

do por "High Performance Liquid Chromatography". Sugerimos o uso de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, e não "de Alto Desempenho", porque é fundamentalmente pela eficiência que esta técnica se diferencia da Cromatografia Líquida Clássica.

6. É comum o uso do termo Gás de Arraste para se referir à Fase Móvel Gasosa. Também são usadas as palavras Eluente e Solvente para a Fase Móvel Líquida, em Cromatografia Líquida e Cromatografia Planar. Porém, solvente é desaconselhado por confundir com a substância usada na dissolução da amostra.
7. Cromatografia em Fase Normal é um termo tradicional

em Cromatografia Líquida e refere-se ao uso de uma fase estacionária polar e uma fase móvel relativamente apolar. Cromatografia em Fase Reversa tem origem no fato de se usarem fases móveis polares e fases estacionárias apolares; isto é, o inverso da Normal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Ciola, Remolo; "Introdução à cromatografia em fase gasosa", Editora Edgard Blücher, Ltda., São Paulo, 1973.
- ² Berg, Rodolfo Guilherme; "Colunas para Cromatografia líquida de alta eficiência", tese de concurso para Professor Titular, Universidade Federal do Paraná, 1978.

ARTIGO

QUÍMICA DE ALMÍSCARES NATURAIS E ARTIFICIAIS

Jaswant Rai Mahajan

Universidade de Brasília, Departamento de Química
70.910 - Brasília, DF, Brasil.

(Recebido em 24/02/82)

Dentre a grande variedade de perfumes usados desde a antiguidade, destacam-se as fragrâncias de almíscares naturais. Devido a sua pouca disponibilidade, o alto preço e aroma muito agradável, o almíscar é tido como sinônimo de coisa muito rara e valiosa nas culturas orientais, como atestado pela sua honrosa menção no livro sagrado maometano, o Alcorão.

Os almíscares naturais são obtidos de glândulas animais, tais como, almíscareiro (*Moschus moschiferus* L.), rato almíscarado e "Civet Cat" (*Viverra civetta*) ou são extraídos de sementes ("Ambrette Seeds"; *Abelmoschus moschatus*) e raízes (*Angélica archangelica* L., *A. officinalis* Moench)¹. Quimicamente, estes almíscares compreendem as cicloalca-

nonas e lactonas de 15- a 17- membros, cujo isolamento em 1926-1927 forneceu a primeira prova da existência dos compostos macrocíclicos^{2,3}, que até então se supunha difíceis de existir devido ao excesso de tensão angular (Tensão de Baeyer)⁴ nessas moléculas. Desde então o número de almíscares naturais tem crescido lentamente. Atualmente, são conhecidos em torno de uma dúzia de almíscares cetônicos de origem animal e apenas meia dúzia de almíscares lactônicos de origem vegetal⁵. É interessante notar que em contraste com o reino animal, que fornece cicloalcanonas macrocíclicas, o reino vegetal produz as lactonas macrocíclicas. Vários destes compostos são ilustrados abaixo na Fig. 1.

Fig. 1

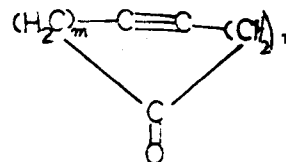
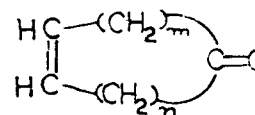
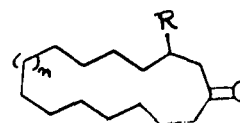
Almíscares Naturais
A: Cicloalcanonas

R = H
n = 1: Ciclopentadecanona (Exaltone)®, ® = marca registrada
n = Ciclohexadecanona + n = 3: Cicloheptadecanona
R = CH₃, n = 1: 3-Metilciclopentadecanona (Muscona).

m = 3, n = 9: *cis*-Ciclopentadec-5-en-1-ona
m = 3, n = 11: *cis*-Cicloheptadec-5-en-1-ona
m = 4, n = 10: *cis*-Cicloheptadec-6-en-1-ona
m = 5, n = 9: *cis*-Cicloheptadec-7-en-1-ona
m = 7, n = 7: *cis*-Cicloheptadec-9-en-1-ona (Civetone)

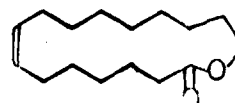
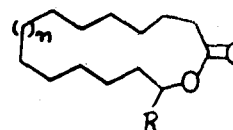
m = 3, n = 9: Ciclopentadec-5-in-1-ona
m = 3, n = 11: Cicloheptadec-5-in-1-ona

São conhecidas também a *cis*, *cis*-cicloheptadec-5,11-dien-1-ona e *cis*-cicloheptadec-7-en-5-in-1-ona.



