



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

(11) BR 112016020155-8 B1



(22) Data do Depósito: 13/03/2015

(45) Data de Concessão: 09/02/2021

(54) Título: MÉTODO PARA FORMAÇÃO DE UM COMPOSTO DE ALMÍSCAR MACROCÍCLICO, E HETERODÍMERO

(51) Int.Cl.: C07C 69/533; C07C 69/593.

(30) Prioridade Unionista: 13/03/2014 GB 1404468.9.

(73) Titular(es): GIVAUDAN SA.

(72) Inventor(es): PAUL NICHOLAS DAVEY; MARTIN ALAN LOVCHIK; ANDREAS GOEKE; KRISZTIAN LORINCZ; FLORIAN TOTH; LEVENTE ONDI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2015055343 de 13/03/2015

(87) Publicação PCT: WO 2015/136093 de 17/09/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 31/08/2016

(57) Resumo: MÉTODO PARA FORMAÇÃO DE UM COMPOSTO DE ALMÍSCAR MACROCÍCLICO, E HETERODÍMEROS. A presente invenção refere-se a um método de formação de um composto de almíscar macrocíclico compreendendo as etapas de: - i) metátese cruzada de uma primeira olefina e uma segunda olefina na presença de um catalisador de metal de transição homogêneo compreendendo um ligante de alquilideno, para formar uma mistura estatística de um heterodímero intermediário das referidas primeira e segunda olefinas terminais, e homodímeros, ii) separação do heterodímero da mistura estatística de hetero e homodímeros iii) e ciclização do heterodímero intermediário para formar o composto de almíscar macrocíclico.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MÉTODO PARA FORMAÇÃO DE UM COMPOSTO DE ALMÍSCAR MACROCÍCLICO, E HETERODÍMERO"**.

[0001] A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de almíscar macrocíclico utilizando uma reação de metátese cruzada. A invenção refere-se também a novos intermediários úteis no referido processo de formação de compostos de almíscar macrocíclico.

[0002] O odor do almíscar é talvez a fragrância mais apreciada universalmente. Os almíscares sintéticos podem ser divididos em três principais classes — compostos de almíscares de nitro e almíscar policíclico, e compostos de almíscar macrocíclicos. A detecção dos grupos químicos de nitro e policíclicos em amostras humanas e ambientais iniciou um debate público sobre o uso destes compostos. Algumas pesquisas indicaram que estes compostos de almíscar não se rompem no ambiente e podem acumular-se no corpo humano. Como tal, compostos de almíscar macrocíclico aumentaram de importância nos últimos anos.

[0003] Compostos de almíscar macrocíclico comuns incluem ambretolida (9-ambretolida e 7-ambretolida), nirvanolida, habanolida, cosmona, muscenona, velviona, civetona e globanona.

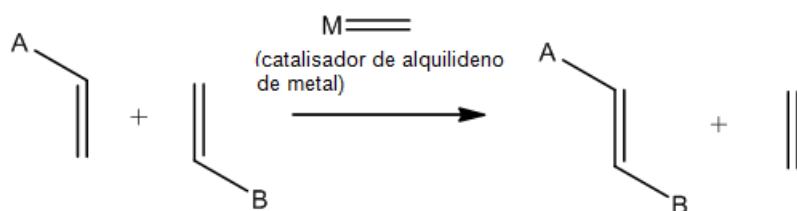
[0004] 7-Ambretolida naturalmente ocorre em óleo de semente de ambrete de almíscar (M. Kerschbaum, ChemBer. 1927, 60B, 902) e é uma base de perfume valiosa por causa de seu odor desejável. 9-Ambretolida é igualmente um ingredient de perfumaria muito apreciado (C. Collaud, Helv. Chim.Acta 1942, 25, 965). Ele é atualmente sintetizado industrialmente de ácido aleurítico. Entretanto, o ácido aleurítico é obtido de goma-laca por saponificação, e devido às crescentes preocupações industriais com respeito ao suprimento e preço da goma-laca, existe uma necessidade de desenvolver novas

rotinas sintéticas na altamente valorizada e valiosa 9-ambretolida.

[0005] A metátese da olefina tornou-se uma importante ferramenta no campo de química orgânica sintética. Uma variante de metátese de olefina – assim chamada metátese cruzada – é a reação de duas diferentes olefinas na presença de catalisador anorganometálico, no qual uma olefina da ligação dupla muda de lugar com a outra. Mais particularmente, é uma reação orgânica que envolve a redistribuição de fragmentos de olefinas pela cisão e regeneração de ligações duplas carbono-carbono.

[0006] O mecanismo desta reação é acreditado prosseguir por meio de uma cicloadição de 2+2 de um substrato transportando alceno a um catalisador de alquilideno de metal, formando um intermediário de metalociclobutano, que sofre ciclorreversão para gerar o substrato carregado com um carbeno de metal, que também reage com um segundo alceno para produzir o produto de metátese e libera o catalisador de alquilideno de metal.

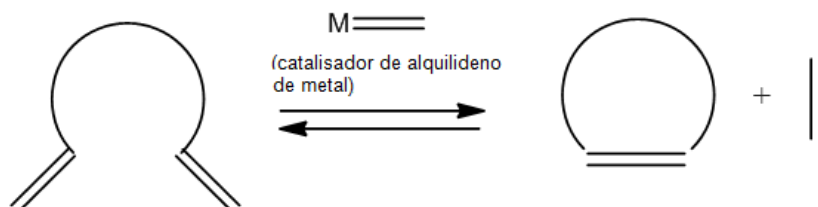
[0007] Esquemáticamente, uma reação de metátese de olefina pode ser representada como segue:



[0008] A reação pode ser usada para acoplar entre si dois substratos de olefina para formar um novo composto de olefina, que é um dímero dos dois substratos. A reação é mostrada esquematicamente, acima. O substrato contendo A e o substrato contendo B podem reagir para formar um heterodímero (mostrado), entretanto, tanto o substrato contendo A, quanto o substrato contendo B podem reagir por si próprio para formar homodímeros.

[0009] Outra variante da reação de metátese de olefina é a assim

chamada reação de metátese de fechamento de anel (RCM). Esta reação é amplamente estabelecida como um método de formação de estruturas de anel. A reação reversa pode ser empregada para abertura de anel de uma estrutura cíclica:



[00010] RCM é simplesmente uma metátese de olefina intramolecular de um dieno, produzindo um cicloalcano e um subproduto de alceno volátil (etileno, no caso do esquema acima). RCM foi amplamente pesquisado como um método de produção de macrociclos. De fato, um procedimento de laboratório utilizando uma reação de metátese de fechamento de anel (RCM) usando um catalisador de alquilideno de rutênio foi reportado na literatura (J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 94; Chem.Europ.J. 2013, 19, 2726-2740, J. Org Chem. 1996, 61, 3942-3943, e WO 2012167171). Entretanto, um problema com RCM é que a reação de fechamento de anel intramolecular está em competição com reações de polimerização intermolecular, e o primeiro é favorecido apenas em alta diluição, e assim, por razões de economia, esta química não encontrou uso industrialmente como um método de produção de compostos de almíscar macrocíclico para o melhor dos conhecimentos do requerente.

[00011] Ao contrário da reação de metátese de fechamento de anel enormemente pesquisada, a reação de metátese cruzada tem estado relativamente sob estudo. Dificuldades abundam com esta química. A migração induzida por catalisador das ligações duplas sobre os materiais de partida representa um desafio constante. Além disso, diferenças em reatividade dos grupos olefina dos materiais de partida podem levar baixas produções do produto desejado. Além disso, a mistura complexa inevitável contendo homodímeros e heterodímeros

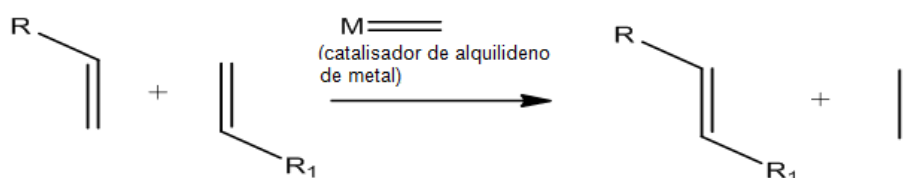
pode ser difícil, demorada e dispendiosa para separar e isolar em forma pura, particularmente quando a reação e purificação deve ser industrialmente dimensionável.

[00012] A presente invenção trata dos problemas da técnica anterior e fornece uma eficiente e altamente produtiva síntese de compostos de almíscar macrocíclico e seus intermediários de cadeia aberta, utilizando metátese cruzada.

[00013] Consequentemente, a invenção fornece em um primeiro aspecto, um método de formação de um composto de almíscar macrocíclico, compreendendo as etapas de metátese cruzada de uma primeira olefina e uma segunda olefina na presença de um catalisador de metal de transição homogêneo contendo um ligante de alquilideno, para formar um heterodímero intermediário da referida primeira e segunda olefina, e ciclizar o heterodímero intermediário para formar o composto de almíscar macrocíclico.

[00014] Em uma particular modalidade da presente invenção, uma ou ambas da primeira e segunda olefinas podem ser olefinas com uma ligação dupla terminal.

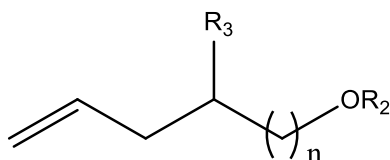
[00015] Em uma particular modalidade da invenção, a primeira etapa na preparação do composto de almíscar macrocíclico, em que a primeira e segunda olefinas são reagidas em uma reação de metátese cruzada para produzir o heterodímero intermediário é mostrada esquematicamente abaixo.



[00016] O grupo R contém um grupo hidroxila protegido contendo 3 a 10 átomos de carbono; R₁ é um grupo de éster carboxílico contendo 3 a 11 átomos de carbono; em que o número de átomos de carbono no grupo éster e grupo hidroxila protegido junto deve ser menor do que 15;

e em que M= representa um catalisador de metal de transição contendo um ligante de alquilideno.

[00017] Uma das referidas primeira ou segunda olefinas pode ser representada pela fórmula (I)



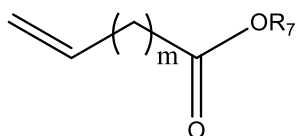
em que OR_2 é um grupo hidroxila protegido, que pode ser selecionado de um grupo alquil éter; um grupo éster; um grupo sililéter; ou um grupo carbonato; R_3 é H ou metila; e n é um número inteiro de 1 a 8.

[00018] Grupos de proteção de éter adequado incluem uma porção alquila ramificada ou não ramificada contendo 1 a 5 átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, propila, i-propila, t-Bu ou t-amila.

[00019] Grupos de proteção de éster adequados incluem $C(O)R_4$, em que R_4 = hidrogênio, ou uma porção alquila ramificada ou não ramificada contendo 1 a 7 átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, propila, i-propila, t-butila ou t-amila. Grupos de proteção de silil éter adequados incluem $Si(R_5)_3$; em que R_5 é uma porção alquila ramificada ou não ramificada, que pode incluir metila, etila e propila e t-butila.

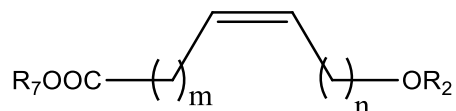
[00020] Grupos de proteção de carbonato adequados incluem $C(O)OR_6$, em que R_6 é uma porção alquila ramificada ou não ramificada, por exemplo, metila, etila ou propila.

[00021] A outra das referidas primeira ou segunda olefinas pode ser representada pela fórmula (II)



em que R_7 é porção alquila ramificada ou não ramificada contendo 1 a 5 átomos de carbono, e preferivelmente metila ou etila, e m é um número inteiro de 1 a 10, preferivelmente 7.

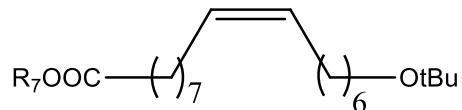
[00022] Quando a primeira e segunda olefinas especificamente referidas acima nas fórmulas (I) e (II) são submetidas a uma reação de metátese cruzada de acordo com a presente invenção, o heterodímero intermediário pode ser representado pela fórmula (III)



em que R_2, R_7, m e n são como aqui acima definido, e em que a configuração da ligação dupla pode ser E ou Z como desejado.

[00023] Os heterodímeros intermediários aqui definidos, bem como sua preparação por metátese cruzada cada um representa outros aspectos da presente invenção.

[00024] Em uma particular modalidade da presente invenção, o heterodímero intermediário é um composto representado pela fórmula (IV)



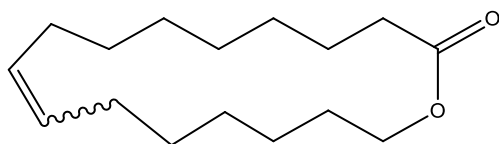
em que R_7 é como aqui acima definido, em particular metila.

[00025] As vantagens do grupo de proteção de t-Bu éter são múltiplas, e levam a uma eficiência total da síntese de almíscares macrocíclicos. Em particular, o grupo de proteção de t-Bu é vantajoso por que ele resulta em um produto de heterodímero que pode ser relativamente facilmente separado de subprodutos de homodímero formado na reação de metátese cruzada por destilação em temperaturas relativamente baixas, por exemplo, abaixo de cerca de 100 a 220 graus centígrados em uma pressão de cerca de 1 a 10 mbar. Além disso, este heterodímero é relativamente fácil de clivar sob condições amenas durante a etapa de macrociclicização subsequente para formar o almíscar macrocíclico.

[00026] Após conclusão da reação de metátese, o grupo de proteção hidroxila pode ser clivado por vários procedimentos sintéticos,

dependendo da natureza do grupo de proteção, todos os quais são bem conhecidos por uma pessoa versada na técnica. O resultante éster de hidróxi α - ω pode ser ciclizado para formar uma lactona macrocíclica. No caso particular de ésteres de hidróxi α - ω representados de forma protegida (IV) acima, o composto de almíscar macrocíclico correspondente é a lactona E/Z 9-ambretolida (estrutura mostrada abaixo).

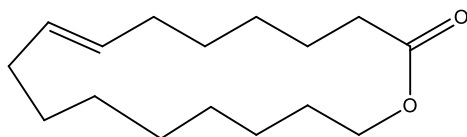
[00027] Quando o grupo de proteção é um éster, o heterodímero formado pela reação de metátese pode ser imediatamente submetido à reação de macrociclicização sem clivagem anterior do grupo de proteção. Exemplos das etapas sintéticas não necessitam ser exaustivamente explicado aqui, e são mais especificamente descritos nos exemplos, abaixo.



