

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

(11) **PI9811603-7 B1**



* B R P I 9 8 1 1 6 0 3 B 1 *

(22) Data de Depósito: 28/07/1998
(45) Data da Concessão: 09/03/2010
(RPI 2044)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 311/76 (2010.01)

(54) Título: **PROCESSO PARA PREPARAR 3-ISOCROMANONA.**

(30) Prioridade Unionista: 26/08/1997 GB 9718010.3, 03/11/1997 GB 9723200.3, 03/11/1997 GB 9723200.3, 26/08/1997 GB 9718010.3

(73) Titular(es): Syngenta Limited, Zeneca Limited

(72) Inventor(es): David John Ritchie, Hannah Sallie Robertson McCann, Jennifer Ann White, Kirstin MacCormick, Raymond Vicente Heavon Jones, Robin Fieldhouse

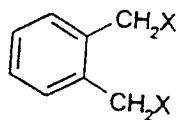
"PROCESSO PARA PREPARAR 3-ISOCROMANONA"

Essa invenção se refere a um processo químico e mais particularmente a um processo para a preparação de 3-isocromanona a qual é útil na fabricação de certos produtos agrícolas.

A 3-isocromanona é um composto bem conhecido e inúmeros métodos para sua preparação são descritos na literatura química. Em particular, um processo é descrito em WO 97/00850 o qual compreende reagir um derivado dihaleto- α,α' -o-xileno com monóxido de carbono e água em um solvente orgânico em presença de um catalisador e um agente de capturação do haleto de hidrogênio seguido por um tratamento com um ácido. Neste processo o agente de capturação do haleto de hidrogênio é preferivelmente uma base inorgânica. O uso de aminas nas reações de carbonilação catalisadas por paládio são discutidas em J. Org. Chem. [1993]58,1538-45 e em US 4.713.484. Essas referências se referem, entretanto, a alcoxicarbonilação de alilfosfatos e acetatos e a preparação de sais de ácidos carboxílicos.

Desse modo, de acordo com a presente invenção, é proporcionado um processo aperfeiçoado para a preparação da 3-isocromanona o qual compreende a contatação de um dihaleto- α,α' -o-xileno com monóxido de carbono em um meio líquido de duas fases, no qual uma fase é aquosa e a outra fase é imiscível em água, em presença de um catalisador e uma base de amina impedida.

O material iniciador dihaleto- α,α' -o-xileno possui a fórmula geral:



onde X é um átomo de halogênio tal como cloro, bromo ou iodo, especialmente cloro ou bromo. O dicloreto- α,α' -o-xileno é particularmente um material iniciador conveniente.

O processo da invenção é realizado em um meio líquido de duas fases, uma fase contendo água e a outra fase convenientemente contendo um solvente orgânico imiscível em água. Exemplos são hidrocarbonetos saturados ou aromáticos ou derivados halogenados deles, tais como derivados clorados ou fluorados, por exemplo cloreto de metileno, tolueno ou cloro- ou fluorobenzeno. O xileno é particularmente conveniente sob o ponto de vista de fabricação. Quando a base impedida é um líquido e imiscível em água, ela pode por si só atuar como um solvente sem a necessidade de utilizar um solvente adicional. Um exemplo de uma base que pode ser utilizada deste modo é a N,N-diisopropil etil amina.

Pode, entretanto, ser conveniente incluir no meio líquido de duas fases um ou mais solventes imiscíveis em água, com a condição de que pelo menos as duas fases sejam mantidas, uma das quais seja aquosa.

Adequadamente a relação molar de água:solvente imiscível em água está na faixa de 1:50 a 50:1, preferivelmente 1:1 a 10:1 e tipicamente 1:1 a 3:1, por exemplo cerca de 5:2.

Existirá usualmente um excesso molar da água usada em relação a quantidade do material iniciador dihaleto- α,α' -o-xileno. Preferivelmente a relação molar estará na faixa de 100:1 a 1:1 e tipicamente 20:1 a 5:1, por exemplo cerca de 5 10:1.

