

**(11) Número de Publicação: PT 906304 E**

**(51) Classificação Internacional: (Ed. 6 )**  
C07D311/76 A

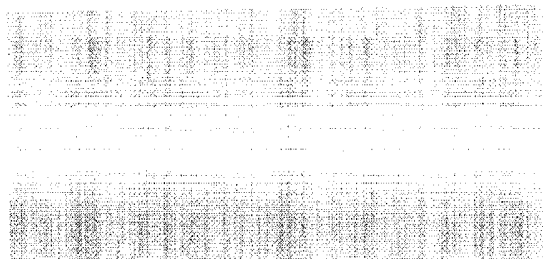
**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

<b>(22) Data de depósito:</b> 1997.05.21	<b>(73) Titular(es):</b> SYNGENTA LIMITED FERNHURST HASLEMERE, SURREY GU27 3JE GB
<b>(30) Prioridade:</b> 1996.06.17 GB 9612623	
<b>(43) Data de publicação do pedido:</b> 1999.04.07	<b>(72) Inventor(es):</b> ALFRED GLYN WILLIAMS NICHOLAS RUSSELL FOSTER RAYMOND VINCENT HEAVON JONES MICHAEL CHARLES HENRY STANDEN GB GB GB GB
<b>(45) Data e BPI da concessão:</b> 2001.07.18	<b>(74) Mandatário(s):</b> JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

**(54) Epígrafe:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 3-ISOCROMANONA

**(57) Resumo:**

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 3-ISOCROMANONA



f L A

## DESCRIÇÃO

**"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 3-ISOCROMANONA"**

A invenção refere-se a um processo químico e mais particularmente a um processo para a preparação de 3-isocromanona que é útil no fabrico de determinados produtos agrícolas.

A 3-isocromanona é um composto bem conhecido e vários métodos para a sua preparação estão descritos na literatura química. Por exemplo, pode ser preparada pela (i) oxidação de Baeyer-Villiger da 2-indanona utilizando peróxido de hidrogénio em ácido sulfúrico e anidrido acético (*Syn. Commun.* **2** [1972], 139; *Synthesis* [1973], 107) ou utilizando ácido 3-cloroperoxibenzóico combinado com ácido trifluoroacético (*Syn. Commun.* **9**, [1989], 829); (ii) a partir de ácido 2-metoxycarbonilmetilbenzóico por (a) tratamento com etilcloroformato em trietilamina e (b) boro-hidreto de sódio (*Chem. Pharm. Bull.*) **16** [1968], 492, 496); ou (iii) a partir de isocroman-3-ol e trióxido de crómio (*Tet. Lett.* [1973], 2359). Também se conhece a preparação de 3-isocromanona por bromação de ácido o-tolilacético com N-bromossuccinimida seguida por fecho do anel por ebulição de ácido 2-bromometilfenilacético assim formado com hidróxido de potássio em etanol (*Zh. Org. Khim.* [1973] **9** (10), 2145-9). Uma desvantagem deste processo é a fonte de halogénio ser cara, o que não é atractivo à escala industrial.

De acordo com um aspecto da presente invenção apresenta-se um processo para a preparação de 3-isocromanona que compreende os passos de:

f. L. A.

(a) reacção de ácido o-tolilacético com cloreto de sulfúrio na presença de um iniciador de radical livre; e

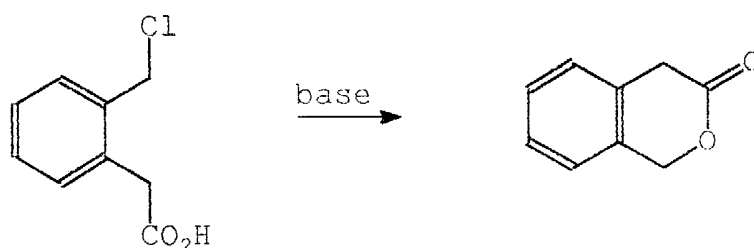
(b) tratamento do ácido 2-clorometilfenilacético assim formado com uma base.

