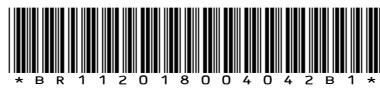




República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112018004042-8 B1



(22) Data do Depósito: 14/09/2016

(45) Data de Concessão: 22/03/2022

(54) Título: PROCESSO DE CONVERSÃO PARA CICLOPROPANAÇÃO DE OLEFINAS USANDO COMPOSTOS N-METIL-N-NITROSO

(51) Int.Cl.: C07C 2/86; C07C 13/04; C07C 241/00; C07C 243/06.

(30) Prioridade Unionista: 16/09/2015 GB 1516396.7.

(73) Titular(es): GIVAUDAN SA.

(72) Inventor(es): FRIDTJOF SCHROEDER; MARCEL STECK.

(86) Pedido PCT: PCT EP2016071630 de 14/09/2016

(87) Publicação PCT: WO 2017/046122 de 23/03/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/02/2018

(57) Resumo: PROCESSO PARA CICLOPROPANAÇÃO DE OLEFINAS USANDO COMPOSTOS N-METIL-N-NITROSO. A presente invenção refere-se a um processo de conversão de uma ligação dupla carbono-carbono de um substrato em um anel de ciclopropano, método esse que compreende a etapa de tratamento do substrato com um composto N-alquil-N-nitroso, um catalisador de metal de transição e uma base aquosa, em que o composto N-alquil-N-nitroso é formado por reação de uma alquilamina com um nitrito de metal alcalino na presença de um ácido monobásico ou dibásico, ou uma mistura dos mesmos, e em que o composto N-alquil-N-nitroso não é destilado antes de ser misturado com o substrato, catalisador e base.

**Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PROCESSO DE CONVERSÃO PARA CICLOPROPANAÇÃO DE OLEFINAS USANDO COMPOSTOS N-METIL-N-NITROSO".**

**Campo da Invenção**

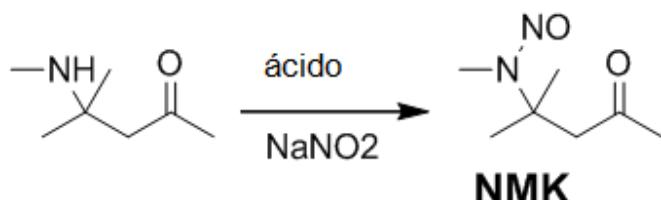
[001] A presente invenção refere-se a um método de ciclopropanação de alquenos.

**Antecedentes da Invenção**

[002] A conversão de uma ligação dupla carbono-carbono em um anel de ciclopropano é uma transformação química comumente utilizada na síntese de compostos químicos orgânicos. Ciclopropanação em uma escala de laboratório é comumente realizada com a ajuda de um composto diazo, por exemplo, diazometano (DAM) e catalisador de metal de transição tipicamente incluindo um complexo de cobre ou paládio. Compostos diazo, como DAM são preparados a partir de um composto N-alquil-N-nitroso, mais particularmente um composto N-metil-N-nitroso (MNC), e ainda mais particularmente um MNC com a fórmula geral  $R(N(NO)Me)_x$ . Para tornar esse processo útil na indústria, seria altamente desejável se ambos, MNC e DAM, pudessem ser formados *in situ* e reagissem adicionalmente sem isolamento, para evitar os riscos associados ao manuseio desses materiais tóxicos. Tal processo é descrito no documento WO 2015059290, em que um composto N-alquil-N-nitroso é gerado em uma fase líquida a partir de uma mistura de uma amina HNRR', água,  $NaNO_2$  e um ácido. Um solvente orgânico pode ser adicionado ao composto N-alquil-N-nitroso, uma vez formado, para facilitar a separação de fases. As partições do composto N-alquil-N-nitroso no solvente orgânico atingiram essa finalidade. É formada uma mistura bifásica e a fase orgânica pode ser separada da fase aquosa em uma etapa de separação de fases. Posteriormente, a fase orgânica contendo o composto N-alquil-N-nitroso é adicionada a um substrato alqueno, sem primeiro ter que isolá-lo na forma pura.

Como o composto N-alquil-N-nitroso está em um solvente orgânico, ele pode ser transferido de forma limpa e simples para um recipiente de reação contendo um substrato alqueno.

[003] Um composto N-alquil-N-nitroso particularmente adequado é N-nitroso- $\beta$ -metilaminoisobutil metilcetona NMK (às vezes referido como "Liquizald") que pode ser preparado a partir do aduto óxido de mesitila - metilamina através da nitrosação na presença de um ácido.



