

Estudo Teórico da Hidroformilação do (1*R*,5*R*)-Sabineno Catalisada por Ródio: Desvendando o Mecanismo de Formação de Aldeídos Monoterpenos por meio de Cálculos de DFT

Daniel de Carvalho Santos¹, Camila Grossi Vieira², Ataulpa Albert Carmo Braga¹

¹ Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 05508-000, SP, Brazil

² Departamento de Química, Universidade Federal de Ouro Preto, 35400-000, Ouro Preto, MG, Brazil

Resumo/Abstract

RESUMO - A indústria de fragrâncias busca constantemente novos compostos para criar notas de fragrância ou melhorar as existentes. Para alcançar isso, é necessário atualizar os processos de síntese, principalmente aqueles que envolvem tecnologias catalíticas, que têm relevância prática e econômica. Neste estudo, realizamos a elucidação do mecanismo reacional da hidroformilação catalisada por ródio do (1*R*,5*R*)-Sabineno em solução de tolueno, na formação de três aldeídos monoterpênicos sem precedentes, obtidos experimentalmente pelo grupo da Prof^a Dr^a Camila Grossi Vieira (UFOP). Esse estudo foi principalmente conduzido através da investigação de uma rota mecanística incomum para obtenção de um raro tipo de ciclopentano monoterpênico sob condições de hidroformilação.

Palavras-chave: (1*R*,5*R*)-Sabineno, Hidroformilação, Química Computacional, DFT.

ABSTRACT - The fragrance industry constantly seeks new compounds to create new fragrance notes or improve existing ones. To achieve this, it is necessary to update synthesis processes, especially those involving catalytic technologies, which have practical and economic relevance. In this study, we elucidated the reaction mechanism of rhodium-catalyzed hydroformylation of (1*R*,5*R*)-Sabinene in a toluene solution, leading to the formation of three unprecedented monoterpene aldehydes. These aldehydes were experimentally obtained by the research group led by Prof. Dr. Camila Grossi Vieira (UFOP) and this study was primarily conducted by investigating an unusual mechanistic pathway for the synthesis of a rare type of monocyclic monoterpene under hydroformylation conditions.

Keywords: (1*R*,5*R*)-Sabinene, Hydroformylation, Computational Chemistry, DFT.

Introdução

Os terpenos de ocorrência natural representam uma classe de matéria-prima prontamente disponível e barata para a indústria de produtos químicos finos. As atividades biológicas e as agradáveis propriedades organolépticas desses compostos tornam-nos úteis em muitas aplicações [1]. No entanto, alguns compostos terpênicos não estão presentes na natureza em quantidades significativas, fazendo necessária sua síntese industrial. Além disso, em alguns casos, o processo de extração, isolamento,

purificação e possível modificação da estrutura química pode não ser economicamente vantajoso para as indústrias. Nesse contexto, o desenvolvimento e a atualização de processos sintéticos envolvendo terpenos têm uma alta relevância prática e econômica, especialmente quando tecnologias catalíticas são aplicadas.

O (1*R*,5*R*)-Sabineno, também conhecido como (+)-4(10)-tujeno ou (+)-sabineno, é um dos principais constituintes do óleo essencial de zimbro (10-41%) [1-3], e é um exemplo de composto terpênico natural pouco explorado por distintas transformações químicas [4-9], o

que torna interessante sua aplicação em diferentes rotas sintéticas. No entanto, sua estrutura química complexa, formada por um anel de ciclopropano incorporado em um esqueleto bicíclico [3.1.0] altamente tensionado, promove uma grande estabilização dessa molécula pela conjugação entre o anel de ciclopropano e a ligação dupla [4,7,10,11]. Dessa forma, a transformação química do (1*R*,5*R*)-Sabineno é uma tarefa desafiadora e bastante delicada.