O processo é representado pelo esquema de reacção seguinte:

Passo (a)



Passo (b)



O passo (a) do processo é convenientemente realizado num solvente que é inerte para os reagentes, por exemplo, um hidrocarboneto aromático como o benzeno ou um hidrocarboneto aromático halogenado como o fluorobenzeno ou o clorobenzeno, a uma temperatura elevada, adequada entre  $50^\circ\text{C}$  e  $90^\circ\text{C}$ , por exemplo, entre  $60^\circ\text{C}$  e  $80^\circ\text{C}$ .

Pode ser utilizada qualquer quantidade de cloreto de sulfúrio, mas para eficiência, é desejável utilizar pelo menos

f l A

uma mole de cloreto de sulfúrico por mole de ácido o-tolilacético e de preferência um excesso molar até 1,5 moles por mole, por exemplo, até 1,2 moles por mole. Normalmente, é utilizado à volta de 1,1 mole de cloreto de sulfúrico por mole de ácido o-tolilacético.

O iniciador de radical livre pode ser uma fonte adequada de calor ou de luz ou um composto químico do tipo utilizado para iniciar reacções de radical livre, como um peróxido, um perácido ou um composto azo. Particularmente adequado é o 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN). A quantidade de AIBN utilizada está tipicamente entre 0,01 e 0,1 moles por mole de ácido o-tolilacético, por exemplo entre 0,01 e 0,05 moles por mole.

Pode ser utilizada qualquer base adequada no passo (b) do processo por exemplo um hidróxido de metal alcalino ou de alcalino terroso, como o hidróxido de sódio ou de potássio. Contudo, é uma vantagem do presente processo que possa ser utilizada uma base fraca como um bicarbonato de metal alcalino, por exemplo, bicarbonato de potássio. Neste caso, é vantajoso utilizar um catalisador para ajudar ao fecho do anel de ácido 2-clorometilfenilacético. Assim, verificou-se ser particularmente vantajosa uma quantidade catalítica de um iodeto, como um iodeto de metal alcalino, tipicamente iodeto de potássio. Para evitar problemas com a cristalização do produto, é sensível tratar o produto do passo (a) com a base a uma temperatura entre 40°C e 80°C, adequada entre 50°C e 70°C, e tipicamente a aproximadamente 60°C.

Ambos os passos do processo são novos e individualmente formam parte da presente invenção.

f L A

Assim, em conformidade com outro aspecto da presente invenção apresenta-se um processo para a preparação de ácido 2-clorometilfenilacético que compreende a reacção do ácido o-tolilacético com cloreto de sulfúrio na presença de um radical livre iniciador.

Adequadamente a reacção é realizada num solvente de hidrocarboneto aromático halogenado, por exemplo, solvente de fluorobenzeno, a uma temperatura entre 50°C e 90°C, por exemplo entre 60°C e 80°C.

A quantidade de cloreto de sulfúrio utilizada está adequadamente no intervalo entre 1 e 1,2 moles por mole de ácido o-tolilacético. O iniciador de radical livre é de preferência 2,2'-azobisisobutironitrilo.

O material de partida ácido o-tolilacético é um composto conhecido que está disponível comercialmente.

Em ainda outro aspecto da presente invenção apresenta-se um processo para a preparação de 3-isocromanona que compreende o tratamento do ácido 2-clorometilfenilacético com uma base.

Adequadamente a base é um hidróxido de metal alcalino ou alcalino terroso mas é preferencialmente um bicarbonato de metal alcalino, especialmente bicarbonato de potássio. Numa forma de realização preferida, o processo é realizado a uma temperatura entre 40°C e 80°C, mais preferivelmente entre 50°C e 70°C tipicamente a aproximadamente 60°C com uma quantidade catalítica de iodeto de metal alcalino, tipicamente iodeto de potássio.

file

Neste aspecto particular da invenção, o ácido 2-clorometilfenil acético pode ser preparado pelo processo descrito no passo (a) ou por qualquer outro método, se for preparado como descrito no passo (a), pode ser isolado primeiro e recristalizado se se desejar, ou utilizado directamente num processo "um-recipiente".