[004] NMK foi primeiro preparado por E.C.S.Jones e J.Kenner (*JCS* 363, 1933) e utilizado para a preparação de diazometano na presença de base. Nitrosação (com 2 mol eq.  $\text{NaNO}_2$ ) foi realizada na presença de  $\text{HCl}$  ( $> 1$  mol eq) e NMK foi destilado após extração a partir da fase orgânica. Decomposição de NMK na presença de base forneceu DAM que foi destilado antes de ser utilizado para a metilenação de ácido benzoico.

[005] NMK também foi preparado por nitrosação do aduto óxido de mesitila - metilamina utilizando 2,5 mol-eq de ácido acético e  $\text{NaNO}_2$  (2,35 mol-eq) em fase aquosa. Tratamento do NMK bruto com base forneceu DAM, que foi, mais uma vez, destilado antes de ser usado para a metilação de um ácido (D.W.Adamson, J.Kenner *JCS* 1553 (1937).

[006] O mesmo método foi usado mais tarde por C. E. Redemann, F. O. Rice, R. Roberts e H. P. Ward (*Org. Synth. Coll. Vol. 3*, 244, 1955) empregando menos ácido acético ( $\text{HOAc}$ ) (1,7 mol-eq) e  $\text{NaNO}_2$  (1,2 mol-eq) por mol de óxido de mesitila para a preparação de NMK. O NMK bruto foi tratado com base e DAM foi destilado. Referências para derivatização adicional de DAM foram dadas; no entanto, a meti-

lenação catalisada por metal de transição de duplas ligações com DAM era desconhecida naquele tempo.

[007] A partir destas referências da técnica anterior, pode-se concluir que, embora NMK e DAM possam ser gerados de forma eficiente a partir do aduto de óxido de mesitila - metilamina por nitrosação na presença de ácido acético, os NMK e / ou DAM foram purificados e isolados por destilação antes de serem usados em quaisquer reações subsequentes. De fato, a destilação foi considerada necessária para separar NMK e / ou DAM do ácido acético, pois a metilação do ácido acético ocorreria logo que DAM fosse gerado. Em outras palavras, o ácido acético é um substrato competitivo em qualquer reação de metilação e assim diminuiria o rendimento de qualquer produto metilenado desejado. A reação de DAM com ácido acético está bem documentada na técnica, ver, por exemplo, WO 0147869.

[008] A metilação catalisada por metal de transição de alquenos com diazometano formado a partir de NMK foi descrita em WO 2013110932. Nessa referência, NMK é formado pela nitrosação do aduto de óxido de mesitila -metilamina, na presença de um ácido tribásico, principalmente  $H_3PO_4$ . O ácido tribásico é comparado favoravelmente com o ácido acético porque reduz ou mesmo elimina a contaminação ácida no NMK. Após a separação de fases da fase orgânica NMK, este procedimento produz uma solução aquosa residual de  $H_3PO_4$  a 60 - 80% e enfatiza-se que a separação de fases é melhorada pelo fato de que os sais fosfato de sódio produzidos como subproduto da reação estão próximos da saturação na fase aquosa e que o alto nível de saturação de sal reduz a solubilidade do NMK na fase aquosa, assegurando altos rendimentos e separação limpa de NMK. É enfatizado que o uso do ácido tribásico resulta em um processo mais barato e um produto mais limpo (menos acidificado) do que poderia ser produzido usando métodos da técnica anterior.

[009] De fato, experimentos comparativos no documento WO 2013110932 mostram que enquanto os rendimentos de NMK são semelhantes, quer se use o ácido tribásico H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ou o ácido acético monobásico, no último caso, o produto NMK é contaminado por quantidades significativas de HOAc (6,4% p/p), o que indicaria que usar o NMK para gerar subsequentemente DAM para metilar um substrato não seria apropriado sem antes purificar o NMK por destilação.

[0010] A utilização do método descrito no documento WO 2013110932, p.ex. preparação de NMK utilizando acidificação com H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, para gerar diazometano para a ciclopropanação catalisada por Pd(OAc)<sub>2</sub> de um alqueno 1,1-dissubstituído, foi descrita por Markus Baenziger (31<sup>a</sup> Conferência Internacional, Pesquisa e Desenvolvimento de Processos Orgânicos, 29 de setembro - 1 de outubro de 2014, Colônia, Alemanha).

[0011] O documento WO 2015059290 descreve uma ciclopropanação eficiente catalisada por Pd(acac)<sub>2</sub> de um diazometano que produz alqueno monossubstituído terminalmente diretamente (sem borbulhamento de nitrogênio) em uma mistura de reação bifásica consistindo em catalisador, substrato, base aquosa e NMK. Conforme indicado no Exemplo 7, NMK foi preparado como descrito em WO 2013110932, utilizando H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> para acidificação.