B: Lactonas

R = CH₃
 n = 1 : 14-Pentadecanol(deo); n = 2 : 15-Hexadecanol(deo)
 R = H, n = 2 : 15-Pentadecanol(deo (Exaltolide)®)
 R = H, n = 3 : 16-Hexadecanol(deo



16-hexadec-7-enol(deo = (Ambrettolide)

Tendo propriedades fixadoras e possuindo fragrâncias muito agradáveis, esses almíscares desempenham um papel muito importante na indústria de perfumes e cosméticos. Conseqüentemente, logo após a descoberta de almíscares naturais, foram desenvolvidos vários métodos para síntese desses compostos macrocíclicos. As cicloalcanonas foram obtidas através de pirólise de sais (Ca, Ba, Ce, Th) de ácidos dicarboxílicos⁶, ciclização de diésteres pela reação de Dieckmann⁷ e condensação de aciloina⁸, ciclização de dinitrilas⁹, etc. A oxidação de Baeyer-Villiger¹⁰ forneceu as lactonas correspondentes. Por outro lado, as lactonas foram obtidas também pela ciclização de Ω -hidroxi-ácidos, nas condições de alta diluição¹¹ bem como pela depolimerização^{12,13} dos polímeros correspondentes. Este último método de Carothers *et. al.* teve bom êxito comercial. Contudo, todos estes métodos transferiram o problema original para a síntese de matérias-primas adequadas, que apesar de ter merecido muita atenção por parte dos pesquisadores, continuam sendo escassas até o dia de hoje. Desta forma, os almíscares na-

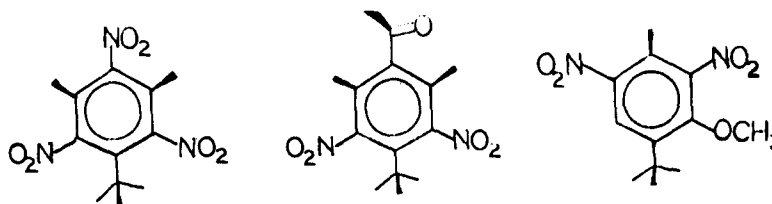
turais, embora sintetizados, mantiveram a sua pouca disponibilidade e preço alto.

Paralelamente, ou mesmo antes da elucidação estrutural dos almíscares naturais, foram descobertos vários compostos chamados "Artificial Musk", ou seja, almíscares artificiais, que embora não tenham nenhuma relação química com os produtos naturais, exibem aromas muito semelhantes. Assim, diversas categorias de compostos orgânicos, tais como, derivados de benzeno, indanos, tetralinas, isocromanos, cumarinas, etc., têm servido de substitutos para almíscares naturais¹⁴⁻¹⁶. Sendo fáceis de preparar e bem menos custosos do que os produtos naturais, vários desses compostos alcançaram grande sucesso industrial, como exemplificado pelos nitro-derivados de *ter.*-butil-*meta*-xilenos, que são almíscares artificiais mais consagrados (Fig. 2).

A Tabela 1 mostra importações brasileiras destes compostos, junto com os de xilenos. Embora ignoremos o destino final proporcionado aos xilenos, eles foram importados em avultadas quantidades.

Fig. 2.

Almíscares Artificiais; Nitro-derivados de benzenos



+ Trinitrobutil-*meta*-xileno (Musk Xileno: Xilol) + 29.03.20.00
 + Dinitrodimetilbutil-acetofenona (Musk Cetona) 29.13.48.00 e 29.13.52.00 +
 + Eter Metílico de Dinitrobutil-*meta*-Cresol (Musk Amber) 29.08.22.00 +
 + Nome e código da mercadoria segundo o Ministério da Fazenda, CIEF-SERPRO.

NOME E CÓDIGO DA MERCADORIA

Tabela 1: Importações brasileiras de almíscares artificiais e xilenos (dimetilbenzenos; 29.01.48.01 e 29.01.48.99) em U.S.\$ (C.I.F.), segundo o Ministério da Fazenda, Secretaria da Receita Federal, CIEF-SERPRO.

