



(I 9) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 92048 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07C045/43 A

C07C045/58 B

C07C047/277 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.10.20	(73) <i>Titular(es):</i> IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC. IMPERIAL CHEMICAL HOUSE, MILLBANK LONDON SW1P 3JF GB
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.10.21 GB 8824672	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.04.30	(72) <i>Inventor(es):</i> GREGORY DAVID HARRIS GB STANLEY ARNOLD LEE GB
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 12/94 1994.12.13	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ARILOXI-ALDEÍDOS ALIFÁTICOS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

Descrição referente à patente de invenção de IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica, industrial e comercial, com sede em Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3 JF, Inglaterra, (inventores: Gregory David Harris e Stanley Arnold Lee, residentes na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ARILOXI-ALDEÍDOS ALIFÁTICOS".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a um novo processo e, mais particularmente, refere-se a um novo processo para a fabricação de certos arilóxi-aldeídos alifáticos e dos análogos de ariltio relacionados que são úteis, por exemplo, como produtos químicos intermediários. Certos aldeídos são novos e são proporcionados de acordo com um outro aspecto da presente invenção.

Sabe-se que certos ácidos 2-arilóxi-alquil-4-(2-hidróxi-fenil)-1,3-dioxano-alcenóicos são úteis como antagonistas de uma ou mais das acções do tromboxano A₂ substâncias constrictiva prostanóide e são valiosas como agentes farmacêuticos (pedido de patente europeia número 201351).

Os análogos de derivados de 2-ariltio-alquilo descobriu-se agora que têm actividade farmacológica relacionada (veja-se o pedido de patente europeia copendente depositado pela Requerente).

(e podem ser isolados) sob a forma de hidrato.

As significações particularmente apropriadas para R^1 incluem, por exemplo, fenilo e naftilo, opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, por exemplo, alquilo (especialmente alquilo inferior como alquilo com um a cinco átomos de carbono, por exemplo, metilo, etilo ou tércio-butilo), alcóxi (especialmente alcóxi inferior tal como alcóxi com um até cinco átomos de C, por exemplo, metóxi, etóxi ou propóxi), ciano, nitro, trifluormetilo ou halogéneo (tal como flúor, cloro e bromo).

No entanto, em geral, o processo é apropriado para a produção de aldeídos com uma larga gama de grupos arilo ou arilo substituído com R^1 , sendo a única limitação a possibilidade de o fenol ou o tiofenol de fórmula (III) formar um nucleófilo na presença da base.

As significações particularmente apropriadas para R^2 incluem, por exemplo, alquilo com um a cinco átomos de C e, especialmente, metilo, etilo e propilo.

X é preferivelmente cloro.

O processo é particularmente apropriado para a produção de compostos de fórmula (I) em que R^1 é, por exemplo, fenilo, naftilo e fenilo contendo um ou dois substituintes independentemente escolhidos de alquilo com um a quatro átomos de C (tal como metilo, etilo e tercio-butilo), alcóxi com um até quatro átomos de C (como, por exemplo, metóxi e etóxi), halogéneo (tal como flúor, cloro e bromo), ciano e nitro, R^2 é metilo ou etilo e Z é, por exemplo, oxi.

Uma base particularmente apropriada é, por exemplo, um hidróxido de um metal alcalino, tal como hidróxido de lítio, de sódio ou de potássio, dos quais o hidróxido de sódio é geralmente o preferido por razões do seu baixo custo.

O processo é preferivelmente realizado em presença de um dissolvente ou de um diluente apropriados ou de uma combinação deles, por exemplo, em ambiente geralmente aquoso, por exemplo, usando água ou uma mistura de água e um éter que actua como dissolvente (tal como éter tércio-butil-metílico, tetra-hidrofurano, metóxi-benzeno ou éter dietílico) ou um hidrocarboneto que actue como dissolvente (tal como tolueno ou xile-

no). Uma mistura de um hidrocarboneto tal como tolueno ou metóxi-benzeno com água é uma combinação de dissolventes particularmente preferida para a realização do processo.

Um catalisador de transferência de fases tal como um halogeneto de tetralquilamônio (por exemplo, brometo de cetil-trimetilamônio) pode ser convenientemente utilizado para facilitar o progresso do processo. Adicionalmente, o processo pode ser convenientemente realizado a uma temperatura dentro do intervalo geral, por exemplo, de 20 a 60°C e, preferivelmente, à temperatura ambiente ou próximo desta.

Os di-halógeno-hidrôxi-alcanos de partida de fórmula (II) podem obter-se fazendo reagir um 2,2-di-halógeno-acetato de alquilo inferior de fórmula



na qual X é cloro ou bromo e

R³ é alquilo inferior (por exemplo, alquilo com um a cinco átomos de C tal como metilo ou etilo), com um excesso de um reagente de Grignard de alquilo inferior apropriado, por exemplo, um brometo, cloreto ou iodeto de alquilo inferior-magnésio no seio de um dissolvente ou de um diluente apropriado, por exemplo, um éter tal como éter t-butil-metílico, éter dietílico ou tetrahidrofurano, a uma temperatura compreendida dentro do intervalo de, por exemplo, -20 a 25°C.

O processo de acordo com a presente invenção é particularmente vantajoso, por exemplo, para evitar a operação de redução em condições anidras realizada a baixa temperatura do processo da técnica anterior. Acredita-se que o processo pode prosseguir pelo menos parcialmente através do correspondente mono-halógeno-epóxido de fórmula



Esse epóxido pode ser facilmente obtido in situ, por exemplo, tratando o composto de fórmula (II) com uma base. A invenção deve também considerar-se como compreendendo uma modificação em que o epóxido de fórmula V é utilizado em

vez do composto de fórmula II na reacção com o composto de fórmula $R^1.ZH$.

Grande número de aldeídos de fórmula I são novos, por exemplo, aqueles em que R^1 é fenilo que possui um ou dois substituintes como se definiu acima, R^2 é como se definiu acima e Z é óxi ou tio e são proporcionados como outro aspecto característico da presente invenção.

A transformação dos aldeídos de fórmula I nos ácidos 2-arilóxi-alkuil-4-(2-hidróxi-fenil)-1,3-dioxano-alcenônicos farmacêuticamente úteis é descrita, por exemplo, na publicação do pedido de patente europeia número 201351. Os aldeídos de fórmula I são também utilizados, por exemplo, na preparação dos correspondentes ácidos carboxílicos e álcoois por processos convencionais de oxidação e de redução, respectivamente bem conhecidos na técnica.

A invenção é seguidamente ilustrada por meio dos seguintes Exemplos não limitativos, em que, a não ser que se indique algo diferente,

- i) as concentrações e as evaporações realizam-se por evaporação rotativa a cerca de 60°C in vacuo, a cerca de 2650 Pa de pressão;
- ii) as operações de preparação realizam-se à temperatura ambiente, isto é, dentro do intervalo de 18 a 26°C;
- iii) a cromatografia em coluna com vaporização realiza-se em gel de sílica 60 Fluka (número de catálogo 60738) obtida a partir de Fluka AG, Buchs, Suíça, CH-9470;
- iv) os rendimentos são indicados apenas a título de ilustração e não são necessariamente os rendimentos máximos que se podem atingir por um desenvolvimento apropriado do processo;
- v) o espectro de ressonância magnética nuclear protónica determinou-se normalmente a 90 ou 200 MHz em $CDCl_3$, usando tetrametil-silano (TMS) como padrão interno e são expressos como desvios químicos (valores de delta) em partes por milhão em relação ao TMS usando as abreviaturas convencionais para a designação dos picos mais importantes : s = singlete; m = multiplete; t = triplete; br = largo; d = doblete; etc.



EXEMPLOS

EXEMPLO 1

Adicionou-se brometo de cetil-trimetil-amônio (0,28 grama, 0,77 milimole) a uma solução de 3-bromofenol (6,66 gramas, 38,5 milimole) em solução aquosa 3,85 M de hidróxi do de sódio (10 ml), seguido por uma solução de 1,1-dicloro-2-hi dróxi-2-metil-propano (A) (1,37 gramas, 9,6 milimoles) em éter (20 ml).


Agitou-se a mistura sob uma atmosfera de árgon durante dezoito horas e, em seguida, diluiu-se com éter (50 ml) e extraíu-se com solução aquosa 2 M de hidróxido de sódio (4 x 30 ml) para eliminar o fenol que não reagiu. Extracta ram-se os extractos aquosos com éter (50 ml) depois de combina dos e lavou-se a fase orgânica com solução aquosa 2 molar de hi dróxido de sódio (20 ml) seguida de água (50 ml). Secaram-se os extractos orgânicos depois de combinados ($MgSO_4$), concentraram -se e purificaram-se por cromatografia em coluna com evaporação, eluindo-se com acetato de etilo/hexano (1 : 10 em volume/volume) para se obter 2-(3-bromofenóxi)-2-metil-propanal (0,89 grama) sob a forma de um óleo.

Espectro de ressonância magnética nuclear:

1,45 (6H, s), 6,75 - 7,20 (4H, m), 9,8 (1H, s).

O derivado de partida (A) 2-hidróxi-2-me til-propano obteve-se procedendo da seguinte maneira:

Adicionou-se uma solução de dicloro-ace tato de metilo (77,18 gramas, 0,54 mole) em éter anidro (50 ml) a uma solução sob agitação de iodeto de metil-magnésio [prepara da a partir de aparas de magnésio (38,8 gramas, 1,35 moles) e io deto de metilo (84,1 ml, 1,35 moles)] no seio de éter anidro (750 ml) a 0°C, sob atmosfera de árgon, com uma velocidade tal que a temperatura não excedesse 15°C. Agitou-se a mistura a 25°C durante trinta minutos e depois arrefeceu-se até 0°C. Adicionou -se água (100 ml) e acidulou-se a mistura a pH 4 com ácido clorí drico concentrado. Separaram-se as camadas e extraíu-se a fase . aquosa com éter (3 x 100 ml). Secaram-se os extractos orgânicos . depois de combinados ($MgSO_4$) e concentraram-se. Destilou-se o


óleo residual sob pressão reduzida para se obter 1,1-dicloro-2-hidrôxi-2-metil-propano (A) (57,81 gramas) sob a forma de óleo. Ponto de ebulição : 48 - 50°C a 20 mm de Hg; espectro de ressonância magnética nuclear:

1,45 (6H, s), 2,15 (1H, br, s) e 5,65 (1H, s).

O 1,1-dicloro-2-hidrôxi-2-metil-propano (A) pode também obter-se com um rendimento semelhante por reação com brometo de metil-magnésio ou cloreto de metil-magnésio, em vez de iodeto de metil-magnésio.

EXEMPLOS 2 a 8

Utilizando uma maneira de proceder análoga à que se descreveu no Exemplo 1 para a preparação de 2-(3-bromofenóxi)-2-metil-propanal, mas partindo do fenol apropriado, obtiveram-se os seguintes aldeídos com a forma de óleos destiláveis:

Exemplo 2: 2-metil-2-fenóxi-propanal; espectro de ressonância magnética nuclear : 1,4 (6H, s), 6,8 - 7,4 (5H, m) e 9,8 (1H, s).

Exemplo 3: 2-(4-bromofenóxi)-2-metil-propanal; espectro de ressonância magnética nuclear : 1,4 (6H, s), 6,7 - 7,4 (4H, m), 9,8 (1H, s).

Exemplo 4: 2-(4-flúor-fenóxi)-2-metil-propanal; espectro de ressonância magnética nuclear : 1,4 (6H, s), 6,8 - 7,0 (4H, m), 9,8 (1H, s).

Exemplo 5: 2-(3-flúor-fenóxi)-2-metil-propanal; espectro de ressonância magnética nuclear : 1,45 (6H, s), 6,55 - 7,3 (4H, m), 9,8 (1H, s).

Exemplo 6: 2-(4-ciano-fenóxi)-2-metil-propanal; espectro de ressonância magnética nuclear : 1,5 (6H, s), 6,85 - 7,6 (4H, m), 9,75 (1H, s).

Exemplo 7: 2-(4-metóxi-fenóxi)-2-metil-propanal; espectro de ressonância magnética nuclear : 1,36 (6H, s), 3,76 - (3H, s), 6,7 - 6,9 (4H, m), 9,85 (1H, s).

Exemplo 8: 2-(4-t-butil-fenóxi)-2-metil-propanal; espectro de ressonância magnética nuclear : 1,26 (9H, s), 1,41

(6H, s), 6,7 - 7,3 (4H, m), 9,85 (1H, s).

EXEMPLOS 9 e 10

Usando uma maneira de proceder análoga à que se descreveu no Exemplo 1 para a preparação de 2-(3-bromofenóxi)-2-metil-propanal, mas partindo do fenol apropriado, obtiveram-se os seguintes aldeídos sob a forma de óleos destiláveis:

Exemplo 9: 2-metil-2-(2-metóxi-fenóxi)-propanal; espectro de ressonância magnética nuclear : 1,35 (6H, s), 3,75 (3H, s) e 6,80 - 7,25 (4H, m).

Exemplo 10: 2-metil-2-(2-metilfenóxi)-propanal; espectro de ressonância magnética nuclear : 1,45 (6H, s), 2,25 (3H, s) e 6,60 - 7,20 (4H, m).

EXEMPLOS 11 e 12

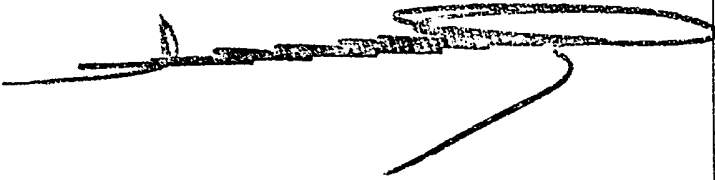
Usando uma maneira de proceder análoga à que se descreveu no Exemplo 1 para a preparação de 2-(3-bromofenóxi)-2-metil-propanal, mas partindo do tiofenol apropriado, obtiveram-se os seguintes aldeídos com a forma de óleos destiláveis:

Exemplo 11: 2-metil-2-(feniltio)-propanal; espectro de ressonância magnética nuclear : 1,25 (6H, s), 7,25 (5H, m), 9,28 (1H, s); m/e 194 (M + NH₄)⁺.

Exemplo 12: 2-metil-2-(4-flúor-feniltio)-propanal; espectro de ressonância magnética nuclear : 1,31 (6H, s), 6,99 (2H, m), 7,36 (2H, m), 9,28 (1H, s); m/e 216 (M + NH₄)⁺.

EXEMPLO 13

Adicionou-se gota a gota uma solução de dicloro-acetato de metilo (35,7 gramas, 0,25 mole) em tolueno (200 ml) a uma solução agitada de cloreto de metil-magnésio em tetra-hidrofurano (250 ml de uma solução 3,0 M), com arrefecimen



to para conservar a temperatura inferior a 20°C. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante três horas e, em seguida, tratou-se, a menos de 5°C, com uma mistura de água (200 ml) e ácido clorídrico concentrado (66 ml) para ajustar o pH a 2 - 3. Foi necessária uma agitação vigorosa e arrefecimento externo para conservar a temperatura inferior a 30°C. Separaram-se as duas fases que assim se formaram e extraiu-se a fase aquosa com tolueno (50 ml). Lavou-se a fase orgânica combinada até ficar isenta de ácido com salmoura (200 ml) e água (150 ml).

Adicionou-se a solução em tolueno de 1,1-dicloro-2-hidróxi-2-metil-propano assim obtida a uma solução de hidróxido de sódio (100 gramas) e fenol (240 gramas) em água (340 ml), com vigorosa agitação e continuou-se a agitar durante dezasseis a vinte e quatro horas. Em seguida, separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica cuidadosamente com solução 4 - 6 molar de hidróxido de sódio (3 x 150 ml) para eliminar o excesso de fenol e, em seguida, com água (2 x 150 ml) até as águas de lavagem terem pequena alcalinidade. Eliminou-se o dissolvente por evaporação rotativa e destilou-se o óleo residual para se obter 2-metil-2-fenóxi-propanol, sob a forma de óleo transparente (ponto de ebulição $96 \pm 8^\circ\text{C}$ a cerca de 2650 Pa de pressão) com o rendimento de 61%.

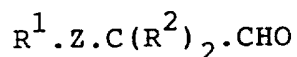
EXEMPLO 14

Repetiu-se a maneira de proceder que se descreveu no Exemplo 13, usando uma quantidade equivalente de brometo de metil-magnésio (solução 1,5 molar em tetra-hidrofurano), em vez de cloreto de metil-magnésio, para se obter 2-metil-2-fenóxi-propanal com o rendimento de 40 - 65%.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

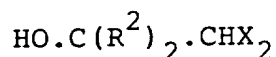
- 1ª -

Processo para a preparação de ariloxi-aldeídos da fórmula

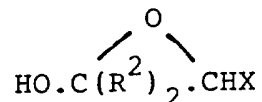


na qual

R^1 é um grupo arilo, Z é oxi ou tio R^2 é um grupo alquilo inferior, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um di-halogeno-hidroxi-alcano da fórmula

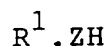


ou o correspondente epóxido da fórmula



na qual

R^2 tem as significações acima referidas e X é cloro ou bromo, com um composto da fórmula




na qual

R^1 e Z têm as significações acima mencionadas, na presença de base.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R^1 é escolhido de fenilo e naftilo, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes escolhidos de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, nitro,

- 10 -



trifluormetilo e halogêneo.

- 3a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R^1 ser fenilo, naftilo monossustituído ou dissubstituído por substituintes independentemente escolhidos de metilo, etilo, *t*-butilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, ciano e nitro, R^2 é metilo ou etilo e Z é oxí.

- 4a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de a base ser um hidróxido de metal alcalino.

- 5a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de se realizar a reacção num meio aquoso e a uma temperatura compreendida dentro do intervalo de cerca de 20 a 60°C.

- 6a -


Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto de o meio geralmente aquoso ser proporcionado por uma mistura de um hidrocarboneto e água.

7, caracterizado pelo facto de, como produto final, se obter 2-metil-2-fenoxi-propanal.

A requerente reivindica a prioridade do pedido britânico apresentado em 21 de Outubro de 1988, sob o Nº. 88 24 672.3.

Lisboa, 20 de Outubro de 1989
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

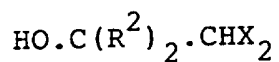
A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.



RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ARILOXI-ALDEÍDOS ALIFÁTICOS"

A invenção refere-se a um novo processo para a preparação de vários ariloxi-aldeídos alifáticos e seus análogos de ariltio que são úteis como produtos químicos intermediários. O processo envolve fazer-se reagir um di-halogeno-hidro_xialcano da fórmula



na qual

R² é alquilo e X é cloro ou bromo com um fenol ou um tiofenol na presença de uma base e é aplicável à preparação em larga escala.

-
-
-