Por essa razão, o grupo de pesquisa da Prof^a Dr^a Camila Grossi Vieira da Universidade Federal de Ouro Preto vem estudando experimentalmente diferentes possibilidades de reação com esta molécula [5]. Neste trabalho será apresentado um estudo teórico da reação de hidroformilação do (1*R*,5*R*)-Sabineno catalisada por ródio para colaborar com os resultados experimentais obtidos, sendo que, na parte experimental, essa reação foi estudada na presença de um sistema não promovido ou promovido por diferentes ligantes fosforados, realizados em solução de tolueno. Foram reportados três novos aldeídos monoterpênicos como produtos dessa reação, juntamente com um isômero de α -tujeno, que se formou como um subproduto sob certas condições de reação (Figura 1).

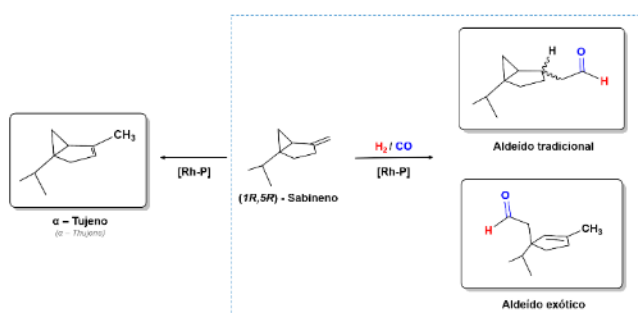


Figura 1. Produtos formados na reação de hidroformilação catalisada por ródio de (1*R*,5*R*)-Sabineno.

Esses produtos têm um esqueleto carbonado estruturalmente similar a outros compostos conhecidos comercialmente e aplicados na composição de sabores e fragrâncias pela Givaudan® [12]. E o foco de estudo deste trabalho está na elucidação mecanística do que foi chamado de “aldeído exótico”, uma vez que a sua formação não é

admitida pelo mecanismo de hidroformilação convencional, seguindo as etapas clássicas já estabelecidas para esse tipo de reação.

Metodologia Computacional

Os cálculos de DFT foram realizados usando o Gaussian 16 [13]. Nosso método consistiu na combinação do funcional M06-L [14] com o conjunto de base def2-SVP [15] para todos os átomos. O funcional de Minnesota escolhido foi selecionado, principalmente, pois considera efeitos de dispersão que são importantes para a acurácia dos resultados obtidos e possui bons descritores para metais de transição, além de que também performa bem em sistemas relativamente grandes. O conjunto de base def2-SVP de Ahlrichs é conhecido por possuir um excelente equilíbrio entre custo computacional e precisão, o que o torna altamente sinérgico com o funcional M06-L.

Efeitos de solvente foram considerados de forma implícita por meio do modelo de solvatação baseado em densidade (SMD) [16], usando tolueno como solvente modelo, para simular as condições experimentais aplicadas. Todos os estados de transição (TSs) foram confirmados pela presença de apenas uma frequência imaginária, enquanto que os intermediários de reação, mínimos na superfície de energia potencial, possuíam todas as frequências positivas. O método do Caminho Intrínseco de Reação (IRC, do inglês – *Intrinsic Reaction Coordinate*) [17] foi usado para associar cada estado de transição aos intermediários correspondentes. A fim de reduzir os custos computacionais, todos os cálculos realizados utilizaram o catalisador organometálico não promovido por ligantes fosforados ($RhH(CO)_3$).

Resultados e Discussão

A reação de hidroformilação do (1*R*,5*R*)-Sabineno catalisada por ródio foi amplamente estudada de forma a elucidar o mecanismo de formação do “aldeído tradicional”

e do “aldeído exótico”, bem como encontrar evidências que justifiquem a formação do subproduto observado, α -tujeno.

