(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 781764 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07C251/48 A C07C249/12 B
C07C235/78 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1995.08.30

(30) *Prioridade:* 1994.09.06 JP 21269094
1994.12.06 JP 30205094

(43) *Data de publicação do pedido:*
1997.07.02

(45) *Data e BPI da concessão:*
2000.04.05

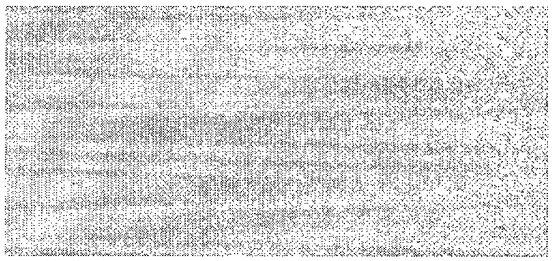
(73) *Titular(es):*
SHIONOGI & CO., LTD.
1-8, DOSHOMACHI 3-CHOME, CHUO-KU OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045 JP

(72) *Inventor(es):*
AKIRA MURABAYASHI JP
KAZUO UEDA JP
AKIRA INO JP

(74) *Mandatário(s):*
LUDGERO SOUSA DA SILVA LOURENÇO
AV.ANTÓNIO AUGUSTO DE AGUIAR 80 R/C-ESQ. 1050 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE DERIVADO DO ALCOXIMIDOACETAMIDA

(57) *Resumo:*



781764

DESCRIÇÃO

"PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE DERIVADO DO ALCOXIIMIDOACETAMIDA"

CAMPO TÉCNICO

O presente invento refere-se a um processo para a produção de um derivado alcoxi(ou hidroxi)iminoacetamida e aos intermediários do processo. O presente invento refere-se, especificamente, a um processo para a produção de um derivado 2-(2-hidroximetilfenil)-2-alcoxi(ou hidroxi)iminoacetamida útil como um intermediário para a produção de compostos alcoxiiminoacetamida tendo uma potente actividade antifúngica, e aos intermediários do processo.

ANTECEDENTES DO INVENTO

O derivado 2-(2-hidroximetilfenil)-2-alcoxi(ou hidroxi)imino-acetamida é útil como um intermediário para a produção de compostos alcoxiiminoacetamida úteis como fungicidas agrícolas (JP-A 3-246268, JP-A 4-182461), sendo conhecidos vários processos para a produção deste (JP-A 3-246268, JP-A 5-097768). Contudo, há ainda espaço para melhorias nestes processos, tendo havido o desejo de desenvolver processos industriais superiores para a produção industrial.

O objectivo do presente invento é o de proporcionar um processo seguro e industrialmente vantajoso para a produção de um intermediário para a produção de compostos alcoxiiminoacetamida úteis como fungicidas agrícolas e também proporcionar intermediários para o processo.

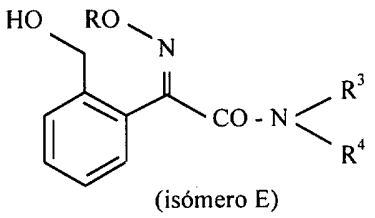
DESCRIÇÃO DO INVENTO

Os presentes inventores estudaram intensivamente de forma a atingir

o objectivo acima. Como resultado, verificaram que a reacção da 2-(2-aciloximetilfenil)-2-alcoxi(ou hidroxi)iminoacetamida com uma amina é um processo industrialmente vantajoso para a produção de um derivado 2-(2-hidroximetilfenil)-2-alcoxi(ou hidroxi)iminoacetamida útil como um intermediário para a produção de compostos alcoxiimino-acetamida. Após estudos adicionais com base nesta descoberta, completaram o presente invento.

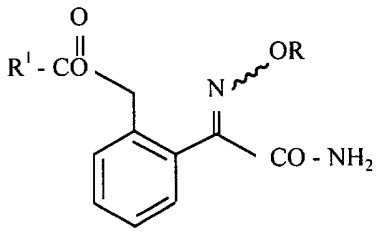
O presente invento refere-se, especificamente, a:

(1) Um processo para a produção de um composto da fórmula (I):



(isómero E) (I)

na qual R é hidrogénio ou um grupo alquilo, e R^3 e R^4 são o mesmo ou diferentes e são hidrogénio ou um grupo alquilo, caracterizado por compreender a reacção de um composto da fórmula (II):



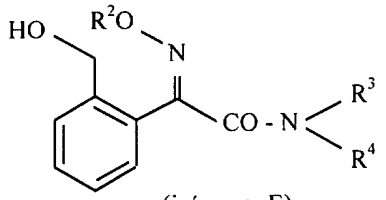
(II)

na qual R^1 é um grupo alquilo opcionalmente substituído ou um grupo fenilo opcionalmente substituído, ~ indica uma qualquer configuração de um isómero E, um isómero Z e uma sua mistura, e os outros símbolos são como acima definidos, com um composto da fórmula (III):

$$HNR^3R^4 \qquad \text{(III)}$$

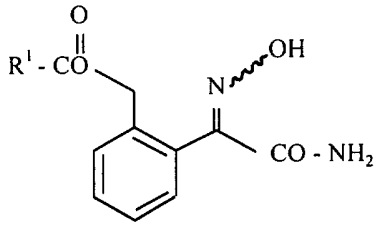
na qual cada símbolo é como acima definido;

(2) Um processo para a produção de um composto da fórmula (I-2):



(isómero E) (I - 2)

na qual R^2 é um grupo alquilo, e R^3 e R^4 são o mesmo ou diferentes e são hidrogénio ou um grupo alquilo, caracterizado por compreender a reacção de um composto da fórmula (II-1):

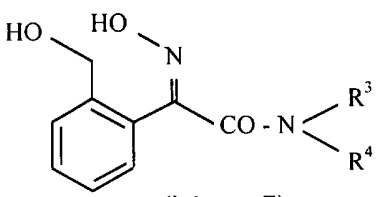


(II - 1)

na qual R^1 é um grupo alquilo opcionalmente substituído ou um grupo fenilo opcionalmente substituído, ~ indica uma qualquer configuração de um isómero E, um isómero Z e uma sua mistura, e os outros símbolos são como acima definidos, com um composto da fórmula (III):

$$HNR^3R^4 \qquad \text{(III)}$$

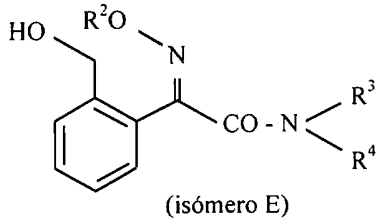
na qual cada símbolo é como acima definido, para se obter um composto da fórmula (I-1):



(isómero E) (I - 1)

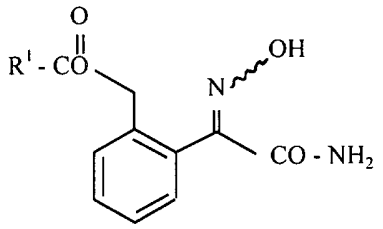
na qual cada símbolo é como acima definido, e depois alquilação do composto da fórmula (I-1);

(3) Um processo para a produção de um composto da fórmula (I-2):



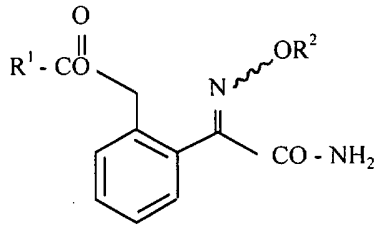
(isómero E) (I - 2)

na qual R^2 é um grupo alquilo, e R^3 e R^4 são o mesmo ou diferentes e são hidrogénio ou um grupo alquilo, caracterizado por compreender a alquilação de um composto da fórmula (II-1):



(II - 1)

na qual R^1 é um grupo alquilo opcionalmente substituído ou um grupo fenilo opcionalmente substituído, ~ indica uma qualquer configuração de um isómero E, um isómero Z e uma sua mistura, e os outros símbolos são como acima definidos, para se obter um composto da fórmula (II-2):



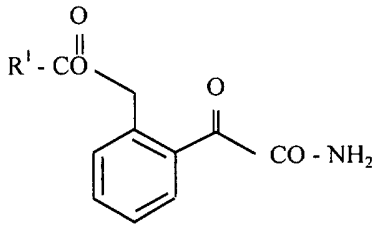
(II - 2)

na qual cada símbolo é como acima definido, e depois reacção do composto da fórmula (II-2) com um composto da fórmula (III):

$$HNR^3R^4 \qquad (III)$$

na qual cada símbolo é como acima definido;

(4) Processo de acordo com o item (1) acima, caracterizado por o composto da fórmula (II) ser obtido por reacção de um composto da fórmula (VI):



(VI)

na qual R^1 é como definido no item (1) acima, com um composto da fórmula (V):

$$NH_2OR \qquad (V)$$

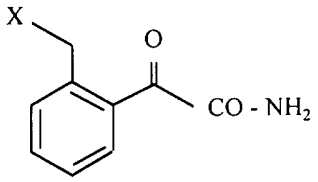
na qual R é como definido no item (1) acima e/ou um seu sal;

(5) Processo de acordo com o item (2) acima, caracterizado por o composto da fórmula (II-1) ser obtido por reacção de um composto da fórmula (VI) com hidroxilamina e/ou um seu sal.

(6) Processo de acordo com o item (3) acima, caracterizado por o composto da fórmula (II-1) ser obtido por reacção de um composto da fórmula (VI) com hidroxilamina e/ou um seu sal.

(7) Processo de acordo com qualquer um dos items 4 a 6 acima, caracterizado por o composto da fórmula (VI) ser obtido por introdução de

um grupo benzoiloxi (em que o grupo fenilo pode ser opcionalmente substituído) ou de um grupo alcanoiloxi (em que o grupo alquilo pode ser opcionalmente substituído) num composto da fórmula (VII):



(VII)

na qual X é halogénio;

(8) Processo de acordo com o item (7) acima, caracterizado por se fazer reagir um composto da fórmula (VII) com um sal metálico de um ácido carboxílico da fórmula (XIII):

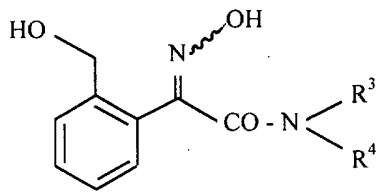
$$R^1COOH \qquad (XIII)$$

na qual R^1 é como definido no item (1) acima, ou se fazer reagir com um ácido carboxílico da fórmula (XIII) na presença de uma base;

(9) Processo de acordo com qualquer um dos items (1) a (3) acima, caracterizado por R^1 ser um grupo metilo;

(10) Processo de acordo com qualquer um dos items (1) a (3) acima, caracterizado por pelo menos um de R^3 e R^4 ser um grupo alquilo;

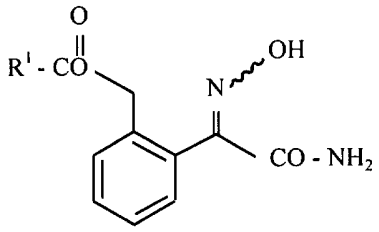
(11) Um composto da fórmula (I-1'):



(I - 1')

na qual R^3 e R^4 são o mesmo ou diferentes e são hidrogénio ou um grupo alquilo, e ~ indica uma qualquer configuração de um isómero E, um isómero Z ou uma sua mistura, ou um seu sal;

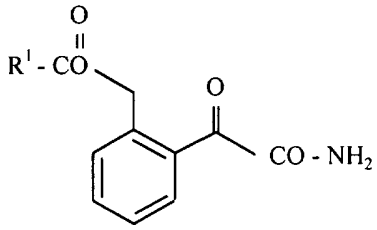
(12) Um composto da fórmula (II-1):



(II - 1)

na qual R^1 é um grupo alquilo opcionalmente substituído ou um grupo fenilo opcionalmente substituído, e ~ indica uma qualquer configuração de um isómero E, um isómero Z ou uma sua mistura, ou um seu sal;

(13) Um composto da fórmula (VI):



(VI)

na qual R^1 é um grupo alquilo opcionalmente substituído ou um grupo fenilo opcionalmente substituído.

