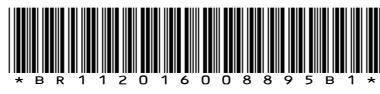




República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112016008895-6 B1**



**(22) Data do Depósito: 24/10/2014**

**(45) Data de Concessão: 03/11/2021**

**(54) Título:** MÉTODOS PARA FORMAÇÃO DE COMPOSTOS HOMOALÍLICOS PELA REAÇÃO DE PRECURSORES DE CICLOPROPILVINILA COM ÁCIDO DE BRONSTED, E PARA FORMAÇÃO DE AMBROX

**(51) Int.Cl.:** C07C 67/00; C07C 29/09; C07C 29/124; C07C 17/08; C07C 253/30.

**(30) Prioridade Unionista:** 25/10/2013 GB 1318894.1.

**(73) Titular(es):** GIVAUDAN SA; AMYRIS, INC..

**(72) Inventor(es):** FRIDTJOF SCHROEDER.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2014072891 de 24/10/2014

**(87) Publicação PCT:** WO 2015/059293 de 30/04/2015

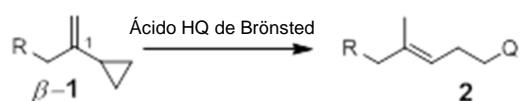
**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 20/04/2016

**(57) Resumo:** PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS HOMOALÍLICOS PELA REAÇÃO DE PRECURSORES DE CICLOPROPILVINILA COM ÁCIDOS BRONSTED. A presente invenção refere-se a um método de formação dos compostos homoalílicos 2 a partir dos precursores de ciclopilvinila 1 na presença de um ácido HQ de Bronsted.

**Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "MÉTODOS PARA FORMAÇÃO DE COMPOSTOS HOMOALÍLICOS PELA REAÇÃO DE PRECURSORES DE CICLOPROPILOVINILA COM ÁCIDO DE BRONSTED, E PARA FORMAÇÃO DE AMBROX".**

[001] A presente invenção se refere a um processo de preparação dos compostos homoalílicos a partir dos precursores de ciclopropilvinila. A invenção está também relacionada com o uso dos compostos homoalílicos como os intermediários úteis na preparação de ingredientes de fragrância e de sabor.

[002] A reação de recombinação de precursores de ciclopropilvinila  $\beta$ -1 1-substituídos para os compostos da estrutura 2 utilizando vários reagentes e condições de reação têm sido relatadas na literatura



e benzenossulfonamidas substituídas em Au(I)- ou catálise de ácido tríflico (A. Togni e outros, *Adv. Synth. & Cat.* 349, 1619 (2007); trietilsilano ou trietoxissilano e catalisador de Wilkinson (I. P. Beletskaya e outros, *Tetrahedron Lett.* 3, 7901, 1995); e propiolato de etila e disseleneto de difenila (A. Ogawa e outros, *J. Org. Chem.* 65, 7682, 2000); catalisador de Wilkinson em diclorometano ou clorofórmio (R. I. Khusnutdinov e outros, *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya*, 1373, 1991) e haletos de trimetilsilila (W-D.Z.Li, J-H.Yang, *Org.Lett.* 6, 1849, 2004) têm sido utilizados para esta transformação.

[003] Em todos estes exemplos, de qualquer modo, os reagentes relativamente caros e/ ou perigosos são utilizados, os quais são problemáticos para uso em uma escala industrial. Além disso, quantidades relativamente elevadas (10%) dos catalisadores caros, tais como, Au(I), Ag(I), ácido tríflico, Rh(I) ou quantidades estequiométricas de aditivos, tais como, o disseleneto de difenila são necessárias.

[004] Constatamos de um modo surpreendente que a reação de

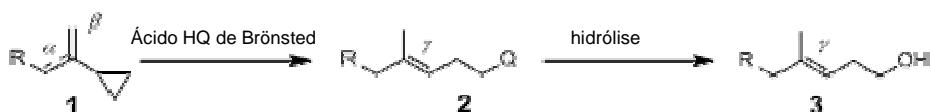
recombinação pode ser realizada para se obter seletividade elevada em *E/Z* utilizando reagentes relativamente simples e sem outro catalisador.

[005] Desse modo, a invenção fornece em um primeiro aspecto, um método de formação de compostos homoalílicos **2** a partir dos precursores de ciclopropilvinila **1** na presença de um ácido HQ de Brønsted



em que, o ácido HQ de Bronsted é selecionado a partir de  $R'CO_2H$  e/ ou um haleto de hidrogênio selecionado a partir de HCl, HBr ou HI, em que R é um resíduo de alquila acíclica, cíclica ou policíclica  $C_{1-30}$ , ou um resíduo de arila ou de poliarila, cada um dos quais pode ser saturado ou não saturado, ramificado ou linear, e substituído ou não substituído; R' é um resíduo de arila ou de alquila  $C_{1-30}$ , que pode ser linear ou ramificado e pode ser substituído ou não substituído, e em que Q é um grupo de éster e/ ou um átomo de haleto.

[006] O composto **2** pode ser hidrolisado sob as condições conhecidas para a literatura para um álcool homoalílico **3**



[007] Quando os haletos de hidrogênio ( $HQ = HX$ ) são adicionados ao vinilciclopropano **1**, os produtos da recombinação são haletos homoalílicos **2'** (com  $Q = X = Cl, Br, I$ ) os quais podem ser facilmente convertidos por meio de substituição nucleofílica com carboxilatos de potássio  $R'CO_2K^+$  em ésteres da estrutura geral **2** ( $Q = R'CO_2$ ) na presença de um catalisador de transferência de fase (PTC), como descrito, por exemplo, para  $X = Br$  na literatura (Nefedov e outros, *Org. Prep. Proc. Int.* 22, 215, 1990). Os ésteres resultantes da estrutura ge-

ral **2** ( $Q = R'CO_2$ ) podem ser hidrolisados com base aquosa em álcoois homoaálílicos da estrutura geral **3**. A sequência completa (de **2'** a **3**) prossegue sem desgaste da relação *E/Z*, a fim de que a relação *E/Z* de **3** seja a mesma como um em **2'** sob as condições usuais de reação.



[008] Os álcoois homoaálílicos **3** 4,4-dissubstituídos resultantes e os ésteres **2** ( $Q = R'CO_2$ ) têm propriedades sensórias interessantes e/ ou podem servir como precursores para outros ingredientes de fragrância e de sabor.

[009] Particularmente surpreendente foi a descoberta de que a reação de recombinação da presente invenção prosseguiu sem a necessidade de catálise de metal de transição, ou qualquer outro reagente ou solvente (em particular, solventes adicionais orgânicos não polares, tais como, diclorometano) diferente de água e/ ou ácido HQ alcanoico.

[0010] Como ácidos orgânicos, neste aspecto, podem ser utilizados o HQ do tipo  $R'CO_2H$ , bis-ácidos, tais como, ácido malônico, triácidos, tais como, ácido cítrico e aminoácidos. De qualquer modo, por razões de eficiência de custo é preferido usar baixo peso molecular e ácidos baratos, tais como, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico e ácido cloroacético.

[0011] Alguns dos reagentes HQ foram utilizados para a recombinação de ciclopripilcarbinila dos vinilciclopropanos tetrasubstituídos, por exemplo, haletos de hidrogênio (Y.Nagamoto, Y.Takemoto, K.Takasu e outros, *Synlett* 24, 120, 2013) ou ácido trifluoroacético (A. G. Griesbeck e outros, *J. Org. Chem.* 60, 1952, 1995). Foi, no entanto, surpreendente que a adição de HX à  $\beta$ -1 com a recombinação de precursores de ciclopripilvinila monosubstituídos  $\beta$ -1 a **2** poderia conce-

der completamente, porque é conhecido que o grupo de exo-metileno em  $\beta$ -1 é mais sensível às reações colaterais, tais como, oligomerização e polimerização, do que os alquenos de ciclopropano com ligações duplas 1,2-dissubstituídos ou um grau mais elevado de grau de substituição na funcionalidade do alqueno. Além disso, a adição de ácido de Bronsted e recombinação de ciclopropilcarbinila de vinilciclopropano 1,2-dissubstituído  $\alpha$ -1, para **2** foi completamente desconhecido, até aqui par ao melhor conhecimento do requerente.

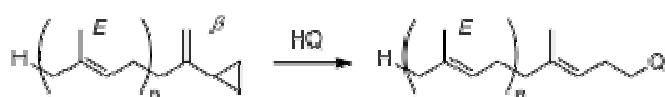
[0012] A técnica anterior apresenta a pessoa versada que o resultado das reações de recombinação de ciclopropilcarbinila é frequentemente afetada pelo padrão de substituição na porção de alqueno que é devido, em parte, às propriedades estereoeletrônicas do cátion ciclopropilcarbinila intermediário (G. A. Olah e outros, *Chem. Rev.* 92, 69 - 95, 1992). Isto significa que as condições de reação que produzem um produto desejado da recombinação de ciclopropilcarbinila, não desejaria necessariamente fornecer um resultado semelhante nos diferentes substratos substituídos.

[0013] A reação de recombinação da presente invenção se inicia a partir de substratos de vinilciclopropano substituído **1**, produz haletos homoalílicos 4,4-dissubstituídos recombinados e ésteres **2** com seletividades *E/Z* relativamente elevadas. Estas seletividades são frequentemente em torno de 75:25, mas, de modo geral, maior do que 70:30, e preferencialmente maior do que 80:20.

[0014] Os substratos de alqueno de ciclopropila utilizados de acordo com a Invenção podem existir na forma do  $\beta$ -isômero ( $\beta$ -**1**) ou o  $\alpha$ -isômero ( $\alpha$ -**1**). Na presença do ácido HQ de Bronsted, os isômeros podem se equilibrar antes da recombinação para **2**. Por esse motivo, de acordo com a presente invenção, pode-se usar o  $\alpha$ - ou o  $\beta$ -isômero ou misturas de ambos como substratos.



[0015] Em uma modalidade específica da presente invenção, o radical R no substrato **1** contém não saturação e pode ser linear ou ramificado, acíclico, cíclico e policíclico. Em uma modalidade até mesmo mais específica da presente invenção, o substrato de ciclopropano de vinila **1** pode ser estruturalmente derivado dos poliprenóides, tais como, mirceno, farneseno e poliprenoides superiores.