A proposta mecanística para a formação do “aldeído tradicional” é mostrada na Figura 2. Este mecanismo envolve a coordenação do substrato ao centro metálico do catalisador ($\text{RhH}(\text{CO})_3$) para levar a formação do complexo intermediário- π (I_1). A subsequente migração de hidreto (TS_1) leva à formação de um intermediário de 16 elétrons (I_3), passível de receber um novo ligante $-\text{CO}$ (I_4), que facilitará a inserção migratória de uma das carbonilas coordenadas ao centro metálico ao grupo metilênico ($-\text{CH}_2$) ligado diretamente ao metal (TS_2). Nesta etapa, a inserção migratória pode acontecer antes da entrada de um novo ligante $-\text{CO}$, todavia através da investigação computacional verificamos que essa abordagem é muito mais energética.

Com a formação do intermediário 6, há a adição oxidativa de hidrogênio molecular, do tipo syn, para que o mecanismo associativo-dissociativo possa prevalecer, uma vez que o ródio possui um efeito de elétron-doação bastante forte, o que permite a clivagem da molécula de hidrogênio em dois hidretos (I_8). A subsequente migração de hidreto caracteriza a etapa de eliminação redutiva, e leva à formação do “aldeído tradicional” e regenera o catalisador organometálico inicial.

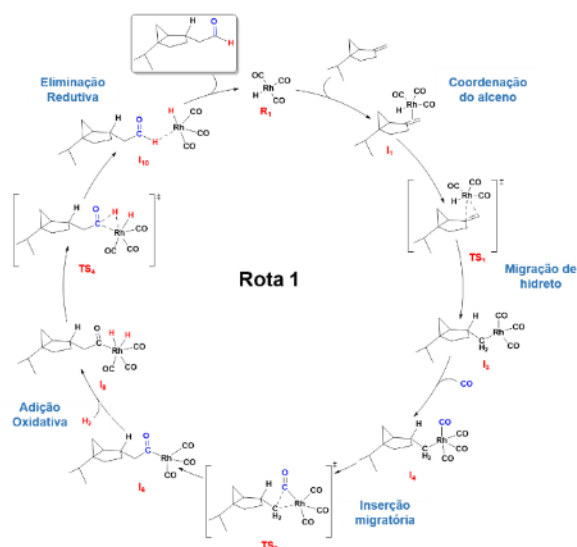


Figura 2. Proposta mecanística para a formação do “aldeído tradicional”.

É importante ressaltar que existem quatro diferentes formas em que o substrato pode se coordenar ao centro metálico. A Figura 3 apresenta apenas a coordenação do substrato que leva à formação do complexo alquil-metal (I_3) através da migração de hidreto para o carbono mais substituído (adição do tipo anti-Markovnikov), com o átomo metálico estando no mesmo plano que o anel de ciclopropano presente na estrutura do (1*R*,5*R*)-Sabineno. Caso a coordenação do substrato se dê da forma como está ilustrado, o “aldeído tradicional” formado será o isômero (S), logo há de se considerar as outras formas de coordenação do substrato com o centro metálico para que seja possível investigar a formação do outro isômero do “aldeído tradicional” e do “aldeído exótico”.

Na Figura 3 é mostrado o perfil energético das diferentes formas de coordenação do substrato ao centro metálico, e é possível verificar que a forma mais energética de coordenação ao ródio (7,01 kcal/mol, em vermelho) é aquela em que o hidrogênio (hidreto) está orientado para realizar a adição anti-Markovnikov, contendo o complexo metálico no mesmo plano em que o anel de ciclopropano está presente na estrutura do (1*R*,5*R*)-Sabineno. As demais formas de coordenação apresentam energias bastante próximas e todos os valores de variação de energia livre de Gibbs reportados estão dentro do erro de $\pm 1,0$ kcal/mol, entretanto ainda são mais favoráveis que a coordenação descrita anteriormente.

