



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

**(21) PI 0917511-3 A2**



**(22) Data do Depósito: 07/08/2009**

**(43) Data da Publicação Nacional: 15/09/2020**

---

**(54) Título:** PROCESSO APERFEIÇOADO PARA A ADIÇÃO DE TIOLATOS A COMPOSTO CARBONILA OU SULFONILA ALFA, BETA-INSATURADO

**(51) Int. Cl.:** C07C 319/18.

**(30) Prioridade Unionista:** 19/08/2008 US 61/090,045.

**(71) Depositante(es):** DOW AGROSCIENCES LLC.

**(72) Inventor(es):** JAMES R. MCCONNELL; DOUGLAS BLAND.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2009053061 de 07/08/2009

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/021855 de 25/02/2010

**(85) Data da Fase Nacional:** 17/02/2011

**(57) Resumo:** PROCESSO APERFEIÇOADO PARA A ADIÇÃO DE TIOLATOS A COMPOSTO CARBONILA OU SULFONILA ALFA, BETA-INSATURADO. A presente invenção refere-se os aldeídos substituídos com al- quíltio, cetonas, ésteres e sulfonas que são preparados através de reação de compostos carbonila e sulfonila alfa, beta-insaturados com um tiolato de sódio ou potássio na presença de um ácido alcanó carboxílico e água.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO APERFEIÇOADO PARA A ADIÇÃO DE TIOLATOS A COMPOSTO CARBONILA OU SULFONILA ALFA, BETA-INSATURADO**".

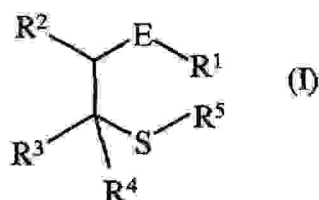
Antecedentes dá Invenção

5 Este pedido de patente reivindica o benefício de pedido de patente provisório US Número de série 61/090 045, depositado em 19 de agosto de 2008. A presente invenção refere-se a um processo aperfeiçoado para a adição de tiolatos de sódio ou potássio a compostos carbonila ou sulfonila alfa, beta - insaturados.

10 2-trifluormetil-5-(1-alquiltio) alquilpiridinas são intermediários úteis para a preparação de certos novos inseticidas; vide, por exemplo, publicações de patente U.S. 2005/0228027 e 2007/0203191. Alquiltioenaminas são intermediários úteis para a preparação de 2-trifluormetil-5-(1-alquiltio) alquil piridinas; vide, por exemplo, publicação de patente U.S. 2008/0033180  
 15 A1. Alquiltioenaminas podem, por sua vez, ser preparadas através de reação de um aldeído substituído com alquiltio com uma amina dissustituída anidra. Os materiais de partida de aldeído substituído com alquiltio são difíceis de obter em alta pureza e são frequentemente contaminados com tioacetel e impurezas de condensação de aldol. Pode ser desejável se ter um processo  
 20 para preparação de aldeídos substituídos com alquiltio em bom rendimento e alta pureza.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a um processo aperfeiçoado para a preparação de aldeídos substituídos com alquiltio, cetonas, ésteres e sulfonas de fórmula I



onde

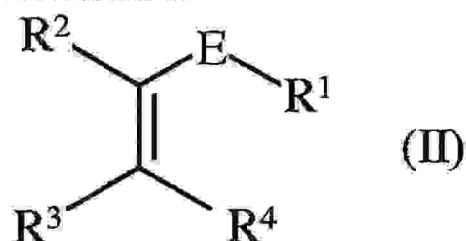
E representa CO ou SO<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> representa H, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>1-8</sub> alcóxi ou arila quando E é CO

e representa C<sub>1-8</sub> alquila ou arila quando E é SO<sub>2</sub>; e

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> independentemente representam H, C<sub>1-8</sub> alquila ou arila

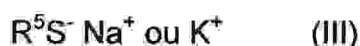
que compreende reação de um composto carbonila ou sulfonila  
5 alfa, beta - insaturado da fórmula II



em que

E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são como definidos anteriormente

com um tiolato de sódio ou potássio de fórmula III



10 em que

R<sup>5</sup> é como definido previamente na presença de um ácido C<sub>1-4</sub> alcano carboxílico e água. Preferivelmente, E é CO, R<sup>1</sup> é H, R<sup>2</sup> é H, CH<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> é CH<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> é H; e R<sup>5</sup> é CH<sub>3</sub>. O processo pode ser conduzido com ou sem um cossolvente.

15 Descrição Detalhada da Invenção

A menos que especificamente limitado de outra maneira, o termo "alquila" (incluindo termos derivados tais como "alcano" e "alcóxi"), como aqui usado, inclui grupos de cadeia reta, cadeia ramificada e cíclicos. Assim, típicos grupos C<sub>1-4</sub> alquila são metila, etila, 1-metiletila, propila, 1,1-dimetiletila, 1-metilpropila, 2-metilpropila, ciclopropila e ciclobutila. Grupos  
20 C<sub>5-8</sub> alquila adicionalmente incluem, mas não são limitados a, pentila, hexila, heptila, octila, ciclopentila, ciclohexila, 1-metilhexila, 2-etilhexila e 1-metilheptila.

