

Métodos de Preparação Industrial de Solventes e Reagentes Químicos

Benzaldeído (CAS 100-52-7)

Leite, T. O. C.

Rev. Virtual Quim., 2020, 12 (1), 000-000. Data de publicação na Web: 14 de fevereiro de 2020

<http://rvq.sbg.org.br>

Benzaldehyde (CAS 100-52-7)

Abstract: Benzaldehyde is a compound of great importance in industry such as chemical, pharmaceutical and food industry, as a synthetic precursor or reagent. Examples of applications of benzaldehyde include food and perfume flavoring, cosmetic dyes, fuel and fuel additive, plasticizers and water treatment. This article presents the main industrial synthesis process of benzaldehyde and some reactions involving this substance, in addition to its applications and toxicity.

Keywords: Benzaldehyde; benzoic aldehyde; industry; synthesis; applications.

Resumo

O benzaldeído é um composto de grande aplicação em diferentes setores da indústria química, farmacêutica e de alimentos, como precursor sintético ou reagente. Como exemplos de aplicações do benzaldeído, têm-se flavorizante de alimentos, aromatizante de perfumes e corantes de cosméticos, combustível e aditivo de combustível, plastificantes e tratamento de água. Este artigo apresenta o principal processo de síntese industrial do benzaldeído e algumas reações envolvendo essa substância, além das suas aplicações e toxicidade.

Palavras-chave: Benzaldeído; aldeído benzoico; indústria; síntese; aplicações.

* Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Programa de Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Batista, s/no, Niterói, CEP: 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

 talitacustodio@id.uff.br
DOI: [10.21577/1984-6835.20200015](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200015)

Benzaldeído (CAS 100-52-7)

Talita Odriane Custodio Leite

Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Programa de Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Batista, s/no, Niterói, CEP: 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

*talitacustodio@id.uff.br

Recebido em 24 de Dezembro de 2018. Aceito para publicação em 5 de Novembro de 2019

1. Histórico
2. Síntese do Benzaldeído
3. Toxicidade
4. Aplicações Industriais

1. Histórico

O fenilmetanal (IUPAC), mais conhecido como benzaldeído (1) (Figura 1), também conhecido como aldeído benzóico, é uma substância orgânica representada por um anel benzênico contendo grupamento formila, com fórmula molecular C_7H_6O e massa molecular de $106,042 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Trata-se de um líquido viscoso incolor a amarelado e de elevado índice de refração, com aroma de amêndoa amarga e baixa toxicidade.^{1,2} É considerado o aldeído aromático mais simples e mais importante industrialmente.³

Suas características físicas incluem ponto de ebulição de $178,1 \text{ }^\circ\text{C}$, densidade relativa de $1,063 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ a $0 \text{ }^\circ\text{C}$, $1,046 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ a $20 \text{ }^\circ\text{C}$, $1,018 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ a $50 \text{ }^\circ\text{C}$ e índice de refração n_D^{20} de $1,5450$. É solúvel em diversos solventes orgânicos e reagentes a $25 \text{ }^\circ\text{C}$, como ácido sulfúrico concentrado, dióxido de carbono líquido, tolueno, clorofórmio, metilamina e amônia líquida.⁴

Como característica química apresenta elevada reatividade quando comparada com outras carbonilas ligadas ao anel aromático.

Quando comparada a aldeído alifático, sua reatividade é diminuída devido à presença dos elétrons π do grupamento formil, e que são incluídos no sistema de ressonância do anel aromático⁵ (Esquema 1).

Em contato com oxigênio, o benzaldeído (1) pode ser facilmente convertido em ácido benzoico (2), uma formação bastante comum encontrada em laboratório (Esquema 2). Este processo pode ser acelerado pela luz e pela adição de peróxidos, ou mesmo retardada por antioxidantes.⁶

O benzaldeído pode ser encontrado em diversas fontes naturais, principalmente alimentos, como amêndoas. O damasco, a maçã e a semente de cereja são fontes desta substância também, pelo fato de possuírem amigdalina (3) (Esquema 3), um glicosídeo cianogênico que, após hidrólise enzimática pela ação da beta-glucosidase, transforma-a em benzaldeído, liberando duas moléculas de glicose (4) e ácido cianídrico. A periculosidade desse ácido torna o excesso do consumo desses alimentos uma forma de intoxicação por cianeto.^{7,8}

Este aldeído pôde ser encontrado também em frações voláteis de diversos tipos de queijo

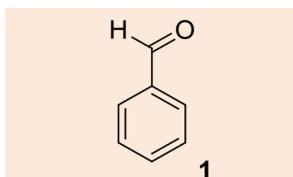
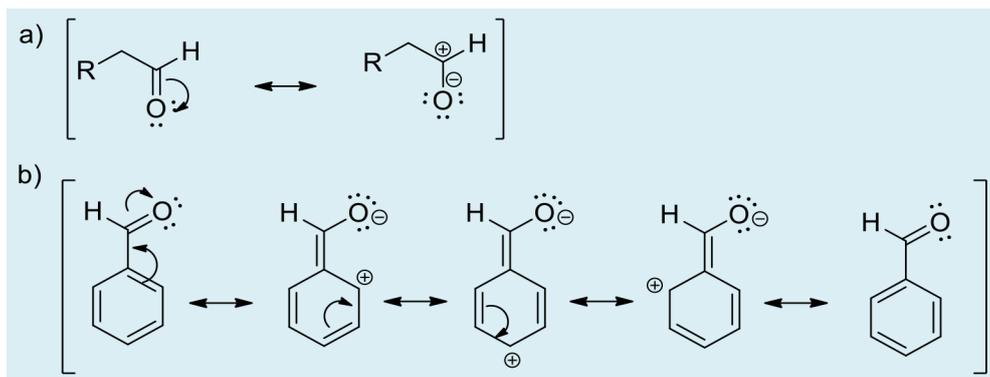
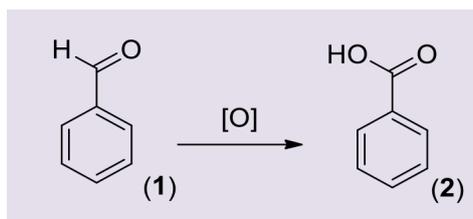


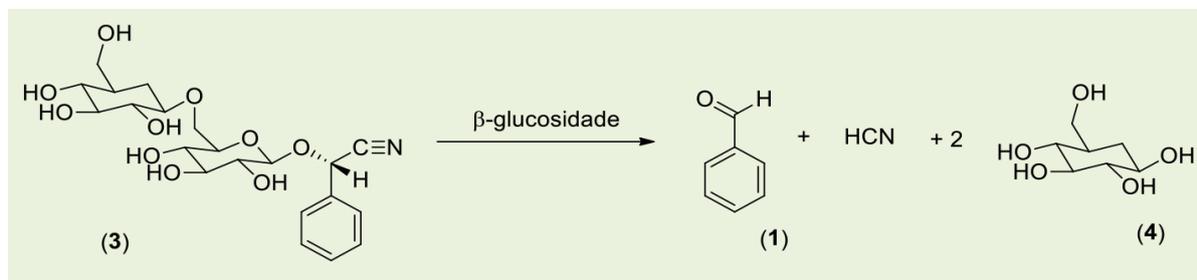
Figura 1. Fórmula estrutural do benzaldeído (1)