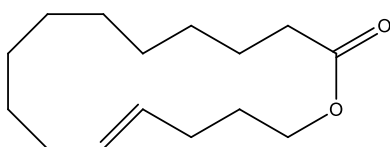
[00028] A seguir, a reação de macrociclicização pode ser realizada de acordo com técnicas conhecidas na arte. Um método particular de realizar a etapa de ciclicização prossegue por meio da formação de um poliéster de um hidroxiéster, que é o heterodímero não protegido da reação de metátese, e continuamente transesterificando o poliéster em lactonas voláteis e removendo-as em temperatura mais elevada e pressão reduzida, visto que a lactona é formada de acordo com a química Collaud bem conhecida descrita na Patente dos Estados Unidos 2234551, que é aqui incorporada por referência. Outros detalhes com respeito a esta química são mencionados nos exemplos aqui infra.

[00029] Considerando que um heterodímero intermediário descrito acima pode ser ciclizado para formar 9-ambretolida, a pessoa versada apreciará que com a seleção apropriada de materiais de partida de olefina, em particular álcool protegido insaturado e éster de ácido

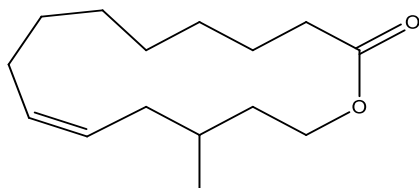
carboxílico insaturado, a reação de metátese cruzada formará heterodímeros que podem ser subsequentemente transformados por macrociclicização para formar outros compostos de almíscar macrocíclico tal como 7-Ambretolida



ou Habanolida



ou Nirvanolida



[00030] Por exemplo, os compostos de primeira e segunda olefinas que podem ser usados para formar 7-ambretolida pode ser selecionado de 10-(*terc*-butóxi)dec-1-eno e oct-7-enoato de metila ou dec-9-en-1-ila acetato e oct-7-enoato de metila.

[00031] Os compostos de primeira e segunda olefinas que podem ser usados para formar Habanolida podem ser selecionados de trimetil(pent-4-en-1-ilóxi)silano e dodec-11-enoato de etila.

[00032] Os compostos de primeira e segunda olefinas que podem ser usados para formar Nirvanolida podem ser selecionados de 4-metil-6-(*terc*-butóxi)hex-1-eno e 9-decenoato de metila, ou 4-metil-6-(*terc*-butóxi)hex-1-eno e 9-decenoato de etila ou propionato de 3-metil-hex-5-en-1-ila e metila 9-decenoato.

[00033] As condições de reação de metátese cruzada requeridas para unir as duas olefinas são geralmente conhecidas na técnica. A reação pode prosseguir em temperatura ambiente ou em temperaturas elevadas ou reduzidas, por exemplo, entre 0 a 60 graus centígrados.

[00034] Ao passo que em reação de metáteses de fechamento de anel para formar macrociclos, é necessário realizar a reação em diluições muito elevadas (por exemplo, soluções de 10^{-2} a 10^{-4} M), ao contrário, o requerente descobriu que na presente invenção a reação de metátese cruzada prosseguirá em altas concentrações, e de fato a reação pode mesmo ser realizada sem solvente presente. Como tal, o método da presente invenção, pelo qual um heterodímero é primeiro formado por metátese, e em seguida o anel fechado por uma etapa de macrociclização, representa um processo consideravelmente simples e mais barato quanto RCM para formar compostos de almíscar macrocíclicos, que é industrialmente escalável de uma maneira econômica.

[00035] Eliminação de solvente de uma mistura de reação tem vantagens econômicas muito óbvias para a industrialização de um procedimento sintético. Uma vantagem adicional relacionada com redução ou evitação de um solvente, particularmente em relação ao uso de catalisadores de metátese que podem ser sensíveis à água e oxigênio, é que existe menos reagente que necessitam ser condicionado ou purificado antes do uso para eliminar contaminantes de traço tal como umidade e oxigênio reativo, tal como na forma de peróxidos.

[00036] Em um aspecto particular da presente invenção, matéria-prima contendo primeiros ou segundos compostos de olefina pode ser submetida a uma etapa de purificação antes de sua reação por metátese cruzada. Purificação implica na remoção de contaminantes dos referidos matéria-prima contendo os compostos de olefina que poderiam de outro modo afetar negativamente a reatividade dos catalisadores de metátese. Tais contaminantes podem incluir água, alcoóis, aldeídos, peróxidos, hidroperóxidos, materiais próticos, materiais polares, venenos catalisadores da base de Lewis (básica) e

dois ou mais dos mesmos. Purificação pode vincular uma etapa de purificação física, por exemplo, uma etapa de destilação, ou uma etapa pela qual os compostos de olefina são separados de conatminantes indesejados por um processo de absorção. Formas de purificação física podem incluir aquecimento (tal como, em um processo de destilação), ou contato da matéria-prima com materiais absorventes selecionados de peneiras moleculares, alumina, sílica-gel, argila de montmorilonita, terra de piseiro, argila de branqueamento, terra diatomácea, zeólitos, caulim, metais ativados, sulfatos de metal, haletos de metal, silicatos de metal, carbono ativado, e carbonato de sódio.

[00037] Adicionalmente ou alternativamente, purificação pode vincular uma etapa de purificação química, pela qual os contaminantes são separados da matéria-prima submetendo os contaminantes à reação química, pela qual eles são convertidos para materiais que são não reativos com um catalisador de metátese. Formas de purificação química incluem tratar a matéria-prima com carbonatos de metal e carbonatos de hidrogênio de metal, anidridos ácidos, hidretos de metal, pentóxido de fósforo, hidretos de alumínio de metal, hidretos de alumínio de alquila, alumínios de trialquila, boroidretos de metal, reagentes organometálicos, amidas de metal, e combinações dos mesmos. Contaminantes podem ser compostos que contém pelo menos um próton que pode reagir com um composto selecionado do grupo consistindo de carbonatos de metal e carbonatos de hidrogênio de metal, anidridos de ácidos, hidretos de metal, pentóxido de fósforo, hidretos de alumínio de metal, hidretos de alumínio de alquila, alumínios de trialquila, boroidretos de metal, reagentes organometálicos, amidas de metal, e combinações dos mesmos.

[00038] Purificação pode também ser realizada colocando a matéria-prima em contato com materiais selecionados do grupo consistindo de peneiras moleculares, alumina ativada, alumina acídica ativada,

alumina neutra, qualquer um dos quais podem ser opcionalmente tratados por aquecimento; e alumina básica ativada, hidreto de metal alcalino terroso, sulfatos de metal terroso alcalino, sulfatos de metal alcalino, haletos de metal terroso, hidretos de alumínio de metal alcalino, boroidretos de metal alcalino, Reagentes de Grignard; reagentes de organolítio, alumínio de trialquila, bis(trimetilsilil)amidas de metal, e combinações dos mesmos.

[00039] Purificação pode também ser realizada colocando o matéria-prima em contato com CaH_2 , Cu ativado, Mg ativado, anidrido acético, sulfato de cálcio, sulfato de magnésio, sulfato de potássio, sulfato de alumínio, sulfato de magnésio de potássio, sulfato de sódio, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, silicato de magnésio, cloreto de potássio, LiAlH_4 , NaAlH_4 , $i\text{Bu}_2\text{AlH}$, lítio de n-butila, t-butil lítio, lítio de sec-butila, trietil alumínio, tributil alumínio, tri-isopropil alumínio, trioctil alumínio, amida de di-isopropila de lítio, KHMDs, e combinações dos mesmos.

[00040] Purificação pode também ser realizada submetendo matéria-prima a um anidrido de um ácido orgânico. Anidridos adequados são preferivelmente os anidridos de ácidos alifático, cíclico, alicíclico orgânico tendo de 1 a 10 átomos de carbono, ou um ácido orgânico aromático tendo de 6 a 10 átomos de carbono. Tais compostos são conhecidos na técnica ou podem ser produzidos de acordo com métodos conhecidos. Um anidrido orgânico particularmente útil é anidrido acético.

[00041] Purificação pode também ser realizada submetendo a matéria-prima a um composto organometálico de alumínio. O referido composto organometálico de alumínio pode ser um composto de alumínio trissubstituído, em que os substituintes são independentemente selecionados de um resíduo alifático, cíclico, alicíclico tendo de 1 a 10 átomos de carbono, ou de resíduos aromáticos tendo de 6 a 10 átomos de carbono. Tais compostos são conhecidos na

técnica ou podem ser produzidos de acordo com métodos conhecidos.

[00042] Em uma modalidade, o composto organometálico de alumínio é trietil alumínio, tributil alumínio, tri-isobutil alumínio, tri-isopropil alumínio, ou trioctil alumínio.

[00043] Trioctil alumínio é particularmente preferido desde que ele seja estável em contato com o ar, por exemplo, não seja inflamável em contato com o ar, que não é o caso de trietil alumínio. Isto o torna particularmente adequado para aplicações a uma escala industrial.

[00044] Para a realização prática de uma etapa de purificação química, a quantidade de contaminante pode ser determinada por métodos conhecidos, tal como métodos cromatográficos. A seguir, a quantidade teórica de meios de purificação necessária para reagir com o contaminante e torná-lo inativo para um catalisador pode ser facilmente calculado, e pode ser empregado em ligeiro excesso molar a fim de que ensure que todos os contaminantes potencialmente nocivos sejam reagidos para torná-lo inativo para um catalisador. Se desejado, após a reação com o contaminante, quaisquer meios de purificação em excesso podem ser removidos.

[00045] Após purificação, matéria-prima contendo primeiros e/ou segundos compostos de olefina úteis na presente invenção podem ter um nível de pureza que é pelo menos 99,9% em peso da primeira e/ou a segunda olefina, ou pelo menos 99,99% em peso, ou pelo menos 99,999% em peso.

[00046] Vários meios diferentes e complementares de purificação de uma matéria-prima contaminada compreendendo o referido primeiro e/ou referido segundo composto de olefina podem ser realizados antes de uma reação de metátese de acordo com a invenção. A seguinte lista não exaustiva e não limitante de metodologias de purificação representativa pode ser utilmente empregada, por exemplo, (a) tratamento térmico — por exemplo, aquecendo (e/ou destilando) a

matéria-prima em uma temperatura de entre cerca de 100 °C e cerca de 250 °C, dependendo do ponto de ebulição de uma matéria-prima, opcionalmente com a purga de um gás inerte ou sob vácuo, e/ou tratando com um material adsorvente referido aqui anteriormente pode ser útil na decomposição de contaminantes de peróxido e/ou decomposição de produtos dos mesmos ou contaminantes adsorventes; (b) tratamento com um anidrido ácido (por exemplo, anidrido acético, Ac_2O) pode ser útil na remoção da humidade, materiais contendo hidroxila ativa (por exemplo, alcoóis), e hidroperóxidos (via acetilação); (c) tratamento com um dessecante (por exemplo, sílica-gel, alumina, peneiras moleculares, sulfato de magnésio, sulfato de cálcio, e similares, e combinações dos mesmos) e/ou um reagente organometálico (por exemplo, t-butil lítio, trietil alumínio, tributil alumínio, tri-isobutil alumínio, tri-isopropil alumínio, trioctil alumínio, e similares, e combinações dos mesmos) e/ou hidretos de metal (por exemplo, CaH_2 e similares) e/ou anidridos ácidos (por exemplo, anidrido acético e similares) pode ser útil na remoção da humidade; (d) tratamento com um adsorvente (por exemplo, alumina, sílica-gel, e similares, e combinações dos mesmos) e/ou um reagente organometálico (por exemplo, t-butil lítio, trietil alumínio, tributil alumínio, tri-isobutil alumínio, tri-isopropil alumínio, trioctil alumínio, e similares, e combinações dos mesmos) e/ou uma amida de metal (por exemplo, LDA, KHMDA, e similares) pode ser útil na remoção de materiais próticos; (e) tratamento com um adsorvente (por exemplo, alumina, sílica-gel, carvão ativado, e similares, e combinações dos mesmos) pode ser útil na remoção de materiais polares; e (f) tratamento com um reagente organometálico (por exemplo, t-butil lítio, trietil alumínio, tributil alumínio, tri-isobutil alumínio, tri-isopropil alumínio, trioctil alumínio, e similares, e combinações dos mesmos) pode ser útil na remoção de porções de catalisador básico de Lewis ou similares.

[00047] Em algumas modalidades, os meios usados para purificar a referida matéria-prima antes da reação de metátese compreendem um adsorvente que, pode ser selecionado do grupo consistindo em sílica-gel, alumina, argila de branqueamento, carbono ativado, peneiras moleculares, zeólitos, terra de pisoeiro, terra diatomácea, e similares, e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, os meios são selecionados do grupo consistindo de peneiras moleculares opcionalmente tratadas por aquecimento, alumina opcionalmente tratado por aquecimento, e uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o adsorvente compreende alumina ativada opcionalmente tratada por aquecimento que, pode ser selecionada do grupo consistindo de alumina acídica ativada tratada opcionalmente por aquecimento, opcionalmente alumina neutra ativada tratada por aquecimento, opcionalmente alumina básica ativada tratada por aquecimento, e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o adsorvente compreende opcionalmente alumina neutra ativada tratada por aquecimento, que pode ser útil no tratamento de substratos (por exemplo, olefinas) que são suscetíveis à isomerização catalizada por ácido e/ou rearranjo.

[00048] Para modalidades nas quais os meios para purificação compreendem um adsorvente (por exemplo, peneiras moleculares, alumina, etc.), acredita-se atualmente que tratamento da matéria-prima que o adsorvente é mais efetivamente interpretado fluindo a matéria-prima através dos meios para purificação usando um sistema tipo percolação ou fluxo (por exemplo, cromatografia de coluna) quando oposto a simplesmente adição do adsorvente ao substrato em um recipiente. Em algumas modalidades, cerca de 20% do peso de alumina é usado em uma coluna. Em particular, pode ser particularmente vantajoso tratar a matéria-prima com alumina em cerca de uma base de 5 para 1 de peso para peso. Entretanto, é para ser entendido que a

quantidade de alumina usada não é restrita e será dependente da matéria prima e impureza, além de ser impactada pela forma da alumina, seu processo de ativação, e o método de tratamento preciso (por exemplo, fluxo através de uma coluna vs. adição direta ao recipiente). Em algumas modalidades, os meios usados para purificar a matéria-prima antes da reação de metátese compreendem um trialquil alumínio que, em algumas modalidades, é selecionado do grupo consistindo de trietil alumínio, tributil alumínio, tri-isobutil alumínio, tri-isopropil alumínio, trioctil alumínio, e similares, e combinações dos mesmos.

[00049] Foi também inesperadamente descoberto que o período de purificação da matéria-prima pode significativamente influenciar a eficácia da etapa de purificação química. Consequentemente, períodos de purificação prolongados podem melhorar a atividade catalítica dos compostos usados como catalisadores na reação de metáteses de acordo com a invenção.

[00050] Em uma modalidade, preferivelmente quando um composto de trialquil alumínio é usado para purificação, preferivelmente trioctil alumínio, a matéria-prima é submetida ao referido composto durante um período de cerca de 2 a 100 horas, preferivelmente 5 a 90 horas, mais preferivelmente 10 a 80 horas, e ainda mais preferivelmente 15 a 70 horas.