O termo "arila" refere-se a um grupo fenila, indanila ou naftila,  
25 com fenila sendo preferido. O substituinte arila pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, nitro, ciano, arilóxi, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> alquila halogenado, ou C<sub>1-6</sub> alcóxi halogenado contanto que os substituintes sejam estereamente compa-

tíveis e as regras de ligação química e energia de deformação sejam satisfeitas.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> podem ser selecionados independentemente dos substituintes alquila e arila acima, novamente contanto que os substituintes sejam estereamente compatíveis e as regras de ligação química e energia de deformação sejam satisfeitas.

Na presente invenção, aldeídos substituídos com alquiltio, cetonas, ésteres e sulfonas são preparados através de reação de compostos carbonila ou sulfonila alfa, beta - insaturados com um tiolato de sódio ou potássio na presença de um ácido alcano carboxílico e água.

Quantidades aproximadamente equimolares de composto carbonila ou sulfonila alfa, beta - insaturado e tiolato de sódio ou potássio são genericamente usadas no processo, embora excessos de um ou do outro possam ser incorporados. Na prática, um excesso estequiométrico de 1-50 por cento, mais preferivelmente 2-30 por cento e mais preferivelmente 3-20 por cento de tiolato de sódio ou potássio é preferido. O ácido alcano carboxílico está presente em uma quantidade igual a cerca de 1 a 10 equivalentes com relação ao reagente limitante, que pode ser tanto o composto carbonila ou sulfonila alfa, beta - insaturado ou o tiolato de sódio ou potássio. Tipicamente, um excesso de 1,0-1,7 vezes e mais preferivelmente 1,1-1,6 vezes de ácido alcano carboxílico é preferido.

A reação é conduzida tanto em água sozinha como na presença de um cossolvente orgânico. Cossolventes preferidos são solventes hidrocarbonetos, mais preferivelmente hidrocarbonetos aromáticos como tolueno. Solventes mais polares, como acetonitrila, também podem ser empregados.

A reação é conduzida em uma temperatura de cerca de 0 °C a cerca de 70 °C. Temperaturas de cerca de 5 °C a cerca de 60 °C são usualmente preferidas.

A reação é preferivelmente conduzida sob uma atmosfera substancialmente livre de oxigênio. Mais preferivelmente a reação é conduzida sob nitrogênio.

Em uma reação típica, o composto carbonila ou sulfonila alfa,

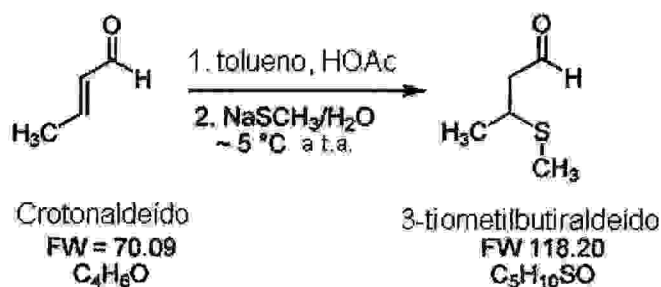
beta - insaturado e o ácido alcano carboxílico e qualquer cossolvente opcional são misturados e resfriados para cerca de 0 a cerca de 5 °C. Uma solução aquosa de tiolato de sódio ou potássio é adicionada e a reação é deixada aquecer para temperatura ambiente e é agitada até a reação ser completa. A mistura de reação bruta contendo o composto carbonila ou sulfonila substituído com alquiltio pode ser isolado e purificado através de procedimento de rotina tal como extração ou destilação.

Os exemplos que se seguem são apresentados para ilustrarem a invenção.

10

### Exemplos

#### Exemplo 1. Preparação de 3-tiometilbutiraldeído



Crotonaldeído (21,06 gramas (g), 0,30 mol), tolueno (170 mililitros (mL)) e ácido acético glacial (34,4 mL, 0,60 mol (mol), 2,0 equivalentes (eq.)) foram combinados em um frasco de fundo redondo de três gargalos de 500 mL equipado com uma barra de agitação magnética, cavidade térmica com termopar-K, funil de adição de equalização de pressão, borbulhador de óleo nitrogênio e septo. O sistema reator foi ventilado para um purificador branqueador. A solução incolor, clara foi resfriada em um banho de gelo para menos que 5 °C. Uma solução aquosa 15% em peso de tiometóxido de sódio (168,53 g de solução, 25,28 g, 0,361 mol, 1,2 eq.) foi adicionada em gotas via o funil de adição durante 44 minutos (min). A temperatura de partida foi de 1,4 °C. A temperatura final foi de 3,7 °C. A temperatura máxima obtida durante a adição foi de 4,3 °C. A agitação foi continuada em menos que 5 °C por 1 hora (h) 26 minutos. O banho de gelo foi drenado e a mistura de reação deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por toda noite (17 h). Cromatografia de gás em-processo (GC) mostrou 45 área de tiometano, 5% área crotonaldeído não reagido e 88% área de 3-tiometil buti-

