

Hidroformilação da lactona da cis-jasmona: Síntese de novos aldeídos com potencial uso como odorantes

Ricardo G. Penido¹, Eduardo N. dos Santos¹, Elena V. Gusevskaya¹, Camila G. Vieira^{2*}

¹Laboratório de Catálise Organometálica, Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 31270-901, Minas Gerais, Brasil.

²Laboratório 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

Resumo/Abstract

RESUMO - A hidroformilação da lactona da cis-jasmona, um odorante sintético de ampla aplicação industrial, representa uma atrativa rota de síntese de novos compostos que apresentam o grupo olfativo -CHO com propriedades organolépticas agradáveis. Dois aldeídos inéditos foram obtidos com rendimento total de até 97% sob condições reacionais otimizadas, pelo mecanismo tradicionalmente aceito para reação de hidroformilação catalisada por complexos de ródio não promovido ou modificado por ligantes fosforados (normalmente $P(2,4\text{-di-}^i\text{BuPhO})_3$ ou PPh_3), em soluções de tolueno ou de solventes verdes (p -cimeno, DMC, anisol, carbonato de propileno e MIBK). Devido à similaridade química estrutural dos aldeídos com a própria lactona da cis-jasmona, tais produtos apresentam potencial de aplicação como aditivos alimentares e ingredientes em novas composições de fragrâncias a serem usadas em perfumaria fina e funcional.

Palavras-chave: hidroformilação, ródio, lactona da cis-jasmona, química fina, odorantes.

ABSTRACT - The hydroformylation of the cis-jasmone lactone, a synthetic odorant with wide industrial application, represents an attractive synthetic route for the synthesis of new compounds bearing the olfactory -CHO group with pleasant organoleptic properties. Two novel aldehydes were obtained in overall yields of up to 97% under optimized reaction conditions, following the traditionally accepted mechanism for the hydroformylation reaction catalyzed by rhodium complexes either unmodified or modified with phosphorous ligands (usually $P(2,4\text{-di-}^i\text{BuPhO})_3$ or PPh_3), in solutions of toluene or green solvents (p -cymene, DMC, anisole, propylene carbonate and MIBK). Due to the structural chemical similarity between the aldehydes and cis-jasmone lactone itself, these products have a potential for applications as flavor additives and ingredients of new fragrance compositions for the use in fine and functional perfumery.

Keywords: hydroformylation, rhodium, cis-jasmone lactone, fine chemistry, odorants.

Introdução

Lactonas são ésteres cíclicos amplamente utilizados na indústria de fragrâncias e na química fina, devido às suas propriedades aromáticas distintas com notas olfativas características, e versatilidade química. Possuem também propriedades de fixação que permite a volatilização controlada. Tais propriedades tornam as lactonas componentes essenciais em fragrâncias de perfumes, cosméticos e produtos de cuidados pessoais, contribuindo para a criação de perfis olfativos complexos e agradáveis (1,2).

Lactonas são comumente usadas como aditivos alimentares, como intermediários de síntese versáteis para a produção de ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs), agentes de modificação de polímeros e precursores para a produção de tensoativos e emulsificantes (3,4).

Aliando a versatilidade da estrutura e reatividade química das lactonas, com a necessidade da indústria química de

ampliação e diversificação de moléculas odoríferas agradáveis usadas na perfumaria fina e funcional para a composição de fragrâncias e aromas, bem como uso de rotas sintéticas mais sustentáveis para obtenção dos produtos comerciais, apresentamos aqui a hidroformilação da lactona da cis-jasmona. Tal processo pode ser conduzido na presença de precursor de ródio não promovido ou modificado por ligantes fosforados comerciais ($P(2,4\text{-di-}^i\text{BuPhO})_3$ ou PPh_3), em condições brandas de temperatura e pressão total de gás de síntese, e em solução de tolueno (solvente de referência usado na indústria química) (5) ou em solventes comerciais considerados sustentáveis e de classificação verde, segundo o guia da GlaxoSmithKline® (GSK) (6): p -cimeno, DMC, anisol, carbonato de propileno e MIBK.