Num processo um-recipiente típico, destila-se uma lama de ácido o-tolilacético em fluoro- ou clorobenzeno para remover qualquer água e a temperatura reduzido para 60-80°C. Adiciona-se um iniciador (eg. AIBN) seguido de cloreto de sulfurilo durante 3 a 4 horas. Monitora-se o progresso da reacção analisando amostras da mistura da reacção e intervalos adequados utilizando cromatografia gasosa. No fim da reacção adiciona-se lentamente uma solução aquosa de base, de preferência bicarbonato de potássio, opcionalmente com a adição de um catalisador de iodeto e base sólida. Agita-se a mistura da reacção à volta de 60°C durante aproximadamente uma hora tomando amostras para análise. Quando a reacção está completa, separam-se as camadas aquosa e orgânica, seca-se a camada orgânica por destilação azeotrópica e o produto precipita por arrefecimento.

O processo da invenção permite que seja preparada 3-isocromanona à escala industrial utilizando uma fonte de halogénio conveniente e barata (cloreto de sulfurilo) para a preparação do intermediário ácido 2-halometilfenilacético e uma base fraca (bicarbonato de potássio) para ciclização.

A 3-isocromanona é vantajosa, *inter alia*, como intermediária no fabrico de produtos agrícolas, especialmente fungicidas do tipo strobilurin, por exemplo os descritos na EP-A-278 595.

f. L. A.

A invenção é ilustrada pelos Exemplos seguintes nos quais:

RMN	=	ressonância magnética nuclear		
HPLC	=	cromatografia líquida de alto rendimento		
S	=	singleto	m	= multipleteo
g	=	gramas	kg	= quilogramas
GC	=	cromatografia gasosa		
ml	=	mililitros	l	= litros
mol	=	moles	°C	= graus centígrados
AIBN	=	2,2'-azobisisobutironitrilo		
Pf	=	ponto de fusão		

#### EXEMPLO 1

Carregou-se um recipiente de 5 litros com camisa, com ácido o-tolilacético (750 g a 98%, 4,89 mol) e fluorobenzeno (1323 ml) equipado com agitador mecânico, circulação de óleo, condensador de refluxo, purga de azoto e saídas ligadas a um depurador para remover o vapor de cloreto de hidrogénio. Aqueceu-se a lama até ao ponto de ebulição e destilou-se o fluorobenzeno à pressão atmosférica (200 ml) para remover a água. Depois adicionou-se fluorobenzeno (100 ml) ao recipiente e destilou-se para completar a remoção de água. Arrefeceu-se a solução seca e agitou-se durante a noite sob azoto.

Re-aqueceram-se o fluorobenzeno e os sólidos cristalinos até 80°C e adicionou-se AIBN (11,3 g). Adicionou-se durante 4 horas cloreto de sulfúrio (680,3 g com 97% de pureza, 4,89 mol) utilizando uma bomba peristáltica e agitou-se a solução da reacção durante uma hora a 80°C. Em seguida arrefeceu-se e deixou-se repousar à temperatura ambiente sob azoto durante dois

f. L. A.

dias. Removeu-se uma pequena amostra da mistura, diluiu-se com mais solvente e analisou-se por GC. Mostrou uma presença de 40% de material de partida. A solução da reacção, contendo material cristalino, foi re-aquecida até 80°C. Carregou-se mais cloreto de sulfurilo (68 g com uma pureza de 97%, 0,489 mol) e agitou-se continuamente durante 1 hora a 80°C. A análise por GC mostrou a presença de 23,5 % de material de partida.

Arrefeceu-se a solução da reacção até aproximadamente 45°C e adicionou-se lentamente solução saturada de bicarbonato de potássio (908 g) para evitar a evolução demasiado rápida do dióxido de carbono. Adicionou-se iodeto de potássio (3,3 g) seguido de adição às porções de bicarbonato de potássio sólido (430,5 g, 4,3 mol) para dar um pH final de 7-8. Adicionou-se água (750 g) e agitou-se a mistura da reacção durante 15 minutos para dissolver o material inorgânico e em seguida deixou-se assentar. Separaram-se as camadas aquosa e orgânica, e extraiu-se qualquer material orgânico residual da camada aquosa com fluorobenzeno (2 x 500 g) a 60°C e os materiais orgânicos foram em seguida combinados e deixaram-se arrefecer durante a noite.