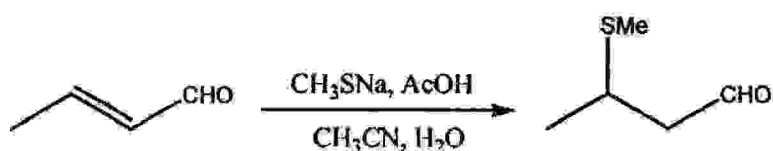
25

raldeído. A agitação foi continuada em temperatura ambiente por adicionais 5 h 17 minutos. Agitação foi interrompida e as fases foram deixadas separar. Ambas as fases foram claras e incolores. A fase aquosa inferior (174,64 g, pH ~6 através de papel pHDrion) foi removida. A fase superior de tolueno foi lavada com água deionizada (DI) (30 mL) e as fases separadas. A fase tolueno foi transferida para um frasco de fundo redondo de 250 mL equipado com uma barra de agitação magnética e cabeçote de destilação de caminho curto e coletor. A pressão foi reduzida para cerca de 50 mmHg e a manta de aquecimento foi aquecida para 55 a 74 °C. Um total de 68,20 g de destilado foi removido a 25-35 °C / 40-60 mmHg. Análises GC renderam 98,7% de área de tolueno e 0,7% de área de 3-tiometil butiraldeído. A camada de fundo (fundos) foi analisada por GC e mostrou 83,3% de área de tolueno e 15,8% de área de 3-tiometil butiraldeído. Os fundos foram colocados no refrigerador por toda noite. Os fundos foram então colocados sob vácuo (18-20 mmHg) e a manta de aquecimento aquecida para 50 a 60 °C. Foi necessário resfriar o coletor com algum gelo seco para condensar vapores de parte superior. Adicionais voláteis foram coletados no sifão de gelo seco. O vácuo foi interrompido quando o coletor de 50 mL de espaço superior tornou-se muito cheio. A temperatura máxima de espaço superior foi de 16,7 °C. Os conteúdos do coletor (33,56 g) foram removidos. Análise GC mostrou 98,1% de área de tolueno e 1,54% de área de 3-tiometil butiraldeído. Os fundos (46,13 g) foram transferidos para um frasco de fundo redondo de 100 mL. A pressão foi reduzida para 18-20 mmHg e a manta de aquecimento aquecida para 70 a 75 °C. Uma fração (2,54 g) ebulindo de 21 a 28 °C foi coletada. Análises GC mostraram 81,4% de área de tolueno e 17,5% de área de 3-tiometil butiraldeído. O 3-tiometil butiraldeído foi coletado a 53 a 64 °C/18 a 20 mmHg e uma temperatura de manta de 105-118 °C. Um total de 26,78 g (rendimento máximo de 75,4%) foi coletado. Análises GC mostraram 7,7% de área de tolueno e 89,6% de área de 3-tiometil butiraldeído.

30

### Exemplo 2

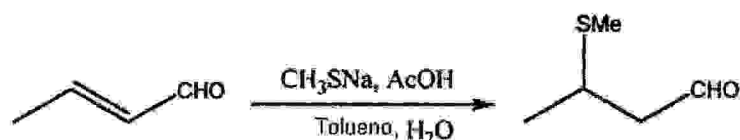
#### Preparação de 3-tiometilbutiraldeído



A um frasco de fundo redondo de 25 mL de dois gargalos equipado com uma sonda de temperatura, agitação magnética, e depurador branqueador foram carregados em sequência 1,45 g (24,17 milimols (mmol)) de ácido acético glacial seguidos por 1,44 g (20,55 mmols) de crotonaldeído seguidos por 4,0 mL de acetonitrila, e a mistura foi então resfriada em um  
 5 banho de gelo e água. A esta mistura foram adicionados continuamente 10 g (21,40 mmols) de tiometóxido de sódio 15% em peso em solução em água sobre um período de 13 minutos. A temperatura de reação interna elevou-se de 2 °C para 11 °C durante a adição de tiometóxido de sódio. O banho de  
 10 gelo e água foi removido e a mistura de reação deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 32 minutos adicionais. A mistura de reação foi então aquecida para 50-60 °C por 3 h em cujo tempo análises GC indicaram que a reação foi completa. Após resfriamento para temperatura ambiente, a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com 2 mL de  
 15 acetonitrila nova. As camadas orgânicas combinadas pesaram 5,55 g. Ensaio GC desta mistura (usando ftalato de dipropila como um padrão interno) indicou um rendimento em-pote de 3-tiometil butiraldeído de 89%.

### Exemplo 3

#### Preparação de 3-tiometilbutiraldeído

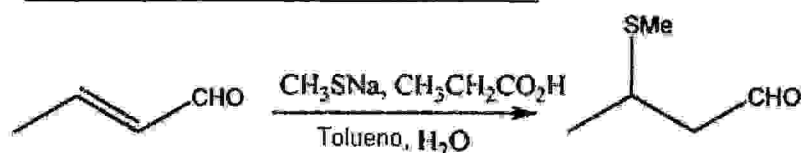


20 A um frasco de fundo redondo de 100 mL, três gargalos, equipado com uma sonda de temperatura, agitação magnética, e depurador branqueador foram carregados em sequência 3,71 g (61,78 mmols) de ácido acético glacial seguidos por 3,62 g (51,65 mmols) de crotonaldeído seguidos por 10 mL de tolueno, e a mistura foi então resfriada em um banho de gelo e  
 25 água. A esta mistura foram adicionados continuamente 25 g (53,50 mmols) de tiometóxido de sódio 15% em peso em solução em água sobre um período