Os grupos alquilo dos grupos alquilo opcionalmente substituídos representados por R^1 incluem, por exemplo, grupos alquilo tendo 1 a 8 átomos de carbono, de preferência, 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos dos grupos alquilo são o metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo e t-butilo. Em particular, prefere-se metilo.

Os grupos alquilo substituídos incluem, por exemplo, grupos haloalquilo tendo como substituinte(s), pelo menos, um átomo de halogénio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) (por exemplo, difluorometilo, tri-

fluorometilo, clorometilo, 2-bromoetilo e 2,3-dicloropropilo); grupos alcoxialquilo tendo como substituinte(s), pelo menos, um grupo alcoxi tendo 1 a 8 átomos de carbono, de preferência 1 a 4 átomos de carbono (por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi e butoxi), (por exemplo, metoximetilo, etoximetilo e metoxietilo); e grupos fenilalquilo tendo fenilo opcionalmente substituído como substituinte(s) (por exemplo, benzilo). Os substituintes do grupo fenilo dos grupos fenilalquilo incluem, por exemplo, grupos alquilo inferior (em que o termo "inferior" significa C_{1-8}, de preferência C_{1-6}, mais preferivelmente C_{1-4}; o termo "inferior" tem o mesmo significado que o dos outros grupos descritos abaixo) (por exemplo, metilo, etilo, propilo e butilo), grupos alcenilo inferior (por exemplo, vinilo, alilo e crotilo), grupos alcinilo inferior (por exemplo, etinilo, propargilo e butinilo), grupos cicloalquilo (por exemplo, ciclopropilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo), grupos cicloalcenilo (por exemplo, ciclopentenilo e ciclo-hexenilo), grupos alcanoílo inferior (por exemplo, acetilo, propionilo e isobutirilo), grupos alquilsililo inferior (por exemplo, metilsililo, etilsililo, propilsililo e butilsililo), grupos halo(alquilo inferior) (por exemplo, trifluorometilo, clorometilo, 2-bromoetilo e 1,2-dicloropropilo), amino, grupos mono(alquil inferior)amino (por exemplo, metilamino e etilamino), grupos di(alquil inferior)amino (por exemplo, dimetilamino e dietilamino), fenilo, grupos fenil(alquilo inferior) (por exemplo, benzilo e fenetilo), grupos fenil(alcenilo inferior) (por exemplo, estirilo e cinamilo), grupos furil(alquilo inferior) (por exemplo, 3-furilmetilo e 2-furiletilo), grupos furil(alcenilo inferior) (por exemplo, 3-furilvinilo e 2-furilalilo), átomos de halogénio (por exemplo, flúor, cloro, bromo e iodo), um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo carboxilo, -COOR' (em que R' é um grupo alquilo inferior como acima definido), $-OR^5$ [em que R^5 é um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo

inferior (por exemplo, metilo, etilo ou propilo), um grupo alcenilo inferior (por exemplo, vinilo, alilo ou crotilo), um grupo alcinilo inferior (por exemplo, etinilo, 2-propinilo ou 3-butinilo), um grupo alcanoílo inferior (por exemplo, acetilo, propionilo ou butirilo), um grupo fenilo, um grupo (alcoxi inferior)fenilo (por exemplo, 3-metoxifenilo ou 4-etoxifenilo), um grupo nitrofenilo (por exemplo, 3-nitrofenilo ou 4-nitrofenilo), grupos fenil(alquilo inferior) (por exemplo, benzilo, fenetilo e fenilpropilo), grupos cianofenil(alquilo inferior) (por exemplo, 3-cianofenilmetilo e 4-cianofeniletilo), um grupo benzoílo, um grupo tetra-hidropiranilo, um grupo piridilo, um grupo trifluorometilpiridilo, um grupo pirimidinilo, um grupo benzotiazolilo, um grupo quinolilo, grupos benzoil(alquilo inferior) (por exemplo, benzoilmetilo e benzoiletilo), um grupo benzenossulfonilo ou grupos (alquil inferior)benzenossulfonilo (por exemplo, toluenos-sulfonilo)], $-CH_2-Z-R^6$ [em que Z é -O-, -S- ou $-NR^7-$ (em que R^7 é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior), R^6 é um grupo fenilo, um grupo halofenilo (por exemplo, 2-clorofenilo ou 4-fluorofenilo), um grupo (alcoxi inferior)fenilo (por exemplo, 2-metoxifenilo ou 4-etoxifenilo), um grupo piridilo ou um grupo pirimidinilo].

O grupo fenilo opcionalmente substituído representado por R^1 inclui grupos fenilo não substituídos e substituídos. Os substituintes dos grupos fenilo substituídos incluem grupos alquilo, grupos alcoxi, átomos de halogénio e grupos alquilo halogenados. Os grupos alquilo incluem, por exemplo, grupos alquilo tendo 1 a 8 átomos de carbono, de preferência 1 a 6 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo e t-butilo. Os grupos alcoxi incluem, por exemplo, grupos alcoxi tendo 1 a 8 átomos de carbono, de preferência 1 a 4 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi e butoxi. Os átomos de halogénio incluem, por exemplo, flúor, cloro, bromo e iodo.

Os grupos alquilo halogenado incluem grupos alquilo como acima definido, cada um dos quais é substituído por, pelo menos, um átomo de halogénio. Exemplos dos grupos alquilo halogenados incluem difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, 2-bromoetilo e 2,3-dicloropropilo.

Destes substituintes, prefere-se um grupo metilo, um grupo metoxi e um átomo de cloro.

Estes substituintes podem estar em qualquer uma das posições possíveis do grupo fenilo. O número do(s) substituinte(s) é 1 a 3, de preferência 1 a 2.

R^1 é de preferência um grupo alquilo, mais preferivelmente metilo.

Os grupos alquilo representados por R, R^2, R^3 e R^4 incluem grupos alquilo tendo 1 a 8 átomos de carbono, de preferência 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo e t-butilo. Em particular, prefere-se para R e R^2 metilo. Prefere-se que, pelo menos, um de R^3 e R^4 seja um grupo alquilo, de preferência metilo. Prefere-se também que R^3 e R^4 sejam hidrogénio.

O halogénio representado por X inclui, por exemplo, flúor, cloro, bromo e iodo.

Os compostos representados pelas fórmulas (I-1'), (II), (II-1) e (II-2) existem como isómeros E e Z. A não ser que de outro modo indicado, estes compostos incluem os seus isómeros E e Z, e suas misturas. Isto é indicado pela linha ondulada (~) nas fórmulas acima.

O composto da fórmula (I-1') é de preferência o seu isómero E, i.e. o composto da fórmula (I-1).

Os compostos das fórmulas (I-1), (I-1') e (II-1) e o composto da fórmula (IV), no esquema abaixo, podem estar na forma de sais. Exemplos dos sais incluem sais de metais alcalinos (por exemplo, sal de sódio, sal de

potássio e sal de lítio).

Exemplos preferidos dos compostos da fórmula (I) são os compostos da fórmula (I) na qual

R é um átomo de hidrogénio ou metilo, e R^3 e R^4 são cada um átomo de hidrogénio;

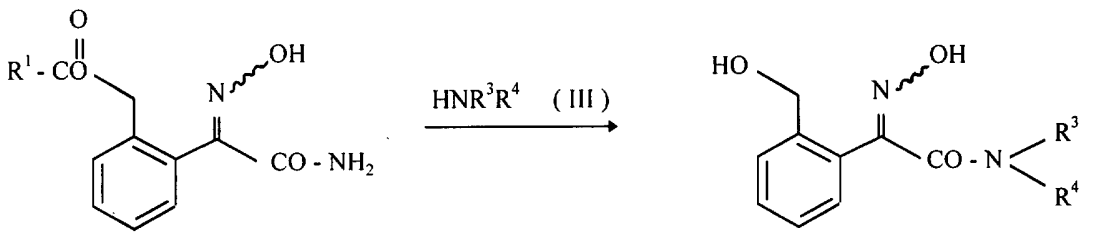
R é um átomo de hidrogénio ou metilo, R^3 é um átomo de hidrogénio e R^4 é um grupo metilo; ou

R é um átomo de hidrogénio ou metilo, R^3 é metilo e R^4 é um átomo de hidrogénio.

As concretizações preferidas dos processos do invento são as seguintes.

Os compostos desejados da fórmula (I) (em seguida por vezes abreviado como composto (I); os compostos de outras fórmulas são similarmente abreviados) consistem no composto (I-1) que é um composto da fórmula (I) na qual R é um átomo de hidrogénio e no composto (I-2) que é um composto da fórmula (I) na qual R é um grupo alquilo. O composto (I-1), o seu isómero Z e suas misturas (i.e. o composto (I-1')) podem ser preparados de acordo com o Esquema 1 e o composto (I-2) pode ser preparado de acordo com o Esquema 3 ou 4.

Esquema 1



(II - 1) (I - 1')

no qual cada símbolo é como acima definido.

O composto (I-1') pode ser preparado por reacção do composto (II-1) com o composto (III) num solvente adequado, sob pressão atmosférica ou num tubo selado.

Exemplos do composto (III) incluem metilamina, etilamina, propilamina, dimetilamina, dietilamina, etc.

A quantidade do composto (III) a ser utilizado é de 1 a 50 mole, de preferência 1 a 20 mole, por mole do composto (II-1).

O solvente inclui, por exemplo, álcoois (por exemplo, metanol, etanol e propanol), água, éteres (por exemplo, éter, tetra-hidrofurano (THF) e dioxano), hidrocarbonetos halogenados (por exemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono), amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida), hidrocarbonetos (por exemplo, benzeno, tolueno e xileno), nitrilos (por exemplo, acetonitrilo).

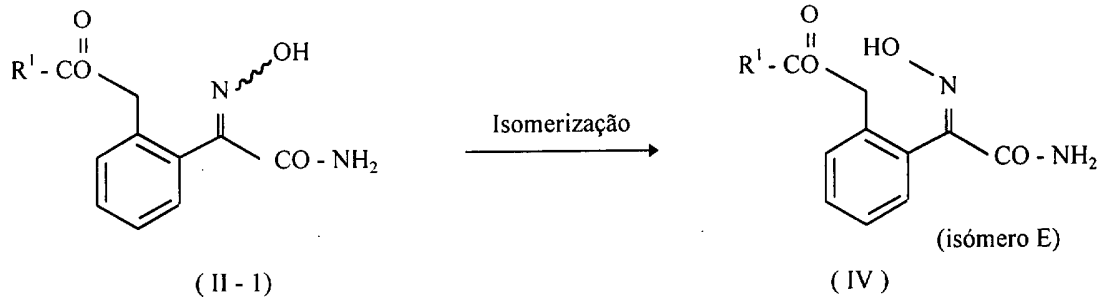
Estes solventes podem ser utilizados isoladamente ou como suas misturas. Preferem-se, em particular, os álcoois.

A temperatura reaccional é normalmente de 0 a 80°C, de preferência 10 a 60°C, e o tempo de reacção é normalmente de 1 a 24 horas.