O monóxido de carbono estará normalmente disperso dentro do meio de duas fases tanto a pressão atmosférica ou em pressões de até 100 atmosferas, por exemplo de 1 a 10 atmosferas. A escolha da pressão irá depender do equipamento no qual a reação está sendo realizada e das taxas de reação 10 requeridas e rendimentos.

Qualquer catalisador de carbonilação adequado pode ser usado no processo da invenção, particularmente catalisadores metálicos do Grupo VIII (primeira, segunda e terceira 15 tríade), por exemplo catalisadores de paládio, cobalto ou ferro. Especialmente adequados são os catalisadores de paládio, por exemplo catalisadores de paládio(0) e paládio(II), os quais podem ser solúveis em água ou insolúveis em água, sustentados sobre um veículo, tal como carbono, sílica ou 20 carbonato de cálcio, um polímero ou outro sólido inerte, ou não sustentados. Os catalisadores sustentados possuem a vantagem de facilitar a recuperação e a reciclagem do catalisador. Ligantes tais como trifenil fosfina podem ser usados em conjunção com certos catalisadores de paládio ou eles podem 25 ser benéficos para pré-reduzir o catalisador com hidrogênio, ou um outro agente redutor adequado.

Catalisadores de paládio solúveis em água adequados na forma de complexos de fosfina são descritos, por

exemplo, por Kiji e outros em Chem. Lett., 957-960 (1988). Catalisadores de paládio insolúveis em água adequados incluem o dicloreto de bis(trifenil fosfina)paládio e o tetrakis(trifenil fosfina)paládio(0) os quais são descritos
5 por L. Cassar e outros em J. Organometallic Chem., 121 (1976), C55-56, em DE-A-2526046 e por X. Huang e outros em Chem & Ind., 3 de set. de 1990, 548. As reações de carbonilação catalisadas com paládio(II) são também discutidas por V. Grushin e outros em Organometallics, 12(5), 1890-1901
10 (1993). O uso de um catalisador de carbonilação sustentado na forma de negro de paládio é descrito por T. Ito e outros em Bull. Chem. Soc. Japan, 48(7), 2091-2094 (1975). O uso de ligantes de trifenil fosfina solúveis para ativar os catalisadores de paládio é descrito em D. Bergbreiter e outros em
15 J. Mol. Catalysis, 74 (1992), 409-419. Exemplos típicos de catalisadores adequados são o cloreto de paládio, dihidro tetracoloro paládio, tetrakis(trifenil fosfina)paládio(0), dicloro bis(trifenil fosfina)paládio(II), paládio/carbono, paládio sobre carbonato de cálcio e paládio sobre Montmori-
20 llonite™. Outros catalisadores e ligantes adequados, incluindo aqueles solúveis em água, são descritos em WO 97/00850. Os ligantes podem ser usados em quantidades de até 1000 equivalentes molares de paládio, e adequadamente na faixa de 1 a 200 equivalentes molares de paládio. A quantidade de catalisador de paládio usada pode estar na faixa de 0,000001 a
25 0,5 equivalentes molar do dihaleto- α,α' -o-xileno.

A base de amina impedida será usualmente uma que possua pelo menos dois grupos alifáticos, preferivelmente

alifáticos ramificados ou cicloalifáticos ou um no qual o átomo N é um anel cicloalifático ou aromático, substituído de um modo tal que induza uma estereo migração em torno do átomo de N. Tipicamente ela será de baixa solubilidade em água e irá possuir um pK_a do ácido conjugado de cerca de 10. Desse modo, ela pode ser uma base heteroaromática tal como piridina ou uma piridina substituída, por exemplo 2,6-dimetil piridina. Ou pode ser uma amina secundária, com a condição de que seja estéricamente suficientemente terminada. Um exemplo de amina secundária adequada é a 2,2,6,6-tetrametil piperidina. Preferivelmente, entretanto, ela é uma amina terciária de fórmula $R^1R^2R^3N$ onde R^1 , R^2 e R^3 são independentemente alquila C_{1-10} (especialmente alquila C_{1-6}), cicloalquila C_{3-6} , arila (especialmente fenila, porém também piridila) ou aril alquila (C_{1-4}) (especialmente benzila), ou quando dois ou três carbonos de R^1 , R^2 e R^3 se unem juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão agregados para formar um, dois ou três, anéis alicíclicos de 5-, 6- ou 7- membros opcionalmente fundidos e opcionalmente contendo um segundo átomo de nitrogênio no anel.

