

(11) Número de Publicação: PT 939749 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

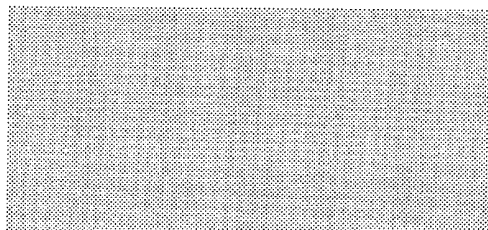
C07C041/09 A C07C041/16 B  
C07C043/215 B C07C043/225 B  
C07C043/23 B C07D317/54 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1997.11.12	(73) Titular(es): AGRO-CHEMIE NOVENYVEDO. GYÁRT ERTÉKE. FORGAL.KFT BÁNYALÉG U.2 1225 BUDAPEST HU
(30) Prioridade: 1996.11.18 HU 9600317	
(43) Data de publicação do pedido: 1999.09.08	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: 2001.07.18	LÁSZLÓ PAP HU ISTVAN SZEKELY HU GÉZA ARVAI HU BÉLA BERTO HU ZSUZSANNA KURUCZNE RIBAI HU
	(74) Mandatário(s): ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3º 1200 LISBOA PT

(54) Epigrafe: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÉTERES BENZÍLICOS

(57) Resumo:



PTE 939749

- 1 -

Alberto Cunha

### DESCRIÇÃO

#### "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÉTERES BENZÍLICOS"

Esta invenção relaciona-se com o processo de preparação de mistura de éteres de fórmula geral I, em que

Ar representa uma fracção alicíclica, aromática ou heterocíclica contendo um ou mais heteroátomos, opcionalmente substituída por um ou mais grupos  $C_{1-4}$  alcoxi, metilenodioxi,  $C_{1-4}$  alquilo, halogéneo,  $C_{1-4}$  halogenoalquilo ou nitro, e/ou condensados com um anel benzeno.

$R^1$  e  $R^2$  independentemente significa grupo hidrogénio,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{1-4}$  halogenoalquilo,  $C_{2-4}$  alquenilo, fenilo, fenilo substituído,  $C_{3-6}$  cicloalquilo,

$R^3$  significa grupo  $C_{3-6}$  alquinilo, opcionalmente substituído por um ou mais grupos  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-6}$  alquenilo,  $C_{3-6}$  alquinilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo, ou átomo de halogéneo; ou um grupo  $C_{1-4}$  alquilo-oxi- $C_{1-4}$  alquilo-oxi- $C_{1-4}$  alquilo,

sob condições acídicas, pela reacção de compostos de fórmula geral II, em que

X significa um grupo de saída hidroxil, halogéneo ou éster sulfónico,

com compostos de fórmula geral III, em que

$R^3$  tem o mesmo significado que acima

No termo Ar o grupo aromático é favoravelmente grupo fenilo ou naftilo, Ar como uma fracção heterocíclica pode conter um ou mais heteroátomos O, S, N, pode favoravelmente representar fracções benzodioxolee, benzodioxano, 2-benzofurano, 7-benzofurano.

O grupo alicíclico pode favoravelmente ser condensado com um anel benzeno, portanto pode por exemplo representar grupo indano, ou grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. O grupo carboximida pode favoravelmente representar fracção ftalimida.

Os grupos Ar aromático, heterocíclico e alicíclico são opcionalmente substituídos por um grupo  $C_{1-4}$  alcoxi, metilenodioxi,  $C_{1-4}$  alquilo, halogéneo,  $C_{1-4}$  halogenoalquilo ou nitro.

Os éteres de fórmula geral I são potenciais materiais de partida ou ingredientes activos de diversos de produtos químicos. Vários representantes destes são artropodocidas sinérgicos de grande actividade (pedido de publicação de patente Húngara N°3318/95). Com a excepção dos metilenodioxi (MDP) sinérgicos tendo cadeia lateral saturada (tal como PBO, *i.e.* 5-[2-(2-butoxi)etoximetil]-6-propil-1,3-benzodioxole), que foram conhecidos, os compostos são novos, independentemente, das suas estruturas simples. Devido ao seu significado relevante, a sua preparação e síntese económica é de grande importância.

Os éteres anteriores podem ser preparados pelos métodos gerais

conhecidos para a síntese de éteres (Gy. Matolcsy, M. Nádasy, V. Andriská; *Pesticide Chemistry*, Akadémia (1988); Descrições da patente húngara N° 3318/95).

A essência destes métodos é a reacção do sal alcalino do componente álcool com a parte considerada, de acordo com as regras de substituição nucleófila. A parte da molécula contém um grupo de saída, que é geralmente um halogéneo, preferencialmente um átomo de bromo. A reacção pode ser realizada de dois modos, dependendo de que parte da molécula é a fracção nucleófila. Devido à grande reactividade dos benzilos halogenados, na prática geralmente a cadeia lateral de alcoolato reage com o brometo de benzilo. Este método é, no entanto, limitado quando o alcoolato é por alguma razão difícil de preparar. Nesses casos o método inverso pode ser a solução, mas usualmente são de esperar reacções inferiores. Este tipo de preparação de éter é conhecido em química orgânica como a síntese clássica de Williamson (B.P. Mundy, M.G. Ellerd. *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, Wiley (1988)).

A reacção tem, no entanto, vários inconvenientes. A formação do alcoolato é dispendiosa para a indústria, requer reagentes dispendiosos e tecnologia refinada com condições que garantam a ausência de água ou com um passo de secagem. (Pedido de publicação de patente húngara No. 180500, 190842).

A preparação do halogeneto ou de uma parte contendo o grupo de saída requer um passo de separação e a utilização de reagentes mais dispendiosos. No caso do átomo carbono alfa conter outros substituintes ( $R^1$  e/ou  $R^2$  serem diferentes de hidrogénio) a preparação do activado, por exemplo derivatização de halogéneo envolve dificuldades uma vez que o produto é susceptível a reacção de eliminação ou reacções laterais, por exemplo substituição electrófila aromática. O

rendimento do forte acoplamento depende da reactividade da parte considerada e o produto resultante necessita de mais purificação.

Para a preparação de éteres em geral, são conhecidos outros métodos. O mais antigo e mais conhecido entre eles é a dimerização de álcoois catalisada por ácido (Houben Weyl 6/3 11-19). De acordo com a literatura a reacção requer usualmente temperatura elevada e para evitar a decomposição o produto tem de ser continuamente removido da mistura reaccional. O catião oxonium formado na acção do ácido pode facilmente tomar parte em reacções de rearranjo ou pode ser estabilizado pela designada eliminação- $\beta$  do átomo de hidrogénio do átomo de carbono vizinho, dando origem à olefina apropriada. Isto causa a formação de quantidade considerável de produtos de decomposição, complicado pelo facto de a água que é formada na reacção tornar o processo mais lento. Como consequência, o resultado da reacção (rendimento, pureza) é baixo. É portanto compreensível, que este método não seja considerado quando uma síntese é planeada. É de preferência considerado como uma reacção lateral dos processos de catálise ácida (*Chem. Pharm. Bull.* **31**, 3024, (1983)).

No caso dos éteres dibenzílicos, para eliminar os inconvenientes foi desenvolvido o método de dimerização induzida por metilsulfóxido (*J. Org. Chem.*, **42**, 2012, (1977)). Devido ao reagente utilizado e à temperatura elevada (175 °C), no entanto, o método não pode ser utilizado à escala industrial.