O composto (I-1') ou o composto (I-1) assim obtidos podem ser utilizados no passo seguinte como mistura reaccional ou produto em bruto, ou após purificação por processos convencionais (por exemplo, cromatografia ou recristalização).

Esta reacção pode produzir um elevado teor em isómero E do composto (I-1') (i.e. o composto (I-1), que é um composto preferido no invento) mesmo se a relação E/Z do composto de partida (II-1) for baixa. Por consequência, não é necessário que a relação E/Z do composto de partida (II-1) seja elevada. No entanto, se desejável, o composto (II-1) pode ser isomerizado no seu isómero E (i.e. o composto (IV)) de acordo com o Esquema 2 abaixo, para utilização nesta reacção.

Esquema 2



(II - 1) (IV)

no qual cada símbolo é como acima definido.

Isto é, o composto (II-1) pode ser isomerizado no seu isómero E (i.e. o composto (IV)) num solvente adequado. A isomerização pode ser normalmente realizada por tratamento do composto (II-1) com um ácido.

Os ácidos incluem, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico, e ácidos orgânicos tais como ácido toluenossulfónico. A quantidade do ácido a ser utilizado é de 0,1 a 50 mole, de preferência 1 a 20 mole, por mole do composto (II-1).

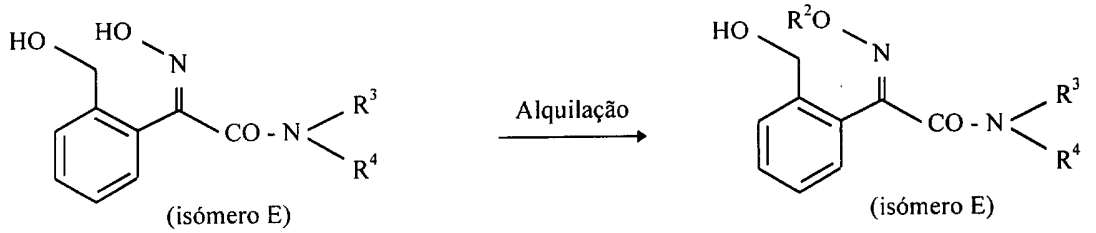
Os solventes incluem, por exemplo, hidrocarbonetos (por exemplo, tolueno, benzeno, hexano e ciclo-hexano), hidrocarbonetos halogenados (por exemplo, diclorometano e 1,2-dicloroetano), cetonas (por exemplo, acetona e etilmetilcetona), álcoois (por exemplo, metanol e etanol) e éteres (por exemplo, éter e dioxano). Estes solventes podem ser utilizados isoladamente ou como suas misturas.

A temperatura reaccional é normalmente de 0 a 100°C, de preferência 10 a 60°C, e o tempo de reacção é normalmente de 0,5 a 24 horas.

O composto (IV) assim obtido pode ser utilizado no passo seguinte como mistura reaccional ou produto em bruto, ou após purificação por processos convencionais (por exemplo, cromatografia ou recristalização).

O composto (I-2) pode ser preparado de acordo com o Esquema 3 abaixo.

Esquema 3



(isómero E) (isómero E)

(I - 1) (I - 2)

no qual cada símbolo é como acima definido.

O composto (I-2) pode ser, especificamente, preparado por alquilação, por reacção do composto (I-1) com um agente alquilante num solvente adequado, na presença de uma base.

Os agentes alquilantes incluem, por exemplo, sulfato de dialquilo (por exemplo, sulfatos de dialquilo(C_{1-6}) tal como sulfato de dimetilo e sulfato de dietilo) e haletos de alquilo (por exemplo, haletos de alquilo (C_{1-6}) tal como brometo de metilo e iodeto de metilo). A quantidade do agente alquilante a ser utilizado é de 1 a 10 mole, de preferência 1 a 1,5 mole, por mole do composto (I-1).

Os solventes incluem, por exemplo, cetonas (por exemplo, acetona e etilmetilcetona), éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano e dioxano), hidrocarbonetos (por exemplo, tolueno, benzeno, hexano e ciclo-hexano), hidrocarbonetos halogenados (por exemplo, diclorometano), álcoois (por exemplo, metanol e etanol) e água. Estes solventes podem ser utilizados isoladamente ou como suas misturas.

As bases incluem, por exemplo, bicarbonatos metálicos (por exemplo, bicarbonato de sódio e bicarbonato de potássio), carbonatos metálicos (por exemplo, carbonato de sódio e carbonato de potássio), hidróxidos metálicos (por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido de lítio), hidretos metálicos (por exemplo, hidreto de

sódio e hidreto de lítio). A quantidade da base a ser utilizada é de 1 a 10 mole, de preferência 1 a 2 mole, por mole do composto (I-1).

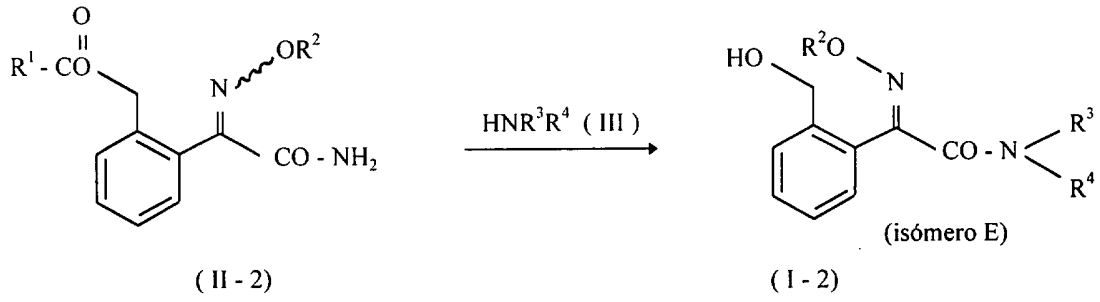
Se necessário, esta reacção pode ser realizada na presença de um catalisador de transferência de fase. Os catalisadores de transferência de fase incluem, por exemplo, sais de amónio quaternário [por exemplo, haletos de tetraalquilamónio (por exemplo, cloreto de tetrabutilamónio e brometo de tetrabutilamónio), hidrossulfatos de tetraalquilamónio (por exemplo, hidrossulfato de tetrabutilamónio)] e aminas (por exemplo, tris(3,6-dioxa-heptil)amina). A quantidade do catalisador de transferência de fase a ser utilizado é de 0,01 a 1 mole, de preferência 0,01 a 0,2 mole, por mole do composto (I-1).

A temperatura reaccional é normalmente de -20 a 100°C, de preferência 0 a 50°C, e o tempo de reacção é normalmente de 1 a 24 horas.

O composto (I-2) assim obtido pode ser purificado por processos convencionais (por exemplo, cromatografia, recristalização, etc.).

O composto (I-2) pode ser também preparado de acordo com o Esquema 4 abaixo.

Esquema 4



(II - 2) (I - 2)

no qual cada símbolo é como acima definido.

O composto (I-2) pode ser, especificamente, preparado por reacção do composto (II-2) com o composto (III) num solvente adequado, sob pressão atmosférica ou num tubo selado.

Esta reacção pode ser realizada da mesma forma que a descrita para a reacção do Esquema 1.

Esta reacção pode produzir um elevado teor em isómero E do composto (I-2), que é um composto preferido no invento, mesmo se a relação E/Z do composto de partida (II-2) for baixa. Por consequência, não é necessário que a relação E/Z do composto de partida (II-2) seja elevada. No entanto, se desejável, o composto (II-2) pode ser isomerizado no seu isómero E (i.e. o composto (II-2')) pela reacção do Esquema 5 abaixo, para utilização nesta reacção.

Esquema 5

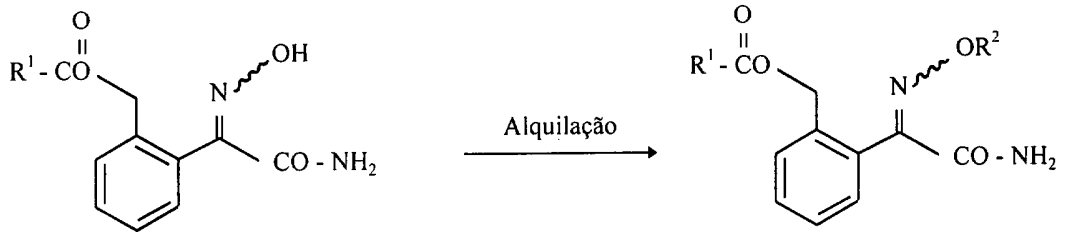
(II - 2) (II - 2')

no qual cada símbolo é como acima definido.

O composto (II-2) pode ser, especificamente, isomerizado no seu isómero E (i.e. o composto (II-2')) num solvente adequado. A isomerização pode ser realizada da mesma forma que a descrita para a reacção do Esquema 2.

O composto (II-2) que pode ser utilizado como composto de partida nas reacções dos Esquemas 4 e 5 pode ser preferivelmente preparado de acordo com o Esquema 6 abaixo.

Esquema 6



(II - 1)

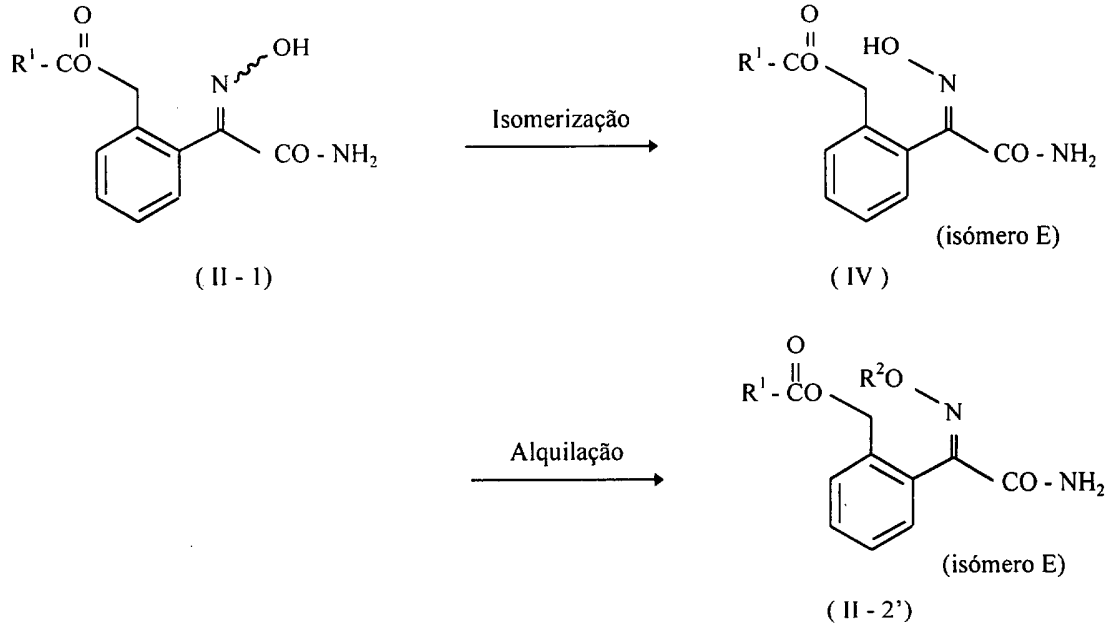
(II - 2)

no qual cada símbolo é como acima definido.

O composto (II-2) pode ser, especificamente, preparado por alquilação por reacção do composto (II-1) com um agente alquilante, num solvente adequado, na presença de uma base. A alquilação pode ser realizada da mesma forma que a descrita para a reacção do Esquema 3.