Os grupos alquila são de cadeia linear ou ramificada e, a menos que de outro modo estabelecido, contêm de 1 a 10, especialmente de 1 a 6, particularmente de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos são metila, etila, iso-propila, n-propila, n-butila, sec-butila e terc-butila. Os grupos cicloalquila compreendem de 3 a 6 átomos de carbono e são opcionalmente substituídos por uma alquila C_{1-6} . Exemplos são o ciclohexila, 2-metil ciclohexila e 2-etil ciclohexila.

Aminas terciárias de fórmula $R^1R^2R^3N$ adequadas são, por exemplo, N,N-diisopropil etil amina, N,N-dimetil anilina, trietil amina, t-butil dimetil amina, N,N-diisopropil metil amina, N,N-diisopropil isobutil amina, N,N-
5 diisopropil-2-etil butil amina, tri-n-butil amina, N,N-diciclohexil metil amina, N,N-diciclohexil etil amina, 1,5-diazobiciclo[4,3,0]non-5-eno, 1,4-diazobiciclo[2,2,2]-octano ou 2- ou 4-dimetil amino piridina.

Haverá usualmente um excesso molar da base de amina impedida usada em relação a quantidade do material iniciador dihaleto- α,α' -o-xileno. Preferivelmente a relação molar de amina:dihaleto- α,α' -o-xileno estará na faixa de 10:1 a 1:1, tipicamente 5:1 a 2:1, por exemplo 4:1 a 2,5:1.

Como o processo é realizado em um sistema de duas
15 fases, pode ser vantajoso incluir um catalisador de transferência de fase. Pelo termo "catalisador de transferência de fase" é significado uma substância a qual, estando pelo menos parcialmente presente na ou molhada por uma primeira fase (usualmente orgânica), promove a reação entre um re-
20 gente contido na primeira fase e um reagente o qual ele transfere para a primeira fase a partir de uma segunda fase (usualmente aquoso porém às vezes sólido). Após a reação, o catalisador de transferência de fase é liberado para transferir reagente adicional. Os catalisadores de transferência
25 de fase são pesquisados por E. V. Dehmlow em *Angewante Chemie (International Edition)*, 13 (3), 170 (1974). Outras pesquisas são por Jozef Dockx em *Syntesis* (1973), 441-456 e por C.M. Starks em *JACS.*, (93) 1,13 de jan. 1971, 195-199.

Adequadamente um catalisador de transferência de fase é um sal quaternário de amônio ou fosfônio preferivelmente contendo em sua maior parte grupos orgânicos, usualmente grupos alquila ou aralquila, para torná-lo solúvel na fase orgânica. É preferível que o catalisador de fase seja um sal de tetralquila ou aralquila (por ex., benzil)trialquil amônio ou fosfônio no qual o número total de átomos de carbono agregados a cada átomo de nitrogênio ou fósforo é pelo menos 4. Existe uma pequena vantagem no número estando acima de 70. É especialmente preferido que o número esteja na faixa de 16 a 40.

Exemplos de sais de amônio quaternário são: cloreto de tetrametil amônio, brometo de cetil trimetil amônio, cloreto de dicetil dimetil amônio, brometo de octil tributil amônio, cloreto de trioctil metil amônio (disponível como Aliquat™ 336), cloreto de benzil dimetil lauril amônio, cloreto de benzil trietil amônio, cloreto de dilauril dimetil amônio, brometo de tetrabutil amônio e cloreto de dieicosil dimetil amônio. Exemplos de sais de fosfônio quaternário são brometo de cetil tripolifosfônio e brometo de trifenil etil fosfônio. Outros catalisadores de transferência de fase que podem ser adequados incluem variantes de éteres superiores e polietileno glicol. Se utilizado, o catalisador de transferência de fase pode estar presente em uma quantidade que varia de 0,001 a 0,5 equivalentes molar de dihaleto- α,α' -o-xileno.

