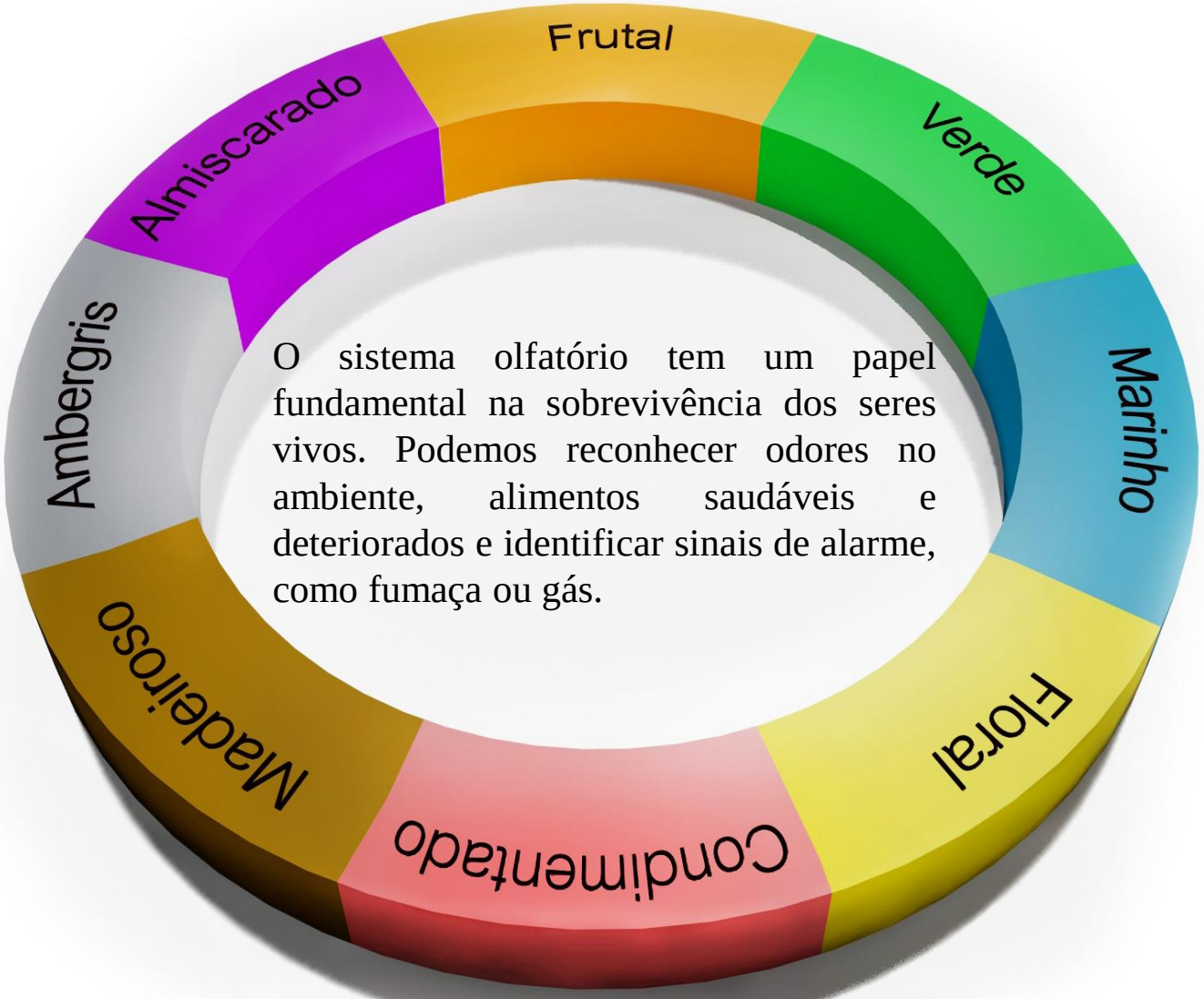
A QUÍMICA DOCE, AMARGA E PERFUMADA

Claudia M. Rezende
Instituto de Química/ UFRJ

FAPESP
Ciclo de Conferências Ano Internacional da Química
Biodiversidade & Química
03/08/2011 - FAPESP - São Paulo

São Paulo- agosto de 2011

Classificação dos Aromas



Classificação geral dos odorantes na perfumaria

(adaptado de Kraft, P.; Bajgrowicz, J. A.; Denis, C.; Fráter, G. Angew. Chem.,Int. Ed. 2000, 39, 2980).

O Brasil é o terceiro produtor mundial de perfumes e cosméticos e ocupa o 1º lugar no consumo de perfumes

Uma breve história dos aromas

Quinta dinastia Egito- 2490-2330 a.C.

Antiguidade - oferecimento de incenso

Egito: politeístas - verdadeiros laboratórios para a produção de unguentos e incensos nos templos.

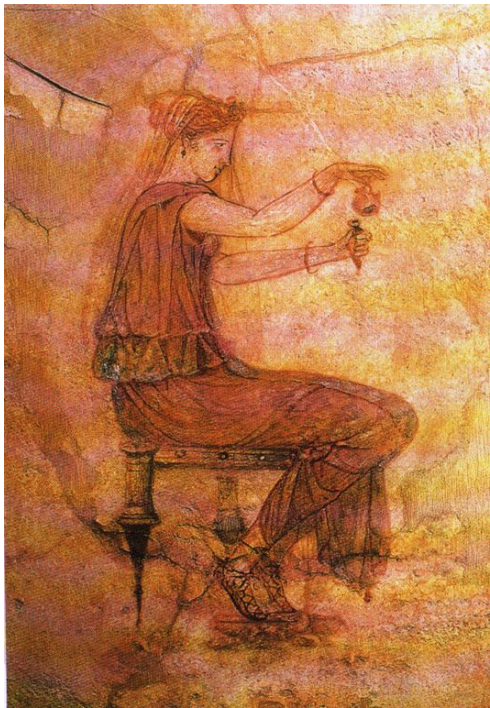
Queima de madeiras, ervas e resinas.

As flores e seu aroma eram um sinal da presença dos deuses na Terra.

Do profano aos céus

Casas de banhos- da limpeza à cura de doenças

*KYPHI (*do egípcio *kp.t.): **menta, açafrão**, henna, zimbro, vinho, mel, resinas, passas e **mirra** – incenso, perfume e medicamento.*



Perfumes diferentes para cada deus

Dos assírios e persas à Grécia Antiga

Alexandre “O Grande” (356-326 a.C.) e a conquista do Oriente:

sândalo (amadeirado), canela (condimentado), ambergris (ambarado), almíscar (almiscarado, “musk”).

Estudo de plantas para fins curativos (Teofrasto- autor do primeiro tratado sobre cheiros em 330 a.C.)- prazos de validade.

Primeiras tentativas de destilação de flores

Frasco séc. I d. C., Roma, Museu Internacional Da Perfumaria, Grassé, França

Na Roma imperial, o uso de plantas aromáticas era intenso e chegou a causar desequilíbrio na balança comercial (séc. I, importava-se 500 toneladas de mirra e 250 de olíbano do Oriente).

Rituais religiosos e funerários, no cotidiano privado e social (banquetes, teatros).

Desenvolvimento de frascos em cerâmica e vidro.

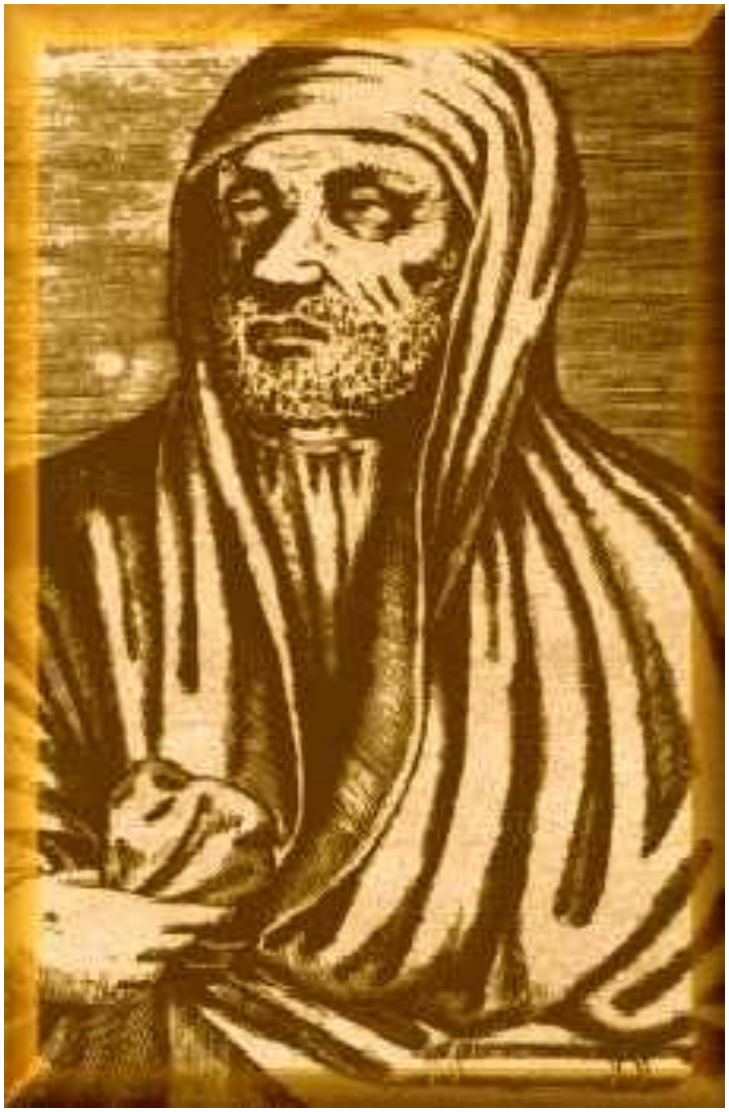
Acima de 100 casas de banho no apogeu de Roma

Passagens bíblicas

incenso, ouro e mirra

O ouro era presente para rei, o incenso (olíbano, *Boswellia*, Burseraceae) para sacerdote (espiritualidade) e a mirra (*Commiphora*, Burseraceae, ambos resinas) era presente para profeta, usada para embalsamar corpos – imortalidade- traços dos dois foram encontrados no Santo Sudário

Cântico dos cânticos- exaltaçao ao amor
Lavagem dos pés de Jesus com nardo (Amaryllidaceae)



Queda do Império Romano- odor dos bárbaros

Manipulação das ervas restrita aos monges e as feiticeiras.