Foi um grande avanço quando se descobriu que, para além do facto da formação de éter poder ser catalisada por ácidos de Lewis, a reacção com cloreto de zinco (II) em dicloroetano pode ser levada a cabo em condições relativamente suaves (*J. Org. Chem.* **52**, 3917, (1987)). O método, no entanto, foi posto em prática praticamente apenas para reacções de dimerização e ciclização intramolecular. Para éteres mistos a reprodutibilidade da reacção, assim como a

qualidade e o rendimento do produto são baixos. Com álcool benzil(p-metoxibenzílico), contendo um substituinte aromático, a reacção prossegue com um rendimento baixo devido à polimerização; o éter misto com cadeia insaturada (éter  $\alpha$ -metilbenzil alílico) - ao contrário do seu análogo saturado - pode ser obtido também, só com um rendimento baixo, devido à dimerização. Numa versão publicada da reacção o halogeneto de benzilo reagiu com o reagente nucleófilo na presença de óxido de zinco (*Tetrahedron*, **38**, 1843, (1982)) mas não se conhecem a aplicabilidade desta reacção para os compostos de fórmula geral I.

A formação de éter catalisada por ácido tem lugar através do intermediário cationico apropriado. A estabilidade dos carbocátions 1-feniletíl substituídos no anel e a sua reacção com reagentes nucleófilos num sistema modelo trifluoroetanol/água = 1/1 foi estudada (*J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1361, (1984); **106**, 1373, (1984)). As duas referências, no entanto não dão exemplo da preparação dos compostos de fórmula geral I, e não dão uma sugestão relativa às suas sínteses no que diz respeito ao meio reaccional (polaridade, solvatação), as quais - como é indicado nas duas referências - desempenham um papel dominante na reacção e mesmo pequenas modificações podem perturbar o sensível equilíbrio. Os autores das duas referências anteriores no seu último trabalho teórico publicaram que éteres, do tipo semelhante ao da fórmula geral I, são surpreendentemente sensíveis aos ácidos, diferindo de outros éteres. A formação de éter prossegue numa reacção reversível, que aumenta a possibilidade de formação de produtos secundários, deteriorando a pureza e o rendimento do produto. Como se mostra pelos dados publicados, álcoois alcóxi, tal como éter etileno glicol monometílico, são pouco reactivos, álcoois insaturados *e.g.* álcool propargílico têm reactividade média, ficando muito atrás da reactividade de álcoois saturados simples como metanol, etanol e butanol, que reagem facilmente. Substituintes aceitadores de electrões do anel aromático aumentam a

constante de equilíbrio da formação do éter, substituintes dadores de electrões diminuem a constante de equilíbrio da formação do éter. O aumento da razão água/tifluoroetanol provoca efeitos desfavoráveis na formação directa de éter.

A produção dos éteres é uma tarefa extremamente difícil para a indústria. Não só devido aos reagentes dispendiosos e possíveis reacções secundárias, mas também porque ambos os álcoois de partida e os éteres resultantes formam facilmente peróxidos e são potencialmente explosivos. Para além disso, os compostos alquínios, devido à ligação tripla, são sensíveis ao calor. Numa grande escala (1000 t/ano) a produção segura só é aceitável se a reacção poder ser levada a cabo em condições suaves e se o produto final, que em muitos casos é um líquido, não necessitar de ser mais purificado, destilado.

À luz do que foi referido acima investigámos em detalhe as possibilidades de preparação de éteres assimétricos de fórmula geral I. A essência do nosso método que foi desenvolvido com base nos nossos resultados experimentais, é que os éteres mistos de fórmula geral I, em que o significado dos substituintes é o mesmo do descrito anteriormente, podem ser muito favoravelmente preparados por reacção dos compostos de fórmula geral II, em que X significa grupo de saída hidroxil, halogéneo ou éster sulfónico, com 1-3 equivalente molar do álcool de fórmula geral III, em que o significado dos substituintes é igual ao anterior, na presença de um ácido, ácido de Lewis, óxido metálico ou carbonato metálico. O éter de fórmula geral I resultante, é isolado, o excesso de álcool é recuperado, se desejado, o produto é estabilizado por adição de uma base e/ou um anti-oxidante. Nas fórmulas gerais I, II e III, os significados de Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são os mesmos que os dados anteriormente.

Como ácidos aplicam-se favoravelmente 0,01-3 equivalentes molar de um ácido mineral ou orgânico forte, de preferência ácido clorídrico, ácido

sulfúrico, ácido perclórico ou ácido sulfónico aromático. A reacção é levada a cabo em solução de sais, preferencialmente em solução de cloreto de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio, cloreto de zinco, preferencialmente numa solução aquosa 10% p/p, preferencialmente saturada com o sal inorgânico, e a uma temperatura de (-20)-(+30)°C.

Como ácido de Lewis aplicam-se preferencialmente 0,01-3 equivalentes molar de cloreto de zinco (II) ou um ácido sulfónico aromático, preferencialmente ácido benzenossulfónico ou ácido para-toluenossulfónico e a reacção é levada a cabo num solvente aprótico apolar, a uma temperatura de (-30)-(+40)°C.

Como óxido metálico aplicam-se preferencialmente 0,01-3 equivalentes molar de óxido de zinco, como carbonato metálico aplica-se carbonato de zinco e a reacção é levada a cabo sem solvente ou na presença de um solvente aprótico apolar.

Como solventes orgânicos, solventes halogenados provaram ser bons, entre eles dicloroetano foi o melhor. Nesse caso pode também utilizar-se ácido de Lewis. Cloreto de zinco (II), como é relatado na literatura, não provou ser bom para a preparação de estruturas muito semelhantes aos compostos de fórmula geral I, resultam baixos rendimentos e produtos contaminados (J. Org. Chem. 52, 3917, (1987)), no entanto, no sistema otimizado da nossa invenção a reacção prosseguiu com bom rendimento e resultou o produto com pureza apropriada. De um modo semelhante, a reacção também prosseguiu bem quando se utilizou óxido de zinco. O produto secundário halogeneto de zinco também não causa polimerização, neste caso. A reacção não necessita de solventes e condições anidras. A água, que se forma durante a reacção, não retarda a completa realização da reacção, liga-se ao catalisador. A emulsão ou suspensão



resultante pode ser separada por simples precipitação ou filtração, e após um procedimento de tratamento final pode ser reutilizado.

Na aplicação industrial a utilização da água como solvente é especialmente conveniente. Esta versão é única não só porque não foi utilizada antes, mas também porque é surpreendente, uma vez que se esperava que a formação dos éteres – uma reacção de equilíbrio - fosse suprimida em meio aquoso. (*J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1340 (1985)). O método, em contraste com os dados da literatura, foi muito bem aplicado mesmo para a preparação de éteres benzil alquinílicos com substituintes doadores de electrões (grupo hidroxil, metoxil, etoxil, metilendioxil). Éteres benzílicos contendo grupo hidroxil fenólico também podem ser sintetizados de um modo directo, selectivo, apesar do facto deles conterem mais de um centro nucleófilo. O aumento da polaridade do meio é favorável. Consequentemente, a utilização de materiais auxiliares, preferencialmente a utilização de vários sais é favorável. Seleccionando os parâmetros correctos a reacção pode deslocar-se na direcção da formação do produto. A quantidade catalítica do ácido de 1-2% molar é suficiente. A reacção é rápida mesmo a baixa temperatura, podendo assim ser evitadas reacções secundárias indesejáveis. O álcool é preferencialmente utilizado em excesso, deste modo o tempo de reacção pode ser significativamente encurtado. O produto pode ser isolado a partir da mistura reaccional por simples sedimentação e o electrólito pode ser reutilizado. O álcool de partida recuperado do processo pode ser reutilizado. O processo é portanto praticamente quantitativo em relação a ambos os componentes. O produto bruto obtido na reacção é de muito boa qualidade. A sua pureza atinge os 93-95%. Pode claro ser ainda mais purificado por destilação, ou se possível, por cristalização mas pode ser utilizado tal e qual. Para aumentar a sua estabilidade e para diminuir a hidrólise acídica é indicado lavar o produto até ficar neutro e tamponá-lo na região básica de pH. Com vista à manipulação segura é recomendada a adição de anti-oxidantes de vários tipos.