[0012] Ao investigar esta rota com a finalidade de avaliar o seu potencial como um processo de escala industrial, o requerente descobriu, no entanto, que gerar NMK (e, por extensão, qualquer composto N-alquil-N-nitroso) usando um ácido tribásico, como H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, decompondo-o para formar DAM *in situ* sem purificação ou isolamento de NMK ou de DAM, e fazer reagir DAM com um substrato de alqueno para o ciclopropanato que o substrato, resultou em uma reação pouco reproduzível.

[0013] O requerente acredita - sem pretender ficar ligado a qual-

quer teoria particular – que a reproduzibilidade deficiente pode ter como causa, a geração de altos níveis de gases nitrosos durante a formação de NMK, que poderia contaminar o NMK e o DAM e envenenar o catalisador utilizado na etapa de ciclopropanação.

[0014] Além dessa observação empírica, o preço relativamente alto do H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, questões de sustentabilidade relacionadas ao suprimento futuro de fontes limitadas de fósforo e geração de resíduos de fósforo da reação, particularmente quando se utilizam quantidades estequiométricas de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, levaram o requerente a concluir que a utilização de um ácido tribásico e, em particular, de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, contrariamente às sugestões da técnica anterior, não era uma via de escala industrial viável.

[0015] Continua a ser necessário abordar as deficiências da técnica anterior e prover um método de ciclopropanação da funcionalidade alqueno em um substrato que seja seguro, econômico e possa produzir de forma confiável quantidades industriais de produto com altos rendimentos.

### **Sumário da Invenção**

[0016] A divulgação fornece, em um primeiro aspecto, um método de converter uma ligação dupla carbono-carbono em um substrato em um anel de ciclopropano, método este que compreende a etapa de tratar o substrato com um composto N-alquil-N-nitros, um catalisador de metal de transição catalisador e uma base aquosa, em que o composto N-alquil-N-nitroso é formado reagindo uma alquilamina com NaNO<sub>2</sub> na presença de um ácido monobásico ou dibásico ou misturas dos referidos ácidos, mais particularmente um ácido carboxílico monobásico, como ácido acético ou um ácido inorgânico dibásico, como ácido sulfúrico, e em que o composto N-alquil-N-nitroso não é destilado antes de ser misturado com o substrato, catalisador e base com o objetivo de ciclopropanação nesta mistura.

## Descrição Detalhada da Invenção

[0017] Embora a preparação de um composto N-alquil-N-nitroso, e sua utilização subsequente, sem purificação ou isolamento, na conversão de uma ligação dupla carbono-carbono em um anel de ciclopropeno seja conhecida na técnica, existe um claro preconceito na técnica para fazer isso se o ácido utilizado na preparação do composto N-alquil-N-nitroso for um ácido que possa ser metilado, como um ácido carboxílico monobásico e mais particularmente ácido acético.

[0018] O requerente ficou surpreso por descobrir, portanto, que a reação de ciclopropanação continuou a produzir rendimentos confiáveis de produtos ciclopropanados em escala industrial. Além disso, o uso destes ácidos é relativamente barato em comparação com o uso de ácidos tribásicos, como  $H_3PO_4$ . Além disso, a reação é vantajosa do ponto de vista da sustentabilidade devido à geração e degradação de ácidos carboxílicos na biosfera.

[0019] No exercício da presente invenção, os ácidos mono- ou dibásicos preferidos são ácido sulfúrico, ou ácidos carboxílicos mono- ou dibásicos, como ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, que podem ser lineares, ramificados ou cíclicos e que podem ser saturados, ou conter saturação, e podem ou não ser substituídos por grupos funcionais. Claro que, por razões relacionadas à economia, é preferível usar ácidos carboxílicos de baixo custo com baixo peso molecular, como ácido fórmico, ácido acético ou ácido propiônico, mais preferivelmente ácido acético. Mono-, bis, tri- e poliácidos C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> são também uma opção, bem como misturas de ácidos carboxílicos ou misturas de ácidos carboxílicos e ácidos inorgânicos, como ácido sulfúrico dibásico ou misturas de ácidos inorgânicos mono e dibásicos.