Desenvolvimento cultural e científico do Oriente do séc. V ao XI

Médico islâmico Avicena (980-1037- *Canon*, tratado de medicina); fixou as regras e métodos para o início do processo da destilação- primeiro alambique. Primeira água de rosas- *ATTAR*

Em 1320 os italianos aperfeiçoaram a destilação do álcool, difundido os extratos medicinais, a perfumaria com base alcoólica e as bebidas**.**

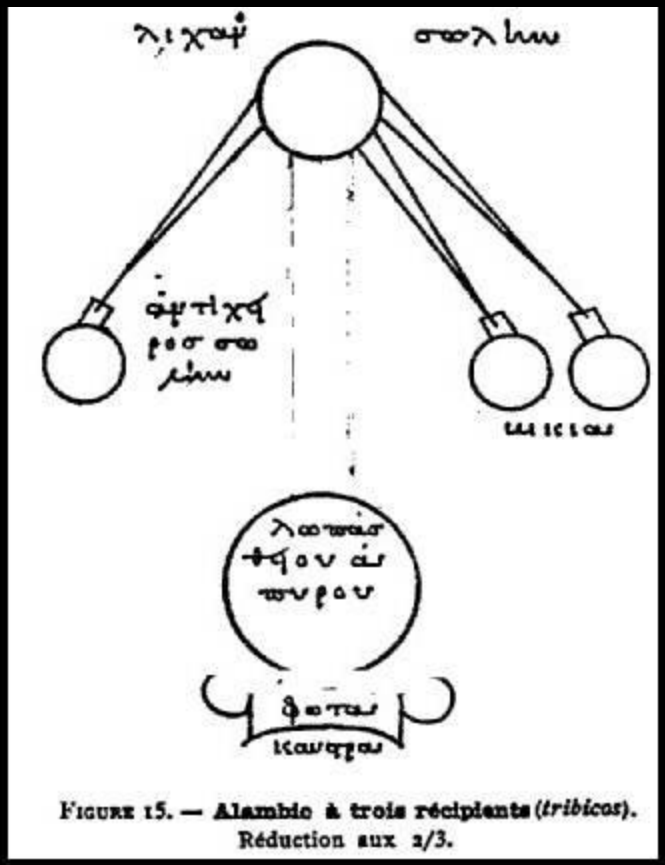


FIGURE 15. — Alambic à trois récipients (*tribicos*). Réduction aux 2/3.

Alambic à trois récipients (tribicos), Saint-Marc (XIe siècle)

http://perso.club-internet.fr/hdelboy/chimie_anciens_5.html

Primeiro perfume a base de ácool: *Água da Rainha da Hungria* (1370- base de alecrim);

Água das Carmelitas (angélica, melissa e outros); águas de lavanda e rosas;

L'eau Admirable (1690, Jean Paul Feminis), rebatizada com o nome de *Eau de Cologne*

Séc. XIX Jean-Marie Farina torna-se o fornecedor oficial da água de colônia de Napolão Bonaparte

Enfleurage *:* usada na extração de flores com baixo teor de óleo, delicadas ou sensíveis a temperatura. As pétalas são colocadas em molduras de madeira contendo uma gordura inodora (de porco) até sua saturação pelos voláteis, seguida da extração com etanol à frio. As flores são regularmente substituídas (p.ex. 24h, jasmim) e a extração pode durar 1 mês.

Filme "O perfume, a historia de um assassino", de Tom Tykwer (inspirado no livro de Patrick Suskind)

Fragrância:

Saída:Mandarina, Pera, Pêssego, Damasco, Pimenta-Rosa.

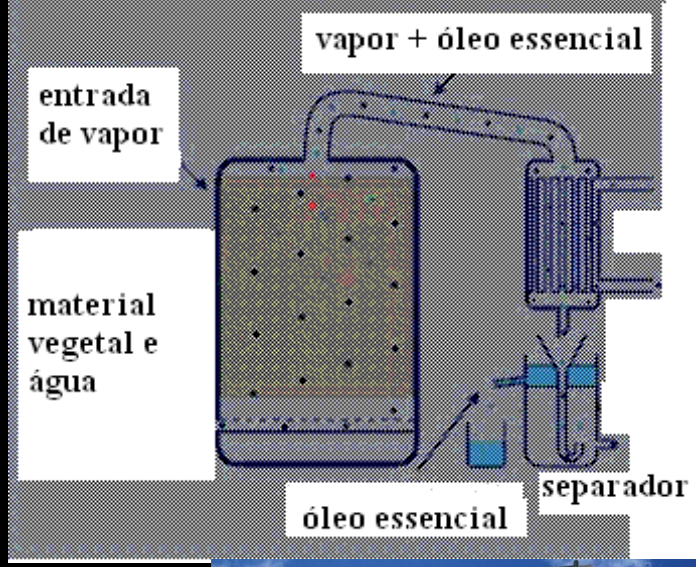
Corpo: Osmanthus, Gardênia, Jasmim, Rosa, Violeta, Lírio, Íris, Narciso.

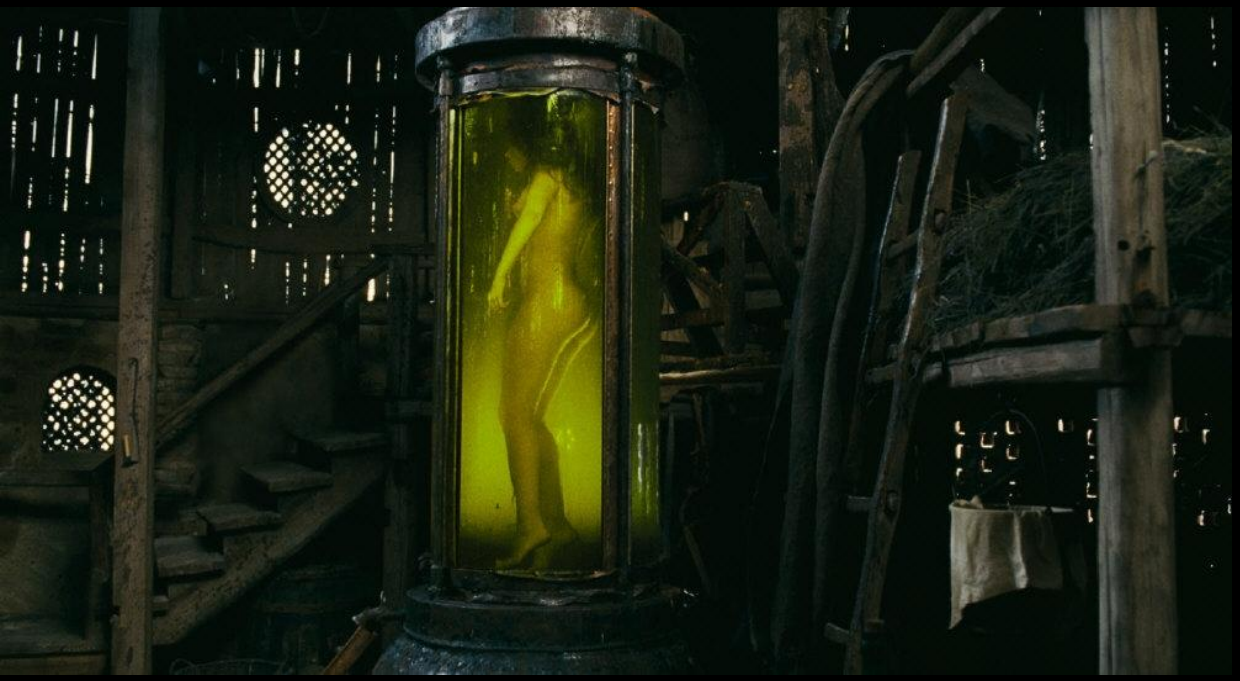
Fundo: Sândalo, Musgo, Musk, Vanilla, Patchouly, Vetiver, Âmbar.

Enfleurage

Filme "O perfume, a historia de um assassino"

Destilação





Filme "O perfume, a historia de um assassino"

Ensor, 1889

A peste assolou a Europa durante vários séculos e matou quase 1/3 da população. A peste bubônica, transmitida pela bactéria *Yersinia pestis* de pulgas de roedores, era tratada com extratos de ervas dispostas em bolsas no nariz e na boca- aromas curativos.

Louis Pasteur (1822-1895) *: "* teoria germinal das enfermidades infecciosas", segundo a qual toda enfermidade infecciosa tem sua causa num micróbio com capacidade de propagar-se entre as pessoas. Pasteur passou a investigar os microscópicos agentes patogênicos, terminando por descobrir vacinas, em especial a anti-rábica. Fundou em 1888 o Instituto Pasteur, um dos mais famosos centros de pesquisa da atualidade.

Com o Renascimento, enriquecia a aristocracia; seus jantares eram altamente aromatizados, carnes temperadas com pimenta, canela, cravo, gengibre e açúcar. Rosas, flores de laranjeira e cravos eram acrescentados às sobremesas.

Rembrandt, 1654

“Em primeiro lugar, antes de banhar-se, friccione e fomente o corpo com óleo e pomadas para que o calor umectante e as virtudes do banho possam penetrar no corpo, e não a parte aguada do líquido; depois, sente-se durante duas horas no banho; apos o banho, embrulhe o corpo numa toalha seca, impregnada de aroeira, mirra, açafrão e uma combinação de essências aromáticas , para provocar a transpiração ou a respiração pelos poros, até que o amolecimento do corpo, tendo permanecido assim por 24h na toalha, volte a sentir-se sólido e rijo. Por último, retire-se a toalha e passe-se por todo o corpo um ungüento de óleo, sal e açafrão.” ***Francis Bacon, 1625***

Catarina de Médici (séc. XVI)- primeira boutique de perfumes em Grasse (França)- luvas de couro perfumadas

Frasco de perfume alemão, compartimentalizado, séc. XVI- Museu do Louvre

Napoleão Bonaparte (1768-1821): incentivo a produção de colônias e recipientes de vidro (essências florais e frescas- limão e alecrim em extrato alcoólico de uva).