Removeu-se o fluorobenzeno (1058 g) do material orgânico por destilação atmosférica e carregou-se metil ciclohexano (1075 g) mantendo a solução orgânica à volta de 80°C. Em seguida deixou-se arrefecer a solução e reduziu-se a temperatura para à volta de 2°C uma vez começada a cristalização. Isolou-se a 3-isocromanona cristalizada por filtração, lavou-se com metilciclohexano (300 g) e obteve-se seco: 453,7 g com pureza de 96,3% (436,91 g 100%); rendimento 60,4%; p.f. 82,4-83,8°C.

#### EXEMPLO 2



f l A

Secou-se por destilação azeotrópica ácido o-tolilacético (50 g com pureza de 98%, 0,326 mol) em fluorobenzeno (56,7 g) e arrefeceu-se até 60°C. Adicionou-se AIBN (2,13 g, 0,013 mol) numa porção seguido de cloreto de sulfúrio (49,8 g com 97% de pureza, 0,358 mol) durante 3 horas mantendo a temperatura a 60-62°C. Removeu-se uma pequena amostra da mistura, diluiu-se com mais solvente e analisou-se por GC. Mostrou a presença de 10% de material de partida ácido o-tolilacético.

Adicionou-se lentamente solução aquosa a 20% de bicarbonato de potássio (60,6 g, 0,121 mol) à mistura da reacção seguido de iodeto de potássio (0,22 g) e em seguida, lentamente, bicarbonato de potássio sólido (20,95 g, 0,209 mol). Continuou-se a agitação durante 1 hora a 60°C. Depois adicionou-se mais bicarbonato de potássio sólido (7,9 g) a 60°C e agitou-se continuamente durante mais 15 minutos. Deixou-se a mistura da reacção repousar e arrefeceu-se até à temperatura ambiente durante a noite sob azoto. Em seguida aqueceu-se até 65°C e separaram-se as camadas aquosa e orgânica. Diluiu-se a camada orgânica em fluorobenzeno (50 ml), que tinha sido utilizado para lavar o separador, e secou-se por destilação azeotrópica. Depois adicionou-se lentamente ciclohexano a 60-65°C, e precipitou-se o produto por arrefecimento. Reduziu-se a temperatura até à volta de 5°C e filtraram-se os sólidos e extraiu-se a seco para dar 27,18 g (100% em peso) de 3-isocromanona; rendimento 56,3 %; pf 79-80°C.

### EXEMPLO 3

Carregou-se ácido o-tolilacético (150 g com pureza de 98%, 0,979 mol) e fluorobenzeno (280 ml) para um frasco de 1 litro com 3 gargalos. Os conteúdos foram aquecidos

f L A

para remover a água por destilação azeotrópica e recolheram-se 50 ml de destilados. Após arrefecimento sob uma cortina de azoto, o conteúdo do frasco foi aquecido até 78°C e adicionou-se AIBN (2,25 g). Adicionou-se lentamente cloreto de sulfúrio (204,3 g com pureza de 97%, 1,468 mol) durante 3,5 horas sob uma cortina de azoto, mantendo a temperatura a 78-80°C. Continuou-se a agitação durante 1 hora a 80°C após adição de cloreto de sulfúrio. Os gases de saída (SO<sub>2</sub> e HCl) foram purificados com água e solução de soda cáustica (120 g). Removeu-se uma pequena amostra da mistura, diluiu-se com mais solvente e analisou-se por GC. Mostrou a presença de 44,35% de isocromanona e 54,78% de material de partida mono- e diclorado. Após agitação da mistura da reacção por mais 1 hora a 80°C, deixou-se arrefecer durante a noite sob uma cortina de azoto. Em seguida reaqueceu-se até 60°C para redissolver o material cristalino e arrefeceu-se até 45°C. Adicionou-se iodeto de potássio (0,66 g) seguido de adições lentas de solução de bicarbonato de potássio saturada (165 ml) e bicarbonato de sódio sólido (143,4 g). Depois disto, a mistura foi aquecida até 60°C e deixou-se a agitar durante 3 horas.