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

[0016] Foi particularmente surpreendente que sob as condições acídicas da adição de ácido de Brønsted à um substrato de ciclopropano de vinila **1** contendo insaturação adicional, tal como, no caso dos poliprenóides, apenas o grupo de alqueno do ciclopropano de vinila foi submetido a uma reação carbocatiónica e que as ligações duplas distais trissubstituídas não participa na recombinação.

[0017] Esta surpreendente descoberta foi em forte contraste à instrução na técnica anterior em que os poliprenos frequentemente ciclizam os ácidos de Brønsted fortes de um modo completamente diferente, que é uma das ligações duplas tri-substituídas distais, preferencialmente o terminal (oeste) um, é primeiro protonado e a próxima ligação dupla se cicliza no carbocátion decorrente.



[0018] Esta ciclização, conhecida a partir da literatura, prossegue na presença de quantidades estequiométricas dos ácidos de Brønsted, tais como

[0019] - ácido sulfúrico em ácido fórmico a 40 °C (G. Lucius, *Chem. Ber.* 93, 2663, 1960),

[0020] - ácido metanossulfônico em diclorometano a - 15 °C (DE 4301555, Henkel KGaA, 1993)

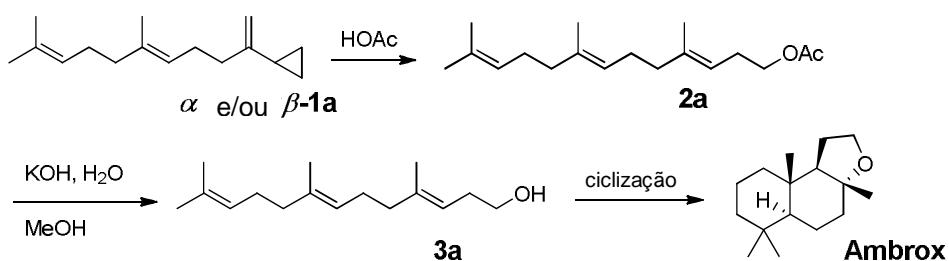
[0021] - ou ácido sulfúrico em tolueno a 0 °C (EP 2048139, Kao Corporation, 2006)

[0022] À luz desta instrução da técnica anterior foi inteiramente surpreendente que nos substratos de ciclopropano de vinila **1** contendo insaturação adicional, tal como, no caso dos poliprenóides, as ligações duplas tri-substituídas permanecem inertes na presença de ácidos de Bronsted de acordo com as condições da presente invenção. Com base na instrução da técnica anterior, a pessoa versada não teria considerado possível preparar os compostos homoalílicos **2** e **3** da presente invenção.

[0023] De acordo com um aspecto específico da presente invenção, dependendo da pureza de  $\alpha,\beta$ - e *E/Z*- do substrato de polipreno **1**, diferentes isômeros de ligação dupla ou as misturas de isômero podem ser empregadas como os materiais de partida para produzir após recombinação de ciclopropilcarbinila, os compostos **2**.



[0024] Os exemplos dos compostos tipo polipreno que podem ser produzidos em um método de acordo com a presente invenção é acetato de homofarnesil **2<sup>a</sup>**, assim como, homofarnesol **3<sup>a</sup>**. O homofarnesol **3<sup>a</sup>**, é um intermediário particularmente interessante porque especialmente a configuração correta *E,E*- de **3<sup>a</sup>** fornece, após a ciclização sob as condições conhecidas na técnica, o ingrediente de fragrância muito valioso conhecido como Ambrox com um elevado teor do isômero desejado olfativamente ativo *3aR,5aS,9aS,9bR*.



[0025] Desse modo, em outro aspecto da presente invenção, neste ponto é fornecido um método de preparação do Ambrox, compreendendo a etapa de ciclização de homofarnesol *E,E*- **3a** utilizando a enzima bacteriana, tal como, hopeno-esqualeno ciclase, o referido homofarnesol *E,E*- **3a** sendo preparado a partir do ciclopropanado betafarneseno **β-1a** utilizando um ácido de Bronsted de acordo com um processo definido aqui.

[0026] O ciclopropanado beta-farneseno **β-1a** pode ser preparado a partir do sesquiterpeno beta-farneseno (7,11-dimetil-3-metileno-1,6,10-dodecatrieno). Um exemplo de uma forma comercial de *beta*-farneseno é obtenível sob o nome comercial BIOFENE <sup>TM</sup>, da Amyris.

[0027] O *Beta*-Farneseno, é encontrado em várias fontes biológicas incluindo, mas não limitada aos afídios e óleos essenciais, tais como, óleo de hortelã-pimenta. Em algumas plantas, tais como, batata brava, o *beta*-farneseno é sintetizado como um repelente natural de inseto. Bioquimicamente, o beta-farneseno pode ser feito de FPP por meio de sintase de beta-farneseno. Alguns exemplos não limitantes de sequências de nucleotídeo adequada que codificam uma tal enzima incluem (AF024615; *Mentha\*piperita*) e (AY835398; *Artemisia annua*). Ver Picaud e outros, Phytochemistry 66(9): 961-967 (2005).

[0028] O *Beta*-farneseno pode ser derivado de qualquer fonte ou preparado por meio de qualquer método conhecido para um técnico versada. Em algumas modalidades, o beta farneseno é derivado de uma fonte de produtos químicos (por exemplo, petróleo ou carvão) ou obtido por meio de um método sintético químico. Em outras modalidades, é preparado pela destilação fracional do petróleo ou alcatrão de

carvão. Em outras modalidades, é preparado por meio de qualquer método sintético químico conhecido. Um exemplo não limitante de método sintético químico adequado inclui a desidratação de nerolidol com cloreto de fosforila em piridina.

[0029] Em algumas modalidades, pode ser obtido ou derivado de terpenos de ocorrência natural que pode ser produzido por meio de uma ampla variedade de plantas, tais como, *Copaifera langsdorfii*, coníferas, e eufórbios; insetos, tais como, borboletas do rabo de andorinha das plantas, besouros das folhas, cupins, e vespões do pinheiro; e organismos marinhos, tais como, algas, esponjas, corais, moluscos, e peixe.

[0030] A *Copaifera langsdorfii* ou *Copaifera tree* também é conhecida como árvore de diesel e querosene árvore. Tem muitos nomes nas linguagens locais, incluindo kupa'y, cabismo, e copaúva. A *Copaifera tree* pode produzir uma grande quantidade de hidrocarbonetos de terpeno em sua madeira e folhas. De modo geral, uma *Copaifera tree* pode produzir de cerca de 30 a cerca de 40 litros de óleo de terpeno por ano.

[0031] Os óleos de terpeno também podem ser obtidos das coníferas e eufórbios. As coníferas pertencem à divisão de planta Pinophyta ou Coniferae e são, de modo geral, espermatófitas produzindo pinha com tecido vascular. A maioria das coníferas são árvores, mas algumas coníferas podem ser arbustos. Alguns exemplos não limitantes de coníferas adequadas incluem cedros, ciprestes, conífera norte-americana, abetos, juníperos, dâmaras, lariços, pinheiros, sequoias, espruces, e teixos. Os eufórbios, também conhecidos como Euphorbia, são um gênero mundial muito diversificado de plantas, pertencendo à família do eufórbio (Euphorbiaceae). Consistindo em cerca de 2,160 espécies, os eufórbios são um dos maiores gêneros no reino das plantas.

[0032] O *Beta*-farneseno é um sesquiterpeno. Os sequiterpenos são parte de uma maior classe de compostos chamados terpenos. Uma classe grande e variada de hidrocarbonetos, os terpenos incluem hemiterpenos, monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, sesterterpenos, triterpenos, tetraterpenos, e politerpenos. Como resultado, o beta farneseno pode ser isolado ou derivado de óleos de terpeno para uso na presente invenção.

[0033] Em certas modalidades, o beta farneseno é derivado de uma fonte biológica. Em outras modalidades, pode ser obtido a partir de um das fontes de carbono renováveis, facilmente disponíveis. Em outras modalidades, é preparado por meio do contato de uma célula capaz de produzir o beta farneseno com uma fonte de carbono sob as condições adequadas para produzi-lo.

[0034] Qualquer fonte de carbono que pode ser convertida em um ou mais compostos de isoprenóide pode ser empregada aqui. Em algumas modalidades, a fonte de carbono é um açúcar ou uma fonte de carbono não fermentável. O açúcar pode ser qualquer açúcar conhecido por aqueles de versatilidade na técnica. Em certas modalidades, o açúcar é um monossacarídeo, dissacarídeo, polissacarídeo ou uma combinação destes. Em outras modalidades, o açúcar é um açúcar simples (um monossacarídeo ou um dissacarídeo). Alguns exemplos não limitantes de monoossacarídeos adequados incluem glicose, galactose, manose, frutose, ribose e as combinações destes. Alguns exemplos não limitantes de dissacarídeos adequados incluem sacarose, lactose, maltose, trealose, cellobiose e as combinações destes. Ainda em outras modalidades, o açúcar simples é sacarose. Em certas modalidades, o componente do combustível bioplanejado pode ser obtido a partir de um polissacarídeo. Alguns exemplos não limitantes de polissacarídeos adequado incluem amido, glicogênio, celulose, quitina e as combinações destes.

[0035] O açúcar adequado para a produção do *beta-farneseno* pode de ser encontrado em uma ampla variedade de safras ou fontes. Alguns exemplos não limitantes de safras ou fontes adequadas incluem cana de açúcar, bagaço, *miscanthus*, beterraba açucareira, sorgo, sorgo granífero, *switchgrass*, cevada, cânhamo, *kenaf*, batatas, batatas doces, mandioca, girassol, fruta, melaço, soro ou leite desnatado, milho, palha, grão, trigo, madeira, papel, palha, algodão, muitos tipos de resíduos celulose, e outras biomassas. Em certas modalidades, as fontes ou safras adequadas incluem cana de açúcar, beterraba açucareira e milho. Em outras modalidades, a fonte de açúcar é suco de cana ou melaço.

[0036] Uma fonte de carbono não fermentável é uma fonte de carbono que não pode ser convertida pelo organismo em etanol. Alguns exemplos não limitantes de fontes de carbono não fermentável adequada incluem acetato e glicerol.