O processo pode ser realizado em qualquer temperatura adequada dentro da faixa de 20°C a 120°C, de preferência

de 60°C a 100°C, tipicamente a partir de 70°C a 90°C, por exemplo em cerca de 70°C.

Após a reação estar completa, a mistura reacional é filtrada e as fases aquosa e orgânica separadas. A 3-
5 isocromanona na fase aquosa pode ser isolada através de extração por solvente, por exemplo usando dicloro metano, e a evaporação do solvente. A 3-isocromanona na fase orgânica pode ser extraída da camada orgânica por meio da adição de uma base aquosa para formar um sal do hidroxilado correspondente. Esta camada aquosa é separada e a 3-isocromanona é
10 regenerada por meio de um adequado ajuste do pH. Quando o catalisador de paládio for solúvel na fase orgânica, a camada orgânica é retida para reciclagem e reuso.

Quando se utiliza um catalisador de paládio que é
15 solúvel na fase aquosa, a fase orgânica é separada para o isolamento da 3-isocromanona e a fase aquosa é acidificada e o catalisador de paládio é extraído para dentro de um solvente orgânico. O catalisador de paládio é recuperado para reciclagem e reuso através da extração da camada orgânica
20 com uma base aquosa. Um processo de carbonilação de duas fases desse tipo que utiliza um catalisador de paládio solúvel em água é descrito por C Kohlpaintner in J. Mol. Catalysis A: Chem. 116 (1997) 259-267.

A utilização de um catalisador sustentado de paládio
25 possui a vantagem de que ele pode ser filtrado a partir de qualquer mistura reacional utilizando tecnologia conhecida, desse modo facilitando sua reciclagem e reuso.

A 3-isocromanona é útil, dentre outras coisas, como um intermediário na fabricação de produtos agrícolas, especialmente fungicidas do tipo strobilurina, por exemplo aqueles descritos em EP-A-278595.

5 A invenção é ilustrada pelos Exemplos seguintes onde:

g = gramas

ml = mililitros

mmol = milimoles

°C = graus centígrados

M = molar

mp = ponto de fusão

10 gc = cromatografia gasosa

rpm = rotação por minuto

ODCX = dicloreto- α, α' -o-xileno

DCM = dicloro metano

MR = relação molar

Wt = peso

Act = atual

Str = resistência

$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NC}_2\text{H}_5=\text{N}$, N-diisopropil etil amina (base de Hünig)

15 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ = dicloro bis(trifenil fosfina)paládio(II)

Ph_3P = trifenil fosfina

A pressões registradas em unidades "bar.g" são medidas de calibração, não absolutas. Desse modo, por exemplo, 4 bar.g é equivalente a 5 bar absoluto.

20

EXEMPLOS 1 A 5

Os seguintes procedimentos gerais foram usados.

Todos os materiais listados foram carregados em um frasco de 100 ml com fundo redondo e agitados a 650 rpm. Um fluxo contínuo de monóxido de carbono foi borbulhado através da mistura reacional enquanto aquecendo até 70°C. A mistura reacional foi mantida nesta temperatura e amostrada em intervalos para a análise dos níveis de dicloreto- α, α' -o-xileno e 3-isocromanona presente.

25

Quando a reação foi considerada completa, a mistura reacional foi filtrada através de um funil de vidro sintetizado No. 3 e o resíduo lavado com xileno (20 ml) e em alguns casos água (5 ml). As camadas aquosa e orgânica do filtrado foram separadas. Água (25 ml) foi adicionada a camada aquosa precipitando um sólido branco ou cor-de-rosa. O produto foi extraído da camada aquosa com DCM (2 x 25 ml). As amostras do resíduo do funil, as camadas orgânica e aquosa e o extrato DCM foram submetidos quanto a análise quantitativa por gc.

EXEMPLO 1 (catalisador 1 %, Ph₃P 2,2 %)

Materiais	Act	Str	100 %			
	Wt (g)	(%)	Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7,0	100	7,0	175,06	39,90	1
[(CH ₃) ₂ CH] ₂ NC ₂ H ₅	21,88	99	21,66	129,25	167,60	4,2
(Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂	0,2888	97	0,2801	701,89	0,399	0,01
Ph ₃ P	0,2326	99	0,2303	262,29	0,878	0,02 2
H ₂ O	7,182	100	7,182	18	399,0	10
Xileno	17,29	98	16,94	106,17	159,6	4

O rendimento químico total de toda 3-isocromanona através de análise quantitativa por gc foi de 68 %.

