



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

(11) PI 0303909-9 B1



(22) Data de Depósito: 29/09/2003

(45) Data da Concessão: 01/09/2015
(RPI 2330)

(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DA (R)-(+)-(GAMA)-JASMOLACTONA

(51) Int.Cl.: C07D307/33

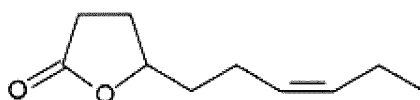
(73) Titular(es): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, Universidade de São Paulo - USP

(72) Inventor(es): Giuliano César Clososki, João Valdir Comassetto, Lauri João Missio

Processo para preparação da (R)-(+)- γ -jasmolactona

A presente invenção refere-se a um processo de preparação da (R)-(+)- γ -jasmolactona, que é um composto que possui interessantes propriedades organolépticas e é utilizado na indústria alimentícia e de perfumaria. Trata também da (R)-(+)- γ -jasmolactona obtida pelo processo ora proposto e do seu uso industrial.

O composto γ -jasmolactona, também conhecido como Z-7-decen-4-olida e que possui a fórmula estrutural (I), é caracterizado pela presença de um anel γ -butirolactônico e de uma cadeia lateral insaturada contendo 6 carbonos. A dupla ligação apresenta-se na configuração Z e na posição 7 da estrutura.



(I)

Esse composto é conhecido como um dos principais componentes presentes no óleo de jasmim e, segundo a literatura [Agri. Biol. Chem. 45 (11), pg. 2639-2640 (1981)] juntamente com a jasmona e o metil jasmonato, é descrito como um dos principais responsáveis pelo odor observado no óleo essencial extraído das flores do jasmim.

Entre outras lactonas conhecidas, a γ -jasmolactona foi também determinada como um dos constituintes minoritários do extrato dos pêssegos brancos franceses, onde sua contribuição ao sabor e odor dos mesmos foi dosada utilizando-se métodos cromatográficos [Prog. Stud. Int. Conf., pg. 287-294, (1993)].

Nobumoto e colaboradores [Biosci., Biotechnol.; Biochem. 57 (1) pg. 79-81, (1993)] identificaram por espectrometria de massas e por CG-IV a estrutura da γ -jasmolactona entre os compostos voláteis do chá semi-fermentado tipo pouchong. Tanto nesta quanto nas referências acima citadas são enfatizadas as características da γ -jasmolactona que potencializam sua aplicação na manufatura de perfumes.

Embora algumas aplicações de lactonas, provenientes de ácidos graxos saturados, como potenciais aditivos em alimentos tenham sido citadas anteriormente [Patente Britânica 743,845], apenas em 1992 o uso da γ -jasmolactona como aditivo em composições flavorizantes foi devidamente patentado [EP 473842 A1, (1992)]. Na ocasião, as propriedades organolépticas da γ -jasmolactona foram caracterizadas como sendo frutal, floral, verde, creme, doce e suco tendo esta, além disso, associação com o aroma de pêssegos e de frutas tropicais. De forma particular, nesta patente foi demonstrado que seu uso pode especificamente aumentar o caráter frutal nas seguintes classes de produtos.

- a) Bebidas frutais,
- b) Doces e balas,

- c) Produtos alimentícios que possuam o caráter frutal,
- d) Produtos de higiene dental tais como creme dental, etc,
- e) Produtos derivados do tabaco,
- f) Produtos farmacêuticos.

5 Compostos flavorizantes que podem ser utilizados em associação com a γ -jasmolactona são bem conhecidos. Estes são mencionados nas seguintes referências: S. Arctander, *Perfume and Flavor Materials of Natural Origin* (Elisabeth, N. J. USA, 1969), CRC Fenaroli's *Handbook of Flavor Ingredients* (CRC Press Inc., Cleveland, 1975) e em H. B. Healt, *Source Book of Flavors* (The Avi Publishing Company Inc., Westport, Connecticut, 1981). Por exemplo, a γ -jasmolactona é utilizada para aumentar o sabor de alimentos fermentados que contenham cis-6-dodecen-4-olida [JP 2001112431 A2, 2001]].

A quantidade da γ -jasmolactona que pode ser utilizada em composições flavorizantes pode ser variada em estreitos limites e depende, por exemplo, do produto em que o flavorizante será incorporado, da natureza e da quantidade dos outros componentes da composição flavorizante e do efeito desejado. Na maioria dos casos, apenas 0,1% (em massa) da γ -jasmolactona é suficiente para seu efeito ser claramente observado. Normalmente as quantidades aplicadas variam de 0,01 a 10 % (em massa) de γ -jasmolactona nas composições flavorizantes.