[0037] Em certas modalidades, o beta farneseno pode ser preparado em uma instalação capaz da produção biológica de isoprenóides C15. A instalação pode compreender qualquer estrutura útil para a preparação dos isoprenóides C15, tal como, beta-farneseno, utilizando um micro-organismo. Em algumas modalidades, a instalação biológica compreende uma ou mais das células descritas aqui. Em outras modalidades, a instalação biológica compreende uma cultura de células compreendendo pelo menos um isoprenóide C15 em uma quantidade de pelo menos cerca de 1% em peso, pelo menos cerca de 5% em peso, pelo menos cerca de 10% em peso, pelo menos cerca de 20% em peso, ou pelo menos cerca de 30% em peso, com base no peso total da cultura de células. Em outras modalidades, a instalação biológica compreende um fermentador compreendendo uma ou mais células.

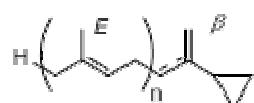
[0038] Qualquer fermentador que pode fornecer as células ou as

bactérias, um ambiente estável e ideal em que podem crescer ou se reproduzir pode ser empregado aqui. Em algumas modalidades, o fermentador compreende uma cultura compreendendo uma ou mais das células descritas aqui. Em outras modalidades, o fermentador compreende uma cultura de células capaz de biologicamente produzir o farnesil pirofosfato (FPP). Em outras modalidades, o fermentador compreende uma cultura de células capaz de biologicamente produzir isopentenil difosfato (IPP). Em certas modalidades, o fermentador compreende uma cultura de células compreendendo pelo menos um isoprenóide C15 em uma quantidade de pelo menos cerca de 1% em peso, pelo menos cerca de 5% em peso, pelo menos cerca de 10% em peso, pelo menos cerca de 20% em peso, ou pelo menos cerca de 30% em peso, com base no peso total da cultura de células.

[0039] Os métodos biossintéticos para a produção do beta farneseno através de várias vias são descritos em US 7.399.323. Em particular, a produção de beta farneseno é descrita através da via MEV nas cepas hospedeiras *Escherichia coli*; através da via DXP em uma cepa hospedeira *Escherichia coli*; através das cepas hospedeiras *Saccharomyces cerevisiae*; e através de uma cepa hospedeira *Escherichia coli* em um cultivo de batelada alimentada, aeróbica, de nitrogênio limitado. Outros métodos são descritos em US 2008/0274523; e Publicação de PCT Números WO 2007/140339 e WO 2007/139924.

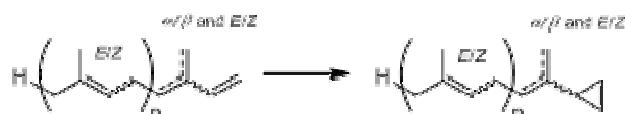
[0040] Os substratos de vinilciclopropanado **1**, muitos dos quais são os novos compostos, formam outro aspecto da presente invenção.

[0041] Em uma modalidade específica da presente invenção neste ponto é fornecidos os isoprenos de ciclopropanado de acordo com a fórmula



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

[0042] Os compostos específicos incluem farneseno, mirceno, ocimeno, isopreno ciclopropanados, Dependendo da pureza  $\alpha,\beta$ - e  $E/Z$  do polipreno diferente isômeros de ligação dupla ou misturas de isômero podem ser utilizados como material de partida para um reação de ciclopropanação.



[0043] O processo de ciclopropanação de uma ligação dupla para fornecer os substratos de vinilciclopropanados **1** pode prosseguir utilizando qualquer reagente conveniente para realizar a ciclopropanação das ligações múltiplas carbono-carbono, tais como, os compostos diazos, em particular diazometano. Qualquer fonte de diazometano pode ser empregada, de qualquer modo, devido aos riscos do manuseio de diazometano, é preferido empregar os reagentes que produzirão o diazometano *in situ*. Tais reagentes incluem N-metil-N-nitroso ureia (MNU), ou o composto menos tóxico N-metil-N-nitroso-p-toluenossulfonamida (Diazald®). A ciclopropanação utilizando qualquer um destes reagentes de acordo com as técnicas da arte anterior é considerada na presente invenção.

[0044] Em outro aspecto da invenção, um novo processo de formação dos substratos de vinilciclopropanados **1** é fornecido.

[0045] De acordo com outro aspecto da presente invenção neste ponto é fornecido um processo de ciclopropanação de um substrato de alqueno, o processo compreendendo as etapas de reagir uma solução orgânica do composto N-alquil-N-nitroso com o substrato, em que a solução do composto N-alquil-N-nitroso é gerado *in situ* ou na fase líquida, e sem ser isolado na forma pura antes de ser adicionado ao substrato.

[0046] O composto N-alquil-N-nitroso pode ser selecionado a partir de qualquer composto adequado para gerar o diazometano (DAM). De

preferência, o composto N-alquil-N-nitroso é um composto N-metil-N-nitroso (MNC). Em particular, o composto pode ser selecionado a partir do grupo consistindo em N-metil-N-nitroso-ureia (MNU), N-metil-N-nitroso-p-toluenossulfonamida (Diazald<sup>TM</sup>), N-nitroso-dimetiluretano, nitroso-EMU e N-nitroso-β-metilaminoisobutil metil cetona (Liquizald<sup>TM</sup>).

[0047] A invenção não é limitada à qualquer composto N-alquil-N-nitroso específico; de qualquer modo, outros aspectos devem ser explicados no exemplo de N-metil-N-nitroso-ureia (MNU).

[0048] A MNU pode ser gerada *in situ* ou na fase líquida de um sistema bifásico compreendendo uma fase aquosa contendo metilureia, NaNO<sub>2</sub>, um ácido; e um solvente orgânico para receber a MNU uma vez que é formado. Alternativamente, ao invés de usar metilureia, pode-se gerar este *in situ* ou na fase líquida utilizando metilamina e ureia.

[0049] Uma vez que a MNU é formada, esta se separa no solvente orgânico fornecido para este propósito. Uma vez que a conversão é completa, a fase orgânica pode em seguida ser separada da fase aquosa em uma etapa de separação de fase, antes de ser adicionada à um substrato de alqueno, sem ter de isolar a MNU na forma sólida. Conforme a MNU está em um solvente orgânico, pode ser completamente e simplesmente transferida em um vaso de reação contendo o substrato de alqueno.

[0050] Em uma modalidade específica da presente invenção neste ponto é fornecido um processo de conversão de uma ligação dupla carbono-carbono à um anel de ciclopropano, compreendendo as etapas de:

[0051] I) reagir uma mistura aquosa de ureia, metilamina, NaNO<sub>2</sub>, e um acídico para formar a MNU,

[0052] II) adicionar um solvente orgânico para a MNU para formar

uma mistura bifásica, e separar a MNU no solvente orgânico; e [0053] III) transferir a MNU dissolvida no solvente orgânico em uma mistura compreendendo um substrato de alqueno, base aquosa e catalisador, desse modo, para ciclopropanatar o substrato de alqueno.

[0054] Em uma modalidade específica da invenção, o solvente orgânico para a MNU é densidade mais baixa do que a fase aquosa a fim de que flutuará acima da fase aquosa e permitir a fase aquosa mais baixa ser removida eficientemente sob a gravidade em uma etapa de separação de fase. Os éteres são particularmente solventes orgânicos úteis a este respeito.

[0055] A fim de que a MNU facilmente se separe na fase orgânica, é preferido que o solvente orgânico é de preferência polar. Os solventes adequados, por esse motivo, são os éteres polares, tais como, tetra-hidrofurano (THF), 2-metil-tetra-hidrofurano (MeTHF), dimetoxietano (DME), dimetilisossorbeto (DMIS), ou as misturas destes éteres com os co-solventes, os quais ainda permitirão a separação de fase ocorrer entre a fase aquosa e a fase orgânica.

[0056] Se bem que os éteres são solventes orgânicos particularmente adequados, outros solventes podem ser utilizados. Em particular, a requerente tem constatado que a MNU pode se separar eficazmente nos solventes tipo amida, tal como, N-Metil-2-pirrolidona (NMP). De qualquer modo, as soluções da MNU nas N-alquilpirrolidonas ou os solventes de amida semelhantes são naturalmente instáveis devido às propriedades básicas destes solventes. Na verdade, a MNU se decomporá nos solventes básicos para diazometano. Se estes solventes são para serem utilizados, são melhores utilizados nas reações em que um elevado inventário estacionário da MNU no solvente não é gerado. Por exemplo, os solventes de amida podem ser particularmente eficazes para uso na química de fluxo, em que apenas as quantidades muito pequenas de MNU no solvente é formada antes de ser imedia-

tamente consumida por meio da reação com um substrato de alqueno.

[0057] O processo descrito aqui realizado sob condições de fluxo em um reator de fluxo representa um outro aspecto desta invenção.

[0058] Considerando que, é conhecido na técnica produzir a MNU a partir de  $\text{NaNO}_2$ , metilamina, ureia e um ácido (por exemplo, na presença de ácido sulfúrico concentrado), a reação é realizada expressamente para formar a MNU como um sólido e isolar da fase líquida por meio de filtragem. Em contrapartida, os meios pelos quais a MNU é isolada na presente invenção, a presente invenção é por meio da separação de fase em um solvente orgânico adequado. A separação de fase é efetuada quando um solvente orgânico adequado é adicionado à fase aquosa. O solvente orgânico pode ser introduzido ou antes ou após a adição do ácido (por exemplo, ácido sulfúrico), se bem que a adição do solvente orgânico antes da acidificação evita a possibilidade de qualquer precipitação da MNU sólida, que teria de ser subsequentemente dissolvido.

[0059] Considerando que o solvente orgânico tem de ser polar a fim de promover a separação da MNU na fase orgânica, foi surpreendente que uma boa separação entre as camadas orgânicas e aquosas pode ser obtida. A boa separação é importante se a etapa de separação de fase é para ser realizada eficientemente e com a garantia de que quantidades significantes de MNU não são deixadas na fase aquosa, que é coletada como resíduos. Desse modo, em uma modalidade preferida os sais são adicionados à mistura bifásica antes da separação de fase ser aceita. Os sais orgânicos e inorgânicos ou as misturas de sais podem ser adicionados para melhorar a separação de fase e extração de MNU na fase orgânica. Além disso, água, solventes orgânicos e líquidos iônicos podem ser adicionados para evitar a precipitação indesejada dos componentes da reação durante o processamento.