Separaram-se as camadas orgânica e aquosa a 60°C. Extraiu-se o material orgânico residual da camada aquosa com fluorobenzeno (2x100 ml) e combinou-se com a camada orgânica principal. Removeu-se o fluorobenzeno (238 g) do material orgânico por destilação (50°C, >200 mmHg) e adicionou-se metil ciclohexano (238 ml) a 60°C. Após o aquecimento até 80°C, a solução orgânica límpida foi arrefecida até à temperatura ambiente e o produto começou a cristalizar à volta de 50°C. A lama laranja final foi arrefecida até -10°C utilizando um banho de gelo/sal e manteve-se a -10°C a -5°C durante 2 horas. Em seguida filtrou-se o produto e extraiu-se seco: 87,1 g com pureza de 81,2% (70,73 g 100%); rendimento 48,8 %.

f l A

#### EXEMPLO 4

Este Exemplo ilustra a preparação de 3-isocromanona a partir de ácido 2-clorometilfenilacético recristalizado utilizando diferentes procedimentos de trabalho.

Pôs-se sob a forma de lama ácido o-tolilacético (100 g) em fluorobenzeno (153,4 g) sob uma cortina de azoto, e aqueceu-se até ao refluxo. Em seguida adicionou-se uma quantidade adicional de fluorobenzeno (100 ml) à mistura da reacção e secou-se a solução por destilação azeotrópica sob pressão atmosférica a 85-90°C. Em seguida arrefeceu-se a mistura da reacção até 80°C e carregou-se AIBN (2,14 g) para o recipiente de uma só vez. Em seguida adicionou-se cloreto de sulfúrio (105,55 g) à mistura da reacção em refluxo (manteve-se a temperatura a 80-85°C) durante um período de 3 horas, monitorizando o progresso da reacção por  $^1\text{H}$  RMN. A análise mostrou uma conversão de ~80% a ácido 2-clorometilfenilacético neste ponto. Após a adição estar completa, deixou-se a mistura da reacção arrefecer lentamente até à temperatura ambiente, arrefecendo finalmente até 0-5°C. Filtrou-se o precipitado por sucção, lavou-se com n-hexano (70 g) e extraiu-se seco no filtro, para dar um pó fino branco (75,73 g);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,8 (s, 2H); 4,6 (s, 2H); 7,2-7,5 (m, 4H) ppm; pf 114,5 - 117,1 °C; rendimento quantitativo 62,15 %, % de pureza 95,7% por  $^1\text{H}$  RMN.

Cristalizou-se uma amostra de ácido 2-clorometilfenilacético a partir de tolueno que, a seguir a uma filtração a quente, deu um sólido branco com pureza de 97,75%.

Purificação por Dissolução Inversa

f L A

Dissolveu-se ácido 2-clorometilfenilacético (pureza de 97,75%; 10 g) em fluorobenzeno (20,6 g) a 70°C durante ~20 minutos. Verificou-se que o pH da mistura da reacção era 7-8 durante o decorrer da adição. A mistura foi em seguida separada a 60°C, sendo a camada inferior aquosa extraída com fluorobenzeno (10 ml). As fases combinadas de fluorobenzeno foram em seguida secas por destilação azeotrópica a 85-90°C. A adição lenta de ciclohexano (20 g) a 80°C deu uma solução incolor que foi em seguida arrefecida lentamente até à temperatura ambiente. O arrefecimento a seguir até 0-5°C deu um precipitado branco que foi filtrado, lavado com n-hexano (11, g), seco no filtro e seco ao ar até peso constante (6,60 g);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,7 (s, 2H); 5,3 (s, 2H); 7,2-7,6 (m, 4H) ppm; rendimento quantitativo 83,9%; rendimento químico 94,8%; pureza 99,7% por HPLC quantitativa.