Em condições otimizadas de reação, dois aldeídos principais foram obtidos com rendimento total de até 97%, em 4h de reação. Devido à similaridade química estrutural

desses produtos com à própria lactona da *cis*-jasmona, que já é um odorante sintético de ampla aplicação industrial (1-4), os aldeídos obtidos apresentam potencial de aplicação como aditivos alimentares e em novas composições de fragrâncias a serem usadas em perfumaria fina e funcional.

Experimental

Reagentes e solventes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem tratamento especial. Lactona da *cis*-jasmona ($\geq 97\%$, mistura de isômeros), dodecano, cloreto de ródio(III) (98%), 1,5-ciclooctadieno (COD), trifenilfosfina (PPh₃), tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito (P(2,4-di-*t*BuPhO)₃), tolueno, ρ -cimeno, dimetilcarbonato (DMC), anisol, carbonato de propileno, metilisobutilcetona (MIBK) e clorofórmio deuterado (CDCl₃) foram adquiridos da Sigma-Aldrich. Tolueno e acetronitrila foram obtidos da Synth. O precursor catalítico [Rh(COD)(OMe)]₂ foi preparado pelo método descrito em (7).

Para cada teste catalítico, em uma vidraria do tipo Schlenk foram adicionados lactona da *cis*-jasmona (**1**) (0,20 mol L⁻¹), [Rh(COD)(OMe)]₂ (2,5 $\times 10^{-4}$ mol L⁻¹), ligante fosforado apropriado (0 – 1 $\times 10^{-2}$ mol L⁻¹) e dodecano (0,10 mol L⁻¹, usado como padrão interno), em solvente apropriado (volume total 20 mL). Esta solução foi transferida para autoclave de 100 mL (reator de aço inoxidável), utilizando técnicas de manipulação sob atmosfera inerte e vidrarias do tipo Schlenk. Em seguida, o reator foi pressurizado com gás de síntese a 30-60 bar (CO/H₂=1/1), a qual foi aquecido e mantida na temperatura selecionada (40-80°C), sob agitação magnética constante, usando uma placa de agitação e aquecimento conectada a um controlador digital. Alíquotas da solução reacional foram periodicamente retiradas da autoclave utilizando tubo com válvula, sem despressurização e, posteriormente, analisadas por cromatografia gasosa (CG), utilizando instrumento Shimadzu QP-2010 com injeção automática e equipado com coluna capilar RTx®-5MS (30 m $\times$ 0,32 mm $\times$ 0,25 μ m) e detector de ionização de chama (FID). A quantificação do substrato convertido, bem como a seletividade e rendimento para os produtos formados, foi calculada correlacionando as áreas dos picos do substrato consumido, produtos formados e padrão interno, considerando as correções para as diferentes respostas do detector.

Os principais produtos foram isolados por cromatografia em coluna (alumina) utilizando uma mistura de proporção fixa dos eluentes acetonitrila e água deionizada (20%). Os produtos isolados foram caracterizados por análises de RMN (experimentos ¹H, ¹³C, DEPT, COSY, NOESY, HMQC e HMBC) realizadas em espectrômetro AscendTM 400MHz da Bruker, utilizando como solvente clorofórmio deuterado (CDCl₃) com tetrametilsilano (TMS, padrão interno); e por análise de cromatografia gasosa acoplada à

espectrometria de massas (CG-EM) usando um instrumento Shimadzu QP-2010-PLUS, com injeção automática, equipado com coluna capilar RTx®-5MS (30 m $\times$ 0,32 mm $\times$ 0,25 μ m) e operado em modo de impacto de elétrons a 70 eV.