[0020] Em uma modalidade particular da invenção, misturas de um ácido carboxílico, por exemplo, ácido acético, com ácidos orgânicos e inorgânicos mais fortes (isto é, de pKa mais baixo) podem ser utiliza-

das na formação de compostos N-alquil-N-nitroso. Soluções típicas podem incluir soluções de 5 a 50% do referido ácido mais forte no referido ácido carboxílico, e mais particularmente de preferência 5 a 20%, uma vez que níveis mais elevados do ácido mais forte no ácido carboxílico podem prejudicar a separação de fases, rendimento e pureza dos compostos N-alquil-N-nitroso, bem como produzir altos níveis de gases nitrosos, que, tal como referido acima, podem envenenar o catalisador na etapa de ciclopropanação subsequente. Uma exceção a isso parece ser a utilização de  $H_2SO_4$  como o reagente de acidificação na reação de nitrosação. Em contraste com outros ácidos fortes, tais como HCl,  $HNO_3$  e ácido metil sulfônico, por exemplo,  $H_2SO_4$  pode ser utilizado sem um ácido carboxílico, embora também possa ser empregado 0,1 - 1,5 eq., mais preferivelmente com [sic] 0,5 - 1 eq. em combinação com ácido acético.

[0021] Essas descobertas foram ainda mais surpreendentes dado que, a partir da literatura, se poderia prever, rendimentos substancialmente reduzidos tanto de composto N-alquil-N-nitroso como do substrato ciclopropanado final se os ácidos mono- ou dibásicos, e em particular ácido acético fossem empregados em vez dos ácidos tribásicos favoráveis, e em particular  $H_3PO_4$ . Na verdade, o requerente descobriu que os rendimentos do produto ciclo-propanado eram comparáveis independentemente de se empregar ácido acético ou outros ácidos mono- e dibásicos na etapa de acidificação ou  $H_3PO_4$ . Conforme mencionado acima, embora o uso de  $H_3PO_4$  possa trazer consigo certas vantagens, o requerente acredita que a geração de gases nitrosos pode desempenhar um papel negativo, e observou-se que níveis mais baixos de gases nitrosos foram formados ao usar ácido acético em comparação com o uso de  $H_3PO_4$ . No caso da acidificação com ácido acético, foram gerados menos gases nitrosos, com base na observação de coloração menos acastanhada da camada de composto N-

alquil-N-nitroso e menos vapores castanhos na corrente de resíduos de nitrogênio, em comparação com um processo em que a acidificação foi realizada utilizando H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

[0022] Qualquer um dos compostos N-alquil-N-nitroso divulgados no documento WO 2015059290 pode ser utilizado na presente invenção. Os compostos N-alquil-N-nitroso podem ser preparados de acordo com métodos da técnica anterior, em que uma alquilamina, alquilamida, alquil uretano ou alquil ureia HNRR' é reagida com um ácido e um nitrito de metal alcalino, tal como NaNO<sub>2</sub>. A alquilamina pode ser material comercialmente disponível, ou pode ser formada por reação de uma amina alifática H<sub>2</sub>NR com um material de partida adequado reativo com a amina alifática, tal como uma cetona α,β-insaturada. Métodos preparatórios são apresentados no documento WO 2015059290. Um composto N-alquil-N-nitroso particularmente preferido é N-nitroso-β-metilaminoisobutil metil cetona (NMK). Este material particular pode ser preparado quando metilamina é feita reagir com α, β- cetona insaturada – óxido de mesitila para formar um aduto de metilamina – óxido de mesitila (correspondente a HNRR', acima). O aduto pode, então, ser feito reagir adicionalmente com NaNO<sub>2</sub> e um ácido para prover NMK. Métodos de formação de NMK estão descritos em WO2013110932, que é aqui incorporado por referência.

[0023] A reação para produzir os compostos N-alquil-N-nitroso pode ser realizada em uma mistura bifásica. Antes, durante, ou após a conclusão da reação, pode-se adicionar um solvente orgânico, que é um solvente para o composto alquil-N-nitroso, e a camada orgânica, contendo o composto N-alquil-N-nitroso bruto pode ser separada e utilizada na reação subsequente de ciclopropanação sem purificação adicional, por exemplo, por destilação.

[0024] Opcionalmente, no entanto, a camada orgânica que contém o composto N-alquil-N-nitroso pode ser lavada com um procedimento

de lavagem aquosa conhecido na técnica, por exemplo, lavagem com uma solução salina, desde que não haja mais acidificação ou que qualquer basificação não aumente o pH acima de um nível de basicidade moderada, por exemplo, 7 a 8,5, para evitar a liberação de diazometano. Tal procedimento de lavagem idealmente remove gases nitrosos, traços de ácido, por exemplo, ácido acético e outras impurezas. Em um outro procedimento opcional, pode-se submeter a camada orgânica a um procedimento de desgaseificação utilizando gás inerte (por exemplo, nitrogênio) para remover quaisquer traços de gases nitrosos.