Se desejável, esta alquilação pode ser realizada após isomerização do composto de partida (II-1) no seu isómero E.

Esquema 7



(II - 1)

(IV)

(II - 2')

no qual cada símbolo é como acima definido.

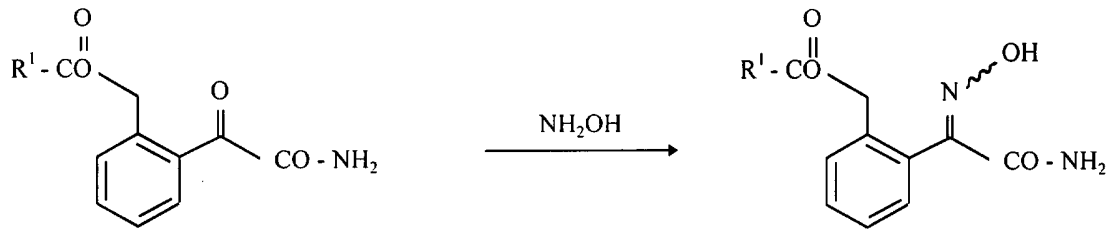
A isomerização no isómero E pode ser realizada da mesma forma que a descrita para a reacção do Esquema 2. A alquilação pode ser realizada da mesma forma que a descrita para a reacção do Esquema 6.

O composto (IV) e o composto (II-2') obtidos nestas reacções podem ser utilizados no passo seguinte como mistura reaccional ou produtos em bruto, ou após purificação por processos convencionais (por exemplo, cromatografia e recristalização).

O composto (II-2') assim obtido pode ser utilizado como composto de partida para a reacção do Esquema 4.

O composto (II-1) que pode ser utilizado como composto de partida para as reacções dos Esquemas 1, 2, 6 e 7 pode ser preferivelmente preparado de acordo com o Esquema 8.

Esquema 8



(VI)　　(II - 1)

no qual cada símbolo é como acima definido.

O composto (II-1) pode ser, especificamente, obtido por reacção do composto (IV) com hidroxilamina e/ou um seu sal num solvente adequado.

A quantidade de hidroxilamina a ser utilizada é de 1 a 5 mole, de preferência 1 a 1,5 mole, por mole do composto (IV).

Os solventes incluem, por exemplo, álcoois (por exemplo, metanol, etanol e propanol), éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano e dioxano), hidrocarbonetos (por exemplo, tolueno, benzeno e hexano) e água. Estes solventes podem ser utilizados isoladamente ou como suas misturas.

Os sais de hidroxilamina incluem sais de ácidos minerais (por exemplo, sais de ácido clorídrico e sais de ácido sulfúrico).

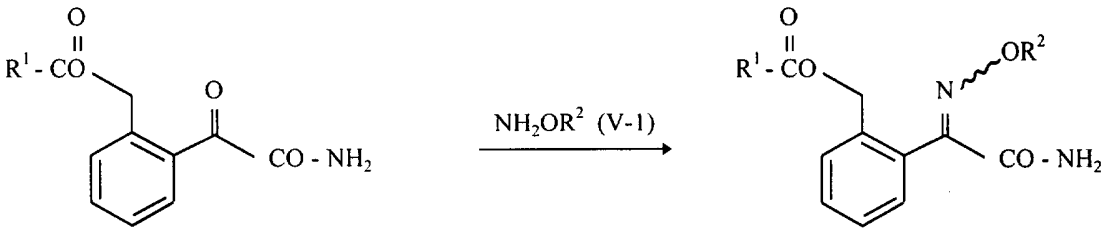
Quando se utilizam sais, podem-se utilizar como agentes condensadores de ácido, bases tais como carboxilatos metálicos (por exemplo, acetato de potássio e acetato de sódio) e aminas (por exemplo, piridina e trietilamina). A quantidade da base a ser utilizada é de 1 a 20 mole, de preferência 1 a 10 mole, por mole do sal de ácido mineral de hidroxilamina.

A temperatura reaccional é normalmente de 0 a 150°C, de preferência 20 a 100°C, e o tempo de reacção é normalmente de 0,5 a 24 horas.

O composto (II-1) assim obtido pode ser utilizado no passo seguinte como mistura reaccional ou produto em bruto, ou após purificação por processos convencionais (por exemplo, cromatografia e recristalização).

O composto (II-2) que pode ser utilizado como composto de partida para as reacções do Esquema 4 e 5 pode ser preferivelmente preparado de acordo com o Esquema 9.

Esquema 9



(VI)　　(II - 2)

no qual cada símbolo é como acima definido.

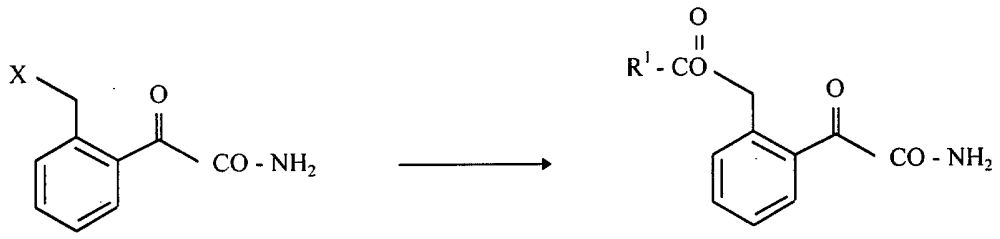
O composto (II-2) pode ser preparado por reacção do composto (VI) com o composto (V-1) e/ou um seu sal, num solvente adequado. Exemplos do composto (V-1) incluem metoxilamina, etoxilamina, propiloxiamina e

isopropiloxiamina. Podem-se utilizar como sais do composto (V-1), os mesmos sais que os de hidroxilamina do Esquema 8.

Esta reacção pode ser realizada da mesma forma que a descrita para a reacção do Esquema 8.

O composto (VI) que pode ser utilizado como composto de partida para as reacções dos Esquemas 8 e 9 pode ser preferivelmente preparado de acordo com o Esquema 10.

Esquema 10



(VII) (VI)

no qual cada símbolo é como acima definido.

O composto (VI) pode ser, especificamente, preparado por introdução de um grupo benzoiloxi (em que o grupo fenilo pode ser opcionalmente substituído) ou de um grupo alcanoiloxi (em que o grupo alquilo pode ser opcionalmente substituído) no composto (VII) num solvente adequado.

A introdução do grupo benzoiloxi ou alcanoiloxi pode ser realizada por reacção do composto (VII) com um sal metálico (por exemplo, sais de metais alcalinos tal como sal de lítio, sal de sódio e sal de potássio; sais de metais alcalino-terrosos tal como sal de magnésio e sal de cálcio), de um ácido carboxílico, por exemplo, da fórmula (XIII):

$$R^1COOH \qquad \text{(XIII)}$$

na qual R^1 é como acima definido, ou reacção do composto (VII) com o ácido carboxílico na presença de uma base. O sal metálico do ácido carboxílico é de preferência acetato de potássio ou acetato de sódio. A quantidade do sal metálico do ácido carboxílico ou o ácido carboxílico a ser utilizado é de 1 a 10 mole, de preferência 1 a 2 mole, por mole do composto (VII).

As bases incluem, por exemplo, hidróxidos metálicos (por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido de lítio), hidretos metálicos (por exemplo, hidreto de sódio e hidreto de lítio), carbonatos metálicos (por exemplo, carbonato de sódio e carbonato de potássio) e bicarbonatos metálicos (por exemplo, bicarbonato de sódio e bicarbonato de potássio). A quantidade da base a ser utilizada não é inferior a 1 mole, de preferência 1,0 a 1,5 mole, por mole do ácido carboxílico (XIII).

Esta reacção é preferivelmente realizada na presença de uma quantidade catalítica de um composto da fórmula: MY na qual M é um metal alcalino (por exemplo, lítio, sódio ou potássio), ou um metal alcalino-terroso (por exemplo, magnésio ou cálcio), e Y é halogénio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo) porque a presença do composto da fórmula: MY aumenta o rendimento do composto (VI). A quantidade do composto da fórmula: MY a ser utilizado é de 0,01 a 1 mole, de preferência 0,01 a 0,2 mole, por mole do composto (VII). O composto da fórmula: MY é de preferência iodeto de potássio ou iodeto de sódio.

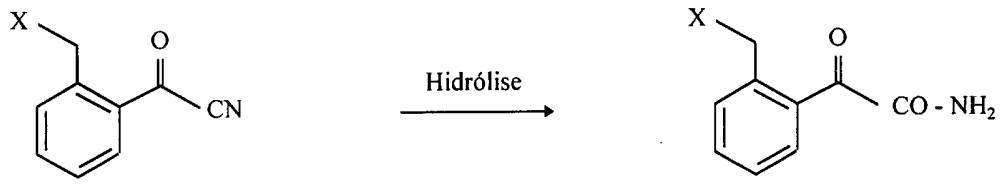
Os solventes incluem, por exemplo, amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida (DMF), éteres (por exemplo, dioxano), nitrilos (por exemplo, acetonitrilo), cetonas (por exemplo, acetona) e hidro-carbonetos (por exemplo, tolueno). Estes solventes podem ser utilizados isoladamente ou como suas misturas. Em particular, prefere-se a acetona ou DMF.

A temperatura reaccional é normalmente de 0 a 120°C, de preferência 20 a 60°C, e o tempo de reacção é normalmente de 30 minutos a 20 horas.

O composto (VI) assim obtido pode ser utilizado no passo seguinte como mistura reaccional ou produto em bruto, ou após purificação por processos convencionais (por exemplo, cromatografia e recristalização).

O composto (VII) que pode ser utilizado como composto de partida para esta reacção pode ser preferivelmente preparado de acordo com o Esquema 11 abaixo.

Esquema 11



(VIII) (VII)

no qual cada símbolo é como acima definido.

O composto (VII) pode ser, especificamente, preparado por sujeição do composto (VIII) a hidrólise, num solvente adequado.

Esta hidrólise pode ser normalmente realizada na presença de um ácido (ver W. Wenner, Org. Synth. IV, 760 (1963)). Os ácidos incluem, por exemplo, ácidos inorgânicos tal como ácido clorídrico e ácido sulfúrico e ácidos orgânicos tal como ácido p-toluenossulfónico. A quantidade do ácido a ser utilizado é de 1 a 50 mole, de preferência 5 a 20 mole, por mole do composto (VIII).

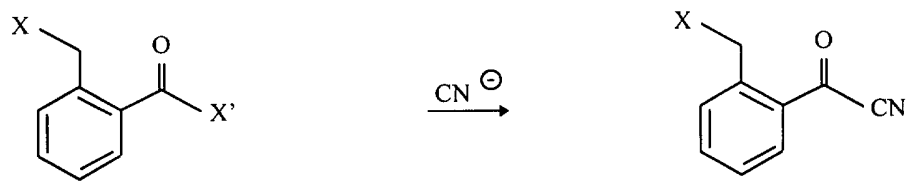
Os solventes incluem água e éteres (por exemplo, dioxano e outros). Estes solventes podem ser utilizados isoladamente ou como suas misturas. Em particular, prefere-se a água ou dioxano.

A temperatura reaccional é normalmente de 0 a 120ºC, de preferência 20 a 50ºC, e o tempo de reacção é normalmente de 12 horas a 5 dias.

O composto (VII) assim obtido pode ser utilizado no passo seguinte como mistura reaccional ou produto em bruto, ou após purificação por processos convencionais (por exemplo, cromatografia e recristalização).