Como anti-oxidantes e.g. podem ser preferencialmente utilizados TMQ; BHT; hidroquinona; éter monoetílico de hidroquinona; óxido N-2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol.

Para demonstrar o nosso processo damos os seguintes exemplos não limitativos sem a intenção de serem completos.

### Exemplos

1.)

#### 1-[1-(But-2-iniloxi)etil]-3-hidroxi-4-metoxibenzeno

A.)

1,7 g (10,7 mmole) de 1-(3-hidroxi-4-metoxifenil)etanol é dissolvido em 1,4 g de 2-butanol, e a esta solução adicionou-se com agitação 1,5 mL de uma solução de HCl 1% - CaCl<sub>2</sub> 50% à temperatura ambiente. A mistura foi agitada a esta temperatura de um dia para o outro. A reacção foi seguida por CCF. (eluente: n-hexano-acetato de etilo 7:3; R<sub>f</sub>=0,19). À mistura reaccional foi adicionado éter dietílico, até dissolução da fase orgânica oleosa. A mistura foi então neutralizada com solução NaOH 1M, as duas fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída duas vezes com éter, as fases orgânicas combinadas foram lavadas subseqüentemente com água e solução de cloreto de sódio saturada, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas.

Rendimento: 2,08 g (94%), óleo espesso incolor.

GC (CP 9000, CP-SIL-5CB 60 m x 0,53 mm, 5mL/min N<sub>2</sub> FID, 250°C): t<sub>R</sub> = 4,44 min, >93%).

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) v: 3601, 3541, 2972, 2924, 2857, 1728, 1615, 1596, 1507, 1457, 1443, 1372, 1308, 1288,

1271, 1235, 1164, 1132, 1110, 1084, 1043,  
1030, 1004, 934, 877, 841, 808, 644, 611.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44 (3H, d,  $J=6,4$  Hz,  $\text{CH-CH}_3$ ),  
1,84 (3H, t,  $J=2,2$  Hz,  $\equiv\text{C-CH}_3$ ), 3,81 e 4,01 (2H,  
 $\text{ABX}_3$ ,  $J_{\text{AB}}=15,0$  Hz, ,  $J_{\text{AX}}=J_{\text{BX}}=2,34$  Hz,  $\equiv\text{C-CH}_2\text{O}$ ), 3,87 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,52 (2H, q,  $J=6,4$   
Hz,  $\text{Ar-CHO}$ ), 5,80 (1H,  $\text{OH}$ ), 6,82 (2H, d,  
 $J=1,12$  Hz 5,6- $\text{CH}$  aromático), 6,91 (1H, t,  $\text{CH}$  -  
aromático).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,56 ( $\equiv\text{C-CH}_3$ ), 23,65 ( $\text{CH-CH}_3$ ),  
55,84 ( $\text{OCH}_3$ ), 55,89 ( $\equiv\text{C-CH}_2\text{O}$ ), 75,35 ( $\equiv\text{C-CH}_2$ ),  
76,06 ( $\text{Ar-CH-CH}_3$ ), 81,89 ( $\equiv\text{C-CH}_3$ ),  
110,47 (C-2), 112,66 (C-5), 118,08 (C-6),  
135,93 (C-1), 145,65 (C-4), 146,08 (C-3).

B.)

O procedimento com descrito no exemplo anterior é seguido, com a diferença de que em vez de solução de cloreto de cálcio se utilizou solução de cloreto de zinco (II). O produto resultante é idêntico ao produto obtido no processo anterior.

2.)

1-[1-(But-2-iniloxi)etil]-3,4-dimetoxibenzeno  
/éter 1-(3',4'-dimetoxifenil)etilbut-2-inílico/

A.)

Preparações para o processo:

Dissolveu-se em 250 mL de água 125 g de dihidrato de cloreto de

cálcio com agitação. Com base na sua densidade ( $d = 1,33 \text{ g/mL}$ ) esta solução é equivalente a uma solução de cloreto de cálcio aproximad. 35% p/p. Se necessário, a solução é filtrada. Num balão volumétrico diluiu-se 7,6 mL (9,0 g) de ácido clorídrico conc. a 250 mL com a solução anterior.

*Procedimento:*

À solução de 500,0 g de álcool  $\alpha$ -metilveratrilo e 192,3 g de 2-butil-1-ol adiciona-se rapidamente com agitação vigorosa uma mistura constituída por 250 mL da solução cloreto de cálcio - ácido clorídrico e 192,3 g de 2-butil-1-ol. A reacção é seguida por análises de GC e CCF. Após 6 horas a quantidade relativa do produto é 92-93 % como se mostra por análise de GC, enquanto a quantidade do material de partida diminui para menos de 2%. A seguir a isto a reacção a mistura é diluída com agitação com 500 mL de éter e é neutralizada com agitação com solução de hidróxido de sódio 1M. Após separação a fase aquosa é extraída com 2 x 100 mL de éter. A fase orgânica combinada é lavada com solução saturada de cloreto de sódio (o pH da fase aquosa é verificado se está neutro), e é seca. A solução é evaporada sob pressão atmosférica. O excesso de butinol é separado por destilação em vácuo de trompa de água. Os 182 g de butinol recuperados podem ser utilizados de novo a seguir à determinação da sua pureza (GC, índice de refração). Produto: 650 g de óleo incolor.

Pureza: por integração directa 93%, com padrão interno de octacosano 95%, rendimento: 94%,  $n_D^{20}$  1,5280.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) v: 2976, 2855, 2837, 1605, 1595, 1514, 1465,  
1419, 1371, 1353, 1311, 1260, 1164, 1141,  
1086, 1027, 864.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,46 (3H, d,  $J=6,5$  Hz,  $\text{CII-CH}_3$ ), 1,85 (3H, t,  $J=2,3$  Hz,  $\equiv\text{C-CH}_3$ ), 3,83 e 4,01 (2H,  $\text{ABX}_3$ ,  $J_{\text{AB}}=15,0$  Hz,  $J_{\text{AX}}=J_{\text{BX}}=2,3$  Hz,  $\equiv\text{C-CH}_2\text{O}$ ), 3,87 e 3,89 (6H, cada s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,55 (2H, q,  $J=6,5$  Hz,  $\text{Ar-CH-O}$ ), 6,80-6,89 (3H, m, aromáticos).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,61 ( $\equiv\text{C-CH}_3$ ), 23,76 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 55,87 ( $\text{OCH}_3$ ), 55,96 ( $\equiv\text{C-CH}_2\text{O}$ ), 75,36 ( $\equiv\text{C-CH}_2$ ), 76,40 ( $\text{Ar-CH-O}$ ), 81,91 ( $\equiv\text{C-CH}_3$ ), 109,06 (C-2), 110,86 (C-5), 118,94 (C-6), 135,30 (C-1), 148,52 (C-3), 149,19 (C-4).