Esquema 1. Estruturas de ressonância de aldeídos: a) alifático; e b) aromático



Esquema 2. Reação de oxidação do benzaldeído a ácido benzoico



Esquema 3. Biossíntese do benzaldeído a partir da amigdalina

e pode estar relacionado ao sabor dos mesmos.⁹ Além disso, o benzaldeído já pôde ser formado em meio complexo inoculado com diferentes cepas de bactérias lácteas.¹⁰

O benzaldeído pode ser extraído a partir de fontes naturais. Sua primeira extração ocorreu a partir das amêndoas, e foi realizada em 1818 – 1819, por Vogel e Martrès. Sua produção também é encontrada a partir de diversos tipos de micro-organismos, como o fungo filamentoso *Bjerkandera adusta*, formado a partir do resíduo do aminoácido L-fenilalanina.¹¹⁻¹³

Devido a sua determinada importância, em 1832, os químicos alemães Friedrich Wöhler e Justus von Liebig sintetizaram o benzaldeído pela primeira vez. A investigação destes dois cientistas levou à descoberta de que determinados grupamentos estáveis de átomos em compostos orgânicos mantêm sua identidade, mesmo quando esses compostos são transformados em outros. O primeiro desses grupamentos identificados foi

o radical benzoil, durante um estudo de óleo de amêndoas amargas e seus derivados. Seu objetivo original era reforçar a teoria do dualismo de Berzelius no campo da química orgânica, nos quais radicais eram tidos como equivalentes químicos orgânicos de átomos inorgânicos. Mas eles gradualmente reconheceram que as substituições nos radicais – de hidrogênio eletropositivo pelo cloro eletronegativo, por exemplo, com ácido benzóico e cloreto de benzila – ameaçavam seriamente o dualismo como uma explicação abrangente da ligação na química orgânica. Em longo prazo, a identificação de radicais pôde ser vista como um passo inicial no caminho da química estrutural.^{14,15}

2. Síntese do Benzaldeído

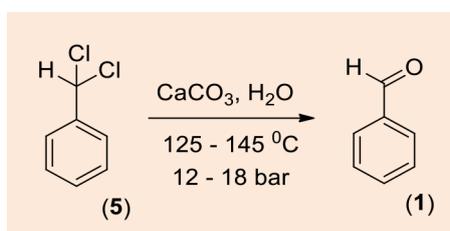
Compostos naturais aromáticos estão em grande foco mundialmente, em especial na

indústria de flavorizantes. Como destaques, encontram-se a vanilina e o benzaldeído. Com isso, diversos processos de síntese do benzaldeído foram desenvolvidos.³ De forma geral, as principais reações para síntese do benzaldeído são a hidrólise alcalina ou ácida seguida de cloração e oxidação parcial do tolueno, ocorridas principalmente em processos industriais. Outros processos de menor impacto incluem oxidação do cloreto de benzila, reação do benzeno com monóxido de carbono, oxidação do estireno com periodato ou hipoclorito, redução do cloreto de benzoíla ou do benzoato de metila, deaminação oxidativa e oxidação parcial do álcool benzílico, conforme demonstrados a seguir.

A hidrólise alcalina do diclorometil benzeno (5), obtido através da cloração do tolueno, é a

forma mais antiga de obtenção do benzaldeído. O processo é contínuo, e ocorre em um reator de fluxo a elevada temperatura (125 – 145 °C) e pressão (12 – 18 bar) (Esquema 4).^{16,17}

Neste processo, o diclorometil benzeno (5) e o agente de hidrólise alcalino reagem por contracorrente em um reator de fluxo em meio de solvente não reativo, como xileno ou tolueno (6). Na zona de extração o aldeído dissolvido da fase aquosa alcalina com solvente orgânico não reativo em fluxo de direção oposta. A água, como corrente oposta, tem o dever de lavar a solução de benzaldeído puro na zona de lavagem. A água de lavagem e o extrato retornam à zona de hidrólise a fim de recuperar o benzaldeído.¹⁸ O processo industrial para formação do produto encontra-se ilustrado na Figura 2.



Esquema 4. Método para síntese do benzaldeído a partir da hidrólise alcalina do diclorometil benzeno

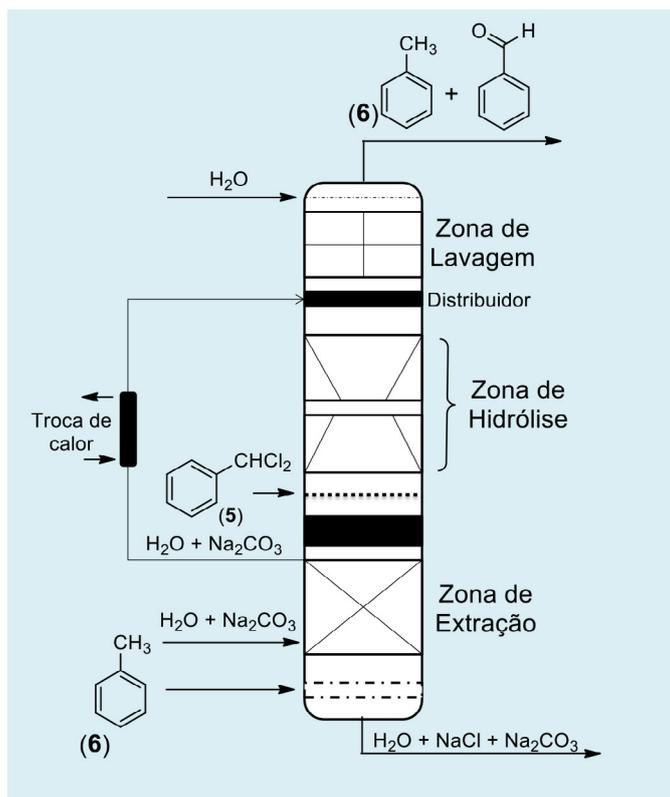


Figura 2. Hidrólise do diclorometil benzeno a benzaldeído em um reator de fluxo contínuo a partir do tolueno¹⁸

Sabe-se que nesta metodologia, o diclorometil benzeno (5) pode acabar não reagindo por completo para a formação do benzaldeído. Desta forma, para que a reação se complete, pode-se também hidrolisar a mistura de cloreto de benzila (7) com diclorometil benzeno em ácido nítrico diluído, utilizando pentóxido de vanádio como catalisador, ou mesmo na presença de solução aquosa de hexametilenoctetramina (8) (Esquema 5).