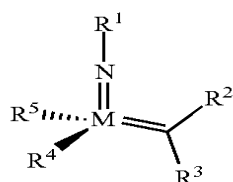
[00051] Catalisadores para efetuar a reação de metáteses são conhecidos na técnica. Geralmente, catalisadores de metátese de olefina são catalisadores organometálicos tendo um átomo de metal de transição, tal como titânio (Ti), tântalo (Ta), rutênio (Ru), molibdeno (Mo) ou tungstênio (W). Embora variando consideravelmente em termos dos ligantes ligado ao átomo de metal, todos os sistemas catalisadores efetivos compartilham a estrutura de ligante de alquilidina ou alquilideno de metal básico. Revisões de catalisadores de metátese úteis na

presente invenção são descritos em Michrowska et al Pure Appl. Chem., vol 80, No. 1, pp 31-43 2008; Schrock et al Chem. Rev. 2009, 109, 3211-3226; e Grubbs et al J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 7490-7496. Catalisadores adequados são também descritos na literatura de patente, por exemplo, na US 2013/0281706 e US 6.306.988.

[00052] A variedade de substituintes ou ligantes que podem ser empregados nos catalisadores significa que existe, hoje, uma grande variedade de catalisadores adequados. Ligantes ou substituintes podem ser selecionados para afetar a estabilidade ou seletividade do catalisador (químico-, regio- e enantio-seletividade), bem como volume de produtividade (TON), e frequência de reação (TOF). Como é conhecido na técnica, a TON descreve o grau de atividade de um catalisador, por exemplo, o número médio de moléculas de substrato convertidas por molécula de catalisador, ao passo que TOF é uma representação da eficiência do catalisador (em unidades h^{-1}).

[00053] Particularmente catalisadores úteis na reação de metátese da presente invenção são aqueles catalisadores de alquilideno de metal em que o átomo de metal é ou um a átomo de Rutênio, Molibdeno ou Tungstênio. Mais preferivelmente são os referidos catalisadores em que o átomo de metal é Molibdeno ou Tungstênio.

[00054] Os catalisadores preferidos de Molibdeno ou Tungstênio são representados pela fórmula geral



em que

M = Mo ou W; R^1 é arila, heteroarila, alquila, ou heteroalquila; opcionalmente substituído; R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes e são hidrogênio, alquila, alquenila, heteroalquila, heteroalquenila, arila, ou

heteroarila; que são opcionalmente substituídos;

R^5 é alquila, alcóxi, heteroalquila, arila, arilóxi, heteroarila, sililalquila, sililóxi, opcionalmente substituído; e R^4 é um resíduo R^6 -X-, em que

$X = O$ e R^6 é arila, que são opcionalmente substituídos; ou

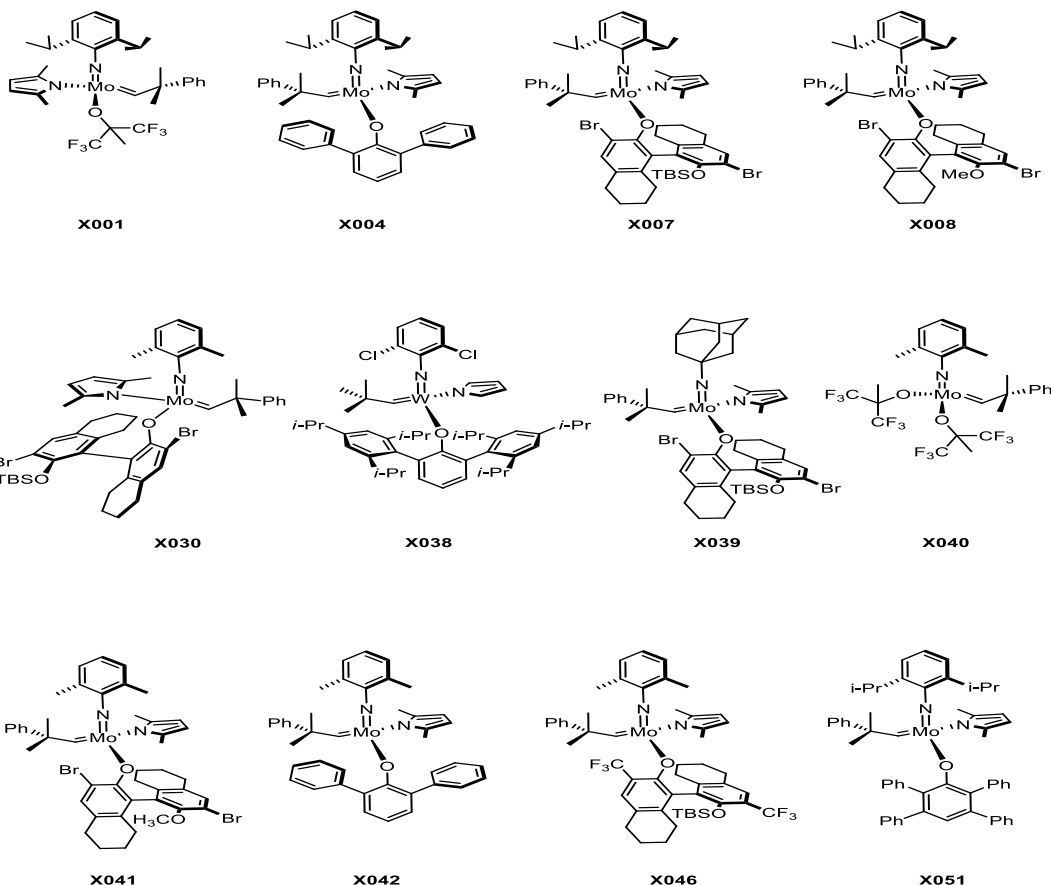
$X = S$ e R^6 é arila, que são opcionalmente substituídos; ou

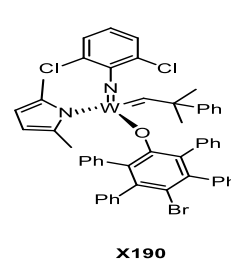
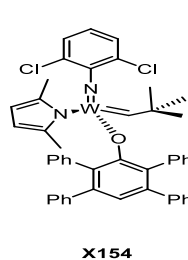
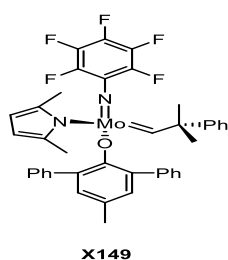
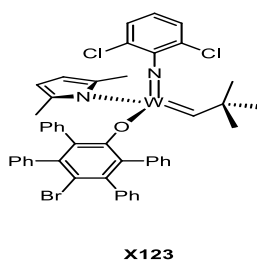
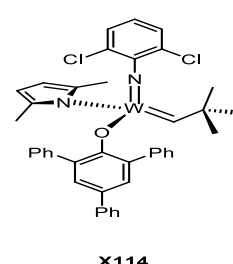
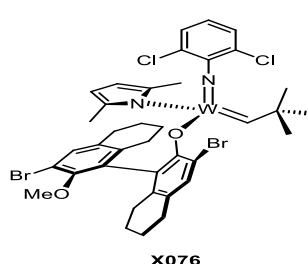
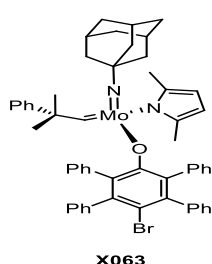
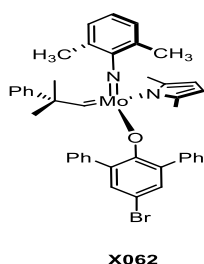
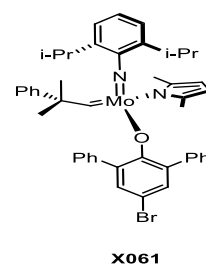
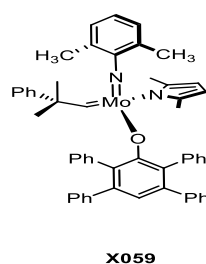
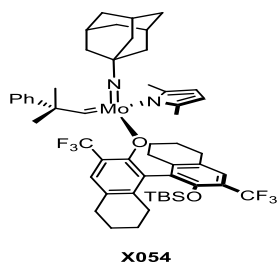
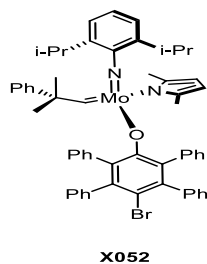
$X = O$ e R^6 é $(R^7, R^8, R^9)Si$; em que R^7, R^8, R^9 são alquila ou fenila, que são opcionalmente substituídos; ou

$X = O$ e R^6 é $(R^{10}, R^{11}, R^{12})C$, em que R^{10}, R^{11}, R^{12} são independentemente selecionados de fenila, alquila; que são opcionalmente substituídos;

ou R^4 e R^5 são ligados um ao outro e são ligados a M por meio de oxigênio, respectivamente

[00055] Catalisadores de metátese particularmente preferidos são apresentados abaixo.





[00056] A seleção do catalisador pode ter efeitos significantes tanto na eficiência da reação de metátese, caracterizado pelo catalisador carga em ppm, tanto como na diastereoseletividade, por exemplo, a razão E/Z da ligação dupla no anel macrocíclico. Por exemplo, catalisadores X052, X061, X123 e X190 são catalisadores preferidos para a síntese de E9-Ambretolida. Esses catalisadores geralmente geram altas E-seletividades e altas conversões. Catalisadores X039 e X054, que são caracterizados por particularmente grandes ligantes fenólicos, são capazes de produzir altas Z-seletividades na reação de metátese cruzada e são os catalisadores preferidos para a síntese de Nirvanolida. A seleção de condições otimizadas da reação cruzada de metátese depende da natureza do substrato individual, o catalisador e suas cargas bem como o grau de purificação dos substratos e solventes (se usados), conforme descrito em detalhes abaixo.

[00057] As olefinas usadas como substratos na reação de metátese da presente invenção podem ser empregadas em uma razão molar de 1:X, em que X é 1 ou maior, e pode ser um inteiro ou um número tendo uma parte fracional. Mais particularmente, X é um inteiro ou um número uma parte fracional, entre 1 e 10.

[00058] Assumindo total conversão, estatisticamente, uma mistura de 1:1 de substratos de olefina resultará em um rendimento máximo de 50 % do produto de heterodímero desejado e 25 % de cada um dos dois produtos de homodímeros. Ao passo que, à primeira vista isto aparenta representar apenas um rendimento moderado do produto de heterodímero desejado, representa uma mistura termodinâmica e é o maior rendimento de heterodímero que pode ser conseguido. Se X é um inteiro ou um número tendo uma parte fracional, que é maior que 1, então uma mistura de heterodímero ao primeiro e segundo homodímeros será obtida em uma razão molar de $2X:1:X^2$.

[00059] Empregando uma razão de 1:X, em que X é um número relativamente grande fará sentido econômico se o primeiro homodímero (o menor produto de reação na mistura) for um dímero de material de partida de olefina relativamente caro, e o segundo homodímero (o esmagadoramente maior produto na mistura de reação) foi o homodímero de um material de partida de olefina relativamente barato, ou for de outra forma um subproduto industrialmente útil em seu próprio direito, ou for facilmente e economicamente separável dos outros ingredientes da mistura, por exemplo, por recristalização.

[00060] Independentemente da razão molar dos materiais de partida de olefina que são empregados na presente invenção, o resultados da reação de metátese é uma mistura complexa. A fim de que tal reação seja industrialmente escalonável, deve ser possível separar o heterodímero desejado dos homodímeros de uma maneira barata e eficiente. O requerente surpreendentemente descobriu que a seleção

críteriosa do grupo de proteção para o grupo hidroxila no material de partida de olefina de fórmula (I) acima pode influenciar a purificação a jusante do heterodímero. Mais particularmente, quando o grupo de proteção é um alquil éter, e mais particularmente a isopropil ou t-butil éter, não existe apenas clara separação dos pontos de ebulição do heterodímero e dos homodímeros, porém todos os dímeros em uma ebulição da mistura de reação em temperaturas relativamente baixas, tal que a destilação possa ser empregada em temperaturas relativamente baixas, de modo que a destilação possa ser empregada em temperaturas relativamente baixas, por exemplo, cerca de 100 a 220 graus centígrados, em pressão reduzida facilmente atingível de cerca de 1 a 10 mbar. Além disso, o grupo de proteção de t-butila é facilmente clivável, que prove que a subsequente Etapa de macrociclicização para formar o almíscar macrocíclico possa ser realizada sob condições de reação relativamente amenas.

[00061] Consequentemente, em outro aspecto da presente invenção, a mistura do heterodímero e homodímeros formada pela reação de metátese cruzada pode ser separada por destilação, em que a temperatura de destilação é entre 100 a 220 graus centígrados em uma pressão de entre 1 a 10 mbar.

[00062] Em uma particular modalidade da presente invenção, no método de separação a mistura de heterodímero dos homodímeros, a mistura é formada de uma primeira e segunda olefina empregada em uma razão molar 1:1.

[00063] Em uma particular modalidade da presente invenção, em um método de separação a mistura de heterodímero dos homodímeros, o grupo de proteção sobre o heterodímero é um alquil éter, e mais particularmente um t-butil éter.

[00064] A fim de que um processo seja industrialmente escalonável, não deve apenas ser possível facilmente e economicamente separar o

heterodímero dos homodímeros, deve também ser possível reciclar os subprodutos de homodímero. Os subprodutos de homodímeros podem ser tratados com etileno e um catalisador de metátese para gerar materiais de partida de primeira e segunda olefina de uma maneira direta e maneira convencional.

[00065] Consequentemente, em outro aspecto da presente invenção, os homodímeros formados em uma reação de metátese cruzada descrita aqui, são separados do heterodímero, e são tratados com etileno para regenerar a primeira e segunda olefinas.

[00066] O tratamento de etilenólise dos homodímeros pode ser realizado sob uma pressão apropriada de gás de etileno. Uma pressão apropriada de etileno seria entre 1bar e 20 bar. A reação pode ser realizada em uma temperatura entre 10 °C e 50 °C.

[00067] Embora a etilenólise seja um modo eficiente de reciclar os homodímeros, mesmo assim, alguém tem de trabalhar sob uma alta pressão de etileno, que adiciona complexidade e custo ao processo.

[00068] Surpreendentemente, o requerente descobriu que em vez de submeter os homodímeros a etilenólise para regenerar a primeira e segunda olefinas, os homodímeros podem ser diretamente reciclados adicionando aos mesmos uma quantidade de catalisador de metátese e submetendo-os a uma reação de metátese.