O composto (VIII) que pode ser utilizado como composto de partida para esta reacção pode ser preferivelmente preparado de acordo com o Esquema 12 abaixo.

Esquema 12



(XII) (VIII)

no qual X' é como definido para X, e os outros símbolos são como acima definido.

O composto (VIII) pode ser preparado por reacção do composto (XII) com um ião cianeto, num solvente adequado (ver T.S. Oakwood, C.A. Weisgerber, Org. Synth. III, 112 (1955)).

O ião cianeto é normalmente utilizado, nesta reacção, como um cianeto metálico (por exemplo, cianeto cuproso, cianeto de sódio, cianeto de potássio ou cianeto de lítio). A quantidade do cianeto metálico a ser utilizado é de 1 a 5 mole, de preferência 1 a 1,5 mole, por mole do composto (XII).

Os solventes incluem, por exemplo, nitrilos (por exemplo, acetonitrilo), amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida) e hidrocarbo-

netos (por exemplo, tolueno). Em particular, prefere-se o acetonitrilo.

Se necessário, esta reacção pode ser realizada na presença de um catalisador. O catalisador inclui, por exemplo, haletos metálicos (por exemplo, iodeto de cobre, brometo de cobre e cloreto de cobre) e bases orgânicas (por exemplo, quinolina, piridina e 4-dimetilaminopiridina). A quantidade do catalisador a ser utilizado é de 0,01 a 1 mole, de preferência 0,01 a 0,2 mole, por mole do composto (XII).

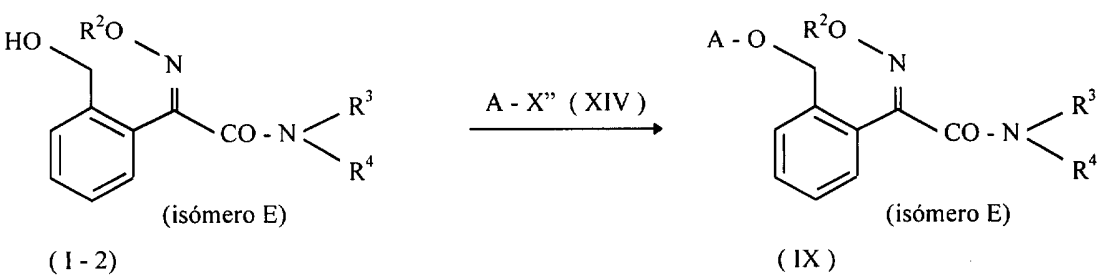
A temperatura reaccional é normalmente de 20 a 100°C, de preferência 40 a 80°C, e o tempo de reacção é normalmente de 2 a 20 horas.

O composto (VIII) assim obtido pode ser utilizado no passo seguinte como mistura reaccional ou produto em bruto, ou após purificação por processos convencionais (por exemplo, cromatografia e recristalização).

O composto de partida (XII) para esta reacção pode ser obtido, por exemplo, por reacção do ftaleto com um halogeneto de trifenilfosfina de acordo com D.J. Burton, W.M. Koppes, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 425 (1973).

O composto da fórmula (I-2) obtido pela reacção do Esquema 3 ou 4 pode ser adequadamente convertido no composto (IX) que tem potente actividade anti-fúngica sendo útil como fungicida agrícola, por exemplo, de acordo com o Esquema 13 (ver JP-A 3-246268). O composto (I-2) é assim útil como um intermediário para a produção do composto (IX).

Esquema 13



(isómero E)

(I - 2)

(isómero E)

(IX)

no qual A é um grupo fenilo opcionalmente substituído ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído, X" é como definido para X e os outros símbolos são como acima definidos.

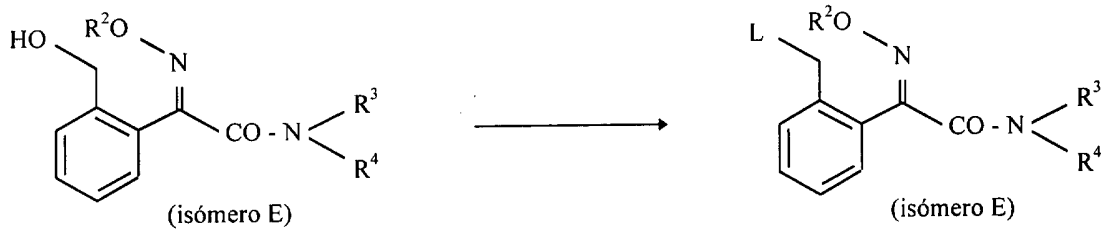
O composto (I-2) pode ser, especificamente, feito reagir com o composto (XIV) de acordo com a JP-A 3-246268 para dar o composto (IX).

Os grupos fenilo opcionalmente substituídos representados por A incluem grupos fenilo não substituídos e substituídos. Os substituintes dos grupos fenilo substituídos são seleccionados a partir dos substituintes do grupo fenilo dos grupos fenilalquilo substituídos acima representados por R^1. O grupo fenilo substituído representado por A é de preferência 2,5-dimetilfenilo.

Os grupos heterocíclicos opcionalmente substituídos representados por A incluem, por exemplo, grupos heterocíclicos contendo, pelo menos, um heteroátomo constituindo anel seleccionado a partir de azoto, oxigénio e enxofre. Exemplos dos grupos heterocíclicos incluem piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo e quinolilo. Quando o grupo heterocíclico é substituído, o substituinte é seleccionado a partir dos substituintes do grupo fenilo dos grupos fenilalquilo substituídos acima representados por R^1. O substituinte é de preferência um grupo alquilo inferior, um grupo alquilo inferior halogenado, um átomo de halogénio ou um grupo alcoxi, mais preferivelmente metilo, trifluorometilo, triclorometilo, um átomo de flúor, um átomo de cloro ou metoxi.

O composto (I-2) pode ser também convertido no composto (IX) de acordo com o Esquema 14 ou 15 abaixo.

Esquema 14



(I - 2) (X)

no qual L é halogénio, um grupo alquilsulfoniloxi opcionalmente substituído ou um grupo arilsulfoniloxi opcionalmente substituído e os outros símbolos são como acima definidos.

O grupo hidroxilo do composto (I-2) é, especificamente, convertido em halogénio, num grupo alquilsulfoniloxi opcionalmente substituído ou num grupo arilsulfoniloxi opcionalmente substituído, para produzir o composto (X).

O halogénio representado por L inclui, por exemplo, cloro, bromo e iodo.

Os grupos alquilsulfoniloxi opcionalmente substituídos representados por L incluem, por exemplo, metanossulfoniloxi e trifluorometanossulfoniloxi.

Os grupos arilsulfoniloxi opcionalmente substituídos representados por L incluem, por exemplo, p-toluenossulfoniloxi, 4-bromofenilsulfoniloxi e benzenossulfoniloxi.

A conversão no halogénio pode ser normalmente realizada por reacção do composto (I-2) com um agente halogenante. Os agentes halogenantes incluem, por exemplo, haletos de tionilo (por exemplo, cloreto de tionilo e brometo de tionilo), haletos de fosforilo (por exemplo, cloreto de fosforilo e brometo de fosforilo), tetra-halogenometanos (por exemplo, tetracloreto de carbono e tetrabrometo de carbono), na presença de compostos orgânicos fosforosos (por exemplo, trifenilfosfina).

A quantidade do agente halogenante a ser utilizado é de 1 a 5 mole, de preferência 1 a 2 mole, por mole do composto (I-2).

Quando se utiliza o agente halogenante, esta reacção é realizada na ausência de qualquer solvente ou num solvente adequado, se necessário, na presença de um catalisador de transferência de fase. Os solventes orgânicos incluem, por exemplo, hidrocarbonetos (por exemplo, tolueno e benzeno), hidrocarbonetos halogenados (por exemplo, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e clorobenzeno) e éteres (por exemplo, éter dietílico, tetra-hidrofurano e dioxano). Estes solventes orgânicos podem ser utilizados isoladamente ou como suas misturas. Os catalisadores de transferência de fase incluem, por exemplo, sais de amónio quaternário [por exemplo, haletos de tetraalquilamónio (por exemplo, cloreto de tetrabutilamónio e brometo de tetrabutilamónio) e hidrossulfatos de tetraalquilamónio (por exemplo, hidrossulfato de tetrabutilamónio)] e aminas (por exemplo, tris(3,6-dioxa-heptil)amina). A quantidade do catalisador de transferência de fase a ser utilizado é de 0,01 a 1 mole, de preferência 0,05 a 0,5 mole, por mole do composto (I-2).

A temperatura reaccional para a halogenação é normalmente de –20 a 150°C, de preferência de 0 a 100°C, e o tempo de reacção é geralmente de 0,5 a 2 horas.

A conversão no grupo alquilsulfoniloxi opcionalmente substituído ou no grupo arilsulfoniloxi opcionalmente substituído é realizada por reacção do composto (I-2) com, por exemplo, um haleto de alquilsulfonilo opcionalmente substituído (por exemplo, cloreto de metanossulfonilo ou cloreto de trifluorometanossulfonilo) ou um haleto de arilsulfonilo opcionalmente substituído (por exemplo, cloreto de p-toluenossulfonilo, cloreto de benzenossulfonilo ou cloreto de 4-bromofenilsulfonilo). As quantidades destes compostos a serem utilizados são de 1 a 5 moles, de

preferência 1,0 a 1,5 mole, por mole do composto (I-2).

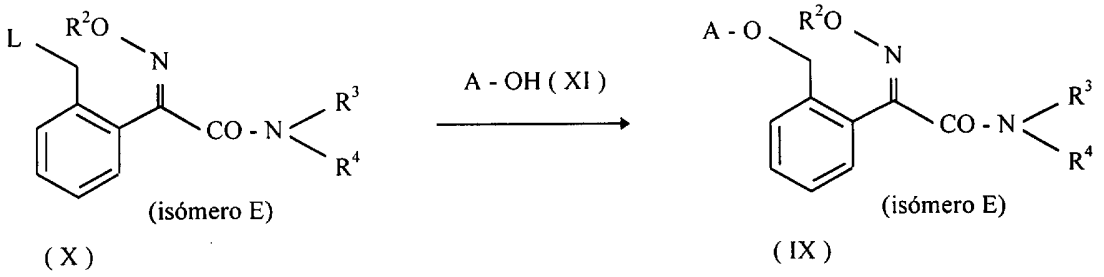
Quando se utiliza o haleto de arilsulfonilo ou o haleto de alquilsulfonilo, esta reacção é realizada num solvente orgânico adequado, na presença de uma base. O solvente orgânico é seleccionado a partir dos solventes orgânicos utilizados na reacção acima que utiliza um agente halogenante. As bases incluem, por exemplo, aminas (por exemplo, piridina e trietilamina).

A temperatura reaccional para a conversão no arilsulfoniloxi ou alquilsulfoniloxi é normalmente de –20 a 100°C, de preferência de –20 a 20°C e o tempo de reacção é normalmente de 0,5 a 2 horas.

O composto (X) assim obtido pode ser utilizado no passo seguinte como mistura reaccional ou produto em bruto, ou após purificação por processos convencionais (por exemplo, cromatografia, recristalização, etc.).

O composto (X) pode ser convertido no composto (IX) de acordo com o Esquema 15 abaixo.

Esquema 15



(X) (IX)

no qual cada símbolo é como acima definido.

O composto (IX) pode ser, especificamente, preparado por reacção do composto (X) com o composto (XI), num solvente orgânico adequado na presença de uma base. A quantidade do composto (XI) a ser utilizado é de 1 a 10 mole, de preferência 1 a 3 mole, por mole do composto (X).