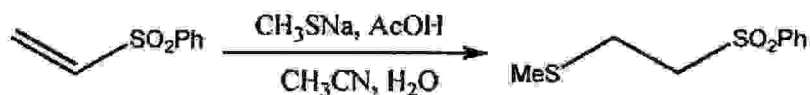
do de 21 minutos. A temperatura de reação interna elevou-se de 2 °C para 10 °C durante a adição de tiometóxido de sódio. O banho de gelo e água foi removido e a mistura de reação deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 23 minutos adicionais. A mistura de reação foi então aquecida para 50-60 °C por 4,5 h em cujo tempo análises GC indicaram que a reação foi completa. Após resfriamento para temperatura ambiente, a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com 2,5 mL de tolueno novo. As camadas orgânicas combinadas pesaram 16,95 g. Ensaio GC desta mistura (usando ftalato de dipropila como um padrão interno) indicou um rendimento em-pote de 3-tiometil butiraldeído de 92%.

#### Exemplo 4

##### Preparação de 3-tiometilbutiraldeído



A um frasco de fundo redondo de 100 mL, três gargalos, equipado com uma sonda de temperatura, agitação magnética, e depurador branqueador foram carregados em sequência 4,67 g (63,04 mmols) de ácido propiônico seguidos por 3,60 g (51,36 mmols) de crotonaldeído seguidos por 10 mL de tolueno, e a mistura foi então resfriada em um banho de gelo e água. A esta mistura foram adicionados continuamente 25 g (53,50 mmols) de tiometóxido de sódio 15% em peso em solução em água sobre um período de 31 minutos. A temperatura de reação interna elevou-se de 2 °C para 8 °C durante a adição de tiometóxido de sódio. O banho de gelo e água foi removido e a mistura de reação deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 14 minutos adicionais. A mistura de reação foi então aquecida para 50-70 °C por 4 h em cujo tempo análises GC indicaram que a reação foi completa. Após resfriamento para temperatura ambiente, a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com 2,5 mL de tolueno novo. As camadas orgânicas combinadas pesaram 16,68 g. Ensaio GC desta mistura (usando ftalato de dipropila como um padrão interno) indicou um rendimento em-pote de 3-tiometil butiraldeído de 95%.

Exemplo 5Preparação de 2-fenil sulfoniletil sulfeto de metila

A um frasco de fundo redondo de 50 mL, três gargalos, equipado com uma sonda de temperatura, agitação magnética, e depurador branqueador foram carregados em sequência 3,43 g (20,39 mmols) de fenil vinil sulfona seguidos por 5 mL de acetonitrila, e a mistura foi então resfriada em um

5 banho de gelo e água. A esta mistura foram adicionados 2,53 g (42,13 mmols) de ácido acético glacial em uma porção. A esta mistura foram adicionados continuamente 10 g (21,40 mmols) de tiometóxido de sódio 15%

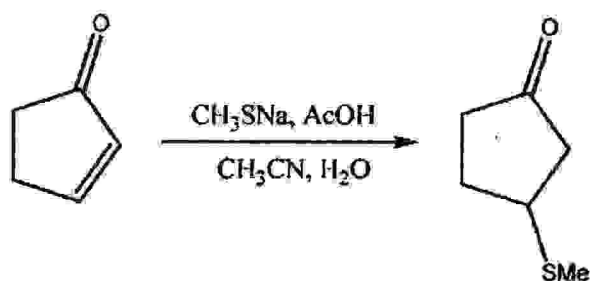
10 em peso em solução em água sobre um período de 17 minutos. A temperatura de reação interna elevou-se de 14 °C para 17 °C durante a adição de tiometóxido de sódio. O banho de gelo e água foi removido e a mistura de reação foi aquecida para 50-60 °C por 3,5 h em cujo tempo análises de cromatografia líquida (LC) indicaram cerca de 42% (área relativa) de fenil vinil sulfona de partida na mistura de reação. Outros 4,76 g (10,19 mmols) de tiometóxido de sódio 15% em peso em solução em água foram adicionados em um período de 9 minutos. A mistura de reação foi então agitada por adicionais 6,5 horas a 50-60 °C, e então resfriada para temperatura ambiente e deixada agitar por toda noite. Neste ponto análises LC indicaram cerca de

15 7% (área relativa) de fenil vinil sulfona de partida na mistura de reação. À mistura de reação foram adicionados 1,37 g (23,44 mmols) de cloreto de sódio e as fases de reação foram deixadas separar. A camada orgânica foi concentrada sobre um evaporador rotatório para render 3,96 g de 2-fenilsulfoniletil sulfeto de metila como um óleo amarelo (rendimento foi ~90% baseado em rendimento teórico). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,1 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,9 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,5, 26,4, 56,0, 127,9, 129,4, 134,1, 138,6.