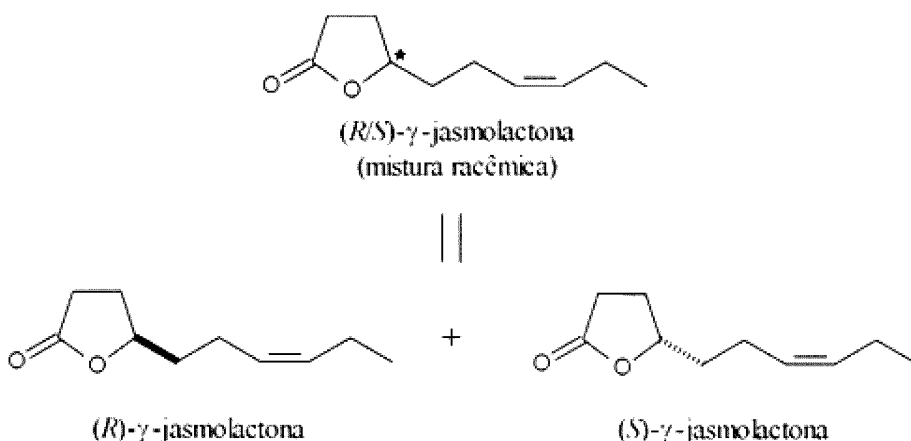
20 A γ -jasmolactona pode ser preparada através de vários métodos descritos na literatura. Como exemplo, esse composto pode ser obtido na forma racêmica usando-se acroleína e o reagente de Grignard preparado a partir de Mg e 1-bromo-3-hexeno como materiais de partida [Helvetica Chimica Acta, 61, 3, 87, pg 990-997, (1978)]. O mesmo composto pode ser obtido também utilizando-se o mesmo reagente de Grignard e γ -(trimetilsiloxi)-butironitrila [J. Org. Chem. 45, pg 237-340, (1980)].

Outras metodologias são disponíveis na literatura [Yokagaku 36, 5, pg 362-365, (1987); Yokagaku 37, 1, pg 19-22 (1988)] em que o composto é preparado em 88 % de rendimento, a partir do 1,1-dietoxi-cis-7-decen-4-ol, através de uma oxidação do tipo Jones e a partir do hexanoato de 4-oxo-6-formil metila.

30 Takagi e colaboradores descreveram a síntese da γ -jasmolactona em duas patentes japonesas, partindo-se do 1-cloro-3-hexeno [JP 02282376 A2, (1990)] e a partir do acetato de 3-oxo-6-nonila [JP 02282377 A2, (1990)]. Utilizando-se de um processo de ozonólise, Gavin e colaboradores geraram várias butirolactonas de ocorrência natural, entre elas a γ -jasmolactona, utilizando-se 6-metil-5-hepten-2-ona como precursor [Synthetic Communications 24, 10, pg 1351-1361, (1994)].

Embora existam, como mostrado nas referências acima, várias rotas de preparação da γ -jasmolactona em sua forma racêmica, as propostas de

síntese enantiosseletiva deste compostos são bem limitadas. Sabe-se que, compostos como a γ -jasmolactona, que possui um carbono assimétrico (C-4) ou melhor, um carbono ligado a quatro substituintes diferentes, pode apresentar-se na natureza em duas formas distintas, com a configuração (*R*) ou (*S*):



15 Produtos naturais biologicamente ativos são atualmente sintetizados de forma enantiosseletiva, neste caso, exclusivamente na forma (*R*) ou (*S*), já que as atividades fisiológicas freqüentemente dependem da configuração dos centros estereogênicos presentes em sua estrutura. Um exemplo clássico é o caso do limoneno onde a forma (*R*) apresenta o odor laranja, enquanto a forma (*S*) apresenta o odor limão.

20 A busca por rotas sintéticas enantiosseletivas, que já é comum na indústria farmacêutica [Science 299, pg 1694-1697, (2003)], vem ganhando aplicação crescente também na indústria de perfumes e muitas novas patentes vêm sendo registradas nesta área [Angewandte Chemie International Edition 39, pg 2980-3010, (2000)].

25 Os químicos vêm, desta forma, investigando as propriedades organolépticas de fragrâncias obtidas através de sínteses enantiosseletivas, também conhecidas como fragrâncias quirais. Se apenas um dos enantiômeros é empregado na preparação de produtos com fins comerciais, além do fato de ser possível a utilização de uma quantidade menor da substância, os riscos toxicológicos conectados a exposição aos compostos químicos presentes nestas preparações podem ser

