineno e limoneno. Apenas o acetal derivado do limoneno é uma substância já descrita na literatura, os demais são compostos inéditos. Os aromas agradáveis desses produtos os tornam potencialmente aplicáveis nas indústrias de fragrâncias, de perfumes, de cosméticos, de alimentos, de bebidas, polímeros, não limitantes.

Assim, a síntese, em uma única etapa, dos acetais derivados de monoterpenos com ligações duplas exocíclicas e com duplas ligações endocíclicas conjugadas, limoneno e α -terpineno, respectivamente, foi realizada através da reação de hidroformilação seguida pela reação de acetalização, na presença de catalisadores de ródio modificados pelos ligantes auxiliares PPh_3 ou $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$. Já a síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos com duplas ligações estericamente muito impedidas, caso do terpinoleno e γ -terpineno, foi realizada mediante reação de hidroformilação seguida pela reação de acetalização, apenas na presença de

catalisadores de ródio modificados com o ligante volumoso $P(O\text{-}o\text{-}^t\text{BuPh})_3$. Em ambos os processos, foi usado um solvente prótico e condições brandas de reação, obtendo-se altos rendimentos para os acetais de interesse.

O processo ora proposto pode ser melhor compreendido a partir da análise dos exemplos a seguir, não limitantes:

Exemplo 1

Em uma autoclave de aço inoxidável de 100 mL, com amostrador para acompanhamento periódico da reação e agitação magnética constante, sob atmosfera inerte de argônio ou nitrogênio, foi preparada uma solução contendo etanol (15,0 mL), α -terpineno (3,0 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})]_2$ ($7,5 \times 10^{-6}$ a $3,0 \times 10^{-6}$ mol), PPh_3 ($1,2 \times 10^{-5}$ a $1,8 \times 10^{-4}$ mol), com pressão total de 80 atm ($\text{CO}/\text{H}_2=1/1$; $1/2$; $1/3$; $3/1$; $2/1$; $3/2$ e $2/3$) e a 100°C . Após o término da reação, a autoclave foi resfriada à temperatura ambiente e, posteriormente, despressurizada lentamente em capela com exaustor, para a retirada do CO/H_2 . A conversão do α -terpineno foi de 80%, em 24 horas de reação, com seletividade combinada de 84% para os dois acetais inéditos formados (Estruturas 5 e 6 da Figura 2). Os dados de CG-EM destes acetais são:

- **3-(dietoximetil)-1-isopropil-4-metilciclohex-1-eno (5)** (óleo amarelo): MS ($m/z/\text{Int.Rel.}$): 239/0,06 (M^+); 195/3 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 194/3 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3 - \text{H}$); 179/5 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3 - \text{H} - \text{CH}_3$); 151/5; 149/5 ($\text{M}^+ - 2 \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 137/2; 121/2; 107/3; 105/2; 104/6; 103/100; 95/6; 93/7; 91/3; 81/8; 79/4; 77/3; 76/2; 75/59; 69/3; 67/3; 55/4.
- **3-(dietoximetil)-4-isopropil-1-metilciclohex-1-eno (6)** (óleo amarelo): MS ($m/z/\text{Int.Rel.}$): 239/0,02 (M^+); 195/0,3 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 194/1 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 164/3; 151/6; 149/6 ($\text{M}^+ - 2 \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 121/2; 107/3; 105/3; 104/6; 103/100; 95/5; 93/6; 91/4; 81/8; 79/4; 77/4; 76/2; 75/57; 69/3; 67/2; 55/3; 47/35.

Exemplo 2

Em uma autoclave de aço inoxidável de 100 mL, com amostrador para acompanhamento periódico da reação e agitação magnética constante, sob atmosfera inerte de argônio ou nitrogênio, foi preparada uma solução contendo etanol (15,0 mL), α -terpineno (3,0 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})]_2$ ($7,5 \times 10^{-6}$

⁶ a $3,0 \times 10^{-6}$ mol), $P(O-o^tBuPh)_3$ ($7,5 \times 10^{-5}$ a $1,8 \times 10^{-4}$ mol), com pressão total de 80 atm ($CO/H_2=1/1$; $1/2$; $1/3$; $3/1$; $2/1$; $3/2$ e $2/3$) e a $80^\circ C$. Após o término da reação, a autoclave foi resfriada à temperatura ambiente e, posteriormente, despressurizada lentamente em capela com exaustor, para a retirada do

5 CO/H_2 . A conversão do α -terpineno foi de 98%, em 8 horas de reação, com seletividade combinada de 85% para os dois acetais inéditos formados (Estruturas 5 e 6 da Figura 2).