[0060] A MNU é facilmente obtida a partir das quantidades estequiométricas de hidrocloreto de metilamina, ureia, NaNO<sub>2</sub> e ácido sulfúrico, ou qualquer outro ácido orgânico ou inorgânico e as misturas de ácidos. Estes compostos podem ser misturados em diferentes relações mas de modo ideal entre 1:1:1:<1 e 3:3:1:<1. Para o propósito de facilidade de separação de fase subsequente e a ciclopropanação da relação pode ser mais particularmente 2:2:1:<1.

[0061] Em uma modalidade alternativa, quando, ao invés de, utilizando um hidrocloreto de metilamina e ureia, um usa diretamente metilureia, a relação de ureia de alquila, NaNO<sub>2</sub> e ácido sulfúrico pode ser entre 1:1:<1 e 3:3:<1. Para o propósito de facilidade de separação de fase subsequente e ciclopropanação da relação pode ser mais particularmente 2:2:<1.

[0062] Uma variedade de catalisadores de metais de transição pode ser empregada em um processo de acordo com a presente invenção, se bem que os catalisadores de paládio são particularmente úteis. Os exemplos de catalisadores adequados são descritos por Nefedov e outros, em Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya 8, 1861 - 1869 (1989). Os catalisadores de paládio, por exemplo, Pd(acac)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> ou PdCl<sub>2</sub> são particularmente úteis quando etileno e substratos de alqueno mono- ou dissustituídos são para serem ciclopropanados. Os substratos de alqueno mono- ou di-sustituídos podem ser substituídos por qualquer um dos substituintes desejáveis, incluindo, mas não limitados à alquila ou arila, (ambos os quais podem ser substituídos, ramificados ou tensionados, e incluem os heteroátomos, tais como, nitrogênio, oxigênio, enxofre ou boro) ou um grupo de carbonila (tal como, em ésteres, cetonas ou aldeídos).

[0063] A quantidade de catalisador empregada em um processo de acordo com a presente invenção pode ser menor do que 0,5%, menor do que 0,1% em mol, menor do que 0,05% em mol e de preferê-

cia 0,02% em mol ou menos. Deste modo, em uma modalidade específica desta invenção os catalisadores Pd- são utilizados em quantidades mais baixas do que na técnica anterior, que descreve as quantidades mais baixas de 0,06% em mol  $Pd(P(OMe)_3)_4$  para a ciclopropanação *in situ* de um alqueno tensionado (Nefedov, vide supra 1992).

[0064] O fato de que o requerente foi capaz de realizar ciclopropanação catalisada do metal de transição altamente eficiente foi surpreendente. O problema potencial de uso da MNU isolada por meio da separação de fase de uma camada aquosa contendo aminas, é que alguns dos sais de sulfato e de amônio pode ser realizada na fase orgânica e no vaso de reação contendo substrato de alqueno e catalisador de metal de transição. De qualquer modo, considerando que é bem conhecido que tais impurezas podem prejudicar a eficiência das reações catalisadas do metal de transição, como mostrado por Nefedov (vide supra, 1989), por exemplo, o requerente não encontra qualquer prejuízo.

[0065] A Figura 1 é um representação esquemática de uma modalidade específica que ilustra o processo de acordo com a invenção. Em um primeiro vaso de reação do precursor I de MNU é formado a partir de uma mistura de  $NaNO_2$ , amina de metila e ureia em um meio aquoso. Um solvente orgânico é adicionado a esta fase aquosa e o conjunto é bombeado no ácido concentrado em um segundo vaso onde após a eliminação de água, a MNU é formada. Alternativamente o solvente orgânico pode ser adicionado neste estágio. A separação de fase é realizada no mesmo vaso (2). O sal aquoso inferior da fase da solução de é drenado para fora dos resíduos, considerando que a camada orgânica superior contendo a MNU gerada é bombeada em um terceiro vaso contendo o substrato de alqueno, fase básica aquosa e catalisador. A reação da ciclopropanação prossegue conforme as duas fases são misturadas com agitação vigorosa, e após a reação ser concluída

a fase orgânica contendo o alqueno ciclopropanado é recuperada.

[0066] Conforme o ácido se extingue do precursor I da MNU no vaso 2 é altamente exotérmico e a ciclopropanação no vaso 3 também é sensível à temperatura, o resfriamento é de preferência empregado para estas duas etapas. Em um primeiro aspecto, a decomposição descontrolada de MNU necessita ser evitada, a qual pode ocorrer acima de 20 °C e produz isocianato de metila (MIC). Além disso, a ciclopropanação é, de preferência, realizada em temperatura mais baixa, para evitar a liberação do diazometano de baixa ebulição (bp = - 23 °C) na atmosfera e/ ou dimerização deste reagente no etileno e nitrogênio, que diminui a eficiência da etapa de ciclopropanação. Ambas as etapas são, por esse motivo, de preferência, realizadas sob resfriamento, por exemplo, a -20 a +10 °C, mais de preferência em torno de 0 °C. Estas temperaturas são, no entanto, facilmente, mantidas e controladas pela taxa de adição do precursor I de MNU ao ácido (etapa 1) ou a taxa de adição de MNU ao substrato de alqueno. Nos reatores de fluxo deve ser possível usar as temperaturas mais elevadas de reação.

[0067] Este estabelecer é relativamente não complexo e tem a vantagem considerável que evita a separação e o manuseio da MNU sólida e reduz a exposição humana à MNU e diazometano à um mínimo conforme a MNU é gerada apenas no vaso 2 e destruída (por meio de ciclopropanação) no vaso 3. Além disso, algumas etapas da sequência de reação podem ser o ciclo nos reatores de fluxo, por exemplo, a etapa de geração da MNU (vaso 2), e a etapa de separação de fase pode ser automatizada.

[0068] Qualquer diazometano não reagido pode ser extinguido após a reação ser concluída, pela adição de um alqueno sacrificial com elevada reatividade (tal como, etileno, estireno, limoneno, mircenô ou farneseno) ou alternativamente ou adicionalmente, ácido acético ou outro ácido carboxílico, que na presença de um base forte se decom-

porá de qualquer diazometano por meio de metilação do ácido.

[0069] O processo de ciclopropanação tem a vantagem de que qualquer concentração estacionária de DAM gerado a partir da MNU ou qualquer outro composto de N-alquil-N-nitroso adequado é mantido próximo a zero. Isto melhora a segurança do processo significantemente e evita a formação de subprodutos tóxicos.

[0070] A preparação dos compostos homo alélicos, tais como, os álcoois homo-alílicos através dos compostos ciclopropanados, formados utilizando a química mediada pela MNU referida aqui acima representa um meio muito eficiente de obtenção os compostos valiosos, tal como, homofarnesol, com seletividade elevada em E/Z. Em particular, a metodologia descrita aqui representa um meio muito eficiente de produção de homofarnesol E,E-. O homofarnesol E,E- é um intermediário do produto químico muito valioso para muitas indústrias. Em particular, o homofarnesol E,E- possui o número certo de átomos de carbono (16) e a pureza correta isomérica de E,E- a ser facilmente convertida para o ingrediente de fragrância muito valioso conhecido como Ambrox.

[0071] Neste ponto agora segue uma série de exemplos que também agem para ilustrar a invenção.

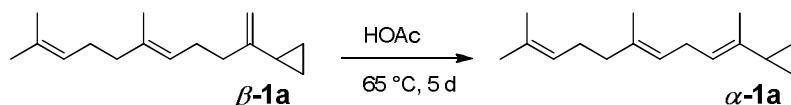
[0072] Condições analíticas gerais:

[0073] GCMS não polar: 50 °C / 2 minutos, 20 °C/ min 200 °C, 35 °C / min 270 °C. GC/MS Agilent 5975C MSD com sistema GC Série HP 7890A. Coluna não polar: BPX5 de SGE, 5% de fenila de 95% de dimetilpolissiloxano 0,22 mm x 0,25 mm x 12 m. Gás Transportado: Hélio. Temperatura do Injetor: 230 °C. Divisão 1:50. Fluxo: 1.0 ml/ min. Linha de transferência: 250 °C. MS-quadrupol: 106 °C. Fonte de MS: 230 °C.

[0074] A GC não polar foi empregada para determinar as relações de E/ Z- (as quais foram confirmadas por meio de análise por RMN). A

GC não polar: 100 °C, 2 minutos, 15 °C pro minutos, 240 °C, 5 min.  
 Coluna: DB5 (Agilent) 30 m (l) x 0,32 (d) mm x 0,25 (espessura) µm.  
 Transportador: Hélio (70 kPa). Injetor: 240 °C. Divisão: 1:50. Detector (FID): 270 °C.

Exemplo 1. Preparação de ((5E)-6,10-dimetilundeca-2,5,9-trien-2-il)ciclopropano  $\alpha$ -1a



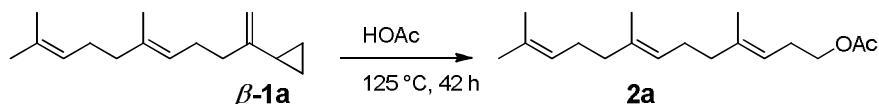
[0075] Para a síntese do substrato  $\beta$ -1a, ver Y.Peng, J.-H.Yang, W.-D.Z.Li, *Tetrahedron* 62, 1209 (2006) e as referências a esse respeito.

[0076] Uma mistura homogênea de (*E*)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano  $\beta$ -1a (0,5 g, 2,1 mmol), ácido acético (1 g, 17,5 mmol), tetra-hidrofurano (2 ml) e água (25 mg) é aquecida sob agitação a 65 °C. Após 5 dias nesta temperatura a GC revela 11% de  $\beta$ -isômero ( $t_R$  8,0 min), 69% de  $\alpha$ -isômero ( $t_R$  8,2 min) e 13% de acetato 2a ( $t_R$  9,75 (*Z*) e 9.9 (*E*) min, *E/Z* 79:21). A mistura homogênea é resfriada para 25 °C e despejada em água (20 ml) e éter de metila de *terc*-butila (20 ml). Após a separação de fase, a fase orgânica é lavada com Na<sub>2</sub>CO aquoso concentrado (20 ml) e água (20 ml), seca por MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por meio de cromatografia *flash* em silicagel com eluente de hexano para produzir  $\alpha$ -1a puro como líquido incolor com uma relação  $\alpha,\beta$  de 92:8 de acordo com a GC e uma relação *E/Z* de 3:2 de acordo com a RMN.