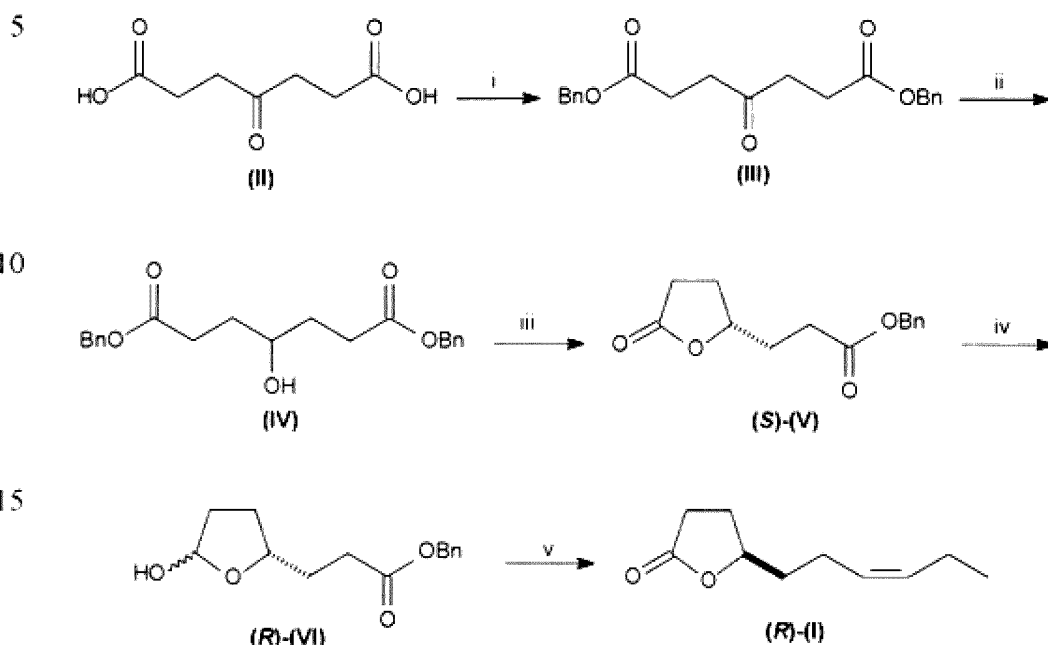
30 drasticamente reduzidos [Tetrahedron: Asymmetry 14, pg 1-42, (2003)].

Recentemente foi descrita a primeira síntese enantiosseletiva da (*S*)- γ -jasmolactona [Tetrahedron Asymmetry 11, pg 4609-4615, (2000)]. Uma patente internacional [WO 94/07887] relata que a (*R*)- γ -jasmolactona é mais intensa e sua nota floral é mais doce do que aquela conferida pelo seu antípoda (*S*)- γ -jasmolactona. Nesta mesma patente, a síntese da (*R*)- γ -jasmolactona foi efetuada através de uma resolução cinética enzimática de seu racemato (*R/S*), com um modesto

35 rendimento de 28 % e em excesso enantiomérico máximo de 60 %.

A presente invenção se refere a primeira síntese

enantiosseletiva da (*R*)- γ -jasmolactona, partindo-se do ácido 4-cetopimérico comercial. O processo de preparação da (*R*)-(+)- γ -jasmolactona envolve 5 etapas reacionais e emprega uma lactonização enzimática promovida por lipase de pâncreas de porco (PPL) na etapa de dessimetrização, conforme o esquema abaixo.



Mais especificamente, o processo para preparação (*R*)-(+)-

γ -jasmolactona consiste das seguintes etapas de:

a) preparação do 4-cetoeptanoato de dibenzila (III), através da dissolução de um equivalente do ácido 4-cetoeptanóico (II) em uma mistura de metanol/água 10:1 (solução entre 0,2 e 0,25 mol/L), seguida da adição de uma solução de CsCO_3 20 % até pH 7,0; evaporação do solvente sob pressão reduzida; adição de dimetilformamida (2 x 140 a 160 equivalentes) e destilação; nova adição de dimetilformamida seca (140-160 equivalentes) e, sob N_2 , adição gota a gota de brometo de benzila recém destilado (entre 2 e 2,2 equivalentes), seguida de agitação entre 17 h e 24 h; evaporação do solvente e adição de uma solução a 5 % de NaHCO_3 (2 x 1,25 equivalentes) e extração com diclorometano (3 x 20 a 30 equivalentes), seguida de purificação do composto III em coluna de sílica flash (Hexano/Acetato de etila = 2:1) com um rendimento entre 80 e 84 %;

b) síntese do 4-hidroieptanodiato de dibenzila (IV), através da dissolução de um equivalente do 4-cetoeptanodiato de dibenzila (III) em uma mistura de solvente éter/metanol 4:1 (solução entre 0,45 e 0,55 mol/L), a uma temperatura entre -20 e -25 °C; adição de NaBH_4 seco (entre 0,9 e 1,1 equivalentes), sendo a reação acompanhada por cromatografia em camada delgada usando-se eluente éter/hexano 6:4 e por RMN ^1H e, após 2 - 3 h, adição de uma solução a 5% de NaHCO_3 (entre 4,3 e 4,9 equivalentes); extração com éter gelado (entre 160 e 170 equivalentes); purificação do composto IV em coluna cromatográfica (éter/hexano 6:4), que é obtido entre 91 e 95 % de rendimento;

c) síntese do (S)-3-(5-oxotetridro-2-furanil)-propanoato de benzila (V), através da dissolução de um equivalente de 4-hidroxiheptanodiato de dibenzila (IV) em éter seco (solução entre 0,025 e 0,035 mol/L), seguida da adição de lipase de pâncreas de porco (entre 1 e 1,5 g de enzima por mmol do substrato IV); agitação entre 20 e 24 h mantendo-se a temperatura entre 30 e 32 °C, dita reação monitorada por cromatografia de camada delgada usando eluente éter/hexano 6:4, com posterior filtragem da enzima e purificação do produto por coluna cromatográfica usando eluente éter/hexano 6:4, obtendo-se o composto V entre 69 e 74 % de rendimento;