[0025] A reação de ciclopropanação é realizada em uma mistura bifásica, na qual a fase orgânica é um solvente para o composto N-alquil-N-nitroso. Solventes adequados incluem éteres e tolueno, e mais particularmente tetra-hidrofurano, dimetoxietano, dioxano e dimetilossorbinda. Em uma primeira etapa, a fase orgânica contendo o composto N-alquil-N-nitroso é adicionada a uma mistura que contém o substrato a ser convertido, base aquosa e catalisador. A base aquosa decompõe o composto N-alquil-N-nitroso para formar o diazoalcano, que na presença do catalisador converte a ligação dupla carbono-carbono em um grupo ciclopropila. Após a conclusão da reação de ciclopropanação, a mistura é separada em fases e obtém-se a fase orgânica, contendo o composto ciclopropanado alvo.

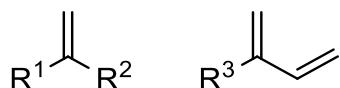
[0026] Os métodos aqui descritos podem ser realizados em condições de fluxo em um reator de fluxo. Métodos e aparelhos para a realização de química de fluxo são bem conhecidos na técnica e não requerem mais elaboração aqui.

[0027] Detalhes do processo de ciclopropanação, bem como os reagentes, solventes e condições de reação e condições de trabalho empregadas são apresentados no documento WO 2015059290, que é aqui incorporado por referência para esta finalidade.

[0028] Catalisadores úteis na presente invenção são catalisadores de metal de transição, mais particularmente catalisadores de paládio, ainda mais particularmente os catalisadores de paládio, Pd(acac)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> ou PdCl<sub>2</sub>.

[0029] Qualquer substrato que contenha uma ligação dupla pode ser convertido de acordo com o método da presente invenção, para formar todos os tipos de compostos alvo ciclopropanados úteis e desejáveis. Substratos que contêm ligações duplas adequadas e os compostos ciclopropanados alvo, especialmente úteis em aplicações de fragrâncias, cosméticos e sabor são apresentados e descritos no documento WO 2015059290, que é aqui incorporado por referência para este objetivo.

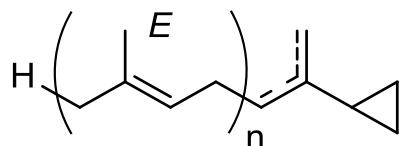
[0030] Substratos particulares incluem alquenos terminais (isto é, monossubstituídos). Mais particularmente, compostos de acordo com as fórmulas gerais



em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> podem, independentemente, representar H, alquila, alquilideno, ou arila, que podem ser ramificados ou não ramificados e substituídos ou não substituídos; e R<sup>3</sup> pode ser uma alquila, alquilideno, ou arila, que pode ser ramificado ou não ramificado e substituído ou não substituído.

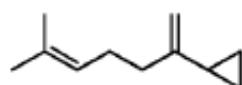
[0031] Ainda mais particularmente, o substrato pode ser um isoprenoide, como alfa ou beta-farneseno.

[0032] Compostos-alvo que podem ser formados por um método de acordo com a presente invenção incluem compostos da fórmula

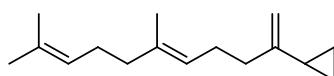


em que n = 0, 1, 2 ou 3.

[0033] Em uma modalidade particular o composto-alvo é



[0034] Em outra modalidade particular o composto-alvo é



[0035] Compostos-alvo de acordo com a presente invenção são precursores úteis de compostos que são ingredientes úteis na perfumaria.

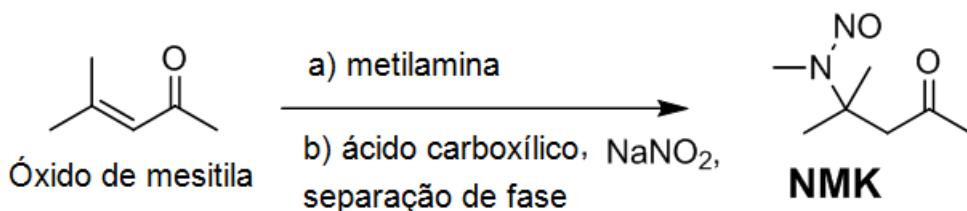
[0036] Agora, segue uma série de exemplos que servem para ilustrar melhor a invenção

### Exemplos

[0037]  $^1\text{H}$ -RMN: Os espectros de RMN reportados foram medidos em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz se não for indicado o contrário. Os deslocamentos químicos são indicados em ppm relativo ao campo baixo de TMS. A quantificação de Liquizald foi realizada utilizando um padrão interno (anisaldeído) com pureza conhecida em  $d_6$ -DMSO. Além disso, para garantir uma relaxação total dos sinais, o tempo de relaxamento  $d1$  foi ajustado para 56s.