Exemplo 3

Em uma autoclave de aço inoxidável de 100 mL, com amostrador

10 para acompanhamento periódico da reação e agitação magnética constante, sob atmosfera inerte de argônio ou nitrogênio, foi preparada uma solução contendo etanol (15,0 mL), terpinoleno (3,0 mmol), $[Rh(COD)(OMe)]_2$ ($7,5 \times 10^{-6}$ a $3,0 \times 10^{-6}$ mol), $P(O-o^tBuPh)_3$ ($7,5 \times 10^{-5}$ a $1,8 \times 10^{-4}$ mol), com pressão total de 60 atm ($CO/H_2=1/1$; $1/2$; $1/3$; $3/1$; $2/1$; $3/2$ e $2/3$) e a $80^\circ C$. Após o término da

15 reação, a autoclave foi resfriada à temperatura ambiente e, posteriormente, despressurizada lentamente em capela com exaustor, para a retirada do CO/H_2 . A conversão do terpinoleno foi de 95% em 8 horas de reação, com seletividade combinada de 73% para os produtos principais. O acetal inédito formado pela hidroformilação/acetalização direta da dupla ligação do

20 terpinoleno corresponde a 44% do balanço de massa e carga (Estrutura 7 da Figura 3). Os outros acetais formados são derivados da isomerização do terpinoleno em limoneno e α -terpineno, respectivamente (Estruturas 5 e 8 da Figura 3). Os dados de CG-EM deste acetal são:

- **2-(dietoximetil)-1-metil-4-(1-metiletilideno)ciclohexano (7)** (óleo amarelo): MS (m/z /Int.Rel.): 239/0,01 (M^+); 195/15 ($M^+ - OCH_2CH_3$); 194/79 ($M^+ - OCH_2CH_3 - H$); 179/66 ($M^+ - OCH_2CH_3 - H - CH_3$); 151/41; 149/21 ($M^+ - 2 OCH_2CH_3$); 148/35; 135/100; 133/40; 119/20; 107/37; 106/25; 105/47; 103/67; 95/24; 93/55; 92/26; 91/21; 81/26; 75/74; 47/53.
- 25

Exemplo 4

30 Em uma autoclave de aço inoxidável de 100 mL, com amostrador para acompanhamento periódico da reação e agitação magnética constante, sob atmosfera inerte de argônio ou nitrogênio, foi preparada uma solução

contendo etanol (15,0 mL), γ -terpineno (3,0 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})]_2$ ($7,5 \times 10^{-6}$ a $3,0 \times 10^{-6}$ mol), $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$ ($7,5 \times 10^{-5}$ a $1,8 \times 10^{-4}$ mol), com pressão total de 80 atm ($\text{CO}/\text{H}_2=1/1$; $1/2$; $1/3$; $3/1$; $2/1$; $3/2$ e $2/3$) a 80°C . Após o término da reação, a autoclave foi resfriada à temperatura ambiente e, posteriormente, despressurizada lentamente em capela, com exaustor, para a retirada do CO/H_2 . A conversão do γ -terpineno foi de 74% em 24 horas de reação, com seletividade combinada de 80% para os produtos principais, sendo dois deles os acetais inéditos formados pela hidroformilação direta da dupla ligação de maior e menor impedimento estérico do γ -terpineno e o outro acetal, também inédito, derivado da isomerização do γ -terpineno em α -terpineno (Estruturas **9**, **10** e **5** da Figura 4, respectivamente). Os dados de CG-EM destes acetais são:

- **5-(dietoximetil)-1-isopropil-4-metilciclohex-1-eno (9)** (óleo amarelo): MS ($m/z/\text{Int.Rel.}$): 239/0,05 (M^+); 195/8 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 194/25 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3 - \text{H}$); 179/9 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3 - \text{H} - \text{CH}_3$); 151/45; 149/11 ($\text{M}^+ - 2 \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 148/17; 135/20; 134/23; 133/12; 123/14; 119/16; 109/10; 108/45; 107/20; 106/14; 105/28; 103/100; 95/17; 93/54; 91/13; 81/16; 79/12; 75/70; 59/9; 55/8; 47/41.
- **5-(dietoximetil)-4-isopropil-1-metilciclohex-1-eno (10)** (óleo amarelo): MS ($m/z/\text{Int.Rel.}$): 239/0,01 (M^+); 195/6 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 194/21 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3 - \text{H}$); 151/48; 149/12 ($\text{M}^+ - 2 \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 148/16; 135/19; 134/37; 114/15; 107/26; 106/23; 105/62; 103/100; 95/23; 93/49; 91/16; 81/20; 79/15; 75/79; 59/34; 47/49.