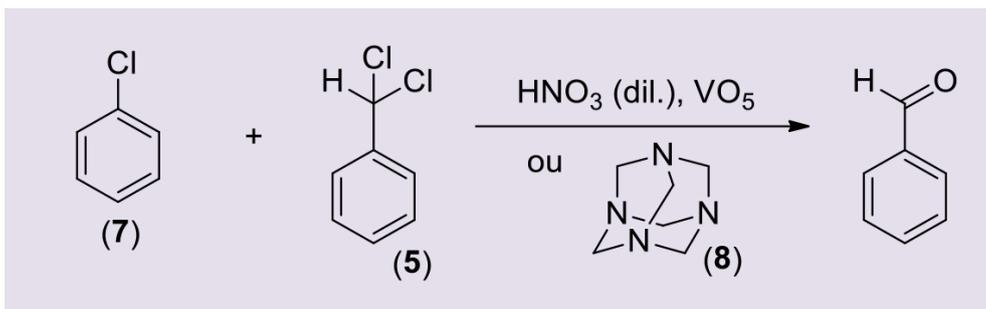
Pode-se realizar uma hidrólise ácida do diclorometil benzeno (5) na presença de sais de metais como catalisadores, com elevado rendimento (acima de 90%) e formação de cloreto de hidrogênio simultaneamente. Pode-se utilizar ácido sulfúrico concentrado, porém é mais vantajoso o uso de ácidos orgânicos, tais como ácido acético, e cloreto de estanho (II ou IV). Deve-se evitar o acúmulo de água no meio reacional para não interferir na atividade do catalisador (Esquema 6).¹⁹

A oxidação do tolueno (6) é outra metodologia de grande importância na síntese do benzaldeído. Esta reação deve ocorrer parcialmente, e demanda cuidado e cautela na escolha do meio reacional para que a mesma não se complete a formação do ácido benzoico. Tolueno em fase líquida é oxidado a benzaldeído por oxigênio atmosférico ou mistura gasosa, a 80 – 250 °C, na presença de compostos

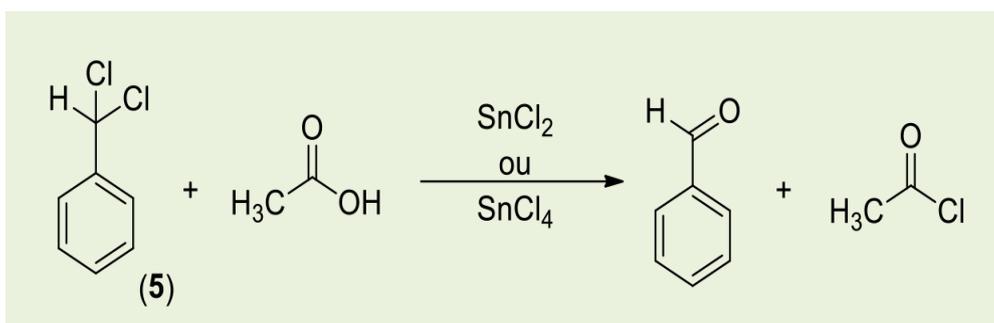
metálicos tais como cobalto, níquel, ferro ou cromo como catalisador e hipoclorito ou brometo como promotor de oxidação (Esquema 7).²⁰

Pode ocorrer aumento de rendimento ao se oxidar o tolueno na presença de ácido fosfórico com catalisador de paládio.²¹ Este processo foi introduzido e desenvolvido na década de 1950 pela corporação de produtos químicos Dow Chemical Company, como parte de seu processo chamado “tolueno-a-fenol”, e pela companhia Snia Viscosa, como parte de seu processo denominado “tolueno-a-caprolactama”.²²

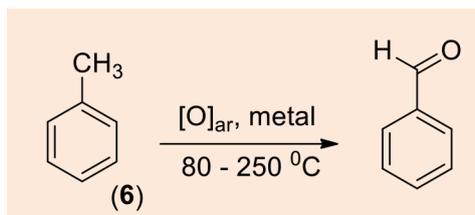
A reação também pode ser realizada em fase gasosa, através da utilização do vapor de tolueno juntamente com oxigênio em mistura gasosa através de uma cobertura de catalisador (como óxido de urânio, de molibdênio ou correlatos) a elevadas temperaturas (250 – 650 °C), em uma reação altamente exotérmica. Altas temperaturas e baixo tempo de contato são ideais para maximizar o rendimento. A combustão completa do tolueno é retardada ao aplicar elevada pressão ou ao adicionar sulfato de sódio. Óxidos de elementos do grupo V e VI da tabela periódica são frequentemente utilizados como catalisadores. Pequenas quantidades de óxido de cobre podem ser adicionadas à mistura de catalisador para reduzir a formação de subprodutos.²³



Esquema 5. Método para síntese do benzaldeído a partir da hidrólise alcalina do diclorometil benzeno



Esquema 6. Método para síntese do benzaldeído a partir da hidrólise ácida do diclorometil benzeno



Esquema 7. Reação de oxidação parcial do tolueno (6)

A utilização de reagentes a base de iodo(V), como periodinano de Dess-Martin (DMP), ácido *o*-iodobenzóico (IBX) também são capazes de produzir benzaldeído com excelentes rendimentos, através de matérias-primas distintas: oxidação parcial do tolueno (6) ou do álcool benzílico (9).^{24,25} Quando se utiliza álcool aromático como material de partida, o DMP é utilizado, e oferece oxidação branda e seletiva do álcool a aldeído, em um processo chamado de oxidação de Dess-Martin. Já quando se parte de tolueno, o IBX é a melhor alternativa (Esquema 8).

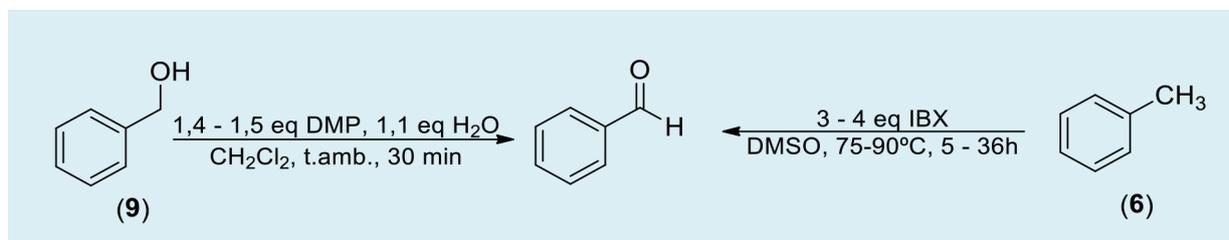
Pode-se utilizar também o benzeno (10) como material de partida mais simples e com formilação a partir de monóxido de carbono.²⁶ Esta metodologia foi introduzida em 1987, e consiste na utilização de diferentes tipos de catalisadores de ródio, através da carbonilação do benzeno (Esquema 9).

O mecanismo em que ocorre a síntese, conforme descrita em literatura,²⁶ envolve a dissociação de CO foto assistida, seguida de adição oxidativa do benzeno, inserção do monóxido de carbono e redução eliminativa do aldeído, conforme representado no Esquema 10.

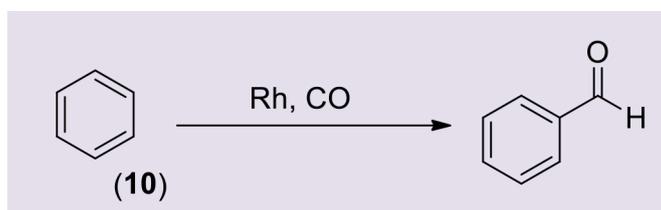
A utilização de monóxido de carbono para alquilação de benzeno também foi descrita pelos pesquisadores Ludwig Gattermann e Julius Arnold Koch, que deram nome a este tipo de reação.²⁷ Nela, ocorre a formilação do benzeno por ácido cianídrico na presença de catalisadores de Friedel-Crafts, como o AlCl_3 . Por conta da toxicidade do HCN, pode-se utilizar o seu sal de zinco, $\text{Zn}(\text{CN})_2$, um sólido que, além de mais seguro, ainda garante a formação de cloreto de zinco, que irá atuar como ácido de Lewis *in situ* (Esquema 11).