EXEMPLO 2 (catalisador 0,1 %, Ph₃P 50 %)

Materiais	Act	Str	100 %			
	Wt (g)	(%)	Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7,0	100	7,0	175,06	39,90	1
[(CH ₃) ₂ CH] ₂ NC ₂ H ₅	21,88	99	21,66	129,25	167,60	4,2
(Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂	0,289	97	0,0280	701,89	0,039	0,001
Ph ₃ P	5,29	99	5,237	262,29	20	0,5
H ₂ O	7,182	100	7,182	18	399,0	10
Xileno	17,29	98	16,94	106,17	159,6	4

O rendimento químico total de toda 3-isocromanona através de análise quantitativa por gc foi de 51 %.

EXEMPLO 3 (catalisador 0,1 %, Ph₃P 10 %)

Materiais	Act	Str	100 %			
	Wt (g)	(%)	Wt	M Wt	mmol	MR
ODCX	7,0	100	7,0	175,06	39,90	1
[(CH ₃) ₂ CH] ₂ NC ₂ H ₅	21,88	99	21,66	129,25	167,60	4,2
(Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂	0,289	97	0,0280	701,89	0,039	0,001
Ph ₃ P	1,057	99	1,0465	262,29	100	0,1
H ₂ O	7,182	100	7,182	18	399,0	10
Xileno	17,29	98	16,94	106,17	159,6	4

5

O rendimento químico total de toda 3-isocromanona através de análise quantitativa por gc foi de 37 %.

EXEMPLO 4 (catalisador 0,3 %, Ph₃P 25 %)

Materiais	Act	Str	100 %	M Wt	mmol	MR
	Wt (g)	(%)	Wt			
ODCX	7,0	100	7,0	175,06	39,90	1
[(CH ₃) ₂ CH] ₂ NC ₂ H ₅	21,88	99	21,66	129,25	167,60	4,2
(Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂	0,0866	97	0,0840	701,89	0,1197	0,00 3
Ph ₃ P	2,58	99	2,557	262,29	250	0,25
H ₂ O	7,182	100	7,182	18	399,0	10
Xileno	17,29	98	16,94	106,17	159,6	4

O rendimento químico total de toda 3-isocromanona através de análise quantitativa por gc foi de 67 %.

EXEMPLO 5 (Carga reduzida de base)

Materiais	Act	Str	100 %	M Wt	mmol	MR
	Wt (g)	(%)	Wt			
ODCX	7,0	100	7,0	175,06	39,90	1
[(CH ₃) ₂ CH] ₂ NC ₂ H ₅	15,63	99	15,47	129,25	119,7	3,0
(Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂	0,2888	97	0,2801	701,89	0,399	0,01
Ph ₃ P	0,2326	99	0,2303	262,29	0,878	0,02 2
H ₂ O	7,182	100	7,182	18	399,0	10
Xileno	17,29	98	16,94	106,17	159,6	4

5 O rendimento químico total de toda 3-isocromanona através de análise quantitativa por gc foi de 91 %.

EXEMPLO 6

A um frasco de 100 ml com fundo redondo foram carregados dicloreto- α,α' -o-xileno (7,07 g, 0,0404 moles), N,N-
10 diisopropil etil amina (21,4 g, 0,164 mol), xileno (17,16g,

0,16 mol), água deionizada (7,2g, 0,4 mol), catalisador de paládio sobre Montmorillonite™ (0,2 g, 0,04 mmol aprox.) e trifenil fosfina (0,26 g, $9,8 \times 10^{-4}$ mol). O monóxido de carbono foi borbulhado através da mistura reacional por meio de
5 uma agulha de seringa lentamente e continuamente. A temperatura da mistura reacional foi elevada até 70°C e mantida a 70°C com vigorosa agitação durante 30 minutos. Uma amostra testada por análise qualitativa por gc mostrou menos de 1 % de área de material iniciador e 51,2 % de área de 3-
10 isocromanona. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e o catalisador de paládio sustentado sobre Montmorillonite™ foi removido por filtração. As camadas de filtrado foram separadas e a análise quantitativa por gc mostrou um rendimento de 36,8% de 3-isocromanona na camada
15 orgânica e 5 % de rendimento de 3-isocromanona na camada aquosa.