### Exemplo 1

Preparação de (N-metil-N-nitroso)-4-amino-4-metil-2-pentanona (NMK) por nitrosação na presença de ácidos carboxílicos



[0038] Óxido de mesitila (10 g, 0,1 mol) é adicionado gota a gota durante 15 minutos à metilamina (40% em água, 8,3 g, 0,11 mol) a 5-15°C com resfriamento externo e agitação. A solução laranja resultante é agitada durante uma hora à temperatura ambiente e resfriada a

10°C, quando é adicionado ácido fórmico (98%, 8,4 g, 0,18 mol), gota a gota, durante 15 min a 10-20°C. Em seguida, adiciona-se gota a gota uma solução a 30% de nitrito de sódio (8,85 g, 0,125 mol) em água (21 g) durante 10 min a 10-15°C. A mistura bifásica é deixada sob agitação e à temperatura ambiente de um dia para o outro (16 h). Após a separação de fases (1 h), são obtidos 15,25 g (68% com base em óxido de mesitila) de uma camada orgânica constituída principalmente por (N-metil-N-nitroso)-4-amino-4-metil-2-pentanona (NMK) com uma pureza de 72% de acordo com  $^1\text{H}$ -RMN com padrão interno.

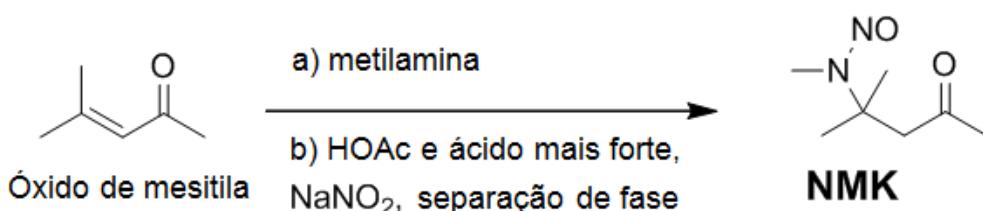
[0039] A tabela a seguir mostra os resultados da variação deste procedimento usando diferentes ácidos carboxílicos:

Opera- ção (run)	ácido	Conc. do ácido	Equiv. molar áci- do/óxido de mesitila	Formação de gases $\text{NO}_x^b$	pureza <sup>a</sup>	rendi- mento <sup>c</sup>
compara- ção	fosfórico	75% em $\text{H}_2\text{O}$	0,9	insignifi- cante	77%	73%
1	fórmico	puro	1,75	pouca	72%	68%
2	acético	puro	1,75	insignifi- cante	69%	66%
3	acético	puro	1,6	insignifi- cante	70%	62%
4	$\alpha$ -hidróxi- isobutírico	75% em $\text{H}_2\text{O}$	1,75	média	59%	38%
5	láctico	puro	1,75	insignifi- cante	71%	62%
6	glicólico	puro	1,75	insignifi- cante	74%	61%

[0040] Condições: Adição de ácidos carboxílicos ao aduto de metilamina/mesitila, seguido de adição de  $\text{NaNO}_2$  e separação de fases como descrito acima. a) determinação da pureza por  $^1\text{H}$ -RMN com anisaldeído como padrão interno. b) coloração marrom da mistura de reação, vapores castanhos sobre a superfície de reação e no tubo de exaustão. c) com base na quantidade de fase orgânica e pureza.

Exemplo 2

[0041] Preparação de (N-metil-N-nitroso)-4-amino-4-metil-2-pentanona (NMK) por nitrosação na presença de ácido acético e ácidos mais fortes.



[0042] Óxido de mesitila (10 g, 0,1 mol) é adicionado gota a gota durante 15 minutos à metilamina (40% em água, 8,5 g, 0,11 mol) a 5-15°C com resfriamento externo e agitação. A solução alaranjada resultante é agitada durante uma hora à temperatura ambiente e resfriada a 10°C, quando é adicionado ácido acético (100%, 10 g, 0,1 mol), gota a gota, durante 15 min a 10-20°C. Em seguida, adiciona-se gota a gota uma solução a 30% de nitrito de sódio (8,85 g, 0,125 mol) em água (21 g) durante 10 min a 10-15°C. A mistura bifásica é deixada sob agitação e à temperatura ambiente de um dia para o outro (16 h). Após a separação de fases (1 h), são obtidos 14,25 g (62% com base em óxido de mesitila) de uma camada orgânica constituída principalmente por (N-metil-N-nitroso) -4-amino-4-metil-2-pentanona (NMK) com uma pureza de 70% de acordo com <sup>1</sup>H-RMN com padrão interno.