Exemplo 5

Em uma autoclave de aço inoxidável de 100 mL, com amostrador para acompanhamento periódico da reação e agitação magnética constante, sob atmosfera inerte de argônio ou nitrogênio, foi preparada uma solução contendo etanol (15,0 mL), limoneno (3,0 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})]_2$ ($7,5 \times 10^{-6}$ a $3,0 \times 10^{-6}$ mol), PPh_3 ($1,2 \times 10^{-5}$ a $1,8 \times 10^{-4}$ mol), com pressão total de 80 atm ($\text{CO}/\text{H}_2=1/1$; $1/2$; $1/3$; $3/1$; $2/1$; $3/2$ e $2/3$) e a 100°C . Após o término da reação, a autoclave foi resfriada à temperatura ambiente e, posteriormente, despressurizada lentamente em capela com exaustor, para a retirada do CO/H_2 . A conversão do limoneno foi de 100%, em 8 horas de reação e

seletividade de 80% para a mistura enantiomérica do acetal formado (Estrutura 8 da Figura 5), o qual já se encontra descrito na literatura.

Exemplo 6

Em uma autoclave de aço inoxidável de 100 mL, com amostrador para acompanhamento periódico da reação e agitação magnética constante, sob atmosfera inerte de argônio ou nitrogênio, foi preparada uma solução contendo etanol (15,0 mL), limoneno (3,0 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})]_2$ ($7,5 \times 10^{-6}$ a $3,0 \times 10^{-6}$ mol), $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$ ($7,5 \times 10^{-5}$ a $1,8 \times 10^{-4}$ mol), com pressão total de 80 atm ($\text{CO}/\text{H}_2=1/1$; $1/2$; $1/3$; $3/1$; $2/1$; $3/2$ e $2/3$) e a 80°C . Após o término da reação, a autoclave foi resfriada à temperatura ambiente e, posteriormente, despressurizada lentamente em capela com exaustor, para a retirada do CO/H_2 . A conversão do limoneno foi de 100%, em 6 horas de reação e seletividade de 91% para a mistura enantiomérica do acetal formado (Estrutura 8 da Figura 5), o qual já se encontra descrito na literatura.

Até o presente momento, os resultados obtidos através do método ora proposto são os melhores para a síntese, em uma única etapa, do acetal derivado do limoneno. É a primeira vez que se propõe um processo de síntese dos acetais derivados de monoterpenos *para*-mentênicos, α -terpineno, terpinoleno e γ -terpineno, sendo todas estas substâncias, ainda não relatadas na literatura. Todos os acetais apresentam aromas agradáveis e foram obtidos com excelentes rendimentos pelo método ora descrito, sendo, portanto, compostos de grande interesse da indústria da química fina.

REIVINDICAÇÕES

1. **Processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos, produto e uso**, caracterizado por compreender a obtenção dos acetais via reações de hidroformilação/acetalização, em uma única etapa,
5 na presença de catalisadores de complexos de ródio modificados por ligantes fosforados, solvente prótico e condições brandas de reação.
2. **Processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos, produto e uso**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela síntese, em uma única etapa de acetais derivados de
10 olefinas, selecionadas do grupo compreendendo limoneno e α -terpineno, que apresentam duplas ligações exocíclicas ou duplas ligações endocíclicas conjugadas.
3. **Processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos, produto e uso**, de acordo com a reivindicação 1,
15 caracterizado pela síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de olefinas, selecionadas do grupo compreendendo terpinoleno e γ -terpineno, que apresentam ligações duplas estericamente muito impedidas.
4. **Processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos, produto e uso**, de acordo com as reivindicações 1 a 3,
20 caracterizado pela utilização de monoterpenos *para*-mentênicos com concentração entre 0,1 e 0,5 mol.L⁻¹.
5. **Processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos, produto e uso**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelos catalisadores de complexos de ródio serem
25 preferencialmente [Rh(COD)(OMe)]₂ ou [Rh(COD)(OAc)]₂.
6. **Processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos, produto e uso**, de acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizado pela utilização de catalisadores de complexos de ródio na razão [substrato]/[Rh] entre 200 e 500.