Os solventes orgânicos incluem, por exemplo, cetonas (por exemplo, acetona e etilmetilcetona), nitrilos (por exemplo, acetonitrilo), éteres (por exemplo, dioxano e tetra-hidrofurano), amidas (por exemplo, N,N--dimetilformamida), hidrocarbonetos (por exemplo, tolueno e benzeno) e sulfóxidos (por exemplo, dimetilsulfóxido). Estes solventes orgânicos podem ser utilizados isoladamente ou como suas misturas.

As bases incluem, por exemplo, carbonatos de metais alcalinos (por exemplo, carbonato de sódio e carbonato de potássio), hidróxidos de metais alcalinos (por exemplo, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio) e hidretos metálicos (por exemplo, hidreto de sódio). A quantidade do composto (X) a ser utilizado é de 1 a 10 moles, de preferência 1 a 3 moles, por mole do composto (X).

Se necessário, esta reacção pode ser realizada na presença de um catalisador de transferência de fase ou haleto metálico. Os catalisadores de transferência de fase incluem, por exemplo, sais de amónio quaternário [por exemplo, haletos de tetraalquilamónio (por exemplo, cloreto de tetrabutilamónio e brometo de tetrabutilamónio) e hidrossulfatos de tetraalquilamónio (por exemplo, hidrossulfato de tetrabutilamónio)] e aminas (por exemplo, tris(3,6-dioxa-heptil)amina). A quantidade do catalisador de transferência de fase a ser utilizado é de 0,01 a 1 mole, de preferência 0,05 a 0,5 mole, por mole do composto (X). Os haletos metálicos incluem, por exemplo, iodeto de potássio, iodeto de sódio, brometo de sódio e brometo de potássio. A quantidade do haleto metálico a ser utilizado é de 0,01 a 5 moles, de preferência 0,1 a 2 moles, por mole do composto (X).

Como descrito em JP-A 3-246268 e JP-A 4-182461, o composto (IX) obtido na reacção do Esquema 13 ou 15 acima tem uma potente actividade fungicida podendo ser utilizado como um fungicida agrícola.

Exemplos

Os exemplos e exemplos de referência seguintes ilustram adicionalmente o presente invento, com mais detalhe, mas não foram construídos para limitar o seu âmbito.

Exemplo 1

Síntese do 2-(2-clorometilfenil)-2-oxoacetonitrilo – (1)

Uma mistura de acetonitrilo (100 ml), cianeto de sódio a 95% (6,19 g), iodeto cuproso a 95% (2,00 g) e quinolina (0,13 g) foi agitada a 60°C. Adicionou-se, gota-a-gota, à mistura reaccional, durante 3 horas, uma solução de cloreto de 2-clorometilbenzoílo (19,0 g) em acetonitrilo (100 ml). Depois da adição estar completa, a mistura foi agitada a 60°C durante 5 horas. Depois da mistura reaccional ser arrefecida deixando-se repousar, a mistura reaccional foi diluída com éter e sucessivamente lavada com água, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e água. A fase de éter assim obtida foi seca sobre sulfato de sódio anidro e simultaneamente descolorida com Norit SX-3. A evaporação do solvente sob pressão reduzida deu o composto do título em bruto (17,6 g, pureza: cerca de 72% determinada por análise por RMN do ^{1}H).

O cianeto de 2-clorometilbenzoílo foi normalmente utilizado no passo seguinte como produto em bruto. Se necessário, foi isolado como cristais brancos, por recristalização a partir de éter-hexano.

P.f. 54,5-56,6°C

RMN do ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm: 5,00 (2H, s), 7,62-7,84 (3H, m), 8,35 (1H, dd, J=7,9, 1,2Hz).

Exemplo 2

Síntese do 2-(2-clorometilfenil)-2-oxoacetonitrilo – (2)

Uma mistura de cianeto cuproso a 98% (2,01 g), acetonitrilo (40 ml) e cloreto de 2-clorometilbenzoílo (3,79 g) foi aquecida sob refluxo, com agitação, durante 4 horas. Depois da mistura reaccional ser arrefecida deixando-se repousar, a mistura foi diluída com éter, os materiais insolúveis precipitados foram removidos por filtração e, em seguida, o filtrado foi sucessivamente lavado com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, água e salmoura saturada. A fase de éter assim obtida foi seca sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se obter o produto em bruto (3,49 g). O produto em bruto foi cristalizado a partir de éter-hexano para dar o composto do título (2,85 g, rendimento: 79,5%, cristais brancos).

P.f. 54,5-56,5°C

RMN do ^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 5,00 (2H, s), 7,62-7,84 (3H, m), 8,35 (1H, dd, J=7,9, 1,2Hz).

Exemplo 3

Síntese da 2-(2-clorometilfenil)-2-oxoacetamida – (1)

O 2-(2-clorometilfenil)-2-oxoacetonitrilo em bruto (pureza: cerca de 72%) (17,6 g), a água (1,76 g) e a solução de cloreto de hidrogénio 5N/dioxano (200 ml) foram adicionados a um balão de fundo redondo. O balão foi tapado e, em seguida, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. Depois da mistura reaccional ser arrefecida em gelo, adicionou-se água (150 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 40 minutos. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo e sucessivamente lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, água e salmoura saturada. A fase de acetato de etilo obtida foi seca sobre sulfato de sódio anidro e simultaneamente descolorida com Norit SX-3. A evaporação do solvente sob pressão reduzi-

da deu o produto em bruto (16,6 g). O produto em bruto foi cristalizado a partir de acetato de etilo-hexano e a solução-mãe de cristalização foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel para se obter o composto do título (11,3 g, rendimento total nos dois passos: 57,3%, cristais amarelo pálido).

P.f. 114-115°C

RMN do ^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 4,88 (2H, s), 5,84 (1H, s largo), 6,99 (1H, s largo), 7,42-7,62 (3H, m), 8,01 (1H, d, J=7,9Hz).

Exemplo 4

Síntese da 2-(2-clorometilfenil)-2-oxoacetamida – (2)

Uma mistura de 2-(2-clorometilfenil)-2-oxoacetonitrilo (1,80 g) e solução aquosa de ácido clorídrico a 36% (10 ml) foi agitada a 40°C durante 20 horas. Depois da mistura ser arrefecida deixando-se repousar, adicionou-se água arrefecida com gelo e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi extractada, duas vezes, com acetato de etilo. A fase de acetato de etilo combinada foi sucessivamente lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente sob pressão reduzida deu um produto em bruto (0,89 g). O produto em bruto foi recristalizado a partir de acetato de etilo-hexano para dar o composto do título (0,80 g, rendimento: 40,2%, cristais amarelo pálido).

P.f. 114-115°C

RMN do ^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 4,88 (2H, s), 5,84 (1H, s largo), 6,99 (1H, s largo), 7,42-7,62 (3H, m), 8,01 (1H, d, J=7,9Hz).

Exemplo 5

Síntese da 2-(2-acetoximetilfenil)-2-oxoacetamida

Uma mistura de 2-(2-clorometilfenil)-2-oxoacetamida (3,41 g), acetato de potássio (2,03 g), iodeto de potássio (0,14 g) e N,N--dimetilformamida (35 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. À mistura reaccional adicionou-se uma solução misturada (cerca de 300 ml) de acetato de etilo e éter numa relação de mistura de aproximadamente 1:1. A mistura foi lavada, duas vezes, com água e, uma vez, com salmoura saturada. A fase orgânica resultante foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se obter o produto em bruto (3,55 g). O produto em bruto foi recristalizado a partir de acetato de etilo-hexano, a solução-mãe resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1:2) para dar o composto do título (2,62 g no total, rendimento: 68,6%, cristais brancos).

P.f. 86,5-88°C

RMN do ^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,09ppm (3H, s), 5,37ppm (2H, s), 5,65ppm (1H, s largo), 6,96ppm (1H, s largo), 7,41-7,62ppm (3H, m), 8,00 (1H, dd, J=7,4, 1,2Hz).

Exemplo 6

Síntese da 2-(2-acetoximetilfenil)-2-hidroxiiminoacetamida

Uma mistura de 2-(2-acetoximetilfenil)-2-oxoacetamida (1,56 g), cloridrato de hidroxilamina a 95% (0,62 g), acetato de potássio (1,34 g) e metanol (14 ml) foi aquecida sob refluxo com agitação durante 18 horas. Depois da mistura ser arrefecida deixando-se repousar, adicionou-se à mistura reaccional água (cerca de 150 ml) e a mistura foi extractada, três

vezes, com acetato de etilo. A fase de acetato de etilo combinada foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente sob pressão reduzida deu o produto em bruto (1,55 g). O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etilo:hexano = 2:1) para dar o composto do título (1,18 g, rendimento: 70,9%) como uma mistura dos isómeros E e Z (E:Z = 65:35 determinado por análise por RMN do ^1H).

Isómero E:

RMN do ^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,05 (3H, s), 5,03 (2H, s), 5,70 (1H, s largo), 6,77 (1H, s largo), 7,22 (1H, m), 7,38-7,49 (3H, m), 9,02 (1H, s largo).

Isómero Z:

RMN do ^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,06 (3H, s), 5,19 (2H, s), 6,14 (1H, s largo), 6,44 (1H, s largo), 7,38-7,48 (4H, m).

Exemplo 7

Síntese da (E)-2-(2-acetoximetilfenil)-2-hidroxiiminoacetamida

Uma mistura de 2-(2-acetoximetilfenil)-2-hidroxiiminoacetamida (388 mg, E/Z = 35/65) foi dissolvida numa solução de cloreto de hidrogénio 5N/dioxano (3,3 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura reaccional foi vertida numa solução aquosa saturada arrefecida com gelo de bicarbonato de sódio e extractada, três vezes, com acetato de etilo. A fase de acetato de etilo combinada foi sucessivamente lavada com água e salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente sob pressão reduzida deu o produto em bruto (300 mg). Este produto em bruto foi cristalizado a partir de acetato de etilo-hexano e a solução-mãe de cristalização foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em camada fina de

sílica gel (acetato de etilo:hexano = 4:1) para se obter o composto do título (243 mg no total, rendimento: 62,8%, cristais amarelo pálido).

P.f. 112,5-113,5°C

RMN do ^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,05 (3H, s), 5,03 (2H, s), 5,70 (1H, s largo), 6,77 (1H, s largo), 7,22 (1H, m), 7,38-7,49 (3H, m), 9,02 (1H, s largo).

Exemplo 8

Síntese da (E)-2-(2-acetoximetilfenil)-2-metoxiiminoacetamida – (1)

Uma mistura de (E)-2-(2-acetoximetilfenil)-2-hidroxiiminoacetamida (428 mg), carbonato de potássio (301 mg) e acetona (3,6 ml) foi agitada à temperatura ambiente. À mistura adicionou-se, gota-a-gota, sulfato de dimetilo a 95% (0,20 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4,5 horas. Adicionou-se à mistura reaccional água (10 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se água (30 ml) e a mistura foi extractada, três vezes, com acetato de etilo. A fase de acetato de etilo combinada foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente sob pressão reduzida deu o produto em bruto (440 mg). O produto em bruto foi cristalizado a partir de acetato de etilo-hexano, a solução-mãe de cristalização foi concentrada e purificada por cromatografia em camada fina de sílica gel (acetato de etilo:hexano = 4:1) para se obter o composto do título (432 mg no total, rendimento: 95,6%, cristais incolores).