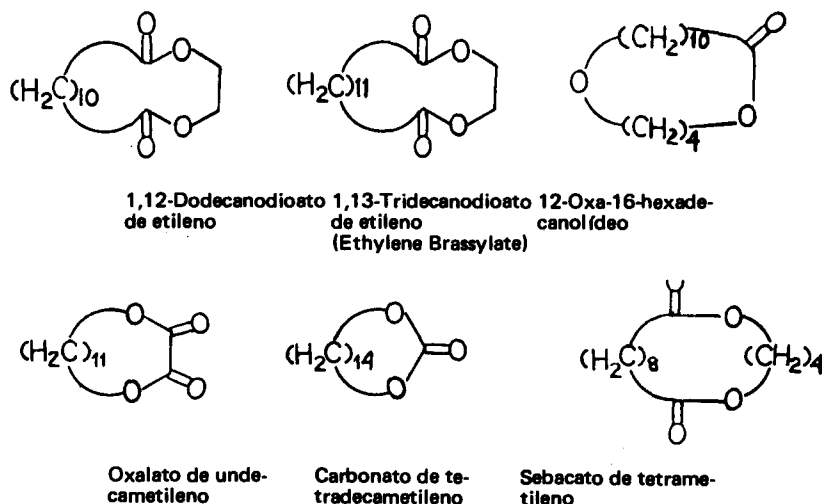
	(Xilenos) 29.01.48.01 29.01.48.99	(Musk Xileno) 29.03.20.00	(Musk Amber) 29.08.22.00	(Musk Cetona) 29.13.48.00 29.13.52.00
ANO				
1976	5.009.412	101.007	358.516	116.796
1977	15.454.043	112.558	386.883	102.531
1978	17.705.975	131.562	284.820	113.839
1979	26.083.889	164.204	434.530	162.154
1980	17.589.375	143.297	384.237	159.304

Outrossim, com o conhecimento de que os compostos macrocíclicos contendo 15- a 17- átomos no anel possuem fragrância de almíscar^{2,12}, foram sintetizados vários análogos de produtos naturais, a partir de precursores mais acessíveis. A técnica de depolimerização de poliésteres^{12,13}, facilmente obtidos pela polimerização de Ω -hidroxi-ácidos ou

diácidos e glicóis, foi muito utilizada na preparação de almíscares lactônicos. Alguns destes compostos são mostrados na Fig. 3. Embora não haja registro específico de importação destes compostos, a categoria geral de lactonas tem sido importada em grande quantidade (1.9 a 3.7 milhões de dólares/ano).

Fig. 3

Almíscares Artificiais; Lactonas e Dilactonas



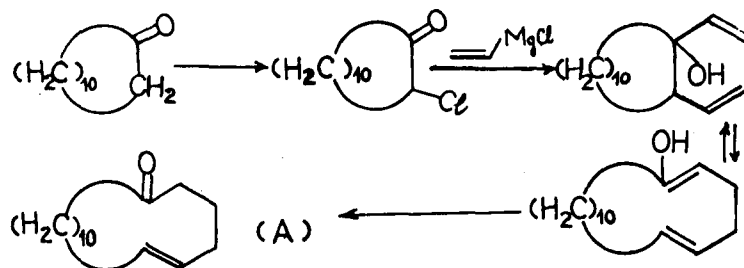
Por outro lado, com a recente disponibilidade comercial de ciclododecanona e seus derivados¹⁷, a síntese de almíscares naturais bem como de seus homólogos e análogos tem recebido atenção redobrada. Estes esforços têm sido coroa-

dos de grande sucesso, como relatado num recente simpósio internacional⁵. Vários destes novos métodos são delineados abaixo na Fig. 4.