d) preparação do R-(+)-3-(5-hidroxi-tetrahydro-2-furanil)-propanoato de benzila (VI), através da dissolução de um equivalente do S-(-)-3-(5-oxotetridro-2-furanil)-propanoato de benzila (V) em tetrahydrofurano seco (solução entre 0,12 e 0,16 mol/L), a uma temperatura entre -72 e -78 °C e sob nitrogênio seco, seguida de adição gota-a-gota de uma solução 1mol/L de hidreto de di-isobutil alumínio em hexano (entre 1 e 1,2 equivalentes), promovendo-se a agitação da mistura reacional entre 2 e 3 h, e em seguida adicionando-se uma solução saturada de NH₄Cl (entre 13 e 15 equivalentes do sal), sendo a fase orgânica extraída com éter etílico (3 x 47 equivalentes); seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em um evaporador rotatório e o produto purificado em coluna cromatográfica flash usando como eluente éter/hexano 1:1, levando ao composto VI entre 68 e 71 % de rendimento.

e) preparação da R-(+)-jasmolactona [(Z)-(R)-(+)-7-decen-4-olida] (I), através da lavagem, sob N₂, de um equivalente de hidreto de sódio a 60 % e disperso em óleo mineral com hexano (4 x 8 a 10 equivalentes); adição de DMSO seco (entre 30 e 40 equivalentes), sendo observado o desprendimento de H₂; dita mistura foi então aquecida lentamente a 75°C, e agitada até o desprendimento de H₂ cessar, seguida de resfriamento a temperatura ambiente, sendo a solução resultante misturada a 0,6 equivalentes de brometo de propiltrifenilfosfônio dissolvido em dimetilsulfóxido seco (entre 30 e 40 equivalentes) e, após 15 a 30 min. de agitação a temperatura ambiente; adição gota a gota do S-(+)-3-(5-hidroxi-tetrahydro-2-furanil)-propanoato de benzila (V) (0,30 equivalentes) dissolvido em dimetilsulfóxido (entre 4 e 5 equivalentes), dita reação sendo monitorada por CG e interrompida mediante adição de solução saturada de NH₄Cl (33,9 equivalentes) sendo a fase orgânica extraída com éter etílico (3 x entre 60 e 70 equivalentes); seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em um evaporador rotatório, sendo o bruto reacional purificado em coluna cromatográfica flash usando como eluente acetato de etila/hexano 3:7, levando ao composto (R)-I entre 80 e 82 % de rendimento em uma mistura Z/E=89:11.

f) separação dos isômeros, em coluna cromatográfica flash impregnada com AgNO₃ usando-se como eluente a mistura acetato de etila/hexano 7:3.

g) determinação do excesso enantiomérico da R-(+)-jasmolactona em um cromatógrafo

gasoso equipado com uma coluna capilar de fase quiral, usando-se os seguintes parâmetros experimentais: Rampa: T.i. 90°C (20 min) - 120°C (1°C/min); T.f. 120°C (30 min); gás de arraste: H₂; fluxo: 115 mL/min.

Na presente rota sintética, os compostos III e IV foram preparados conforme descrito na síntese da (S)- γ -jasmolactona [Tetrahedron Asymmetry 11, pg 4609-4615, (2000)]. O composto (S)-V foi preparado entre 89 e 92 % de excesso enantiomérico utilizando-se de um procedimento modificado ao já publicado anteriormente [Tetrahedron Asymmetry 11, pg 4609-4615, (2000)].

No processo desenvolvido, o grupo carbonila da função lactona (S)-V é seletivamente reduzido na presença da função éster benzílico, usando hidreto de di-isobutil alumínio (DIBAL-H). A redução do (S)-V com DIBAL-H leva ao lactol (R)-VI. Esse processo pode ser aplicado na redução de outras butirolactonas variando-se o grupamento éster (R-C(O)-OR', onde R' = alquil, benzil, alquenil, alquinil, etc).

A etapa chave da presente invenção é uma reação de Wittig entre o lactol (R)-VI e dois equivalentes de propilidenotrifetilfosforana, gerada por reação de brometo de propiltrifetilfosfônio com hidreto de sódio em dimetilsulfóxido (DMSO.) Essa reação leva a (R)- γ -jasmolactona entre 80 e 82 % de rendimento como uma mistura 89:11 de isômeros Z:E determinada por cromatografia gasosa. Essa reação pode ser efetuada em outros solventes usados em reações de Wittig (tais como éter etílico, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), Acetonitrila, CH₂Cl₂, NH₃, etc) e utilizando-se outras bases utilizadas para gerar a ilida (tais como n-BuLi, EtONa, t-BuOK, di-isopropil-amideto de lítio (LDA), Na₂CO₃, K₂CO₃, hexametil di-silazana de lítio (LiHMDS), hexametil di-silazana de potássio (KHMDS), NaNH₂, trietilamina, etc) onde ocorre variação na relação E:Z do produto final.