PRIMEIRAS INDÚSTRIAS	*HOJE NO BR*		*GRANDES CONTRIBUIÇÕES*
Chiris (1768) (Quest);			
Roure-Bertrand-Dupont (1820, França)	**Givaudan**	SP	*Otto Walash, "Terpene und Camphor" 1909*
Schimmel & Co (1829, Alemanha) (**Bell Fl Fr**)			
H&R (1874, Alemanha)(+ Dragoco)	**Symrise**	SP	
Polak & Schwarz (1889)	**IFF**	SP/ RJ	
Chuit-Naef & Cie (1895- Suiça)	**Firmenich**	SP	*Leopold Ruzicka, Nobel em 1939, foi seu primeiro diretor de pesquisas e consultor.*

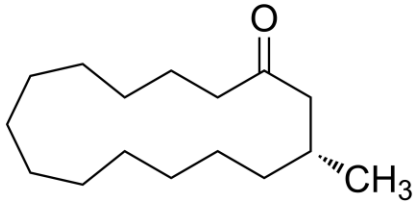
Na Perfumaria*:* Guerlain (1828); Hermés (1837); Roger Gallet(1862)

Leopold Ruzicka (1887-1976)

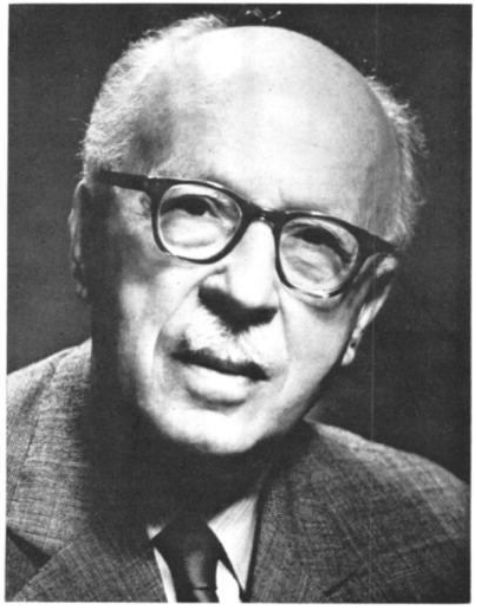
-Síntese total do nerolidol e farnesol

-Elucidação da estrutura da jasmona

-Síntese de cetonas cíclicas homólogas de 9 a 34 membros

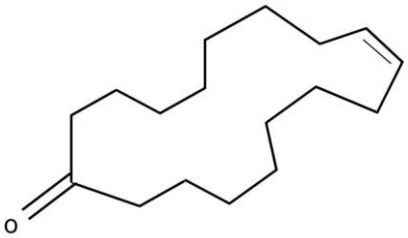


(-)-(3R)- muscona
isolada da secreção abdominal solificada
do veado almiscareiro em 1906 por H. Walbaum.
Elucidação estrutural em 1926 por L. Ruzicka
Na época, I kg muscona US$ 40.000,00



Photograph taken in 1958 by Mrs. Tita Binz, Mannheim

L. Ruzicka



Civetona
Isolada por E. Sack em 1915

In the Borderland between Bioorganic Chemistry and Biochemistry
Annual Review of Biochemistry, 42, 1-21, 1973

No Brasil

Imperial Drogaria e Pharmacia de Granado & Cia, 1870, Rio de Janeiro- José Antônio Coxito Granado

Colgate, 1927

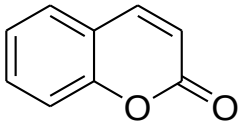
Phebo, 1924

1929

Phebo, 1943

O NASCIMENTO DA PERFUMARIA NA ERA MODERNA

Primeira síntese do cinamaldeído por Chiozza, em 1856, a partir da condensação do benzaldeído com acetaldeído em ácido clorídrico



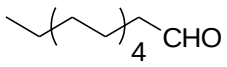
Cumarina, isolado da fava tonka, sintetizada em 1868 por W. H. Perkin.

Perfumaria inovadora x Águas de colônia

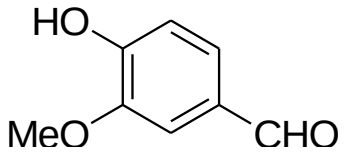
1882, ***Fourège Royale (J. F. Houbigant)***

1889, ***Jicky (Guerlain)***

1921, Ernest Beaux

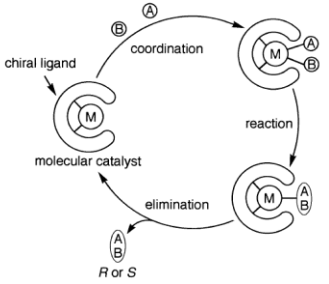


aldeído laurico



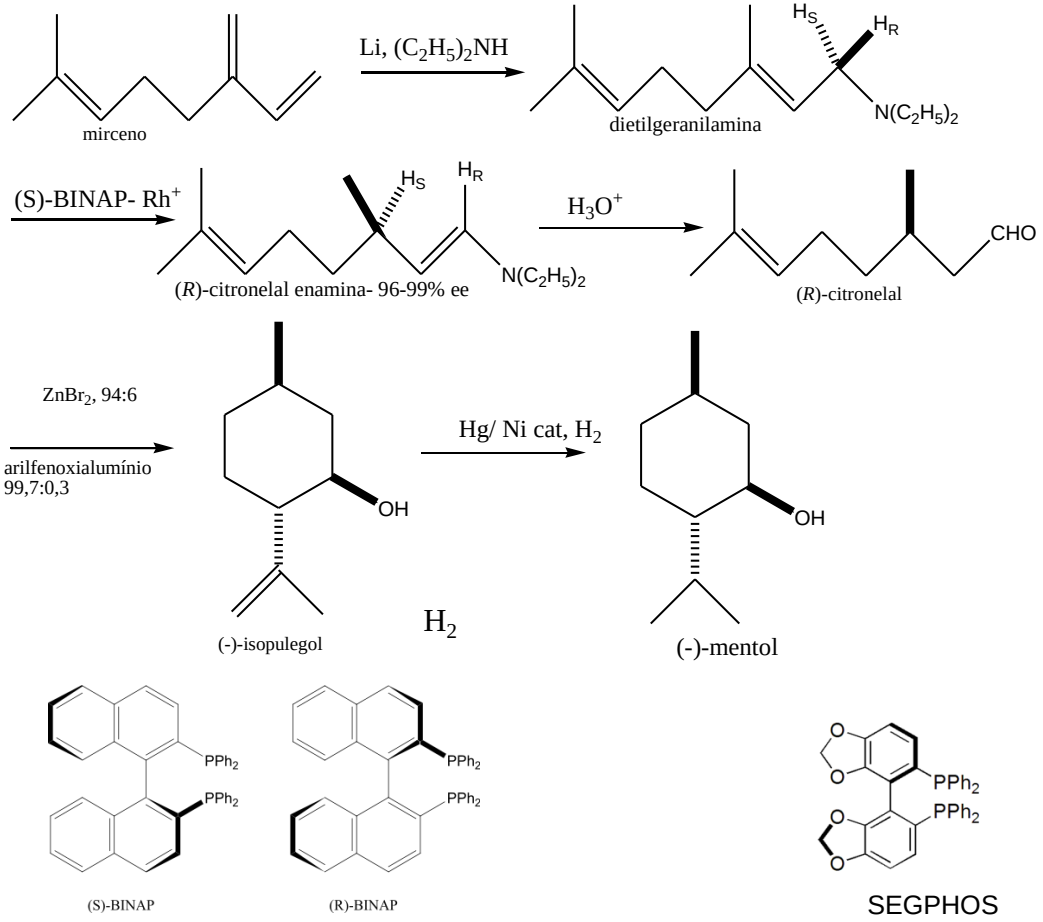
Vanilina, determinação estrutural em **1854** de ***Vanilla planifolia,*** Orchidaceae
Sintetizada em **1876** por W. Haarman

Ryoji Noyori (1938-)



Nobel lecture-2001

Isomerização de alilaminas pro-quirais a enaminas quirais



Alta seletividade, eficiência e produtividade do BINAP. *"Traditional asymmetric synthesis using a stoichiometric amount of a chiral compound, though convenient for small to medium scale reactions, is practical only if the expensive chiral auxiliary deliberately attached to a substrate or reagent is readily recyclable; otherwise it is a wasteful procedure."*

Da enamina do citronelal foi obtido, após a hidrólise, (*R*)-citronellal entre 96– 99% ee, bem superior aos 80% ee do óleo de rosas. A reação foi processada em 1500t, desde a etapa inicial, do mirceno até o (-)-mentol (1/3 da demanda mundial).

Mentol

Menta arvensis L., Lamiaceae
(75 % (-)-mentol
M. piperita (50%)

-Antes da 2a guerra mundial, a produção de *Mentha arvensis* (menta japonesa) era controlada pela China (190t) e pelo Japão (260 t). Durante a guerra, imigrantes iniciaram o plantio no Brasil. Em 1941, foram produzidas 5 t de mentol até alcançar 3.000 t em 1960, quando a China voltou forte na produção. O máximo da produção brasileira foi atingido em 1973, com 6.300 t.
-A produção de óleo no Paraguai foi gradativamente aumentando com o declínio da produção brasileira em função da migração da cultura por esgotamento do solo e do manejo deficiente.
-O Brasil passou a importar mentol e o óleo de menta: 10 milhões de dólares/ano nos últimos anos.

-Em 1958, a Índia começou plantações extensas de *M. arvensis* (qualidade variável / teor de mentol). Na década de 1980 foram introduzidos novos cultivares (75-85% de mentol). 1996 (6.000 t/ ano); 2009 (35.000 t/ ano).