Fig. 4

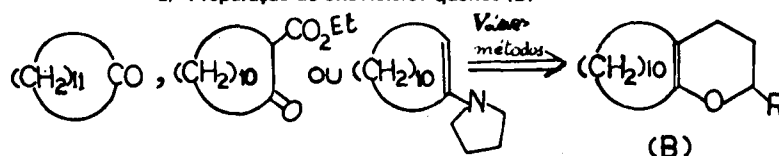
Novos Métodos para Preparação de Almíscares Naturais e Compostos Relacionados

1. Método para preparação e ciclohexadec-5-en-1-ona (A)¹⁸

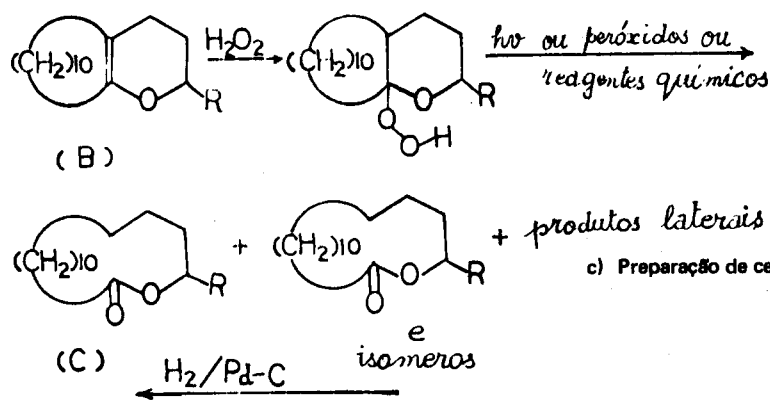


2. Métodos para preparação de lactonas macrocíclicas

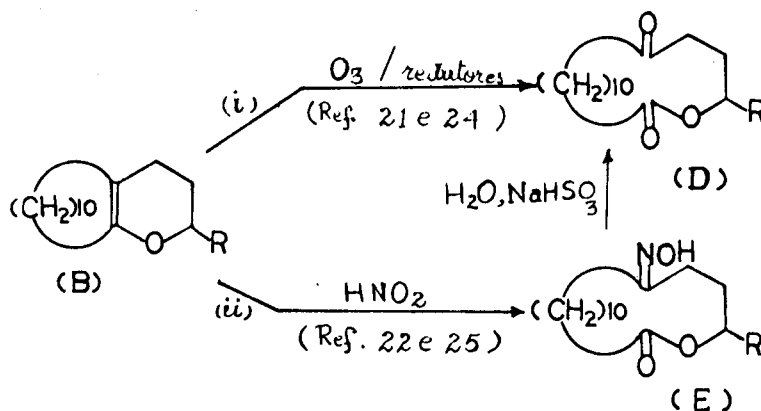
a) Preparação de oxabicycloalquenos (B)¹⁹⁻²²



b) Preparação de lactonas saturadas (C)^{19,23}



c) Preparação de cetolactonas (D) e oximinolactonas (E):

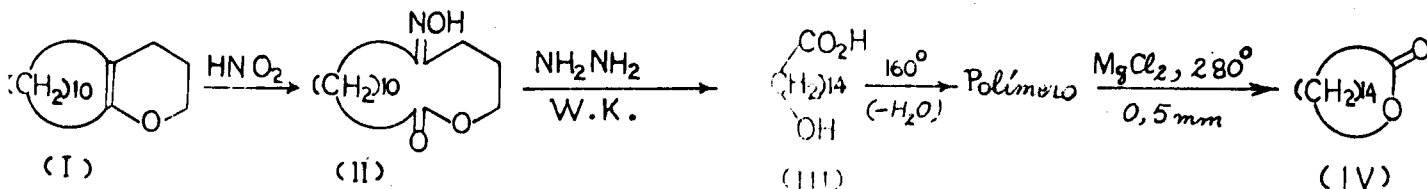


A síntese de oximinolactonas pela reação de éteres enólicos bicíclicos (B) com ácido nitroso (HNO_2) (Método 2c-ii; Fig. 4), descrita por nós em 1972, tem sido utilizada pelos russos²⁶ e especialmente pela firma alemã "Haarmann & Reimer" para síntese industrial de 15-pentadecanolídeo^{5,27}. Esta lactona, também chamada de ciclopentadecanolídeo ou simplesmente pentadecanolídeo, é o componente responsável pela fragrância agradável do Óleo de Angélica (vide introdução). Esta foi uma das primeiras duas lactonas macrocíclicas isoladas por Kerschbaum³ e, devido às suas excelentes qualidades fixadoras e aroma muito cativante, continua sendo um dos almíscares mais procurados pela indústria de perfumes e cosméticos⁵. Embora pentadecanolídeo tenha sido também a primeira lactona macrocíclica a