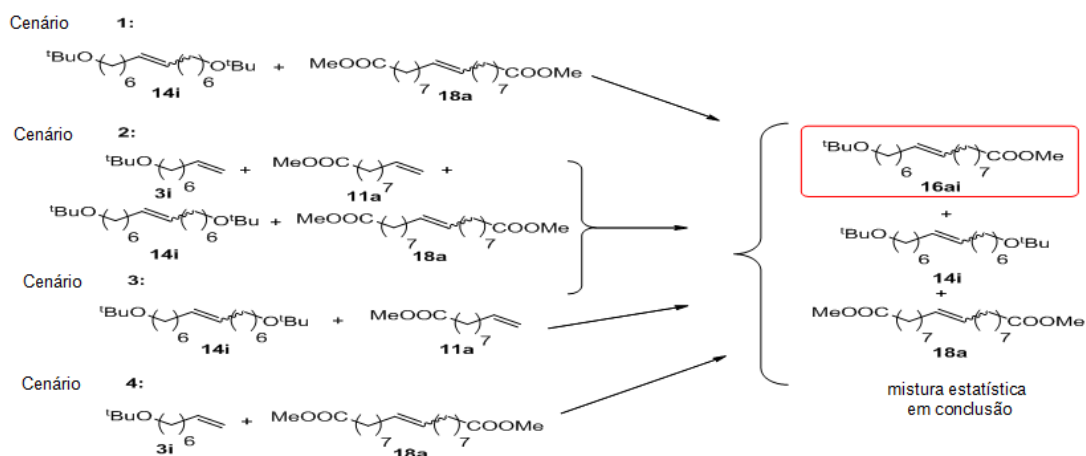
[00069] Nesta etapa de reciclagem, os homodímeros podem ser misturados entre si como os reagents sozinhos em uma reação de metátese cruzada; ou eles podem singularmente, ou em combinação, ser misturados com uma ou ambas as primeira e segunda olefinas, antes de submeter esta mistura a uma reação de metátese cruzada. Diferentes cenários de reciclagem são Esquemáticamente apresentados abaixo. Por exemplo, os homodímeros podem ser reciclados sozinhos, como estabelecido no Cenário 1 abaixo, ou eles podem ser reciclados em mistura com a primeira e segunda olefinas

(Cenário 2); ou um homodímeros pode ser reagido com a olefina complementar (Cenário 3 ou 4).

[00070] A pessoa versada apreciará que os homodímeros possam ser misturados, opcionalmente com a primeira e segunda olefinas, para formar uma mistura estatística em que o heterodímero desejado 16ai é novamente formado com 50% de produção. Deste modo, após uma segunda Etapa de metátese, o heterodímero pode ser convertido com 75% de produção.

[00071] Consequentemente, em outro aspecto da presente invenção, a reação de metátese cruzada compreende uma Etapa de metátese cruzada de primeira e segunda olefinas definida aqui acima, e uma subsequente etapa de metátese cruzada de homodímeros formados a partir da Etapa precedente de metátese cruzada.

[00072] A pessoa versada apreciará que a reciclagem de homodímeros não seja limitada à única etapa de reciclagem. Subsequentes etapas de reciclagem podem ser realizadas, todas as quais podem obter uma mistura estatística contendo o heterodímero desejado com 50% de produção. De fato, a quantidade absoluta de heterodímero recuperado após cada etapa de reciclagem diminui e então o número de etapas de reciclagem que alguém realize é determinado pela diminuição de lucros econômicos.



[00073] O fato de que homodímeros possam ser reciclados deste

modo foi surpreendente. Os homodímeros contêm ligações duplas internas e, como tal, espera-se que reajam muito lentamente, se absolutamente, e não foi previsível que uma mistura estatística contendo o heterodímero desejado fosse formada, pelo menos em um tempo razoável que faria sentido no contexto de um processo industrial. Entretanto, o requerente descobriu que os homodímeros apresentaram cinéticos de reação substancialmente similares às primeira e segunda olefinas, mesmo quando a primeira e segunda olefinas continham ligações duplas terminais.

[00074] Os métodos sintéticos descritos aqui são particularmente átomo eficiente, e, como tal, representam um método muito eficiente de produção de compostos de almíscar macrocíclico em uma escala industrial.

[00075] Em particular, o uso de olefinas terminais como materiais de partida significa que o etileno é eliminado como um subproduto da reação de metátese. Apenas dois átomos de carbono são perdidos neste caso, e se desejado, o etileno gerado pode ser recuperado e usado em qualquer reação subsequente etilenólise que é realizada nos homodímeros.

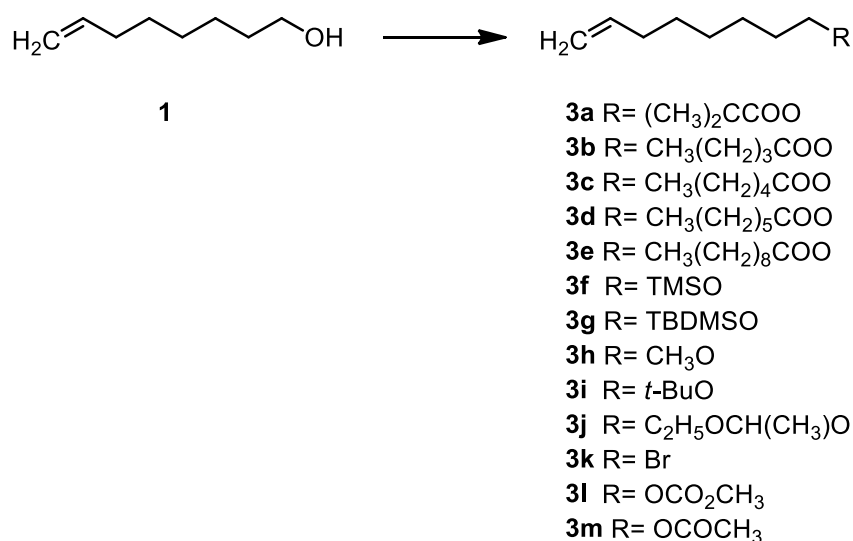
[00076] Entretanto, não obstante as vantagens acompanhantes do uso de olefinas terminais, o requerente descobriu que existem desvantagens associadas com seu uso. Em particular, a eliminação de etileno como um subproduto pode reduzir a eficiência dos catalisadores de metátese. Sem desejar ser ligado por qualquer teoria particular, é possível que o etileno possa desativar os catalisadores em uma determinada extensão. Além disso, certos catalisadores de metátese, e em particular os catalisadores com base em rutênio, podem causar a ligação dupla terminal de cada um dos materiais de partida migrar, e também causar isomerização na ligação dupla no heterodímero.

[00077] Surpreendentemente, entretanto, o requerente descobriu

que quando usando catalisadores de metátese de molibdeno e tungstênio, e particularmente aqueles catalisadores de molibdeno e tungstênio preferidos referidos especificamente aqui supra, não houve substancialmente nenhuma migração de ligação dupla. Além disso, houve relativamente pequena isomerização com relação à ligação dupla do heterodímero. Por exemplo, com respeito à molécula 9-Ambretolida, foi possível obter a molécula com alta E-especificidade. Mais particularmente, foi possível obter E/Z 9-Ambretolida em uma razão de cerca de 80:20 a 90:10, mais particularmente cerca de 85:15.

[00078] Neste contexto agora segue uma série de exemplos, que serve para ilustrar a invenção.

Síntese de substratos de olefina:



Esquema 1. Síntese de derivados de oct-7-enol.

[00079] **Oct-7-en-1-ila 2,2-dimetilpropanoato (3a):** oct-7-en-1-ol (**1**) (50,00 g, 390 mmol) e trietilamina (43,4 g, 429 mmol, 59,8 mL, 1,1 equiv.) foram dissolvidos em diclorometano seco (500 mL) e 1,1 equivalente de cloreto de pivaloíla (**2**) (51,7 g, 429 mmol, 52,80 mL) foi adicionado gota a gota à mistura de reação e ela foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após a reação ter sido concluída, ela foi lavada com água (3×100 mL) e solução salina (2×100 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi

purificado por destilação (80 a 82°C/5 Hgmm) para produzir 24,26 g (29,30 %) de éster (3a) como um líquido incolor. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1,19 (s, 9H), 1,28–1,42 (m, 6H), 1,54–1,68 (m, 2H), 2,04 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,04 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,90–5,06 (m, 2H), 5,68–5,90 (m, 1H). GC-MS: 96,2% MS (EI): 212.

[00080] Pentanoato de oct-7-en-1-ila (3b): 2,0 equivalentes de tionil cloreto (23,29 g, 195,8 mmol, 14,22 mL) foram adicionados a uma solução de ácido valérico (4) (10,00 g, 97,9 mmol) em diclorometano seco (100 mL) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Após conclusão da reação, ela foi concentrada, em seguida o resíduo foi dissolvido em diclorometano seco (100 mL), resfriado para 5 a 10°C e 1,3 equivalente de oct-7-en-1-ol (1) (16,32 g, 127 mmol) foi adicionado à mistura de reação em uma porção seguida por adição gota a gota de trietilamina (12,88 g, 127 mmol, 17,74 mL, 1,3 equiv.) e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após a reação ter sido concluída, ela foi lavada com água (3×50 mL) e solução salina (2×50 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi purificado por destilação (94–97°C/7 Hgmm) para produzir 13,20 g (63,50 %) éster (3b) como um líquido incolor. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,24–1,46 (m, 8H), 1,54–1,70 (m, 4H), 2,04 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,29 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,05 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,88–5,06 (m, 2H), 5,69–5,91 (m, 1H). GC-MS: 96,4% MS (EI): 212.

[00081] Hexanoato de oct-7-en-1-ila (3c): 2,0 equivalentes de tionil cloreto (20,49 g, 172,2 mmol, 12,51 mL) foram adicionados a uma solução de ácido hexanoico (5) (10,00 g, 86,1 mmol) em diclorometano seco (100 mL) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Após conclusão da reação, ela foi concentrada, em seguida o resíduo foi dissolvido em diclorometano seco (100 mL) resfriado para 5 a 10°C e 1,3 equivalente de oct-7-en-1-

ol (1) (14,35 g, 112 mmol) foi adicionado à mistura de reação em uma porção seguida por adição gota a gota de trietilamina (11,33 g, 112 mmol, 15,60 mL, 1,3 equiv.) e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após a reação ser concluída, ela foi lavada com água (3×50 mL) e solução salina (2×50 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi purificado por destilação (96-98°C/7 Hgmm) para produzir 14,15 g (72,6 %) éster (3c) como um líquido incolor. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,89 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,21–1,45 (m, 10H), 1,54–1,70 (m, 4H), 2,04 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,28 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,05 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,88–5,04 (m, 2H), 5,68–5,90 (m, 1H). GC-MS: 95,8% MS (EI): 226.

[00082] Heptanoato de oct-7-en-1-ila (3d): 2,0 equivalentes de tionil cloreto (18,27 g, 153,6 mmol, 11,12 mL) foram adicionados a uma solução de ácido heptanoico (6) (10,00 g, 76,8 mmol) em diclorometano seco (100 mL) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Após conclusão da reação, ela foi concentrada, em seguida o resíduo foi dissolvido em diclorometano seco (100 mL) resfriado para 5 a 10°C e 1,3 equivalente de oct-7-en-1-ol (1) (12,80 g, 99,8 mmol) foi adicionado à mistura de reação em uma porção seguida por adição gota a gota de trietilamina (10,10 g, 99,8 mmol, 13,92 mL, 1,3 equiv.) e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após a reação ter sido concluída, ela foi lavada com água (3×50 mL) e solução salina (2×50 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi purificado por destilação (97-99°C/7 Hgmm) para produzir 13,56 g (73,40 %) éster (3d) como um líquido incolor. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,20–1,41 (m, 12H), 1,54–1,70 (m, 4H), 2,04 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,28 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,05 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,88–5,06 (m, 2H), 5,68–5,90 (m, 1H). GC-MS: 95,2% MS (EI): 240.

[00083] Decanoato de oct-7-en-1-ila (3e): 2,0 equivalentes de tionil

cloreto (20,73 g, 174,2 mmol, 12,65 mL) foram adicionados a uma solução de decanoic acid (7) (15,00 g, 87,1 mmol) em diclorometano seco (150 mL) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Após conclusão da reação, ela foi concentrada em seguida o resíduo foi dissolvido em diclorometano seco (150 mL) resfriado para 5 a 10°C e 1,3 equivalente de oct-7-en-1-ol (1) (14,52 g, 113 mmol) foi adicionado à mistura de reação em uma porção seguida por adição gota a gota de trietilamina (11,46 g, 113 mmol, 15,78 mL, 1,3 equiv.) e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após a reação ter sido concluída, ela foi lavada com água (3×70 mL) e solução salina (2×70 mL) secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi purificado por destilação (146-148°C/5 Hgmm) para produzir 16,85 g (68,50 %) éster (3e) como um líquido incolor. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,16–1,46 (m, 18H), 1,52–1,72 (m, 4H), 1,92–2,10 (m, 2H), 2,28 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,05 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,88–5,08 (m, 2H), 5,68–5,90 (m, 1H). GC-MS: 95,6% MS (EI): 282.

[00084] Trimetil(oct-7-en-1-ilóxi)silano (3f): Uma solução de clorotrimetilsilano (8) (50,84 g, 468 mmol, 1,2 equiv.) em diclorometano seco (150 mL) foi adicionada a uma solução de oct-7-en-1-ol (1) (50,00 g, 390 mmol) e imidazol (31,86 g, 468 mmol) em diclorometano seco (350 mL) e a mistura de reação foi agitada a 40°C durante a noite. Após a reação ter sido concluída, ela foi lavada com água (3×100 mL) e solução salina (2×100 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi purificado por destilação (76-80°C/5 Hgmm) para produzir 64,22 g (82,20 %) silil éter (3f) como um líquido incolor. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,10 (s, 9H), 1,24–1,60 (m, 8H), 2,04 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,56 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,88–5,06 (m, 2H), 5,70–5,92 (m, 1H). GC-MS: >99,0% MS (EI): 200.

[00085] terc-Butildimetil(oct-7-en-1-ilóxi)silano (3g): Uma solução de

terc-butilclorodimetilsilano (9) (64,70 g, 429 mmol, 1,1 equiv.) em diclorometano seco (150 mL) foi adicionada a uma solução de oct-7-en-1-ol (1) (50,00 g, 390 mmol) e imidazol (31,90 g, 468 mmol, 1,2 equiv.) em diclorometano seco (350 mL) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após a reação ter sido concluída, ela foi lavada com água (3×100 mL) e solução salina (2×100 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi purificado por destilação (85-90°C/5 Hgmm) para produzir 52,20 g (55,20 %) silil éter (3g) como um líquido incolor. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,05 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,28–1,42 (m, 6H), 1,42–1,58 (m, 2H), 2,04 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,60 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,90–5,06 (m, 2H), 5,70–5,90 (m, 1H). GC-MS: 98,1% MS (EI): 242.