Composto **1a** (2-(2-(2-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il)etil)pentanal), MS (70 eV): *m/z* (%) 213 (0,1, isótopo), 212 (0,01) [M⁺], 184 (1) [- CO], 152 (6), 114 (21), 99 (100), 96 (15), 71 (18), 69 (27), 55 (18), 43 (34), 41 (17).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS), δ = 0,91 (3H, t, *J*=8,0 Hz, C¹⁰H₃), 1,40-1,58 (2H, m, C⁹H₂), 2,28 (3H_a, s, C¹¹H₃) e 1,33 (3H_b, s, C¹¹H₃), 1,31-1,58 (2H, m, C⁸H₂), 1,42-1,73 (2H, m, C⁶H₂), 1,52-1,73 (2H, m, C⁵H₂), 1,92-2,15 (2H, C³H₂), 2,24-2,29 (1H, m, C⁷H), 2,50-2,63 (2H, m, C²H₂), 9,57 (1H, t, *J*=4,0 Hz; C¹²H). ¹³C RMN (400 MHz CDCl₃, 25°C, TMS), δ = 14,10 (C¹⁰), 20,17 (C⁹), 22,55, 22,70 (C⁶), 29,05 (C²), 30,18 (C_b¹¹) e 31,43 (C_a¹¹), 30,91, 31,10 (C⁸), 32,76, 33,21 (C³), 38,11, 38,31 (C⁵), 51,45, 51,52 (C⁷), 86,47 (C⁴), 176,64 (C¹), 204,68, 204,71 (C¹²). Numeração dos carbonos de acordo com a representação apresentada na **Figura 1**.

Composto **1b** (2-etil-5-(2-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il)etil)pentanal), MS MS (70 eV): *m/z* (%) 213 (0,01, isótopo), 212 (0) [M⁺], 184 (1) [- CO], 114 (13), 99 (100), 95 (10), 71 (18), 69 (24), 55 (22), 43 (42), 41 (21).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS), δ = 0,91 (3H, t, *J*=8,0 Hz, C¹⁰H₃), 1,31-1,42 (2H, m, C⁷H₂), 1,37 (3H_a, s, C¹¹H₃) e 1,40 (3H_b, s, C¹¹H₃), 1,42-1,73 (4H, m, C⁹H₂ e C⁶H₂), 1,52-1,73 (2H, m, C⁵H₂), 1,92-2,15 (2H, m, C³H₂), 2,16-2,23 (1H, m, C⁸H), 2,50-2,63 (2H, m, C²H₂), 9,57 (1H, t, *J*=4,0 Hz, C¹²H). ¹³C RMN (400 MHz CDCl₃, 25°C, TMS), δ = 11,42 (C¹⁰), 21,43 e 21,53 (C⁶), 21,90 (C⁹), 25,24 (C_b¹¹) e 25,71 (C_a¹¹), 28,37, 28,39 (C⁷), 28,96 (C²), 32,97, 33,05 (C³), 40,94, 41,01 (C⁵), 53,21, 53,28 (C⁸), 86,20, 86,25 (C⁴), 176,55 (C¹), 205,09, 205,13 (C¹²). Numeração dos carbonos de acordo com a representação apresentada na **Figura 1**.

Composto **1c**, MS (70 eV): *m/z* (%) 184 (0,6) [- CO], 155 (4), 114 (12), 99 (100), 71 (16), 69 (16), 55 (23).

Resultados e Discussão

A hidroformilação da lactona da *cis*-jasmona (**1**) (**Figura 1**) foi realizada utilizando [Rh(COD)(OMe)]₂ como precursor catalítico não promovido ou modificado por ligantes fosforados comerciais (P(2,4-di-*t*BuPhO)₃ ou PPh₃), em solução de tolueno (solvente de referência usado na indústria química) (5) ou em solventes comerciais considerados sustentáveis e de classificação verde, segundo o guia da GSK (6), sendo eles: ρ -cimeno, DMC, anisol, carbonato de propileno e MIBK. A otimização das condições reacionais foi realizada pela variação sistemática

dos parâmetros reacionais: temperatura, concentração do ligante fosforado e a pressão do gás de síntese (CO/H_2).

As estruturas dos dois aldeídos principais (**1a** e **1b**), obtidos pelo mecanismo tradicionalmente aceito para a hidroformilação catalisada por Rh não promovido ou modificado por ligante fosforado, foram totalmente elucidadas por análise de RMN. Até onde sabemos, tais aldeídos são inéditos. O aldeído **1c** foi caracterizado apenas por análise de CG-EM, por ter sido formado em baixa concentração em solução nas condições reacionais otimizadas.