P.f. 121,0-123,0°C

RMN do ^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,05 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,98 (2H, s), 5,37 (1H, s largo), 6,76 (1H, s largo), 7,19 (1H, m), 7,36-7,49 (3H, m).

Exemplo 9

Síntese da 2-(2-hidroximetilfenil)-2-metoxiimino-N-metilacetamida

Uma mistura de (E)-2-(2-acetoximetilfenil)-2-metoxiiminoacetamida (432 mg), solução de metilamina/metanol a 40% (5 ml) e metanol (5 ml) foi agitada a 60°C durante 16 horas, num tubo selado. Depois da mistura ser arrefecida deixando-se repousar, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi cristalizado a partir de acetato de etilo-hexano. A solução-mãe de cristalização foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etilo:hexano = 4:1) para se obter o composto do título (379 mg, rendimento: 98,3%, cristais brancos) como uma mistura dos isómeros E e Z (E/Z = 93/7 determinado por análise por RMN do ^1H).

Isómero E:

P.f. 100-102°C

RMN do ^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,95 (3H, d, J=4,9Hz), 3,10 (1H, t, J=6,7Hz), 3,96 (3H, s), 4,40 (2H, d, J=6,7Hz), 6,93 (1H, s largo), 7,13 (1H, dd, J=7,9, 1,2Hz), 7,35 (1H, td, J=7,9, 1,2Hz), 7,43 (1H, td, J=7,9, 1,2Hz), 7,51 (1H, dd, J=7,9, 1,2Hz).

Exemplo 10

Síntese da 2-(2-acetoximetilfenil)-2-metoxiiminoacetamida

Uma mistura de 2-(2-acetoximetilfenil)-2-oxoacetamida (776 mg), cloridrato de O-metil-hidroxilamina (439 mg), tolueno (7,0 ml) e piridina (3,5 ml) foi agitada a 80°C durante 2 horas. Depois da mistura reaccional ser arrefecida deixando-se repousar, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo, sucessivamente lavada com ácido clorídrico 1N, água, salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente sob pressão reduzida deu o produto em bruto (830 mg). Este

produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para se obter o composto do título (793 mg, rendimento: 90,3%, cristais amarelo pálido) como uma mistura dos isómeros E e Z (E/Z = 56/44 determinado por análise por RMN do ^1H).

Isómero E:

RMN do ^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,05 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,98 (2H, s), 5,37 (1H, s largo), 6,76 (1H, s largo), 7,19 (1H, m), 7,36-7,49 (3H, m).

Isómero Z:

RMN do ^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,06 (3H, s), 4,06 (3H, s), 5,27 (2H, s), 6,07 (1H, s largo), 6,94 (1H, s largo), 7,32-7,50 (4H, m).

Exemplo 11

Síntese da (E)-2-(2-acetoximetilfenil)-2-metoxiiminoacetamida – (2)

Uma mistura de 2-(2-acetoximetilfenil)-2-metoxiiminoacetamida (793 mg, E/Z = 56/44) foi dissolvida numa solução de cloreto de hidrogénio 6N/dioxano (6,3 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reaccional foi vertida numa solução aquosa saturada arrefecida com gelo de bicarbonato de sódio e extractada, duas vezes, com acetato de etilo. A fase de acetato de etilo combinada foi sucessivamente lavada com água e salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente sob pressão reduzida deu o produto em bruto (700 mg). Este produto em bruto foi cristalizado a partir de acetato de etilo-hexano. A solução-mãe de cristalização foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1:1) para se obter o composto do título (616 mg no total, rendimento: 77,6%, cristais amarelo pálido).

P.f. 121,0-123,0°C

RMN do ^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,05 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,98 (2H, s),

5,37 (1H, s largo), 6,76 (1H, s largo), 7,19 (1H, m), 7,36-7,49 (3H, m).

Exemplo 12

Síntese da 2-(2-hidroximetilfenil)-2-metoxiimino-N-metilacetamida

Uma mistura de 2-(2-acetoximetilfenil)-2-hidroxiiminoacetamida (945 mg, E/Z = 65/35), uma solução de metilamina/metanol a 40% (2,0 ml) e metanol (6,0 ml) foi agitada a 40°C durante 4 horas. Depois da mistura ser arrefecida deixando-se repousar, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetona (8,0 ml). Adicionou--se sulfato de dimetilo a 95% (1,17 g) e carbonato de potássio (1,33 g) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 7 horas. Adicionou-se uma pequena quantidade de pedaços de gelo e a mistura foi agitada durante 20 minutos. A mistura reaccional foi vertida em água (cerca de 100 ml) e a mistura foi extractada, três vezes, com acetato de etilo. A fase de acetato de etilo combinada foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etilo/hexano = 2/1) para se obter o composto do título (563 mg, E/Z = 98/2, rendimento: 63,3%). Este composto foi cristalizado a partir de acetato de etilo-hexano para se obter o composto do título como cristais (420 mg, E/Z = 98/2).

P.f. 103-105°C

RMN do ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,95 (3x(98/100)H, d, J=4,9Hz), 2,98 (3x(2/100)H, d, J=4,9Hz), 3,96 (3x(98/100)H, s), 4,06 (3x(2/100)H, s), 4,40 (2x(98/100)H, s), 4,59 (2x(2/100)H, s), 6,95 (1H, s largo), 7,13 (1H, dd, J=7,3, 1,2Hz), 7,35 (1H, td, J=7,3, 1,2Hz), 7,43 (1H, td, J=7,3, 1,2Hz), 7,53 (1H, dd, J=7,3, 1,2Hz).

Exemplo 13

Síntese da 2-(2-hidroximetilfenil)-2-metoxiimino-N-metilacetamida

Uma mistura de 2-(2-hidroximetilfenil)-2-hidroxiimino-N-metilacetamida (521 mg, E/Z = 93/7), carbonato de potássio (415 mg), sulfato de dimetilo a 95% (365 mg) e acetona (5,0 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. Adicionaram-se alguns pedaços de gelo, e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Adicionou-se água (cerca de 50 ml) e a mistura foi extractada, três vezes, com acetato de etilo. A fase de acetato de etilo combinada foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente sob pressão reduzida deu o produto em bruto (E/Z = 97/3). O produto em bruto foi cristalizado a partir de acetato de etilo-hexano para se obter o composto do título como cristais (389 mg) (E/Z = 97/3, rendimento: 70,0%).

Exemplo 14

Síntese da 2-(2-hidroximetilfenil)-2-hidroxiimino-N-metilacetamida

Uma mistura de 2-(2-acetoximetilfenil)-2-hidroxiiminoacetamida (1,00 g, E/Z = 65/35), uma solução de metilamina/metanol a 40% (2,1 ml) e metanol (6,3 ml) foi agitada a 40°C durante 6 horas. Depois da mistura ser arrefecida deixando-se repousar, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se obter o produto em bruto (E/Z = 98/2). Este produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etilo) e cristalizado a partir de acetato de etilo-hexano para se obter o composto do título como cristais (594 mg, E/Z = 93/7, rendimento: 67,4%).

P.f. 128-131°C

RMN do ^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,93 (3H, d, J=4,9Hz), 4,43 (2x(93/100)H, s), 4,60 (2x(7/100)H, s), 6,93 (1H, s largo), 7,17 (1H, dd,

J=7,3, 1,2Hz), 7,38 (1H, td, J=7,3, 1,2Hz), 7,45 (1H, td, J=7,3, 1,2Hz), 7,54 (1H, dd, J=7,3, 1,2Hz), 8,42 (1H, s largo).

Exemplo 15

Síntese da 2-(2-acetoximetilfenil)-2-metoxiiminoacetamida

Uma mistura de 2-(2-acetoximetilfenil)-2-hidroxiiminoacetamida (253 mg, E/Z = 65/35), carbonato de potássio (177 mg), sulfato de dimetilo a 95% (148 mg) e acetona (4,0 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Adicionaram-se alguns pedaços de gelo, e a mistura foi agitada durante 20 minutos. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo, sucessivamente lavada com água e salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente sob pressão reduzida deu o produto em bruto. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etilo/hexano = 2/1) para se obter o composto do título (194 mg, E/Z = 79/21, rendimento: 72,4%).

Exemplo 16

Síntese da 2-(2-hidroximetilfenil)-2-metoxiimino-N-metilacetamida

Uma mistura de 2-(2-acetoximetilfenil)-2-metoxiiminoacetamida (194 mg, E/Z = 79/21), metanol (3,0 ml) e uma solução de metilamina/metanol a 40% (1,0 ml) foi agitada a 40°C durante 3 horas. Depois da mistura ser arrefecida com gelo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se obter o produto em bruto (203 mg, E/Z = 91/9) do composto do título.

Exemplo de Referência 1

Síntese da (E)-2-(2-clorometilfenil)-2-metoxiimino-N-metilacetamida

Adicionou-se cloreto de tionilo (3,0 ml) a uma mistura de 2-(2--hidroximetilfenil)-2-metoxiimino-N-metilacetamida (3,0 g), cloreto de tetrabutilamónio (380 mg) e tolueno (30 ml), à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 10 minutos e depois agitada a 60°C durante 1,5 horas. Depois da mistura ser arrefecida deixando-se repousar, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em éter dietílico e sucessivamente lavado com água e salmoura saturada. A fase de éter foi seca sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi dissolvido numa pequena quantidade de éter dietílico. Adicionou-se hexano à solução para se obter o composto do título como cristais (2,6 g, 80%).

P.f. 72-74°C

RMN do ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,95 (3H, d, J=5,2Hz), 3,98ppm (3H, s), 4,46 (2H, s), 6,80 (1H, largo), 7,18 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,50 (1H, m).

RMN do ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm: 26,11 (q), 44,12 (t), 63,19 (q), 128,02 (d), 128,86 (d), 129,37 (d), 129,52 (d), 129,65 (s), 135,57 (s), 150,44 (s), 162,62 (s).

Exemplo de Referência 2

Síntese da (E)-2-metoxiimino-2-(2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil)-N--metilacetamida – (1)

Uma mistura de (E)-2-(2-clorometilfenil)-2-metoxiimino-N-metilacetamida (500 mg), 2,5-dimetilfenol (700 mg), carbonato de potássio (700 mg), iodeto de potássio (500 mg) e acetona (5,0 ml) foi aquecida sob refluxo com agitação durante 6 horas. Depois da mistura ser arrefecida deixando-se repousar, adicionou-se à mistura reaccional acetato de etilo. A mistura foi sucessivamente lavada com água e salmoura saturada. A fase

orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido a cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etilo:hexano = 2:1) para se obter o composto do título (530 mg, 78%). Este composto foi cristalizado a partir de éter dietílico-hexano para se obter o composto do título como cristais (430 mg, 63%).

P.f. 135-138°C

A (E)-2-metoxiimino-2-(2-(4-metilfenoximetil)fenil)-N-metilacetamida foi obtida como cristais, de uma forma similar (rendimento: 68%).

P.f. 130-132°C

Exemplo de Referência 3

Síntese da (E)-2-metoxiimino-2-(2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil)-N--metilacetamida – (2)

Uma mistura de (E)-2-(2-clorometilfenil)-2-metoxiimino-N-metilacetamida (500 mg), 2,5-dimetilfenol (700 mg), carbonato de potássio (700 mg) e acetona (5,0 ml) foi agitada num tubo selado a 60°C durante 45 horas. Depois da mistura ser arrefecida deixando-se repousar, adicionou-se a ela acetato de etilo. A mistura foi sucessivamente lavada com água e salmoura saturada. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada até à secura sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido a cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1:2) para se obter o composto do título (360 mg, 53%). Nesta separação cromatográfica, recuperou-se algum do composto de partida.