O cloreto de benzila (7) também pode sofrer reação de oxidação para formação de do aldeído aromático de interesse.²⁸ Nesta metodologia, utiliza-se nitrato de cobre (II) em aquecimento por 8h. Deve-se utilizar um fluxo de dióxido de carbono para evitar oxidação do benzaldeído. No final da reação, ácido sulfúrico diluído é adicionado e o produto obtido por destilação (Esquema 12).

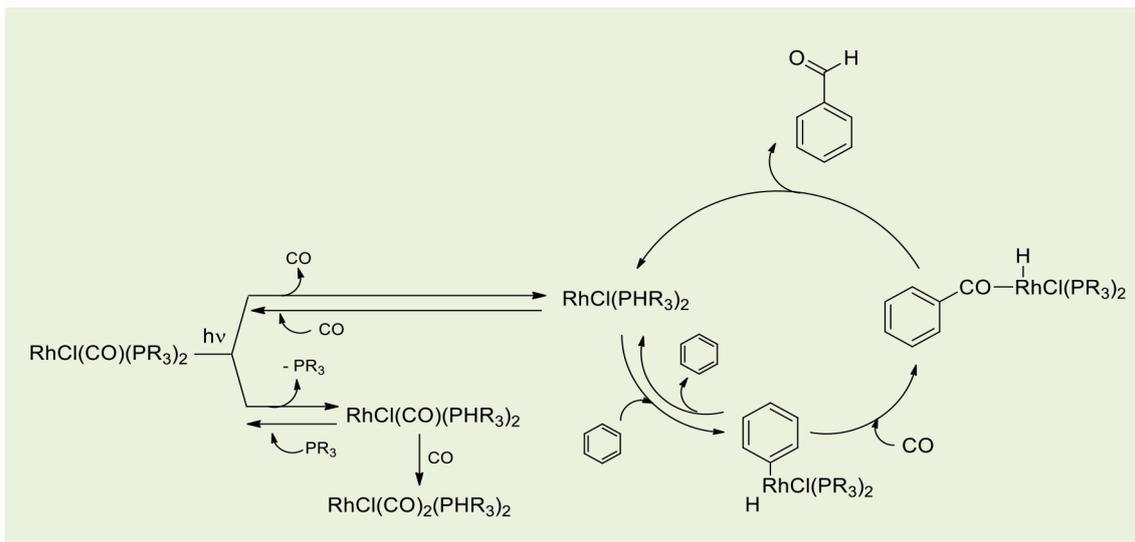
Benzaldeído pode ser sintetizado a partir de aldeído cinâmico (11), presente no óleo de canela, através de uma reação retro-aldólica. Esta reação envolve refluxo em solução alcoólica à temperatura entre 90 – 150°C, utilizando-se uma base, tal como



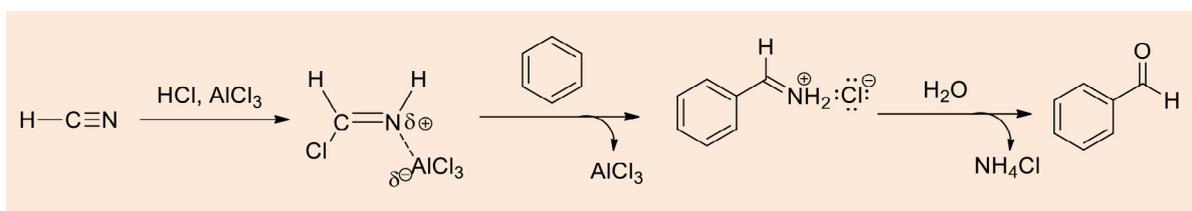
Esquema 8. Síntese do aldeído com utilização de reagentes a base de iodo(V)



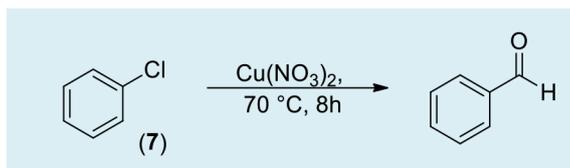
Esquema 9. Reação de oxidação do cloreto de benzila



Esquema 10. Mecanismo de síntese de benzaldeído através da formilação do benzeno



Esquema 11. Reação de Gattermann-Koch para obtenção de benzaldeído



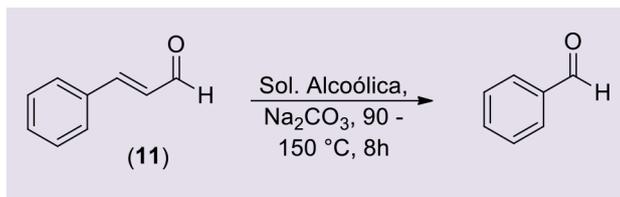
Esquema 12. Reação de oxidação do cloreto de benzila

carbonato de sódio, por 8 horas, isolada através de processo de destilação (Esquema 13).²⁹

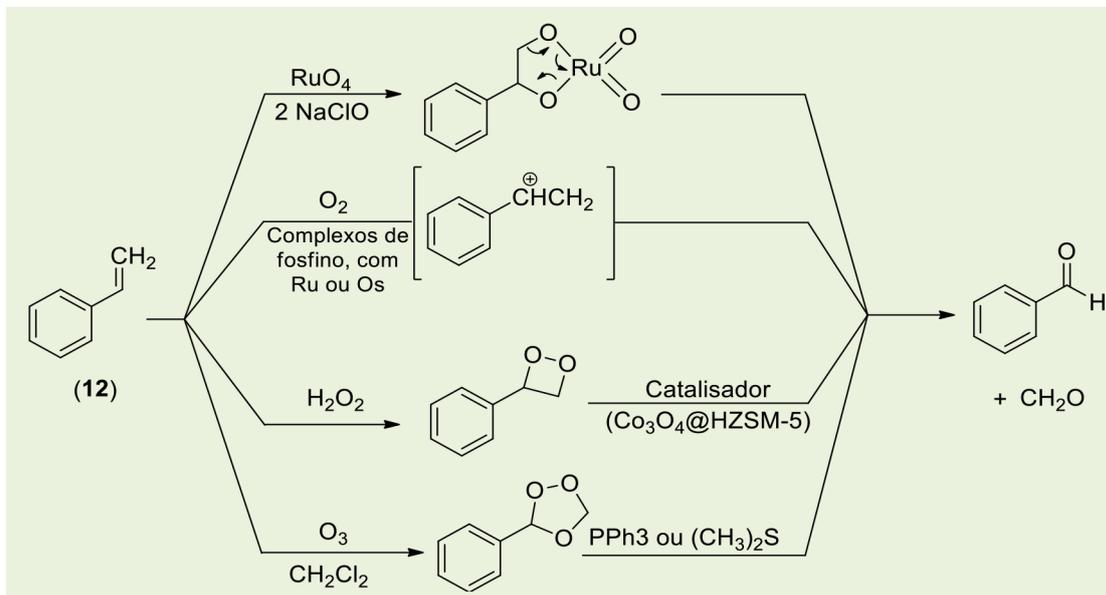
O estireno (**12**) também pode ser utilizado como matéria prima. A metodologia de síntese do benzaldeído de interesse pode ser envolvida em processos como oxidação e clivagem. A conversão oxidativa do estireno a aldeído pode ser dividida em três categorias: a) clivagem da ligação C = C através de óxidos inorgânicos, tais como tetróxido de ósmio ou de rutênio; b) ozonólise de olefinas e seguida de conversão a aldeído³⁰; ou c) oxidação por peróxido de hidrogênio. Devido aos problemas relacionados ao custo do material e descarte, a utilização de óxidos e sais metálicos não são ideais. Posteriormente à publicação com a utilização de oxidantes como periodato ou hipoclorito de sódio sob catálise de rutênio,³¹ utilizou-se o mesmo

processo com oxigênio como agente oxidante e complexos de fosfino.³² Mais recentemente, foi publicada uma metodologia mais seletiva e limpa para o mesmo procedimento, através da utilização de óxido de cobalto encapsulado em zeólita, e, através da otimização da reação, foi observado que os rendimentos foram bastante promissores por conta de sua elevada seletividade na formação do aldeído (Esquema 14).³³