20

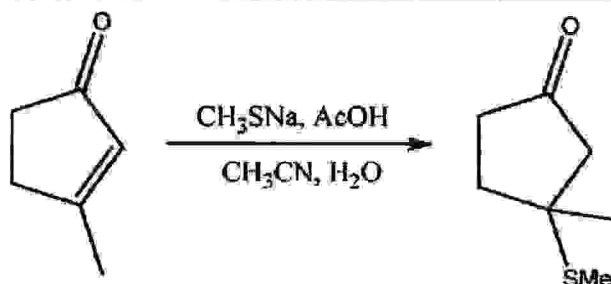
25

Exemplo 6Preparação de 3-(metiltio) ciclopentanona



A um frasco de fundo redondo de 50 mL, três gargalos, equipado com uma sonda de temperatura, agitação magnética, e depurador branqueador foram carregados em sequência 1,41 g (23,48 mmols) de ácido acético glacial seguidos por 1,73 g (21,07 mmols) de 2-ciclopenten-1-ona seguidos por 4,0 mL de acetonitrila, e a mistura foi então resfriada em um banho de gelo e água. A esta mistura foram adicionados 10 g (21,40 mmols) de tiometóxido de sódio 15% em peso em solução em água sobre um período de 9 minutos. A temperatura de reação interna elevou-se de 5 °C para 8 °C durante a adição de tiometóxido de sódio. O banho de gelo e água foi removido e a mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por adicionais 1,5 horas. A mistura de reação foi então aquecida para 50-60 °C por 30 minutos em cujo tempo GC indicou que a reação foi completa. Após resfriamento para temperatura ambiente, a camada orgânica foi separada e concentrada sobre um evaporador rotatório para render 2,52 g de 3-(metil tio) ciclopentanona como um óleo amarelo (rendimento foi ~92% baseado em rendimento teórico). <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,00 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 3,4 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,4, 29,3, 37,0, 42,0, 45,2, 216,8. GC/EIMS (intensidade relativa de pico) m/z 130 (56), 83 (37), 74 (27), 55 (100).

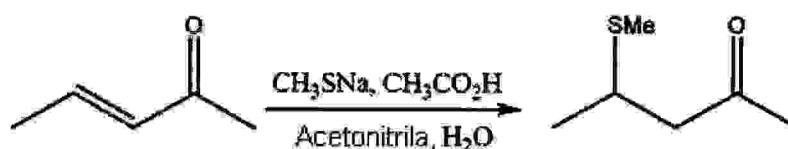
20

Exemplo 7Preparação de 3-metil-3-(metil tio) ciclopentanona

A um frasco de fundo redondo de 50 mL de três gargalos equipado com uma sonda de temperatura, agitação magnética, e depurador branqueador foram carregados em sequência 1,46 g (24,31 mmols) de ácido acético glacial seguido por 1,98 g (20,59 mmols) de 3-metil-2-ciclopenten-1-ona seguido por 4,0 mL de acetonitrila, e a mistura foi então resfriada em um banho de água e gelo. A esta mistura foram adicionados continuamente 10 g (21,40 mmols) de tiometóxido de sódio 15% em solução em água sobre um período de 14 minutos. A temperatura interna de reação elevou-se de 3 °C para 5 °C durante a adição de tiometóxido de sódio. O banho de água e gelo foi removido, e a mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por adicionais 22 minutos. A mistura de reação foi então aquecida a 50-60 °C por 15,5 h em cujo tempo GC indicou que a reação continha uma razão de pico de 3-metil-2-ciclopenteno-1-ona para 3-metil-3-(metil tio) ciclopentanona de 3,7 para 1. A esta mistura a 50 °C foi continuamente adicionada outros 1,28 g (21,32 mmols) de ácido acético glacial seguido por 10 g ((21,40 mmols) de tiometóxido de sódio 15% em peso em solução em água sobre um período de 30 minutos. A mistura de reação foi agitada outras 6,5 horas em cujo tempo GC indicou que a reação conteve uma razão de pico de 3-metil-2-ciclopenten-1-ona para 3-metil-3-(metil tio) ciclo pentanona de 1,2 para 1. A esta mistura a 50 °C foram adicionados continuamente outros 2,79 g (46,46 mmols) de ácido acético glacial seguidos por 10 g (21,40 mmols) de tiometóxido de sódio 15% em peso em solução em água sobre um período de 26 minutos. A mistura de reação foi agitada outras 15 horas em cujo tempo GC indicou que a reação continha uma razão de pico de 3-metil-2-ciclopenten-1-ona para 3-metil-3-(metil tio) ciclopentanona de 1,1 para 1. Após resfriamento para temperatura ambiente, a camada orgânica foi separada e concentrada um evaporador rotatório para render 1,0 g de 3-metil-3-(metil tio) ciclopentanona plus material de partida como um óleo amarelo. GC/EIMS (intensidade relativa de pico) para 3-metil-3-(metil tio) ciclopentanona m/z 144(53), 97(65), 69 (100), 55 (55).