EXEMPLO 7

Dicloreto- α,α' -o-xileno (7,07 g, 0,0404 moles), N,N-diisopropil etil amina (21,4 g, 0,164 mol), catalisador
20 de paládio sobre Montmorillonite™ (0,2 g, 0,04 mol aprox.), xileno (17,16 g, 0,16 mol), água deionizada (7,2g, 0,4 mol), e trifenil fosfina (2,6 g, $9,8 \times 10^{-3}$ mol) foram carregados em um frasco de 100 ml com fundo redondo e o monóxido de carbono foi borbulhado por meio de uma agulha de seringa. A
25 mistura reacional foi aquecida até 70°C ao mesmo tempo em que lentamente borbulhando monóxido de carbono através dela e mantida a 70°C durante 5 horas. Uma amostra testada para análise qualitativa por gc mostrou menos de 1 % de área de

material iniciador e 59,9 % de área de 3-isocromanona. Após 20 horas a mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e o catalisador de paládio sustentado sobre Montmorillonite™ foi removido por filtração. As camadas de filtração foram separadas e analisadas através de análise quantitativa por gc o que mostrou que a camada orgânica continha um rendimento de 48 % de 3-isocromanona e a camada aquosa continha um rendimento de 11,6 % de 3-isocromanona.

EXEMPLO 8

10 A um frasco de 100 ml com fundo redondo foram carregados dicloreto- α,α' -o-xileno (7,07 g, 0,0404 moles), N,N-diisopropil etil amina (21,4 g, 0,164 mol), catalisador de paládio sobre Montmorillonite™ reciclado do Exemplo 7 (2,0 g, 1%), xileno (17,16g, 0,16 mol), água deionizada (7,2g, 15 0,4 mol), e trifenil fosfina (2,6 g, $9,8 \times 10^{-3}$ mol). O monóxido de carbono foi borbulhado através da mistura reacional por meio de uma agulha de seringa e a mistura foi aquecida a 70°C, com um borbulhamento lento e contínuo, e vigorosa agitação durante 20 horas. A análise qualitativa por gc mostrou 20 menos de 1 % de área de material iniciador presente e 62 % de área de isocromanona. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e o catalisador de paládio sustentado foi removido por filtração. Os filtrados foram separados em fases orgânica e aquosa, pesados e submetidos para 25 análise quantitativa de isocromanona por análise por gc. Os resultados mostraram um rendimento de 47,7 % de 3-isocromanona na fase orgânica e um rendimento de 11,7 % na

fase aquosa. Os sólidos de paládio/Montmorillonite™ removidos por filtração foram utilizados no Exemplo 9.

EXEMPLO 9

O procedimento utilizado foi o mesmo que para o
5 Exemplo 8 porém usando o catalisador de paládio/Montmorillonite™ reciclado do Exemplo 8. A análise qualitativa por gc após 20 horas mostrou menos de 1 % de área de material iniciador e 44 % de área de 3-isocromanona. A fase orgânica continha 48,6 % de rendimento de 3-
10 isocromanona e a fase aquosa continha 7,5 % de rendimento de 3-isocromanona através de análise quantitativa por gc. Os sólidos de paládio/Montmorillonite™ removidos por filtração foram usados no Exemplo 11.

EXEMPLO 10

15 O procedimento usado foi o mesmo para o Exemplo 8 porém usando o catalisador de paládio/Montmorillonite™ reciclado do Exemplo 9. A análise qualitativa por gc após 20 horas mostrou menos de 1 % de área de material iniciador e 44,7 % de área de 3-isocromanona. A fase orgânica continha
20 52,3 % de rendimento de 3-isocromanona e a fase aquosa continha 9,4 % de rendimento de 3-isocromanona pela análise quantitativa por gc.

