

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0710821-4 A2**

(22) Data de Depósito: 20/04/2007
(43) Data da Publicação: 23/08/2011
(RPI 2120)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 213/00 2006.01
C07C 217/84 2006.01

(54) Título: **NOVO PROCESSO PARA O PREPARO DE 4-HIDRÓXI ALQUILAMINO-2-NITROANISÓIS**

(30) Prioridade Unionista: 20/04/2006 EP 06008163.5

(73) Titular(es): The Procter & Gamble Company

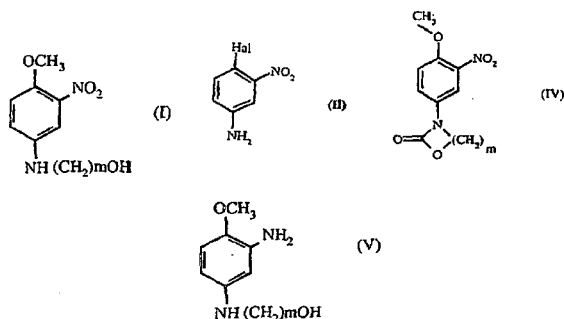
(72) Inventor(es): Emmanuel Morand, Hans-Juergen Braun, Otto Goettel

(74) Procurador(es): Trench Rossi e Watanabe Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007051468 de 20/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/122579 de 01/11/2007

(57) **Resumo:** NOVO PROCESSO PARA O PREPARO DE 4-HIDRÓXI ALQUILAMINO-2-NITROANISÓIS Processo para a preparação de 4-hidróxi alquilamino-2-nitroanisóis com a fórmula geral (I) em que m é 2 ou 3; mediante a reação de uma 4-halogeno-3-nitroanilina de fórmula (II) com um cloroalquil-cloroformiato de fórmula (III), o fechamento de anel alcalino do carbamato resultante e substituição nucleofílica do átomo de halogênio por um grupo metóxi para formar um derivado de fórmula (IV) e, finalmente, a abertura de anel do carbamato cíclico resultante mediante o tratamento com hidróxido de metal alcalino metanólico, seguido da neutralização com ácidos inorgânicos ou orgânicos, sendo que a reação completa é realizada em um meio não-aquoso, bem como um processo para o preparo de 2-amino-4- hidróxi alquilamino-anisóis de fórmula (V)





NOVO PROCESSO PARA O PREPARO DE 4-HIDRÓXI ALQUILAMINO-2-NITROANISÓIS

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a um novo processo para o preparo de 4-hidróxi alquilamino-2-nitroanisóis, os quais são úteis como intermediários para a síntese de acopladores de tintura para cabelos, como 4-hidróxi alquilamino-2-aminoanisóis.

10 **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

 Em DE-A 38 06 237 é descrito um processo para o preparo de 1-metóxi-2,4-diaminobenzenos N4-substituídos mediante a reação de 4-amino-2-nitroanisol com cloroalquil-cloroformiatos em diferentes misturas de solvente aquoso
15 contendo um tampão. As reações são realizadas em uma faixa de temperaturas de 70 °C até a temperatura de refluxo dos solventes ou das misturas de solvente usadas, sendo requeridos tempos de reação entre 4 e 12 horas. Os carbamatos de cadeia aberta são isolados mediante a adição
20 de água. Outras etapas são realizadas em meio aquoso fortemente básico, o qual é completamente desfavorável em termos da presença de 4-amino-2-nitroanisol.

 Em DE-A 35 36 066 é descrito um processo com múltiplas etapas para o preparo de p-fenilenodiaminas N,N'-
25 dissubstituídas mediante a reação de uma 4-halogênio-3-nitroanilina com um β -cloroetil-cloroformiato, e a formação de uma oxazolidona pela adição de um hidróxido de metal alcalino em um solvente orgânico, seguida da condensação da

oxazolidona com uma amina primária e, ao final, a hidrólise alcalina do produto de reação.

Problemas referentes aos resíduos de 4-amino-2-nitroanisol também foram descritos em US-A 5.508.467, que
5 refere-se a um processo para o preparo de hidróxi
alquilamino-nitro-benzenos. Embora os autores de US
5.508.467 tenham reivindicado que produtos altamente puros
podem ser obtidos por meio de seu processo, a quantidade de
4-amino-2-nitroanisol residual, que é de 480 ppm, ainda é
10 insatisfatória. O 4-amino-2-nitroanisol não pode ser
completamente removido por meio de múltipla recristalização
sem uma considerável perda de produtividade. Se os compostos
nitro em questão fossem reduzidos às aminas correspondentes,
seria impossível separar os subprodutos de 2,4-diaminoanisol
15 resultantes dos compostos-alvo.