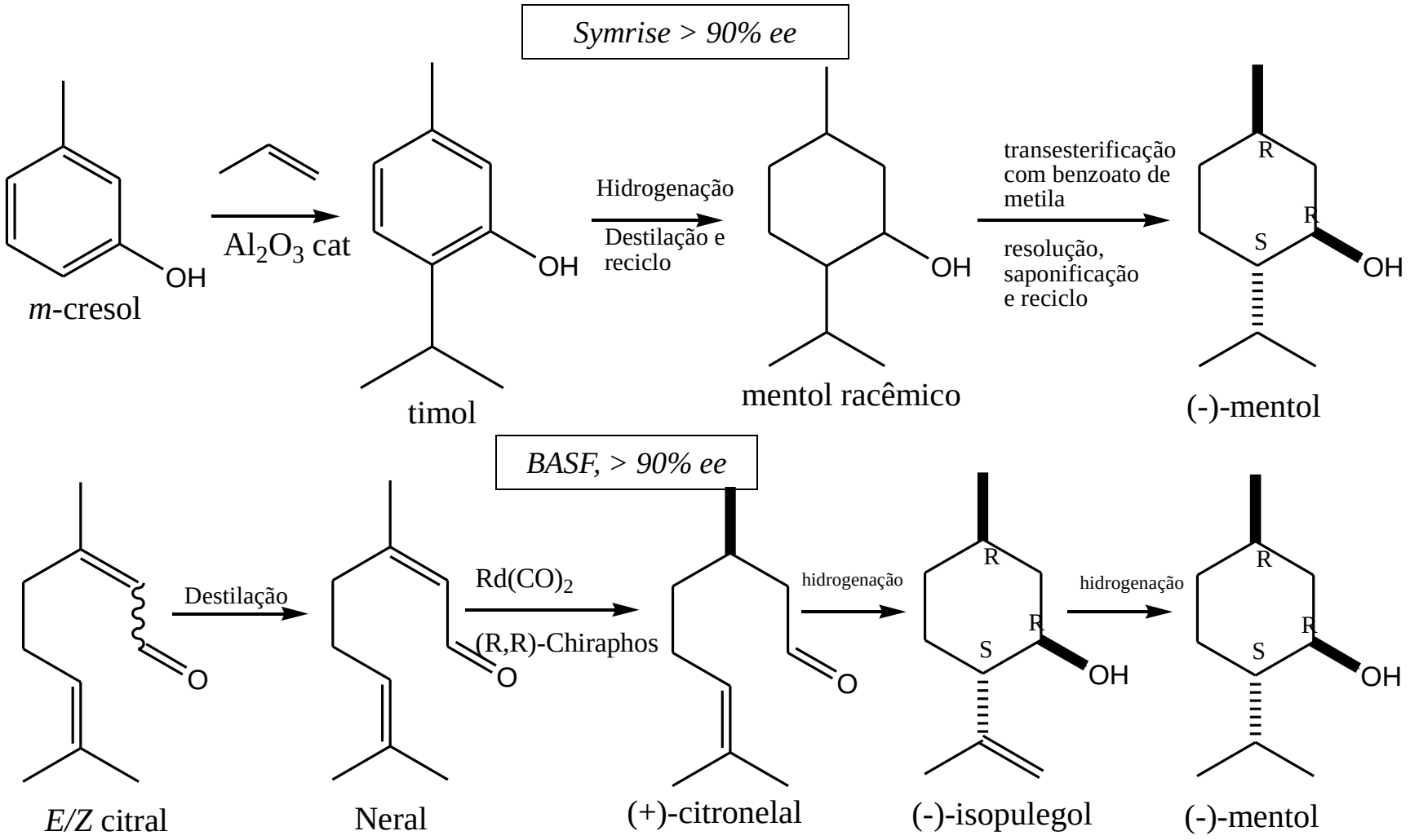
-Produção mundial de (-)-menthol em 2010: 13 mil t natural e 7 mil t sintético.

Produção mundial de mentol (2007)	
Fonte	Toneladas
India (natural)	9700
China (natural)	2120
Symrise (sintético)	3600
Takasago (sintético)	1500
Outros (sintético) ♦	1200
Brasil (natural)	450
Japão (natural)*	300
Taiwan (natural) *	300
Total	19170

♦ especialmente da redução de mentona de *M. arvensis* da India
* processado de *M. arvensis* da India e China

A maior parte do (-)-mentol comercial é obtida através do congelamento e cristalização de óleo de *Mentha arvensis L.*, seguido de centrifugação do líquido sobrenadante (*dementholized cornmint oil*).

Fonte: http://www.leffingwell.com

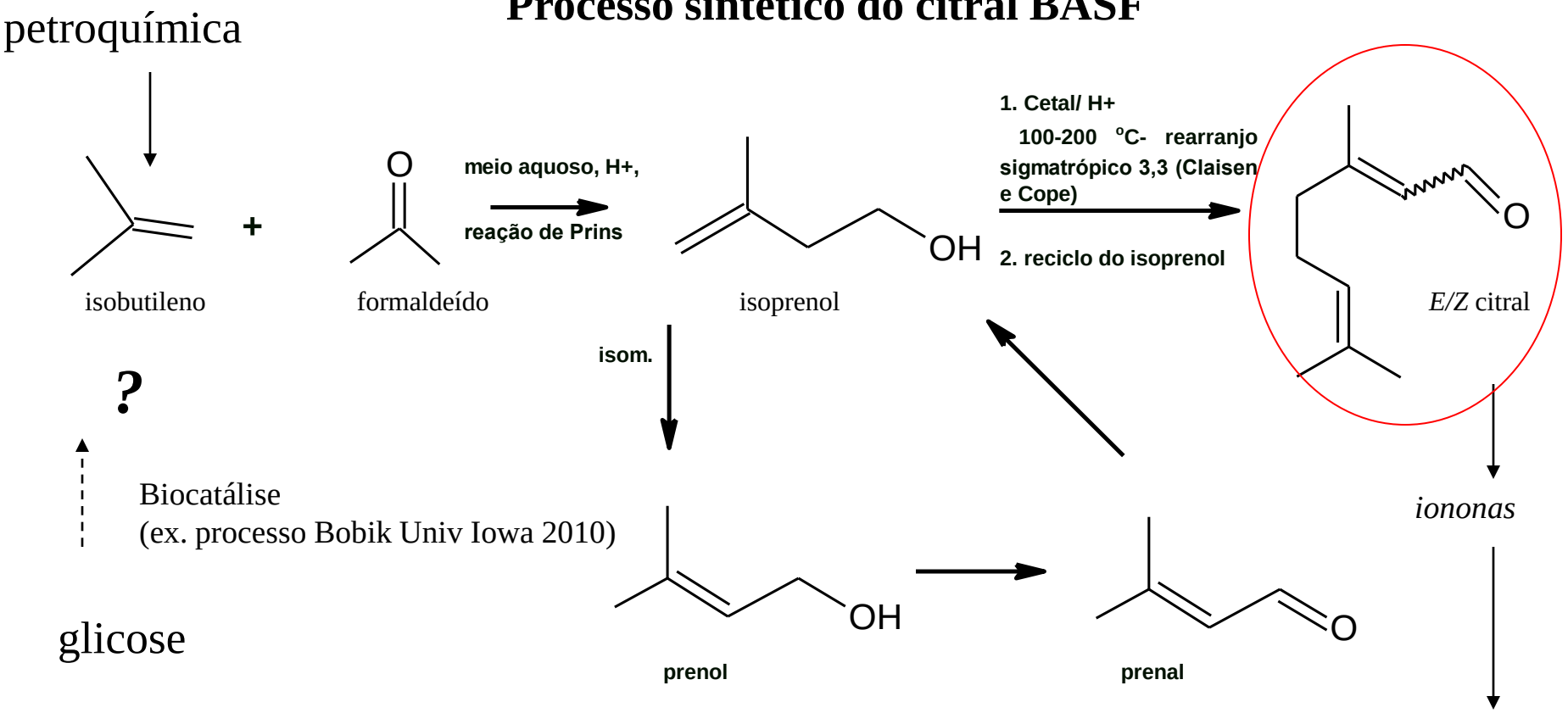


Processo Symrise: 4.000 t em 2009
Processo Tagasako: 1.500 t
Processo BASF: operação em 2012

Duplicação da produção

O isobutileno é um intermediário muito importante na síntese de aditivos para a gasolina (MTBE, ETBE e isooctano), metacroleína e da borracha butílica, antioxidantes como BHA e BHT.

Processo sintético do citral BASF

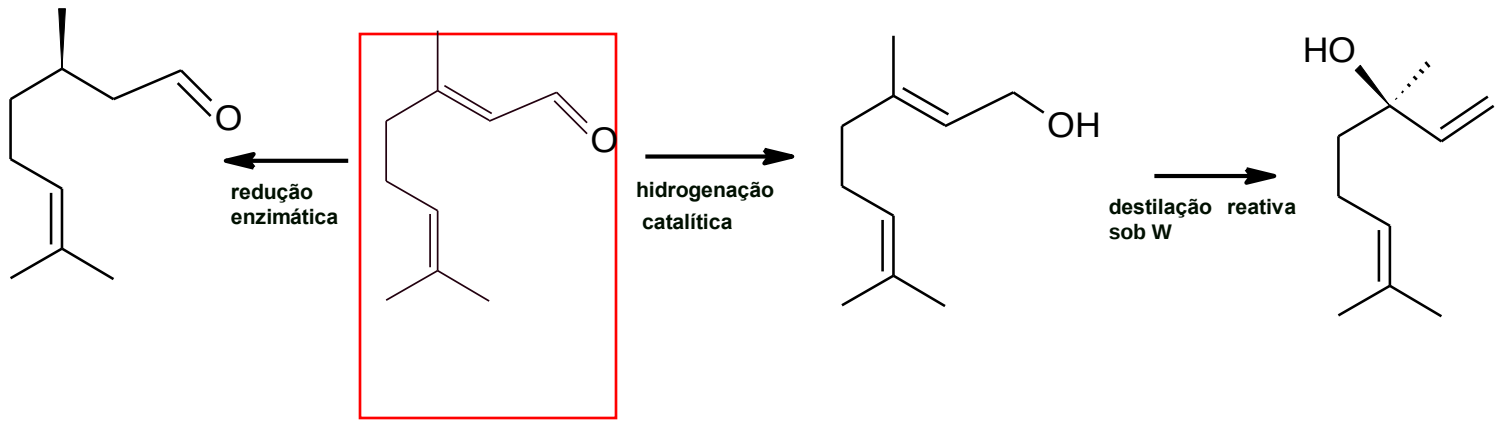


Citral é obtido principalmente de *Litsea cubeba*- destilação a partir dos frutos com 3-5% óleo e do óleo de limão.