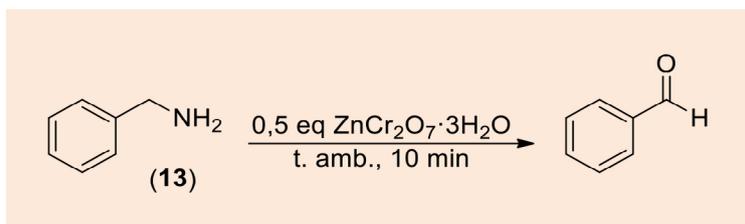
O processo de deaminação oxidativa também faz parte de um tipo de metodologia possível de ser aplicada. Nela, pode-se obter o benzaldeído a partir de benzilamina (**13**) com $ZnCr_2O_7 \cdot 3H_2O$ em ausência de solvente a temperatura ambiente. Nesta metodologia, o rendimento é bastante elevado (98%), e o tempo de reação é de 10 minutos (Esquema 15).³⁴



Esquema 13. Reação retro-aldólica de síntese do benzaldeído a partir do aldeído cinâmico (11)



Esquema 14. Oxidação e clivagem do estireno



Esquema 15. Deaminação oxidativa para formação de benzaldeído

Cloreto de benzoíla (14) ou mesmo o benzoato de metila (15), também podem ser convertidos em benzaldeído através do processo de redução. O primeiro ocorre através da utilização do catalisador de Lindlar (Pd-BaSO_4) e gás hidrogênio,³⁵ já o segundo ocorre com a utilização de catalisador proveniente de óxido de manganês.³⁶

3. Toxicidade

O benzaldeído é absorvido pela pele e pelos pulmões, distribui-se a todos os órgãos bem perfundidos, mas não se acumula em nenhum tipo

específico de tecido. Após serem metabolizados em ácido benzóico, os conjugados são formados com glicina ou ácido glicurônico e excretados na urina.³⁷

No geral, nas concentrações utilizadas em cosméticos, o benzaldeído não foi considerado um risco carcinogênico para humanos. Embora existam dados limitados de irritação e sensibilização disponíveis para o benzaldeído, os dados de irritação e sensibilização cutânea disponíveis e os dados de absorção e fototoxicidade em ultravioleta (UV) que não demonstram reações adversas aos ácidos benzoicos suportam a segurança do benzaldeído como usado atualmente em produtos cosméticos.^{37,38}

Alguns estudos³⁹⁻⁴¹ sugerem que o benzaldeído pode ter propriedades antitumorais, antimicrobianas, antioxidantes e supressoras de alergias respiratórias.

4. Aplicações Industriais

Devido ao seu aroma de amêndoas, seu uso é aplicado em alimentos, em especial bolos e assados, como sabor artificial, sem apresentar nenhum risco à saúde.⁴² Seu uso também é realizado em produtos cosméticos, principalmente em perfumes, como essência. Sendo assim, o benzaldeído é utilizado industrialmente também como precursor de diversas substâncias, como ácido cinâmico, benzilacetona, β -bromoestireno, benzoato de benzila, dentre outros, por conta de suas propriedades aromatizantes.⁴³ Por conta disso, ele também é utilizado como precursor para síntese de outros flavorizantes, como por exemplo, o cinamaldeído (16), sintetizado através da condensação aldólica em meio básico⁴⁴ (Esquema 17).

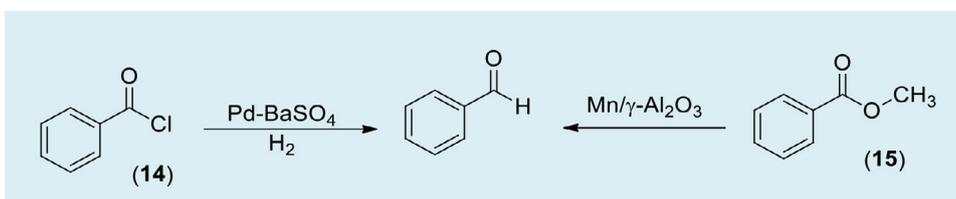
Como outros tipos de cosméticos, ele é precursor do ácido mandélico (18), um ativo que se destaca em produtos de clareamento de manchas e combate ao fotoenvelhecimento.⁴⁵ Sua síntese parte do ácido cianídrico, através da formação do intermediário mandelonitrila (17), conforme descrito no Esquema 18.

Outra aplicação do benzaldeído consiste

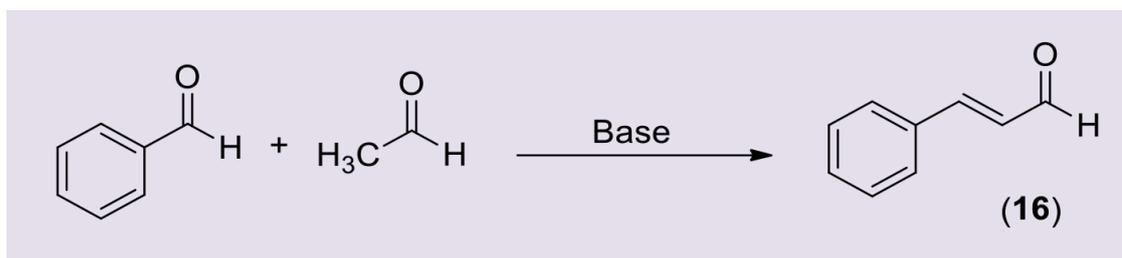
na produção de corantes de trifenilmetanos. Um exemplo importante é a base do verde malaquita, também chamado de verde de anilina, sintetizado a partir da reação do aldeído aromático com dimetilaniolina. Ele é utilizado como corante bacteriológico e em química analítica, mas também na indústria farmacêutica como antisséptico tópico ou para tratar parasitas, infecções por fungos, e infecções por bactérias em peixes e ovos de peixes.⁴⁶ Outro corante preparado é o derivado acridina chamado benzoflavina, obtido através da reação do benzaldeído com *m*-toluenodiamina.⁴⁷

Na indústria farmacêutica, o benzaldeído é utilizado como intermediário sintético do cloranfenicol, ampicilina, difenilidantoina, efedrina, dentre outros. No caso da efedrina (20), esta é formada através da biocatálise industrial, que ocorre a partir da sua fermentação juntamente com a dextrose, que origina o fenilacetilcarbinol ((*R*)-PAC) (21). O mesmo material também pode ser obtido a partir da reação do benzaldeído com o ácido pirúvico (19) catalisado pela enzima piruvato descarboxilase e posterior aminação reductiva,⁴⁸ conforme demonstrado no Esquema 19.