[0077] Os dados analíticos de  $\alpha$ -1a: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5.1 - 5.2 (s x 3 H), 2.,5 (dd, 1 H, 3,4-*Z*), 2,7 (dd, 1 H, 3,4-*E*), 1,95 - 2.1 (2 x 4 H), 1,7 (s, 2 x 3 H), 1,6 (2 s, 2 x 6 H), 1,5 (3 H, 3,4-*E*), 1,4 (3 H, 3,4-*Z*), 0,4 - 0.6 (5 H) ppm. RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) da mistura E/Z: 135,4 (s), 134,94 (s), 134,89 (s), 134,5 (s), 131,3 (2 s), 124,6 (d), 124,4 (d), 124,3 (d), 123,3 (d), 123,1 (d), 122,0 (d), 39,69 (t), 39,67 (t),

26,9 (t), 26,72 (t), 26,69 (t), 26,5 (t), 25,6 (2 q), 18,9 (d), 18,7 (q), 17,6 (2 q), 16,03 e 16,01 (2 q), 13,8 (q), 12,3 (d), 4,1 e 3,9 (2 t). ppm. GC/MS (sobreposição de *E*/ *Z*): 203 (3%, [M - 15]<sup>+</sup>), 175 (8%), 147 (24%), 134 (12%), 133 (14%), 121 (10%), 107 (45%), 105 (11%), 95 (14%), 93 (25%), 91 (20%), 81 (34%), 79 (40%), 69 (100%), 67 (25%), 55 (18%), 53 (24%), 41 (86%), 39 (20%). IV (película): 2967 (s), 2916 (s), 2855 (s), 1443 (s), 1377 (s), 1170 (w), 1105 (m), 1044 (m), 1017 (m), 972 (m), 883 (m), 815 (s), 734 (w).

Exemplo 2. Preparação de *E,E*-Homofarnesilacetato **2a** de  $\Delta$ -Farneseno **β-1a**

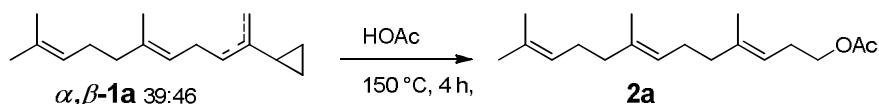


[0078] Uma mistura homogênea de (*E*)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** (1 g, 4,6 mmol) e ácido acético (1,4 g, 23 mmol) em um tubo de pressão é aquecida sob agitação a 125 °C. Após 5 horas, a GC revela 5% de substrato de **β-1a**, 41% de  $\alpha$ -isômero e 54% de acetato de **2a** (*E/Z* 74:26). Após 42 horas a 125 °C, a GC revela a conversão completa para 3% de  $\alpha$ -isômero e 97% de acetato **2a** (*E/Z* 74:26). Após resfriamento para 25 °C, o tubo de pressão é aberto e a mistura homogênea despejada em água (50 ml) e éter de metila de *terc*-butila (50 ml). As fases são separadas e a fase aquosa extraída com éter de metila de *terc*-butila (25 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com Na<sub>2</sub>CO aquoso concentrado (30 ml) e água (2 x 50 ml), secas por MgSO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para produzir um líquido claro laranja-amarelo (1 g). Destilação de bulbo-a-bulbo a 130 °C / 0,1 mbar produz 0,95 g (75%) de acetato de homoalila **2a**.

[0079] Os dados analíticos de acetato de homofarnesol **2a**: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 5,1 (3 H), 4,03 (2 H), 2,35 (2 H), 2,05 (s, 3 H), 1,95 - 2,1 (8 H), 1,72, 1,68, 1,63, 1,6 (4 s, 12 H) ppm. RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>,

400 MHz): 171,1 (2 s, C=O), 138,3 e 138,2 (2 s), 135,4 (Z, s) e 135,1 (E, s), 131,2 (2 s), 124,32, 124,3, 123,9 e 123,8 (2 x 2 d), 119,8 (Z, d), 119,0 (E, d), 64,3 (Z, t), 64,1 (E, t), 39,7 e 39,6 (2 t), 39,1 (Z, t), 27,5, 27,4, 26,72, 26,66, 26,5, 26,4 (2 x 3 t), 25,6, 23,4, 21,0, 17,6, 16,1, 16,0, 15,9 (4 x 2 q) ppm. GC/MS:  $r_T$  9,77 (2,3-isômero Z), 9,91 (3,4-Isômero E) min.  $E/Z = 74:26$ . MS (isômero E): 278 (1%, M<sup>+</sup>), 175 (3%), 149 (6%), 136 (28%), 123 (9%), 121 (13%), 107 (16%), 95 (10%), 94 (10%), 93 (20%), 82 (10%), 81 (67%), 79 (13%), 69 (100%), 68 (13%), 67 (20%), 43 (42%), 41 (36%). Os dados da MS do isômero Z são quase idênticos. IV (película): 2966 (w), 2915 (w), 2855 (w), 1740 (s), 1442 (w), 1382 (w), 1363 (w), 1230 (s), 1032 (m), 975 (w), 891 (w), 836 (w), 636 (w).

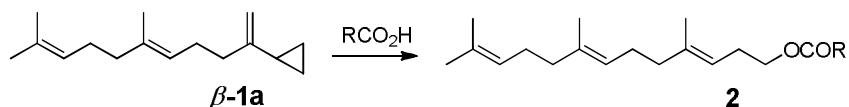
Exemplo 3. Preparação de acetato de *E,E*-homofarnesil **2a** de  $\Delta$ -farneseno **a,b-1a**



[0080] Para a preparação do substrato **a,b-1a**, ver a literatura de patente (prioridade para Givaudan, 2013). Pureza: 39% de  $\alpha$ -isômero, 46% de  $\beta$ -isômero, 10% de Farneseno.

[0081] O acetato **2a** foi preparado descrito no exemplo 4 (tabela 1, ciclo 4) de  $\Delta$ -farneseno **a,b-1a** (0,65 g, 3 mmol) em ácido acético (0,9 g, 15 mmol). Após 11 horas a 150 °C, preparação e destilação de bulbo-a-bulbo de 0,64 g (89%) de acetato **2a** foi obtido como óleo incolor claro. Relação  $E/Z$  73:27.

Exemplo 4. Recombinação de (*E*)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **b-1a** em diferentes ácidos alcanoicos



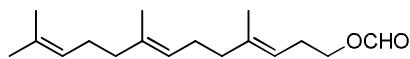
ciclo	RCO <sub>2</sub> H ácido	ácido equiv	temp [°C]	tempo [hora]	produto R	% de α- <b>1a</b> (GC) <sup>b</sup>	% 2 (GC)	E/ Z
1	HCO <sub>2</sub> H	12	10 °C	12 horas	H	/	67%	72:28
2	HCO <sub>2</sub> H / HO-Ac	4 / 6	25 °C	22 horas	H / Me <sup>a</sup>	/	86%	77:23
3	AcOH	24	110 °C	44 horas	Me	3%	91%	74:26
4	AcOH	5	150 °C	11 horas	Me	3%	93%	73:27
5	EtCO <sub>2</sub> H	5	150 °C	20 horas	Et	5%	91%	73:27
6	tBuCO <sub>2</sub> H	8	180 °C	43 horas	tBu	9%	85%	74:26
7	CICH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	5	80 °C	1 hora	CICH <sub>2</sub>	/	95%	73:27
8	CICH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	1	40 °C	90 horas	CICH <sub>2</sub>	/	100%	75:25
9	Cl <sub>2</sub> CHCO <sub>2</sub> H	1,2	25 °C	73 horas	Cl <sub>2</sub> CH	./.	96%	75:25
10	Cl <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	1,2	25 °C	3 horas	CCl <sub>3</sub>	./.	100%	75:25
11	NC-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	2	65 °C	5 horas	NC-CH <sub>2</sub>		100%	73:27

Tabela 1: Recombinação de Δ-Farneseno **β-1a** com ácidos alcanoicos.

Condições: Δ-Farneseno **β-1a** misturado com RCO<sub>2</sub>H ácido e aquecidos sob agitação em um tubo de pressão na temperatura indicada.

Preparação: mistura despejada em água e éter de metila de *terc*-butila, fases separadas, fase aquosa extraída com éter de metila de *terc*-butila, as camadas orgânicas combinadas são lavadas com Na<sub>2</sub>CO aquoso concentrado e água, secas por MgSO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. a) relação R = H / Me 56:30 b) isoladas, brutas.

#### Exemplo 5. Formiato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il

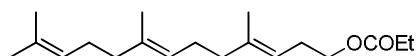


[0082] Preparado como descrito no exemplo 4, tabela 1, ciclo 1 de (*E*)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** (0,5 g, 2,1 mmol) e ácido fórmico (1,2 g, 13 mmol). Preparação após 12 horas a 10 °C produziu (7*E*)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il formiato (0,32 g, 57%) como óleo bruto.

[0083] Os dados analíticos: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 8,05 (1 H, HC = O), 5,1 (3 H, HC=), 4,15 (2 H, CH<sub>2</sub>O), 2,4 (2 H), 1,95 – 2,15 (8 H), 1,72, 1,68, 1,63, 1,6 (4 s, 12 H) ppm. Os dados da RMN C<sup>13</sup>

(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) são consistentes. GC/ MS: r<sub>T</sub> 9,41 (2,3-isômero Z), 9,53 (3,4-Isômero E) min. E/ Z = 72:28. MS (E-isômero): 264 (1%, M<sup>+</sup>), 175 (2%), 149 (4%), 137 (8%), 136 (24%), 123 (10%), 121 (11%), 107 (13%), 95 (10%), 94 (10%), 93 (13%), 81 (56%), 79 (11%), 69 (100%), 68 (10%), 67 (16%), 55 (9%), 53 (11%), 41 (43%). Os dados da MS do isômero Z são quase idênticos.

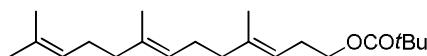
Exemplo 6. Propionato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il



[0084] Preparado como descrito no exemplo 4 (tabela 1, ciclo 5) de (E)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** (1 g, 4,6 mmol) e ácido propiônico (1,7 g, 23 mmol). Preparação após 20 horas a 150 °C produziu propionato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il (1,2 g, 88%) como óleo amarelo bruto.