Nesta invenção a mistura de isômeros Z e E é separada por cromatografia, em coluna de sílica gel impregnada com nitrato de prata, eluindo-se com hexano : acetato de etila (7 : 3).

O excesso enantiomérico da (R)- γ -jasmolactona é determinado através cromatografia em fase gasosa. A configuração (R) da γ -jasmolactona obtida é determinada através da comparação dos dados polarimétricos do composto obtido com os presentes na literatura.

Seguem abaixo os procedimentos detalhados utilizados na preparação da (R)- γ -jasmolactona.

a) Geral

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram registrados espectrômetros Bruker DRX-500 usando trimetilsilano (TMS) como referência interna (¹H RMN) e o pico central do sinal do clorofórmio deuterado (¹³C RMN). Os espectros no infravermelho foram obtidos com um espectrofotômetro Bomen

Michelson Sereis. As análises de cromatografia gasosa foram efetuadas num aparelho HP 5890 series II usando colunas de metilsilicone e metilfenilsilicone 5% 30m x 0,2mm x 0,22 μ e num aparelho Shimadzu 17A usando coluna capilar quiral de b-ciclodextrina CHIRASIL-DX CD (CROMPACK®). Os espectros de massas foram feitos num espectrofotômetro Shimadzu QP5050A. As rotações ópticas foram medidas num polarímetro JASCO DIP 3170.

b) Preparação do 4-cetoeptanoato de dibenzila (III)

Em balão de fundo redondo pesou-se o 1 equivalente do ácido 4-cetoeptanóico (II) e dissolveu-o com uma mistura de metanol/água 10:1 (solução entre 0,2 e 0,25 mol/L). A seguir, adicionou-se uma solução de CsCO₃ 20 % até pH 7,0. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Adicionou-se dimetilformamida (2 x 140 a 160 equivalentes) e destilou-se. Mais dimetilformamida seco (140-160 equivalentes) foi adicionado e, sob N₂, gotejou-se entre 2 e 2,2 equivalentes de brometo de benzila recém destilado. Agitou-se entre 17 h e 24 h e evaporou-se o solvente. Após, adicionou-se uma solução à 5 % de NaHCO₃ (2 x 1,25 equivalentes) e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 a 30 equivalentes). O composto III foi purificado em coluna de sílica flash (Hexano/Acetato de etila = 2:1) e obtido entre 80 e 84 % de rendimento. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,64 (t, *J* = 6,40 Hz, 4H); 2,77 (t, *J* = 6,40 Hz, 4H); 5,10 (s, 4H); 7,30-7,37 (m, 10H) RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 206,8; 37,1; 28,0; 172,5; 66,5; 135,9; 128,2; 128,6. I.V. (KBr) (cm⁻¹): 2948, 1731; 1706; 1327; 625 e 726.

c) Síntese do 4-hidroxiptanodiato de dibenzila (IV)

Um equivalente do 4-cetoeptanodiato de dibenzila (III) foi dissolvido em uma mistura de solvente éter/metanol 4:1 (solução entre 0,45 e 0,55 mol/L). Entre -20 e -25 °C adicionou-se NaBH₄ seco (entre 0,9 e 1,1 equivalentes). Acompanhou-se a reação por cromatografia em camada delgada usando-se eluente éter/hexano 6:4 e por RMN ¹H. Entre 2 e 3 h depois, adicionou-se uma solução a 5% de NaHCO₃ (entre 4,3 e 4,9 equivalentes) e extraiu-se com éter gelado (entre 160 e 170 equivalentes). O composto IV foi purificado por coluna cromatográfica (éter/hexano 6:4) sendo obtido entre 91 e 95 % de rendimento. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,61-1,89 (m, 10H); 2,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H); 3,63-3,69 (m, 1H); 5,30 (s, 4H); 7,22-7,48 (m, 10H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 70,1; 32,1; 30,5; 173,7; 65,0; 135,7; 128,1; 128,4. I.V. (KBr) (cm⁻¹): 3454; 2931, 1733; 1497; 698 e 747.

d) Síntese do (S)-3-(5-oxotetridro-2-furanil)-propanoato de benzila (V)

Em balão de fundo redondo, dissolveu-se o 4-hidroxiptanodiato de dibenzila (IV) (1 equivalente) em éter seco (solução entre 0,025 e 0,035 mol/L), e a esta solução foi adicionado lipase de pâncreas de porco (entre 1 e 1,5 g de enzima por mmol do substrato IV). Agitou-se entre 20 e 24 h mantendo-se a temperatura entre 30 e 32°C. Monitorou-se a reação por cromatografia de camada

delgada usando eluente éter/hexano 6:4. Filtrou-se a enzima e purificou-se o produto por coluna cromatográfica usando eluente éter/hexano 6:4, obtendo-se o composto V entre 69 e 74 % de rendimento. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,81-1,92 (m, 1H); 1,94-2,07 (m, 2H); 2,30-2,38 (m, 1H); 2,49-2,58 (m, 4H); 4,53 (dddd, *J* = 8,19 Hz, *J* = 7,60 Hz, *J* = 7,02 Hz, *J* = 5,27 Hz, 1H); 5,13 (s, 2H); 7,25-7,35 (m, 5H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176,5; 30,2; 28,3; 79,2; 27,4; 29,8; 172,1; 66,0; 135,5; 128,2 127,9; 128,0. I.V. (KBr) (cm⁻¹): 2929, 1773; 1733; 699.