Trasartia e cols(Santa Fe, Argentina-) Highly selective synthesis of menthols from citral in a one-step process . **Journal of Catalysis**, 224, 2004, 484- Síntese *one-step process* de mentol a partir do citral (hidrogenação do citral a citronelal, isomerização a isopulegol seguida de hidrogenação a mentol.

Trabalhos começam a aparecer na literatura~1998, mas com sínteses parciais de citral.

Cadeia do citral para fragrâncias (BASF)

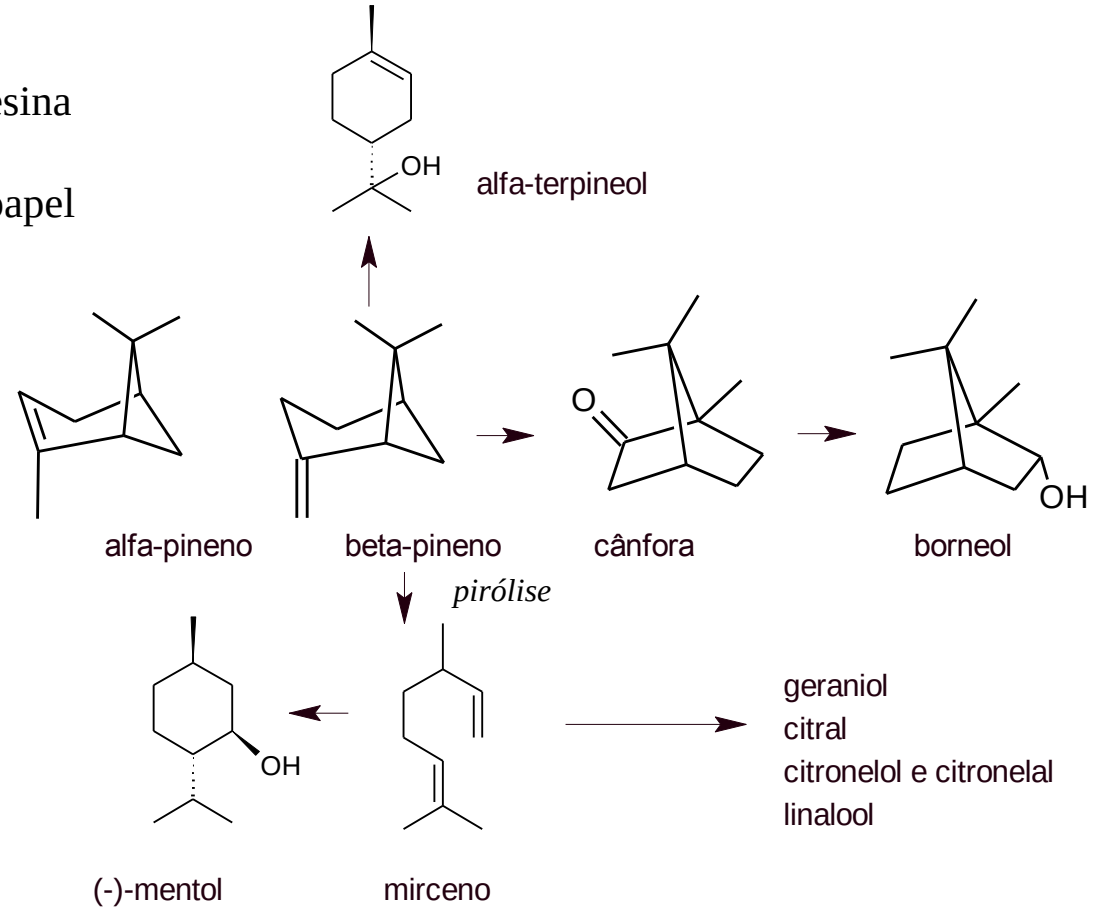


(R)-citronelal *citral (E/Z)* *geraniol* *linalol*

limão rosas floral- lavanda, bergamota

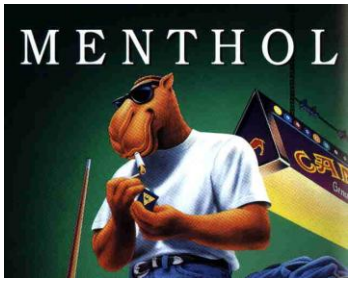
Cadeia do mirceno para fragrâncias

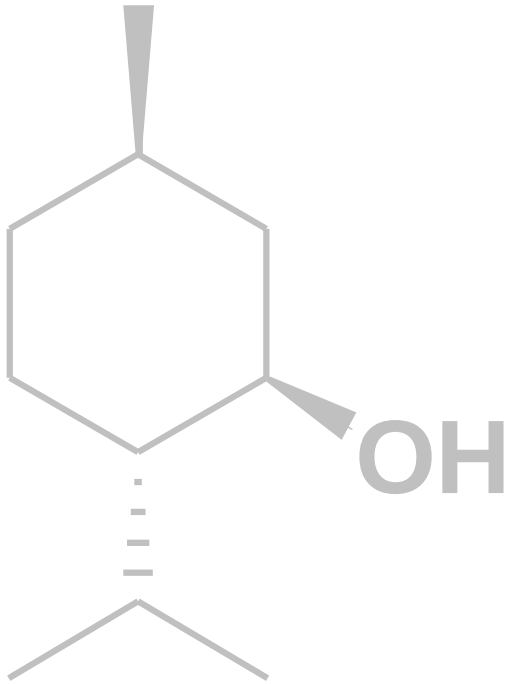
Terebentina- destilação da resina
de coníferas;
subproduto da indústria de papel



MENTOLADOS

MENTOLADOS

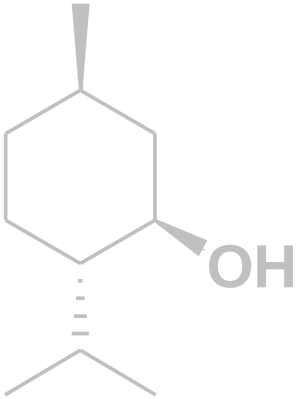




- **Refrescância física** (etanol, eter etílico- evaporação) **x fisiológica** (sensação de resfriamento nas terminações nervosas fruto de influxo de Ca^{+2} nestas extremidades).

- **Mentol**:

  odor intenso de menta
  volátil
  gosto amargo
  queima em altas concentrações; irritação nos olhos
  com frequencia sofre interferência de outros aditivos



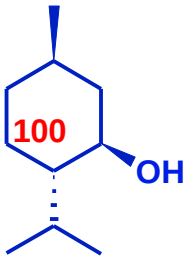
- **Busca por outros agentes refrescantes**:

►Primeira abordagem- avaliação dos isômeros e derivados oxigenados do p-mentano

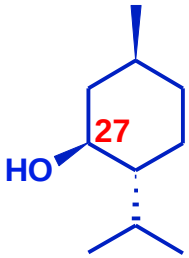
► Segunda abordagem- síntese de derivados do mentol com maior massa molecular

► Terceira abordagem- novas moléculas baseadas nos estudos de estrutura/ atividade

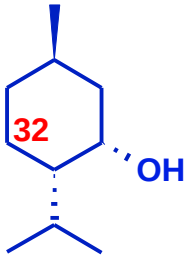
Primeira abordagem: Avaliação da refrescância da série dos isômeros do mentol *(threshold)*



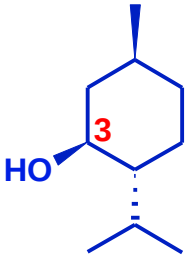
(-)-mentol



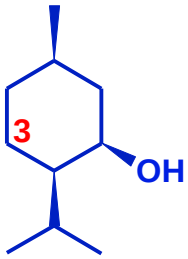
(+)-mentol



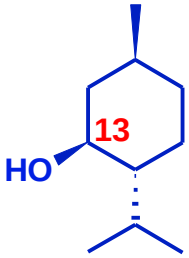
(+)-neo



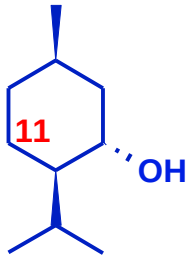
(-)-neo



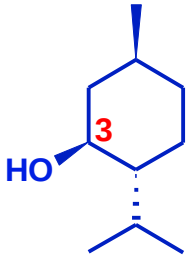
(+)-neoiso



(-)-neoiso



(+)-iso



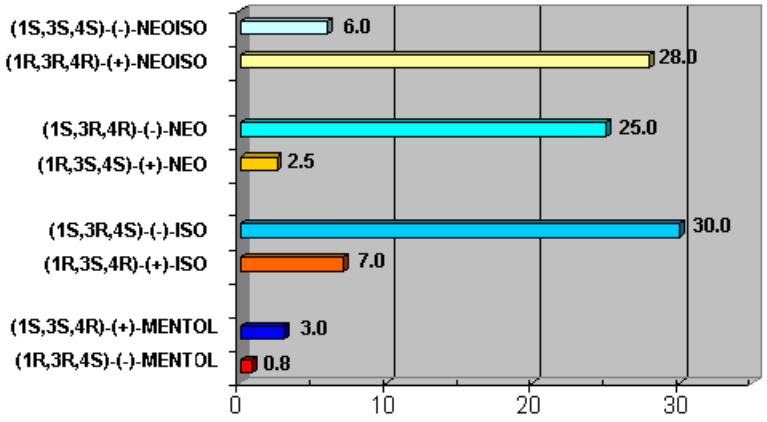
(-)-iso

Década de 1970- indústria de fumo

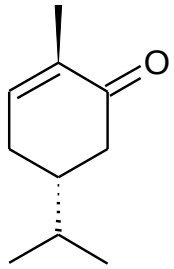
R. Emberger and R. Hopp, "Synthesis and Sensory Characterization of Menthol Enantiomers and Their Derivatives for the Use in Nature Identical Peppermint Oils," Specialty Chemicals (1987), 7, 193-201.