**B.)**

A um balão equipado com agitador magnético, condensador, e tubo de secagem cheio com cloreto de cálcio, adicionou-se álcool  $\alpha$ -metilveratrílico (8,72 g, 0,0478 mole) e 2-butin-1-ol (4,36 g, 0,0623 mole), e em seguida dissolveu-se em 100 mL de dicloroetano. Adicionou-se à mistura com agitação à temperatura ambiente cloreto de zinco (II) (1,97 g, 0,0145 mole). A reação é acompanhada por uma mudança de cor característica. Após 2 horas de reação a parte aquosa formada na reação é separada, a fase orgânica é lavada com 3 x 30 mL de solução saturada de cloreto de sódio, seca e evaporada. O produto bruto (12,1 g) é destilado em vácuo com a ajuda de uma bomba de vácuo. Rendimento: 9,2 g (0,0393 mole, 82,2%). GC (com padrão interno) 98,2%. O material é idêntico ao composto obtido pelo método anterior.

**3.)**

**1-[1-(But-3-iniloxi)etil]-3,4-dimetoxibenzeno**

Num balão a que se adaptou um agitador adicionou-se 3,0 g (0,0164 mole) de álcool  $\alpha$ -metilveratrílico e 2,3 g (0,0329 mole) de 3-butil-1-ol, e

adiciona-se rapidamente à mistura 1,5 mL da solução constituída por cloreto de cálcio 50% p/v – ácido clorídrico 1% p/p. A mistura é agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. É então diluída com éter, e a mistura é neutralizada com algumas gotas de solução de hidróxido de sódio 1M. As duas fases são separadas, a fase aquosa é extraída completamente com éter. As fases orgânicas combinadas são lavadas com cloreto de sódio saturado, secas e evaporadas.

Rendimento: 3,5 g (93 %). Pureza 92%.

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) v: 3307, 3027, 2958, 2933, 2869, 2838, 2120, 1607, 1595, 1509, 1465, 1443, 1259, 1163, 1142, 1098, 1027, 861.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (3H, d, J=6,5 Hz, CH-CH<sub>3</sub>), 1,96 (1H, t, J=2,7 Hz, ≡CH), 2,44 (2H, td, J=7; 2,7 Hz, CH<sub>2</sub>-C≡), 3,43 (2H, t, J=7 Hz), 3,87 e 3,89( em conjunto 6H, cada s, OCH<sub>3</sub>), 4,38 (2H, q, J=6,5 Hz, Ar-CHO), 6,83 (2H, d, aromáticos), 6,90 (1H, s, aromáticos).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 19,95 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 24,0 (CH-CH<sub>3</sub>), 55,77 e 55,82 (OCH<sub>3</sub>), 66,33 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 69,09 (≡CH), 77,87 (Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 81,43 (≡C-CH<sub>2</sub>), 108,87 (C-2), 110,81 (C-5), 118,49 (C-6), 136,12 (C-1), 148,34 (C-3), 149,12 (C-4).

4.) (O exemplo 4 não cai dentro do âmbito das presentes reivindicações)

1-{1-[(Z)-3-cloro-but-2-eniloxi]etil}3,4-dimetoxibenzeno

Num balão a que se adaptou um agitador colocou-se 4,27 g

(0,02345 mole) de álcool  $\alpha$ -metilveratrílico e 5,0 g (0,0469 mole) de 2-clorobut-2-en-1-ol (constituído essencialmente pelo isômero geométrico Z), e à mistura é adicionada rapidamente 5,0 mL de solução de cloreto de cálcio 50% p/v – ácido clorídrico 1% p/p. A mistura é agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Em seguida é diluída com éter, e a mistura é neutralizada com algumas gotas de solução de hidróxido de sódio 1M. As duas fases são separadas, a fase aquosa é completamente extraída com éter. As fases orgânicas combinadas são lavadas com cloreto de sódio saturado, secas e evaporadas. Obtêm-se 5,7 g de óleo incolor. Rendimento: 90%. Pureza (GC) aprox. 88,5%.

GC (CP 9000, CP-SIL-5CB, 60 m x 0,53 mm, 5 mL/min N<sub>2</sub>, FID, 250°C):

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) v: 2973, 2931, 2862, 2839, 1659, 1606, 1595, 1511, 1465, 1443, 1261, 1164, 1141, 1093, 1028.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,43 (3H, d, J=6,5 Hz, CH-CH<sub>3</sub>), 1,97 (3H, t, J=0,5 Hz, =CCl-CH<sub>3</sub>), 3,80 (2H, m, OCH<sub>2</sub>), 3,87 e 3,89(em conjunto 6H, cada s, OCH<sub>3</sub>), 4,38 (2H, q, J=6,5 Hz, Ar-CHO), 5,78 (1H, m, CH=CCl), 6,83 (2H, d, Ar), 6,87 (1H, d, Ar).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 21,23 (=CCl-CH<sub>3</sub>), 24,08 (CH-CH<sub>3</sub>), 55,84 (OCH<sub>3</sub>), 4,10 (OCH<sub>2</sub>), 77,05 (Ar-CHO), 108,92 (C-2), 110,91 (C-5), 118,74 (C-6), 124,43 (CH=CCl), 134,0 (CH=CCl), 135,89 (C-1), 148,49 e 149,23 (C-3 e C-4).

5.)

1-[1-But-2-iniloxietil]-3-metoxi-4-hidroxibenzeno

4,0 g (23,6 mmole) de álcool 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)etílico são dissolvidos em 4,0 g de 2-butanol e à solução é adicionada à temperatura ambiente com agitação 8,0 mL de solução de cloreto de cálcio 50% p/v – ácido clorídrico 1% p/p. A mistura é agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reacção é seguida por métodos de CCF (eluente: n-hexano – acetado de etilo 7:3,  $R_f = 0,55$ ). À mistura é adicionado éter, até dissolução da fase orgânica oleosa e a mistura reaccional é neutralizada com solução de hidróxido de sódio 1M. As duas fases são separadas, a fase aquosa é extraída duas vezes com éter, a fase orgânica unitária é lavada subsequentemente com água e solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre  $MgSO_4$ , filtrada e evaporada.

Rendimento 4,8 g (92,0 %) óleo espesso.

GC (CP 9000, CP-SIL-5CB, 60 m x 0,53 mm, 5 mL/min  $N_2$  FID, 250°C):  $t_R = 4,3$  min, >93%.

IR ( $CHCl_3$ ,  $cm^{-1}$ ) v: 3668, 3540, 2973, 2923, 2858, 2424, 2376, 2233, 1729, 1610, 1512, 1465, 1453, 1433, 1372, 1344, 1320, 1268, 1235, 1186, 1162, 1128, 1111, 1082, 1036, 1005, 970, 913, 886, 859, 822, 698, 645, 598.