[0043] A tabela a seguir mostra resultados da variação deste procedimento usando ácido acético em combinação com diferentes ácidos mais fortes.

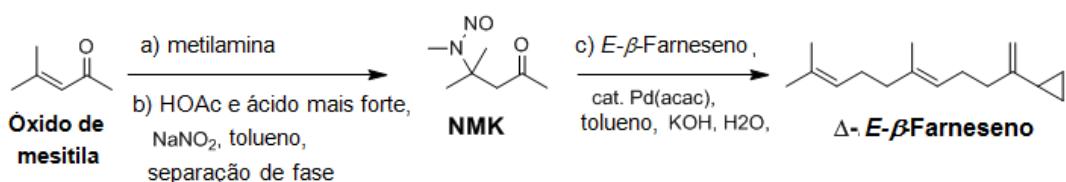
opera- ção	HOAc e ácido mais forte	equiv molar HOAc <sup>c</sup>	equiv. molar ácido mais forte <sup>c</sup>	Formação de gases NOx <sup>b</sup>	pureza <sup>a</sup>	rendi- mento <sup>e</sup>
compara- ção	./.	1,6	./.	insignificante	70%	62%
1	65% HNO <sub>3</sub>	1,8	0,1	insignificante	69%	64%
2	65% HNO <sub>3</sub>	1,3	0,3	insignificante	76%	66%
3	65% HNO <sub>3</sub>	0,5	0,8	intermediário	muito menos fase orgânica	
4	65% HNO <sub>3</sub>	./.	1,75	significativo	muito menos fase orgânica	
5	32% HCl	1,6	0,1	insignificante	72%	68%
6	32% HCl	1,3	0,3	insignificante	74%	68%
7	32% HCl	0,5	0,8	intermediário	muito menos fase orgânica	
8	32% HCl	./.	1	significativo	63%	32%
	32% HCl	./.	1 + 1 <sup>d</sup>	intermediário	61%	39%
9	98% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1,6	0,1	insignificante	69%	64%
10	98% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1,3	0,3	intermediário	65%	71%
11 <sup>c</sup>	80% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	./.	0,65	insignificante	63%	58%
12 <sup>d</sup>	80% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	./.	1	intermediário	69%	50%
13	80% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	./.	2	significativo	nenhuma separa- ção de fases	
14	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	1	0,1	insignificante	66%	65%
15	75% Me- SO <sub>3</sub> H	1	0,1	insignificante	71%	68%
16	75% Me- SO <sub>3</sub> H	./.	1,75	significativo	muito menos fase orgânica	

[0044] Condições: Adição de ácido acético puro (e ácido mais forte) ao aduto de metilamina/mesitila, seguido de adição de NaNO<sub>2</sub> e separação de fases como descrito acima. a) determinação da pureza

por  $^1\text{H}$ -RMN com anisaldeído como padrão interno. b) coloração marrom da mistura de reação, vapores castanhos sobre a superfície de reação e no tubo de exaustão. c) ácido mais forte dissolvido em ácido acético d) método descrito em JCS 363, 1933 e) com base na quantidade de fase orgânica e pureza.

### Exemplo 3

[0045] Ciclopropanação de diazometano com (N-metil-N-nitroso)-4-amino-4-metil-2-pentanona (NMK) feita através de nitrosação na presença de HOAc

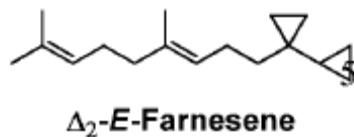


[0046] Óxido de mesitila (68,8 g, 0,7 mol) é adicionado gota a gota durante uma hora a metilamina (40% em água, 58,1 g, 0,75 mol) a 5-15°C com resfriamento externo e agitação. A solução alaranjada resultante é agitada durante uma hora à temperatura ambiente. Adiciona-se água (140 ml) e tolueno (70 ml), seguido por adição gota a gota de ácido acético (100%, 115 g, 1,9 mol) durante uma hora a 10-20°C. Em seguida, adiciona-se gota a gota uma solução de 30% de nitrito de sódio (49,8 g, 0,7 mol) em água (116 g) durante 60 min a 20-25°C. A mistura bifásica é deixada sob agitação e à temperatura ambiente de um dia para o outro (16 h). Após a separação de fases (1 h), são obtidos 155,23 g de uma camada orgânica constituída principalmente por (N-metil-N-nitroso)-4-amino-4-metil-2-pentanona (NMK) que é lavada com nitrogênio através de um tubo sinterizado durante uma hora, o que transforma a fase orgânica opaca em uma solução límpida.