ser sintetizada³, os métodos clássicos de sua síntese, seja pela ciclização dos ácidos 15-bromopentadecanóico^{3,28} e 15-hidroxi-pentadecanóico^{11,13} seja pela oxidação de Baeyer-Villiger da ciclopentadecanona¹⁰, alcançaram sucesso limitado devido a escassez das matérias-primas e grande número de etapas envolvidas na sua preparação. Conseqüentemente, procurava-se ainda um processo simples e econômico, viável de industrialização. Desta forma, com a disponibilidade do 13-oxabicyclo (10.4.0)hexadec-1(12)eno(I) e baseado na sua fácil conversão no 12-oximinopentadecanolídeo(II), de acordo com o método descrito por Mahajan e colaboradores²⁵, foi desenvolvido o atual processo "Haarmann & Reimer" para preparação de pentadecanolídeo, ilustrado na Fig. 5.

Fig. 5

Processo Haarmann & Reimer para preparação de ciclopentadecanolídeo (IV)^{4,27}



Apesar dos bons rendimentos (90-97%) de todas as etapas do processo ilustrado na Fig. 5, este envolve duas etapas aparentemente desnecessárias, a saber, a abertura e fechamento do anel lactônico.

Por outro lado, descrevemos recentemente a desoxigenação de cetolactonas, através da redução de suas tosílhidrazonas (p-toluenossulfonilhidrazonas), sem afetar o anel lactô-

nico^{22,29}. No caso de 12-cetopentadecanolídeo, esta operação é realizada pelo simples aquecimento da cetolactona na mistura de dimetilformamida (DMF), sulfolano e ciclohexano, contendo tosílhidrazina, cianoborohidreto de sódio ($NaBH_3CN$) e ácido p-toluenossulfônico²². Todavia, o produto destilado, obtido em 74% de rendimento, é contaminado com impurezas e o rendimento do produto puro al-

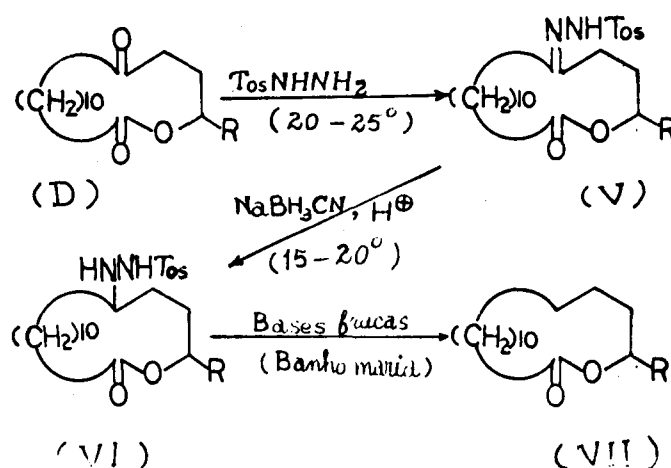
cança somente 50%. Outrossim, a reação é realizada em solventes (DMF e sulfolano) de alto preço, empregando grande excesso (4:1) do redutor (NaBH_3CN) também caro.

Diante do exposto e tendo em vista que o nosso trabalho anterior²⁵ estava sendo aproveitado pelos pesquisadores russos²⁶ e alemães^{5,27} para elaborar processos industrializáveis, resolvemos desenvolver o nosso próprio método para preparação de almíscares lactônicos. Aprimorando o "Know How" que já estava ao nosso alcance, conseguimos aperfeiçoar um processo eficaz, simples e econômico, capaz de desoxigenar as cetolactonas de qualquer tamanho, sem abrir o anel lactônico, produzindo os almíscares naturais bem como seus

homólogos, ainda inéditos. Este processo, para o qual solicitamos patente recentemente³⁰, está delineado na Fig. 6. Todas as etapas do processo, a saber, geração de tosilhidrazona (V), sua redução à alquiltosilhidrazina intermediária (VI) e a subsequente decomposição, fornecendo o produto final (VII), são realizadas na mesma vasilha, sem troca de solvente (s). O processo é econômico também em termos de energia, uma vez que a única etapa requerendo calor (VI → VII), pode ser realizada em banho-maria. O rendimento dos produtos destilados, exibindo alto grau de pureza, alcança a faixa de 83-86%.