Flavors and Extracts Manufacturing Association (FEMA)

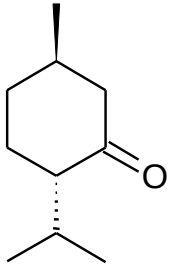
Generally Regarded as Safe (GRAS)



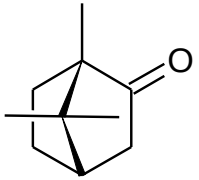
Avaliação de outros monoterpenos e novos derivados do mentol



l-carvona



l-mentona

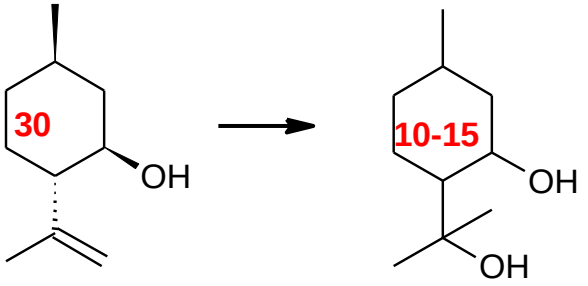


d-cânfora

Problemas semelhantes ao mentol

Resultado:

- Coolant P® (FEMA GRAS **2962**) e Coolant 38D® (FEMA **4053**) ainda estão no mercado- Tagasako.



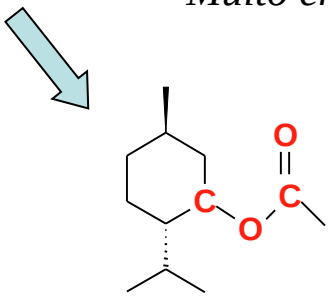
isopulegol **série quiral Coolant- Tagasako (1999)**

(sintético a partir da ciclização do citronelal quiral e recristalizado em acetona para fornecer 99,7% ee - inodoro e refrescante em essências cítricas US 5,773,410 1995)

Segunda abordagem: *Heavier than Menthol*

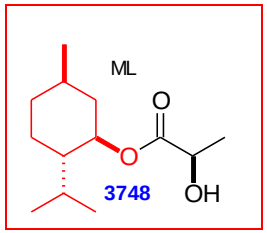
Estudos para desenvolvimento de mentol sob condições de liberação controlada em fumo

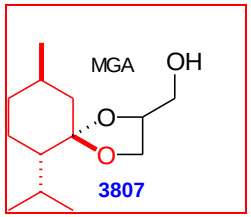
Muito empregados *30-50* *>100* *30*

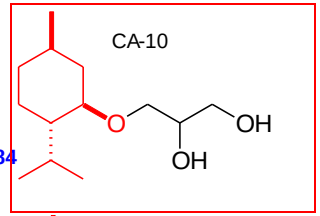


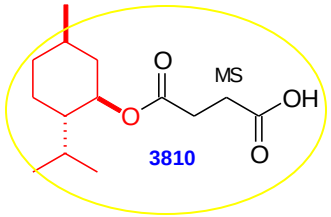
Succinato foi patenteado para fumo em 1963 (US 3,111,127 (1963) Brown & Williamson Tobacco Corp.) e para flavors em 1998 pela Mane- US 5,843,46

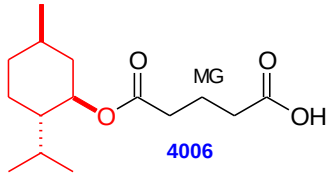
Top 10

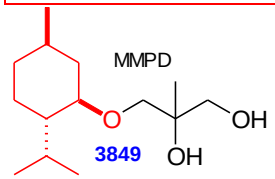


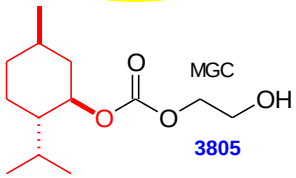


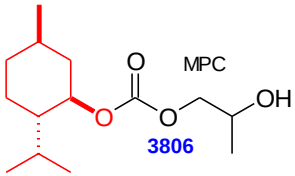




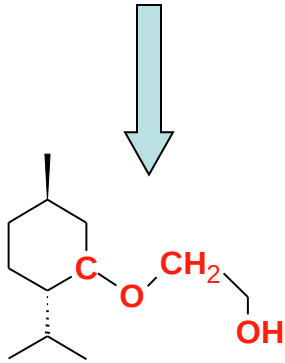




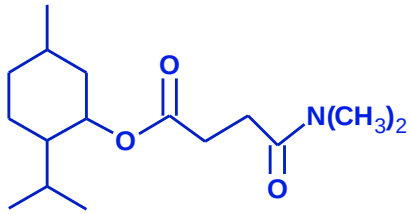




Cooling agent 10
Tagasako- 1998

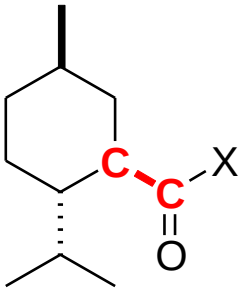


Frescolats, H&R- *long lasting*
Pelzer, Surburg & Hopp. DE 4,226,043 (1994)

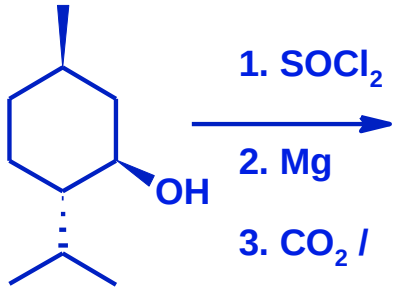


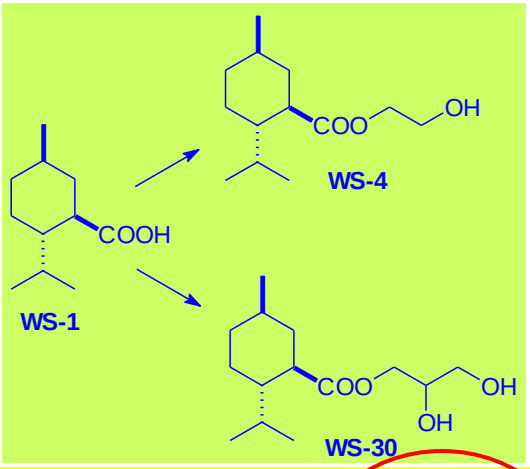
N,N-Dimetil mentil succinamida- IFF 2005.
Refrescância com aspectos frutais após 25 s em contato com a boca, mantem por 11 min e no chiclete realça o dulçor e a refrescância em 0,2%.

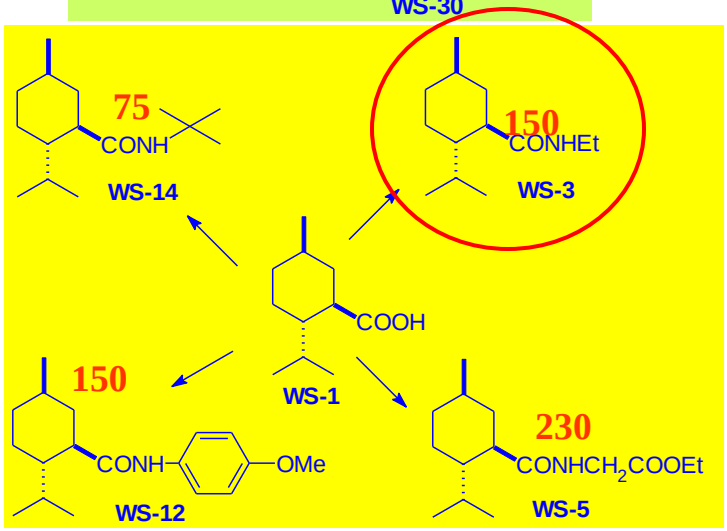
Na década de 70, Wilkinson Sword Ltd. sintetizou aproximadamente 1200 compostos para avaliação da refrescância, baseados no protótipo WS



(**WS compounds**)







(Watson, Rowsell, et al.): DE 2,202,535 (1972); DE 2,205,255 (1972); DE 2,503,555 (1975);GB 1,351,761 (1974); GB 1,351,762 (1974); US 4,033,994 (1977); US 4,059,118 (1977); US 4,060,091 (1977); US 4,136,163 (1979); US 4,150,052 (1979); US 4,157,384 (1979); US 4,178,459 (1979); US 4,193,936 (1980); US 4,226,988 (1980).