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,45 (3H, d,  $J=6,5$  Hz, CH- $CH_3$ ), 1,84 (3H, t,  $J=2,2$  Hz,  $\equiv C-CH_3$ ), 3,82 e 4,01 (2H, ABX<sub>3</sub>,  $J_{AB}=15,0$  Hz,  $J_{AX}=J_{BX}=2,3$  Hz,  $\equiv C-CH_2$ ), 3,88 (3H, s,  $OCH_3$ ), 4,53 (2H, q,  $J=6,5$  Hz, Ar-CHO), 6,76-6,89 (3H, m, aromático).



$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,57 ( $\equiv\text{C-CH}_3$ ), 23,76 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 55,83 ( $\text{OCH}_3$ ), 55,89 ( $\equiv\text{C-CH}_2\text{O}$ ), 75,35 ( $\equiv\text{C-CH}_2$ ), 76,40 ( $\text{Ar-CH-CH}_3$ ), 81,91 ( $\equiv\text{C-CH}_3$ ), 108,39 (C-2), 114,03 (C-5), 119,73 (C-6), 134,60 (C-1), 145,15 (C-4) e 146,75 (C-3).

6.)

**3,4-Dimetoxi-1-[1-(pent-3-iniloxi)etil]benzeno**

Num balão, equipado com agitador, colocam-se 1,5 g (8,23 mmole) de álcool  $\alpha$ -metilveratrílico e 1,4 g (16,46 mmole) de 3-pentin-1-ol e à mistura adiciona-se, rapidamente, 3,0 mL de solução cloreto de cálcio 50% p/v – ácido clorídrico 1% p/p. A mistura é agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, em seguida é diluída com éter, e a mistura é neutralizada com algumas gotas de uma solução de hidróxido de sódio 1M. As duas fases são separadas, a fase aquosa é completamente extraída com éter. A fase orgânica unitária é lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca e evaporada.

Rendimento: 1,9 g (93 %).

GC (CP 9000, CP-SIL-5CB, 60 m x 0,53 mm, 5 mL/min  $\text{N}_2$ , FID, 250°C):  $t_R = 5$  min, aprox. 93,2%.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 2995, 2974, 2957, 2864, 2838, 1607, 1595, 1510, 1465, 1260, 1163, 1142, 1098, 1027.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44 (3H, d,  $J=6,4$  Hz,  $\text{CH-CH}_3$ ), 1,75 (3H, t,  $J=2,5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-C}\equiv$ ), 2,37 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-C}\equiv$ ), 3,38 (2H, t,  $J=7,2$  Hz), 3,87 e 3,89

(6H em conjunto, s cada, OCH<sub>3</sub>), 4,38 (2H, q, J=6,4 Hz, Ar-CHO), 6,83 (2H, d, aromático), 6,90 (1H, s, aromático).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,42 (CH<sub>3</sub>-C≡), 20,27 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 24,07 (CH-CH<sub>3</sub>), 55,78 és 55,85 (OCH<sub>3</sub>), 67,04 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 75,93 e 77,78 (Ar-CH-CH<sub>3</sub>, C≡C dois sinais sobrepostos), 108,92 (C-2), 110,83 (C-5), 118,52 (C-6), 136,34 (C-1), 148,33 (C-3) e 149,13 (C-4).

7.)

1-[1-(3-Butil-2-iloxi)etil]-3,4-dimetoxibenzeno

Num balão, equipado com agitação, colocam-se 3,0 g (0,0164 mole) de álcool  $\alpha$ -metilveratrílico e 3,46 g (0,0493 mole) de 3-butin-2-ol e à mistura adiciona-se, rapidamente, 1,5 mL de solução de cloreto de cálcio 50% p/v – ácido clorídrico 1% p/p. A mistura é agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, em seguida é diluída com 10 mL de éter, e neutralizada com algumas gotas de solução de hidróxido de sódio 1M. As duas fases são separadas, a fase aquosa é completamente extraída com éter. A fase orgânica unitária é lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna (eluente: hexano – acetato de etilo 4:1, R<sub>f</sub>= 0,41 e 0,36).

Os dois diastereómeros (treo-eritro) foram parcialmente separados

Mais apolar (maioritário) isómero  $\alpha$  1,9 g,

Mistura 60-40 0,76 g,

Mais polar, isómero  $\beta$  0,32 g.

Razão dos dois isómeros, calculada na base das quantidades isoladas: aprox. 3,7:1.

Rendimento: 2,98 g (0,0127 mole, 77,6 %).

GC (CP 9000, CP-SIL-5CB, 60 m x 0,53 mm, 5 mL/min N<sub>2</sub>, FID, 250°C): isómero  $\alpha$ :  $t_R$  = 3,4 min, aprox. 97,27%, isómero  $\beta$ :  $t_R$  = 3,58 min, aprox. 94,26%.

**Isómero  $\alpha$ :**

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3306, 2981, 2934, 2838, 1608, 1595, 1509, 1465, 1464, 1260, 1168, 1141, 1098, 1048, 963, 860, 635.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,39 (3H, d, J=6,6 Hz,  $\equiv$ CCH-CH<sub>3</sub>), 1,46 (3H, d, J=6,5 Hz, Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 2,41 (1H, d, J=2 Hz,  $\equiv$ CH), 3,87 e 3,89 (6H em conjunto, s cada, OCH<sub>3</sub>), 3,89 (1H, qd, J=2; 6,6 Hz,  $\equiv$ CCH), 4,75 (2H, q, J=6,5 Hz, Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 6,80-6,89 (3H, m, aromático).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 22,19 ( $\equiv$ CCH-CH<sub>3</sub>), 24,15 (Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 55,82 (OCH<sub>3</sub>), 61,78 ( $\equiv$ C-CHO), 72,44 e 75,17 ( $\equiv$ CH e Ar-CHO), 84,11 ( $\equiv$ C-CH), 109,06 (C-2), 110,89 (C-5), 118,94 (C-6), 135,50 (C-1), 148,49 (C-3) e 149,14 (C-4).

**Isómero  $\beta$ :**

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) v: 3307, 2975, 2935, 2838, 1607, 1595, 1511, 14656 1454, 1261, 1165, 1142, 1094, 1041, 961, 910, 862, 638.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,44 (6H, d, J=6,5 Hz,  $\equiv$ CCH-CH<sub>3</sub> e Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 2,355 (1H, d, J=2 Hz,  $\equiv$ CH), 3,87 e 3,89 (6H em conjunto, s cada, OCH<sub>3</sub>), 4,23 (1H, qd, J=2; 6,5 Hz,  $\equiv$ CCH), 4,66 (2H, q, J=6,5 Hz, Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 6,79-6,96 (3H, m, aromático).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 22,83 ( $\equiv$ CCH-CH<sub>3</sub>), 22,64 (Ar-CH-CH<sub>3</sub>), 55,79 e 55,86 (OCH<sub>3</sub>), 62,53 ( $\equiv$ C-CHO), 72,26 e 75,10 ( $\equiv$ CH e Ar-CHO), 84,40 ( $\equiv$ C-CH), 109,43 (C-2), 110,79 (C-5), 118,51 (C-6), 135,19 (C-1), 148,33 (C-3) e 148,96 (C-4).

8.) (O exemplo 8 não cai dentro do âmbito das presentes reivindicações)

**1-[1-(Prop-2-eniloxi)etil]-3,4-dimetoxibenzeno,**

**(éter 1-(3',4'-dimetoxifenil)etil alílico)**

Num balão equipado com agitador, colocam-se 3,0 g (0,0164 mole) de álcool  $\alpha$ -metilveratrílico e 1,9 g de álcool alílico e à mistura adiciona-se, rapidamente, 1,5 mL de solução cloreto de cálcio 50% p/v – ácido clorídrico 1% p/p. A mistura é agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, diluída com éter e neutralizada com algumas gotas de solução de hidróxido de sódio 1M. As duas fases são separadas, a fase aquosa é completamente extraída com éter. A fase orgânica unitária é lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca e evaporada.