e) Preparação do *R*-(+)-3-(5-hidroxi-tetrahydro-2-furanil)-propanoato de benzila (VI)

A um balão de fundo redondo contendo 1 equivalente do *S*-(-)-3-(5-oxotetridro-2-furanil)-propanoato de benzila (V) dissolvido em tetrahidrofurano seco (solução entre 0,12 e 0,16 mol/L), a uma temperatura entre -72 e -78 °C e sob nitrogênio seco, adicionou-se gota-a-gota uma solução 1mol/L de hidreto de di-isobutil alumínio em hexano (entre 1 e 1,2 equivalentes). Agitou-se a mistura reacional entre 2 e 3 h, e em seguida adicionou-se solução saturada de NH₄Cl (entre 13 e 15 equivalentes do sal). A fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 47 equivalentes), seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em um evaporador rotatório. O produto foi purificado em coluna cromatográfica flash usando como eluente éter/hexano 1:1, levando ao composto VI entre 68 e 71 % de rendimento. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,49-2,50 (m, 8 H); 4,01-4,23 (m, 1H); 2,30-2,38 (m, 1H); 5,12-5,13 (m, 5H); 5,41-5,49 (m, 1H); 7,26-7,36 (m, 5 H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 28-34; 65; 77-80; 97; 130-140 e 173-174. I.V. (KBr) (cm⁻¹): 3417; 2945; 1728. [α]_D²⁰ = +15,9 (*c* = 0,79, CH₂Cl₂).

f) Preparação da *R*-(+)-jasmolactona [(*Z*)-(*R*)-(+)-7-decen-4-olida] (I)

Um equivalente de hidreto de sódio, a 60 % e disperso em óleo mineral foi lavado com hexano (4 x 8 a 10 equivalentes) sob N₂ e a este adicionou-se DMSO seco (entre 30 e 40 equivalentes), sendo observado o desprendimento de H₂. A mistura foi então aquecida lentamente a 75 °C, e agitada até o desprendimento de H₂ cessar. Após o resfriamento a t.a. observou-se uma coloração levemente amarelada. Esta solução foi então transferida via cânula, a um balão contendo 0,6 equivalentes de brometo de propiltrifenilfosfônio dissolvido em dimetilsulfóxido seco (entre 30 e 40 equivalentes), onde se observou a formação de uma intensa coloração avermelhada. Entre 15 a 30 min. de agitação a temperatura ambiente adicionou-se, gota a gota, o *S*-(+)-3-(5-hidroxi-tetrahydro-2-furanil)-propanoato de benzila (V) (0,30 equivalentes) dissolvido em dimetilsulfóxido (entre 4 e 5 equivalentes). A reação foi monitorada por CG e interrompida mediante adição de solução saturada de NH₄Cl (33,9 equivalentes). A fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x entre 60 e 70 equivalentes), seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em um evaporador rotatório. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica flash usando como eluente acetato de etila/hexano 3:7, levando ao composto (*R*)-I entre 80 e 82 % de rendimento em uma mistura *Z/E*=89:11. Os isômeros

foram separados em coluna cromatográfica flash impregnada com AgNO_3 usando-se como eluente a mistura acetato de etila/hexano 7:3. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,96 (t, $J = 7,56$ Hz, 1H); 1,61-1,68 (m, 1H); 1,76-1,91 (m, 2H); 2,02-2,08 (m, 2H); 2,17-2,21 (m, 2H); 2,30-2,36 (m, 1H); 2,52-2,55 (m, 1H); 4,50 (dddd, $J = 8,12$ Hz, $J = 6,76$ Hz, $J = 6,65$ Hz, $J = 5,17$ Hz, 1H); 5,31 (dt, $J = 10,75$ Hz, $J = 7,29$ Hz, $J = 1,54$ Hz, 1H); 5,43 (dt, $J = 10,75$ Hz, $J = 7,29$ Hz, $J = 1,54$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 14,0; 20,2; 22,7; 27,7; 28,5; 35,3; 80,1; 126,9; 132,7; 177,0. IV (KBr) (cm^{-1}): 2937; 1775. EM (m/z) (%rel.): 68 (100); 85 (40,9); 108 (11,4); 168 (M^+). $[\alpha]_D^{25} = +39,07$ ($c = 0,28$; CH_2Cl_2 , 92 %).