Exemplo de Referência 4

(E)-2-[2-(5-cloro-3-trifluorometilpiridina-2-iloximetil)fenil]-2-metoxiimino-N-metilacetamida

A 2-(2-hidroximetilfenil)-2-metoxiimino-N-metilacetamida (300mg) foi dissolvida em THF (5 ml). Adicionou-se hidreto de sódio a 60% (65 mg) e a mistura foi agitada durante 10 minutos. Adicionou-se 2,5-dicloro-3-trifluorometilpiridina (350 mg) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas, neutralizada com ácido clorídrico 1N e extractada com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre $MgSO_4$ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para se obter o composto do título (398 mg, rendimento: 74%).

P.f. 105-106°C

RMN do ^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,94 (3H, d, J=5,1Hz), 3,96 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,82 (1H, s largo), 7,21 (1H, dd, J=7,3, 1,7Hz), 7,36 (1H, td, J=7,3, 1,7Hz), 7,42 (1H, td, J=7,3, 1,7Hz), 7,58 (1H, dd, J=7,3, 1,7Hz), 7,81 (1H, dd, J=2,4, 0,7Hz), 8,16 (1H, dd, J=2,4, 0,7Hz).

O presente invento proporciona um processo seguro e industrialmente vantajoso para produção de um derivado alcoxi(ou hidroxi)iminoacetamida útil como intermediário na produção de compostos alcoxiiminoacetamida úteis como fungicidas agrícolas. O presente invento proporciona também intermediários para o processo.

O processo do presente invento que proporciona o composto (I) a partir do composto (II) é caracterizado por a amina ser utilizada na reacção de permuta de amino. Quando se deseja um composto monometilo ($-NHCH_3$), os processos da arte anterior (por exemplo, a alquilação com

um agente alquilante tal como sulfato de dimetilo e cloreto de metilo), produzem uma mistura do composto monometilo ($-NHCH_3$) desejado, um composto que não reagiu ($-NH_2$) e um composto dimetilo ($-N(CH_3)_2$), não podendo, por conseguinte, produzir selectivamente apenas o composto desejado. No entanto, o processo do invento produz selectivamente um composto monometilo, quando se deseja, e um composto dimetilo, quando se deseja.

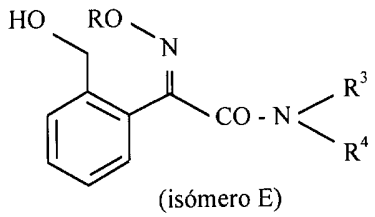
O composto alcoxiiminoacetamida que se pode obter a partir do composto (I), através de alguns passos sendo útil como fungicida agrícola, possui uma actividade fungicida superior, quando na forma do seu isómero E. Por conseguinte, é preferível obter o composto (I) como seu isómero E. No processo do invento, a reacção de permuta de amino acima e a isomerização no isómero E prosseguem em simultâneo. Assim, o processo do invento produz o composto (I) com um elevado rendimento através de poucos passos reaccionais, não incluindo um passo de isomerização separado no isómero E, sendo muito vantajoso para produção industrial.

Lisboa, 12 de Maio de 2000

LUDGERO TOURENÇO
ENGENHEIRO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
Av. Ant. Aug. de Aguiar, 80 - r/c Esq.
1050-018 LISBOA

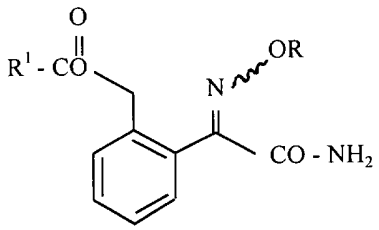
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção de um composto da fórmula (I):



(isómero E) (I)

na qual R é hidrogénio ou um grupo alquilo, e R^3 e R^4 são o mesmo ou diferentes e são hidrogénio ou um grupo alquilo, caracterizado por compreender a reacção de um composto da fórmula (II):



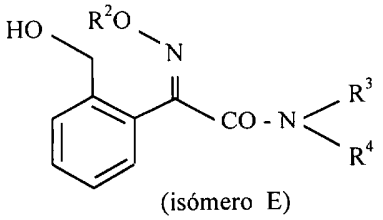
(II)

na qual R^1 é um grupo alquilo opcionalmente substituído ou um grupo fenilo opcionalmente substituído, ~ indica uma qualquer configuração de um isómero E, um isómero Z e uma sua mistura, e os outros símbolos são como acima definidos, com um composto da fórmula (III):

$$HNR^3R^4 \qquad (III)$$

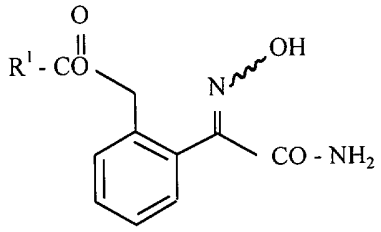
na qual cada símbolo é como acima definido.

2. Processo para a produção de um composto da fórmula (I-2):



(isómero E) (I - 2)

na qual R^2 é um grupo alquilo, e R^3 e R^4 são o mesmo ou diferentes e são hidrogénio ou um grupo alquilo, caracterizado por compreender a reacção de um composto da fórmula (II-1):

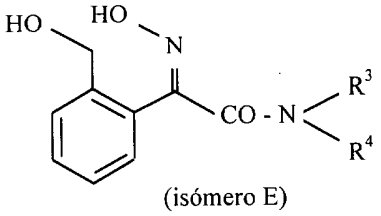


(II - 1)

na qual R^1 é um grupo alquilo opcionalmente substituído ou um grupo fenilo opcionalmente substituído, ~ indica uma qualquer configuração de um isómero E, um isómero Z e uma sua mistura, e os outros símbolos são como acima definidos, com um composto da fórmula (III):

$$HNR^3R^4 \qquad (III)$$

na qual cada símbolo é como acima definido, para se obter um composto da fórmula (I-1):

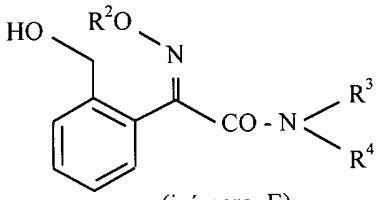


(isómero E)

(I - 1)

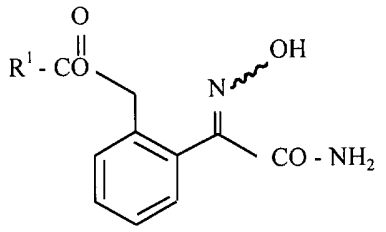
na qual cada símbolo é como acima definido, e depois alquilação do composto da fórmula (I-1).

3. Processo para a produção de um composto da fórmula (I-2):



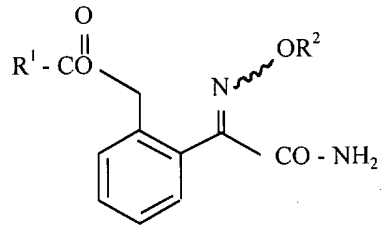
(isómero E) (I - 2)

na qual R^2 é um grupo alquilo, e R^3 e R^4 são o mesmo ou diferentes e são hidrogénio ou um grupo alquilo, caracterizado por compreender a alquilação de um composto da fórmula (II-1):



(II - 1)

na qual R^1 é um grupo alquilo opcionalmente substituído ou um grupo fenilo opcionalmente substituído, ~ indica uma qualquer configuração de um isómero E, um isómero Z e uma sua mistura, e os outros símbolos são como acima definidos, para se obter um composto da fórmula (II-2):



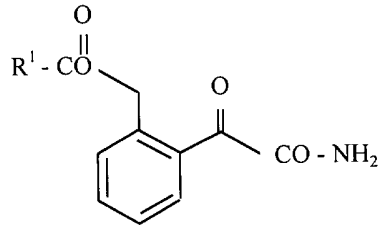
(II - 2)

na qual cada símbolo é como acima definido, e depois reacção do composto da fórmula (II-2) com um composto da fórmula (III):

$$HNR^3R^4 \qquad \text{(III)}$$

na qual cada símbolo é como acima definido.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto da fórmula (II) ser obtido por reacção de um composto da fórmula (VI):



(VI)

na qual R^1 é como definido na reivindicação 1, com um composto da fórmula (V):

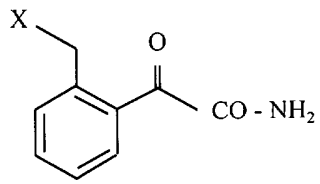
$$NH_2OR \qquad (V)$$

na qual R é como definido na reivindicação 1 e/ou um seu sal.

5. Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o composto da fórmula (II-1) ser obtido por reacção de um composto da fórmula (VI) com hidroxilamina e/ou um seu sal.

6. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto da fórmula (II-1) ser obtido por reacção de um composto da fórmula (VI) com hidroxilamina e/ou um seu sal.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6, caracterizado por o composto da fórmula (VI) ser obtido por introdução de um grupo benzoiloxi (em que o grupo fenilo pode ser opcionalmente substituído) ou um grupo alcanoiloxi (em que o grupo alquilo pode ser opcionalmente substituído) num composto da fórmula (VII):



(VII)

na qual X é halogénio.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se fazer reagir um composto da fórmula (VII) com um sal metálico de um ácido carboxílico da fórmula (XIII):

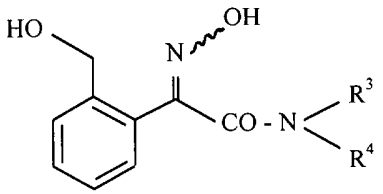
$$R^1COOH \qquad (XIII)$$

na qual R^1 é como definido na reivindicação 1, ou se fazer reagir com um ácido carboxílico da fórmula (XIII) na presença de uma base.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por R^1 ser um grupo metilo.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por pelo menos um de R^3 e R^4 ser um grupo alquilo.

11. Composto da fórmula (I-1'):

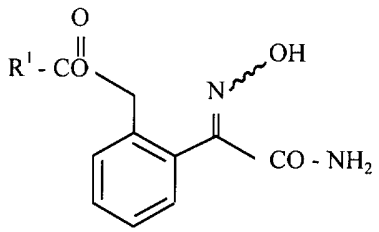


(I - 1')

na qual R^3 e R^4 são o mesmo ou diferentes e são hidrogénio ou um grupo

alquilo, e ~ indica uma qualquer configuração de um isómero E, um isómero Z ou uma sua mistura, ou um seu sal.

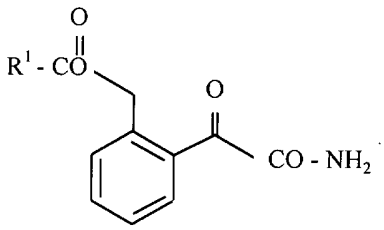
12. Composto da fórmula (II-1):



(II - 1)

na qual R^1 é um grupo alquilo opcionalmente substituído ou um grupo fenilo opcionalmente substituído, e ~ indica uma qualquer configuração de um isómero E, um isómero Z e uma sua mistura, ou um seu sal.

13. Composto da fórmula (VI):



(VI)

na qual R^1 é um grupo alquilo opcionalmente substituído ou um grupo fenilo opcionalmente substituído.

Lisboa, 12 de Maio de 2000

RUDGERO LOURENÇO
ENGENHEIRO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
Av. Ant. Aug. de Aguiar, 80 - r/c Esq.
1050-018 LISBOA