

Rota sustentável para síntese em processo *one-pot auto-tandem* do odorante Clarycet[®] catalisada por sais heteropoliácidos de Keggin

Jéssica L. A. de Azevedo¹, Márcio J. da Silva², Rafael Luíz Temóteo², Pedro Henrique da Silva Andrade², Camila G. Vieira^{1*}, Kelly A. da Silva Rocha^{1*}

¹Laboratório de Catálise, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, 35.400-000, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. *camilagrossi@ufop.edu.br, *kellyrocha@ufop.edu.br

²Laboratório de Catálise Homogênea e Heterogênea, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Universidade Federal de Viçosa, 35.570-000, Viçosa, Minas Gerais, Brasil. *silvamj2003@ufv.br

Resumo/Abstract

RESUMO – A indústria de perfumes e fragrâncias tem posição importante na economia mundial, devido ao alto valor agregado de tais produtos. Todavia, suas sínteses normalmente envolvem processos catalíticos enzimáticos multietapas com baixa economia de átomos, motivando a busca por rotas mais sustentáveis. Neste sentido, heteropoliácidos de Keggin (HPAs) são catalisadores atrativos usados em diversas classes de reações, porque apresentam uma elevada acidez de Brønsted e flexível potencial redox. Além disso, a modificação de suas propriedades físico-químicas permite seu uso como catalisadores homogêneos ou heterogêneos em diferentes meios de reação, sendo convertidos em sais solúveis ou insolúveis em solventes polares, substituindo seus prótons com cátions que tenham raios maior ou menor que 1, 3 Ångströms, respectivamente. Neste trabalho, foi avaliado o desempenho dos catalisadores $\text{AlPMo}_{12}\text{O}_{40}$ e $\text{Fe}_{1,33}\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ em um processo *auto-tandem* do tipo *one-pot* para a síntese do odorante comercializado como Clarycet[®]. Quando catalisada pelo silicotungstato férrico ($\text{Fe}_{1,33}\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$), a síntese do Clarycet[®] atingiu 80% de rendimento em 1 hora de reação, utilizando-se somente 1,0 mg do catalisador a 25 °C, superando a reação catalisada pelo fosfotungstato de alumínio ($\text{AlPW}_{12}\text{O}_{40}$), que atingiu 59 % de rendimento a 60 °C. A maior acidez de Lewis do cátion Fe(III) pode justificar a maior eficiência do silicotungstato de ferro (III). Estudos de caracterização e avaliação destes e de outros heteropolissais estão em andamento no Grupo de Catálise Homogênea e Heterogênea.

Palavras-chave: processo *auto-tandem*, sais de heteropoliácidos, Clarycet[®], catálise heterogênea

ABSTRACT – The perfume and fragrance industries hold an important position in the global economy due to the high added value of these products. However, their syntheses typically involve multistep enzymatic catalytic processes with low atom economy, prompting the search for more sustainable routes. In this sense, Keggin heteropolyacids (HPAs) are attractive catalysts for various classes of reactions due to their Brønsted acidity and flexible redox properties. Their application as heterogeneous catalysts, regardless of the reaction medium, has been converted into soluble or insoluble salts in polar solvents by replacing their protons with cations of radius greater than or lower than 1.3 Å, respectively. In this work, the performance of the solid catalysts $\text{AlPMo}_{12}\text{O}_{40}$ and $\text{Fe}_{1,33}\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ was evaluated in an *auto-tandem one-pot* process for the synthesis of an odorant commercially known as Clarycet[®]. The use of $\text{Fe}_{1,33}\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ favored the reaction under milder conditions: at 25 °C, Clarycet[®] was obtained with an 80% yield in 1 hour using only 1.0 mg of catalyst. In contrast, the application of the $\text{AlPMo}_{12}\text{O}_{40}$ salt required more drastic conditions, with temperatures around 60 °C, which negatively affected the yield of the desired product.

Keywords: *auto-tandem process, heteropoly acid salts, Clarycet[®], heterogeneous catalysis*

Introdução

O clarycet[®] (2H-Pyran-4-ol, tetrahydro-4-methyl-2-propyl-, 4-acetate) é um ingrediente sintético do perfume IFF International Flavors & Fragrances (IFF), que possui odor de ervas, floral e frutas secas (1,2).

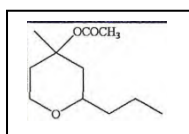


Figure 1. Clarycet[®] (2H-Pyran-4-ol, tetrahydro-4-methyl-2-propyl-, 4-acetate)

Assim como o Florol[®] e o Rhubafural[®], o Clarycet[®] é sintetizado por rotas biocatalíticas multietapas de baixa economia atômica (1,2). O Clarycet[®] é comercializado como uma mistura de dois diastereoisômeros pela Ventòs, Azellis, Taytton, e Lulche Essence a um custo médio de US\$ 1,32/g. Portanto, processos catalíticos *one-pot* podem simplificar significativamente a produção destas fragrâncias.

Nestes sentido, heteropoliácidos de Keggin (HPAs) são catalisadores atrativos devido à sua flexibilidade estrutural, versatilidade, e alta atividade em várias reações orgânicas. Por exemplo, a troca dos seus prótons por cátions

metálicos gera sais que podem ser solúveis ou insolúveis dependendo do raio do cátion (3). Os HPAs fosfomolibdatos e silicotungstatos têm propriedades diferentes. Dentre aqueles previamente testados com diferentes cátions, os sais de alumínio e ferro foram mais eficientes. Portanto, foram selecionados para uma comparação neste trabalho.

Neste estudo, os sais $\text{AlPMo}_{12}\text{O}_{40}$ e $\text{Fe}_{1,33}\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ foram avaliados como catalisadores na síntese *auto-tandem* do tipo *one-pot* para a obtenção do acetato de 4-metil-2-propiltetraidro-2H-piran-4-il, uma mistura racêmica de diastereoisômeros de odorantes sintéticos comercializado como Clarycet® (4). Os sais $\text{AlPMo}_{12}\text{O}_{40}$ e $\text{Fe}_{1,33}\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ foram obtidos via substituição de prótons dos HPAs por ácidos de Lewis (5-6), e usados como catalisadores sólidos nas reações de ciclização do tipo Prins (Figura 1).

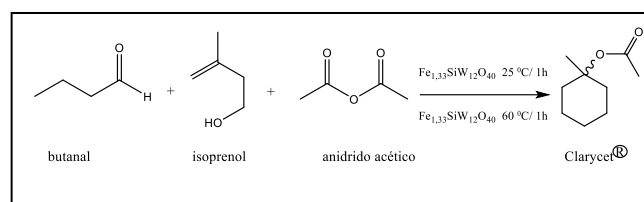


Figura 1. Síntese do Clarycet® catalisada por heteropolissais

Experimental

Testes Catalíticos

Os catalisadores foram sintetizados pela metátese de soluções aquosas dos precursores HPAs e cloretos metálicos, sendo posteriormente secos a 150 °C (3). Tipicamente, nos testes catalíticos, foram sequencialmente adicionados a uma solução de 2-butanona (5 mL), anidrido acético (1,0 mmol) e uma mistura equimolar de isoprenol com butanal (0,5 mmol). Após a adição de 1,0 a 3,0 mg de catalisador ($6,6$ a $19,8 \times 10^{-2}$ mol % em relação a isoprenol e butanal), a reação foi conduzida à temperaturas de 25 ou 60 °C, e monitorada por análises de CG (coluna Carbowax 20 M (30 m x 0,25 mm x 0,25 mm)).

Isolamento e caracterização dos produtos

Os produtos foram isolados por cromatografia em coluna e caracterizados como os diastereoisômeros (2*S*,4*R*)-Clarycet® (*syn*) e (2*S*,4*S*)-Clarycet® (*anti*) por análises de ressonância magnética nuclear (RMN) (2,4).

Resultados e Discussão

Os resultados representativos da avaliação da performance catalítica dos sais de HPAs no processo desenvolvido estão representados na **Tabela 1**. Sob diferentes condições, ambos os catalisadores produziram o Clarycet® a 25 °C com bom rendimento usando apenas 1,0 mg de catalisador: $\text{AlPMo}_{12}\text{O}_{40}$: 59 %, 60 °C, 60 min; e $\text{Fe}_{1,33}\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$: 81 %, 25 °C, 60 min).

Tabela 1. Avaliação da performance catalítica dos sais heteropoliácidos $\text{AlPMo}_{12}\text{O}_{40}$ e $\text{Fe}_{1,33}\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ na obtenção do Clarycet® via ciclização Prins-acetilação auto-tandem^a

$\text{AlPMo}_{12}\text{O}_{40}$								
Miligramas cat	T °C	T/ min	Con. / %	Inter. syn/ anti	Cla ^a	Des ^b	ni ^b	Ren/ %
1	25	60	23	28/66				
		360	80	30/66	1/2	-	1	3
1	60	5	39	32/48			22	-
		60	100	-	29/30	15	26	59
2	25	60	58	25/26	2/5	0	12	7
		360	98	21/24	12/28	7	8	40
3	25	30	54	30/66		2	2	-
		360	100	24/28	8/33	4	3	41
$\text{Fe}_{1,33}\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$								
M mg	T °C	T/ min	Con. %	Inter. syn/ anti	Cla ^a	Des	ni	Ren. / %
1	25	30	100	26/54	-	4	16	-
		60	100	4/-	26/55	15	-	81
2	25	10	100	25/52	1/4	10	8	5
		30	100	Traços /-	27/52	15	6	79

^a Condições de reação: isoprenol, butanal (0,50 mmol) dodecano (padrão interno); anidrido acético (1,0 mmol) e 2-butanona (5 mL).

^b Mistura de produtos minotitários e de desidratação.

Um aumento de 25 para 60 °C na temperatura da reação catalisada pelo $\text{AlPMo}_{12}\text{O}_{40}$ aumentou o rendimento do Clarycet® para 59%. Além da rota *one-pot*, usar catalisadores sólidos recuperáveis e um solvente ambientalmente benéfico (8) são aspectos positivos aqui.

Conclusões

Uma comparação entre os catalisadores sais HPAs de Fe e Al foi realizada. O $\text{Fe}_{1,33}\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ foi o mais eficiente na obtenção do produto de interesse (Clarycet®), obtido com rendimento de 80% em apenas 1 h de reação a 25 °C, via um processo catalítico *auto-tandem one-pot* heterogêneo realizado na presença do solvente 2-butanona.

Agradecimentos

Labmassas/DEQUI/UFOP, LMCM/Escola de Farmácia/UFOP, PROPPI/UFOP, PPGQuim-UFOP, FAPEMIG, CNPq, CAPES.

Referências

- L.D. Sekerová, *et al. Res. Chem. Intermed.* **2023**, 49, 577-587.
- A. Abate, *et al. Helv. Chim. Acta* **2004**, 87 (4), 765-780A.
- M. J. da Silva, N. A. Liberto, **2016**, 20, 1263-1283.
- E.V. Gusevskaya, *ChemCatChem* **2014**, 6 (6), 1506-1515.
- M. J. da Silva, *et al. Chemistry Select.* **2019**, 4, 7665 - 7672.
- M. J. da Silva, *et al. React. Kinet. Mech. Catal.* **2020**, 131, 875-887.