10 g) Determinação do Excesso Enantiomérico da *R*-(+)-jasmolactona

O excesso enantiomérico foi determinado em um cromatógrafo gasoso equipado com uma coluna capilar de fase quiral CHIRASIL-DEX CD (CROMPACK[®]), usando-se os seguintes parâmetros experimentais: Rampa: T.i. 90°C (20 min) - 120°C (1°C/min); T.f. 120°C (30 min); gás de arraste: H_2 ; fluxo: 115 mL/min.

15 O presente invento pode ser aplicado na síntese de outras γ -butirolactonas de ocorrência natural ou não que contenham uma dupla ligação entre os carbonos C-7 e C-8 de sua cadeia lateral.

Dentre as inúmeras vantagens deste processo, destaca-se o reduzido número de etapas em que o produto é obtido de forma enantiosseletiva, além dos bons rendimentos obtidos. Além disso, a etapa de dessimetização utilizada lança mão do uso de uma enzima (lipase de pâncreas de porco). As enzimas, que são formadas de L-aminoácidos, são catalisadores quirais muito eficientes e, ao contrário dos metais pesados também utilizados neste tipo de reação, são biodegradáveis. Em adição, essas podem ser imobilizadas em suportes sólidos, fato que aumenta sua estabilidade frente às condições operacionais.

Reivindicações

1. Processo para preparação da (*R*)-(+)- γ -jasmolactona consistindo das seguintes etapas de:

a) preparação do 4-cetoeptanoato de dibenzila (III), através da dissolução de um equivalente do ácido 4-cetoeptanóico (II) em uma mistura de metanol/água 10:1 (solução entre 0,2 e 0,25 mol/L), seguida da adição de uma solução de CsCO₃ 20 % até pH 7,0; evaporação do solvente sob pressão reduzida; adição de dimetilformamida (2 x 140 a 160 equivalentes) e destilação; nova adição de dimetilformamida seca (140-160 equivalentes) e, sob N₂, adição gota a gota de brometo de benzila recém destilado (entre 2 e 2,2 equivalentes), seguida de agitação entre 17 h e 24 h; evaporação do solvente e adição de uma solução a 5 % de NaHCO₃ (2 x 1,25 equivalentes) e extração com diclorometano (3 x 20 a 30 equivalentes), seguida de purificação do composto III em coluna de sílica flash (Hexano/Acetato de etila = 2:1) com um rendimento entre 80 e 84 %;

b) síntese do 4-hidroxiptanodiato de dibenzila (IV), através da dissolução de um equivalente do 4-cetoeptanodiato de dibenzila (III) em uma mistura de solvente éter/metanol 4:1 (solução entre 0,45 e 0,55 mol/L), a uma temperatura entre -20 e -25 °C; adição de NaBH₄ seco (entre 0,9 e 1,1 equivalentes), sendo a reação acompanhada por cromatografia em camada delgada usando-se eluente éter/hexano 6:4 e por RMN ¹H e, após 2 - 3 h, adição de uma solução a 5% de NaHCO₃ (entre 4,3 e 4,9 equivalentes); extração com éter gelado (entre 160 e 170 equivalentes); purificação do composto IV em coluna cromatográfica (éter/hexano 6:4), que é obtido entre 91 e 95 % de rendimento;

caracterizado por ser a síntese do (*S*)-3-(5-oxotetridro-2-furanil)-propanoato de benzila (V) feita através da dissolução de um equivalente de 4-hidroxiptanodiato de dibenzila (IV) em éter seco (solução entre 0,025 e 0,035 mol/L), seguida da adição de lipase de pâncreas de porco (entre 1 e 1,5 g de enzima por mmol do substrato (IV)); agitação entre 20 e 24 h mantendo-se a temperatura entre 30 e 32° C, dita reação monitorada por cromatografia de camada delgada usando eluente éter/hexano 6:4, com posterior filtragem da enzima e purificação do produto por coluna cromatográfica usando eluente éter/hexano 6:4, obtendo-se o composto (V) entre 69 e 74 % de rendimento; seguido pela redução seletiva do *S*-(+)-3-(5-hidroxi-tetrahydro-2-furanil)-propanoato de benzila (V) ao *R*-(+)-3-(5-hidroxi-tetrahydro-2-furanil)-propanoato de benzila (VI) com hidreto de diisobutil alumínio (DIBAL-H), seguido de uma reação do tipo Wittig entre o lactol (*R*)-(VI) e dois equivalentes de propilidenotrifetilfosforana, gerada por reação de brometo de propiltrifetilfosfônio com hidreto de sódio em dimetilsulfóxido (DMSO), levando a (*R*)- γ -jasmolactona (I) entre 80 e 82 % de rendimento como uma mistura 89:11 de isômeros *Z:E* determinada por cromatografia gasosa.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser a preparação do *R*-(+)-3-(5-hidroxi-tetrahydro-2-furanil)-propanoato