Fig. 6

Processo para preparação de pentadecanolídeo e seus homólogos, segundo Mahajan e Araújo³⁰

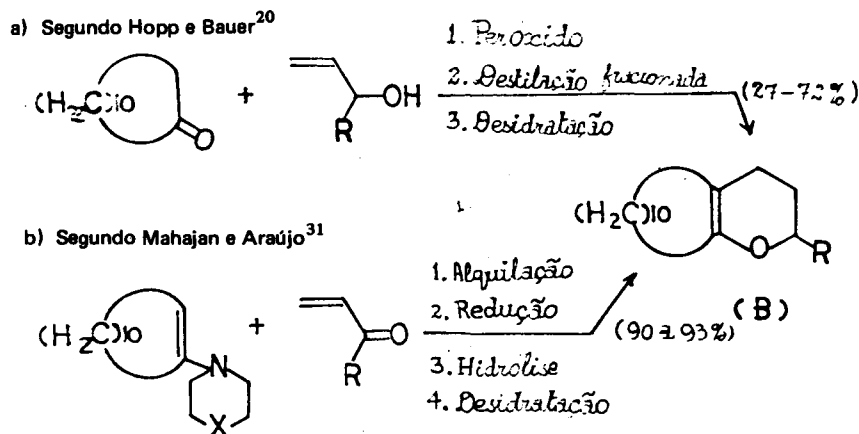


R = H, CH_3 , C_2H_5 , etc.

As cetolactonas (D) utilizadas neste processo foram preparadas a partir de oxabicycloalquenos (B), através de nitração hidrolítica, seguida de hidrólise com bissulfito de sódio, descrita por nós em 1972 (Fig. 4, Método 2c-ii)^{22,25}. Por sua vez, os oxabicycloalquenos (B) são obtidos a partir de ciclododecanona e seus derivados, por vários caminhos

(Vide Fig. 4, item 2a). A rota mais curta envolvendo a adição direta de ciclododecanona aos álcoois insaturados, achase exposta na Fig. 7-a. Todavia, a reação de adição é catalisada, à temperatura de 110-140°, por peróxidos orgânicos, potencialmente perigosos. Emprega-se grande excesso de ciclododecanona em relação ao composto insaturado (4:1 a

Fig. 7: Preparação de oxabicycloalquenos (B) (R = Alquil)



6:1) e o rendimento global dos éteres bicíclicos (B) varia de 27 a 72%, levando em conta a cicloalcanona recuperada, sendo bem inferior a estes números baseando-se no componente insaturado. Outrossim, sabe-se que as reações envolvendo radicais livres produzem muitos produtos laterais. Conseqüentemente, fomos induzidos a desenvolver um método alternativo, simples e eficaz, para preparação dos oxabicycloalquenos (B), que está mostrado na Fig. 7 b.

Aqui vale ressaltar, que embora a adição de enaminas a acrilonitrila e ésteres acrílicos proceda normalmente, isso não acontece no caso de reações com acroleína e alquil vinil cetonas, que fornecem produtos de subseqüentes reações secundárias, não sendo isolados os aductos intermediários³²

Diante do exposto, o processo delineado na Fig. 7 b, no qual as etapas de alquilação, redução e hidrólise são efetuadas *in situ*, resultando em maior eficiência e economia, constitui uma conquista valiosa na preparação de oxabicycloalquenos, que são obtidos em rendimentos de 90-93%.

Em conclusão, registramos com satisfação, que conseguimos aperfeiçoar a rota inteira para preparação de almíscares lactônicos a partir de cicloalcanona. De um lado, foi desenvolvido um caminho alternativo para obtenção de oxabicycloalquenos, em condições brandas e rendimentos altos, e do outro foi aprimorado um método brando, eficaz e de alcance geral para conversão de cetolactonas nos almíscares naturais e seus homólogos, ainda inéditos. Gostaríamos de acrescentar que as cetolactonas sintéticas (D) possuem aromas agradáveis e somam as funções químicas dos almíscares vegetais (lactonas) bem como os de origem animal (cetonas), não sendo obrigatória a sua redução a produtos naturais para fins cosméticos.

Aguardamos agora que uma indústria nacional possa industrializar os nossos processos^{30,31} e conseguir o sucesso milagroso do "Musk Oil", que é responsável pela renda anual de 85 milhões de dólares para Jovan Inc. de Chicago (vide TIME, The Weekly Newsmagazine, vol. 117 (26), p. 40, June 29, 1981).