Rendimento: 3,0 g (82,4%).

GC (CP 9000, CP-SIL-5CB, 60 m x 0,53 mm, 5 mL/min N<sub>2</sub>, FID, 250°C): t<sub>R</sub> = 3,4 min, aprox. 90,3%.

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) v: 3079, 2996, 2973, 2933, 2860, 2838, 1607, 1595, 1510, 1465, 1443, 1419, 1311, 1260, 1164, 1141, 1089, 1027, 996, 928, 860.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (3H, d, J=6,4 Hz, CH<sub>3</sub>), 3,83 AB **mid.** (2H, Abdt, J<sub>AB</sub>=12,7 Hz, J=1,3; 6,0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH=), 3,89 e 3,87 (6H em conjunto, s cada, CH<sub>3</sub>O), 4,41 (2H, q, J=6,4 Hz, CH-O), 5,11-5,29 (2H, m), 5,81-6,0 (1H, m), 6,83 (2H, s), 6,89 (1H,s).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24,0 (CH-CH<sub>3</sub>), 55,77 (OCH<sub>3</sub>), 69,17 (OCH<sub>2</sub>), 108,94 (C-2), 110,82 (C-5), 116,58 (CH=CH<sub>2</sub>), 118,58 (C-6), 135,0 (C-1), 136,26 (CH=CH<sub>2</sub>), 148,29 e 149,11 (C-3 e C-4).

9.)

*1-[1-(But-2-iniloxi)naftaleno,*

*(éter 1-(1-naftil)etil but-2-inílico)*

Num balão equipado com agitador magnético, condensador e tubo de secagem cheio com cloreto de cálcio, coloca-se α-metil-1-naftil-metanol (0,86 g, 5 mmole) e 2-butin-1-ol (0,7 g, 10 mmole) e dissolveu-se em 15 mL de diclorometano. Com agitação à temperatura ambiente adiciona-se cloreto de

zinco (II) (0,68 g, 5 mmole). A reacção é acompanhada por uma mudança de cor característica. Após 24 horas de reacção a fase orgânica é lavada com 3 x 5 mL de solução saturada de cloreto de sódio, seca e evaporada. O produto bruto (1,2 g) é purificado por cromatografia em coluna.

Rendimento: 0,8 g (3,57 mmole, 71%). GC 95%

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3052, 2977, 2921, 2856, 1596, 1509, 1444, 1371, 1095, 1078.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,67 (3H, d,  $J=6,5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 1,87 (3H, t,  $J=2,3$  Hz,  $\equiv\text{C-CH}_3$ ), 2,96 e 4,15 (2H em conjunto, ABX,  $J_{\text{AB}}=15,0$  Hz,  $J_{\text{AX}}=J_{\text{BX}}=2,3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$ ), 5,40 (1H, q,  $J=6,5$  Hz,  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{-CH-O}$ ), 7,51 (3H, m), 7,61 (1H, d,  $J=6,8$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J=8,1$  Hz), 7,89 (1H, dd,  $J=7,9; 1,8$  Hz), 8,22 (1H, d,  $J=8,1$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,64 ( $\text{C}\equiv\text{C-CH}_3$ ), 22,96 ( $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 56,37 ( $\text{O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$ ), 74,29 ( $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 75,36 e 82,14 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 123,26 (C-8), 123,52, 125,50, 125,85, 127,92, 128,83, 130,78 (C-8a), 133,88 (C-4a), 138,42 (C-1)

10.)

**Procedimento geral para a preparação de éteres But-2-inil benzílicos**

Num balão equipado com agitador colocam-se 10 mmole do álcool benzílico dado a baixo e 1,2 g (20 mmole) de 2-butin-1-ol e à mistura adiciona-se, rapidamente, 1,5 mL de solução cloreto de cálcio 50% p/v – ácido clorídrico

1% p/p. A mistura é agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reacção é seguida pelo método de CCF. A mistura é então diluída com éter e neutralizada com algumas gotas de solução de hidróxido de sódio 1M. As duas fases são separadas, a fase aquosa é completamente extraída com éter. A fase orgânica unitária é lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca e evaporada. O produto obtido é purificado por cromatografia em coluna

a.)

Álcool benzílico de partida: álcool 3,4-dimetoxibenzílico

Produto: éter 3,4-dimetoxibenil but-2-inílico

Rendimento: 85%

Pureza (GC): 94%

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) v: 3025, 3000, 2956, 2937, 2921, 2855, 2839, 1607, 1595, 1512, 1466, 1443, 1420, 1158, 1140, 1070, 1028.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,84 (3H, t, J=2,3 Hz, C≡C-CH<sub>3</sub>), 3,83 e 3,85 (6H em conjunto, CH<sub>3</sub>O), 4,08 (2H, q, J=2,3 Hz, OCH<sub>2</sub>C≡C-), 4,48 (2H, s, aril-CH<sub>2</sub>), 6,77-6,88 (3H, m, arilo).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,45 (C≡C-CH<sub>3</sub>), 55,67 e 55,71 (CH<sub>3</sub>O), 57,31 (OCH<sub>2</sub>-C≡C-), 71,22 (aryl-CH<sub>2</sub>), 75,0 (C≡C-CH<sub>3</sub>), 82,42

(C≡C-CH<sub>3</sub>), 110,76 (C-2), 111,23 (C-5), 120,54 (C-6), 130,05 (C-1), 148,58 (C-4), 148,88 (C-3).

b.)

Álcool benzílico de partida: (3,4-dimetoxifenil)dimetilcarbinol

Produto: éter 1-(3,4-dimetoxifenil)-1-metiletil 2-(but-2-inílico)

Rendimento: 85%

Pureza (GC): 94%

c.)

Álcool benzílico de partida: 1-[1-hidroxipropil]-3,4-dimetoxibenzeno

Produto: 1-[1-(2-butiniloxi)-propil]-3,4-dimetoxibenzeno

Rendimento: 87%

Pureza (GC): CP 9000, CP-SIL-5CB, 60 m x 0,53 µm, 5 mL/min N<sub>2</sub>, FID, 220°C t<sub>R</sub> = 13,0 min, >95%

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) v: 2999, 2956, 2935, 2875, 2856, 2839, 2240, 1608, 1595, 1513, 1465, 1261, 1234, 1162, 1142, 1061, 1028.



$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,84 (3H, t,  $J=7,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,65 e 1,83 (2 H em conjunto, m cada,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,82 (3H, t,  $J=2,3$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{C-CH}_3$ ), 3,84 e 3,86 (6H em conjunto, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3,78 e 3,86 (2H em conjunto,  $\text{ABX}_3$ ,  $J_{\text{AB}}=15,0$  Hz,  $J_{\text{AB}}=J_{\text{BX}}=2,3$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4,22 (1H, t,  $J=6,8$  Hz,  $\text{CH-O}$ ), 6,80-6,83 (3H, m, aromático) (sinais do acetato de etilo podem ser observados a 1,22 (t), 2,01 (s) e 4,08 (q) ppm).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,55 ( $\text{C}\equiv\text{C-CH}_3$ ), 10,23 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 30,58 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 55,77 ( $\text{OCH}_3$ ), 56,03 ( $\text{OCH}_2$ ), 75,41 ( $\text{C}\equiv\text{C-CH}_3$ -), 81,71 ( $\text{C}\equiv\text{C-CH}_3$ -), 82,24 ( $\text{CH-O}$ ), 109,34, 110,64 (C-2, C-5), 119,63 (C-6), 133,95 (C-1), 148,44 e 149,09 (C-3, C-4).

d.)