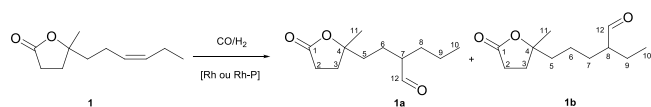


Figura 1. Hidroformilação da lactona da cis-jasmona (**1**) catalisada por Rh e na presença de gás de síntese (CO/H_2)

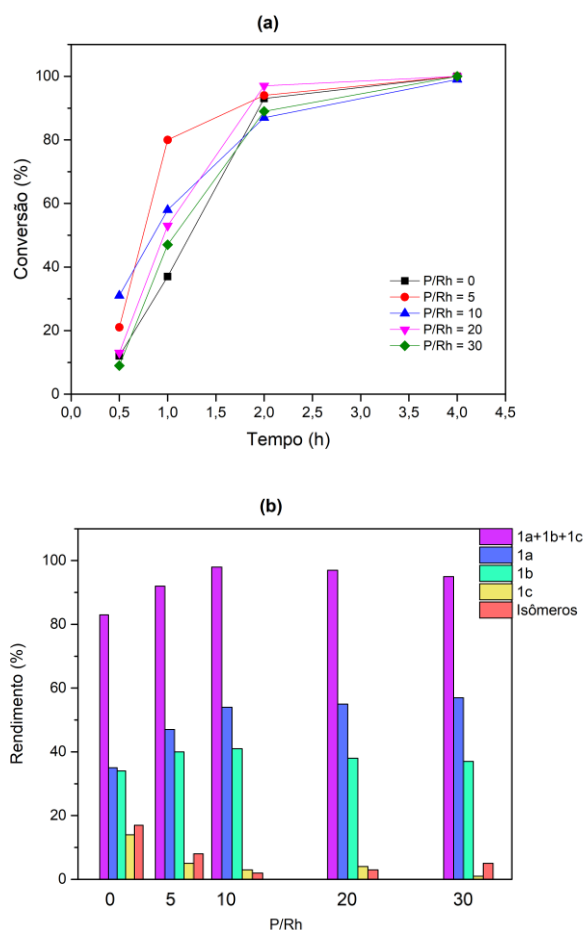


Figura 2. Efeito da concentração de ligante fosfito comercial $\text{P}(2,4\text{-di-}^i\text{BuPhO})_3$: (a) na velocidade de conversão de hidroformilação de **1**; (b) rendimento dos produtos formados, em 4h. Condições de reação: [lactona da cis-jasmona]=0,20 mol L^{-1} , [dodecano]=0,10 mol L^{-1} , $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})]_2=2,5 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} , 60 bar ($\text{CO}/\text{H}_2=1/1$), 60°C, volume total 20 mL, tolueno

Na presença do sistema catalítico em que o Rh foi modificado pelo fosfito comercial $\text{P}(2,4\text{-di-}^i\text{BuPhO})_3$, observou-se o aumento da velocidade de conversão de **1** em relação ao sistema catalítico de Rh não promovido (**Figura 2(a)**). Além disso, a presença do ligante fosfito melhorou o rendimento total dos aldeídos de interesse de 83% ($\text{P}/\text{Rh} = 0$) para 92-97% ($\text{P}/\text{Rh} = \text{de } 5 \text{ a } 30$). Além disso foi alterada a distribuição dos produtos, de modo a favorecer a formação quase exclusiva de **1a** e **1b** (**Figura 2(b)**), e diminuir a formação do aldeído **1c** e dos isômeros. Ainda, é possível observar que, ao aumentar a proporção P/Rh de 5 para 30, a regioseletividade para aldeído **1a** é ligeiramente favorecida em relação ao aldeído **1b** (proporção entre **1a:1b** = 1,2 em $\text{P}/\text{Rh} = 5$ e em $\text{P}/\text{Rh} = 30$, a proporção entre **1a:1b** = 1,5).