Referências

- 1 "The Merck Index", 9th edition, Ed. M. Windholz, Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., 1976, p. 818.
- 2 L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 9, 230, 715 e 1008 (1926).
- 3 M. Kerschbaum, *Chem. Ber.* 60, 902 (1927); *Ger. Offen.* 449.217 (1927).
- 4 A. Baeyer, *Chem. Ber.* 18, 2277, 1885; *ibid.*, 23, 1275 (1890).
- 5 K.A. Bauer and A.K. Korber in, "Fragrance and Flavor Substances; Proceeding of the Second International Harman & Reimer Symposium", Ed. R. Croteau, D & PS. Verlag, 3017 Pattensen 1, W. Germany, 1980, pp. 129-135; A.K. Korber and K.A. Bauer, *ibid.*, pp. 137-144.
- 6 L. Ruzicka, M. Stoll, and H. Schinz, *Helv. Chim. Acta.* 9, 249, 339, 389 e 499 (1926); L. Ruzicka, *Chem. Ind.* (London) 54, 2 (1935).
- 7 W. Dieckmann, *Chem. Ber.* 27, 102, 965 (1894); (*Org. Reactions* 1, Chapter, 9; 15, Chapter 1).
- 8 Para referências atualizadas veja: *Org. Reactions* 23, Chapter 2.
- 9 Veja revisão no *Org. Reactions* 15, Chapter 1.
- 10 L. Ruzicka and M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* 11, 1159 (1928); (*Org. Reactions*, 9, Chapter 3).
- 11 M. Stoll and A. Rouvé, *Helv. Chim. Acta* 17, 1283 (1934).
- 12 J.W. Hill and W.H. Carothers, *J. Am. Chem. Soc.* 55, 5031 e 5039, (1933).
- 13 E.W. Spanagel and W.H. Carothers, *J. Am. Chem. Soc.* 57, 929 (1935); *ibid.* 58, 654 (1936).
- 14 T.F. Wood, "Chemistry of the Aromatic Musks", Givaudanian, separate print.
- 15 "Thorps Dictionary of Applied Chemistry", 4th Edition, Longmans, 1965, Vol. IX, pp. 281-291.
- 16 R.E. Kirk e D.F. Othmer, "Enciclopédia de Tecnologia Química", UTEHA, México, 1962, Tomo XI, pp. 886-917.
- 17 G. Wilke, *Angew. Chem.* 69, 397 (1957); *ibid.* 75, 10 (1963) (*Intenat. Edit.* 2, 105 (1963)).
- 18 M. Nishino, H. Kondo, and A. Miyake, *Chem. Letters*, 667, (1973).
- 19 J.J. Becker, *Ger. Offen.* 2.026.056, Firmenich S.A., 1970.
- 20 R.E. Hopp and K.A. Bauer, *Ger. Offen.* 2.136.496, Harman & Reimer GmbH, 1973 (U.S. Pat. No. 3.856.815).
- 21 W. Hoffmann, N. Mueller, and K. Von Fraunberg, *Ger. Offen.* 2.511.410, BASF A.G., 1976 (C.A. 86, 55303, (1977)).
- 22 J.R. Mahajan and H.C. Araújo, *Synthesis*, 64 (1980).
- 23 J.J. Becker, U.S. Pat. No. 3.890.353, Firmenich S.A., 1975.
- 24 R. Hopp and K. Bauer, *Ger. Offen.* 2.410.859, Harman & Reimer GmbH, 1975 (C.A. 84, 30931 (1976)).
- 25 J.R. Mahajan, G.A.L. Ferreira, and H.C. Araújo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1078 (1972).
- 26 L.I. Zakharkin, A.P. Pryanishnikov, and V.V. Guseva, U.S.S.R. Pat. 521.274 (1976) (C.A. 86, 5336 (1977)).
- 27 K. Bauer and A. Korber, *Ger. Offen.* 2.731.543, Harman & Reimer GmbH, 1979 (U.S. Pat. No. 4.187.222).
- 28 H. Hunsdiecker and H. Erlbach, *Chem. Ber.* 80, 129 (1947).
- 29 J.R. Mahajan and H.C. Araújo, *Synthesis*, 49 (1981).
- 30 J.R. Mahajan e H.C. Araújo, PI 8.108.358 (1981).
- 31 J.R. Mahajan e H.C. Araújo, PI 8.108.582 1981.
- 32 A.G. Cook, Editor, "Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions", Marcel Dekker, New York, 1969.