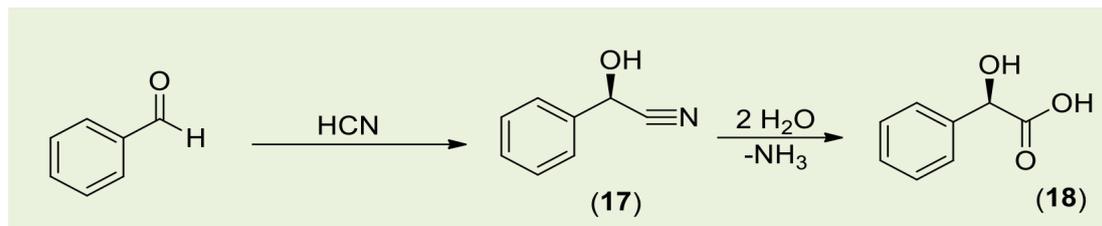
A efedrina é uma substância psicoestimulante derivado da anfetamina, ou seja, utilizado em fórmulas para emagrecimento e antiasmáticos, além de ser um análogo estrutural da metanfetamina, uma droga estimulante do Sistema Nervoso Central.^{49,50} A pseudoefedrina, por possuir estrutura similar à efedrina



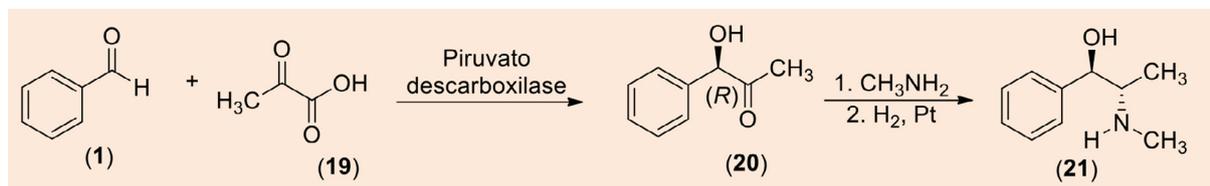
Esquema 16. Processos de redução para formação de benzaldeído



Esquema 17. Síntese do cinamaldeído (16)



Esquema 18. Síntese do ácido mandélico a partir do benzaldeído



Esquema 19. Biocatálise da efedrina

(diferenciando-se somente por ser o isômero (S)), é utilizada em fármacos com a finalidade de descongestionar as narinas, em especial em crises de rinite ou gripe.⁵⁰

Outro produto também sintetizado é a benzoína, uma hidroxiketona, comercializada em forma de tintura. Encontra-se presente nas bandagens adesivas e previnem o surgimento de alergias, e ainda pode ser aplicado em fissuras cutâneas, aftas e bolhas de febre como estíptico, antisséptico e no tratamento de bolhas.⁵¹

Além disso, ainda pode ser aplicado como repelente de abelha. Sua função principal é a de conduzir as abelhas para fora das colmeias, enquanto ocorre o recolhimento do mel.⁵²

A reação de benzaldeído com amônia em uma síntese baseada em hidrogenação catalítica ou formamida (reação de Leuckart) fornece benzilamina. Trata-se de um importante processo industrial, para mascarar resíduos de amônia e inibir corrosão, mas também na área farmacêutica, como a síntese de benzodiazepínicos e antibióticos.^{53,54}

Quando tratados com qualquer base concentrado (como na reação de Cannizaro), os aldeídos aromáticos podem passar por oxidação e redução simultâneas. Em tais condições, uma molécula de aldeído é reduzida a um álcool análogo, enquanto outra molécula é oxidada para formar um sal de ácido carboxílico ao mesmo tempo. No entanto, o ritmo desta reação está sujeito aos substituintes presentes no anel aromático do aldeído. Basicamente, os aldeídos podem passar pela reação de cruzamento para converter em álcoois aromáticos e formaldeído.⁵⁵

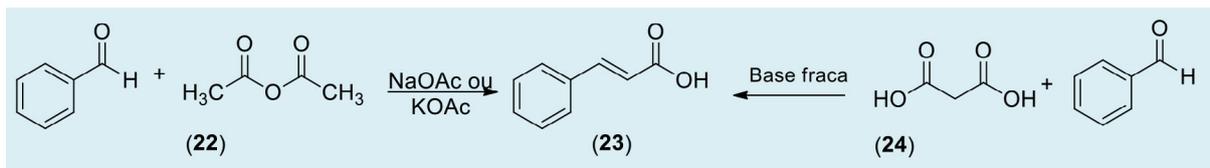
Com dióis, incluindo diversos açúcares, o benzaldeído é capaz de condensar para formar benzilideno acetais.⁵⁶

O benzaldeído tem a capacidade de formar bases de Schiff com aminas, uma oxima com hidroxilamina, uma hidrazona com fenil-hidrazina e acetais com álcoois. Adiciona-se cianeto de hidrogênio, bissulfito de sódio e compostos de Grignard. Se o benzaldeído for reagido com cianeto de hidrogênio na presença de amoníaco e o aminonitrila formado como um intermediário é, então, saponificado, formando-se a dl-2-fenilglicina (síntese de Strecker).⁵⁷

A condensação de Perkin do benzaldeído com anidrido acético (**22**) na presença de acetato de sódio ou potássio, utilizados como agentes condensadores, ocorre industrialmente na produção de ácido cinâmico (**23**).⁵⁸ Outra metodologia para sua obtenção consiste na condensação de Knoevenagel com ácido malônico (**24**) na presença de uma base fraca como catalisador, tais como amoníaco e aminas (Esquema 20).⁵⁹

A importância da síntese do ácido cinâmico, apesar de também ser obtido a partir da cera de abelha, está relacionada com a sua utilização na indústria de perfume, além de farmacologicamente ter sido evidenciado sua capacidade de redução de melanoma.⁶⁰

Benzaldeído é utilizado também como precursor de outros compostos orgânicos, tanto na indústria farmacêutica quanto na de aditivo plástico e de combustível, por conta de sua capacidade de autooxidação, além da



Esquema 20. Síntese do ácido cinâmico (23)

possibilidade de ser utilizado na acetalização do glicerol formado como rejeito de biodiesel.⁶¹ Esta substância também é utilizada em fotoquímica, como inibidores de corrosão, galvanização e na produção de químicos para agricultura.^{62,63,64}