#### Exemplo 8

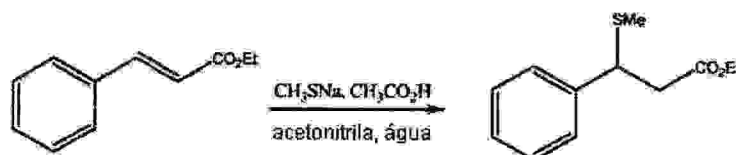
#### Preparação de 4-(metiltio) pentan-2-ona



A uma frasco de fundo redondo de 50 mL, três gargalos, equipa-  
do com uma sonda de temperatura, agitação magnética, e depurador bran-  
queador foram carregados em sequência 1,46 g (24,31 mmols) de ácido  
acético glacial seguidos por 1,73 g (21,57 mmols) de 3-penten-2-ona 65%  
5 (contem 30% de óxido de mesitila), seguido por 4,0 mL de acetonitrila e a  
mistura foi então resfriada em um banho de água e gelo. A esta mistura fo-  
ram adicionados continuamente 10 g (21,40 mmols) de tiometóxido de sódio  
15% em peso em solução em água sobre um período de 23 minutos. A tem-  
peratura interna de reação elevou-se de 2 °C para 4 °C durante a adição de  
10 tiometóxido de sódio. O banho de água e gelo foi removido, e a mistura de  
reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada por 1 hora adicio-  
nal. A mistura de reação foi então aquecida para 50-60 °C por 30 minutos  
em cujo tempo área de pico de GC indicou uma razão de 3-penten-2-ona :  
óxido de mesitila : 4-(metiltio) pentan-2-ona de 4:16:80. Após resfriamento  
15 para temperatura ambiente, a camada orgânica foi separada e concentrada  
sobre um evaporador rotatório para render 2,10 g de 4-(metiltio) pentan-2-  
ona como um óleo amarelo (rendimento foi de ~77% baseado em rendimen-  
to teórico. <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,3 (d, J=7 Hz, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,2  
(s, 3H), 2,6 (dd, J = 17,8 Hz, 1H), 2,8 (dd, J = 17,7 Hz, 1H), 3,2 (m, 1H). <sup>13</sup>C  
20 RMN (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,4, 20,9, 30,5, 36,2, 50,4, 206,7. GC/EIMS (in-  
tensidade relativa de pico) m/z. 132 (100), 89 (93), 75 (99).

### Exemplo 9

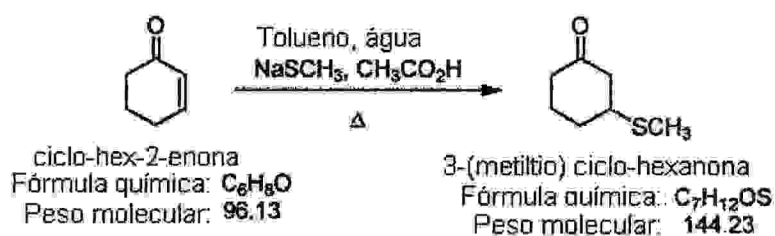
#### Preparação de 3-(metiltio)-3-fenilpropanoato de etila



A uma frasco de fundo redondo de 100 mL, três gargalos, equi-  
25 pado com uma sonda de temperatura, agitação magnética, e depurador  
branqueador foram carregados em sequência 3,46 g (57,62 mmols) de ácido

acético glacial seguidos por 467 mg (2,65 mmols) de cinamato de etila, seguido por 20 mL de acetonitrila. A esta mistura em temperatura ambiente foram adicionados continuamente 20 g (42,80 mmols) de tiometóxido de sódio 15% em peso em solução em água sobre um período de 24 minutos. A temperatura interna de reação elevou-se de 18 °C para 22 °C durante a adição de tiometóxido de sódio. A mistura de reação foi então aquecida para 50-60 °C por 22 horas em cujo tempo área de pico de GC indicou uma razão de cinamato de etila para 3-(metil tio)-3-fenil propanoato de etila de 1,3:1. Após resfriamento para temperatura ambiente, a camada orgânica foi separada e concentrada sobre um evaporador rotatório para render 870 mg de mistura contendo predominantemente 3-(metil tio)-3-fenil propanoato de etila como um óleo amarelo. (Pureza foi ~42% baseado em área relativa de GC. GC/EIMS (intensidade relativa de pico) m/z 224(6) 176(47) 151 (58) 91 (100) 77(37).

15

Exemplo 10Preparação de 3-(metiltio) ciclo-hexanona

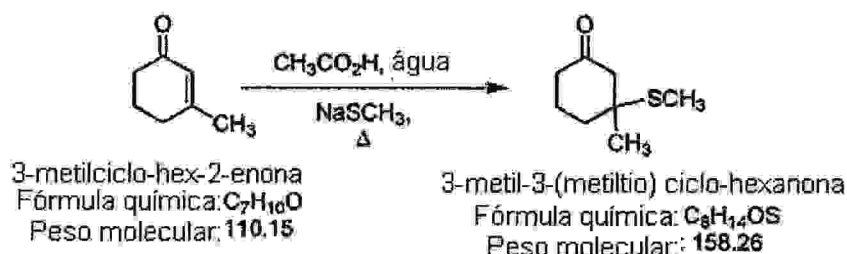
Ciclo-hex-2-enona (3,80 g, 95% Aldrich, 39,5 mmols não corrigido), tolueno (15,31 g, grau HPLC) e ácido acético glacial (2,85 g, 47,4 mmols, 1,20 eq., 99,7+% Aldrich) foram combinados em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos, de 50 mL, equipado com um agitador magnético, condensador de refluxo com borbulhador de óleo nitrogênio ventilado para um depurador branqueador, termômetro com controlador Therm-o-watch e septo. À solução agitada foi adicionado tiometóxido de sódio 15% em peso (19,4 g de solução, 2,91 g, 41,5 mmols, 1,05 eq. de  $NaSCH_3$ ) em porções via seringa durante 19 minutos. A temperatura de reação aumentou de 28,0 °C para 36,4 °C durante a adição. A mistura de duas fases foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. A mistura de reação foi aquecida a