#### Purificação por Dissolução em Ácido

Dissolveu-se ácido 2-clorometilfenilacético (pureza de 97,75%; 10 g) em fluorobenzeno (12,6 g) a 70°C, e adicionou-se ácido clorídrico aquoso (pureza de 18%; 6,45 g) de uma só vez. Agitou-se a mistura da reacção a 70-80°C durante 30 minutos. Em seguida adicionou-se lentamente solução de bicarbonato de potássio (pureza de 20%; 10,15 g) seguido de adição às porções de bicarbonato de potássio sólido (6,7 g). Em seguida separou-se a mistura a 60°C, sendo a camada inferior aquosa extraída com fluorobenzeno (10 ml). As fases combinadas de fluorobenzeno foram em seguida secas por destilação azeotrópica a 85-90°C. A adição lenta de ciclohexano (20 g) a 80°C deu uma solução incolor que foi em seguida arrefecida lentamente até à temperatura ambiente. Depois o arrefecimento até 0-5°C deu um

f L A

precipitado branco que foi filtrado, lavado com n-hexano (11,5 g), seco no filtro e seco ao ar até peso constante (6,45 g);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,7 (s, 2H); 5,3 (s, 2H); 7,2-7,6 (m, 4H) ppm; rendimento quantitativo 81,9%; rendimento químico 99,1%; pureza 99,61% por HPLC quantitativa.

#### EXEMPLO 5

Este Exemplo ilustra a preparação de 3-isocromanona a partir de ácido 2-clorometilfenilacético na forma de uma mistura "final de cloração" por diferentes procedimentos de trabalho.

Pôs-se sob a forma de lama ácido o-tolilacético (101 kg; pureza de 97,5%) em fluorobenzeno (137 kg) num recipiente de vidro revestido de 454 l e aqueceu-se a solução até 80°C. Fez-se uma análise do conteúdo em humidade na solução e verificou-se ser < 0,2%. A secagem azeotrópica não foi por isso necessária. Dissolveu-se AIBN (2 kg) em fluorobenzeno (25 kg) e carregou-se através de uma bomba doseadora durante 30 minutos. Após isto, adicionou-se cloreto de sulfúrio (64,5 l; 108 kg; pureza de 98,5%) à mistura reaccional (manteve-se a temperatura em 75-80°C) durante um período de 4 horas. Parou-se a adição duas vezes para permitir que a carga fosse reaquecida entre 68°C e 75°C. No fim da adição, a mistura reaccional foi amostrada para dar a mistura de "fim de cloração".

#### Purificação por Dissolução Inversa

Uma amostra da mistura de "fim de cloração" (100 ml; 0,2586 mol) foi aquecida até 65-70°C e adicionaram-se alíquotas desta solução a uma solução agitada de bicarbonato de potássio (pureza

f. L. A.

de 20%; 207,09 g) a 60°C, durante 1,5 horas. A mistura foi em seguida separada a 60°C, sendo a camada aquosa inferior novamente extraída com fluorobenzeno (40 ml). As fases de fluorobenzeno combinadas foram em seguida secas por destilação azeotrópica a 85-90°C. A adição lenta de ciclohexano (61,4 g) a 80°C deu uma solução vermelha escura que foi lentamente arrefecida até à temperatura ambiente. Isto foi após se ajustar o nível de fluorobenzeno (25 g), porque algum fluorobenzeno foi perdido para a atmosfera durante a adição longa. O arrefecimento posterior até 0-5°C deu um precipitado bege que foi filtrado, lavado com n-hexano (26 g), seco no filtro e seco ao ar até peso constante (19,99 g);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,7 (s, 2H); 5,3 (s, 2H); 7,2-7,6 (m, 4H) ppm; rendimento quantitativo 51,45%; rendimento químico 64,46%; % de pureza 98,51% por HPLC quantitativa.