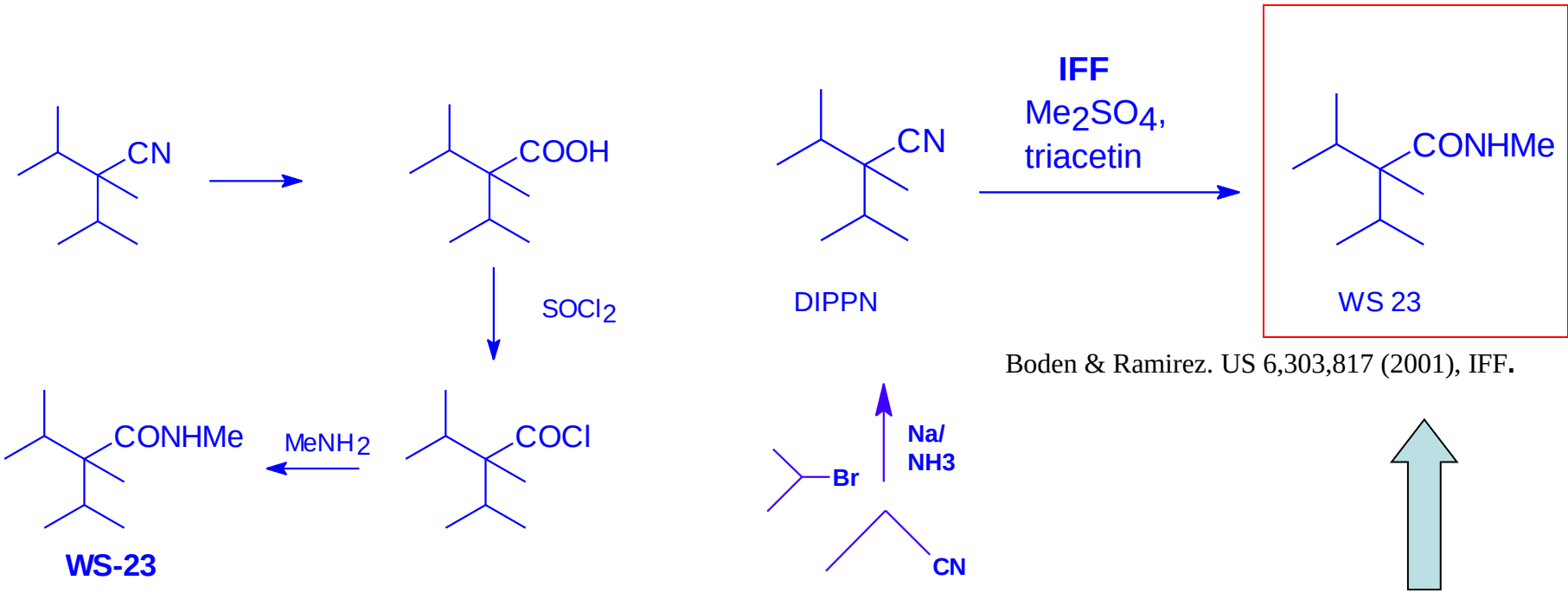
Amidas são mais refrescantes que os ésteres e que o (-)-mentol-

TOP 10

Terceira abordagem: novas moléculas baseadas nos estudos de estrutura/ atividade

Parâmetros estruturais:

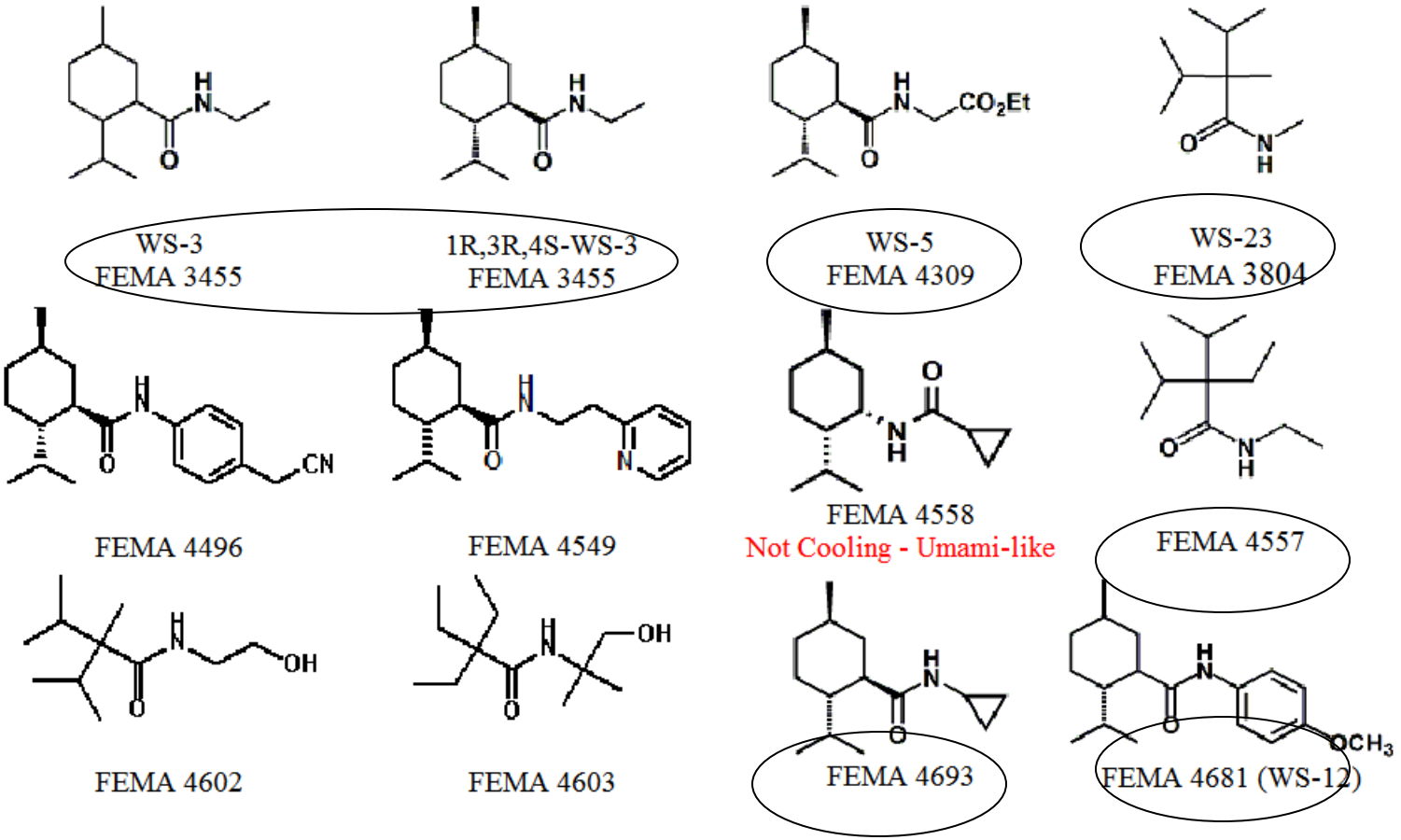
-presença de grupo envolvido em ligação hidrogênio, estrutura compacta, MM entre 150 e 350, lipofilicidade (log P 3.0). Wilkinson Sword Lta (*Watson, Hems, Rowsell & Spring. J. Soc. Cosmet. Chem. 1978, 29, 185-200*)



Boden & Ramirez. US 6,303,817 (2001), IFF.

Pó branco, inodoro, não queima, alta at. refrescante- preparações medicinais,higiene oral e confeitaria

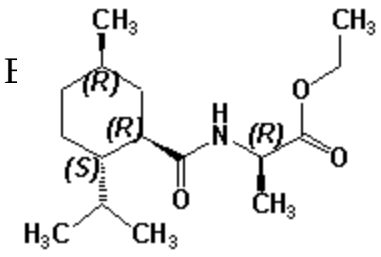
FEMA GRAS list of cooling agents- 2011

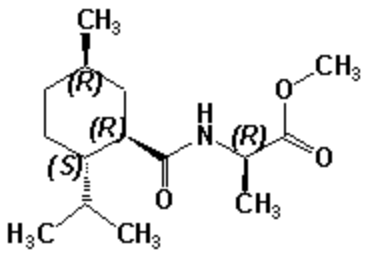


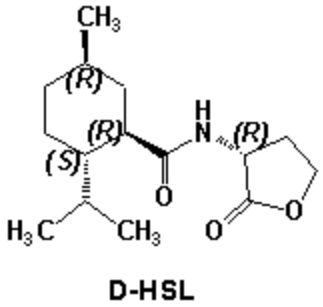
Das 1200 substâncias avaliadas pela WS quanto a refrescância, 6 delas são comercializadas com sucesso até hoje (patentes expiraram nos anos 90).

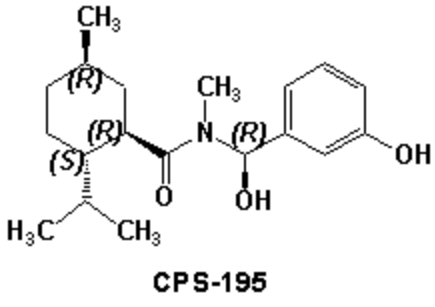
WS-23 (2-Isopropil-*N*,2,3-trimetilbutiramida), FEMA 3804; WS-3 (*N*-Etil-p-mentano-3-carboxamida), FEMA 3455; WS-5 [Etil 3-(p-mentane-3-carboxamida)acetato], FEMA 4309; WS-12 (1R,2S,5R)-*N*-(4-Metoxifenil)-p-mentanocarboxamida, FEMA 4681; *N*-Etil-2,2-diisopropilbutanamida, FEMA 4557 and *N*-Ciclopropil-5-metil-2-isopropilciclohexanocarboxamida, FEMA 4693.

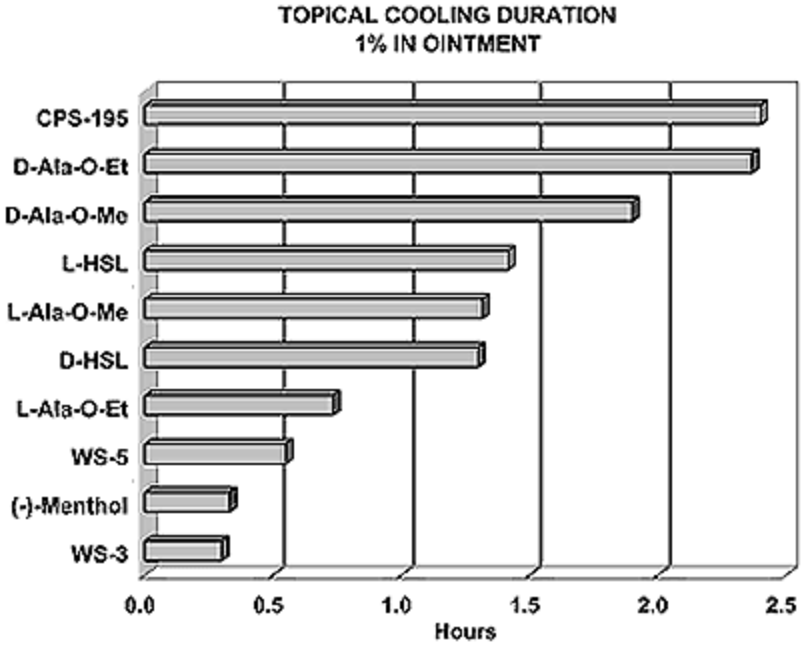
Wei E.T. PCT WO 2006103401, 2006, e Wei U.S. Patent Application 20070155755, 2007, July 5.