Por tanto, é essencial descobrir um processo para a
síntese de 4-hidróxi alquilamino-2-nitroanisóis que resulte
em quantidades extremamente baixas de 4-amino-2-nitroanisol
residual pois, para serem usados como intermediários na
20 síntese de precursores de tintura para cabelos, os 4-hidróxi
alquilamino-2-nitroanisóis precisam conter quantidades
significativamente menores de 4-amino-2-nitroanisol do que é
exeqüível mediante o uso dos métodos conhecidos na técnica.

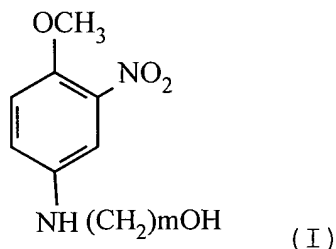
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

25 O objetivo da presente invenção é, portanto, obter
um processo que resolva de maneira eficaz os problemas do 4-
amino-2-nitroanisol residual restante.

Descobriu-se, agora, que o problema acima descrito é resolvido por meio de um processo de acordo com a presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a um novo processo para o preparo de 4-hidróxi alquilamino-2-nitroanisóis com a fórmula geral (I), conforme descrito no Esquema 1 mencionado abaixo.

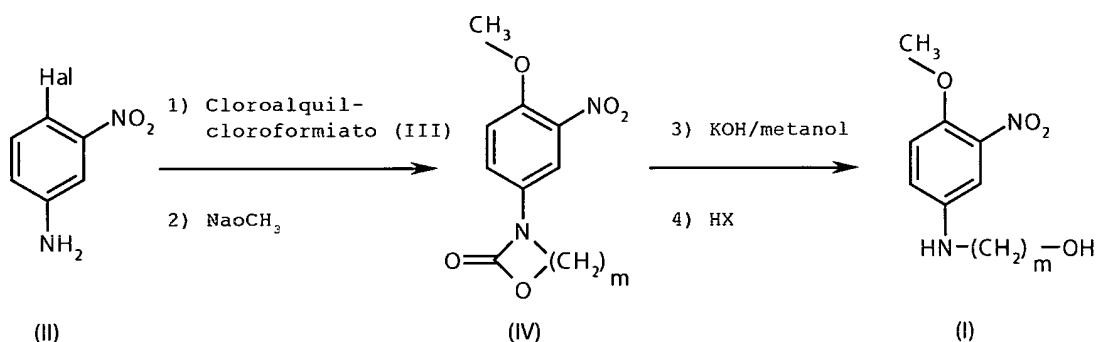


10

em que m é 2 ou 3;

mediante a reação de 4-halogeno-3-nitroanilinas de fórmula (II) com cloroalquil-cloroformiatos (III), o fechamento de
15 anel alcalino dos carbamatos e a substituição nucleofílica dos átomos de halogênio por um grupo metóxi, para formar derivados de fórmula (IV) e, finalmente, a abertura do anel dos carbamatos cíclicos resultantes mediante o tratamento com hidróxido de metal alcalino metanólico, seguido de
20 neutralização com um ácido inorgânico ou orgânico, sendo que a reação completa é executada em um meio não-aquoso.

Esquema 1: síntese de 4-hidróxi alquilamino-2-nitroanisóis de fórmula (I)



Os 4-hidróxi alquilamino-2-nitroanisóis resultantes são importantes intermediários para o preparo de 2-amino-4-hidróxi alquilamino-anisóis e seus sais, que são úteis como precursores de corante para tingimento oxidante de cabelos.

As 4-halogeno-3-nitroanilinas de fórmula (II), como 4-cloro-3-nitroanilina ou, especialmente, 4-fluoro-3-nitroanilina, são reagidas com cloroalquil-cloroformatos (III), de preferência em solventes dipolares apróticos inertes como dimetil formamida, dimetil acetamida ou n-metil pirrolidona, de modo que a condensação ocorra espontaneamente.

Devido ao aumento de temperatura, é requerido o uso de resfriamento externo. A reação pode ser conduzida entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição dos solventes usados mas, no que se refere a altas purezas de produto, a temperatura precisaria estar na faixa de 40 °C a 60 °C. Devido à seletividade muito alta da reação de acordo com o procedimento da presente invenção, o produto de reação resultante pode ser usado na etapa seguinte sem qualquer isolamento ou purificação.