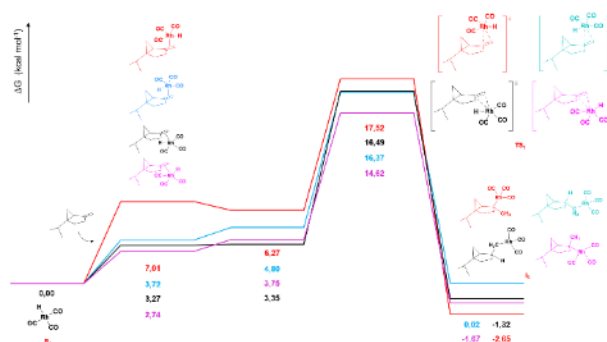


Figura 3. Perfil energético para a formação do complexo alquil-metal (I_3), através das diferentes formas de coordenação do alceno ao centro metálico.

Através do perfil energético, também é possível inferir sobre o estado de transição envolvido na migração do hidreto (TS_1). Verifica-se que os valores de energia para os estados de transição que correspondem às adições de hidreto no carbono menos substituído, e consequentemente, levam à formação dos diferentes isômeros do “aldeído tradicional”, apresentam diferenças mínimas (16,37 e 16,49 kcal/mol, em azul e preto, respectivamente). Essa evidência nos auxiliou a justificar o resultado experimental observado, já que se obteve uma proporção próxima de 1:1 entre os dois isômeros. A análise desse estado de transição e do intermediário formado (I_3) também foi importante para destacar que os quatro caminhos reacionais são plausíveis e podem levar aos diferentes produtos observados experimentalmente, incluindo o subproduto α -tujeno.

O recorte dessa parte do perfil energético foi realizado, pois espera-se que a etapa que determina a regioseletividade da reação de hidroformilação seja a coordenação do substrato ao centro metálico. Os cálculos foram realizados para todos os intermediários considerando todas as diferentes possibilidades de coordenação, entretanto nosso principal objetivo foi encontrar uma proposta mecanística plausível para a formação do “aldeído exótico”, que teve sua estrutura elucidada e caracterizada através dos diferentes métodos espectroscópicos.

Para elaborar a proposta de formação do “aldeído exótico”, partimos pela coordenação da molécula de (1*R*,5*R*)-Sabineno de forma a orientar o hidrogênio (hidreto) para o carbono mais substituído (adição Markovnikov). Na Figura 3 é possível visualizar a proposta mecanística de forma mais detalhada. Nesta proposta, como já dito, há inicialmente a coordenação do substrato ao centro metálico do catalisador, levando ao complexo intermediário- π (I_1), com subsequente migração de hidreto para formar o complexo alquil-metal (I_3) e, assim como no mecanismo de formação do aldeído tradicional, há a entrada de um ligante -CO gerando um intermediário mais estável (I_4).

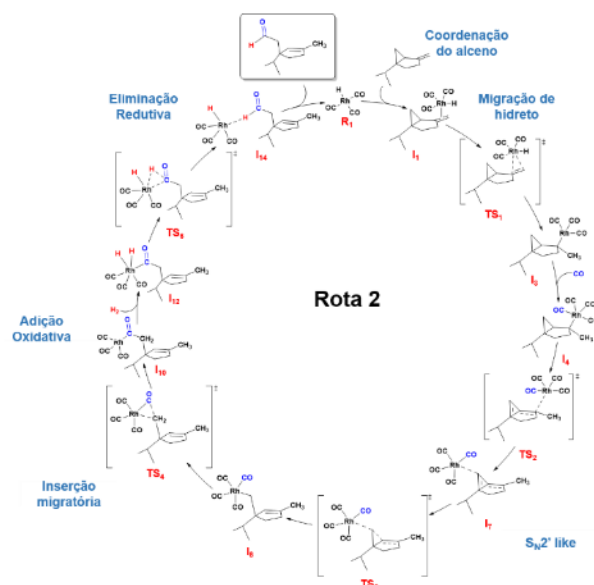


Figura 3. Proposta mecanística para a formação do “aldeído exótico”.