EXEMPLO 11

25 Dicloreto- α,α' -o-xileno (7,10 g, 41 mmol), N,N-diisopropil etil amina (21,40 g, 164 mmol), dicloro bis(trifenil fosfina)paládio(II) (286,3 mg, 0,4 mmol), água (7,2 g, 400 mmol), xileno (20 ml, 160 mmol) e trifenil fosfina (238,4 mg, 0,9 mmol) foram carregados e um frasco de

100 ml com fundo redondo com três saídas com agitação. Após a desgaseificação (x 3) sob vácuo, um fluxo estável de monóxido de carbono foi borbulhado através da mistura reacional enquanto aquecendo até 70°C. A mistura reacional foi mantida
5 a 70°C, com o monóxido de carbono borbulhando através da mesma e vigorosamente agitada (650 rpm) durante 24 horas, antes da amostragem para análise qualitativa por cromatografia gasosa. Isto mostrou ser a relação de 3-isocromanona para o material iniciador >99:1 por área percentual. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente,
10 filtrada e lavada com xileno (10 ml). Os filtrados foram separados para produzir uma solução orgânica e uma fase aquosa. O rendimento quantitativo total de 3-isocromanona pela análise por gc (fases orgânica e aquosa) foi 78,8 %.

15

EXEMPLOS 12 A 21

Dicloreto- α,α' -o-xileno (14,0 g, 0,08 mol), N,N-diisopropil etil amina (31,35 g, 0,24 mol), catalisador de cloreto de paládio(II) (0,148 g, 0,8 mmol), o-xileno (34,0 g, 0,32 mol), água (14,4 g, 0,8 mol) e trifenil fosfina (1,0
20 g, 4,0 mmol) foram carregados em um autoclave de Inconel™ de 300 ml. O vaso foi então purgado com gás monóxido de carbono três vezes (a 5 bar.g) antes da pressurização final a aproximadamente 4 bar.g. Os conteúdos do vaso reacional foram então agitados com velocidade (aproximadamente 900 rpm) e
25 aquecidos até 70°C. Uma vez na temperatura, a mistura reacional foi agitada a 70°C por 3 a 4 horas, mantendo a pressão em aproximadamente 4 bar.g, e a taxa de elevação do monóxido de carbono foi registrada. A reação foi considerada completa

aproximadamente quando não foi observado consumo adicional de monóxido de carbono. A mistura reacional foi então rapidamente resfriada abaixo de 40°C e amostrada para o teste quanto a presença de material iniciador por gc.

5 Água (33 g) e hidróxido de sódio (27,4 g a 47 % de intensidade) foram carregados como uma parte a abertura do autoclave, o qual foi em seguida vedado e purgado com gás monóxido de carbono três vezes (a 5 bar.g) antes de ser finalmente pressurizado a 1 bar.g. A mistura reacional foi en-
10 tão agitada a 60°C, sob aproximadamente 1 a 2 bar.g (pressão de CO) por aproximadamente 1 hora. A mistura reacional foi então transferida para um separador a quente (em ar) e as fases orgânica e aquosa separadas a 60°C. A fase aquosa foi retirada para uma elaboração posterior sendo cuidadosamente
15 adicionada a uma solução agitada de xileno e ácido clorídrico concentrado a 60°C (em ar). A mistura foi então agitada por 1 hora a 60°C antes de ser separada para produzir um fluxo de rejeito aquoso e uma solução contendo o produto, 3-isocromanona. A solução de xileno foi reciclada pela recarga
20 direta ao vaso reacional para uso no Exemplo 13.

O mesmo método foi usado para os Exemplos 13 a 21 exceto que o ODCX, trifenil fosfina e água foram carregados ao autoclave contendo a fase orgânica reciclada do Exemplo anterior. A única diferença entre os nove Exemplos 'recicla-
25 dos' foi que base N,N-diisopropil etil amina foi adicionada no Exemplo 17. Os rendimentos de 3-isocromanona obtidos foram os seguintes:

Exemplo	Rendimento (%)
12	88,7
13	90,7
14	90,3
15	83,5
16	78,4
17*	71,6
18	76,4
19	67,2
20	64,0
21	50,8

*N,N-diisopropil etil amina (0,08 moles) adicionados neste ciclo.