Na etapa seguinte da síntese de acordo com a presente invenção, o metóxido alcalino é adicionado à mistura

de reação para formar os carbamatos cíclicos, sendo usada, de preferência, uma solução comercial de metóxido de sódio a 30% em metanol. Mediante a adição de três equivalentes de metóxido alcalino, a estrutura de anisol é formada por deslocamento nucleofílico do átomo de halogênio aromático. A adição da solução de metóxido de sódio leva a um maior aumento de temperatura, portanto a reação é também conduzida sob resfriamento externo, na mesma faixa de temperaturas (de preferência de 40 a 60 °C) descrita para a etapa inicial.

A abertura do anel para os compostos-alvo da fórmula (I) é realizada mediante o tratamento com hidróxido de metal alcalino. De preferência, é usada uma solução metanólica de hidróxidos de metal alcalino, por exemplo hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

Ao final da reação, a quantidade de álcali é neutralizada mediante a adição de um equivalente de um ácido inorgânico ou orgânico relacionado à quantidade de hidróxido alcalino. Quando o metanol for usado como solvente, é preferencial o uso de ácido acético. O produtos finais com anel aberto precipitam-se sob a forma de produtos laranja-amarelados, mediante a adição de água.

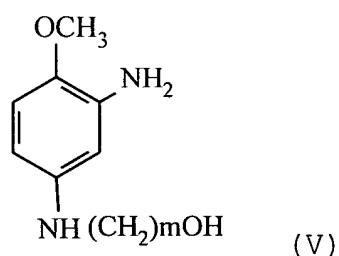
Se necessário, o composto da estrutura (I) que contém o grupo hidróxi etila, pode ser recristalizado a partir de solventes como tolueno ou xileno, de modo que podem ser usados adsorventes como carvão vegetal ativado ou terra diatomácea ativada (Hyflo, Diatomeen).

Em comparação ao método descrito em DE-A 35 36 066, a etapa inicial de condensação da síntese de acordo

com a presente invenção é realizada sob condições mais moderadas sem aquecimento externo e sem adição de qualquer base. Além disso, em comparação ao método descrito em DE-A 38 06 237 e em US-A 5.508.467, a síntese de acordo com a
5 presente invenção oferece uma reação de abertura de anel mais rápida e muito seletiva para as hidróxi alquil anilinas correspondentes.

O processo de acordo com a presente invenção fornece N-(2-hidróxi alquil)-4-metóxi-3-nitroanilinas com um
10 teor extremamente baixo de 4-amino-2-nitroanisol. Uma outra vantagem é que três etapas, especificamente a condensação das halogeno-nitroanilinas com os cloroalquil-cloroformiatos, o fechamento do anel para carbamatos cíclicos e o deslocamento do átomo de halogênio aromático,
15 podem ser realizadas sem isolamento dos intermediários. As etapas da reação são conduzidas em sistemas não-aquosos que, em contraste com os processos conhecidos na técnica, fornecem produtos altamente puros. A alta pureza é essencial quando os produtos da fórmula (I) são usados como
20 intermediários para o preparo de acopladores de tintura para cabelos, os quais podem ser obtidos mediante a redução do grupo nitro para as aminas correspondentes.

Conseqüentemente, outro objetivo da presente invenção é obter um processo para a síntese de 2-amino-4-
25 hidróxi alquilamino-anisóis de fórmula (V),



em que m é 2 ou 3;

mediante a reação de 4-halogeno-3-nitroanilinas de fórmula
 5 (II) com cloroalquil-cloroformatos (III), o fechamento de
 anel alcalino dos carbamatos e a substituição nucleofílica
 dos átomos de halogênio por um grupo metóxi, para formar
 derivados de fórmula (IV), a abertura do anel dos
 carbamatos cíclicos resultantes mediante o tratamento com
 10 hidróxido de metal alcalino metanólico, seguido de
 neutralização com ácidos inorgânicos ou orgânicos, sendo
 que a reação completa é executada em um meio não-aquoso e,
 finalmente, a redução do grupo nitro dos 4-hidróxi
 alquilamino-2-nitroanisóis de fórmula (I) resultantes para
 15 as aminas correspondentes de fórmula (V) e seus aductos com
 um ácido orgânico ou inorgânico.

A redução dos compostos nitro de fórmula (I) pode
 ser realizada mediante o uso de métodos redutivos bem
 conhecidos na literatura, por exemplo uma hidrogenação
 20 catalítica com hidrogênio e um catalisador Pd/C.