Referências Bibliográficas

- ¹ Larranaga, M. D.; Lewis, R. J. Sr.; Lewis, R. A.; *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 16a. ed., John Wiley & Sons: Hoboken, 2016.
- ² O'Neil, M. J.; *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2013.
- ³ Dionísio, A. P.; Molina, G.; de Carvalho, D. S. dos Santos, R.; Bicas, J. L. Pastore, G. M. Em *Natural flavourings from biotechnology for foods and beverages*. *Natural Food Additives, Ingredients and Flavourings*. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, 2012, cap. 11. [CrossRef]
- ⁴ The Merck Index. 12th ed. Merck & Co Inc. pp 1089.
- ⁵ Vollhardt, P.; Schore, N. E.; *Química Orgânica: Estrutura e Função*, 6a. ed., Bookman: New York, 2013.
- ⁶ Haynes, W. M.; *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 95a. ed., CRC Press LLC: Florida, 2015.
- ⁷ Adams, T. B.; Cohen, S. M.; Doull, J.; Feron, V. J.; Goodman, J. I.; Marnett, L. J.; Munro, I. C.; Portoghese, P. S.; Smith, R. L.; Waddell, W. J.; Wagner, B. M. The FEMA GRAS assessment of benzyl derivatives used as flavor ingredients. *Food and Chemical Toxicology* **2005**, *43*, 1207. [CrossRef]
- ⁸ Niederhuber, J. E.; Doroshow, J. H.; Tepper, J. E.; Armitage, J. O.; Kastan, M. B.; *Abeloff's Clinical Oncology*, 5a. ed., Elsevier Saunders: Philadelphia, 2014.
- ⁹ Bertuzzi, A. S.; McSweeney, P. L. H.; Rea, M. C.; Kilcawley, K. N. Detection of Volatile Compounds of Cheese and Their Contribution to the Flavor Profile of Surface-Ripened Cheese. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **2018**, *17*, 371. [CrossRef]
- ¹⁰ Groot, M. N.; Tese de Doutorado, Wageningen University, Holanda, 2001. [Link]
- ¹¹ Groot, M. N.; De Bont, J. A. M. Conversion of Phenylalanine to Benzaldehyde Initiated by an Aminotransferase in *Lactobacillus plantarum*. *Applied Environmental Microbiology Journal* **1998**, *64*, 3009. [PubMed]
- ¹² Lapadatescu, C.; Ginie's, C.; Le Que're', J.-L.; Bonnarne, P. Novel Scheme for Biosynthesis of Aryl Metabolites from L-Phenylalanine in the Fungus *Bjerkandera adusta*. *Applied Environmental Microbiology* **2000**, *66*, 1517. [CrossRef] [PubMed]
- ¹³ Lamer, T.; Spinner, H. E.; Souchon, I.; Voilley, A. Extraction of Benzaldehyde from Fermentation Broth by Pervaporation. *Process Biochemistry* **1996**, *31*, 533. [CrossRef]
- ¹⁴ Maar, J. H. Justus von Liebig, 1803-1873 – PARTE 1: Vida, Personalidade, Pensamento. *Química Nova* **2006**, *29*, 1129. [CrossRef]
- ¹⁵ Partington, J. R.; *A history of chemistry – Vol. IV*. St. Martin's Press: London, 1970.
- ¹⁶ Satrio, J. A. B.; Doraiswamy L. K. Production of benzaldehyde: a case study in a possible industrial application of phase-transfer catalysis. *Chemical Engineering Journal* **2001**, *82*, 43. [CrossRef]
- ¹⁷ Hardy, D. V. N. Synthesis of benzaldehyde, a possible route to toluene. *Journal of the Society of Chemical Industry* **1948**, *67*, 150. [CrossRef]
- ¹⁸ Losada, J. P.; Heckl, I.; Bertok, B.; Friedler, F.; Garcia-Ojeda, J. C.; Argoti, A. Process Network Synthesis for Benzaldehyde Production: P-graph Approach. *Chemical Engineering Transactions* **2015**, *45*, 1369. [CrossRef]
- ¹⁹ Oprende, J. I.; Em *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* (1999-2016), John Wiley & Sons: New York, 2003.
- ²⁰ Borgaonkar, H. V.; Raverkar, S. R.; Chandalia, S. B. Liquid phase oxidation of toluene to benzaldehyde by air. *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development* **1984**, *23*, 455. [CrossRef]

- ²¹ Shaterian, H. R.; Azizi, K.; Fahimi, N. Phosphoric acid supported on alumina: A useful and effective heterogeneous catalyst in the preparation of α -amidoalkyl- β -naphthols, α -carbamato-alkyl- β -naphthols, and 2-arylbenzothiazoles. *Arabian Journal of Chemistry* **2017**, *10*, S42. [[CrossRef](#)]
- ²² van Rooij, A.; *The Company that Changes itself: R&D and the transformations of DSM*. Amsterdam University Press: Amsterdam, 2007. [[Link](#)]
- ²³ [Genuino](#), H. C.; Dharmarathna, S.; Njagi, E. C.; Mei, M. C.; Suib, S. L. Gas-Phase Total Oxidation of Benzene, Toluene, Ethylbenzene, and Xylenes Using Shape-Selective Manganese Oxide and Copper Manganese Oxide Catalysts. *The Journal of Physical Chemistry C* **2012**, *116*, 12066. [[CrossRef](#)]
- ²⁴ Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. Iodine(V) Reagents in Organic Synthesis. Part 4. *o*-Iodoxybenzoic Acid as a Chemospecific Tool for Single Electron Transfer-Based Oxidation Processes. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 2245. [[CrossRef](#)]
- ²⁵ Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. Acceleration of the Dess-Martin Oxidation by Water. *Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 7549. [[CrossRef](#)]
- ²⁶ Sakakura, T.; Tanaka, M. Efficiently Catalytic C-H Activation. Direct and Mild Carbonylation of Benzene and Cyclohexane by $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PMe}_3)_2$ under Irradiation. *Chemistry Letters* **1987**, *16*, 249. [[CrossRef](#)]
- ²⁷ Gattermann, L. Synthesen aromatischer Aldehyde. *Chemische Berichte* **1906**, *347*, 347. [[CrossRef](#)]
- ²⁸ Gibson, C. S.; *Essential Principles of Organic Chemistry*, Cambridge University Press: Cambridge, 2016.
- ²⁹ Wiener, C.; Pittet, A. O. Process for preparing natural benzaldehyde and acetaldehyde, natural benzaldehyde and acetaldehyde compositions, products produced thereby and organoleptic utilities therefor, **1985** (US4617419A).
- ³⁰ Criegee, R. Mechanism of Ozonolysis. *Angewandte Chemie* **1975**, *14*, 745. [[CrossRef](#)]
- ³¹ Hansen, K. C.; Lin, Q.; Aminabhavi, T. M. Kinetic study of the ruthenium catalysed oxidation of styrene and substituted styrenes. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions* **1996**, *92*, 3643. [[CrossRef](#)]
- ³² Bonaldo, M.; Borin, F.; Bressan, M.; Morvillo, A. Oxidative cleavage of styrene with oxygen catalysed by phosphinoruthenium(II) complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **1989**, *363*, 175. [[CrossRef](#)]
- ³³ Liu, J.; Wanga, Z.; Jian, P.; Jian, R. Highly selective oxidation of styrene to benzaldehyde over a tailor-made cobalt oxide encapsulated zeolite catalyst. *Journal of Colloid and Interface Science* **2018**, *517*, 144. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁴ Sobhani, S.; Maleki, M. F. Oxidative Deamination of α -Aminophosphonates and Amines by Zinc Dichromate Trihydrate ($\text{ZnCr}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) under Solvent-Free Conditions at Room Temperature. *Synlett* **2010**, *3*, 383. [[CrossRef](#)]
- ³⁵ Rosemund, K. W. Über eine neue Methode zur Darstellung von Aldehyden. 1. Mitteilung. *Chemische Berichte* **1918**, *51*, 585. [[CrossRef](#)]
- ³⁶ Chen, A.; Xu, H.; Yue, Y.; Hua, W.; Shen, W.; Gao, Z. Hydrogenation of methyl benzoate to benzaldehyde over manganese oxide catalysts prepared from Mg/Mn/Al hydrotalcite-like compounds. *Applied Catalysis A: General* **2004**, *274*, 101. [[CrossRef](#)]
- ³⁷ Andersen, A. Final report on the safety assessment of benzaldehyde. *International Journal of Toxicology* **2006**, *25* (Suppl 1), 11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁸ Placzek, M.; Frömel, W.; Eberlein, B.; Gilbertz, K.-P.; Przybilla, B. Evaluation of Phototoxic Properties of Fragrances. *Acta Dermato-Venereologica* **2007**, *87*, 312. [[CrossRef](#)]
- ³⁹ [Ariyoshi-Kishino](#), K.; [Hashimoto](#), K.; [Amano](#), O.; [Saitoh](#), J.; [Kochi](#), M.; [Sakagami](#), H. Tumor-specific Cytotoxicity and Type of Cell Death Induced by Benzaldehyde. *Anticancer Research* **2010**, *30*, 5069. [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ Ullah, I.; Khan, A. L.; Ali, L.; Khan, A. R.; Waqas, M.; Hussain, J.; Lee, I.-J.; Shin, J.-H. Benzaldehyde as an insecticidal, antimicrobial, and antioxidant compound produced by *Photobacterium temperata* M1021. *Journal of Microbiology* **2015**, *53*, 127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴¹ Jang, T. Y.; Park, C.-S.; Kim, K.-S.; Heo, M.-J.; Kim, Y. H. Benzaldehyde suppresses murine allergic asthma and rhinitis. *International Immunopharmacology* **2014**, *22*, 444. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² [Verma](#), R. S.; [Padalia](#), R. C.; [Singh](#), V. R.; [Goswami](#), P.; [Chauhan](#), A.; [Bhukya](#), B. Natural benzaldehyde from *Prunus persica* (L.) Batsch. *International Journal of Food Properties* **2017**, *20*, 1259. [[CrossRef](#)]
- ⁴³ [Fahlbusch](#), K.-G.; [Hammerschmidt](#), F.-J.; [Panten](#), J.; [Pickenhagen](#), W.; [Schatkowski](#), D.; [Bauer](#), K.; [Garbe](#), D.; [Surburg](#), H.; *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry – Flavors and Fragrances*. Wiley-VCH: New York, 2003 [[CrossRef](#)]
- ⁴⁴ Richmond, H. H. Preparation of cinnamaldehyde. US2529186A. [[Link](#)]