25

cerca de 50 °C e agitada por 7,5 horas. A mistura foi então deixada resfriar para temperatura ambiente com agitação por toda noite. As fases foram deixadas depositar por 30 minutos. A fase aquosa inferior foi removida. A fase orgânica superior foi lavada com água (2x10 mL), secada através de um cone de sulfato de magnésio anidro e concentrada sobre o evaporador rotatório (98.21 kPa (29 in Hg) de vácuo / 48°C) para render 4,91 g 3-(metiltio) ciclo-hexanona como um óleo amarelo claro. Conversão de % de área por GC 95%. % de área bruta 91,1%. Recuperação de massa 86%.

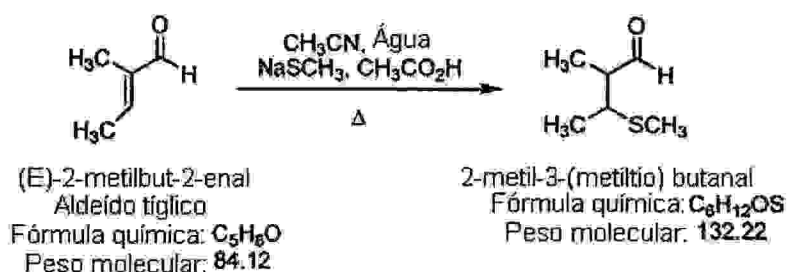
### Exemplo 11

#### Preparação de 3-metil-3-(metiltio) ciclo-hexanona



3-metilciclo-hex-2-enona (1,23 g, 11,2 mmols) e ácido acético glacial (9,48 g, 158 mmols) foram combinados em um frasco de fundo redondo de três gargalos de 25 mL, equipado com um condensador de refluxo com borbulhador de óleo nitrogênio para um depurador branqueador, agitador magnético, cavidade térmica com termopar-K, septo e manta de aquecimento. À solução agitada foram adicionados tiometóxido de sódio 15% em peso (7,87 g de solução, 1,18 g, 16,8 mmols, 1,50 eq. de  $NaSCH_3$ ) em porções via seringa durante 8 minutos enquanto mantendo a temperatura entre 16 e 18 °C. A resultante mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. A mistura de reação foi aquecida a cerca de 50 °C e agitada por 5 horas. Adicional tiometóxido de sódio 15% em peso (5,25 g de solução, 0,79 g, 11,3 mmols de  $NaSCH_3$ ) foi adicionado em porções via seringa durante 12 minutos. Agitação continuou em cerca de 50 °C por toda noite. Análises por GC indicaram um conversão em % de área para 3-metil-3-(metil tio) ciclo-hexanona de 27% de área. % de área bruta por GC foi de 20,4%.

### Exemplo 12

Preparação de 2-metil-3-(metil tio metil) butanal

Aldeído tíglico (2,44 g, 29,0 mmols), ácido acético glacial (3,48 g, 58,0 mmols) e acetonitrila (9,76 g) foram combinados em um frasco de fundo redondo de 3-gargalos, 50 mL, equipado com um agitador magnético, condensador de refluxo com borbulhador de óleo nitrogênio ventilado para um

5 depurador branqueador, termômetro com controlador Therm-o-watch e septo. À solução agitada foi adicionado tiometóxido de sódio 15% em peso (20,3 g de solução, 43,5 mmols, 1,5 eq. de  $NaSCH_3$ ) em porções via seringa durante 20 minutos. A temperatura de reação aumentou de 21,0 °C para 26,8

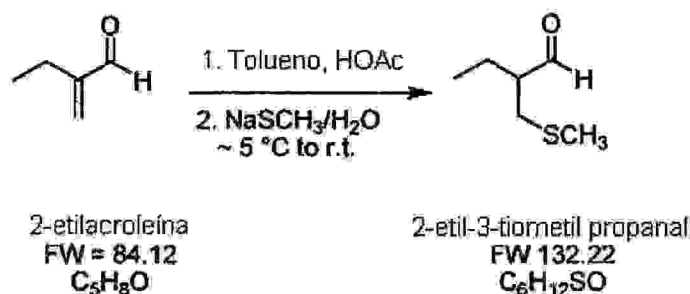
10 °C durante a adição. A mistura de reação foi agitada em cerca de 50 °C e agitada por 18 horas adicionais. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente. Adicional ácido acético glacial (1,74 g, 29,0 mmols, 1,0 eq.) foi adicionado. À mistura agitada foi adicionado metóxido de sódio 15%

15  $CH_3$ ) em porções via seringa durante 10 minutos. A temperatura interna aumentou de 23,1 para 28,0 °C. A mistura de reação foi aquecida para cerca de 50 °C, agitada por 5,75 horas, resfriada para temperatura ambiente e as fases deixadas separarem por toda noite. A fase aquosa inferior foi transferida para um funil de separação e extraída com cloreto de metileno (4x15 mL).

20 A fase orgânica superior do reator foi combinada com os extratos de cloreto de metileno e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (25 mL), água (25 mL), secada através de um cone de sulfato de magnésio anidro e concentrada sobre o evaporador rotatório para render 3,56 g (93%) de 2-metil-3-(tío metil) butanal bruto como um óleo amarelo claro. % de área bruta

25 por GC foi de 95%.

Exemplo 13Preparação de 2-etil-3-tiometilpropanal

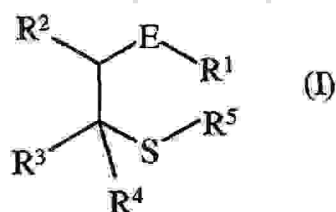


2-etil acroleína (2,38 g, grau técnico 98%, Alfa Aesar, 2,14 g, 25,4 mmols), tolueno (10 mL) e ácido acético glacial (3,05 g, 2,91 mL, 50,8 mmols, 2,0 eq.) foram combinados em um frasco de fundo redondo, de três gargalos, de 25 mL, equipado com uma barra de agitação magnética, cavidade térmica com termopar-K, condensador de refluxo com borbulhador de óleo nitrogênio e septo. O sistema reator foi ventilado para um depurador branqueador. A solução incolor, clara, foi resfriada em um banho de gel o com agitação. À solução resfriada, bem agitada, foi adicionado tiometóxido de sódio aquoso 15% em peso (17,8 g de solução, 2,67 g, 38,1 mmols, 1,5 eq.) em porções via seringa durante 15 minutos. A temperatura de partida foi de 3,7 °C. A temperatura final foi de 4,4 °C. A temperatura máxima realizada durante a adição foi de 5,9 °C. Agitação foi continuada e a mistura de reação foi deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente. Agitação foi continuada em temperatura ambiente por todo fim de semana. A fase aquosa inferior foi removida. A fase de tolueno foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (3 mL) e seca através de um cone de sulfato de magnésio anidro. O reator foi rinsado com tolueno (2x3 mL) e cada rinsagem filtrada através de cone de sulfato de magnésio. A massa filtrada combinada foi de 12,84 g. Análise GC indicou o consumo da 2-etil acroleína e a formação de um novo composto que foi confirmado por GC-MS como o desejado 2-etil-3-tiometilpropanal. O filtrado foi transferido para um frasco de fundo redondo de 25 mL equipado com uma barra de agitação magnética e adaptado com um cabeçote de destilação de caminho curto e coletor. A manta de aquecimento foi aquecida para cerca de 42 °C e a pressão lentamente reduzida para cerca de 50 mmHg. O tolueno foi removido em uma temperatura de espaço superior de 26 a 30 °C e uma temperatura máxima

de manta de 60 °C. O sistema foi deixado resfriar e o coletor foi substituído. A pressão foi reduzida para cerca de 22 mmHg. O 2-etil-3-tio- metilpropanal foi coletado em 77 a 83°C / 22 mmHg em uma temperatura de manta de 99 a 132 °C. Um total de 2,41 g (72%) de 2-etil-3-tiometilpropanal foi isolado  
5 como um líquido incolor, claro. Análise GC rendeu pureza de 86% de área.

## REIVINDICAÇÃO

1. Processo para a preparação de aldeídos substituídos com alquiltio, cetonas, ésteres e sulfonas de fórmula I

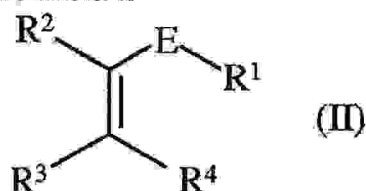


em que E representa CO ou SO<sub>2</sub>;

5  $R^1$  representa H, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>1-8</sub> alcóxi ou arila quando E é CO e representa C<sub>1-8</sub> alquila ou arila quando E é SO<sub>2</sub>; e

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  independentemente representam H, C<sub>1-8</sub> alquila ou arila

10 que compreende reação de um composto carbonila ou sulfonila alfa, beta - insaturado da fórmula II



em que E,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  são como definidos anteriormente

com um tiolato de sódio ou potássio de fórmula III



em que  $R^5$  é como definido previamente

15 na presença de um ácido C<sub>1-4</sub> alcano carboxílico e água.

**RESUMO**

Patente de Invenção: **"PROCESSO APERFEIÇOADO PARA A ADIÇÃO DE TIOLATOS A COMPOSTO CARBONILA OU SULFONILA ALFA, BETA-INSATURADO"**.

- 5 A presente invenção refere-se os aldeídos substituídos com alquiltio, cetonas, ésteres e sulfonas que são preparados através de reação de compostos carbonila e sulfonila  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados com um tiolato de sódio ou potássio na presença de um ácido alcano carboxílico e água.