7. **Processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos, produto e uso**, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pela utilização do ligante trifenilfosfina - PPh_3 , na razão fósforo/Rh entre 4 e 60.

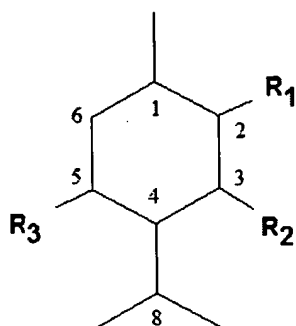
5 8. **Processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos, produto e uso**, de acordo com as reivindicações 1 e 3, caracterizado pela utilização do ligante volumoso *tris*-(*o*-tercbutilfenil)fosfito - $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$ na razão fósforo/Rh entre 10 e 60.

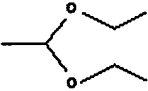
10 9. **Processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos, produto e uso**, de acordo com as reivindicações 1 a 8, caracterizado pela utilização da pressão total entre 40 e 100 atm e razão molar $\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1; 1/2; 1/3; 3/1; 2/1; 3/2$ e $2/3$.

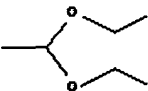
15 10. **Processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos, produto e uso**, de acordo com as reivindicações 1 a 9, caracterizado pela utilização da temperatura entre 60 e 120°C.

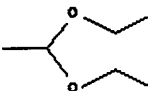
11. **Processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos, produto e uso**, de acordo com as reivindicações 1 a 10, caracterizado pela utilização de solventes próticos, preferencialmente etanol.

20 12. **Processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos, produto e uso**, caracterizado por apresentar a seguinte fórmula estrutural:



onde $R_1 = R_2 = H$, $R_3 =$  e dupla ligação entre as posições 1 e 2
ou,

onde $R_1 = R_3 = H$, $R_2 =$  e dupla ligação entre as posições 1 e 2
ou,

5 onde $R_2 = R_3 = H$, $R_1 =$  e dupla ligação entre as posições 3 e 4,
ou 4 e 5 ou 4 e 8.

13. **Processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos, produto e uso**, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por apresentar potencial utilização em formulações de
10 fragrâncias, perfumes sintéticos, cosméticos, produtos de higiene pessoal, desodorizadores de ar, polímeros.

14. **Processo de síntese, em uma única etapa, de acetais derivados de monoterpenos, produto e uso**, de acordo com as reivindicações 12 e 13, caracterizado por apresentar potencial aplicação como flavorizante e
15 aromatizante de alimentos e bebidas.