Álcool benzílico de partida: 1-[1-hidroxi-2-metilpropil]-3,4-dimetoxibenzeno

Produto: 1-[1-(2-butiniloxi)-2-metilpropil]-3,4-dimetoxibenzeno

Rendimento: 85%

Pureza (GC): CP 9000, CP-SIL-5CB, 60 m x 0,53  $\mu\text{m}$ , 5 mL/min  $\text{N}_2$ , FID, 220°C  $t_{\text{R}}=14,0$  min, >91%

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) v: 3029, 2995, 2958, 2937, 2871, 2857,  
2839, 2238, 1606, 1595, 1510, 1466,  
1443, 1420, 1263, 1238, 1157, 1142,  
1061, 1028.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,65 e 0,97 (6H em conjunto, d  
cada, J=6,8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,77 (3H, t,  
J=2,3 Hz, C≡C-CH<sub>3</sub>), 3,80 e 3,81 (6H  
em conjunto, s, O CH<sub>3</sub>), 3,71 e 3,95 (2H  
em conjunto, ABX<sub>3</sub>, J<sub>AB</sub>=15,0 Hz,  
J<sub>AB</sub>=J<sub>BX</sub>= 2,3 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3,90 (1H, d,  
J=8,1 Hz, CH-O), 6,68-6,78 (3H, m,  
aromático).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,39 (C≡C-CH<sub>3</sub>), 18,87 e 19,16  
((CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55,61 (OCH<sub>3</sub>), 56,11  
(OCH<sub>2</sub>), 75,44 (C≡C-CH<sub>3</sub>-), 81,37  
(C≡C-CH<sub>3</sub>-), 86,25 (CH-O), 109,76 (C-  
5), 110,32 (C-2), 120,19 (C-6), 132,91  
(C-1), 148,24 (C-4) és 148,80 (C-3).

e.)

Álcool benzílico de partida: 5-[1-hidroxietil]-1,3-benzodioxole

Produto: 5-[1-(2-butiniloxi)etil]-1,3-  
benzodioxole

Rendimento: 84%

Pureza (GC): 94%

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) v: 2979, 2921, 2882, 1609, 1502, 1486,  
1441, 1079, 1041, 941.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,41 (3H, d, J=6,5 Hz, CHCH<sub>3</sub>),  
1,83 (3H, t, J=2,3 Hz, C≡C-CH<sub>3</sub>), 3,80  
e 3,99 (2H em conjunto, ABX<sub>3</sub>,  
J<sub>AB</sub>=15,0 Hz, J<sub>AB</sub>=J<sub>BX</sub>= 2,3 Hz, OCH<sub>2</sub>),  
4,51 (1H, q, J=6,5 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 5,92  
(2H, AB, OCH<sub>2</sub>O), 6,74 (2H, AB, H-6,  
H-7), 6,83 (1H, s, H-4).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,50 (C≡C-CH<sub>3</sub>), 23,67 (CHCH<sub>3</sub>),  
55,80 (OCH<sub>2</sub>), 75,18 (C≡C-CH<sub>3</sub>-),  
76,16 (CH-O), 81,93 (C≡C-CH<sub>3</sub>),  
100,84 (OCH<sub>2</sub>O), 106,47, 107,88 (C-4,  
7), 119,90 (C-6), 136,63 (C-5), 146,94 e  
147,77 (C-3a, 7a).

f.)

Álcool benzílico de partida: 1-[1-hidroxi-etil]-3,4-dietoxibenzeno

Produto: 1-[1-(2-butiniloxi)etil]-3,4-  
dietoxibenzeno

Rendimento: 86%

Pureza (GC): 93%

g.)

Álcool benzílico de partida: 1-[1-hidroxietil]-3,4-dimetoxi-6-propilbenzeno

Produto: 1-[1-(2-Butinilo)etil]-3,4-dimetoxi-6-propil-benzeno

Rendimento: 73%

Pureza (GC): CP 9000, CP-SIL-5CB, 60 m x 0,53  $\mu\text{m}$ , 5 mL/min  $\text{N}_2$ , FID, 220°C  $t_R = 6,7$  min, kb 95,4%

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) v: 2961, 2933, 2873, 2331, 1610, 1511, 1466, 1261, 1132, 1098, 1047.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,96 (3H, t,  $J=7,3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,41 (3H, d,  $J=6,4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHO}$ ), 1,58 (2H, sexteto,  $J=7,4$  Hz  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1,81 (3H, t,  $J=2,3$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-C}\equiv$ ), 2,54 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 3,78 e 3,98 (2H, ABX<sub>3</sub>,  $J_{\text{AB}}=15,0$  Hz,  $J_{\text{AB}}=J_{\text{BX}}=2,3$  Hz,  $\equiv\text{C-CH}_2\text{O}$ ), 3,83 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,86 (H, q,  $J=6,5$  Hz,  $\text{Ar-CHO}$ ), 6,60-6,91 (2H, s, arilo).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,46 ( $\equiv\text{C-CH}_3$ ), 14,05 ( $\text{CH}_3$ ), 23,70

e 24,97 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$  e  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ), 34,03 aril- $\text{CH}_2$ ), 55,62, 55,69 e 55,80 ( $\text{OCH}_3$  e  $\equiv\text{C-CH}_2\text{O}$ ), 71,60 (Ar- $\text{CH-CH}_3$ ), 75,46 ( $\equiv\text{C-CH}_2$ ), 81,84 ( $\equiv\text{C-CH}_3$ ), 108,45, 112,32 (C-2, C-5), 132,29, 132,33 (C-6, C-1), 147,60, 147,79 (C-3, C-4).

11.)

5-[(2-butiniloxi)metil]-1,3-benzodioxole

Num balão equipado com agitador magnético, condensador e tubo de secagem cheio com cloreto de cálcio, colocam-se 3,0 g (13,95 mmole) de brometo de piperonilo, 2,0 g (27,9 mmole) de 2-butin-1-ol e 50 mL de dicloroetano. Após a adição de óxido de zinco(II) (1,1 g, 13,5 mmole) a suspensão é agitada à temperatura ambiente durante 1 horas. A reação é acompanhada por uma mudança de cor característica. A mistura é então filtrada, o filtrado é evaporado. O óleo residual é dissolvido em 50 mL de éter, lavado com 2 x 10 mL de água, seco e evaporado. Rendimento 2,3g (11,2 mmole, 80,7%).

GC 82%.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) v: 2997, 2946, 2921, 2888, 2376, 1609, 1503, 1491, 1445, 1251, 1099, 1070, 1042, 937, 865, 810.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,87 (3H, t,  $J=2,3$  Hz, me), 4,10 (2H, q,  $J=2,3$  Hz, O- $\text{CH}_2\text{-C}\equiv$ ), 4,47 (2H, s, O- $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 5,94 (2H, s, O- $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 6,76 (1H, d,  $J=8$  Hz, H-7),

6,81 (1H, dd, J=8,15 Hz, H-6), 6,86 (1H, J=1,5 Hz, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,52 (Me), 57,29 (O- $\text{CH}_2\text{-C}\equiv$ ), 71,15 (O- $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 82,54 ( $\text{CH}_3\text{-C}\equiv$ ), 100,9 C-2, 107,95, 108,71 (C-4, 7), 121,66 /C-6), 131,39 (C-5), 147,15, 147,66 (C3a, C-7<sup>a</sup>).