A formação preferencial do aldeído **1a** na presença de maior concentração do fosfito $\text{P}(2,4\text{-di-}^i\text{BuPhO})_3$ pode estar associada ao seu ângulo de cone ($\theta = 175^\circ$) (8). Tal ligante é bastante volumoso e preferencialmente forma espécies catalíticas de ródio contendo apenas um ligante fosforado e, portanto, menos impedidos estericamente para coordenarem-se à molécula da lactona da cis-jasmona. Essas espécies catalíticas facilitam a adição do átomo de hidrogênio ao carbono 8 (**Figura 1**) e a coordenação do ródio ao carbono 7, localizado mais próximo do anel de cinco membros da lactona da cis-jasmona e, relativamente, com maior impedimento estérico. Portanto, a razão $\text{P}/\text{Rh} = 20$ parece ser suficiente para garantir a predominância na solução de maior quantidade de espécies catalíticas contendo Rh coordenado a apenas uma molécula de fosfito, sendo essa a razão P/Rh a escolhida para avaliar o efeito dos demais parâmetros reacionais.

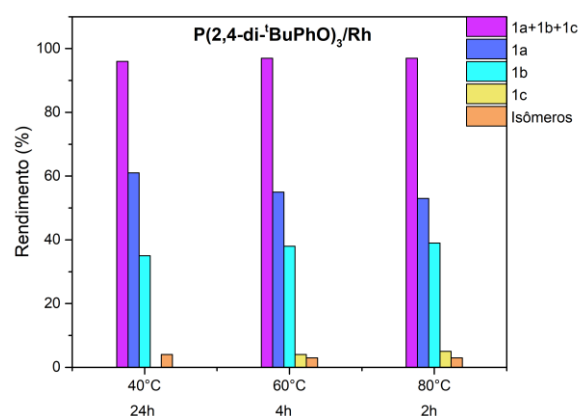


Figura 3. Efeito da temperatura na hidroformilação da lactona da cis-jasmona na presença do sistema catalítico $\text{P}(2,4\text{-di-}^i\text{BuPhO})_3/\text{Rh}$. Condições de reação: [lactona da cis-jasmona]=0,20 mol L^{-1} , [dodecano]=0,10 mol L^{-1} , $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})]_2=2,5 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} , $\text{P}(2,4\text{-di-}^i\text{BuPhO})_3/\text{Rh}=20$, 60 bar ($\text{CO}/\text{H}_2=1/1$), volume total 20 mL, tolueno

Ao variar a temperatura de 40-80°C, foi observado que na conversão completa de **1**, a seletividade total alcançada para os aldeídos é preservada (96-97%). Contudo, foi encontrado que na temperatura de 40°C, a conversão total da lactona da cis-jasmona é bastante lenta (ocorre em 24h de reação) e que há a inibição da formação do aldeído **1c**, favorecendo uma maior regioseletividade para aldeído **1a** em relação ao aldeído **1b** (proporção entre **1a:1b** = 1,7). Também não foram observadas alterações significativas em relação à distribuição dos produtos nas temperaturas de 60 e 80°C. Portanto, a temperatura de 60°C foi escolhida como mais adequada para a otimização das condições reacionais na presença do sistema catalítico $P(2,4\text{-di-}^i\text{BuPhO})_3/\text{Rh}$ (**Figura 3**).

O sistema catalítico PPh_3/Rh também foi testado na hidroformilação de **1**, na razão $\text{P/Rh} = 20$, para distintas temperaturas (40-80°C) (**Figura 4**). Quando comparado ao sistema catalítico $P(2,4\text{-di-}^i\text{BuPhO})_3/\text{Rh}$ (**Figura 3**), foram observados uma diminuição do rendimento total dos aldeídos e um favorecimento da formação do aldeído **1c** e isômeros. Tal resultado assemelha-se ao encontrado para o sistema catalítico de Rh não promovido (**Figura 2b**). Portanto, pode-se inferir que nessas condições de reação e devido ao pequeno ângulo de cone da PPh_3 ($\theta = 145^\circ$), há predominância na solução de reacional de espécies catalíticas de ródio não promovido e Rh modificado por apenas uma molécula de PPh_3 (8). Estas espécies catalíticas favorecem a formação de produtos isoméricos e a formação do aldeído **1c**, que possivelmente é um aldeído obtido a partir da hidroformilação de isômero da lactona da cis-jasmona formado previamente em solução.