de benzila (VI) feita através da dissolução de um equivalente do *S*-(-)-3-(5-oxotetridro-2-furanil)-propanoato de benzila (V) em tetrahidrofurano seco (solução entre 0,12 e 0,16 mol/L), a uma temperatura entre -72 e -78° C e sob nitrogênio seco, seguida de adição gota-a-gota de uma solução 1mol/L de hidreto de di-isobutil alumínio em hexano (entre 1 e 1,2 equivalentes), promovendo-se a agitação da mistura reacional entre 2 e 3 h, e em seguida adicionando-se uma solução saturada de NH₄Cl (entre 13 e 15 equivalentes do sal), sendo a fase orgânica extraída com éter etílico (3 x 47 equivalentes); seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em um evaporador rotatório e o produto purificado em coluna cromatográfica flash usando como eluente éter/hexano 1:1, levando ao composto (VI) entre 68 e 71 % de rendimento.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser a preparação da *R*-(+)-jasmolactona [(*Z*)-(*R*)-(+)-7-decen-4-olida] (I) feita através da lavagem, sob N₂, de um equivalente de hidreto de sódio a 60 % e disperso em óleo mineral com hexano (4 x 8 a 10 equivalentes); adição de DMSO seco (entre 30 e 40 equivalentes), sendo observado o desprendimento de H₂; dita mistura foi então aquecida lentamente a 75°C, e agitada até o desprendimento de H₂ cessar, seguida de resfriamento a temperatura ambiente, sendo a solução resultante misturada a 0,6 equivalentes de brometo de propiltrifenilfosfônio dissolvido em dimetilsulfóxido seco (entre 30 e 40 equivalentes) e, após 15 a 30 min. de agitação a temperatura ambiente; adição gota a gota do *R*-(+)-3-(5-hidroxi-tetrahydro-2-furanil)-propanoato de benzila (VI) (0,30 equivalentes) dissolvido em dimetilsulfóxido (entre 4 e 5 equivalentes), dita reação sendo monitorada por CG e interrompida mediante adição de solução saturada de NH₄Cl (33,9 equivalentes) sendo a fase orgânica extraída com éter etílico (3 x entre 60 e 70 equivalentes); seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em um evaporador rotatório, sendo o bruto reacional purificado em coluna cromatográfica flash usando como eluente acetato de etila/hexano 3:7, levando ao composto (*R*)-(I) entre 80 e 82 % de rendimento em uma mistura *Z/E*=89:11.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser a separação da mistura dos isômeros do composto *R*-(+)-jasmolactona [(*Z*)-(*R*)-(+)-7-decen-4-olida] (I) feita em coluna cromatográfica flash impregnada com AgNO₃ usando-se como eluente a mistura acetato de etila/hexano 7:3.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser a determinação do excesso enantiomérico da *R*-(+)-jasmolactona feita em um cromatógrafo gasoso equipado com uma coluna capilar de fase quiral, usando-se os seguintes parâmetros experimentais: Rampa: T.i. 90°C (20 min) - 120°C (1°C/min); T.f. 120°C (30 min); gás de arraste: H₂; fluxo: 115 mL/min.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato do grupo benzila nos compostos de fórmula (III), (IV), (V) e (VI)

poderem ser os grupos C₁₋₆alquil; C₁₋₆alquenil e C₁₋₆alquenila.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser o solvente da reação de Wittig, opcionalmente, selecionado dentre éter etílico, tetrahydrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), Acetonitrila, CH₂Cl₂, NH₃, ou
5 outro e por utilizar outras bases para gerar a ilida, tais como n-BuLi, EtONa, t-BuOK, diisopropil-amideto de lítio (LDA), Na₂CO₃, K₂CO₃, hexametil di-silazana de lítio (LiHMDS), hexametil di-silazana de potássio (KHMDS), NaNH₂, trietilamina, ou outra, onde ocorre variação na relação *E:Z* do produto final.

Resumo

Processo para preparação da (R)-(+)- γ -Jasmolactona,

que é um composto que possui interessantes propriedades organolépticas e é utilizado na indústria alimentícia e de perfumaria. Esse composto é conhecido como um dos principais componentes presentes no óleo de jasmim e, juntamente com a jasmona e o metil jasmonato, é descrito como um dos principais responsáveis pelo odor observado no óleo essencial extraído das flores do jasmim. O processo de preparação da (R)-(+)- γ -jasmolactona envolve 5 etapas reacionais partindo-se do ácido 4-cetopimérico comercial e emprega uma lactonização enzimática promovida por lipase de pâncreas de porco (PPL) na etapa de dessimetrização. Mais especificamente, o processo caracteriza-se pela redução seletiva do S-(+)-3-(5-hidroxi-tetrahydro-2-furanil)-propanoato de benzila ao R-(+)-3-(5-hidroxi-tetrahydro-2-furanil)-propanoato de benzila com hidreto de di-isobutil alumínio (DIBAL-H), seguido de uma reação do tipo Wittig entre o lactol (R)-(VI) e dois equivalentes de propilidenotrifenilfosforana, gerada por reação de brometo de propiltrifenilfosfônio com hidreto de sódio em dimetilsulfóxido (DMSO), levando a (R)- γ -jasmolactona entre 80 e 82% de rendimento como uma mistura 89:11 de isômeros Z:E determinada por cromatografia gasosa.