#### Purificação por Dissolução Inversa Alternativa

Uma amostra da mistura de "fim de cloração" (100 ml; 0,2586 mol) foi aquecida até 65-70°C e adicionaram-se alíquotas desta solução a uma lama agitada de bicarbonato de potássio (32 g) em solução de bicarbonato de potássio (pureza de 20%; 48,54 g) a 60°C, durante 30 minutos. No fim da adição carregou-se água (40 g). A mistura foi em seguida separada a 60°C, sendo a camada aquosa inferior extraída novamente com fluorobenzeno (40 ml). As fases de fluorobenzeno combinadas foram em seguida secas por destilação azeotrópica a 85-90°C. A adição lenta de ciclohexano (61,4 g) a 80°C deu uma solução vermelha escura que foi lentamente arrefecida até à temperatura ambiente. O arrefecimento posterior até 0-5°C deu um precipitado bege que foi filtrado, lavado com n-hexano (26 g), seco no filtro e seco ao ar até peso constante (25,07 g);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,7 (s, 2H); 5,3 (s, 2H); 7,2-7,6 (m, 4H) ppm; rendimento quantitativo

61,43%; rendimento químico 69,15%; % de pureza 93,78% por HPLC quantitativa.

#### Purificação por Dissolução em Ácido

Uma amostra da mistura de "fim de cloração" (100 ml; 0,2586 mol) foi aquecida até 65-70°C e adicionou-se iodeto de potássio (0,18 g) de uma só vez. Em seguida adicionou-se lentamente solução de bicarbonato de potássio (pureza de 20%; 48,54 g) seguido de adição às porções de bicarbonato de potássio sólido (32 g). No fim da adição carregou-se água (40 g). A mistura foi em seguida separada a 60°C, sendo a camada aquosa inferior extraída com fluorobenzeno (40 ml). As fases de fluorobenzeno combinadas foram em seguida secas por destilação azeotrópica a 85-90°C. A adição lenta de ciclohexano (61,4 g) a 80°C deu uma solução vermelha escura que foi lentamente arrefecida até à temperatura ambiente. O arrefecimento posterior até 0-5°C deu um precipitado bege que foi filtrado, lavado com n-hexano (26 g), seco no filtro e seco ao ar até peso constante (24,74 g);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,7 (s, 2H); 5,3 (s, 2H); 7,2-7,6 (m, 4H) ppm; rendimento quantitativo 60,5%; % de pureza 93,60% por HPLC quantitativa.

Lisboa, 27 de Julho de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



## REIVINDICAÇÕES

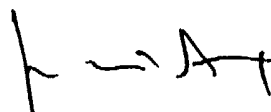
1. Processo para a preparação de 3-isocromanona que compreende os passos de:
  - (a) reacção do ácido o-tolilacético com cloreto de sulfúrio na presença de iniciador de radical livre; e
  - (b) tratamento do ácido 2-clorometilfenilacético assim formado com uma base.
2. Processo para a preparação de ácido 2-clorometilfenilacético que compreende a reacção do ácido o-tolilacético com cloreto de sulfúrio na presença de iniciador de radical livre.
3. Processo de acordo com a reivindicação 2 no qual a reacção é realizada num solvente de hidrocarboneto aromático halogenado a uma temperatura entre 50°C e 90°C.
4. Processo de acordo com a reivindicação 2 ou 3 no qual a quantidade de cloreto de sulfúrio utilizada está no intervalo entre 1 e 1,2 moles por mole de ácido o-tolilacético.
5. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 4 no qual o iniciador de radical livre é 2,2'-azobisisobutironitrilo.
6. Processo para a preparação de 3-isocromanona que compreende o tratamento do ácido 2-clorometilfenilacético com uma base.



7. Processo de acordo com a reivindicação 6 no qual a base é um bicarbonato de metal alcalino.
8. Processo de acordo a reivindicação 6 ou 7 que é realizado a uma temperatura entre 40°C e 80°C.
9. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 8 no qual está presente uma quantidade catalítica de iodeto de metal alcalino.

Lisboa, 27 de Julho de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'L' followed by a horizontal line and a capital 'A'.