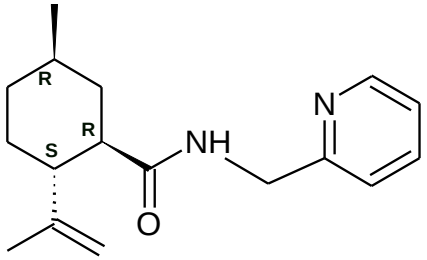


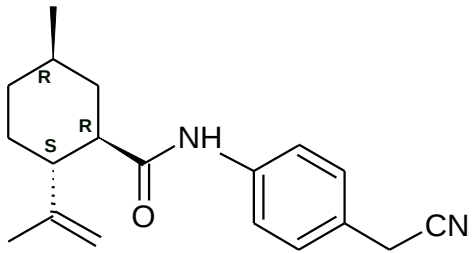




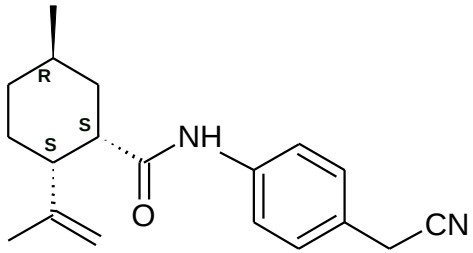


Em 2007, Bell et. al. (Givaudan) patenteou uma série de piridinoalquil derivados do p-mentanocarboxamida com alta capacidade refrescante e alta persistência .





G-180

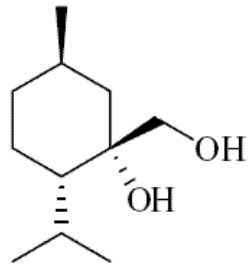


Neo G-180

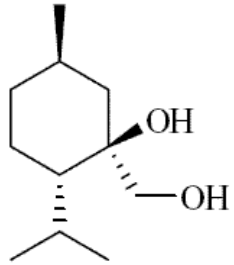
Galopin et.al. (Givaudan) sintetizou o ciano derivado do (-)-mentol, aproximadamente 10X mais refrescante. (Givaudan Evercool G-180).

U.S. Patent No. 7414152, 2008

Recentemente, a Procter & Gamble sintetizou derivados semelhantes do neo-mentol, revelando materiais promissores. U.S. Patent Application 2010007608, 2010

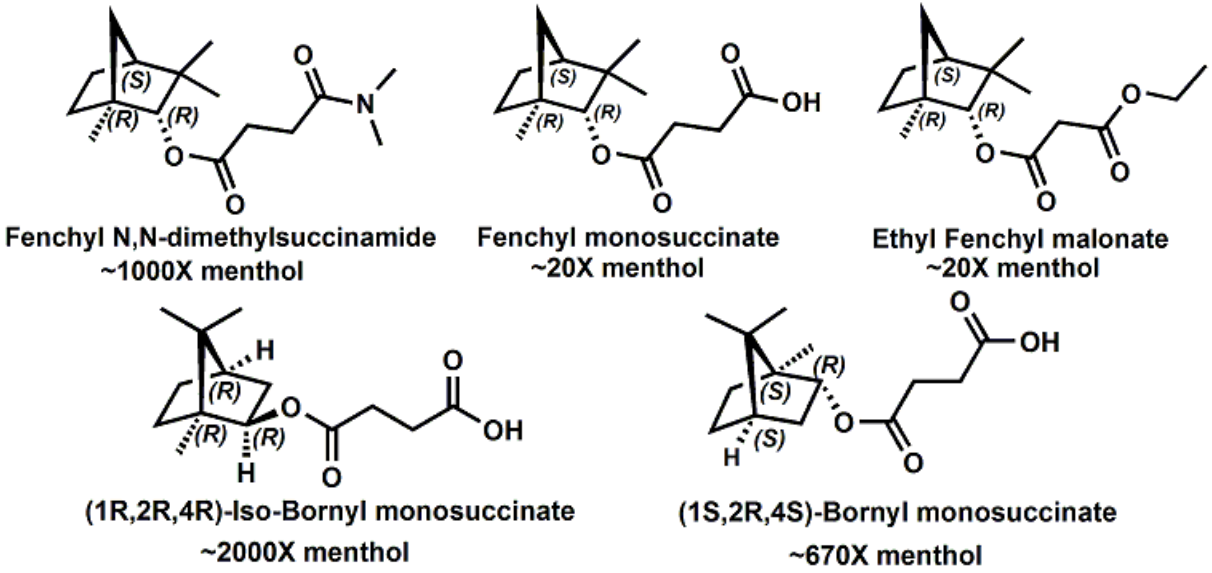


(-)-38

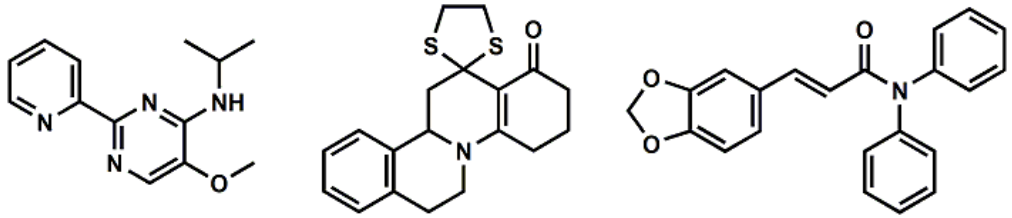


(-)-42

Fuganti, Joulain e cols. Tetrahedron: Asymmetry, 19, 2425, 2008



U. S. Patent Application 20080311232 (Dec. 18, 2008) and 7959958 (June 14, 2011)



WIPO Patent Application WO/2011/061330 (May 26, 2011) Symrise – novos agentes refrescantes de ação mais duradoura que o WS-3

Uvar e cols. Electrospun Polyethylene Oxide (PEO) Nanofibers Containing Cyclodextrin Inclusion
Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 11, 3949-3958, 2011

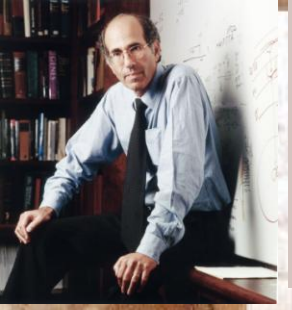
Empresas líderes no mercado de aromas e fragrâncias

No mundo

	Company	Est. 2008	Est. 2009	2010	Est. 2010
				=US $	
1	Givaudan	18.9%	19.1%	4538.4	20.6%
2[3]	Firmenich	12.2%	13.9%	3318.9	15.1%
3	IFF	11.8%	11.6%	2622.9	11.9%
4	Symrise	9.1%	9.8%	2106.6	9.6%
5	Takasago	6.7%	6.1%	1416.2	6.4%
6	Mane SA	2.3%	2.7%	643.4	2.9%
7	Sensient Flavors	2.9%	2.7%	582.6	2.6%
8	T. Hasegawa	2.5%	2.3%	556.9	2.5%
9	Robertet SA	2.1%	2.2%	484.5	2.2%
10	Frutarom	2.3%	2.1%	451.1	2.1%
...	**Top Ten Total**	**70.7%**	**72.6%**	**16722.5**	**76.0%**
	Outras	**29.3%**	**27.4%**	**5277.5**	**24.0%**

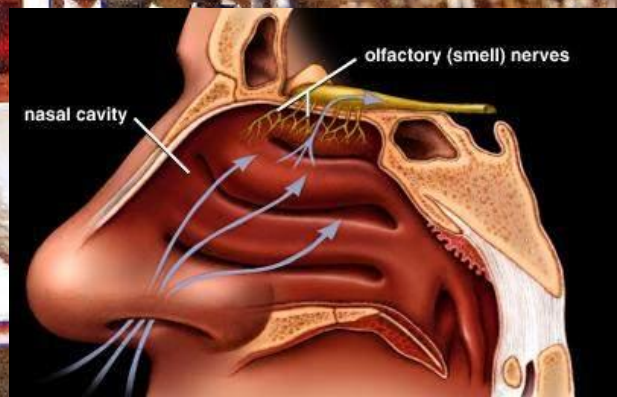
No Brasil

	Company		Company
	Aromas		**Fragrâncias**
1	Givaudan	1	IFF
2	IFF	2	Givaudan
3	Firmenich	3	Firmenich
4	**Duas Rodas**	4	Symrise
5	Symrise	5	Mane SA



“Axel e Buck descreveram uma família de cerca de mil genes ligados a receptores olfatórios, que estão localizados em células receptoras olfatórias, na parte superior do epitélio nasal e detectam as moléculas odoríficas inaladas. Cada célula receptora tem um único tipo de receptor para cheiro e cada um deles é capaz de detectar um número limitado de substâncias aromáticas. Ao captar um cheiro, as células receptoras enviam sinais elétricos para os glomérulos, localizados no bulbo olfatório e a informação é posteriormente enviada a outras partes do cérebro, onde os sinais de muitos receptores se combinam para formar um padrão.” Prêmio Nobel de Medicina, 2004.

Filme “O perfume, a historia de um assassino”



2011 AIQ ANO INTERNACIONAL DA QUÍMICA

2011 C CHEMISTRY International Year of CHEMISTRY 2011

QUÍMICA PARA UM MUNDO MELHOR

Agradecimentos especiais ao grupo de alunos de iniciação científica, mestrandos e doutorandos do Laboratório de Aromas do IQ/UFRJ

CNPq Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

BRASIL UM PAÍS DE TODOS GOVERNO FEDERAL

www.quimica2011.org.br

claudia.rezendeufrj@gmail.com