[0085] Dados analíticos: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 5,1 (3 H, HC=), 4,05 (2 H, CH<sub>2</sub>O), 2,3 (4 H), 1,9 - 2,1 (8 H), 1,72, 1,68, 1,65, 1,6 (4 s, 12 H), 1,15 (3 H) ppm. Os dados da RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) são consistentes. GC/ MS: r<sub>T</sub> 10,2 (2,3-isômero Z), 10,3 (3,4-Isômero E) min. E/ Z = 73:27. MS (isômero E): 292 (1%, M<sup>+</sup>), 203 (1%), 175 (3%), 149 (6%), 137 (8%), 136 (28%), 123 (7%), 121 (13%), 107 (19%), 95 (12%), 94 (12%), 93 (21%), 82 (15%), 81 (74%), 79 (13%), 69 (100%), 68 (12%), 67 (21%), 57 (33%), 41 (33%). Os dados da MS do isômero Z são quase idênticos. IV (película): 2967 (m), 2919 (m), 1737 (s), 1450 (m), 1380 (m), 1348 (m), 1273 (w), 1179 (s), 1082 (m), 1015 (m), 836 (w), 807 (w).

Exemplo 7. Pivalato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il

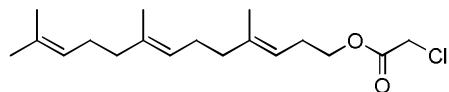


[0086] Preparado como descrito no exemplo 4 (tabela 1, ciclo 6) de (E)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** (1 g, 4,8 mmol) e ácido piválico (2,3 g, 23 mmol). Preparação após 43 horas a 180 °C produziu pivalato de (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il

(1,46 g, 96%) como um óleo amarelado.

[0087] Dados analíticos: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 5,1 (3 H,  $\text{HC=}$ ), 4,03 (2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,3 (2 H), 1,9 - 2,1 (8 H), 1,72, 1,68, 1,65, 1,6 (4 s, 12 H), 1,24 e 1,2 (s, 9 H) ppm. Os dados da RMN C $^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) são consistentes. GC/ MS:  $r_T$  10,45 (2,3-isômero Z), 10,63 (3,4-Isômero E) min. E/ Z = 74:26. MS (isômero E): 320 (0,5%,  $\text{M}^+$ ), 218 (0,5%), 203 (1%), 175 (3%), 149 (8%), 137 (11%), 136 (27%), 123 (8%), 121 (13%), 107 (17%), 95 (12%), 94 (13%), 93 (21%), 82 (15%), 81 (76%), 69 (100%), 68 (12%), 67 (20%), 57 (40%), 41 (38%). Os dados da MS do isômero Z são quase idênticos. IV (película): 2967 (m), 2928 (m), 1729 (s), 1480 (m), 1451 m), 1380 (m), 1397 (m), 1377 (m), 1284 (m), 1150 (s), 1036 (w), 975 (w), 939 (w), 838 (w), 770 (w).

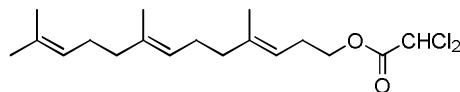
Exemplo 8. (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il 2-cloroacetato



[0088] Preparado como descrito no exemplo 4 (tabela 1, ciclo 7) de (*E*)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** (1 g, 4,6 mmol) e ácido 2-cloroacético (2,2 g, 23 mmol). Preparação após 1,5 horas a 80 °C produziu (7*E*)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il 2-cloroacetato (14 g, 97%) como um óleo amarelado.

[0089] Dados analíticos: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 5,1 (3 H,  $\text{HC=}$ ), 4,15 (2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,1 (2 H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2,4 (2 H), 1,9 - 2,1 (8 H), 1,72, 1,68, 1,63, 1,6 (4 s, 12 H) ppm. Os dados da RMN C $^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) são consistentes. GC/ MS:  $r_T$  10,85 (2,3-isômero Z), 10,99 (3,4- Isômero E) min. E/ Z = 73:27. MS (isômero E): 312 (0,2%,  $\text{M}^+$ ), 175 (1%), 149 (4%), 137 (7%), 136 (19%), 123 (10%), 121 (11%), 107 (12%), 95 (10%), 93 (13%), 82 (10%), 81 (60%), 79 (19%), 77 (15%), 69 (100%), 68 (10%), 67 (16%), 53 (10%), 41 (34%). Os dados da MS do isômero Z são quase idênticos. IV (película): 2963 (m), 2916 (m), 1737 (s), 1448 (m), 1414 m), 1379 (m), 1308 (m), 1289 (m), 1257 (m), 1167 (s), 989 (m), 929 (w), 836 (w), 788 (w), 697 (w).

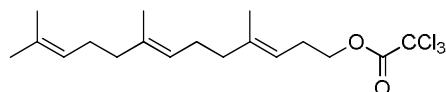
Exemplo 9. (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il 2,2-dicloroacetato



[0090] Preparado como descrito no exemplo 4 (tabela 1, ciclo 9) de (*E*)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** (1 g, 4,6 mmol) e ácido 2,2-dicloroacético (0,71 g, 5,5 mmol). Preparação após 6 horas a 25 °C produziu (7*E*)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il 2,2-dicloroacetato (1,6 g, quant) como um óleo amarelado.

[0091] Dados analíticos: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 5,9 (1 H, CHCl<sub>2</sub>), 5,1 (3 H, HC=), 4,2 (2 H, CH<sub>2</sub>O), 2,4 (2 H), 1,9 - 2,1 (8 H), 1,7 - 1,6 (4 s, 12 H) ppm. Os dados da RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) são consistentes. GC/ MS: r<sub>T</sub> 11,18 (2,3-isômero *Z*), 11,33 (3,4- Isômero *E*) min. *E/Z* = 75:25. MS (isômero *E*): 346 (0,5%, M<sup>+</sup>), 303 (0,5%), 175 (1%), 149 (4%), 137 (14%), 136 (32%), 123 (17%), 121 (18%), 107 (18%), 95 (15%), 93 (19%), 82 (12%), 81 (80%), 79 (15%), 77 (15%), 69 (100%), 68 (13%), 67 (24%), 53 (12%), 41 (42%). Os dados da MS do isômero *Z* são quase idênticos.

Exemplo 10. (7E)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il 2,2,2-tricloroacetato

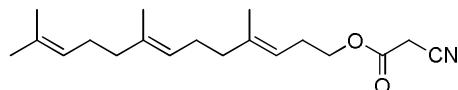


[0092] Preparado como descrito no exemplo 4 (tabela 1, ciclo 10) de (*E*)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** (1 g, 4,6 mmol) e ácido 2,2,2-tricloroacético (0,9 g, 5,5 mmol). Preparação após 4 horas a 25 °C produziu (7*E*)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il 2,2,2-tricloroacetato (1,6 g, quant) como um óleo amarelado.

[0093] Dados analíticos: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 5,1 (3 H, HC=), 4,3 (2 H, CH<sub>2</sub>O), 2,45 (2 H), 1,9 - 2,1 (8 H), 1,85 - 1,55 (4 s, 12 H) ppm. Os dados da RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) são consistentes. GC/ MS: r<sub>T</sub> 11,49 (2,3-isômero *Z*), 11,66 (3,4- Isômero *E*) min. *E/Z* =

75:25. MS (isômero *E*): 380 (0,3%, M<sup>+</sup>), 337 (0,2%), 149 (4%), 137 (10%), 136 (20%), 123 (10%), 121 (11%), 107 (10%), 95 (10%), 93 (10%), 82 (9%), 81 (59%), 69 (100%), 68 (13%), 67 (17%), 41 (31%). Os dados da MS do isômero Z são quase idênticos.

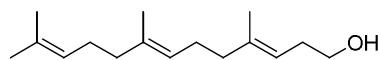
Exemplo 11. (7*E*)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il 2-cianoacetato



[0094] Preparado como descrito no exemplo 4 (tabela 1, ciclo 11) de (*E*)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** (1 g, 4,6 mmol) e ácido 2-cianoacético (0,8 g, 9,2 mmol). Preparação após 5 horas a 65 °C produziu (7*E*)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il 2-cianoacetato (1,37 g, 98%) como uma resina acastanhada.

[0095] Dados analíticos: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5,1 (3 H, HC=), 4,15 (2 H, CH<sub>2</sub>O), 3,45 (2 H), 2,4 (2 H), 1,9 - 2,1 (8 H), 1,75 - 1,6 (4 s, 12 H) ppm. Os dados da RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) são consistentes. GC/ MS: r<sub>T</sub> 11,3 (2,3-isômero Z), 11,43 (3,4-Isômero *E*) min. *E/Z* = 73:27. MS (isômero *E*): 303 (0,5%, M<sup>+</sup>), 260 (1%), 149 (4%), 137 (8%), 136 (17%), 123 (14%), 121 (10%), 107 (12%), 95 (10%), 93 (13%), 81 (59%), 79 (10%), 69 (100%), 68 (21%), 67 (18%), 53 (10%), 41 (26%). Os dados da MS do isômero Z são quase idênticos.

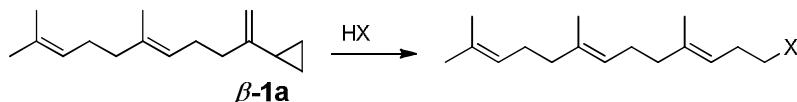
Exemplo 12. (7*E*)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ol



[0096] Uma mistura de (*E*)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** (1 g, 4,6 mmol), dodecano (0,2 g, 1,15 mmol, padrão interno) e ácido L-(+)-tartárico (1 g, 6,9 mmol) em um tubo de pressão é aquecida sob agitação a 150 °C. Após 18 horas e conversão completa (de acordo com a GC), a mistura é despejada em água (50 ml) e tolueno (50 ml). As fases são separadas e a fase aquosa extraída com tolueno (50 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com Na<sub>2</sub>CO aquoso concentrado (50 ml) e NaCl concentrado (2 x

50 ml), secos por  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir uma resina acastanhada (1,35 g) a qual é misturada com 30% de KOH aquoso (4,3 ml) e agitada a 25 °C durante 2 horas. A análise pela GC revela a formação de 96% (*7E*)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-ol de acordo com o padrão interno. Relação *E/Z* 68:22. Os dados analíticos do isômero *E* são consistentes com aqueles da literatura, ver, por exemplo, P. Kocienski, S. Wadman *J. Org. Chem.* 54, 1215 (1989).

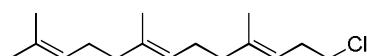
Exemplo 13. Recombinação de (*E*)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** com os haletos de hidrogênio



ciclo	haleto de hidrogênio	ácido equiv.	aditivo, solvente	temp [°C]	tempo [h]	produ-to X =	α-1a (GC) <sup>a</sup>	% 2 (GC) <sup>a</sup>	E/Z
1	HCl a 32%	1	MeCN	25 °C	3 horas	Cl	/	100%	79:21
2	HCl a 32%	1,2	HOAc	25 °C	3 horas	Cl		100%	77:23
3	HCl a 32%	2	NMP	100 °C	2 horas	Cl		97%	78:22
4	HCl a 32%	1	10% de SDS <sup>b</sup>	25 °C	24 horas	Cl	5%	89%	82:18
5	HBr a 48%	1	MeCN	0 °C	2 horas	Br	2%	97%	78:22
6	HBr a 48%	1	HOAc	25 °C	1 hora	Br		100%	77:23
7	HBr a 48%	1	10% de SDS <sup>b</sup>	25 °C	2 horas	Br		100%	81:19
8	HI a 67%	1,1	MeCN	0 °C	2 horas	I		100%	77:23

Tabela 2: Recombinação de  $\Delta$ -Farneseno **β-1a** com haletos de hidrogênio. Conversão quantitativa. a) purezas finas de acordo com a RMN do produto bruto. b) dodecil sulfato de sódio (SDS).

Exemplo 14. (10*E*)-13-cloro-2,6,10-trimetiltrideca-2,6,10-trieno

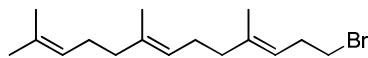


[0097] 32% de HCl aquoso (2,6 g, 23 mmol) é adicionado gota a gota em (*E*)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** (5 g, 23 mmol) em acetonitrilo (75 ml) a 0 °C. Após 1 hora nesta temperatura a mistura homogênea é agitada durante 3 horas a 25 °C, e em se-

guida despejada em  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  concentrado (50 ml). Após a adição de acetato de etila (100 ml) e a separação de fase da fase aquosa é extraída com acetato de etila (50 ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas com  $\text{NaCl}$  aquoso concentrado, secas por  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para produzir 5,75 g (98%) de um óleo amarelado bruto.

[0098] Dados analíticos: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 5,1 (3 H,  $\text{HC=}$ ), 3,45 (2 H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2,45 (2 H), 1,95 - 2,15 (8 H), 1,75 - 1,6 (4 s, 12 H) ppm. RMN C $^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 138,3 e 138,2 (2 s), 135,5 e 135,3 (2 s), 131,3 e 131,2 (2 s), 124,35 e 124,3 (2 d), 123,9 e 123,7 (2 d) 120,6 e 119,8 (2 d), 44,5 e 44,3 (2 t), 39,7 (2 t), 39,6 (2 t), 32,0, 31,5 e 31,4 (4 t), 26,7 e 26,4 (2 t), 25,6 (2 q), 23,4 (q), 17,6 e 16,2 (2 q), 16,0 e 15,95 (3 q) ppm. GC/ MS:  $r_T$  9,17 (2,3-isômero Z), 9,29 (3,4-Isômero E-) min. E/ Z = 79:21. MS (isômero E): 254 (0,5%,  $\text{M}^+$ ), 211 (1%), 185 (1%), 136 (14%), 123 (11%), 95 (13%), 81 (51%), 69 (100%), 68 (10%), 67 (17%), 55 (19%), 53 (12%), 41 (41%). Os dados da MS do isômero Z são quase idênticos. IV (película): 2964 (m), 2916 (s), 2854 (m), 1719 (w), 1667 (w), 1443 (s), 1377 (m), 1315 (w), 1293 (w), 1239 (w), 1151 (w), 1107 (m), 1047 (w), 983 (w), 888 (w), 832 (m), 718 (m), 657 (m).

#### Exemplo 15. (10E)-13-bromo-2,6,10-trimetiltrideca-2,6,10-trieno

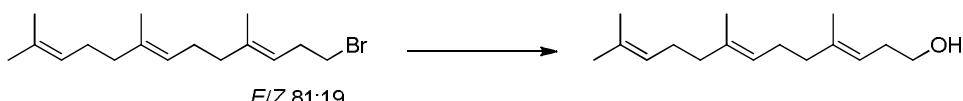


[0099] 48% de HBr aquoso (3,9 g, 28 mmol) é adicionado gota a gota em uma mistura de (E)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** (5 g, 23 mmol) e dodecil sulfato de sódio (0,25 g, 0,9 mmol) a 0 °C. Após 30 minutos nesta temperatura a mistura homogênea é agitada durante 3 horas a 25 °C, e em seguida despejada em água (50 ml) e éter de metila de *terc*-butila (100 ml). Após a separação de fase, a fase aquosa é extraída com éter de metila de *terc*-butila (100 ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas com 10% de

$\text{Na}_2\text{CO}_3$  aquoso (2 x 50 ml) e água (2 x 50 ml) secas por  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para produzir 5,89 g (86%) de um óleo amarelado bruto o qual é também purificado por meio de destilação de bulbo-a-bulbo a 140 °C / 0,07 mbar para produzir 4,9 g (72%) de (10E)-13-bromo-2,6,10-trimetiltrideca-2,6,10-trieno como óleo amarelado. Pureza da fração principal: 89,1% (RMN com anisaldeído padrão).

[00100] Dados analíticos: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 5,1 (3 H,  $\text{HC=}$ ), 3,35 (2 H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 2,55 (2 H), 1,95 - 2,15 (8 H), 1,55 - 1,7 (4 s, 12 H) ppm. RMN C $^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 138,7 e 138,6 (2 s), 135,5 e 135,2 (2 s), 131,3 (2 s), 124,4 e 124,3 (2 d), 123,9 e 123,7 (2 d), 121,6 e 120,9 (2 d), 39,7 e 39,6 (2 t), 32,9 e 32,8 (2 t), 32,0, 31,7 e 31,6 (4 t), 26,8 e 26,7 (2 t), 26,4 (2 t), 25,7 (2 q), 23,4 (q), 17,7 (q), 16,3 e 16,0 (4 q) ppm. GC/ MS:  $r_T$  9,62 (2,3-isômero Z), 9,75 (3,4- Isômero E) min. E/Z = 81:19. MS (isômero E): 298 e 300 (0,1%,  $\text{M}^+$ ), 255 e 257 (0,2%), 229 e 231 (0,5%), 187 e 188 (2%), 137 (10%), 136 (32%), 123 (15%), 121 (10%), 95 (14%), 93 (10%), 81 (53%), 69 (100%), 68 (10%), 67 (20%), 55 (11%), 53 (10%), 41 (39%). Os dados da MS do isômero Z são quase idênticos. IV (película): 2965 (m), 2915 (s), 2854 (m), 1666 (w), 1439 (s), 1377( s), 1302 (m), 1267 (m), 1204 (m), 1151 (w), 1107 (w), 983 (w), 926 (w), 885 (w), 833 (m), 745 (w), 643 (m).

Exemplo 16. Homofarnesol de (10E)-13-bromo-2,6,10-trimetiltrideca-2,6,10-trieno

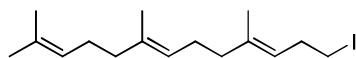


[00101] Sob as condições descritas por Moiseenkov e outros, (*The New Journal for Organic Synthesis* 22, 225 - 226, 1990) uma mistura de (10E)-13-bromo-2,6,10-trimetiltrideca-2,6,10-trieno (1,28 g, 4,3 mmol), KOAc (2,4 g, 24,4 mmol) e 16-coroa-6 (80 mg, 0,3 mmol, 7%) é refluxada em acetonitrilo (15 ml) é refluxada sob agitação e nitrogênio

durante 3 horas. A 25 °C a água (50 ml) e o éter de metila de *terc*-butila (50 ml) são adicionados, as fases são separadas e a fase de água extraída com *terc*-butil metil (50 ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas com NaCl aquoso concentrado (50 ml), secas por MgSO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para produzir 1,12 g (85%) do acetato de homofarnesil como óleo bruto. Os dados analíticos deste intermediário são idênticos àqueles do mesmo composto preparado no exemplo 2.

[00102] O acetato de homofarnesil, desse modo obtido, é adicionado ao KOH (0,5 g, 8,5 mmol) em MeOH (4 ml). A solução vermelha é agitada 2 horas a 25 °C. A preparação como descrita para a primeira etapa (adição de HOAc) produz 0,85 g de Homofarnesol (84% com base no brometo) como líquido amarelado claro e *E/Z* 82:18. Os dados analíticos são idênticos àqueles do mesmo composto preparado no exemplo 12.

#### Exemplo 17. (10*E*)-13-iodo-2,6,10-trimetiltrideca-2,6,10-trieno

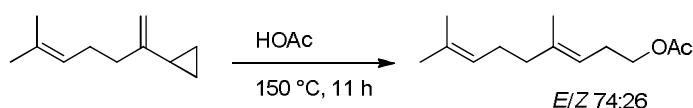


[00103] 67% de HI aquoso (0,53 g, 2,75 mmol) é adicionado gota a gota em (*E*)-(6,10-dimetilundeca-1,5,9-trien-2-il)ciclopropano **β-1a** (0,5 g, 2,3 mmol) em acetonitrilo (10 ml) a 0 °C sob agitação. Após 2 horas nesta temperatura a conversão completa foi verificada por meio de GC e a mistura laranja é despejada em Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> aquoso concentrado (20 ml). Após a adição de acetato de etila (50 ml) e a separação de fase da fase aquosa é extraída com acetato de etila (25 ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas com NaCl aquoso concentrado (25 ml), secas por MgSO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para produzir 0,72 g (91%) de um óleo amarelado bruto.