- ⁴⁵ Sudarsanam, P.; Mallesham, B.; Prasad, A. N.; Reddy, P. S.; Reddy, B. M. Synthesis of bio-additive fuels from acetalization of glycerol with benzaldehyde over molybdenum promoted green solid acid catalysts. *Fuel Processing Technology* **2013**, *106*, 539. [CrossRef]
- ⁴⁶ Srivastana, S.; Sinha, R.; Roy, D. Toxicological effects of malachite green. *Aquatic Toxicology* **2004**, *66*, 319. [CrossRef]
- ⁴⁷ Khalafi-Nezhad, A.; Panahi, F.; Mohammadi, S.; Foroughi, H. O. A green and efficient procedure for one-pot synthesis of xanthenes and acridines using silica boron-sulfuric acid nanoparticles (SBSANs) as a solid Lewis-protic acid. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2013**, *10*, 189. [CrossRef]
- ⁴⁸ Dias, F. R. F.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C. Uma Visão Geral dos Diferentes Tipos de Catálise em Síntese Orgânica. *Revista Virtual de Química* **2012**, *4*, 840. [CrossRef]
- ⁴⁹ de Oliveira, R. C.; Barão, F. M.; Ferreira, E.; Oliveira, A. F. M. A Farmacoterapia no Tratamento da Obesidade. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento* **2009**, *3*, 375. [Link]
- ⁵⁰ Brunton, L.; Chabner, B.; Knollman, B.; *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12a. ed., McGraw Hill: New York, 2011.
- ⁵¹ Wascher, R. A.; Barcia, P. J. Tincture of benzoin: clinical and microbiological implications of reusable containers. *Military Medicine* **1996**, *161*, 143. [PubMed]
- ⁵² Collins, A. M.; Rubink, W. L.; Aguilar, J. I. C.; Hellmich, R. L. Use of insect repellents for dispersing defending honey bees (Hymenoptera: Apidae). *Journal of Economic Entomology* **1996**, *89*, 608. [CrossRef]
- ⁵³ Gatto, V. J.; Miller, S. R.; Gokel, G. W. 4,13-Diaza-18-Crown-6. *Organic Synthesis* **1990**, *68*, 227. [CrossRef]
- ⁵⁴ Lee, S.-C.; Park S. B. Novel application of Leuckart–Wallach reaction for synthesis of tetrahydro-1,4-benzodiazepin-5-ones library. *Chemical Communications* **2007**, *36*, 3714. [CrossRef]
- ⁵⁵ McMurry, J.; *Organic Chemistry*, 7a. ed., Thomson Learning: USA, 2008.
- ⁵⁶ Panchadhayee, R.; Misra, A. K. Efficient Iodine-Catalyzed Preparation of Benzylidene Acetals of Carbohydrate Derivatives. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2008**, *27*, 148. [CrossRef]
- ⁵⁷ Grosjean, C.; *Tese de Doutorado*, Durham University, 2004. [Link]
- ⁵⁸ Li, J. J.; *Name Reactions*, Springer-Verlag: Berlin, 2002. [CrossRef]
- ⁵⁹ van Schijndel, J.; Canalle, L. A.; Molendijk, D.; Meuldijk, J. The green Knoevenagel condensation: solvent-free condensation of benzaldehydes. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2017**, *10*, 404. [CrossRef]
- ⁶⁰ Niero, E. L. O., Machado-Santelli, G. M. Cinnamic acid induces apoptotic cell death and cytoskeleton disruption in human melanoma cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* **2013**, *32*, 31. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶¹ Sudarsanam, P.; Mallesham, B.; Prasad, A. N.; Reddy, P. S.; Reddy, B. M. Synthesis of bio-additive fuels from acetalization of glycerol with benzaldehyde over molybdenum promoted green solid acid catalysts. *Fuel Processing Technology* **2013**, *106*, 539. [CrossRef]
- ⁶² Berger, M.; Goldblatt, I. L.; Steel, C. Photochemistry of benzaldehyde. *Journal of the American Chemical Society*. **1973**, *95*, 1717. [CrossRef]
- ⁶³ Kumar, U. P.; Kennady, C. J. Effect of benzaldehyde on the electrodeposition and corrosion properties of Ni–W alloys. *Internation Journal of Minerals, Metallurgy, and Materials* **2015**, *22*, 1060. [CrossRef]
- ⁶⁴ Wilson, C. L.; Solar, J. M.; Ghaouth, A. L.; Fravel, D. R. Benzaldehyde as a Soil Fumigant, and an Apparatus for Rapid Fumigant Evaluation. *Hortscience* **1999**, *34*, 681. [CrossRef]