FIGURAS

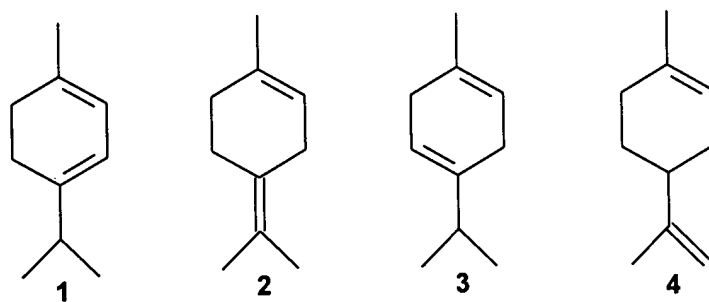


Figura 1

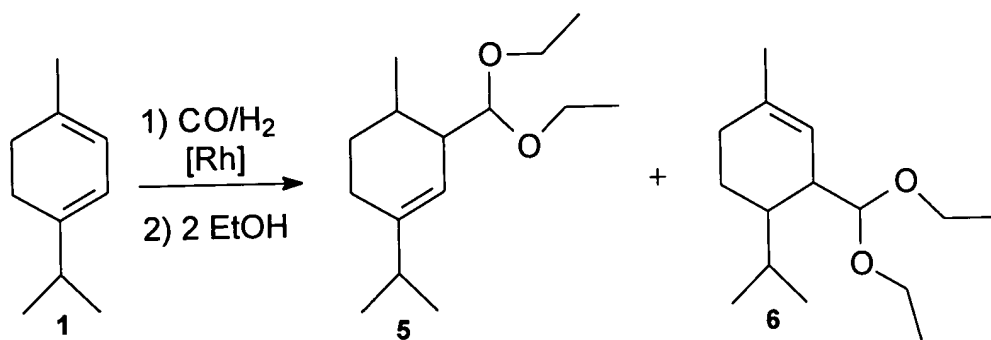


Figura 2

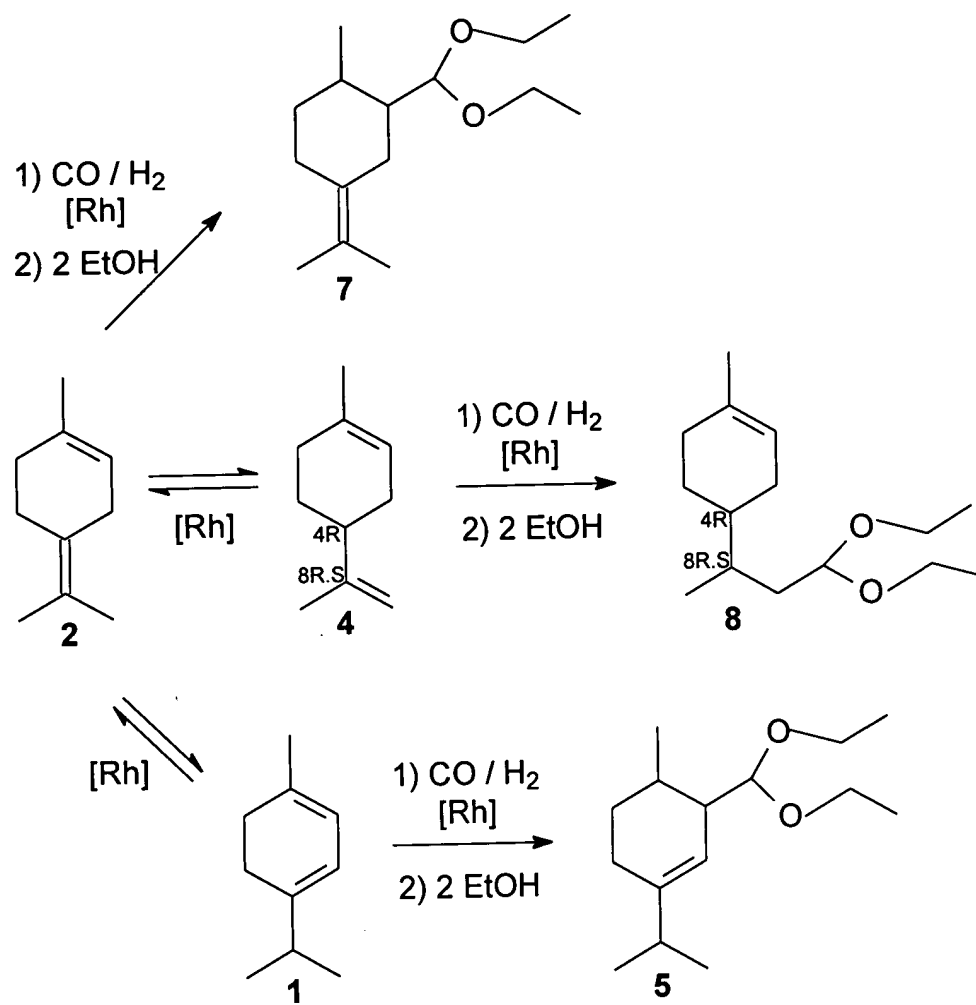


Figura 3

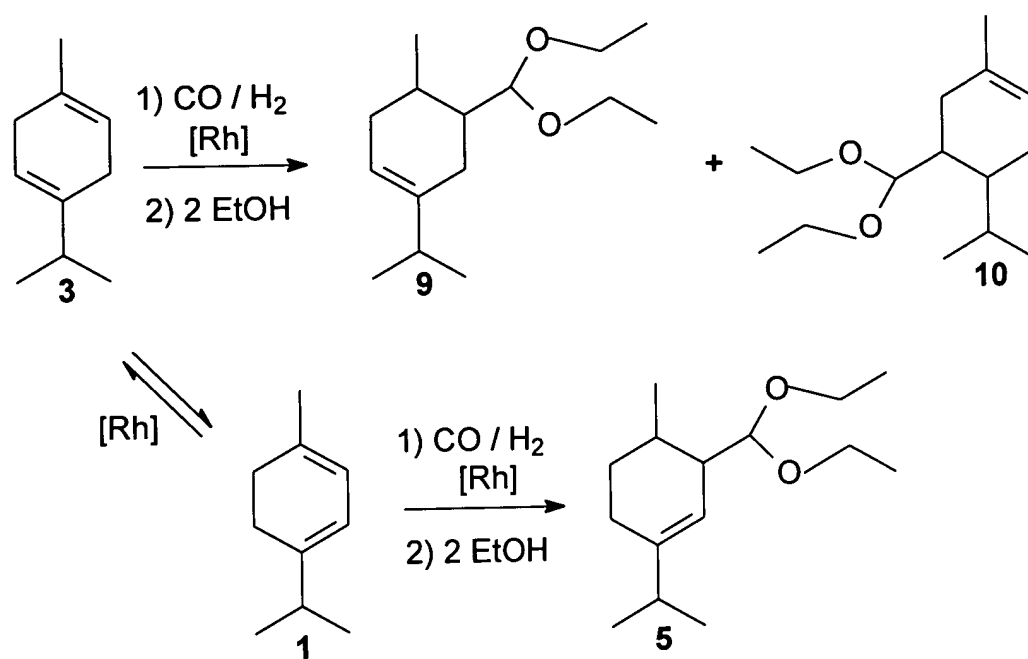


Figura 4

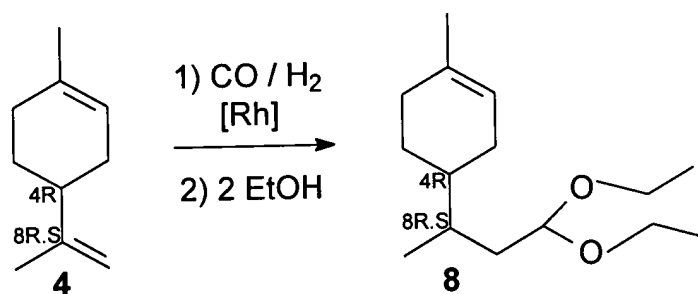
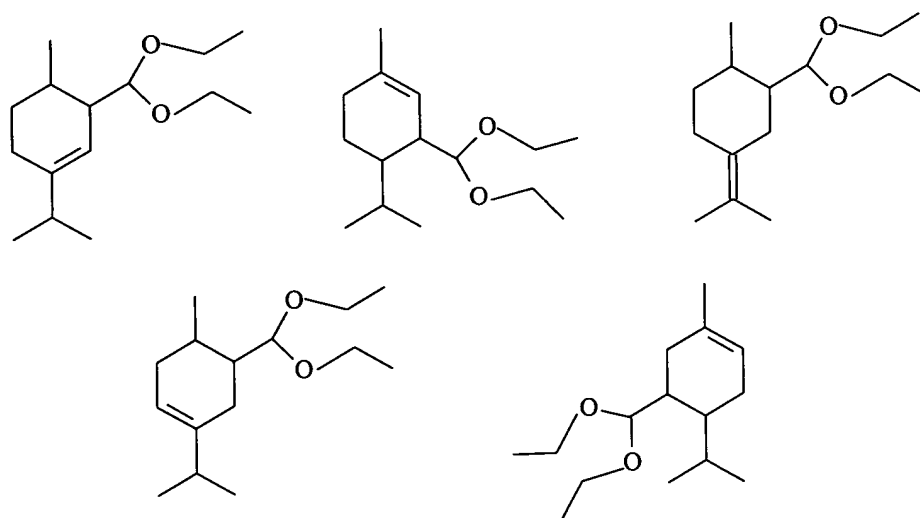


Figura 5

**Figura 6**

RESUMO**"PROCESSO DE SÍNTESE, EM UMA ÚNICA ETAPA DE ACETAIS DERIVADOS DE MONOTERPENOS, PRODUTO E USO"**

5

A presente invenção propõe um método de síntese em uma única etapa de acetais derivados de monoterpênos *para*-mentênicos, α -terpineno, terpinoleno, γ -terpineno e limoneno, através da reação de hidroformilação/acetalização, na presença de precursores catalíticos de ródio e ligantes auxiliares de fósforo, como a trifenilfosfina - PPh_3 - e o ligante volumoso *tris*-(*o*-tercbutilfenil)fosfito - $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$ - em solventes próticos. O processo ora proposto permite obter os acetais derivados desses monoterpênos *para*-mentênicos com excelentes rendimentos, sendo estes produtos substâncias inéditas, exceto o acetal derivado do limoneno. Todos esses acetais apresentam agradáveis propriedades organolépticas e são compostos de grande interesse para a indústria da química fina, que podem ser incorporados em formulações de fragrâncias e perfumes sintéticos, bem como ser utilizados como flavorizantes e aromatizantes de alimentos e bebidas.

10

15