[00086] 8-Metoxioct-1-eno (3h): Sob atmosfera inerte hidreto de sódio (20,60 g, 858 mmol, 2,2 equiv.) foi suspenso em THF seco (300 mL) e uma solução de oct-7-en-1-ol (1) (50,00 g, 390 mmol) foi adicionada gota a gota à suspensão durante um período de 20 minutos, em seguida ela foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após conclusão da formação de sal, iodometano (66,4 g, 468 mmol, 1,2 equivalente) foi adicionado à mistura de reação e ela foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após conclusão da reação a mistura de reação foi concentrada para 1/3 e o resíduo foi dissolvido em clorofórmio (500 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3×100 mL) e solução salina (2×100 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi purificado por destilação (65-70°C/25 Hgmm) para produzir 26,50 g (47,80 %) metil éter (3h) como um líquido incolor. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1,24-1,44 (m, 6H), 1,46–1,60 (m, 2H), 2,04 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,45 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,90–5,08 (m, 2H), 5,70–5,90 (m, 1H). GC-MS: 96,3% MS (EI): 142.

[00087] 8-(terc-Butóxi)oct-1-eno (3i): Aprox. 3,0 equiv. de isobutileno

foram borbulhados na solução de oct-7-en-1-ol (1) (150,0 g, 176,0 mL, 1170 mmol) e 0,2 equiv. de ácido sulfúrico (23,90 g, 13,0 mL) em terc-butil metil éter (400 mL) at -20 – -10°C (aprox. 25-35 min), em seguida ela foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 24 h. Após conclusão da reação (TLC: Hep:EtOAc=7:3) o excesso de isobutileno foi removido em vácuo (500 Hgmm), em seguida a mistura de reação foi diluída com Na₂CO₃ saturado (o pH foi ajustado para 7,5-8,5), as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com terc-butila metil éter (2×150 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (3×150 mL), solução salina (3×150 mL), secadas sobre CaCl₂ (min. 8-12 h) e evaporada. O produto cru foi purificado por destilação a vácuo (69 a 74°C/8 Hgmm) para produzir 153,00 g (71,10%) 3i como um líquido incolor. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1,18 (s, 9H), 1,26–1,42 (m, 6H), 1,44–1,58 (m, 2H), 2,03 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,32 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,87–5,06 (m, 2H), 5,70–5,92 (m, 1H). GC-MS: 98,0% MS (EI): 184.

[00088] 1-Etoxi-1-(oct-7-en-1-ilóxi)etano (3j): Uma quantidade catalítica de ácido trifluoroacético (0,178 g, 1,56 mmol, 0,005 equivalente) foi adicionada à solução de oct-7-en-1-ol (1) (40,00 g, 312 mmol) e etil vinil éter (10) (67,50 g, 936 mmol, 3,0 equivalentes) a 0 a 5°C, em seguida a mistura de reação deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. Após conclusão da reação, ela foi diluída com éter (500 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3×100 mL), água (2×100 mL) e solução salina (2×100 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi purificado por destilação (82-84°C/6 Hgmm) para produzir 36,54 g (58,50 %) 3j como um líquido incolor. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1,21–1,65 (m, 14H), 2,03 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,35 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,61 (q, J=7,0 Hz, 3H), 4,71 (q, J=7,0 Hz, 1H), 4,92–5,10 (m, 2H), 5,68–5,91 (m, 1H). GC-MS: 96,9% MS (EI): 200.

[00089] 8-Bromooct-1-eno (3k): Tribrometo de fósforo (27,21 g, 97,5 mmol, 0,5 equiv.) foi adicionado gota a gota a uma solução de oct-7-en-1-ol (1) (25,00 g, 195 mmol) em diclorometano seco (200 mL) a 0 °C. Após conclusão da adição ela foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas, em seguida a mistura de reação foi vertida em solução aquosa saturada de NaHCO₃ para ajustar o pH para 7,0. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (3×75 mL), solução salina (3×75 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi purificado por destilação a vácuo (59 a 61°C/7 Hgmm) para produzir 6,20 g (16,60 %) 3k como um líquido incolor. 1H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1,20-1,50 (m, 6H), 1,76–1,92 (m, 2H), 1,96–2,14 (m, 2H), 3,14 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,90–5,08 (m, 2H), 5,70–5,92 (m, 1H). GC-MS: 96,8% MS (EI): 190, 192.

[00090] Oct-7-enil carbonato de metila (3l): Sob atmosfera inerte uma solução a 2,5M de butil lítio (93,6 mmol, 25,95 g, 37,4 mL) foi adicionado gota a gota a uma solução de oct-7-en-1-ol (1) (10,00 g, 78 mmol) em THF seco (100 mL) a 0°C em seguida ela foi agitada na mesma temperatura durante 30 minutos. Após conclusão da formação de sal, metil cloroformiato (8,85 g, 93,6 mmol, 7,23 mL) foi adicionado à mistura de reação e ela foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após conclusão da reação a mistura de reação ela foi saciada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e foi extraída com diclorometano (3×100 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2×50 mL) e solução salina (50 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi purificado por destilação (105 a 107°C/20 Hgmm) para produzir 7,72 g (53,10 %) de carbonato (3l) como um líquido incolor. 1H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,21–1,48 (m, 6H), 1,55–1,70 (m, 2H), 1,95–2,05 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,88 (t, J=7,1 Hz, 2H), 4,90–5,06 (m, 2H), 5,70–5,90 (m, 1H). GC-MS: 97,2% MS (EI): 187.

Dec-9-enoato de metila (11a): Ácido decenoico (12) (32,60 g, 192 mmol)

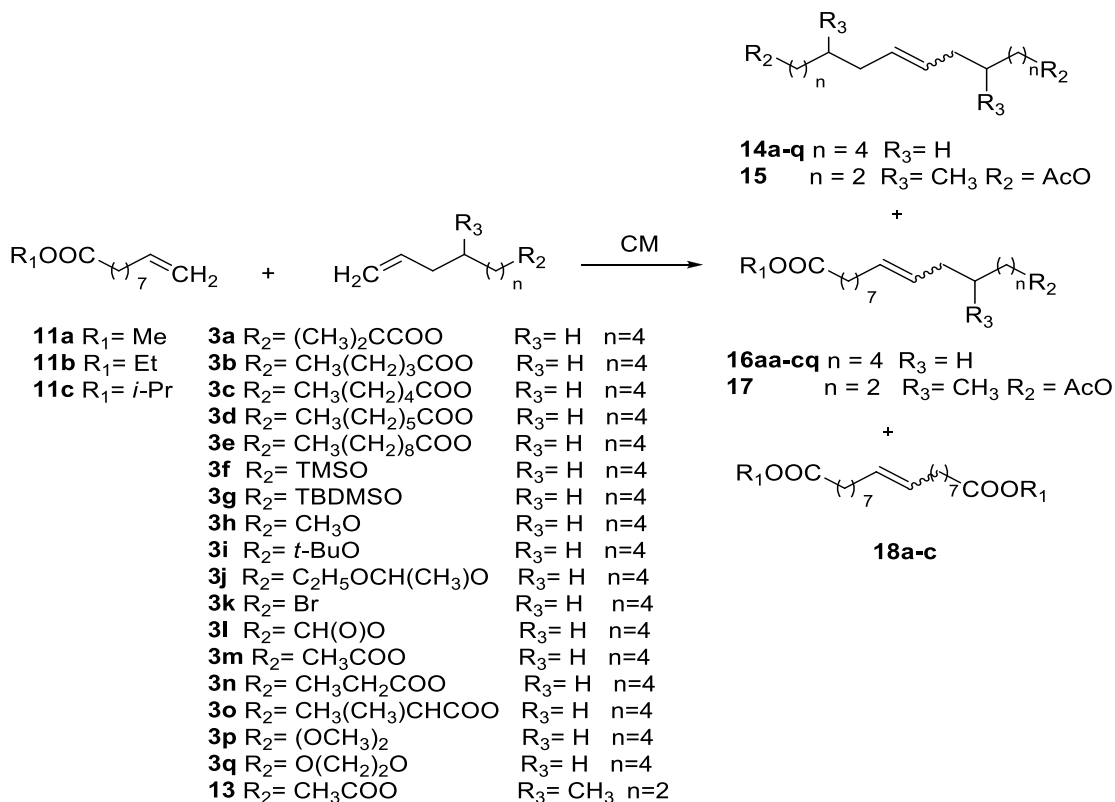
foi dissolvido em metanol seco (300 mL) e 0,1 equiv. de ácido sulfúrico (1,96 g, 1,07 mL, 19,2 mmol) foi adicionado à mistura de reação e ela foi refluxada durante 20 h. Após conclusão da reação ela foi saciada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (25 mL) e evaporada. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio (300 mL) e lavado com água (3×75 mL) e solução salina (2×75 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna flash (n-Heptano - etil acetato; 20:1) forneceu 25,50 g (72,30 %) do composto do título (11a) como um líquido incolor. GC-MS: >98,1% MS (EI): 184.

[00091] Dec-9-enoato de etila (11b): Ácido decenoico (12) (30,60 g, 180 mmol) foi dissolvido em metanol seco (300 mL) e 0,1 equivalente de ácido sulfúrico (1,84 g, 0,99 mL, 18 mmol) foi adicionado à mistura de reação e ela foi refluxada durante 20 h. Após conclusão da reação ela foi saciada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (25 mL) e evaporada. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio (300 mL) e lavado com água (3×75 mL) e solução salina (2×75 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi purificado por cromatografia de coluna flash (n-Heptano - etil acetato; 20:1) para produzir 23,50 g (65,90 %) do composto do título (11b) como um líquido incolor. GC-MS: >98,5% MS (EI): 198.

[00092] Dec-9-enoato de propan-2-ila (11c): Ácido decenoico (12) (15,00 g, 88,1 mmol) foi dissolvido em 2-propanol seco (200 mL) e 0,1 equiv. de ácido sulfúrico (0,9 g, 0,49 mL, 8,81 mmol) foi adicionado à mistura de reação e ela foi refluxada durante 20 h. Após conclusão da reação ela foi saciada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (25 mL) e evaporada. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio (300 mL) e lavado com água (3×75 mL) e solução salina (2×75 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi purificado por destilação (98-104°C/8 Hgmm) para produzir 14,56 g (77,80 %) do

composto do título (**11c**) como um líquido incolor. GC-MS: >99,0% MS (EI): 212.

Metátese cruzada de derivados de oct-7-enol e 3-metil-hex-5-enol:



Esquema 2. Metátese cruzada de ésteres de ácido decenoico (**11a-c**) com oct-7-enol e 3-metil-hex-5-enol (**3a-q** e **13**).

[00093] Todas as reações de metáteses foram realizadas em uma caixa de luvas carregada de nitrogênio em utensílio de vidro secado por forno.

Procedimento geral de reações de metátese cruzada sem trioctilalumínio (Procedimento A):

[00094] Em um frasco de tampa de rosca aberto a solução a 0,1 M de catalisador de metátese (em benzeno seco) (25-1000 ppm) foi adicionada à mistura de decenoato (**11a-c**) (10,9 mmol) e derivado de octenol (**3a-q** e **13**) (10,9 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4-20 h, em seguida ela foi saciada com 0,2 mL de dietil éter (Análise: Aprox. 100 µL da mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de sílica (aprox. 4-5 mL) a almofada

foi lavada com uma mistura de *n*-heptano e EtOAc (7:3, 15 mL) e o filtrado foi analisado por GC-MS.).

Procedimento geral de reações de metátese cruzada na presença de trioctilalumínio (Procedimento B):

[00095] Em um frasco de tampa de rosca aberto 0,5% em mol de trioctilalumínio foi adicionado à mistura de decenoato (**11a-c**) (10,9 mmol) e derivado de octenol (**3a-q** e **13**) (10,9 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, em seguida a solução a 0,1 M de catalisador de metátese (em benzeno seco) (25-1000 ppm) foi também adicionada à mistura de reação e a agitação foi continuada durante 4-20 h, em seguida ela foi saciada com 0,2 mL de dietil éter (Análise: Aprox. 100 µL da mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de sílica (aprox. 4-5 mL), a almofada foi lavada com a mistura de *n*-heptano e EtOAc (7:3, 15 mL) e o filtrado foi analisado por GC-MS.).

Exemplo 1:

[00096] Em um frasco de tampa de rosca aberto a solução a 0,1 M de **X052** em benzeno seco (10,9 µL, 50 ppm) foi adicionada à mistura de decenoato de metila purificado (**11a**) (2,00 g, 10,9 mmol, 2,28 mL) e terc-butil éter purificado (**3i**) (2,00 g, 10,9 mmol, 2,52 mL) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 h, em seguida ela foi saciada com 0,2 mL de dietil éter (Análise: Aprox. 100 µL de mistura de reação foram filtrados através de almofada de sílica (aprox. 4-5 mL) e lavada com a mistura de *n*-heptano e EtOAc (7:3, 15 mL) e o filtrado foi analisado por GC-MS.). A reação de CM de **11a** com **3i** deu origem a uma mistura estatística de **14i**, **16ai** e **18a** (1:2:1) com 95% de conversão em ambas as olefinas de partida e as razões E/Z foram descobertas ser de 85/15 para todos os três compostos.

Exemplo 2:

[00097] Em um frasco de tampa de rosca aberto 0,5% em mol de

trioctilalumínio (25% em peso em hexano) (80 mg, $5,45 \times 10^{-2}$ mmol, 114 μ L) foi adicionado à mistura de decenoato de metila (**11a**) (2,00 g, 10,9 mmol, 2,28 mL) e *terc*-butil éter (**3i**) (2,00 g, 10,9 mmol, 2,52 mL) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, em seguida a solução a 0,1 M de **X190** em benzeno seco (5,45 μ L, 25 ppm) foi também adicionada à mistura de reação e a agitação foi continuada durante 20 h, em seguida ela foi saciada com 0,2 mL de dietil éter (Análise: Aprox. 100 μ L da mistura de reação foram filtrados através de almofada de sílica (aprox. 4-5 mL) e lavados com a mistura de *n*-heptano e EtOAc (7:3, 15 mL) e o filtrado foi analisado por GC-MS.). A reação de CM de **11a** com **3i** deu origem a uma mistura estatística de **14i**, **16ai** e **18a** (1:2:1) com 95% de conversão em ambas as olefinas de partida e as razões E/Z foram descobertas ser de 84/16 para todos os três compostos.

Exemplo 3:

[00098] Metil decenoato (**11a**) (51,2 g, 278 mmol, 58,0 mL) e *terc*-butil octenil éter (**3i**) (50,4 g, 273 mmol, 63,0 mL) foram carregados em um frasco de base redonda de 500 mL e a mistura foi agitada durante dez minutos, em seguida solução a 0,1 M de **X039** em benzeno seco (560 μ L, 100 ppm) foi adicionada em uma porção. O vaso de reação foi conectado a uma bomba a vácuo e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob vácuo dinâmico de 50 mbar durante 4 horas. Análise GC-MS do produto cru encontrou 90% de conversão para ambas as olefinas de partida. Etil acetato não anidroso (10 mL) foi adicionado à mistura de reação para saciar a reação de metátese. A mistura saciada foi passada através de uma almofada de sílica (aprox. 20 mL) usando 500 mL de etil acetato como eluente. Os voláteis foram removidos em vácuo para dar origem ao produto cru como um óleo praticamente incolor (92,4 g). Produtos de metátese **14i**, **16ai** e **18a** foram formados na razão estatística (1:2:1) e as razões E/Z foram

descobertas ser de 9/91 para todos os três compostos.