Os exemplos a seguir irão explicar o assunto da
 invenção com mais detalhes sem limitar seu escopo a esses
 exemplos.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Preparação de N-(2-hidróxi etil)-4-metóxi-3-nitro-anilina

Etapas 1.1: 3-(4-metóxi-3-nitrofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona

5 A 4-fluoro-3-nitro-anilina (50,0 g, 320 mmol) foi dissolvida em 100 mL de N-metil pirrolidona. Subseqüentemente, o 2-cloroetil-cloroformiato (48,1 g, 336 mmol) foi adicionado por gotejamento sob resfriamento externo, de modo que a temperatura interna fosse mantida
10 abaixo de 60 °C. Uma vez completa a adição, a agitação prosseguir durante 30 minutos e, então, uma solução de metóxido de sódio a 30% (230,7 g, 1,28 mol) foi adicionada por gotejamento a uma taxa tal que, sob resfriamento externo, a temperatura permaneceu abaixo de 40 °C. Quando a adição se
15 completou, a mistura de reação foi deixada resfriar e, então, foi vertida sobre água fria (2.000 mL) e agitada durante um período adicional de 30 minutos. A suspensão obtida foi removida por filtração, lavada com água e seca.

Rendimento: 62,3 g (81,7%) de sólido amarelado.

20 [A comparação com uma amostra de referência confirmou a identidade química.]

¹H-RMN (DMSO-d₆/300 MHz): δ = 8,13 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,92 ppm (s, 3H).

25 Etapas 1.2: N-(2-hidróxi etil)-4-metóxi-3-nitroanilina

O hidróxido de potássio sólido (3,5 g, 62,4 mmol) foi dissolvido em metanol (100 mL). À solução obtida, foi

adicionada a 3-(4-metóxi-3-nitrofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona da etapa 1.1 (5 g, 21 mmol), formando-se assim uma suspensão amarela.

Então, a mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 5 horas, e uma solução vermelha foi obtida. Com agitação, o ácido acético diluído (3,7 g, 62,4 mmol em 20 mL de água) foi adicionado por gotejamento à solução morna, e a mistura de reação foi resfriada até uma temperatura na faixa de 0 °C a 5 °C. Foi obtida uma suspensão laranja, a qual foi filtrada. O sólido resultante foi seco.

Rendimento: 3,7 g (83 %).

[A comparação com uma amostra de referência confirmou a identidade química.]

¹H-RMN (DMSO-d₆/300 MHz): δ = 7,13 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 5,75 (t, 1H), 4,71 (t, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,08 ppm (m, 2H).

Teor de 4-amino-2-nitroanisol (detectado por meio de HPLC):

Processo de acordo com DE-A 38 06 237: 2.500 ppm

Processo de acordo com US-A 5,508,467: 480 ppm

Esta invenção: 52 ppm

Exemplo 2: preparação de N-(3-hidróxi propil)-4-metóxi-3-nitroanilina

A 4-fluoro-3-nitro-anilina (20,0 g, 128 mmol) foi dissolvida em 100 mL de dimetilacetamida. Então, o 3-cloro propil-cloroformiato (22,12 g, 141 mmol) foi adicionado por gotejamento ao longo de 30 minutos, sob resfriamento externo para manter a temperatura de reação abaixo de 60 °C. Depois de a adição estar completa, a mistura de reação foi deixada

resfriar. Então, uma solução metanólica de metóxido de sódio a 30% (92,3 g, 512 mmol) foi adicionada por gotejamento. A taxa de adição e o resfriamento externo foram ajustados para manter uma temperatura interna na faixa de 60 °C a 70 °C.

Quando cessou a elevação da temperatura, a mistura de reação foi vertida sobre 200 mL de água, neutralizada com 2n de ácido sulfúrico e extraída duas vezes com 400 mL de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas até o ressecamento.

Rendimento: 18,8 g (65 %) de um produto avermelhado viscoso.

¹H-RMN (DMSO-d₆/300 MHz): δ = 7,13 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,75 (t, 1H), 4,50 (t, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 1,67 ppm (m, 2H).

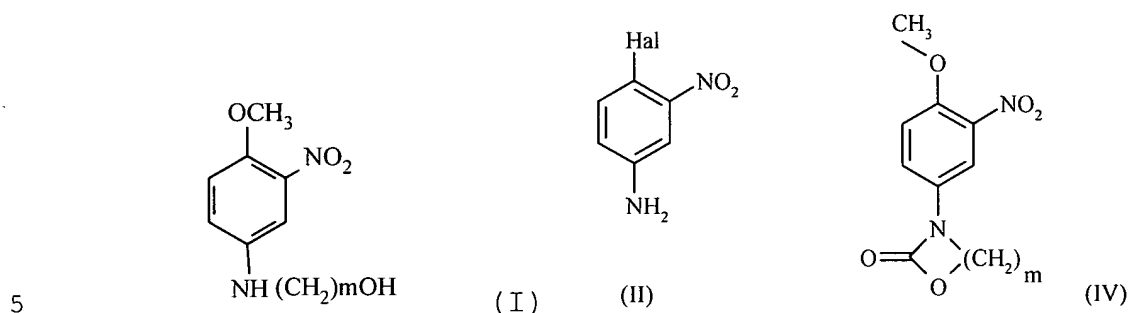
Nenhum 4-amino-2-nitroanisol pôde ser detectado por HPLC (limite de detecção de 10 ppm).