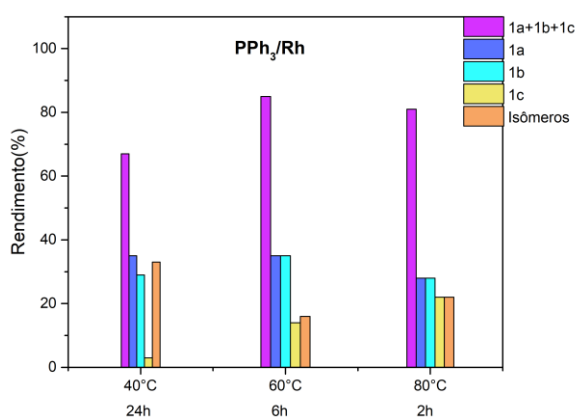


Figura 4. Efeito da temperatura na hidroformilação da lactona da cis-jasmona na presença do sistema catalítico PPh_3/Rh . Condições de reação: [lactona da cis-jasmona]=0,20 mol L⁻¹, [dodecano]=0,10 mol L⁻¹, $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]=2,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, $\text{PPh}_3/\text{Rh}=20$, 60 bar ($\text{CO}/\text{H}_2=1/1$), volume total 20 mL, tolueno

Ao avaliar o efeito da pressão dos gases CO e H₂ (**Figura 5**), observa-se que não há significativa alteração na distribuição dos produtos formados alterando-se a pressão parcial de H₂. Por outro lado, o aumento da pressão parcial de CO ou da pressão total dos gases, com CO e H₂ aumentados na mesma proporção, ligeiramente melhora o rendimento para os aldeídos principais, sugerindo que a velocidade da reação depende da coordenação do monóxido de carbono ao Rh.

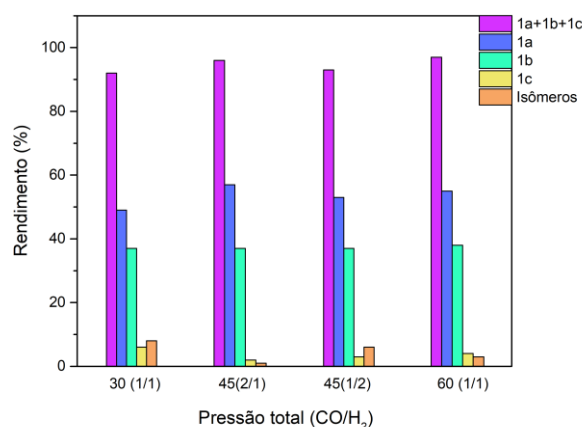


Figura 5. Efeito da pressão dos gases CO e H₂ na hidroformilação da lactona da cis-jasmona na presença do sistema catalítico $P(2,4\text{-di-}^i\text{BuPhO})_3/\text{Rh}$. Condições de reação: [lactona da cis-jasmona]=0,20 mol L⁻¹, [dodecano]=0,10 mol L⁻¹, $P(2,4\text{-di-}^i\text{BuPhO})_3/\text{Rh}=20$, $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OMe})_2]=2,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, 60 bar ($\text{CO}/\text{H}_2=1/1$), volume total 20 mL, tolueno

A escolha adequada do solvente impacta não somente a quimiosseletividade e a velocidade da reação catalítica (9,10), como também desempenha um papel fundamental na sustentabilidade dos processos químicos industriais (11). Em particular, nas indústrias de química fina e farmacêutica, pois aproximadamente 70% da massa total envolvida nos processos nestes segmentos é relacionada ao solvente (12).