12.)

1-(2-butiniloxi)metilnaftaleno

Num balão equipado com agitador magnético, condensador e tubo de secagem cheio com cloreto de cálcio, coloca-se bromometilnaftaleno (1,0 g, 4,52 mmole), 2-butin-1-ol (0,63 g, 9 mmole) e 10 mL de dicloroetano. Após a adição de óxido de zinco(II) (4,0 g, 4,52 mmole) a suspensão é agitada durante 1 horas à temperatura ambiente. A reacção é acompanhada por uma mudança de cor característica. A mistura é então filtrada, o filtrado é evaporado. O óleo residual é dissolvido em 15 mL de éter, lavado com 2 x 50 mL de água, seco e evaporado. O produto é purificado por cromatografia em coluna. Pureza (GC) 95%.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) v: 3044, 3001, 2945, 2920, 2854, 1598, 1509, 1356, 1166, 1086.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,93 (3H, t, J=2,3 Hz,  $\text{C}\equiv\text{C-CH}_3$ ), 4,22 (2H, q, J=2,1 Hz, O- $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$ ), 5,06 (2H, s,  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 7,45 (1H, t, J=8 Hz), 7,84 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,88 (3H, m), 7,88 (1H, d, J=7,7 Hz), 8,19 (1H, d, J=8,2 Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,6 ( $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ ), 57,71 ( $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$ ), 69,72 ( $\text{C}_{10}\text{H}_7-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 75,10 ( $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$ ), 82,76 ( $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$ ), 124,03, 125,10, 125,72, 126,19, 126,85, 128,43, 128,72, 131,79 ( $\text{C}-8^a$ ), 133,06, 133,70.

13.)

*5-[2-(2-butoxi)etoximetil]-6-propil-1,3-benzodioxole, PBO*

a.)

Num balão equipado com agitador magnético, condensador e tubo de secagem cheio com cloreto de cálcio, colocam-se 2,98 g (14,02 mmole) de 5-clorometildihidrosafrol, 2,72 g (16,82 mmole) de éter dietileno glicol monobutírico e 20 mL de dicloroetano. Após a adição de óxido de zinco (II) (1,22 g, 15,0 mmole) a suspensão é agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. A reacção é seguida pelo método de CCF e após o desaparecimento do cloreto de benzilo de partida a mistura é filtrada, o filtrado é evaporado. O óleo residual é dissolvido em 25 mL de éter, lavado com 2 x 25 mL de água, seco e evaporado. O produto é destilado em vácuo. Pe: 180°C/1 mmHg. O material é idêntico ao PBO comercializado. Rendimento 4,0g (90%). Pureza (GC) 98%.

b.)

Num balão equipado com agitador magnético, condensador e tubo de secagem cheio com cloreto de cálcio, colocam-se 2,12 g (10,0 mmole) de 5-clorometildihidrosafrol, 2,42 g (15,0 mmole) de éter dietileno glicol monobutírico. Após a adição de 0,97g (15,0 mmole) de óxido de zinco (II) a suspensão é agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. A reacção é seguida pelo método de CCF e após o desaparecimento do cloreto de benzilo de

partida a mistura é diluída com éter dietílico, filtrada, o filtrado é lavado com 2 x 50 mL de água, seco e evaporado. O óleo residual é dissolvido em 25 mL de éter, lavado com 2 x 25 mL de água, seco e evaporado. O produto é destilado em vácuo. Pe: 180°C/1 mmHg. O material é idêntico ao PBO comercializado. Rendimento 2,8 g (91%). Pureza (GC) 98%.

Lisboa, 25 de Setembro de 2001

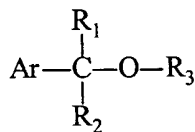
*Alberto Canelas*

ALBERTO CANELAS  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA



**REIVINDICAÇÕES**

1. Processo para a preparação de ésteres mistos de fórmula geral I.,



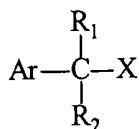
em que

Ar representa uma fracção alicíclica, aromática ou heterocíclica contendo um ou mais heteroátomos, opcionalmente substituída por um ou mais grupos C<sub>1-4</sub> alcoxi, metilendioxi, C<sub>1-4</sub> alquilo, halogéneo, C<sub>1-4</sub> halogenoalquilo ou nitro, e/ou condensada com um anel benzeno.

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> independentemente significa hidrogénio, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-4</sub> alquenilo, fenilo, fenilo substituído, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo,

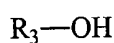
R<sup>3</sup> significa grupo C<sub>3-6</sub> alquinilo, opcionalmente substituído por um ou mais grupos C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> alquenilo, C<sub>3-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, ou átomo de halogéneo; ou um grupo C<sub>1-4</sub> alquiloxi-C<sub>1-4</sub> alquil-oxi-C<sub>1-4</sub> alquilo.

caracterizado por os compostos de fórmula geral II.,



em que

X significa grupo de saída hidrogénio, halogéneo ou éster sulfónico, serem feitos reagir na presença de ácido, ácido de Lewis, óxido metálico ou carbonato metálico, com 1-3 equivalentes molares do álcool de fórmula geral III.,



em que o significado do substituinte é como definido acima, o éter resultante de fórmula geral I. é isolado, se desejado, estabilizado pela adição de uma base e/ou um anti-oxidante., e se desejado o excesso de álcool é recuperado.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1., caracterizado por como ácido se utilizar 0,01-3 equivalentes molar de um ácido orgânico ou mineral forte preferencialmente ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico ou um ácido sulfónico aromático.

3. Processo de acordo com as reivindicações 1.-2. caracterizado pela reacção ser levada a cabo em solução de sais, de preferência em solução de cloreto de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio, cloreto de zinco.

4. Processo de acordo com as reivindicações 1.-3. caracterizado pela reacção ser levada a cabo em solução aquosa do ácido, preferencialmente numa solução aquosa 10 % p/p do ácido, saturada com o sal inorgânico, preferencialmente cloreto de sódio, cloreto de cálcio ou cloreto de magnésio, a uma temperatura de (-20)-(-30)°C.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1. caracterizado por como ácido de Lewis ser utilizado 0,01-3 equivalentes molar de cloreto de zinco

(II) ou um ácido sulfónico aromático, de preferência ácido benzenossulfónico ou ácido para-toluenossulfónico, e a reacção é levada a cabo num solvente aprótico apolar.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5. caracterizado por como solvente aprótico apolar ser utilizado dicloroetano e a reacção ser levada a cabo a uma temperatura de (-30)-(+40)°C.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1. caracterizado por como óxido metálico ser utilizado 0,01-3 equivalentes molares de óxido de zinco, como carbonato metálico ser utilizado carbonato de zinco e a reacção ser levada a cabo sem solvente, ou na presença de um solvente aprótico apolar, preferencialmente dicloroetano.

Lisboa, 25 de Setembro de 2001

*Alberto Canelas*

ALBERTO CANELAS  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA