



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112012000244-9 B1



* B R 1 1 2 0 1 2 0 0 0 2 4 4 B 1 *

(22) Data do Depósito: 25/06/2010

(45) Data de Concessão: 08/01/2019

(54) Título: MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE ÁCIDOS (2,4-DIMENTILBIFENIL-3-IL) ACÉTICOS, OS SEUS ÉSTERES E COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS.

(51) Int.Cl.: C07C 57/58; C07C 67/343; C07C 69/527.

(30) Prioridade Unionista: 07/07/2009 EP 09164792.5.

(73) Titular(es): BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH.

(72) Inventor(es): REINER FISCHER; THOMAS HIMMLER; WOLFGANG JOERGES; WERNER LINDNER; WAHED AHMED MORADI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010003911 de 25/06/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/003530 de 13/01/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 05/01/2012

(57) Resumo: MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE ÁCIDOS (2,4-DIMENTILBIFENIL-3-IL)ACÉTICOS, OS SEUS ÉSTERES E COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS A presente invenção refere-se a um novo método para a produção de ácidos (2,4-dimetilbifenil-3-il) acéticos substituídos e não-substituídos e seus ésteres, da fórmula (1), usando catalisadores de paládio homogêneos e heterogêneos, bem como os produtos intermediários ácido 4-terc-butil -2,6-dimetilfenilacético e ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico e o método para a sua produção.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: "MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE ÁCIDOS (2,4-DIMETILBIFENIL-3-IL)ACÉTICOS, OS SEUS ÉSTERES E COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS"

A presente invenção refere-se a um método para a produção de ácidos (2,4-

5 dimetilbifenil-3-il)acéticos substituídos e não-substituídos e seus ésteres, usando catalisadores de paládio homogêneos e heterogêneos, bem como os produtos intermediários ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético e ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico e o método para a sua produção.

Os compostos de biaril, especialmente os compostos de bifenil, são produtos

10 intermediários importantes, nomeadamente para a produção de compostos farmacêuticos ou agroquímicos (ver, por exemplo, EP-A-835243; WO2004/065366).

Um método frequentemente utilizado para a síntese de biaril é a reação de Suzuki, na qual compostos aromáticos de iodo ou de bromo e em caso excepcionais compostos aromáticos de cloro com derivados de ácido arilborônico reagem na presença de catalisadores de paládio homogêneos e heterogêneos. Artigos que descrevem este método podem encontrar-se, por exemplo, em N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457 e Bellina, F. et al. Synthesis 2004, 2419. A EP-A-1 186 583 descreve a utilização de catalisadores Pd ligados a um suporte.

Em todos os processos homogêneos são utilizados complexos de paládio de produção dispendiosa ou custosa ou então é necessário trabalhar na presença de uma quantidade 20 abundante de ácido arilborônico para a obtenção de um bom rendimento químico. Isto aumenta os custos de produção, não só devido à perda de ácido arilborônico valioso, mas também devido aos processos de limpeza e de isolamento mais complexos que são necessários para separar os excedentes de ácido borônico e os produtos secundários formados, nomeadamente (compostos) aromáticos isentos de boro e produtos de acoplamento homo.

25 O progresso da reação de Suzuki também é significativamente influenciado pela reatividade dos ácidos borônicos ou ácidos borínicos utilizados, em que os (compostos) aromáticos desativados reagem mais lentamente e podem fornecer produtos de acoplamento homo, especialmente devido aos substituintes com efeito de atração de elétrons. Contudo, este problema quase não é retratado na literatura metódica, uma vez que na maior parte dos casos 30 se trabalha com uma grande quantidade de ácido borônico e os rendimentos químicos apenas se referem à conversão de (compostos) aromáticos de halogênio. Outra desvantagem dos processos descritos no estado da técnica tem a ver com a reação do acoplamento homo concorrente dos (compostos) aromáticos de halogênio sob formação de bifenilos "simétricos".

Em relação às desvantagens e problemas acima relatados, urge a necessidade de

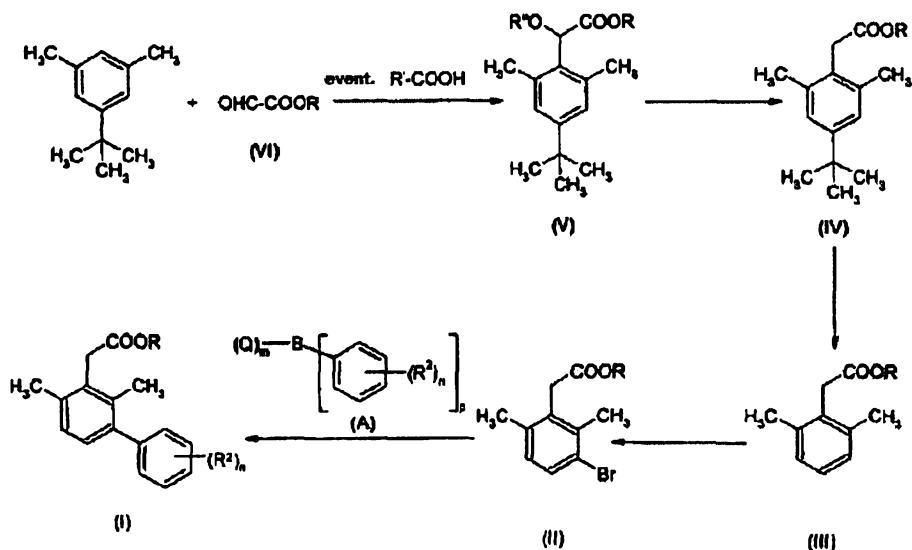
encontrar um processo simplificado que seja tecnicamente e economicamente viável para a realização da reação de Suzuki seletiva de ácidos fenilacéticos substituídos e não substituídos à escala técnica e utilizando compostos de partida acessíveis e económicos.

A função da presente invenção é a de apresentar um novo processo para a produção de

- 5 biaril, sem as desvantagens dos métodos conhecidos, e que seja comercialmente viável, fornecendo compostos de biaril de elevado rendimento químico e grande pureza com uma ótima produtividade dos catalisadores.

Foi agora descoberto que se podem obter ácidos (2,4-dimetilbifenil-3- il)acéticos substituídos e não substituídos e os seus ésteres da fórmula (I) com um rendimento químico 10 surpreendentemente elevado e de grande pureza isomérica, através da reação de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno com ácido gioxílico ou ésteres de ácido gioxílico da fórmula (VI) obtendo ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico e os seus ésteres da fórmula (V), que depois são reduzidos de acordo com os métodos conhecidos para ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético e os seus ésteres da fórmula (IV); estas, por sua vez, reagem para compostos da fórmula (III) 15 através da remoção do resíduo terc-butil e por bromação obtém-se os compostos da fórmula (II), que usando catalisadores de paládio homogêneos e heterogêneos reagem para compostos de bifenil da fórmula (I).

O processo de acordo com a invenção pode ser ilustrado pelo seguinte esquema:



- 20 Os ácidos fenilacéticos halogenados e os seus ésteres são precursores importantes para a produção de, por exemplo, compostos de bifenil.

Métodos concebíveis para a síntese de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético podem

iniciar-se, por exemplo, com 5-terc-butil-meta-xileno (1-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno). O processo para submeter 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno a uma clorometilação já é conhecido (*Buu-Hoi e P.Cagniant, Bull. soc. chim. 1942, 889-92; M.Crawford e J.H. Magill, J. Chem. Soc. 1957, 3275-8; M.J.Schlatter, US 2,860,169 (California Research Comp., 1958)*). Após cianação 5 com um cianeto alcalino, o nitrilo pode ser saponificado para o respetivo ácido fenilacético (*Buu-Hoi e P.Cagniant, Bull. soc. chim. 1942, 889-92*).

Como é sabido, este método tem a desvantagem grave de se produzir também o éter bis (clorometílico) altamente tóxico sob as condições da clorometilação (*Organic Reactions 19 (1972) 422; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2009, Topic "Ethers"*). 10 Consequentemente, é necessário adoptar medidas tecnicamente complexas e dispendiosas para evitar um potencial contacto com o éter bis (clorometílico).

Desta forma, como primeira etapa deste método de síntese em vez de uma clorometilação pode realizar-se uma bromometilação. Contudo, deve evitarse também o contacto com éter bis (bromometílico).

15 Outro método para a produção de determinados ácidos fenilacéticos substituídos consiste na acilação dos respetivos compostos aromáticos substituídos em uma reação Friedel-Crafts com cloreto de dicloroacetyl, e a reação subsequente da 2,2-dicloro-1-aryl-etanona obtida por meio de um hidróxido de metal alcalino de que resulta o ácido mandélico substituído, que depois é reduzido a ácido fenilacético.

20 Todavia, verificou-se que nas reações Friedel-Crafts de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno com cloreto de dicloroacetyl se formam misturas de produtos isoméricos. Estes produtos isoméricos podem produzir-se através de uma reação não seletiva de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno com cloreto de dicloroacetyl ou através de uma isomerização de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno ou dos produtos Friedel-Crafts na presença de catalisadores Friedel-Crafts.

25 Desta forma, este caminho de síntese não é adequado para a produção de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilacético e de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético de forma simples e com elevado rendimento químico e grande pureza.

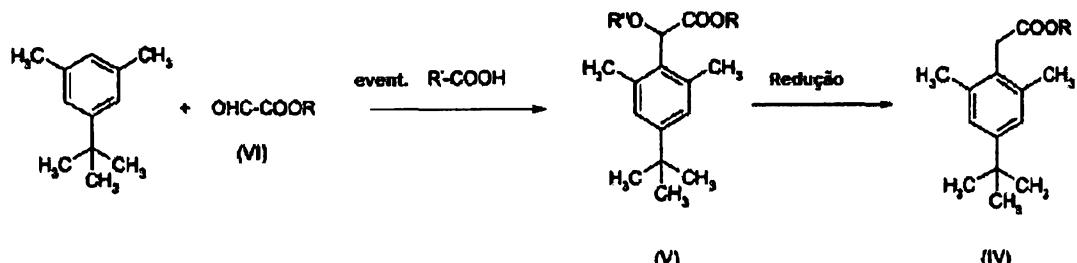
Uma vez que os ácidos fenilacéticos substituídos e os seus ésteres, entre eles também o ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético e os seus ésteres, são precursores importantes para 30 os compostos de bifenil, que por sua vez são precursores importantes para substâncias ativas na área da proteção de cultivos, existe a necessidade de um método técnico simples para a produção de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético e seus ésteres.

Descobriu-se agora que é possível obter ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético e seus ésteres da fórmula (IV) com rendimento químico surpreendentemente elevado e grande pureza

isomérica através da reação de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno com ácido gioxílico ou ésteres de ácido gioxílico da fórmula (VI) para ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico e seus ésteres da fórmula (V), e subsequente redução para obter ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético e seus ésteres da fórmula (IV) de acordo com os métodos conhecidos.

- 5 Com base nos resultados das reações Friedel-Crafts não era esperado que a condensação de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno com ácido gioxílico tivesse como resultado tão elevada seletividade e rendimento químico.

O processo de acordo com a invenção pode ser ilustrado pelo seguinte esquema:



- 10 Nas fórmulas (VI), (V) e (IV)
 R representa hidrogênio, C₁-C₆-alquil ou fenil,
 R' representa hidrogênio ou C₁-C₆-alquil,
 R" representa hidrogênio ou um resíduo R'CO.
 Preferentemente,
 15 R representa hidrogênio ou C₁-C₆-alquil,
 R' representa C₁-C₆-alquil,
 R" representa hidrogênio ou um resíduo R'CO.
 De modo particularmente preferido,
 R representa hidrogênio ou metil (especialmente hidrogênio),
 20 R' representa C₁-C₆-alquil (especialmente metil),
 R" representa é hidrogênio ou um resíduo R'CO.
 O ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilacético e os seus ésteres não eram conhecidos até agora.
 Os compostos da fórmula (V) são novos e por isso objeto desta invenção. Os compostos da fórmula (IV) são conhecidos (estão documentados).
 25 Nas definições dos símbolos apresentados nas fórmulas acima utilizaram-se nomes coletivos, que são representativos dos seguintes substituintes:
 Halogênio: flúor, cloro, bromo ou iodo.
 Alquil: resíduos de hidrocarbonetos saturados, de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de hidrocarbonetos, por exemplo, C₁-C₆-alquil como metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 1-

metilpropil, 2-metilpropil, 1,1-dimetiletil, pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2,2-dimetilpropil, 1-etylpropil, hexil, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1,1-dimetilbutil, 1,2-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil, 1-etylbutil, 2-etylbutil, 1,1,2-trimetilpropil, 1,2,2-trimetilpropil, 1-etyl-1-

5 metilpropil e 1-etyl-2-metilpropil.

Como solventes, utilizam-se na primeira etapa do processo de acordo com a invenção, solventes orgânicos inertes como, por exemplo, cloreto de metileno, tolueno, clorobenzeno, ácido fórmico, ácido acético, ácido propanóico ou água.

Como compostos da fórmula (VI), utilizam-se ácidos gioxílicos, ésteres metílicos de 10 ácido gioxílico, ésteres etílicos de ácido gioxílico, ésteres propílicos de ácido gioxílico, ésteres butílicos de ácido gioxílico e ésteres fenílicos de ácido oxílico.

Preferentemente, utilizam-se ácidos gioxílicos, ésteres metílicos de ácido gioxílico ou ésteres etílicos de ácido gioxílico.

De modo particularmente preferido, ácido gioxílico.

15 Na utilização de ácidos gioxílicos, emprega-se preferentemente uma mistura de solvente feita com água e um ácido orgânico como, por exemplo, ácido fórmico, ácido acético ou ácido propanóico. O ácido gioxílico pode ser empregado como, por exemplo, uma solução aquosa (a 50%) comercialmente usual ou um hidrato de ácido gioxílico.

20 Preferentemente, deve ser empregada uma mistura de água e ácido acético ou ácido propanóico.

De modo particularmente preferido, uma mistura de água e ácido acético.

25 A quantidade de ácido gioxílico ou de hidrato de ácido gioxílico a empregar é em relação a 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno e é de 0,9 até 2 mols de ácido gioxílico ou hidratos de ácido gioxílico por mol de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno. Preferentemente, de 1 até 1,5 mol de ácido gioxílico ou hidrato de ácido gioxílico por mol de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno.

Como catalisador, utilizam-se ácidos orgânicos fortes e ácidos inorgânicos como, por exemplo, ácido paratoluenossulfônico, ácido trifílico, ácido fosfórico, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico.

Preferentemente, utiliza-se ácido sulfúrico.

30 Os ácidos podem ser empregados em quantidades de 0,1 até 200 fração molar, em relação à quantidade de ácidos gioxílicos ou hidratos de ácido gioxílico. Preferentemente, quantidades de 1 até 180 fração molar; de modo particularmente preferido, quantidades de 5 até 150 fração molar.

A primeira etapa do processo de acordo com a invenção pode ser realizado com

temperaturas entre 0 e 100°C. Preferentemente, temperaturas entre 20 e 80 °C.

Os tempos de reação da primeira etapa do processo de acordo com a invenção situam-se entre 1 a 24 horas.

A reação ocorre normalmente sob pressão normal, mas também pode ocorrer com 5 pressão mais elevada ou reduzida.

Se a primeira etapa for realizada na presença de ácidos orgânicos como, por exemplo, ácido acético ou ácido propanóico, são obtidas misturas naturais de ácido mandélico e carboxilato de ácido mandélico, como, por exemplo, acetato ou propionato de ácido mandélico.

Esta mistura pode ser unificada para ácido mandélico através de saponificação alcalina 10 ou ácida e depois este produto pode ser empregado na segunda etapa do processo de acordo com a invenção. Também é possível empregar a mistura de ácido mandélico ou o carboxilato de ácido mandélico na segunda etapa do processo de acordo com a invenção.

A segunda etapa do processo de acordo com a invenção pode ser realizada de acordo com os métodos conhecidos. Assim é possível, por exemplo, reduzir os ácidos mandélicos num 15 catalisador com hidrogênio para o respetivo ácido fenilacético (ver, por exemplo, EP-A-554 636).

Outra possibilidade é a da redução do ácido mandélico com iodeto. O iodeto pode, por exemplo, ser utilizado na forma de ácido iodídrico (*Org.Process Res. & Dev.* 1 (1997) 137-48). Também é possível trabalhar com quantidades sub-estequiométricas de iodeto na presença de 20 um ácido forte e de voltar a reduzir *in situ*, por exemplo, com fósforo vermelho (ver, por exemplo, *Helv. Chim. Acta* 22 (1939) 601-10).

O fósforo vermelho é adicionado na segunda etapa do processo de acordo com a invenção na quantidade de 0,67 até 3 mols por mol de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico. Preferentemente, 1 até 2 mols por mol de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico. Os 25 excedentes de fósforo vermelho podem ser recuperados e reutilizados.

Na segunda etapa do processo de acordo com a invenção, utiliza-se como fonte de iodeto, ácido iodídrico, KJ ou NaJ. Também pode ser utilizado iódo. Preferentemente, utiliza-se NaJ ou KJ.

A quantidade de iodeto é de 1 até 30 fração molar (em relação ao ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico); preferentemente, 5 até 20 fração molar.

Na segunda etapa do processo de acordo com a invenção, emprega-se como solvente, ácido fórmico, ácido acético, ácido propanóico, etc., misturas desse solvente ou ácido fosfórico aquoso, a 70 até 85 %. Preferentemente, ácido fosfórico aquoso, a 70 até 85 %, e ácido acético; de modo particularmente preferido, ácido acético.

Na segunda etapa do processo de acordo com a invenção, emprega-se como ácido forte, ácido sulfúrico concentrado, ácido clorídrico concentrado ou ácido fosfórico aquoso, a 80 até 85 %. Preferentemente, utiliza-se ácido sulfúrico concentrado e ácido clorídrico concentrado. De modo particularmente preferido, ácido clorídrico concentrado.

- 5 Quando se emprega ácido fosfórico aquoso, a 80 até 85%, como solvente, pode dispensar-se a adição de outro ácido natural.

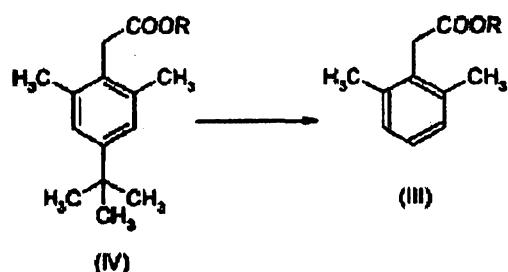
A segunda etapa do processo de acordo com a invenção deve ser realizada com temperaturas entre +20 e +120 $^{\circ}\text{C}$. Preferentemente, temperaturas entre +60 e +110 $^{\circ}\text{C}$.

- A reação ocorre normalmente sob pressão normal, mas pode ser realizada com pressão mais elevada ou reduzida. Os tempos de reação da segunda etapa do processo de acordo com a invención situam-se entre 1 e 24 horas.

Se a segunda etapa do processo de acordo com a invenção for realizada com iodeto, o isolamento do produto da primeira etapa pode ser dispensado e as duas etapas podem ser reunidas na síntese de uma única etapa.

- 15 A produção de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético e seus ésteres de acordo com a
invenção é ilustrada nos exemplos de produção.

Além disso, a presente invenção refere-se a um processo para a produção de ácido 2,6-dimetilfenilacético e seus ésteres da fórmula (III), caracterizado por compreender a reação de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético e seus ésteres da fórmula (IV) de uma forma conhecida sob condições de remoção do resíduo terc-butil:



na qual R é como definido acima.

Via de regra, acontece que o resíduo terc-butil do ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético e seus ésteres são transferidos para um aceitador na presença de um catalisador.

- 25 Como aceitador pode ser utilizado um hidrocarboneto aromático como, por exemplo, tolueno, orto-xileno, meta-xileno, para-xileno, etil-benzeno ou 1,2,4-trimetilbenzeno. Preferentemente, tolueno, orto-xileno, meta-xileno e para-xileno. De modo particularmente preferido, tolueno e meta-xileno.

Normalmente, o aceitador é utilizado em excesso, em relação ao ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético ou seus ésteres. A quantidade de aceitador é de 3 até 50 mols por mol de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético ou seus ésteres. Preferentemente, 3 até 25 mols por mol.

- 5 Como catalisador para a transferência do resíduo terc-butil de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético ou seus ésteres para o aceitador, utilizam-se catalisadores típicos Friedel-Crafts, tal como AlCl_3 , AlBr_3 , FeCl_3 , HF ou permutadores de íons fortemente ácidos. Preferentemente, é realizada a reação em HF anidro.

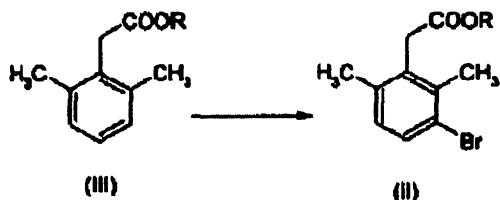
- 10 Normalmente, HF anidro é utilizado em excesso, em relação ao ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético ou seus ésteres. A quantidade de HF anidro é de 5 até 50 mols por mol de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético ou seus ésteres; preferentemente, 7 até 25 mols por mol.

- 15 A transferência do resíduo terc-butil de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético ou seus ésteres para o aceitador pode ser realizada com temperaturas entre -20 e 150°C. Preferentemente, com temperaturas entre 0 e 120°C, de modo particularmente preferido, entre 30 e 80°C.

A reação ocorre com pressões entre 1 a 100 bar, preferentemente com pressões entre 3 a 20 bar.

Os tempos de reação situam-se entre 1 e 24 horas.

- 20 Além disso, a presente invenção refere-se a um processo para a produção de ácido 3-bromo-2,6-dimetilfenilacético e seus ésteres da fórmula (II) através de bromação de ácido 2,6-dimetilfenilacético e seus ésteres da fórmula (III):



na qual R é como definido acima.

- 25 Preferentemente, o ácido 2,6-dimetilfenilacético e seus ésteres da fórmula (III) são bromados com R = metil ou hidrogênio, de modo particularmente preferido, com R = hidrogênio.

- Como solvente para a bromação podem ser utilizados solventes orgânicos inertes usuais, tais como, por exemplo, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, ácido acético ou ácido propanóico. Preferentemente, diclorometano, ácido acético e ácido propanóico; de modo particularmente preferido, ácido acético.

O bromo é normalmente empregado em quantidades de 1 até 2 mols por mol ácido 2,6-dimetilfenilacético ou seus ésteres da fórmula (III). Preferentemente, quantidades de 1,1 até 1,5 mols por mol.

A temperatura de reação durante a bromação situa-se entre 0 e 100 ° C.

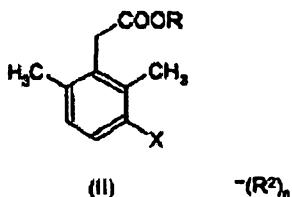
- ## 5 Preferentemente, entre 20 e 80°C.

Normalmente, a reação ocorre sob pressão normal, mas também pode ocorrer com pressão mais elevada ou reduzida.

O tempo de reação da bromação situa-se entre 1 e 24 horas.

- Pode ser considerado surpreendente, especialmente se tivermos em conta os resultados da cloração análoga, que a bromação fornece ácido 3-bromo-2,6-dimetilfenilacético ou os seus ésteres com tão elevada seletividade e rendimento químico (ver exemplos do método de produção).

Além disso, a presente invenção refere-se a um método para a produção de compostos de bifenil da fórmula (I)



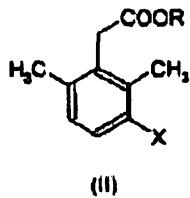
15

na qual

R é como definido acima,

²⁰ R² representa hidrogênio, halogênio, C₁-C₆-alquil, C₂-C₆-alquenil, C₂-C₆-alquinil, C₁-C₆-alcóxi, C₁-C₆-halogenoalquil, C₁-C₆-halogenoalcóxi, ciano, nitro, (preferentemente, hidrogênio, halogênio ou C₁-C₄-alquil; de modo particularmente preferido, hidrogênio ou flúor, especialmente, 4-fluoro) e

n representa 0, 1, 2 ou 3 (especialmente, 1), caracterizado por um composto da fórmula (II)



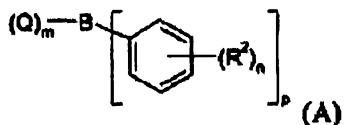
na qual

R é como definido acima e

X representa halogênio (preferentemente, cloro ou bromo; de modo particularmente preferido, bromo).

na presença de uma base e de um catalisador de paládio, eventualmente num solvente,

- ## 5 reagir para um composto da fórmula (A)



que pode ser selecionado de um dos seguintes grupos:

- (a) ácido borônico da fórmula (A-a) na qual

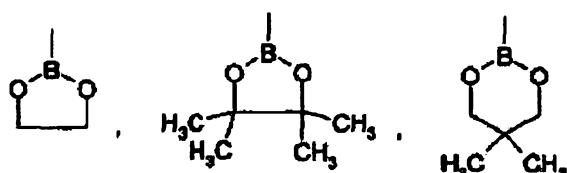
m represents 2,

- 10 p representa 1,
Q representa um grupo hidroxila, ou os seus anidridos, dímeros e trímeros e
 R^2 e n são como definidos acima.

- (b) ésteres cílicos de ácido borônico da fórmula (A-b), na qual

m representa?

- 15 p representa 1,
Q representa um grupo C₁-C₄-alcóxi, no qual ambos os substituentes Q juntamente com o átomo de boro, com o qual estão ligados pelo átomo de oxigênio, formam um anel de 5 ou 6 membros, que pode ser substituído por C₁-C₄-alquil, preferentemente, os seguintes agrupamentos:



B^2 e n são como definidos acima.

- (c) boronatos da fórmula $(A-B)$ na qual

m representa 3

D representa 1.

- 25 Q representa hidroxila, flúor, C₁-C₄-alcóxi ou C₆-C₁₀-ariloxi e em que a carga negativa do anión de boro é compensada por um cátion e R² e n são como definidos acima,

- (d) um ácido difenilborínico da fórmula (A-d), na qual

- m representa 1,
 p representa 2,
 Q representa hidroxila, C₁-C₄-alcóxi ou C₆-C₁₀-ariloxi e
 R² e n são como definidos acima,
 5 (e) um sal triarilborato da fórmula (A-e), na qual
 m representa 0,
 p representa 3 e
 R² e n são como definidos acima,
 (f) um sal difluoroborato do ácido borínico da fórmula (A-f), na qual
 10 m representa 2,
 p representa 2,
 Q representa flúor,
 em que a carga negativa do anión de boro é compensada por um cátion e
 R² e n são como definidos acima,
 15 (g) um sal tetraarilborato da fórmula (A-g), na qual
 m representa 0,
 p representa 4,
 em que a carga negativa do anión de boro é compensada por um cátion e
 R² e n são como definidos acima.
 20 A reação do composto de boro ocorre preferentemente na presença de pelo menos um solvente, que pode ser selecionado, por exemplo, do grupo composto por água, éteres alifáticos, eventualmente hidrocarbonetos halogenados aromáticos ou alifáticos, álcoois, ésteres, nitrilos aromáticos ou alifáticos e solventes dipolares apróticos, tais como dialquilsulfóxidos, N,N-dialquilamidas de ácidos carboxílicos alifáticos ou lactamas alquiladas.
 25 De modo particularmente preferido, utilizam-se solventes selecionados do grupo composto por THF, dioxano, éter dietílico, diglima, éter metil-terc-butil (MTBE), éter terc-amilmetil (TAME), dimetil éter (DME), 2-metil-THF, acetonitrila, butironila, tolueno, xilenos, mesitileno, anisol, acetato de etila, acetato isopropílico, metanol, etanol, propanol, butanol, etilenoglicol, carbonato de etileno, carbonato de propileno, N,N-dimetilacetamida, N,N-30 dimetilformamida, N-metilpirrolidona, água e misturas desta.

Especialmente preferido, são misturas com o solvente ecológico: água.

Além disso, foi observado que a adição de pequenas quantidades de água nos solventes orgânicos é favorável a uma supressão ampla da reação de acoplamento homoconcorrente.

Devido à solubilidade dos reagentes químicos e dos produtos obtidos não se pode prescindir totalmente da presença de um solvente. Os solventes orgânicos são preferentemente utilizados como cosolventes.

As misturas de solventes de acordo com a invenção podem conter entre 0,1 e 95 % em 5 volume de água e preferentemente entre 1 e 60 % em volume de água, em relação à mistura de água e de solvente orgânico.

Como durante a reação se forma um ácido, é benéfico intercetar o ácido produzido através da adição de uma base. A base pode estar presente desde o início ou pode ser doseada continuamente durante a reação (processo semi-batch).

10 De acordo com a presente invenção, as bases adequadas são, por exemplo, animais primárias, secundárias e terciárias, tais como, por exemplo, alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, que podem ser cíclicas ou de corrente aberta; sais álcali e alcalinoterrosos de ácidos carboxílicos alifáticos e/ou aromáticos, tais como acetatos, propionatos ou benzoatos; carbonatos álcali e alcalinoterrosos, bicarbonatos, fosfatos, hidrogenofosfatos e/ou hidróxidos; 15 bem como alcóxido de metal, particularmente alcóxidos álcali ou alcalinoterrosos, como, por exemplo, metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio, metóxido de magnésio, etóxido de cálcio, terc-butilato de sódio, terc-butilato de potássio ou álcali-isoamilatos. Preferentemente, utiliza-se como base um carbonato, hidróxido ou fosfato de lítio, sódio, 20 potássio, cálcio, magnésio ou césio. Especialmente, NaOH, KOH, carbonato de potássio e carbonato de soda.

A base utilizada pode influenciar positivamente o processo de reação, quer pela neutralização do ácido formado, quer pela activação do ácido arilborônico para espécies de boronato aniónicos. Para além das bases referidas acima, essa activação também pode ser alcançada através da adição de sais de fluoreto, como, por exemplo, CaF, NaF, KF, LiF, CsF ou 25 TBAF.

Como catalisadores ou pré-catalisadores de paládio catalíticos ativos prestam-se quaisquer compostos paládio (II), compostos paládio (0) e paládio em uma qualquer base anorgânica habitual, como, por exemplo, alumina, sílica, dióxido de zircônia, dióxido de titânio ou carbono, de modo particularmente preferido, paládio em carvão ativado. No presente 30 processo foi demonstrado que uma quantidade de 0.0001 até 5 % mol do composto de metal catalítico ativo (calculado baseado no metal), Preferentemente, 0.001 até 3 % mol em relação ao reagente químico é suficiente.

Os catalisadores de paládio empregados são normalmente produzidos *in situ* a partir de pelo menos um sal de paládio (II) ou um composto de paládio (0) e os respetivos ligantes de

fosfina. No entanto, também podem ser utilizados diretamente como composto de paládio (0), sem qualquer redução da atividade catalítica inicial.

O catalisador de paládio heterogêneo pode ser usado como propelente úmido ou seco ou como molde de presensado de propelente úmido ou seco.

5 As fontes de paládio adequadas podem ser, por exemplo, selecionadas do grupo composto por paládio trifluoroacetato, paládio fluoroacetilacetato, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OCOCH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OH})_2$, PdCl_2 , PdBr_2 , $\text{Pd}(\text{acac})_2$ (acac = acetylacetone), $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, Pd_2dba_3 (dba = dibenzylideneacetone), $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$, $\text{Li}[\text{PdCl}_4]$, Pd/C ou nanopartículas de paládio.

10 Uma forma preferencial é a que usa ligantes de metil-di(C_{3-8} -alquil)fosfina ou de tri(C_{3-8} -alquil)fosfina, ramificados na parte alquil, ou os seus sais, de modo particularmente preferido, ligante de metil-di(terc-butil)fosfinil e tri(terc-butil)fosfina.

15 A triaquifosfina também pode ser utilizada como sal trialquifosfônio, como, por exemplo, tetrafluoroborato (Org. Lett. 2001, 3, 4295), perclorato ou hidrogenosulfato e ser libertada *in situ* através da base.

A razão molar de paládio para os ligantes de fosfina situa-se entre 4:1 e 1:100, e preferentemente entre 1:1 e 1:5, de modo particularmente preferido, entre 1:1 e 1:2.

20 De acordo com a invenção também pode ser utilizada directamente $\text{Pd}[\text{P}(\text{t-But})_3]_2$, cuja produção está descrita em (JACS 1976, 98, 5850; JACS 1977, 99, 2134; JACS 2001, 123, 2719).

25 Durante o processo da reação, o sistema catalisador (Pd + Ligante) pode ser adicionado em conjunto ou separado, à temperatura ambiente ou aquecida. O sistema pode ser produzido pouco antes do processo de forma separada ou com a adição de um sal Pd e do ligante (processo *in situ*) ou adicionado em forma cristalina. Também se pode adicionar primeiro o ligante diretamente na preparação, seguido do sal de paládio.

30 De acordo com a presente invenção, os (compostos) aromáticos de halogênio da fórmula (II) e os compostos de boro das fórmulas (A-a) até (A-c) podem ser utilizados numa razão equimolar. Em alternativa, também se pode utilizar um dos dois componentes (II ou A), preferentemente os compostos de boro (A-a) até (A-c) em excesso. Também é possível realizar a reação com adição controlada, em que um dos dois componentes da reação é adicionado de forma lenta. Preferentemente, utiliza-se, por exemplo, uma solução de ácido borônico ou de boronato, enquanto os componentes de halogênio, o catalisador e eventualmente a base são submetidos.

Dos compostos de boro das fórmulas (A-d) e (A-f) são utilizados 0.5 até 0.7 equivalentes

(preferentemente 0.55 equivalentes) com relação ao composto da fórmula (II).

Dos compostos de boro da fórmula (A-e) são utilizados 0.3 até 0.5 equivalentes (preferentemente 0.35 equivalentes) com relação ao composto da fórmula (II).

Dos compostos de boro da fórmula (A-g) são utilizados 0.25 até 0.4 equivalentes

5 (preferentemente 0.3 equivalentes) com relação ao composto da fórmula (II).

A reação ocorre geralmente a uma temperatura entre 10 e 200°C, preferentemente entre 20 e 140°C, com uma pressão até 100 bar, preferentemente com uma pressão entre normal e 40 bar.

A reação ocorre preferentemente sob exclusão de oxigênio sob atmosfera de gás de

10 proteção, como, por exemplo, atmosfera de azoto ou de argônio.

Devido às atividades e estabilidades do catalisador, é possível empregar no processo de acordo com a invenção, quantidades extremamente reduzidas de catalisador. Assim, os custos com o catalisador em comparação com as reações conhecidas de Suzuki não são limitativas do processo.

15 No processo de acordo com a invenção, são utilizados teores de catalisadores de 0,0001 até 5 % de mol, de modo particularmente preferido, <0,1 % de mol, em relação aos componentes de halogênio.

Devido às quantidades reduzidas de catalisadores, o catalisador pode na maioria dos casos permanecer no produto final. Em alternativa, os biaril obtidos também podem ser 20 purificados através de filtração, por exemplo, por celite.

Ácido borônico da fórmula (A-a), na qual

m representa 2,

p representa 1,

Q representa um grupo hidroxila, e

25 R² e n são como definidos acima,

podem ser obtidos por reação de halogenos de arilmagnésio (reagentes de Grignard) com trialquiboratos, preferentemente num solvente como, por exemplo, THF. Para reprimir a formação concorrente de ácidos arilborínicos, a reação deve produzir-se a temperaturas baixas (-60°C) e deve evitarse também excessos dos reagentes, como descrito em R.M. Washburn

30 et al. *Organic Syntheses Collective Vol. 4*, 68 ou em Boronic Acids, Edited by Dennis G. Hall, Wiley-VCH 2005, p.28ff.

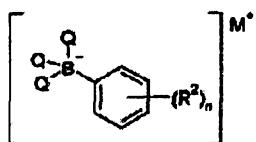
Ésteres cílicos de ácido borônico da fórmula (A-b), na qual

m representa 2,

p representa 1,

Q representa respetivamente um grupo C₁-C₄-alcóxi, no qual os átomos, com o qual estão ligados pelo átomo de oxigênio, formam um anel de 5 ou 6 membros, que pode ser substituído por C₁-C₄-alquil, podem ser produzidos como descrito em Boronic Acids, Edited by Dennis G. Hall, Wiley-VCH 2005, p.28ff.

- 5 Boroatos da fórmula (A-c) na qual
m representa 3,
p representa 1,
Q representa hidroxila, flúor, C₁-C₄-alcóxi ou C₆-C₁₀-ariloxi (preferentemente Q representa flúor) e
- 10 R² e n são como definidos acima,
em que carga negativa do anión de boro é compensado por um cátion, ilustrado pela seguinte fórmula:

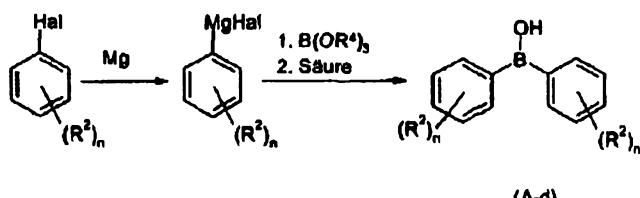


podem ser obtidos como descrito em J.P. Genet et al., *Chem. Rev.* 2008, 108, 288-325.

- 15 Os boratos da fórmula geral (A-c) apresentam, em conjunto com a presente invenção, um cátion (M⁺), que é selecionado de metais alcali e alcalinoterrosos, como, por exemplo, Li, Na, K, Cs, Mg, Ca e Ba ou de cátions tetraalquilamônio, como, por exemplo, NMe₄⁺, NEt₄⁺, NBu₄⁺ ou de cátions trialquilamônio, tais como HNEt₃⁺ ou MgX⁺, preferentemente Na, K, Mg.

- Ácido difenilborínico da fórmula (A-d), na qual
20 m representa 1,
p representa 2,
Q representa hidroxila, C₁-C₄-alcóxi ou C₆-C₁₀-ariloxi e
R² e n são como definidos acima,
podem ser obtidos por reação de haleto de fenilmagnésio substituído com trialquilborato,
25 como descrito no esquema 1.

Esquema 1



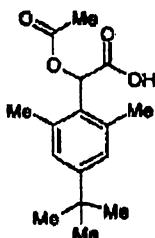
- R² é como definido acima,
 Hal representa cloro, bromo, iodo.
 De modo particularmente preferido, o reagente químico é ácido bis(4-fluorofenil)borínico.
 Esta etapa do processo pode ser realizada com temperaturas entre 10 e 70°C,
 5 preferentemente com temperaturas entre 15 a 55°C.
 Sal triarilborato da fórmula (A-e), na qual
 m representa 0,
 p representa 3 e
 R² e n são como definidos acima,
 10 podem ser descritos como em H.C. Brown et al. *J. Organomet Chem* 1988, 73, e em H.C. Brown et al. "Borane reagents", Harcourt Brace Jovanovich, Pubhshers, (1988).
 Sal difluoroborato do ácido borínico da fórmula (A-f), na qual
 m representa 2,
 p representa 2,
 15 Q representa flúor,
 em que a carga negativa do anión de boro é compensado por um cátion, que é selecionado de metais de álcali ou alcalinoterrosos, tais como Li, Na, K, Cs, Mg, Ca e Ba ou de cátions tetraalquilamônio, como, por exemplo, NMe₄⁺, NEt₄⁺, NBu₄⁺ ou de cátions trialquilamônio, tais como HNEt₃⁺ ou MgX⁺, preferentemente Na, K, Mg,
 20 R² e n são como definidos acima,
 podem ser obtidos como descrito em T. Ito et al. *Synlett* 2003, No 10, 1435-1438.
 Sal tetraarilborato da fórmula (A-g), na qual
 m representa 0,
 p representa 4,
 25 R² e n são como definidos acima,
 em que a carga negativa do anión de boro pode ser compensada por um cátion; que pode ser escolhido de metais de álcali e alcalinoterrosos, como, por exemplo, Li, Na, K, Cs, Mg, Ca e Ba ou de cátions tetraalquilamônio, tais como, por exemplo, NMe₄⁺, NEt₄⁺, NBu₄⁺ ou de cátions trialquilamônio, tais como HNEt₃⁺ ou MgX⁺, preferentemente Na, K, Mg
 30 podem ser obtidos como descrito em J. Serwatowski et al. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7329.
 As definições ou ilustrações gerais ou preferentes dos radicais, apresentadas acima, podem ser combinadas entre elas, como desejado, incluindo combinações entre as respectivas áreas de preferência.

Os compostos das fórmulas (I), (II), (III) e (IV) são conhecidas do estado da técnica, por exemplo, WO 97/36868, WO 2005/016873, WO 2008/067911, Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique, 79, 1960, 1211-1222, Acta Chemica Scandinavica, 17, 5, 1963, 1252-1261, Bulletin de la Societe Chimique de France, 9, 1942, 889-892).

- 5 A produção dos compostos de bifenil de acordo com a invenção é ilustrada nos diferentes exemplos de produção.

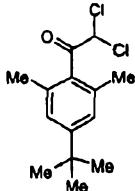
Exemplos de produção

Exemplo 1: Acetato de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico



- 10 É preparada uma mistura de 89 g [0,6 mol] de solução de ácido gloxílico aquosa (a 50% em água), 400 ml de ácido acético glacial e 81,1 g [0,5 mol] 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno. Iniciando à temperatura ambiente, adicionar em gotas 85,8 g [0,84 mol] de ácido sulfúrico (a 96%) dentro período de 15 minutos, em que a temperatura da mistura de reação aumenta para aproximadamente 35°C. É aquecida para 60°C e misturada durante 9 horas nessa temperatura.
- 15 A mistura de reação esfriada é depois adicionada a 750 ml de água gelada. É extraído três vezes respetivamente 150 ml de cloreto de metíleno, as fases orgânicas unidas são lavadas com 100 ml de solução NaCl aquosa saturada, secadas com sulfato de sódio e concentradas em vácuo. É obtido 136,7 g de um óleo espesso amarelado, que de acordo com GC/MS(sil.) tem a seguinte composição:
- 20 2,6 Fl.% 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno (4,4% da carga)
 23,7 Fl.% ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico (27,4% da teoria)
 67,2 Fl.% acetato de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilacético (66% da teoria)

Exemplo comparativo 1: 1-(4-terc-butil-2,6-dimetilfenil)-2,2-dicloroetanona

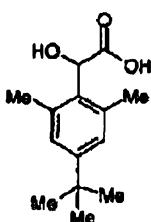


Em 25 ml de bissulfureto de carbono é introduzido 4,06 g [25 mmol] 5-terc-butil-2,6-dimetilbenzeno e 4 g [27 mmol] cloreto de dicloroacetyl. Sob exclusão da umidade do ar, é depois adicionado em porções 10 g [75 mmol] AlCl_3 a 10-15°C, dentro de um período de aproximadamente 25 minutos. Depois é mexido durante 2 horas a 10-15°C; é deixado atingir a

5 temperatura ambiente e mexido durante mais 2 horas. A mistura de reação é depois diluída com aproximadamente 50 ml de cloreto de metileno e adicionada em água gelada. As fases são separadas, a fase aquosa é extraída com 30 ml de cloreto de metileno, as fases orgânicas unidas são lavadas com 25 ml de solução NaCl aquosa saturada, são secadas com sulfato de

10 sódio e concentradas em vácuo. É obtido 6,4 g óleo castanho, que de acordo com GC/MS 7,9 Fl.-% contém 1(4-terc-butil-2,6-dimetilfenil)-2,2-dicloroetanona (7,4% da teoria).

Exemplo 2: Ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico

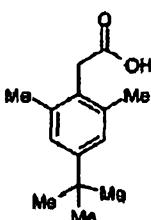


127,4 g de uma mistura com 64,2 Fl.% de acetato de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico e 24,8 Fl.% de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico são introduzidos em 335 ml de água. A mistura é aquecida até 65°C e é adicionada em gotas, a 75-80°C, 163,7 g de soda cáustica a 45%. Após 4 horas a 80°C, é deixada a esfriar até à temperatura ambiente, é adicionado em gotas 196 g ácido sulfúrico a 48%, a suspensão é mexida com 500 ml de água, os sólidos são filtrados por sucção e lavados quatro vezes respetivamente com 100 ml de água. Depois de secado, permanecem aproximadamente 100 g de sólidos.

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,24 (s, 9H), 2,30 (s, 6H), 5,35 (s, 1H), 6,98 (s, 2H) ppm.

Ponto de fusão: 120,5-122°C

Exemplo 3: Ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético



Uma mistura de 47,2 g [0,2 mol] de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico, 21,7 g de

ácido clorídico a 37 %, 9,3 g de fósforo vermelho e 3,3 g de KJ é aquecida em 150 ml de ácido acético glacial durante 16 horas a 100°C. O excedente de fósforo é filtrado por sucção e lavado três vezes com respetivamente 70 ml de ácido acético glacial. O filtrado é submetido a evaporação rotacional a 50°C (temperatura do banho) / 60 mbar. O resíduo é misturado em 180

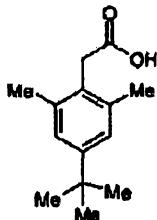
5 ml de água e dissolvido com a adição de aproximadamente 215 g soda cáustica a 10%. A solução é extraída duas vezes com respetivamente 150 ml de metil-terc-butil-éter (MTBE) e depois é colocada a pH 1 com ácido sulfúrico a 48%. Os sólidos extraídos são filtrados por sucção, lavados quatro vezes respetivamente com 50 ml de água e secados. É obtido 37,2 g de

10 ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético com uma pureza de 99,1 GC-FI.% (rendimento químico de aproximadamente 83,6% da teoria).

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 1,29 (s, 9H), 2,33 (s, 6H), 3,68 (s, 2H), 7,05 (s, 2H) ppm.

Ponto de fusão: 163,5-164,5°C

Exemplo 4: Ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético

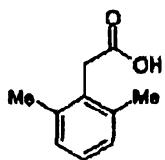


15 Uma mistura de 2,89 g de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico e 7,75 g de acetato de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico, 4,5 g de ácido clorídico a 37 %, 1,86 g de fósforo vermelho e 0,66 g de KJ em 30 ml de ácido acético glacial durante 16 horas a 100°C. O excedente de fósforo é filtrado por sucção e lavado três vezes com respetivamente 10 ml de ácido acético glacial. O filtrado é submetido a evaporação rotacional a 50°C (temperatura do

20 banho) / 60 mbar. O resíduo é diluído com 25 ml de água e dissolvido com a adição de soda cáustica a 10%. Esta solução é submetida duas vezes a extração com respetivamente 20 ml de metil-terc-butil-éter (MTBE) e depois é colocada a pH 1 com ácido sulfúrico a 48%. Os sólidos viscosos são absorvidos com cloreto de metileno. Esta solução é submetida a extração com 25 ml de água, é secada através de sulfato de sódio e depois é submetida a evaporação

25 rotacional. É obtido 7,66 g de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético com uma pureza de 99,0 GC-FI.% (rendimento químico de aprox. 86% da teoria).

Exemplo 5: Ácido 2,6-dimetilfenilacético

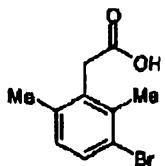


Em um autoclave de 250 ml, é introduzido 16,52 g [75 mmol] de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético e 100 ml de tolueno. Após esfriamento para 0°C, é adicionado 40 ml de HF e o autoclave é fechado. A mistura de reação é misturada durante 4 a 38-40°C. O tolueno e o HF

5 são depois destilados a 20°C / 100 mbar. O resíduo é diluído em 65 ml de água e sob esfriamento com gelo é alcalinizado com 100 ml soda cáustica a 10%. A solução é extraída uma vez com 65 ml de MTBE e outra vez com 35 ml de MTBE, depois a fase aquosa é colocada sob esfriamento com gelo a pH 1 com ácido clorídico a 32%, o precipitado formado é extraído em 130 ml de cloreto de metileno, a fase orgânica é secada e o solvente é extraído em vácuo. São

10 obtidos 11,91 g de sólidos brancos, que de acordo com GC(sil.) contêm 95,8% de ácido 2,6-dimetilfenilacético (92,6% da teoria).

Exemplo 6: Ácido 3-bromo-2,6-dimetilfenilacético

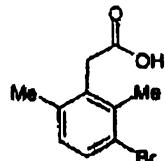


Em uma solução de 47,6 g [290 mmol] de ácido 2,6-dimetilfenilacético em 300 ml de

15 ácido acético glacial, é adicionada em gotas a 45°C dentro de um período de 1 hora, uma solução de 62,5 g [391 mmol] de bromo em 120 ml de ácido acético glacial. É misturada durante 16 horas a 45°C e é extraído o solvente da mistura de reação no evaporador rotacional. Os sólidos obtidos são misturados durante 4 horas à temperatura ambiente em 180 ml de metilciclohexano. Após filtração, o resíduo é lavado duas vezes respetivamente com 60 ml de

20 metilciclohexano e depois é secado. São obtidos 64,9 g de sólidos. Análise GC(sil.): 97,7% (89,9% da teoria).

Exemplo 7: Ácido 3-bromo-2,6-dimetilfenilacético



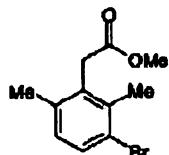
Em uma solução de 6,86 kg [40,45 mol] de ácido 2,6-dimetilfenilacético em 40 l de ácido

acético glacial, é adicionado em gotas a 45°C, uma solução de 8,5 kg [53,2 mol] de bromo em 10 L de ácido acético glacial. É misturada durante 16 horas a 45°C e é extraído o solvente da mistura de reação no evaporador rotacional. Os sólidos obtidos são misturados em 10 l de ciclohexano à temperatura ambiente. Depois da filtração, o resíduo é lavado com 10 l de ciclo-

5 hexano em porções e depois é secado. São obtidos 8,43 kg de sólidos.

Análise GC: 99,3% (85,3% da teoria).

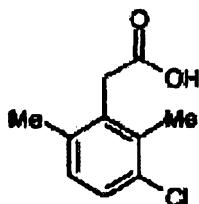
Exemplo 8: Éster metílico de ácido 3-bromo-2,6-dimetilfenilacético



Em uma solução de 3,175 kg [17,82 mol] de éster metílico de ácido 2,6-dimetilfenilacético em 18 l de ácido acético glacial, é adicionada em gotas a 15°C, uma solução de 3,67 kg [23 mol] de bromo em 9 l de ácido acético glacial. É misturada durante 2,5 horas a 15°C, depois é deixada atingir a temperatura ambiente e é misturada durante 48 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação é adicionada em 170 l de ácido acético glacial e é submetida a extração por misturar duas vezes respetivamente com 60 l de cloreto de metileno.

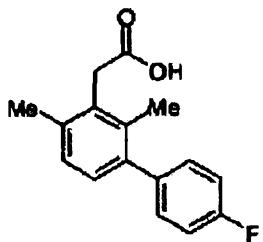
15 Após extração do solvente, ficam 4 kg de resíduos, que de acordo com GC/MS contêm 81,2% de éster metílico de ácido 3-bromo-2,6-dimetilfenilacético (70,9% da teoria).

Exemplo comparativo 2: Ácido 3-cloro-2,6-dimetilfenilacético



A 10-15°C, em uma solução de 16,4 g [100 mmol] de ácido 2,6-dimetilfenilacético em 20 100 ml de ácido acético glacial, é adicionado lentamente 9,22 g [130 mmol] de gás de cloro. Depois, é misturada durante 16 horas à temperatura ambiente e a seguir a mistura de reação é adicionada em 500 ml de água. Os sólidos são extraídos por succção, lavados com água e secados. São obtidos 18,8 g de sólidos brancos, que de acordo com GC (sil.) têm a seguinte composição: 86,4% de ácido 3-cloro-2,6-dimetilfenilacético (correspondente a um rendimento químico de 81,8% da teoria), 8,8% de ácido dicloro-2,6-dimetilfenilacético (isómero 1), 3,8% de ácido dicloro-2,6-dimetilfenilacético (isómero 2).

Produção de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético de ácido 4-fluorofenilborônico



101,6 g [415 mmol] de ácido (3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético, 59,26 g [415 mmol] de ácido 4-fluorofenilborônico e 2,67 g [8,29 mmol] de n-tetrabutil-brometo de amônio, são 5 suspensidos, sob exclusão de oxigênio, em uma mistura de 74,1 g [833 mmol, a 45%] de solução de hidróxido de sódio e 210 g de água sob argônio. A mistura de reação é adicionada com 218 mg [0,205 mmol] de paládio a carvão [a 10%] e é misturada durante 12 horas a 90°C. No final da reação (teste GC), a mistura de reação é esfriada até aproximadamente 40°C e é 10 adicionada a 22,8 g de solução hidróxido de sódio [a 45%] e 50 g de ciclo-hexano. A fase orgânica é separada a 40°C e concentrada a vácuo. É obtido 312 mg de 4,4'-difluorobifenil.

A fase aquosa é adicionada a 200 g de tolueno e a seguir é colocada a pH 1,25 com ácido clorídico a 32%. A suspensão é aquecida a 65°C e a fase orgânica é separada. A fase aquosa é extraída a 65°C com 200 g de tolueno e a seguir as fases orgânicas unidas são filtradas através de celite, lavada com 100 g de tolueno e esfriadas até aprox. 5°C. Os sólidos 15 precipitados são extraídos por aspiração e lavados com tolueno pré-esfriado e depois secados. São obtidos 101,2 g [98,6% pureza, 93% da teoria] de ácido 4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2,11 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 6,97-7,30 (m, 6H), 12,36 (s, 1H) ppm.

20 Produção de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético a partir de sal de potássio 4-fluorofenil-trifluoroborato

4,50 g [18,34 mmol] de ácido (3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético, 3,94 g [19,48 mmol] de sal de potássio 4-fluorofeniltrifluoroborato e 59,2 mg [0,18 mmol] n-tetrabutil-brometo de amônio, são suspensos, sob exclusão de oxigênio, em uma mistura de 3,43 g [38,61 mmol, a 25 45%] de solução de hidróxido de sódio, 4 g de n-butanol e 20 g de água, sob argônio. A mistura de reação é transposta com 9,78 mg de paládio para carvão [a 10%] e misturado durante 12 horas a 84 °C. No final da reação (teste GC), a mistura é esfriada à temperatura ambiente e transposta com 5 g de água e 40 g de éster acético. O valor de pH da mistura é colocado a 2 com ácido clorídico a 32% e depois a mistura é filtrada com celite. A fase orgânica é separada e

a fase aquosa é extraída com éster-etílico de ácido acético. As fases orgânicas unidas são secadas e concentradas. São obtidos 3,8 g de sólidos brancos, que de acordo com GC-MS têm a seguinte composição: 94,1% ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético e 3,4% ácido (3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético.

5 Produção de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético de ácido bis (4-fluorofenil)borínico

6 g [24,5 mmol] de ácido (3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético, 3 g [13,5 mmol] de ácido bis(4-fluorofenil)borínico e 79 mg [0,24 mmol] de n-tetrabutil-brometo de amônio, são suspensidos, sob exclusão de oxigênio, em uma mistura de 4,58 g [51 mmol, 45%] de solução 10 de hidróxido de sódio, 3,24 g de n-butanol e 20 g de água sob árgon. A mistura de reação é transposta com 13 mg [0,012 mmol] de paládio para carvão [10%] e misturada durante 12 horas a 85 °C. No final da reação (teste GC), a mistura é esfriada à temperatura ambiente e transposta com 10 g de água e 50 g de éster etílico de ácido acético. O calor de pH da mistura é colocado a 1,5 com ácido clorídico a 32%. A fase orgânica é separada e a fase aquosa é 15 extraída com éster-etílico de ácido acético. As fases orgânicas unidas são secadas e concentradas. É obtido 6,81 g de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético [89,8% de pureza, 96,4 % da teoria].

Produção de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético a partir de sal de potássio difluoro[bis(4-fluoro-fenil)]borato

20 2,9 g [11,85 mmol] de ácido (3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético, 1,98 g [7,1 mmol] de sal de potássio difluoro[bis(4-fluorofenil)]borato e 38,2 mg [0,12 mmol] de n-tetrabutil-brometo de amônio, são suspensidos, sob exclusão de oxigênio, em uma mistura de 2,21 g [24,88 mmol, a 45%] de solução de hidróxido de sódio, 2,3 g de n-butanol e 12 g de água sob árgon. A mistura de reação é transposta com 6,3 mg [0,006 mmol] de paládio para carvão [10%] e misturada 25 durante 12 horas a 85 °C. No final da reação (teste GC), a mistura de reação é esfriada até à temperatura ambiente e transposta com 7 g de água e 40 g de éster acético. O valor do pH da mistura é colocado a 1,5 com ácido clorídico a 32%. A fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída com éster-etílico de ácido acético. As fases orgânicas unidas são secadas e concentradas. É obtido 3 g de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético [98 % da teoria].

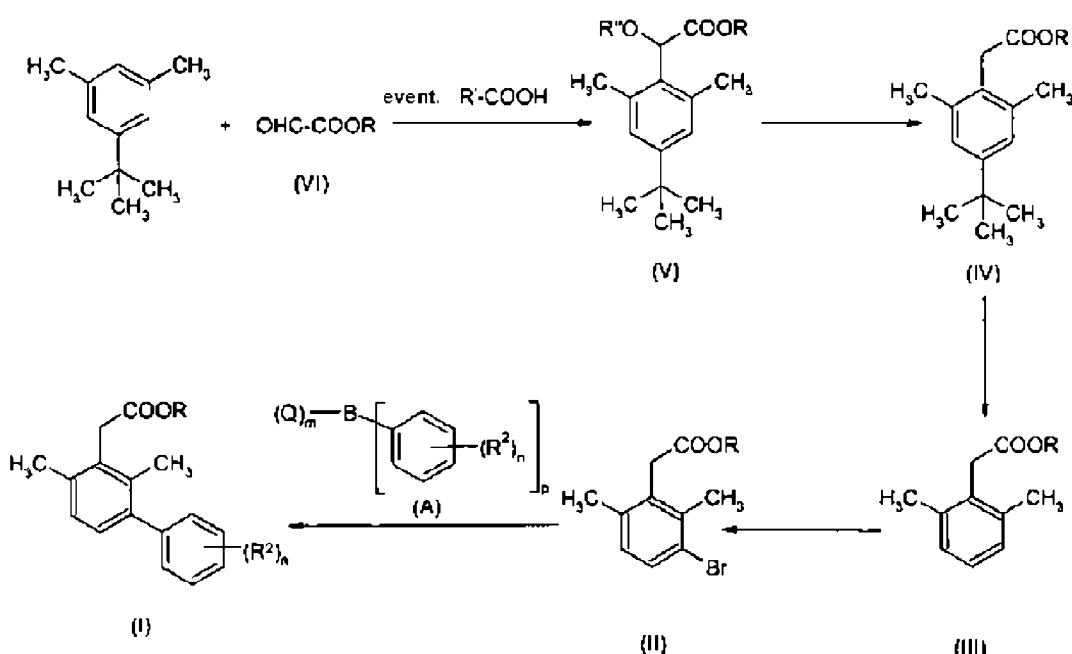
30 Produção de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético a partir de tetrakis sódico(4-fluorofenil)borato-dihidratado

350 mg [1,44 mmol] de ácido (3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético, 198 mg [0,43 mmol] de tetrakis sódico (4-fluorofenil)borato-di-hidratado e 4,6 mg [0,014 mmol] de n-tetrabutil brometo de amônio, são suspensidos sob exclusão de oxigênio, em uma mistura de 268 mg [3,02 mmol,

a 45%] de solução de hidróxido de sódio, 405 mg de n-butanol e 2 g de água, sob árgon. A mistura de reação é transposta com 1,53 mg de paládio para carvão [a 10%] e misturado durante 12 horas a 90 °C. No final da reação (teste GC), a mistura de reação é esfriada até à temperatura ambiente e transposta com 1 g de água e 20 g éster acético. O valor do pH da mistura é colocado a 1,5 e a seguir filtrado com celite. A fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída com éster-etílico de ácido acético. As fases orgânicas unidas são secadas e concentradas. São obtidos sólidos brancos, que de acordo com GC-MS têm a seguinte composição: 1,6% de 4,4'-difluorobifenil, 0,78 % de ácido (2,6-dimetilfenil)acético e 96,44 % de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético [98 % da teoria].

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a produção de compostos da fórmula (I), **caracterizado** por compreender a reação de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno com compostos da fórmula (VI) obtendo compostos da fórmula (V), que depois são reduzidos a compostos da fórmula (IV); 5 estes por sua vez reagem para obter compostos da fórmula (III) através da remoção do grupo terc-butil e por bromação obtêm-se compostos da fórmula (II), que usando os compostos da fórmula (A) e na presença de uma base e de um catalisador de paládio, eventualmente num solvente, reagem para a formação compostos de bifenil da fórmula (I):



10 na qual

R representa hidrogênio, C₁-C₆-alquil ou fenil,

R' representa hidrogênio ou C₁-C₆-alquil,

R'' representa hidrogênio ou um grupo R'CO,

R² representa hidrogênio, halogênio, C₁-C₆-alquil, C₂-C₆-alquenil, C₂-C₆-alquinil, C₁-C₆-alcóxi, C₁-C₆-halogenoalquil, C₁-C₆-halogenoalcóxi, ciano, nitro,

15 n representa 0, 1, 2 ou 3

e

A pode ser selecionado dos seguintes grupos:

(a) ácido borônico da fórmula (A-a) na qual

20 m representa 2,

p representa 1,

Q representa um grupo hidroxila, ou os seus anidridos, dímeros e trímeros e R² e n são como definidos acima,

- (b) ésteres cílicos de ácido borônico da fórmula (A-b), na qual m representa 2,
5 p representa 1,

Q representa um grupo C₁-C₄-alcóxi, em que ambos os substituintes Q juntamente com o átomo de boro, com o qual estão ligados pelo átomo de oxigênio, formam um anel de 5 ou 6 membros, que pode ser substituído por C₁-C₄-alquil,

R² e n são como definidos acima,

- 10 (c) boronatos da fórmula (A-c) na qual m representa 3,
p representa 1,

Q representa hidroxila, flúor, C₁-C₄-alcóxi ou C₆-C₁₀-ariloxi e em que a carga negativa do anión de boro é compensada por um cátion;

15 R² e n são como definidos acima,

- (d) um ácido difenilborônico da fórmula (A-d), na qual m representa 1,
p representa 2,

Q representa hidroxila, C₁-C₄-alcóxi ou C₆-C₁₀-ariloxi e

20 R² e n são como definidos acima,

- (e) um sal triarilborato da fórmula (A-e), na qual m representa 0,
p representa 3 e

R² e n são como definidos acima,

- 25 (f) um sal difluoroborato do ácido borônico da fórmula (A-f), na qual m representa 2,
p representa 2,

Q representa flúor,

em que a carga negativa do anión de boro é compensada por um cátion,

30 R² e n são como definidos acima,

- (g) um sal tetraarilborato da fórmula (A-g), na qual m representa 0,
p representa 4,
em que a carga negativa do anión de boro é compensada por um cátion;

R^2 e n são como definidos acima.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por

R representar hidrogênio ou C_1 - C_6 -alquil,

R' representar C_1 - C_6 -alquil,

5 R'' representar hidrogênio ou um grupo $R'CO$,

R^2 representar hidrogênio, halogênio ou C_1 - C_4 -alquil,

N representar 0, 1, 2 ou 3.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por

R representar hidrogênio ou metil,

10 R' representar C_1 - C_6 -alquil,

R'' representar hidrogênio ou um resíduo $R'CO$,

R^2 representar hidrogênio ou flúor,

n representar 0, 1, 2 ou 3.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por

15 R representar hidrogênio,

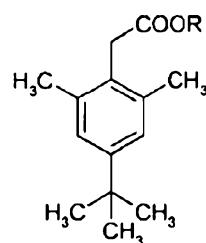
R' representar metil,

R'' representar hidrogênio ou um resíduo $R'CO$,

R^2 representar flúor,

n representar 1.

20 5. Método para a produção de compostos da fórmula (IV)

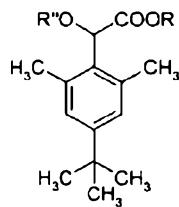


(IV)

na qual R é como definido acima **caracterizado** por compreender a reação de 4-terc-butil-3,5-dimetilbenzeno com compostos da fórmula (VI)



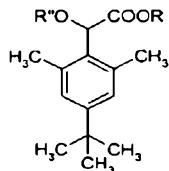
25 na qual R é como definido acima, eventualmente na presença de $R'-COOH$, em que R' é como definido acima, para a obtenção de compostos da fórmula (V)



(V)

na qual R e R'' são como definidos acima
e depois se reduzir esse composto.

6. Compostos da fórmula (V) **caracterizados** por

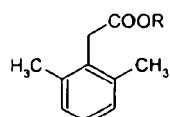


(V)

5

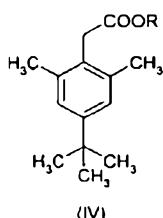
R e R'' serem como definidos acima.

7. Método para a produção de compostos da fórmula (III)



(III)

na qual R é como definido acima, **caracterizado** por nos compostos da fórmula (IV)

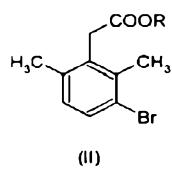


(IV)

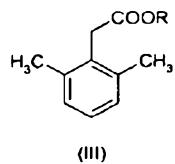
10

na qual R é como definido acima ser feita a remoção do resíduo terc-butil.

8. Método para a produção de compostos da fórmula (II)



na qual R é como definido acima **caracterizado** por os compostos da fórmula (III)



na qual R é como definido acima serem bromados.