[00104] Dados analíticos: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 5,1 (3 H, HC=), 3,1 (2 H, CH<sub>2</sub>I), 2,55 (2 H), 1,95 - 2,15 (8 H), 1,6 - 1,7 (4 s, 12 H) ppm. RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 138,2 e 138,1 (2 s), 135,5 e 135,2 (2

s), 131,3 e 131,2 (2 s), 124,4, 124,3, 123,9, 123,72, 121,7 e 123,0 (6 d), 39,7 e 39,6 (2 t), 32,4, 32,3 e 32,1 (4 t), 26,75 e 26,7 (2 t), 26,4 (2 t), 25,7 (2 q), 17,7 (q), 16,3 e 16,0 (3 q), 6,0 e 5,9 (2 t) ppm. GC/ MS:  $r_T$  10,14 (2,3-isômero Z), 10,28 (3,4- Isômero E) min.  $E/Z = 77:23$ . MS (isômero E): 346 (0,2%,  $M^+$ ), 303 (0,4%), 149 (2%), 137 (8%), 136 (28%), 123 (12%), 121 (8%), 95 (18%), 81 (55%), 69 (100%), 67 (30%), 55 (16%), 53 (12%), 41 (43%). Os dados da MS do isômero Z são quase idênticos. IV (película): 2964 (m), 2914 (s), 2853 (m), 1741 (w), 1664 (w), 1441 (s), 1376 (m), 1245 (m), 1210 (w), 1164 (s), 1108 (w), 983 (w), 833 (m), 741 (w).

#### Exemplo 18. Preparação de Acetato de E-Homogeraniol de $\Delta$ -Mirceno



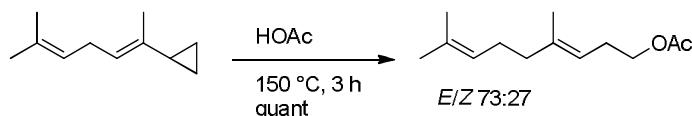
[00105] Para a preparação do substrato  $\Delta$ -Mirceno ver a literatura de patente (prioridade para Givaudan, 2013).

[00106]  $\Delta$ -Mirceno (1 g, 6,7 mmol) e ácido acético (2 g, 33,3 mmol) são aquecidos em um tubo de pressão de 12 horas a 150 °C. Após a conversão completa (GC), a mistura homogênea é despejada em água (100 ml) e éter de metila de *terc*-butila (50 ml). Após a separação de fase, a fase aquosa é extraída com éter de metila de *terc*-butila (50 ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas com 10% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aquoso (50 ml) e água (2 x 50 ml), secas por  $\text{MgSO}_4$  e evaporadas sob pressão reduzida. O produto bruto (1,4 g) contém 68% de acetato de homogeraniol *E*, 25% de acetado de homogeraniol *Z* e 4% de  $\Delta$ -Ocimeno.

[00107] Os dados analíticos de acetato de homogeraniol: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 5,1 (2 H), 4,0 (2 H), 2,3 (2 H), 2,05 (s, 3 H), 1,95 - 2,1 (2 H), 1,72, 1,7, 1,61, 1,605, 1,6 (5 s, 9 H) ppm. RMN  $\text{C}^{13}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 171,1 (2 s, C=O), 138,3 e 138,2 (2 s), 131,7 e 131,5 (2 s), 124,1 e 124,0 (2 d), 119,9 (Z, d), 119,0 (E, d), 64,3 (Z, t), 64,1 (E, t),

39,6 (t), 32,0 (t), 27,5 e 27,4 (2 t), 27,0 (q), 25,6 e 25,5 (2 t), 25,7, 23,4, 21,0, 17,7, 17,6 e 17,1 ( 6 q) ppm. GC/ MS:  $r_T$  7,2 (2,3-isômero Z), 7,34 (3,4- Isômero E) min.  $E/Z = 74:26$ . MS (isômero E): 210 (0,1%, M<sup>+</sup>), 150 (20%), 135 (12%), 121 (8%), 107 (19%), 82 (18%), 81 (48%), 69 (100%), 67 (21%), 43 (48%), 41 (37%). Os dados da MS do isômero Z são quase idênticos. IV (película): 2966 (w), 2916 (w), 1739 (s), 1446 (w), 1364 (m), 1230 (s), 1108 (w), 1032 (m), 975 (w), 894 (w), 836 (w), 635 (w).

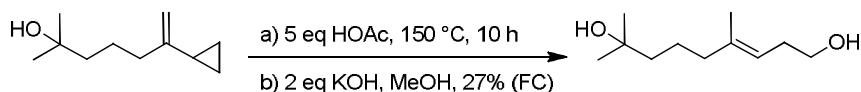
Exemplo 19. Preparação de Acetato de Homogeraniol E de  $\Delta$ -Ocimeno



[00108] Para a preparação do substrato de  $\Delta$ -Ocimeno ver a literatura de patente (prioridade para Givaudan, 2013).

[00109]  $\Delta$ -Ocimeno (3 g, 20,2 mmol) e ácido acético (5 g, 0,1 mol) são aquecidos em um tubo de pressão de 3 horas a 150 °C. Preparação como descrita no exemplo 17 produz 3,5 g de um líquido vermelho escuro que contém 73% de acetato de homogeraniol E e 27% de acetato de homogeraniol Z de acordo com a GCMS. Destilação de bulbo-a-bulbo a 100 °C / 0,05 mbar produz 2,2 g (52%) de acetato de homogeraniol como líquido incolor cujos dados analíticos são idênticos com aqueles obtidos a partir do acetato de homogeraniol conforme preparado no exemplo 18.

Exemplo 20. Preparação de (E)-4,8-dimetilnon-3-eno-1,8-diol de  $\Delta$ -Mircenol



[00110] Para a preparação do substrato de  $\Delta$ -Hidroximircenol ver a literatura de patente (prioridade para Givaudan, 2013).

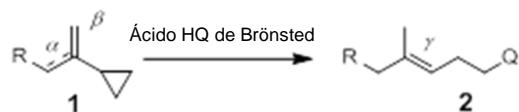
[00111]  $\Delta$ -Hidroximircenol (0,5 g, 3 mmol) e ácido acético (0,9 g, 15 mmol) são aquecido a 10 horas a 150 °C. Preparação como descrito

no exemplo 17 produz 0,6 g do acetato bruto (*E/Z* 72:28) com uma pureza de 75% de acordo com a GC. O metanol (6 ml) e 30% de KOH aquoso (1.7 ml) são adicionados ao resíduo. Após 1 hora de agitação a 25 °C, o NaCl aquoso concentrado (50 ml) e o éter de metila de *terc*-butila (50 ml) são adicionados. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída com éter de metila de *terc*-butila (50 ml). As fases orgânicas são combinadas, lavadas com água (50 ml), secas por MgSO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para produzir 0,44 g do diol bruto (*E/Z* 72:28), que é purificado por meio de cromatografia *flash* em silicagel com eluente de hexano / éter de metila de *terc*-butila 1:1 para produzir (*E*)-4,8-dimetilnon-3-eno-1,8-diol (0,28 g, 50%) como um óleo incolor.

[00112] Dados analíticos: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 5,1 (1 H), 3,65 (2 H), 2,3 (2 H), 2,1 (2 H), 1,45 (4 H), 1,23 (s, 6 H), 1,21 (s, 1 H) ppm. RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 138,3 (s), 120,05 (d), 71,0 (s, tBuOH), 62,5 (t), 43,4 (t), 40,1 (t), 31,5 (t), 29,3 (q), 22,6 (2 t), 16,1 (q) ppm. GC/ MS: r<sub>T</sub> 7.29 (2,3-isômero *Z*), 7,38 (3,4- Isômero *E*) min. *E/Z* = 94: 6. MS (isômero *E*): 168 (3%, M<sup>+</sup>), 153 (4%), 135 (10%), 124 (15%), 112 (37%), 110 (13%), 97 (21%), 82 (18%), 81 (100%), 79 (33%), 69 (38%), 66 (25%), 67 (39%), 59 (53%), 55 (19%), 43 (38%), 41 (29%), 30 (24%). Os dados da MS do isômero *Z* são quase idênticos.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para formação de compostos homoalílicos **2**, caracterizado pelo fato de que é a partir dos precursores de ciclopropilvinila **1**, na presença de um ácido HQ de Brønsted,



sendo que

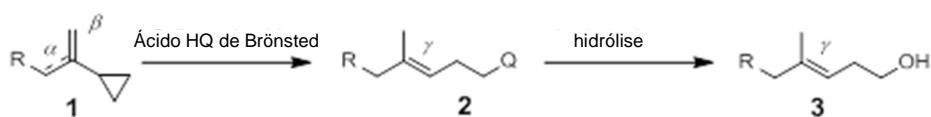
o ácido HQ de Brønsted é selecionado a partir de  $\text{R}'\text{CO}_2\text{H}$  e/ ou um haleto de hidrogênio selecionado a partir de  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$  ou  $\text{HI}$ ,

$\text{R}$  é um resíduo de  $\text{C}_{1-30}$  alquila acíclica, cíclica ou policíclica, ou um resíduo de arila ou de poliarila, cada um dos quais pode ser saturado ou não saturado, ramificado ou linear, e substituído ou não substituído;

$\text{R}'$  é um resíduo de  $\text{C}_{1-30}$  alquila ou de arila, que pode ser linear ou ramificado e pode ser substituído ou não substituído, e

$\text{Q}$  é  $\text{R}'\text{CO}_2$  e/ou um átomo de haleto.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

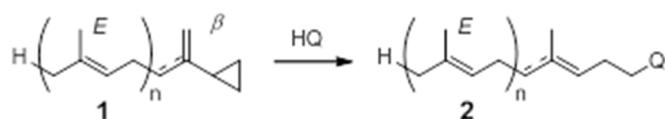


por meio de hidrólise do produto da rearranjo **2**.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a relação E/Z é superior a 70:30, mais particularmente, superior a 75:25; ainda mais particularmente, superior a 80:20.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o resíduo  $\text{R}$  contém instauração carbono-carbono.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o substrato **1** é um poliprenoide



na qual

n é 1, 2 ou 3.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o substrato **1** é um farneseno ciclopropanado.

7. Método para formação de Ambrox, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

formação de E,E-homofarnesol, obtenível pelo método como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, e

ciclização do E,E-homofarnesol assim formado utilizando o hopeno-esqualeno ciclase da enzima bacteriana.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende a transesterificação e/ou substituição nucleofílica do produto de rearranjo **2'** em ésteres da estrutura geral **2**, sendo os ésteres hidrolisados com base aquosa a álcoois homoalílicos da estrutura geral **3**.