[0047] Pd(acac)<sub>2</sub> (0,1 g, 0,33 mmol) é adicionado a uma solução de E-β-Farneseno 98% (51,5 g, 0,25 mol) em tolueno (150 ml), seguindo de KOH (49,9 g, 0,76 mol) em Água (208,5 g) sob agitação forte.

[0048] A camada de (N-metil-N-nitroso)-4-amino-4-metil-2-

pentanona (155,2 g) é adicionada durante duas horas a 25°C. GC após 0,5 h mostra E-β-Farneseno (4%), Δ-E-β-Farneseno (88%) e Δ2-E-β-Farneseno (8%). Após 17 horas (mesmo perfil GC), as fases são separadas. A fase aquosa é lavada com tolueno (100 ml), a fase orgânica é lavada com água (250 ml), ácido acético (250 g), água (250 ml), NaOH a 10% (250 ml) e água (2 x 250 ml). As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e o solvente é removido em pressão reduzida fornecendo 63,6 g de Δ-E-β-Farneseno bruto que é purificado por destilação instantânea dando 0,73 g de E-β-Farneseno (0,5%), 48,12 g de Δ-E-β-Farneseno (89%) e 3,1 g de Δ<sub>2</sub>-E-β-Farneseno (5%) cujos dados analíticos são idênticos aos descritos no documento WO 2015059290.



[0049] A tabela a seguir mostra resultados da variação deste procedimento usando diferentes quantidades de catalisador e/ou ácido dibásico H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

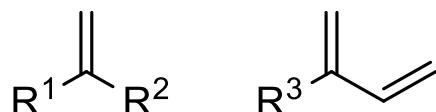
Operação	Equiv. molar <sup>a</sup> ácido	Equiv. molar <sup>a</sup> NaNO <sub>2</sub>	% em mol <sup>a</sup> Pd(acac) <sub>2</sub>	conver-são	$\Delta_1$	$\Delta_2$	Rendi-mento isolado <sup>b</sup>
compara- ração	2,8 H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	2	0,13 %	100%	91%	8%	86%
1	7,6 HOAc	2,8	0,13 %	96%	88%	8%	87%
2	7,6 HOAc	2,8	0,05%	81%	76%	3%	n.d.
3	7,6 HOAc	2,8	0,02%	67%	57%	1%	n.d.
4	1,5 H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	2,1	0,02%	68%	53%	2%	n.d.
5	1,75 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2,8	0,02%	52%	40%	./.	n.d.
6	1,75 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	3	0,13%	100%	90%	10%	87%

[0050] Condições: Ciclopropanação a 25°C. a) mol-eq ou % em mol com base em farneseno. b) Após destilação de caminho curto e corrigido por pureza de *E*-Δ<sub>1</sub>-Farneseno. n.d. = não determinado.

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo de conversão de uma ligação dupla carbono-carbono de um substrato em um anel de ciclopropano, caracterizado pelo fato que compreende a etapa de tratamento do substrato com N-nitroso- $\beta$  metilaminoisobutil metilcetona-, um catalisador de metal de transição e uma base aquosa, em que o N-nitroso- $\beta$  metilaminoisobutil metilcetona é formado por reação de uma  $\beta$ -metilaminoisobutil metilcetona com um nitrito de metal alcalino na presença de ácido fórmico, em que a N-nitroso- $\beta$  metilaminoisobutil metilcetona não é destilada antes de ser misturada com o substrato, o catalisador e a base.

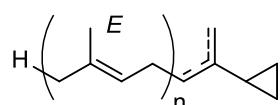
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que o substrato é um composto com a fórmula geral



em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> podem, independentemente, representar H, alquila, alquilideno, ou arila, que podem ser ramificados ou não ramificados e substituídos ou não substituídos; e R<sup>3</sup> pode ser uma alquila, alquilideno, ou arila, que podem ser ramificados ou não ramificados e substituídos ou não substituídos.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato que o substrato é um isoprenoide, mais particularmente alfa farneseno ou beta farneseno.

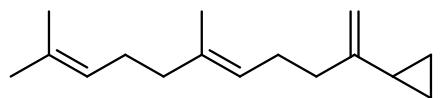
4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser para formar um composto da fórmula



em que n = 0, 1, 2 ou 3.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de ser para formar um

composto da fórmula



6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o catalisador de metal de transição é um catalisador de paládio.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o catalisador de paládio é  $\text{Pd}(\text{acac})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ou  $\text{PdCl}_2$ .