Em um mecanismo clássico de hidroformilação, após a formação do intermediário 4, ocorreria a transferência de uma das carbonilas ligadas ao centro metálico para o grupo metilênico ligado diretamente ao metal por meio da inserção migratória. No entanto, neste caso, o grupo metilênico está ausente. Dessa forma, propusemos uma etapa incomum que envolve um estado de transição através da isomerização conformacional (TS_2) do substrato, possibilitando uma subsequente adição nucleofílica ao carbono metilênico do anel de ciclopropano, o que promove a quebra do ciclo e resulta no intermediário 8 (I_8). A etapa de inserção migratória, por meio deste intermediário, se torna exequível, uma vez que agora uma das carbonilas que está ligada ao centro metálico pode ser transferida ao carbono metilênico vizinho, levando à formação do I_{10} . A formação dessa espécie possibilita a adição oxidativa de hidrogênio molecular, assim como discutido na proposta mecanística de formação do “aldeído tradicional”, com subsequente eliminação redutiva para regenerar o catalisador e liberar o produto desejado.

O perfil energético para a proposta mecanística de formação do “aldeído exótico” é apresentado na Figura 4, e

com ele é possível verificar que a etapa de coordenação do alceno apresenta uma barreira energética de 17,5 kcal/mol. Com a análise das energias no perfil é possível visualizar que a adição de um ligante -CO ao intermediário 3 (I_3) causa uma estabilização de cerca de 5.6 kcal/mol, conforme discutido anteriormente e, desta forma, prepara a molécula para a etapa incomum, aqui denominada de “ S_N2' like”. O giro conformacional que a cadeia hidrocarbônica realiza entre os intermediários I_6 e I_7

apresenta uma diferença de apenas 0,9 kcal/mol, provando ser um caminho bastante plausível para que a reação proceda, e mesmo sendo um caminho pouco provável, este possui como assistência a força motriz da etapa de inserção migratória que só é possibilitada após a quebra do anel de ciclopropano e forma um intermediário (I_{10}), que é cerca de 10,0 kcal/mol mais estável que o intermediário I_4 . Essa abordagem só foi possibilitada através da simulação com o catalisador não promovido por ligantes fosforados, e está de acordo com os resultados experimentais obtidos, já que o “aldeído tradicional” é obtido majoritariamente quando na presença do sistema promovido por ligantes fosforados.

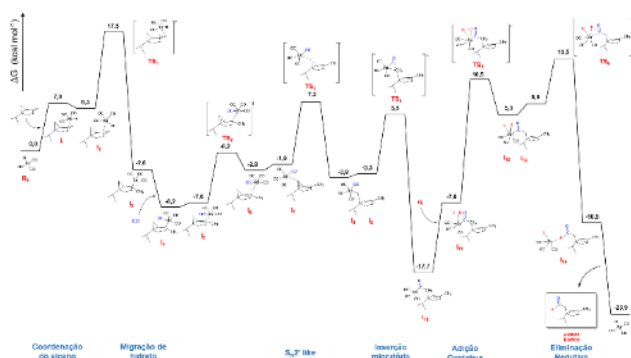


Figura 4. Perfil energético para a proposta mecanística de formação do “aldeído exótico”.

Apesar da etapa de adição oxidativa ($I_{11} \rightarrow TS_5 \rightarrow I_{12}$) apresentar energia de ativação de 18,1 kcal/mol, essa etapa possui assistência da força motriz condicionada à etapa subsequente de eliminação redutiva que leva a outro poço termodinâmico, onde há a liberação do aldeído desejado com regeneração do catalisador.

Conclusões

Através dos cálculos computacionais realizados foi possível estudar o mecanismo de hidroformilação da molécula do (1*R*,5*R*)-Sabineno e propor rotas mecanísticas para a formação tanto do “aldeído tradicional” quanto do “aldeído exótico”. Com estas propostas, pudemos fornecer respostas que explicavam a relação 1:1 obtida entre os dois isômeros do “aldeído tradicional”, assim como a relação entre os produtos obtidos quando a reação era realizada em sistema promovidos ou não por ligantes fosforados. Por fim, verifica-se que a formação do “aldeído exótico” se dá através de uma etapa incomum para que a etapa de inserção migratória possa acontecer, e para isto é necessário que haja uma mudança conformacional da cadeia hidrocarbônica de forma a favorecer a adição nucleofílica numa etapa aqui chamada de “ S_N2' like”.

Agradecimentos

Agradecemos o suporte financeiro dado pelas instituições de financiamento CAPES e FAPESP e à frutífera colaboração com o grupo da Profª Drª Camila Grossi Vieira da Universidade Federal de Ouro Preto.

Referências

- [1] E. Breitmaier, Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones., WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2006. <https://doi.org/10.1002/9783527609949>.
- [2] A.J.D. Silvestre, A. Gandini, Terpenes: Major sources, properties and applications, Monomers, Polym. Compos. from Renew. Resour. (2008) 17–38. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-045316-3.00002-8>.
- [3] K. Ložiene, P.R. Venskutonis, Juniper (Juniperus communis L.) Oils, in: Essent. Oils Food Preserv. Flavor Saf., 2016: pp. 495–500. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416641-7.00056-0>.

- [4] T. Norin, L.-A. Smedman, The Cyclopropylcarbinyl Rearrangements in Sabinene and α -Thujene, *Acta Chem. Scand.* 25 (1971) 2010–2014.
- [5] C.G. Vieira, R.A. Angnes, A.A.C. Braga, E. V. Gusevskaya, L.M. Rossi, Palladium-catalyzed sabinene oxidation with hydrogen peroxide: Smart fragrance production and DFT insights, *Mol. Catal.* 517 (2022) 112033. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2021.112033>.
- [6] I. Cristea, E. Kozma, A. Ritiu, The acid catalysed hydration of 1- isopropyl- 4- methylenebicyclo [3.1.0] hexane (sabinene). The synthesis of the terpinen- 4- ol, *Stud. Univ. Babes- Bolyai, Chem.* 45 (2000) 257–261.
- [7] M.A. Cooper, C.M. Holden, P. Loftus, D. Whittaker, The Acid Catalysed Hydration of Sabinene and α -Thujene, *J.C.S. Perkin II.* (1973) 1971–1973.
- [8] I. V. Il'Ina, D. V. Korchagina, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, G.A. Tolstikov, Reaction of sabinene with aldehydes in the presence of montmorillonite K10 clay, *Russ. J. Org. Chem.* 46 (2010) 1002–1005. <https://doi.org/10.1134/S1070428010070079>.
- [9] H. Toda, M. Higo, H. Saga, M. Shinbo, *Alpha-Thujene*, FR 2499064, 1982.
- [10] S.P. Acharya, H.C. Brown, A. Suzuki, S. Nozawa, M. Itoh, Hydroboration of Terpenes. V. Isomerization of (+)-Sabinene to (-)- α -Thujene. Hydroboration of (+)-Sabinene and (+)- α -Thujene with Configuration Assignments for the Thujanols, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 3015–3022.
- [11] H. Weng, Q. Sheik, H.D. Roth, Ring Opening of Vinylcyclopropane Radical Cations via Stereoselective Sigmatropic Shifts, *J. Am. Chem. Soc.* 117 (1995) 10655–10661.
- [12] 3-Isopropyl-1-methylcyclopentyl Derivatives and Their Use in Fragrance Applications, WO 2005/030915 A1, 2005.
- [13] Gaussian 16, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [14] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* 125 (2006) 194101.
- [15] R. Ditchfield, W.J. Hehre, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.* 54 (1971) 724–728.
- [16] A. V. Marenich, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 6378–6396.
- [17] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* 14 (1981) 363–368.