EXEMPLO 22

Dicloreto- α,α' -o-xileno (14,7 g, 80 mmol), N,N-
 5 diisopropil etil amina (31,4 g, 240 mmol), catalisador dihi-
 dro tetracloro paládio (H_2PdCl_4) líquido (0,3723 g, 0,8
 mmol), o-xileno (34,0 g, 320 mmol), água (14,4 g, 800 mmol)
 e trifenil fosfina (0,93 g, 4,0 mmol) foram carregados em um
 autoclave Parr. O autoclave foi purgado três vezes a 5 bar.g
 10 com gás monóxido de carbono antes de ser finalmente pressu-
 rizado a 4 bar.g. A mistura reacional foi aquecida até 70°C
 e mantida nesta temperatura com agitação por 4½ horas. A
 pressão foi mantida a 4 bar.g com monóxido de carbono. A re-
 ação foi considerada completa quando não foi observado con-
 15 sumo adicional de monóxido de carbono.

Solução de hidróxido de sódio (60,3 g a 21 % de
 intensidade) foi carregado a um vaso encamisado em separado

o qual foi evacuado e preenchido com uma atmosfera de monóxido de carbono. O monóxido de carbono foi borbulhado através da solução enquanto aquecendo até 60°C. O autoclave Parr foi esvaziado e a solução de hidróxido de sódio carregada a
5 partir do vaso encamisado em separado por meio de deslocamento a vácuo. A mistura foi agitada por 1 hora a 60°C e 1 bar.g antes de separar as camadas orgânica (63,76 g) e aquosa. A camada aquosa foi adicionada a uma mistura agitada de o-xileno (42,5 g) e ácido clorídrico concentrado (20,3 g a
10 uma intensidade de 36 %). Essa mistura foi agitada a 70°C por uma hora antes de separar a camada orgânica (50,72 g de solução de xileno) e a camada aquosa (96,08 g). A análise da solução de xileno indicou um rendimento de 76,42 % de 3-isocromanona (50,72 a 17,84 g de 3-isocromanona).

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar 3-isocromanona o qual compreende contatar um dihaleto- α, α' -o-xileno com monóxido de carbono em um meio líquido de duas fases, na presença de
5 um catalisador e uma base de amina impedida, **CARACTERIZADO** pelo fato de uma fase compreender água e a outra fase compreender um solvente imiscível em água, onde a razão molar de água: solvente imiscível em água está na faixa de 1:50 a 50:1.

10 2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de o dihaleto- α, α' -o-xileno ser o dicloreto- α, α' -o-xileno.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de a relação molar da água:
15 dihaleto- α, α' -o-xileno estar na faixa de 100:1 a 1:1.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de a base aminada ser uma amina de fórmula $R^1R^2R^3N$ onde R^1 , R^2 e R^3 são independentemente alquila C_{1-10} , cicloalquila C_{3-6} , fenila,
20 piridila ou benzila ou quando dois ou três carbonos de R^1 , R^2 e R^3 se unem juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão agregados para formar um, dois ou três, anéis alicíclicos de 5-, 6- ou 7- membros opcionalmente fundidos e opcionalmente contendo um segundo átomo de nitrogênio no
25 anel.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de a

relação molar da base aminada:dihaletto- α,α' -o-xileno estar na faixa de 10:1 a 1:1.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de o catalisador ser um catalisador de paládio.

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de o catalisador estar presente em uma quantidade de 0,000001 a 0,5 equivalentes molar de dihaletto- α,α' -o-xileno.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de estar presente um catalisador de transferência de fase.

9. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser realizado em temperatura de 20°C a 200°C.

RESUMO

"PROCESSO PARA PREPARAR 3-ISOCROMANONA"

A 3-isocromanona é preparada através do contato de um dihaleto- α,α' -o-xileno com monóxido de carbono em um meio líquido de duas fases, no qual uma fase é aquosa e a outra fase é imiscível em água, em presença de um catalisador e uma base de amina impedida.