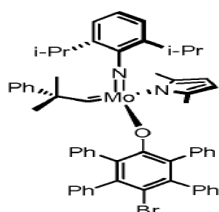
Exemplo 4:

[00099] Metil decenoato (**11a**) (0,675 g, 3,66 mmol, 765 µL) e octenil acetato (**3m**) (0,623 g, 3,66 mmol, 700 µL) foram carregados em um frasconete de vidro de 30 mL e a mistura foi homogeneizada, em seguida solução a 0,1 M de **X054** em benzeno seco (74 µL, 1000 ppm) foi adicionada em uma porção. O frasconete foi conectado a uma bomba de vácuo e a mistura de reação foi agitada sob vácuo dinâmico de 50 mbar em temperatura ambiente durante 6 horas (90% de conversão em ambas as olefinas de partida de acordo com GC-MS). dietil éter não anidroso (10 mL) foi adicionado a ela para saciar a reação de metátese. A mistura foi passada através de uma almofada de sílica (10 mL) usando *n*-Heptano - Etil acetato; 1:1 mistura solvente como eluente. Aproximadamente 75 mL de filtrado foram coletados. O solvente foi removido em vácuo para dar origem à mistura de produto de metátese como um óleo ligeiramente amarronado (1,18 g). Produtos de metátese **14m**, **16am** e **18a** foram formados na razão estatística (1:2:1) e as razões E/Z foram descobertas ser de 11/89 para todos os três compostos.

Exemplo 5:

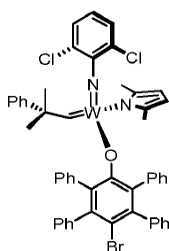
[000100] Metil decenoato (**11a**) (21,4 mg, 0,116 mmol, 24,2 µL) e octenil acetato (**3m**) (19,6 mg, 0,115 mmol, 22,0 µL) foram carregados em um frasconete de vidro de 4 mL e a mistura foi homogeneizada, em seguida solução a 0,1 M de **X038** em benzeno seco (11,5 µL, 5000 ppm) foi adicionada em uma porção. O frasconete foi fechado com uma tampa furada e a mistura de reação foi agitada sob pressão atmosférica em temperatura ambiente. (Análise: 20 µL da mistura de reação foram misturados com 200 µL de dietil éter não anidroso dentro da caixa de luvas para saciar a reação de metátese, em seguida a amostra saciada foi passada através de um tampão de sílica (camada com aprox. 2 cm

de espessura em uma pipeta Pasteur) usando 4 mL *n*-Heptano - etil acetato; 1:1 mistura solvente como eluente e o filtrado foi analisado por GC-MS. A amostra tirada após 2 horas mostrou 57% de conversão em ambas as olefinas de partida (**11a**, **3m**) e produtos de metátese cruzada **14m**, **16am** e **18a** foram formados na razão estatística (1:2:1). Razões E/Z foram descobertas igualem-se a 3/97 para todos os três produtos de metátese cruzada. Uma amostra foi tirada após 2,5 dias para encontrar apenas 68% de conversão de ambas as olefinas de partida e razões E/Z = 4/96 para todos os três produtos de metátese.



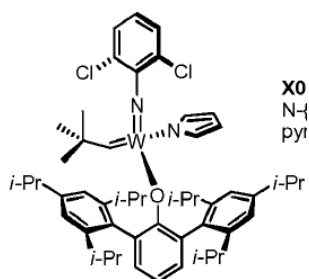
X052

N-[4-bromo-2,3,5,6-tetrafenilfenóxi(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)(2-metil-2-fenilpropilideno)molibdenoilideno]-2,6-bis(propan-2-il)anilina

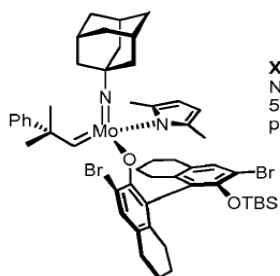


X190

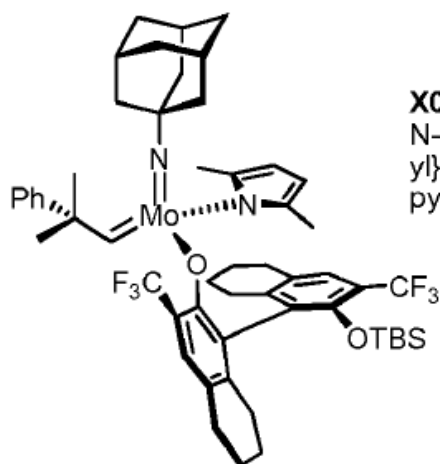
N-[4-bromo-2,3,5,6-tetrafenilfenóxi(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)(2-metil-2-fenilpropilideno)tungstenilideno]-2,6-dicloroanilina

**X038**

N-{2,6-bis[2,4,6-tris(propan-2-il)fenil]fenóxi(2,2-dimetilpropilideno)}1*H*-pirrol-1-iltungstenilideno}-2,6-dicloroanilina

**X039**

N-[[[(3-bromo-1-{3-bromo-2-[(terc-butildimetilsililsilil)óxi]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-1-il}-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-il)óxi](2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)(2-metil-2-fenilpropilideno)molibdenoilideno}adamantan-1-amina

**X054**

N-{[(H₂-[(terc-butildimetilsilil)óxi]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-1-il]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-il)óxi](2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)(2-metil-2-fenilpropilideno)molibdenoildeno}adamantan-1-amina

Exemplo 6:

[000101] Em um frasco de tampa de rosca aberto a solução a 0,1 M de **X190** em benzeno seco (26,2 µL, 400 ppm) foi adicionada a uma mistura de decenoato de metila purificado (**11a**) (600 mg, 3,27 mmol, 683 µL) e carbonato purificado (**3I**) (609 mg, 3,27 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 h, em seguida ela foi saciada com 0,2 mL de dietil éter (Análise: Aprox. 100 µL de mistura de reação foram dissolvidos em metanol (1 mL) e uma pequena quantidade de metóxido de sódio foi adicionada à solução e ela foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Após isso ela foi diluída com água (0,5 mL) e extraída com diclorometano (2×2 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. A amostra foi analisada por GC-MS.). A reação de CM de **11a** com **3I** deu origem a uma mistura estatística de **14I**, **16aI** e **18a** (1:2:1) com 95% de conversão.

Exemplo 7:

[000102] Em um frasco de tampa de rosca aberto 0,5% em mol de trioctilalumínio (25% em peso em hexano) (40 mg, 2,72*10⁻²mmol, 57 µL) foi adicionado à mistura de decenoato de metila (**11a**) (1,00 g, 5,43 mmol, 1,13 mL) e carbonato (**3I**) (1,00 g, 5,43 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida a solução a 0,1 M de **X190** em benzeno seco (21,7 µL, 200 ppm) foi também adicionada à mistura de reação e a agitação foi continuada durante 20 horas, em seguida ela foi saciada com 0,2 mL de dietil éter (Análise: Aprox. 100 µL de mistura de reação foram dissolvidos em

metanol (1 mL) e uma pequena quantidade de metóxido de sódio foi adicionada à solução e ela foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Após isso ela foi diluída com água (0,5 mL) e extraída com diclorometano (2×2 mL), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. A amostra foi analisada por GC-MS.). A reação de CM de **11a** com **3l** deu origem a uma mistura estatística de **14l**, **16al** e **18a** (1:2:1) com 35% de conversão.

Exemplo 8:

[000103] Metil decenoato (**11a**) (0,098 g, 0,50 mmol, 104 µL) e 3-metil-hex-5-enil acetato (**13**) (0,078 g, 0,50 mmol, 85 µL) foram medidos em um frasconete de 4 mL, solução a 0,1 M de **X054** em benzeno seco (5,0 µL, 500 ppm) foi adicionada em uma porção, em seguida o frasconete foi conectado a uma bomba de vácuo e a reação foi agitada em temperatura ambiente sob vácuo dinâmico de 50 mbar. (Análise: 5,0 µL da mistura de reação foram misturados com 200 µL de dietil éter não anidro para saciar a reação de metátese, em seguida a amostra saciada foi passada através de um tampão de sílica (camada com aprox. 2 cm de espessura em uma pipeta Pasteur) usando 4 mL *n*-Heptano - etil acetato; 1:1 solvente e o filtrado foi analisado por GC-MS. A amostra tirada após 19 horas mostrou 97% de conversão em ambas as olefinas de partida (**11a**, **13**) e produtos de metátese cruzada **15**, **17** e **18a** foram formados na razão estatística (1:2:1). Visto que os isômeros E e Z do composto de acetato **17** separam-se menos facilmente em GC-MS do que os isômeros de álcool desprotegido **22**, a porção de acetato foi seletivamente clivada por meio de trans-esterificação de amostras de mistura de reação de 20 µL com metanol seco/NaOMe (1,0 mL metanol, aprox. 5 mg de NaOMe) seguindo um protocolo análogo àquele descrito no Exemplo 9. O material resultante foi analisado por GC-MS para determinar a razão E/Z de composto **17**. Foi descoberto que quanto mais ramificada a cadeia é (2, 1 ou nenhum grupo metila em

posição(ões) homoalílica(s) da ligação dupla, maior é a seletividade Z. Razões E/Z para produtos de metátese cruzada: **15** (2/98); **17** (5/95); **18a** (7/93). Uma amostra tirada apenas após 4 horas mostrou 89% de conversão para **13** e 95% de conversão **11a**, indicando que o substrato mais ramificado sofre metástase menos facilmente. Razões E/Z foram iguais às aquelas reportadas para a amostra tirada após 19 horas.

Exemplo 9:

[000104] O experimento descrito no exemplo 8 foi repetido usando catalisador **X039**. Neste caso 96% de conversão de ambas as olefinas de partida foram obtidos em 4 horas. Os produtos de metátese cruzada **15**, **17** e **18a** foram novamente formados na razão estatística (1:2:1). As razões E/Z: **15** (2/98); **17** (7/93); **18a** (12/88).

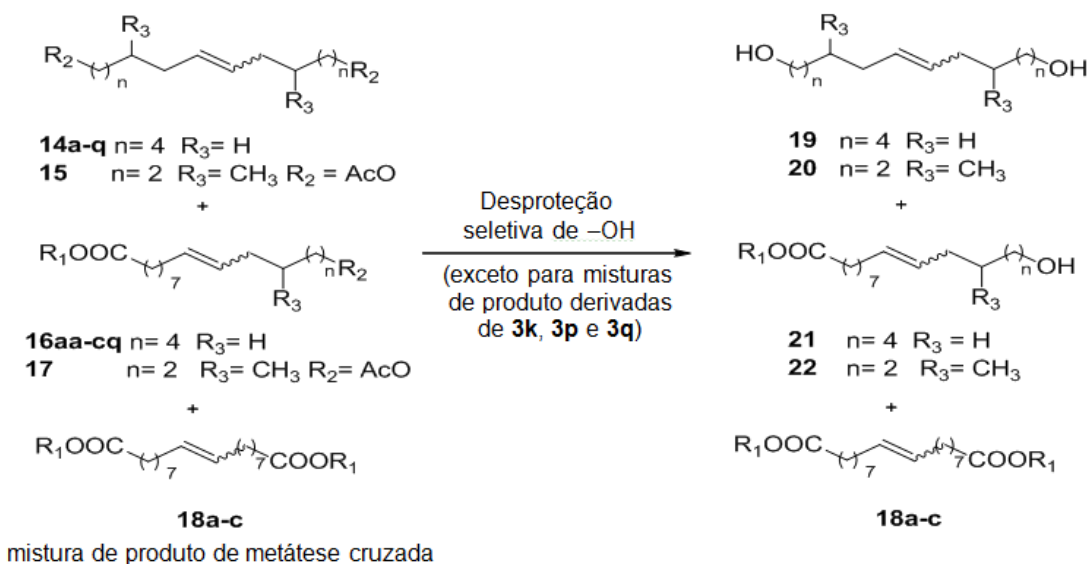
Exemplo 10:

Clivagem de um grupo de proteção tBu-éter

[000105] O produto cru obtido no exemplo 3 foi mudado em um frasco de base redonda de dois gargalos de 500 mL e dissolvidos em diclorometano seco (200 mL, recentemente destilados de CaH₂). O frasco foi inundado com nitrogênio e resfriado para 0°C aplicando um banho de gelo/água. Tetracloroeto de titânio foi adicionado em pequenas porções durante 15 minutos e a mistura foi agitada durante mais 15 minutos. Ainda a 0°C, sob constante resfriamento, solução aquosa saturada de solução de NH₄Cl (20 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e solução salina foi adicionada para facilitar a separação de fase (1x100 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução salina (2x50 mL) e secada sobre MgSO₄. Os voláteis foram removidos em vácuo. Purificação cromatográfica de coluna do óleo resultante usando sílica e *n*-heptano–dietil éter; 2:1 como eluente deu origem ao produto desejado (**21a**) como um óleo incolor (31,0 g, 109 mmol, 79% de

produção total para a metátese cruzada e etapas de clivagem de *terc*-butila). A razão de isômero E/Z foi invariavelmente 9/91.

Síntese de ésteres de ω -hidróxi intermediários de Ambretolida (21a-c, 22) por meio de desproteção de álcool seletiva:



Esquema 4. Síntese de ésteres de ω -hidróxi (21a-c, 22).

Exemplo 11:

Clivagem de um produto de proteção de éster

[000106] O produto cru obtido no Exemplo 4 foi dissolvido em 3 mL de metanol seco, 20 mg de metilato de sódio foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi passada através de uma almofada de sílica (7 mL sílica) e a almofada foi lavada com etil acetato (75 mL). O filtrado foi evaporado para dar origem a 1013 mg de produto de transesterificação cru. O produto desejado foi isolado por cromatografia de coluna flash usando *n*-heptano–dietil éter; 2:1. O produto desejado (**21a**, R₁= Me) foi obtido como um óleo amarelado (355 mg, 1,25 mmol, 68% de produção total para a metátese cruzada e clivagens de acetato). A razão de isômeros E/Z foi invariavelmente 11/89.

Método analítico GC-MS para identificação de produto (Método A): Análises GC foram conduzidas usando um detector de ionização de chama (FID). Coluna: ZB-35HT Inferno (35% de Fenila; 65% de

Dimetilpolissiloxano) de Phenomenex; 30 m x 0,25 mm (i.d.) x 0,25 mm espessura de película. GC e condições de coluna: temperatura do injetor 370°C; temperatura de detector 240 °C; temperatura do forno, temperatura de partida 50°C, tempo de retenção 5 min, taxa de inclinação 25 °C/min a 340°C, tempo de retenção 12 min; veículo gás de nitrogênio.