Exceto onde especificado em contrário, todas as porcentagens indicadas no presente pedido são porcentagens em peso.

As dimensões e valores apresentados na presente invenção não devem ser compreendidos como estando estritamente limitados aos exatos valores numéricos mencionados. Em vez disso, exceto onde especificado em contrário, cada uma dessas dimensões significa tanto o valor mencionado como uma faixa de valores funcionalmente equivalentes em torno daquele valor. Por exemplo, uma dimensão apresentada como "40 mm" destina-se a significar "cerca de 40 mm".

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de 4-hidróxi alquilamino-2-nitroanisóis com a fórmula geral (I)



em que m é 2 ou 3;

caracterizado pelo fato de ser mediante a reação de uma 4-halogeno-3-nitroanilina de fórmula (II) com um cloroalquil-cloroformiato, o fechamento de anel alcalino do carbamato resultante e substituição nucleofílica do átomo de halogênio por um grupo metóxi para formar um derivado de fórmula (IV) e, finalmente, a abertura de anel do carbamato cíclico resultante mediante o tratamento com hidróxido de metal alcalino metanólico, seguido da neutralização com um ácido inorgânico ou orgânico, sendo que a reação completa é realizada em um meio não-aquoso.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dita 4-halogeno-3-nitroanilina de fórmula (II) é uma 4-cloro-3-nitroanilina ou uma 4-fluoro-3-nitroanilina.

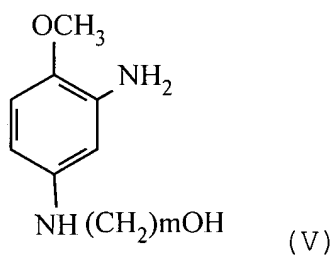
3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o dito meio não-aquoso é um solvente dipolar aprótico inerte.

4. Processo, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que as duas primeiras etapas da reação são realizadas a uma temperatura na faixa de 40 °C a 60 °C.

5. Processo, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a dita substituição nucleofílica do átomo de halogênio é realizada com 3 equivalentes de metóxido alcalino por equivalente do dito derivado de fórmula (IV).

6. Processo, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o dito hidróxido de metal alcalino é um hidróxido de sódio ou um hidróxido de potássio.

7. Processo para a preparação de 2-amino-4-hidróxi alquilamino-anisóis com a fórmula geral (V):



em que m é 2 ou 3;

caracterizado pelo fato de que o processo, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 6, é seguido de uma redução do dito 4-hidróxi alquilamino-2-nitroanisol de fórmula (I).

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que uma hidrogenação catalítica é

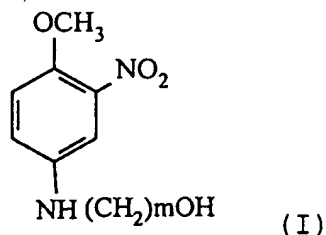
usada para a redução do dito 4-hidróxi alquilamino-2-nitroanisol de fórmula (I).

PI0710821-4

NOVO PROCESSO PARA O PREPARO DE 4-HIDRÓXI ALQUILAMINO-2-

NITROANISÓIS

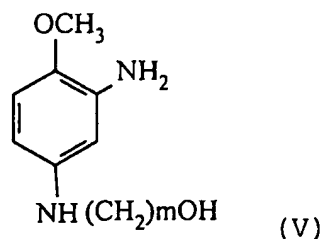
Processo para a preparação de 4-hidróxi alquilamino-2-nitroanisóis com a fórmula geral (I)



5

em que m é 2 ou 3;

mediante a reação de uma 4-halogeno-3-nitroanilina de fórmula (II) com um cloroalquil-cloroformiato de fórmula (III), o
10 fechamento de anel alcalino do carbamato resultante e substituição nucleofílica do átomo de halogênio por um grupo metóxi para formar um derivado de fórmula (IV) e, finalmente, a abertura de anel do carbamato cíclico resultante mediante o tratamento com hidróxido de metal alcalino metanólico,
15 seguido da neutralização com ácidos inorgânicos ou orgânicos, sendo que a reação completa é realizada em um meio não-aquoso, bem como um processo para o preparo de 2-amino-4-hidróxi alquilamino-anisóis de fórmula (V).



20