Portanto, neste contexto da busca pelo desenvolvimento de processos catalíticos mais sustentáveis, realizou-se a hidroformilação da lactona da cis-jasmona em solventes considerados ambientalmente amigáveis (de classificação verde, segundo o guia GSK) e fortemente recomendados para uso (**Tabela 1**). Em todos os solventes avaliados, foi possível realizar a conversão completa de **1**, obtendo o rendimento total para os aldeídos de interesse de 83-97%. Destaca-se que os solventes DMC e anisol demonstraram desempenho semelhante ao tolueno (solvente de referência) em termos de velocidade e seletividade. Portanto, tais solventes são alternativas interessantes de uso para tornar o processo catalítico de hidroformilação da lactona da cis-jasmona mais atraente quanto aos aspectos de sustentabilidade, econômico e tecnológico.

Tabela 1. Efeito do solvente verde na hidroformilação da lactona da cis-jasmona

Exp.	Solvente	t (h)	Conv. (%)	Seletividade (%)				
				Total	1a	1b	1c	Iso
1	p-cimeno	1	49	52	30	22	0	48
		4	100	83	38	34	11	17
2	DMC	1	59	84	48	36	0	16
		4	100	97	55	42	0	3
3	Anisol	1	48	72	43	29	0	28
		4	98	96	56	39	1	4
4	Carbonato de propileno	1	66	30	17	13	0	70
		8	97	92	52	39	1	2
5	MIBK	0,5	54	44	26	18	0	56
		6	100	92	52	38	2	8

Condições de reação: [lactona da cis-jasmona]=0,20 mol L⁻¹, [dodecano]=0,10 mol L⁻¹, [Rh(COD)(OMe)]₂=2,5x10⁻⁴ mol L⁻¹, P(2,4-di-ⁱBuPhO)₃/Rh=20, 60 bar (CO/H₂ = 1/1), 60°C, volume total 20 mL

Conclusões

A hidroformilação da lactona da cis-jasmona, um odorante comercial de ampla aplicação industrial, representa uma atrativa rota de síntese de novos compostos, que apresentam o grupo olfativo –CHO com propriedades organolépticas agradáveis.

Dois aldeídos inéditos foram obtidos com rendimento total de até 97%, sob condições reacionais otimizadas, na presença do sistema catalítico P(2,4-di-ⁱBuPhO)₃/Rh, em solução de tolueno.

Foi demonstrado que o processo pode ser conduzido em vários solventes verdes, sendo que o desempenho do DMC e anisol foi semelhante ao do tolueno. Portanto, tais solventes podem ser considerados alternativas interessantes para tornar o processo catalítico de hidroformilação da lactona da cis-jasmona mais atraente quanto aos aspectos da sustentabilidade, econômico e tecnológico.

Agradecimentos

LMCM/Escola de Farmácia/UFOP, PROPPI/UFOP, FAPEMIG, CAPES Periódicos e CNPq.

Referências

1. D. Anderson, G. Frater, WO1998058899A1, 1998.
2. K. Hoo-Deok, H. Jinsu, US2021/0000995 A1, 2021.
3. P. Newberne, *et al.*, *Food Technol.* **2000**, 54 (6), 66-84.
4. The Good Scents Company, 2025. Disponível em: <<https://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1024111.html>>. Acesso em 28 de abril de 2025.
5. G. M. Torres, *et al.*, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 34-54.
6. D. Prat, *et al.*, *Green Chem.* **2016**, 18, 288–296.
7. G. Giordano, R.H. Crabtree, *Inorg. Synth.* **1990**, 28, 88.
8. C.A. Tolman *Chem. Rev.* 1977, 77, 315.
9. B. Cornils; W. A. Herrmann; *Applied homogeneous catalysis with organometallic compounds*, John Wiley & Sons, Weinheim, 2002.
10. P. J. Dyson; P. G. Jessop, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 3302-3316.
11. F.G. Delolo, E.N dos Santos, E. V. Gusevskaya *Green Chem.* **2019**, 21, 1091-1098.
12. R.G. Penido, *et al.*, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2025**, 13, 5828–5837.