Método analítico GC-MS para identificação do produto (Método B): Análises GC foram conduzidas usando um detector de ionização de chama (FID). Coluna: ZB-35HT Inferno (35% de Fenila 65% de Dimetilpolissiloxano) de Phenomenex; 30 m x 0,25 mm (i.d.) x 0,25 mm de espessura de película. GC e condições de coluna: injetor temperatura 370°C; temperatura de detector 240 °C; temperatura do forno, temperatura de partida 55 °C, tempo de retenção 2 min, taxa de inclinação 25 °C/min a 200 °C, tempo de retenção 0 min; taxa de inclinação 4°C/min a 260°C, tempo de retenção 0 min, taxa de inclinação 40°C/min a 340°C, tempo de retenção 3,2 min veículo gás de nitrogênio.

Entrada	Substratos	Catalisador	Carga (ppm (mol))	Conversão	Razão E/Z	Procedimento
1	11a e 3m	X007	2000 ppm	80%	82/18	A
2	11a e 3m	X007	1000 ppm	15%	80/20	A
3	11a e 3m	X008	2000 ppm	25%	81/19	A
4	11a e 3m	X001	2500 ppm	85%	85/15	A
5	11a e 3m	X030	2000 ppm	50%	83/17	A
6	11a e 3m	X041	2000	50%	83/17	A

Entrada	Substratos	Catalisador	Carga (ppm (mol))	Conversã o	Razão E/Z	Procediment o
			ppm			
7	11a e 3m	X042	2000 ppm	90%	84/16	A
8	11a e 3m	X046	2000 ppm	90%	81/19	A
9	11a e 3m	X040	2000 ppm	95%	85/15	A
10	11a e 3m	X042	1000 ppm	80%	83/17	A
11	11a e 3m	X052	1000 ppm	85%	84/16	A
12	11a e 3m	X051	1000 ppm	35%	85/15	A
13	11a e 3m	X004	1000 ppm	60%	86/14	A
14	11a e 3m	X042	500 ppm	15%	85/15	A
15	11a e 3m	X123	200 ppm	10%	85/15	B
16	11a e 3m	X054	1000 ppm	90%	11/89	Exemplo 4
17	11a e 3m	X038	5000 ppm	68%	4/96	Exemplo 5
18	11a e 3h	X042	1000 ppm	95%	84/16	A
19	11a e 3h	X052	1000 ppm	95%	85/15	A
20	11a e 3h	X052	250 ppm	95%	84/16	A
21	11a e 3h	X042	250 ppm	95%	85/15	A

Entrada	Substratos	Catalisador	Carga (ppm (mol))	Conversã o	Razão E/Z	Procediment o
22	11a e 3h	X052	100 ppm	95%	84/16	A
23	11a e 3h	X042	100 ppm	95%	85/15	A
24	11a e 3h	X052	50 ppm	85%	85/15	A
25	11a e 3h	X042	50 ppm	40%	84/16	A
26	11a e 3h	X051	50 ppm	75%	85/15	A
27	11a e 3h	X061	50 ppm	85%	84/16	A
28	11a e 3h	X062	50 ppm	65%	84/16	A
29	11a e 3h	X063	50 ppm	40%	70/30	A
30	11a e 3g	X052	100 ppm	95%	84/16	A
31	11a e 3g	X042	100 ppm	70%	85/15	A
32	11a e 3i	X052	100 ppm	90%	83/17	A
33	11b e 3i	X052	100 ppm	95%	85/15	A
34	11c e 3i	X052	100 ppm	95%	84/16	A
35	11a e 3i	X039	100 ppm	90%	9/91	Exemplo 3
36	11a e 3i	X052	50 ppm	90%	84/16	A
37	11a e 3i	X061	50 ppm	20%	83/17	A
38	11a e 3i	X059	50 ppm	20%	84/16	A
39	11a e 3i	X004	50 ppm	20%	85/15	A
40	11a e 3i	X076	50 ppm	90%	60/40	A
41	11a e 3i	X114	50 ppm	15%	80/20	A
42	11a e 3i	X123	50 ppm	85%	85/15	A
43	11a e 3i	X123	25 ppm	90%	85/15	B
44	11a e 3i	X149	25 ppm	10%	84/16	B
45	11a e 3i	X154	25 ppm	85%	85/16	B
46	11a e 3i	X123	17 ppm	75%	84/16	B
47	11a e 3i	X123	12 ppm	55%	84/16	B

Entrada	Substratos	Catalisador	Carga (ppm (mol))	Conversã o	Razão E/Z	Procediment o
48	11a e 3l	X190	400	95%	n/a	Exemplo 6
49	11a e 3l	X190	200	32%	n/a	A
50	11a e 3l	X190	200	35%	n/a	Exemplo 7
51	11a e 3l	X190	100	10%	n/a	A

Tabela 1. Metátese cruzada de ésteres de ácido decenoico e derivados de oct-7-enol protegido.

Entrada	Substratos	Catalisador	Carga (ppm (mol))	Conversã o	Razão E/Z	Procediment o
48	11a e 3i	X190	25 ppm	85%	85/15	B
49	11a e 3f	X052	50 ppm	60%	84/16	B
50	11a e 3f	X123	50 ppm	90%	85/15	B
51	11a e 3f	X123	25 ppm	80%	84/16	B
52	11a e 3o	X123	50 ppm	50%	84/16	B
53	11a e 3n	X123	50 ppm	45%	85/15	B
54	11a e 3c	X052	250 ppm	50%	84/16	A
55	11a e 3c	X123	250 ppm	80%	85/15	A
56	11a e 3d	X052	500 ppm	90%	84/16	A
57	11a e 3d	X123	500 ppm	90%	85/15	A

Tabela 2. Metátese cruzada de ésteres de ácido decenoico e derivados de oct-7-enol protegido.

Entrada	Substratos	Catalisador	Carga (ppm (mol))	Conversã o	Razão E/Z	Procediment o
1	11a e 13	X054	500 ppm	97% (19 h)	5/95	Exemplo 6
2	11a e 13	X039	500 ppm	96% (4 h)	7/93	Exemplo 7

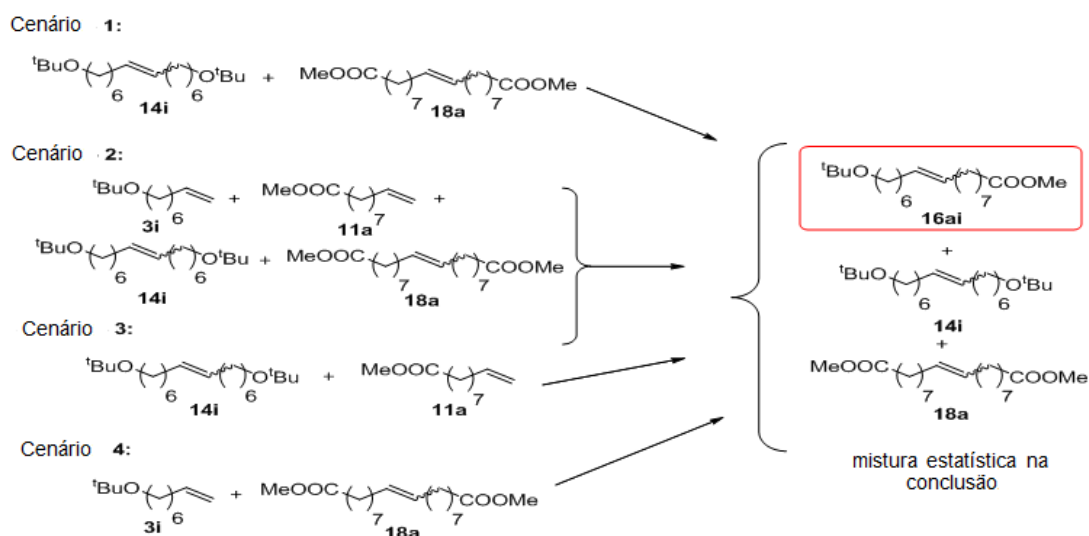
Tabela 3. Metátese cruzada de dec-9-enoato de metila (11a) e 3-metil-

hex-5-enil acetato (13).

Entrada	produtos CM	GC-MS	Retenção	MS (mw)
1	16aa	Método A	15,82 min	368 [M] ⁺
2	16ab	Método A	16,44 min	368 [M] ⁺
3	16ac	Método A	16,74 min	382 [M] ⁺
4	16ad	Método A	17,10 min	396 [M] ⁺
5	16ae	Método A	18,25 min	438 [M] ⁺
6	16af	Método A	15,02 min	356 [M] ⁺
7	16ag	Método A	15,72 min	399 [M] ⁺
8	16ah	Método A	14,60 min	298[M] ⁺
9	16ai	Método A	15,31 min	284 [M-CCH ₃] ⁺
10	16aj	Método A	15,52 min	355 [M] ⁺
11	16ak	Método A	15,98 min	346, 348 [M] ⁺
12 ^a	16al	Método A	14,98 min	284 [M] ⁺
13	16an	Método A	15,43 min	326 [M] ⁺
14	16ao	Método A	15,83 min	340 [M] ⁺
15	16ap	Método A	15,94 min	354 [M] ⁺
16	16ar	Método A	16,03 min	325 [M] ⁺
17	16bi	Método A	15,27 min	355 [M] ⁺
18	16bj	Método A	15,72 min	298 fM-CH(CH ₃)OC ₂ H ₅ I ⁺
19	16bn	Método A	15,68 min	340 [M] ⁺
20	16ci	Método A	15,30 min	312 [M-CCH ₃] ⁺
21	16cj	Método A	15,75 min	385 [M] ⁺
22	17	Método B	15,74 min	312 [M] ⁺ , 252 [M-AcOH] ⁺

Tabela 4. Caracterização de produtos de metátese cruzada. ^a Antes da identificação de produto o grupo protetor foi clivado por metóxido de sódio em metanol

Reciclagem de subproduto(s) homodiméricos por meio de metátese cruzada :



Esquema 5. Estratégias para reciclar subprodutos homodiméricos (14i**, **18a** ou ambos) formados na metátese cruzada de dec-9-enoato de metila (**11a**) e 8-(*terc*-butóxi)oct-1-eno (**3i**).**

Exemplo 12

(Cenário 1): O homodímeros de *terc*-butil octenil éter (**14i**) (0,085 g, 0,25 mmol, 100 μ L, E/Z = 85/15) e o homodímeros de metil dec-9-enoato (**18a**) (0,086 g, 0,25 mmol, 92 μ L, E/Z = 85/15) foram carregados em um frasconete de tampa de rosca de 4 mL e a mistura foi homogeneizada. Catalisador de metátese **X190**, ($1,0 \cdot 10^{-4}$ mmol, 10 μ L, 0,01 M em benzeno) foi adicionado em uma porção. O frasconete foi fechado com uma tampa de septo e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi submetida a ar e misturada com 1 mL de etil acetato não anidro para saciar a reação. A amostra foi em seguida passada através de uma almofada de sílica usando etil acetato puro como eluente (5 mL) e o filtrado foi analisado por GC-MS. A reação deu origem a **14i**, **16ai** e **18a** com 95% de eficiência de reciclagem. No caso de composto **16ai** a razão de isômeros E e Z foi descoberta corresponder ao valor de equilíbrio termodinâmico (E/Z $\approx$ 85/15).

Exemplo 13

(Cenário 2): 8-(*terc*-Butóxi)oct-1-eno (**3i**) (0,092 g, 0,50 mmol, 114 μ L) e

dec-9-enoato de metila (**11a**) (0,092 g, 0,50 mmol, 104 μ L) junto com o homodímeros de *terc-butyl octenil éter* (**14i**) (0,086 g, 0,25 mmol, 100 μ L, E/Z = 85/15) e o homodímeros de metil dec-9-enoato (**18a**) (0,086 g, 0,25 mmol, 92 μ L, E/Z = 85/15) foram carregados em um frascote de tampa de rosca de 4 mL e a mistura foi homogeneizada. Catalisador de metátese **X052** ($2,0 \times 10^{-4}$ mmol, 20 μ L, 0,01 M em benzeno) foi adicionado em uma porção. O frascote foi fechado com uma tampa furada e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente. Amostras (10 μ L) tiradas da mistura de reação após os tempos de reação de 2 horas e 18 horas foram submetidas a ar e misturadas com 0,2 mL de dietil éter não anidro para saciar a reação. As amostras foram em seguida passadas através de uma almofada de sílica usando EtOAc puro como eluente (5 mL) e o filtrado foi analisado por GC-MS. Para a amostra tirada em tempo de reação de 2 horas, a análise de GC-MS encontrou 90% de eficiência de reciclagem e no caso de composto **16ai** a razão de isômeros E e Z foi descoberta corresponder ao valor de equilíbrio termodinâmico (E/Z $\approx$ 85/15). A amostra tirada após 18 horas mostrou valores idênticos com respeito tanto à eficiência de reciclagem e razão E/Z.

Exemplo 14

(Cenário 3): Metil dec-9-enoato (**11a**) (0,184 g, 1,0 mmol, 208 μ L) e o homodímeros de *terc-butyl octenil éter* (**14i**) (0,170 g, 0,5 mmol, 200 μ L, E/Z = 85/15) foram carregados em um frascote com tampa de rosca de 4 mL junto com trioctilalumínio ($4,0 \times 10^{-4}$ mmol, 16,8 μ L, 0,024 M em benzeno) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3,5 horas, em seguida catalisador de metátese **X190** ($4,0 \times 10^{-4}$ mmol, 40 μ L, 0,01 M em benzeno) foi adicionado em uma porção. O frascote foi firmemente fechado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas. O frascote foi conectado a uma fonte a vácuo dinâmico de 50 mbar e seu conteúdo foi agitado durante mais 2,5

horas. A mistura de reação submetida a ar e misturada com 1 mL de etil acetato não anidro para saciar a reação. A amostra foi em seguida passada através de uma almofada de sílica usando etila acetato puro como eluente (5 mL) e o filtrado foi analisado por GC-MS. Análise de GC-MS encontrou 95% de eficiência de reciclagem e no caso de composto **16ai** a razão de isômeros E e Z foi descoberta corresponder ao valor de equilíbrio termodinâmico ($E/Z \approx 85/15$).

Exemplo 15

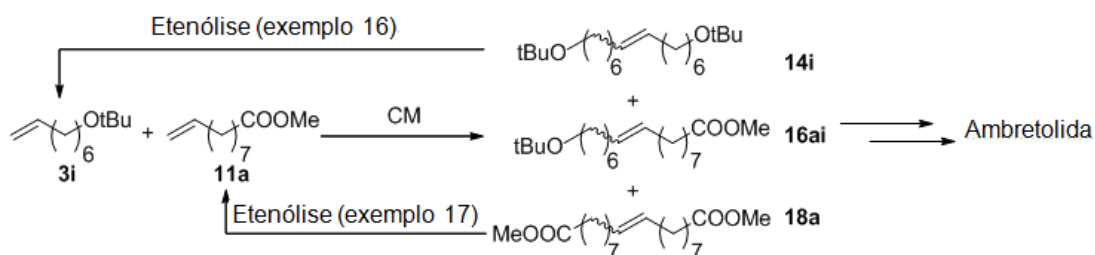
(Cenário 4): 8-(*terc*-Butóxi)oct-1-eno (**3i**) (0,186 g, 1,0 mmol, 235 μ L) e a olefina homodimérica (**18a**) (0,170 g, 0,5 mmol, 183 μ L, $E/Z = 85/15$) foram carregados em um a frascote com tampa de rosca de 4 mL junto com trioctilalumínio ($2,0 \cdot 10^{-4}$ mmol, 8,4 μ L, 0,024 M em benzeno) e a mistura foi agitada a aproximadamente 30°C durante 3,5 horas, em seguida catalisador de metátese **X190** ($2,0 \cdot 10^{-4}$ mmol, 20 μ L, 0,01 M em benzeno) foi adicionado em uma porção. O frasco foi hermeticamente fechado e a mistura de reação foi agitada a aproximadamente 30 °C durante 1,0 hora. O frasco foi conctado a a fonte a vácuo dinâmico de 50 mbar e seu conteúdo foi agitado durante outras 1,5 horas. A mistura de reação foi submetida a ar e misturada com 1 mL de acetato de etila não anidro para saciar a reação. A amostra foi em seguida passada através de de uma almofada sílica usando acetato de etila puro como eluente (5 mL) e o filtrado foi analisado por GC-MS. Análise de GC-MS encontrou 95% de eficiência de reciclagem e no caso do composto **16ai** a razão de isômeros E e Z foi descoberta corresponder ao valor de equilíbrio termodinâmico ($E/Z \approx 85/15$).

Entrada	Substratos, razões molares	Catalisador	Carga (ppm em monômeros equivalentes ^a)	Eficiência de reciclagem % ^b	Razão E/Z (16ai)	Procedimento
1	14i, 18a 1 : 1	X190	100 ppm	95%	85/15	Exemplo 10
2		X052	100 ppm	40%	85/15	Condições de Exemplo 10
3	3i, 11a, 14i, 18a 2 : 2 : 1 : 1	X052	100 ppm	90%	85/15	Exemplo 11
4		X190	100 ppm	70%	85/15	Condições de Exemplo 11
5	11a, 14i 2 : 1	X190	200 ppm	95%	85/15	Exemplo 12
6	3i, 18a 2 : 1	X190	100 ppm	95%	85/15	Exemplo 13

Tabela 5. Exemplos selecionados de experimentos de reciclagem baseados em várias estratégias delineadas no Esquema 5.

^a Olefinas monoméricas (**3i**, **11a**) igual a 1, enquanto que olefinas homodiméricas (**14i**, **18a**) iguais a 2 equivalentes de unidades monoméricas. Cargas são dadas com respeito à soma de todos os materiais de partida olefinicos. ^b Eficiência de reciclagem é calculada da seguinte maneira: $\text{rec. eficiência\%} = [n(\text{unidades de octenila em } \mathbf{16ai}) / \sum n(\text{unidades de octenila em qualquer forma}) + n(\text{unidades de octenila em } \mathbf{16ai}) / \sum n(\text{unidades de octenila em qualquer forma})] * 100$. Seu valor é de 0% para todas as misturas de partida e iguala-se a 100% para uma mistura estatística de **14i**, **16ai**, **18a**.

Detalhes experimentais sobre a reciclagem de subproduto(s) homodiméricos por meio de etenólise:



Esquema 6. Metátese cruzada de *tert*-butil octenil éter (**3i**) e decenoato de metila (**11a**) e reciclagem de subprodutos (**14i** e **18a**).

Entrada	Substrato	Catalisador	Carga (ppm (mol))	Conversão
1	14i	X041	400 ppm	65%
2	14i	X042	400 ppm	60%
3	14i	X052	400 ppm	75%
4	14i	X076	400 ppm	60%
5	14i	X041	200 ppm	57%
6	14i	X042	200 ppm	41%
7	14i	X052	200 ppm	52%
8	14i	X076	200 ppm	33%
9 ^b	14i	X041	200 ppm	91%
10 ^b	14i	X052	200 ppm	62%

Tabela 6. Etenólise de dímero de *tert*-butil éter (**14i**).^{aa} Todas as reações foram realizadas em escala de 0,73 mmol, misturas de reação foram agitadas em temperatura ambiente durante 16 h sob pressão de etileno de 11,5 bar. ^b *n*-Heptano foi usado como solvente para aumentar a solubilidade de etileno.

Exemplo 16

Procedimento geral de etenólise (para resultados na **Tabela 6.**): Em um frasco de tampa de rosca aberto a solução a 0,1 M de catalisador de metátese (em benzeno) (200-400 ppm) foi adicionado a **14i** ou **18a** (0,73 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob 11,5 bar etileno durante 20 horas, e em seguida ela foi saciada com 0,2 mL de dietila éter (Análise: aproximadamente 100 µL de uma mistura de

reação foi filtrada através de uma almofada de sílica (aprox. 4 a 5 mL) a almofada foi lavada com uma mistura de *n*-heptano e EtOAc (7:3, 15 mL) e o filtrado foi analisado por GC-MS.).

Entrada	Substrato	Catalisador	Carga (ppm (mol)) ^a	Condições	Conversão% ^b
1	14i	X061	1000 ppm	Exemplo 16	80% (isolado)
2 ^c		X008	400 ppm	4x volume de pentano, r.t.,	80%
3 ^c			200ppm	11,5 bar, 12h	50%
4	18a	X008	1000 ppm	Exemplo 17	86% (isolado)
5 ^c			400 ppm	4x volume de pentano, r.t., 11,5 bar, 12h	50%
6 ^c			400 ppm	4x volume de pentano, 2,5%, em mol Et ₃ Al, r.t. 1,5h	55%
7 ^c			200 ppm	Em seguida catalisador X008, r.t., 11,5 bar, 12h	30%

Tabela 7. Resultados de experimentos de etenólise. ^aCargas de catalisador dadas com respeito a homodímeros de partida (**14i** e **18a**). ^b Conversões GC a menos que indicado de outro modo. ^c As reações foram realizadas em escala de 0,5 mmol. Preparação análoga àquela descrita para os experimentos listados na Tabela 6.

Exemplo 17:

[000107] Diéter (**14i**) (2,47 g; 7,25 mmol) foi dissolvido em 12,0 mL de pentano em um frascote de vidro de 30 mL secado em forno equipado com uma barra agitadora, solução estoque de catalisador **X061** (0,1 M em benzeno; 72,6 µL; 0,1% em mol) foi adicionado a uma mistura de reação e o frasco foi colocado em uma autoclave (250 mL de volume interno). A autoclave foi fechada e pressurizada a 11,5 bar durante 30 minutos. Fonte de etileno foi desconectada e a autoclave foi compartimentada do porta-luvas. A mistura de reação foi deixada agitar

em temperatura ambiente durante 12 horas. Etileno foi cuidadosamente liberado, a tampa da autoclave foi removida e 1 mL de heptano:EtOAc (solventes não anidrosos) 1:1 mistura solvente foi adicionada subsequentemente para saciar a reação. A mistura de reação saciada foi passada através de um tampão de sílica (camada de sílica de aprox. 10 cm em um cilindro de seringa de 20 mL) usando 150 mL de heptano:EtOAc 1:1 mistura solvente como eluente. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo oleoso foi destilado bulbo a bulbo ($3,0\text{--}3,3 \times 10^{-2}$ mbar; 52 a 55°C) para dar origem a terc-butil octenil éter recuperado (**3i**) como um óleo incolor (2,13 g; 11,56 mmol; rendimento: 80%).

Exemplo 18:

[000108] Procedimento e preparação foram idênticos àqueles descritos no Exemplo A porém o catalisador **X008** foi usado. Diéster (**18a**) (2,27 g; 6,67 mmol) dissolvidos em 9,6 mL *n*-pentano foi etenolizado na presença de catalisador **X008** (0,1 M em benzeno; 66.4 µL; 0.1% em mol). Destilação bulbo a bulbo ($8,5 - 9,0 \times 10^{-2}$ mbar; 60-61°C) deu origem ao composto do título como um óleo incolor (2,10 g; 11,40 mmol; rendimento: 86%).

[000109] Análise de ^1H -RMN dos produtos crus antes da destilação bulbo a bulbo – tanto para o Exemplo 16 quanto Exemplo 17– mostrou que os produtos crus consistiram em aproximadamente 95% de monômero (**3i**; **11a**) e resíduos de homodímero não reagido (**14i**; **18a**). Nenhum sinal de reações colaterais indesejadas durante a etenólise ou preparação foi observado. Espectros de RMN de materiais destilados bulbo a bulbo correspondem àqueles de **3i** e **11a** puros.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para formação de um composto de almíscar macrocíclico, compreendendo as etapas de:

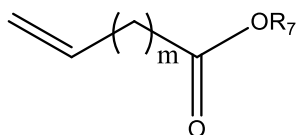
(i) metátese cruzada de uma primeira olefina e uma segunda olefina na presença de um catalisador de metal de transição homogêneo compreendendo um ligante de alquilideno, para formar uma mistura estatística de um heterodímero intermediário das referidas primeira e segunda olefinas terminais, e homodímeros;

(ii) separação do heterodímero da mistura estatística de hetero e homodímeros; e

(iii) ciclização do heterodímero intermediário para formar o composto de almíscar macrocíclico,

caracterizado pelo fato de que

a primeira olefina e a segunda olefina são olefinas com uma ligação dupla terminal; e a segunda olefina apresenta a fórmula (II):

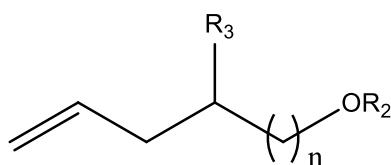


na qual

R_7 é uma porção alquila ramificada ou não-ramificada tendo 1 a 5 átomos de carbono, e

m é um número inteiro de 1 a 10.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a primeira olefina apresenta a fórmula (I):



na qual

OR_2 é um grupo hidroxila protegido, que é selecionado de um grupo alquil éter; um grupo éster; um grupo silil éter; ou um grupo

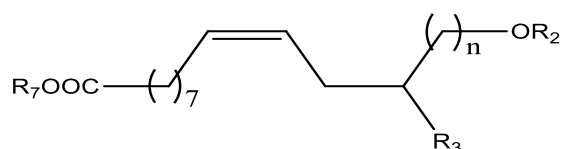
carbonato;

R_3 é H ou metila; e

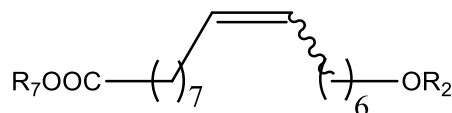
n é um número inteiro de 1 a 8.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R_7 é metila ou etila, em que m é preferivelmente 7.

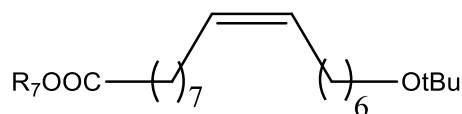
4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o heterodímero apresenta a fórmula:



5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o heterodímero apresenta a fórmula:



6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o heterodímero apresenta a fórmula:



7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a primeira olefina e a segunda olefina são reagidas em uma razão molar de 1:x para produzir uma razão de heterodímero:primeiro homodímero:segundo homodímero de $2x:1:1x^2$, em que x é um número inteiro ou um número tendo uma parte fracional, que é maior do que 1.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 7, caracterizado pelo fato de que o heterodímero é formado em mistura com um homodímero de álcool protegido e um homodímero de éster de ácido carboxílico.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a mistura do heterodímero e de cada homodímero é formada em uma razão molar de 2:1:1.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o heterodímero é separado dos homodímeros por destilação em uma temperatura de 100 a 220 graus centígrados e uma pressão de 100 a 1000 Pa (1 a 10 mbar).

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que os homodímeros são reciclados por metátese com etileno para regenerar as primeira e segunda olefinas.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que os homodímeros são tratados com 100 kPa (1 bar) a 2000 kPa (20 bar) de gás de etileno.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o heterodímero é ciclizado por transesterificação.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que, se o heterodímero contiver um grupo de álcool protegido, ele é primeiro desprotegido por hidrólise antes de ser submetido à ciclização por transesterificação.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de ser para a formação de E/Z 9-ambretolida.

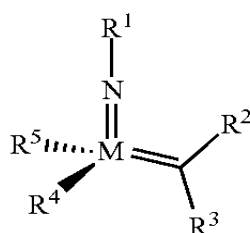
16. Método de formação de E/Z 9-ambretolida de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a razão E/Z é de 80:20 a 90:10.

17. Método de acordo com a reivindicação 15 ou 16,

caracterizado pelo fato de que a razão E/Z é 85:15.

18. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o catalisador é um catalisador de molibdênio ou tungstênio contendo um ligante de alquilideno.

19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o catalisador é um composto de acordo com a fórmula



na qual

M = Mo ou W;

R¹ é arila, heteroarila, alquila, ou heteroalquila; opcionalmente substituídas;

R² e R³ podem ser iguais ou diferentes e são, cada um, hidrogênio, alquila, alquenila, heteroalquila, heteroalquenila, arila, ou heteroarila; que podem ser substituídas;

R⁵ é alquila, alcóxi, heteroalquila, arila, arilóxi, heteroarila, sililalquila, sililóxi, que podem ser substituídos; e

R⁴ é um resíduo R⁶-X-, em que

X = O e R⁶ é arila, que pode ser substituída; ou

X = S e R⁶ é arila, que pode ser substituída; ou

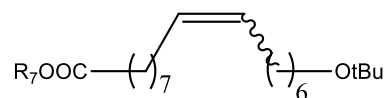
X = O e R⁶ é (R⁷, R⁸, R⁹)Si; em que R⁷, R⁸, R⁹ são alquila ou fenila, que podem ser substituídas, ou

X = O e R⁶ é (R¹⁰, R¹¹, R¹²)C, em que R¹⁰, R¹¹, R¹² são independentemente selecionados de fenila, alquila; que podem ser substituídas;

ou R⁴ e R⁵ são ligados um ao outro e são ligados a M

por meio de oxigênio.

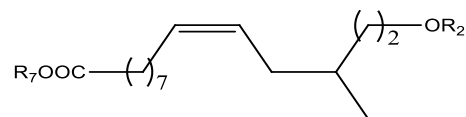
20. Heterodímero, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



na qual

R_7 é uma porção alquila ramificada ou não-ramificada tendo 1 a 5 átomos de carbono.

21. Heterodímero, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



na qual

OR_2 é um grupo hidroxila protegido, e

R_7 é uma porção alquila ramificada ou não-ramificada tendo 1 a 5 átomos de carbono.

22. Heterodímero de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:

