



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL



Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

CARTA PATENTE N.º PI 0714404-0

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0714404-0

(22) Data do Depósito : 12/07/2007

(43) Data da Publicação do Pedido : 17/01/2008

(51) Classificação Internacional : C07D 231/14

(30) Prioridade Unionista : 14/07/2006 DE 10 2006 033 090.0

(54) Título : Processo para a preparação de alquilanilidas a partir de derivados de halobenzeno

(73) Titular : BAYER CROPSCIENCE AG, Sociedade Alemã. Endereço: Alfred-Nobel-Strasse 50, 40789 Monheim, Alemanha (DE).

(72) Inventor : Alexander Straub. Endereço: Wotanstr 13, 42117 Wuppertal, Alemanha. Cidadania: Alemã.

Prazo de Validade : 20 (vinte) anos contados a partir de 12/07/2007, observadas as condições legais.

Expedida em : 5 de Agosto de 2014.

Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes

15 de Novembro
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
de 1889

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ALQUILANILIDAS A PARTIR DE DERIVADOS DE HALOBENZENO"**.

5 A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de alquilanilidas fungicidamente ativas conhecidas a partir de 2-alkilhaloaromáticos e de heterociclilamidas.

A partir dos documentos de números EP-A-0 824 099 e WO-A-03010149 sabe-se que são obtidas alquilanilidas por reação do cloreto de ácido correspondente com o derivado de alquilanilina correspondente.

10 Tanto a preparação quando o manuseio dos cloretos de ácidos, como também a preparação das alquilanilidas, estão ligados com dispêndio técnico considerável. Portanto, os cloretos de ácidos têm que ser purificados, por exemplo, antes da reação, por uma etapa de destilação demorada e custosa.

15 A preparação das anilinas ocorre, usualmente, tal como descrito no documento de número WO-A-3074491, por uma síntese dispendiosa, a partir dos bromo-aromáticos correspondentes e de benzofenonimina, ou em temperaturas de 150°C e pressões de 7,5 até 8,5 MPa (75 até 85 bar), com gás de amoníaco, tal como descrito no documento de número WO-A-20 06061226.

Entretanto, alquilanilinas exibem freqüentemente propriedades tóxicas e são potencialmente mutagênicas.

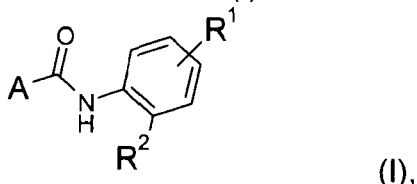
É conhecido, no estado da técnica, que podem ser reagidos halogenetos de arila com amidas, sob catálise com paládio ou cobre, para formar alquilanilidas (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 7420).

Contudo, freqüentemente, constata-se que reações catalisadas por metais, com heterociclos, que podem funcionar como ligantes quelatizantes, são inibidas. Além disso, haloaromáticos ortossobstituídos estão impedidos para uma troca de halogênios.

30 A presente invenção, portanto, tem por base a tarefa de fornecer um processo para a preparação simples e seletiva de alquilanilidas, que não apresente as desvantagens descritas no estado da técnica.

De maneira surpreendente, foram desenvolvidas condições, sob as quais podem ser bem-reagidas heterociclamidas com haloaromáticos ortossustituídos.

Objeto da presente invenção é, portanto, um processo para a
5 preparação de alquilanilidas da fórmula (I):



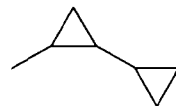
na qual:

R¹ representa hidrogênio, halogênio, -CR' (R' = hidrogênio, flúor ou O-C₁₋₄-alquila), especialmente de preferência, representa hidrogênio;

10 R² representa -CH(Me)-CH₂-CHMe₂, -CH₂-CH₂-t-But, ou

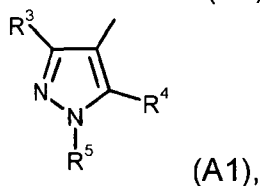


sendo que -CH(Me)-CH₂-CHMe₂ e



são especialmente preferidos,

A representa o radical da fórmula (A1):



na qual:

15 R³ representa hidrogênio, ciano, halogênio, nitro, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi, C₁-C₄-alquiltio, C₃-C₆-cicloalquila, C₁-C₄-haloalquila, C₁-C₄-haloalcóxi ou C₁-C₄-haloalquiltio com, em cada caso, 1 a 5 átomos de halogênio, aminocarbonila ou aminocarbonil-C₁-C₄-alquila;

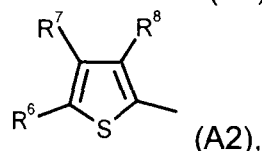
20 R⁴ representa hidrogênio, halogênio, ciano, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi ou C₁-C₄-alquiltio;

R⁵ representa hidrogênio, C₁-C₄-alquila, hidróxi-C₁-C₄-alquila, C₂-C₆-alquenila, C₃-C₆-cicloalquila, C₁-C₄-alquiltio-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi-

C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-haloalquila, C₁-C₄-haloalquiltio-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-haloalcóxi-C₁-C₄-alquila com, em cada caso, 1 a 5 átomos de halogênio, ou fenila;

ou

5 A representa o radical da fórmula (A2):



na qual:

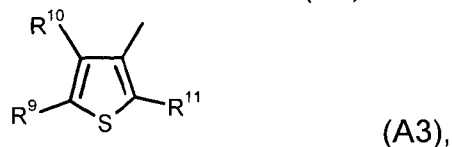
R⁶ e R⁷, independentemente um do outro, representam hidrogênio, halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

R⁸ representa halogênio, ciano ou C₁-C₄-alquila, ou C₁-C₄-

10 haloalquila ou C₁-C₄-haloalcóxi com, em cada caso, 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

A representa o radical da fórmula (A3):



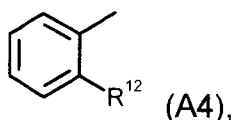
na qual:

15 R⁹ e R¹⁰, independentemente um do outro, representam hidrogênio, halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

R¹¹ representa hidrogênio, halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

20 A representa o radical da fórmula (A4):

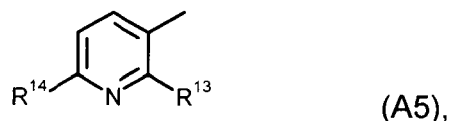


na qual:

R¹² representa hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C₁-C₆-alquila, C₁-C₄-haloalquila, C₁-C₄-haloalcóxi ou C₁-C₄-haloalquiltio com, em cada caso, 1 a 5 átomos de halogênio,

25 ou

A representa o radical da fórmula (A5):

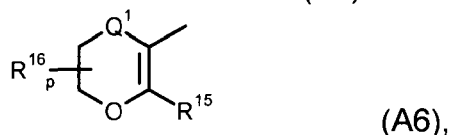


na qual:

R¹³ representa halogênio, hidroxila, ciano, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-haloalquila, C₁-C₄-haloalquiltio ou C₁-C₄-haloalcóxi com, em cada caso, 1 a 5 átomos de halogênio,

R¹⁴ representa hidrogênio, halogênio, ciano, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-haloalquila, C₁-C₄-haloalcóxi com, em cada caso, 1 a 5 átomos de halogênio, C₁-C₄-alquilsulfinila ou C₁-C₄-alquilsulfonyl, ou

10 A representa o radical da fórmula (A6):



na qual:

R¹⁵ representa C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

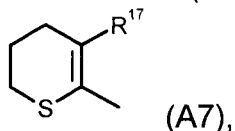
R¹⁶ representa C₁-C₄-alquila,

15 Q¹ representa S (enxofre), O (oxigênio), SO, SO₂ ou CH₂,

p representa 0, 1 ou 2, sendo que R¹⁶ representa radicais iguais ou diferentes, quando p representar 2,

ou

A representa o radical da fórmula (A7):

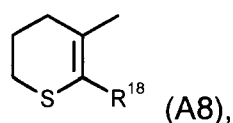


20 na qual:

R¹⁷ representa C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

A representa o radical da fórmula (A8):

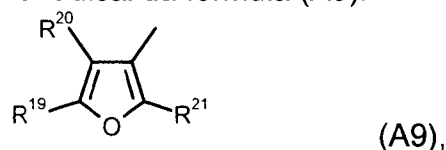


na qual:

R^{18} representa C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

5 A representa o radical da fórmula (A9):



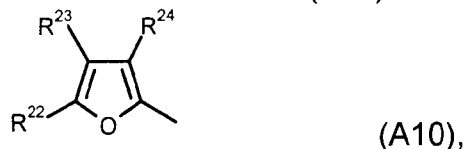
na qual:

R^{19} e R^{20} , independentemente um do outro, representam hidrogênio, halogênio, amino, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

10 R^{21} representa hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

A representa o radical da fórmula (A10):



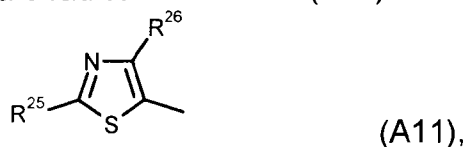
na qual:

15 R^{22} e R^{23} , independentemente um do outro, representam hidrogênio, halogênio, amino, nitro, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

R^{24} representa hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

20 ou

A representa o radical da fórmula (A11):

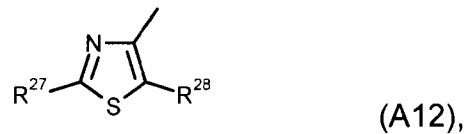


na qual:

R²⁵ representa hidrogênio, halogênio, amino, C₁-C₄-alquilamino, di(C₁-C₄-alquil)amino, ciano, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

R²⁶ representa halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,
ou

A representa o radical da fórmula (A12):



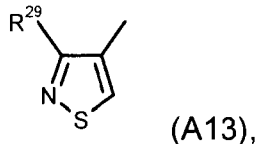
na qual:

R²⁷ representa hidrogênio, halogênio, amino, C₁-C₄-alquilamino, di(C₁-C₄-alquil)amino, ciano, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

R²⁸ representa halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

15 A representa o radical da fórmula (A13):

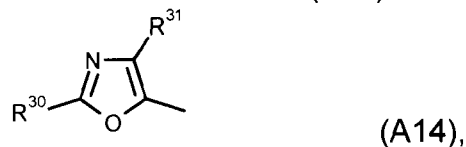


na qual:

R²⁹ representa halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

20 A representa o radical da fórmula (A14):



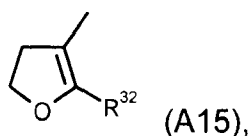
na qual:

R³⁰ representa hidrogênio ou C₁-C₄-alquila,

R³¹ representa halogênio ou C₁-C₄-alquila,

ou

25 A representa o radical da fórmula (A15):

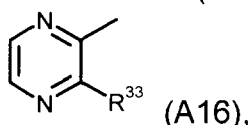


na qual:

R^{32} representa C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

5 A representa o radical da fórmula (A16):

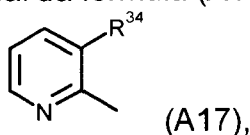


na qual:

R^{33} representa hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

10 A representa o radical da fórmula (A17):

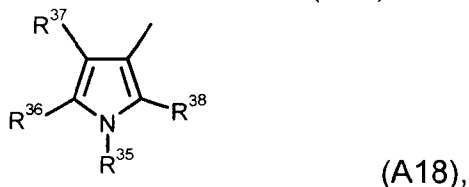


na qual:

R^{34} representa halogênio, hidroxila, C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -alcóxi, C_1 - C_4 -alquiltio, C_1 - C_4 -haloalquila, C_1 - C_4 -haloalquiltio ou C_1 - C_4 -haloalcóxi com, em cada caso, 1 a 5 átomos de halogênio,

15 ou

A representa o radical da fórmula (A18):



na qual:

R^{35} representa hidrogênio, ciano, C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio, C_1 - C_4 -alcóxi- C_1 - C_4 -alquila, hidróxi- C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -alquilsulfonila, di(C_1 - C_4 -alquil) aminossulfonila, C_1 - C_6 -alquilcarbonila ou fenilsulfonila ou benzoíla, em cada caso, eventualmente substituída,

20

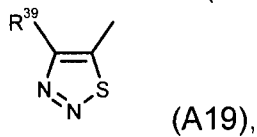
R^{36} representa hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

R^{37} representa hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

5 R^{38} representa hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

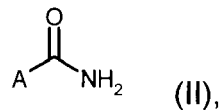
A representa o radical da fórmula (A19):



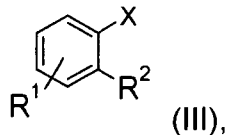
na qual:

10 R^{39} representa C_1 - C_4 -alquila, caracterizado pelo fato de que,

em uma primeira etapa, amidas de ácidos carboxílicos da fórmula (II):



na qual o radical A tem os significados indicados acima, são reagidas com haloalquilbenzenos da fórmula (III):



15 na qual:

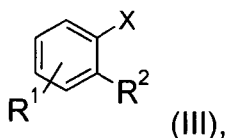
os radicais R^1 a R^2 têm os significados indicados acima e o substituinte R^1 se encontra, de preferência, na posição meta ou para, especialmente de preferência, na posição 4 (para em relação a X) do aromático; e

o radical X é um halogênio, de preferência, Cl ou Br, especialmente de preferência, Br,

20

em uma reação catalisada por metal.

Além disso, a presente invenção se refere a compostos da fórmula (III):



na qual:

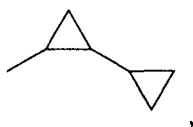
R¹ representa hidrogênio, halogênio, -CR'(CF₃)₂ (R'= hidrogênio, flúor ou O-C₁₋₄-alquila), especialmente de preferência, hidrogênio, e o substituinte R¹ se encontra, de preferência, na posição meta ou para, especialmente de preferência, na posição 4 (para em relação a X) do aromático; e

R² representa -CH(Me)-CH₂-CHMe₂ e -CH₂-CH₂-t-But,

ou

R¹ representa halogênio, -CR'(CF₃)₂ (R'= hidrogênio, flúor ou O-C₁₋₄-alquila), especialmente de preferência, hidrogênio, e o substituinte R¹ se encontra, de preferência, na posição meta ou para, especialmente de preferência, na posição 4 (para em relação a X) do aromático; e

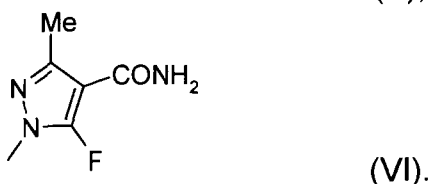
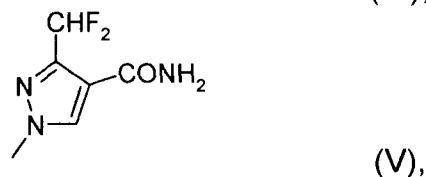
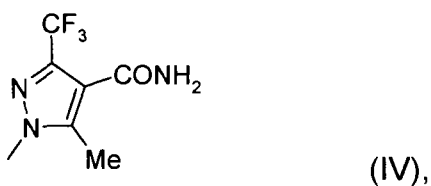
R² representa



e

X é um halogênio, de preferência, Cl ou Br, especialmente de preferência, Br.

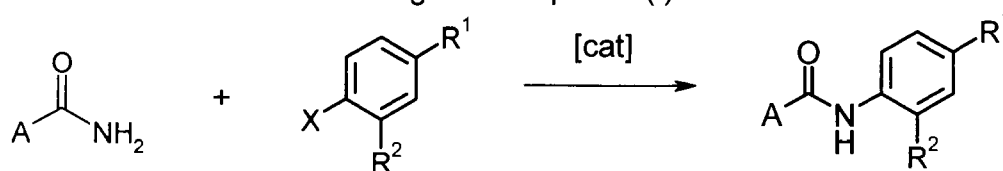
Além disso, a presente invenção refere-se a compostos das fórmulas (IV) a (VI):



Um outro aspecto da presente invenção refere-se à aplicação dos compostos de acordo com uma das fórmulas (II), (III), (IV), (V) e (VI) como reagentes/intermediários no processo de acordo com a invenção ante-

riormente descrito.

A reação de acordo com a invenção será mais pormenorizada-mente descrita com base no seguinte Esquema (I):



(Esquema I)

5 Em conexão com a presente invenção, o conceito "halogênio" (X) engloba elementos, que são escolhidos a partir do grupo consistindo em flúor, cloro, bromo e iodo, sendo que cloro e bromo são empregados de maneira preferida e bromo é empregado de maneira especialmente de preferida.

10 Radicais eventualmente substituídos podem estar substituídos uma vez ou mais vezes, sendo que, no caso de substituições múltiplas, os substituintes podem ser iguais ou diferentes.

A definição C₁-C₆-alquila engloba a maior faixa aqui definida para um radical alquila. Em particular, essa definição engloba os significados metila, etila, n-, isopropila, n-, iso-, s-, t-butila, assim como, em cada caso, todas as pentilas e hexilas isoméricas.

A definição C₂-C₆-alquenila engloba a maior faixa aqui definida para um radical alquenila. Em particular, essa definição engloba os significados etenila, n-, isopropenila, n-, iso-, s-, t-butenila, assim como, em cada caso, todas as pentenilas e hexenilas isoméricas.

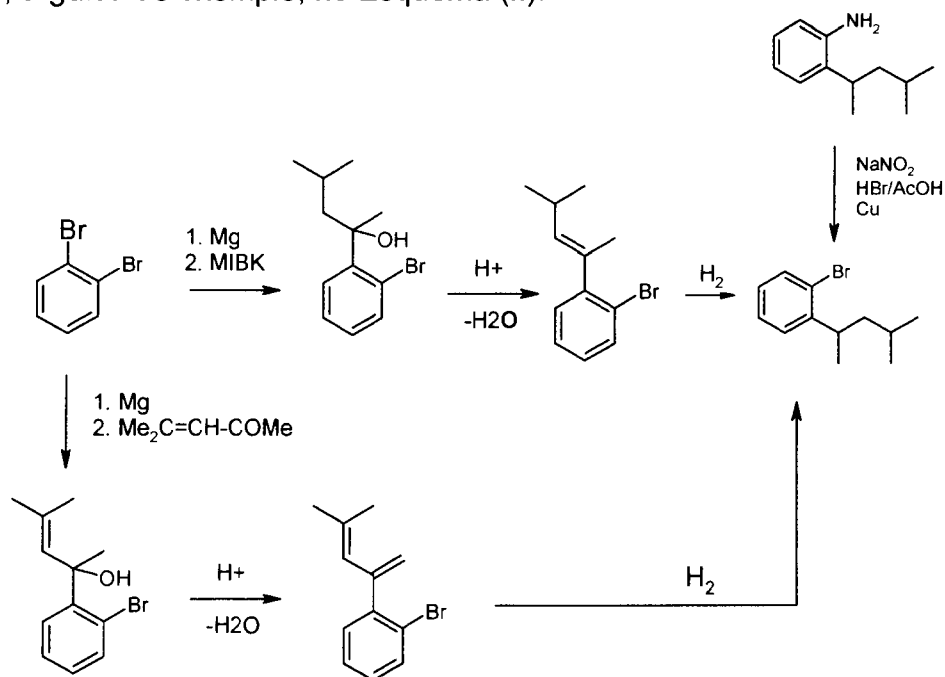
Os compostos de acordo com a invenção podem estar presentes eventualmente como misturas de diferentes formas isoméricas possíveis, especialmente de estereoisômeros, tais como, por exemplo, isômeros E e Z, treó e eritro, assim como isômeros ópticos, mas, eventualmente também de tautômeros. São reivindicados os isômeros tanto E como também Z, como também os isômeros treó e eritro, assim como os isômeros ópticos, quaisquer misturas desses isômeros, assim como as formas tautoméricas possíveis.

Os haloalquilbenzenos necessários são conhecidos no estado

da técnica, por exemplo, a partir do documento de número WO-A-03074491, ou podem ser obtidos de acordo com métodos conhecidos, por Alquilação de Friedel-Crafts ou halogenação de aromáticos eletrofílica.

Uma outra possibilidade consiste na reação de 2-halobenzaldeídos com Reagentes de Wittig, sendo que os derivados de propenona assim obtidos, tal como descrito no documento de número WO-A-03074491, podem ser convertidos em compostos de ciclopropila.

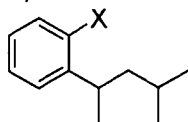
Outras possibilidades são a hidroxialquilação de aromáticos ou de metal-aromáticos com cetonas ou cloretos de ácidos e sua subsequente eliminação ou redução. Partindo-se de 1,2-dibromo-benzeno, seja isto ilustrado, à guisa de exemplo, no Esquema (II):



(Esquema II)

Por outro lado, também a partir de derivados de anilina, por diazotização e Reação de Sandmeyer, podem ser obtidos os compostos halogenados correspondentes.

De acordo com a presente invenção, o haloalquilbenzeno de acordo com a fórmula (IX):



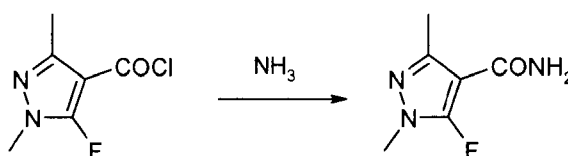
(IX),

na qual

X representa um átomo de halogênio, especialmente Br, nesse caso um re-agente preferido.

5 As amidas de ácidos necessárias são somente parcialmente conhecidas e podem ser preparadas a partir de halogenetos de ácidos, ácidos, ésteres ou nitrilas conhecidos, por reações conhecidas.

Isso pode ser evidenciado por meio do seguinte exemplo de acordo com o Esquema (III):



(Esquema III)

10 Como fonte de nitrogênio, podem ser empregados amoníaco aquoso ou gasoso ou um de seus sais, tais como, por exemplo, acetato de amônio ou amida de sódio.

Como solvente para a preparação das amidas de ácidos, interessam todos os solventes que sejam estáveis sob as condições de reação, tais como, por exemplo, éteres, tais como THF, 2-metil-THF, dioxano, metil t-butil éter (MTBE), dietileno glicol, dietóxi-metano, dimetóxi-metano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como tolueno, xileno, clorobenzeno, diclorobenzeno, benzeno; hidrocarbonetos alifáticos, tais como éter de petróleo, heptano, hexano, metil-ciclohexano, ciclohexano; dimetil-formamida (DMF); dimetil-acetamida; N-metil-pirrolidona (NMP); sulfóxido de dimetila (DMSO), acetonitrila; butironitrila; água; cetonas, tais como acetona, metil isobutil cetona (MIBK); álcoois, tais como metanol, etanol, isopropanol.

15
20

Para a reação de acordo com a invenção da amida de ácido como o derivado de halobenzeno, são utilizados catalisadores de metal. Para tal, interessam paládio e cobre em todos os estágios de oxidação, por exemplo, em forma metálica ou como sais.

25

De acordo com a presente invenção, são adequados, por exemplo, Pd(OAc)₂, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(acac)₂ (acac = acetilacetato), Pd(NO₃)₂, Pd(dba)₂, Pd₂dba₃, (dba = dibenzilidenoacetona), dicloro-bis-

(trifenil-fosfina) paládio (II), $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$, tetraquis-(trifenil-fosfina) paládio (0), Pd/C ou nanopartículas de paládio, CuI, CuCl, CuSCN, Cu_2O , CuO, CuCl_2 , CuSO_4 , CuBr, CuBr_2 , Cu_2S , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{acac})_2$, sendo que os compostos de cobre ou suas misturas são empregados de preferência.

5 De acordo com a presente invenção, os catalisadores são empregados em quantidades catalíticas. Isso significa que os catalisadores de metal são empregados em concentrações de 0,01 até 50,0 % em mol, de preferência, de 1,0 até 20,0% em mol, com relação às amidas de ácidos carboxílicos da fórmula (II).

10 A reação de acordo com a invenção é realizada, de preferência, em presença de ligantes.

No caso da catálise com paládio, são adequados ligantes, por exemplo, escolhidos a partir do grupo dos ligantes de carbeno e de fosfina, sendo que xantfós e tris (t-butil)fosfina são empregados especialmente de preferência.

15 No caso da catálise com cobre, são adequados ligantes, por exemplo, escolhidos a partir do grupo consistindo em diaminas, tais como, por exemplo, N,N'-dimetil-1,2-ciclohexano-diamina (cis ou trans, racêmica ou como enantiômero), N,N'-dimetil-etileno-diamina, etileno-diamina, N-metil-etileno-diamina, N-butil-etileno-diamina, N,N,N'-trimetil-etileno-diamina ou, contudo, também 1,10-fenantrolina, ácido etileno-diamino-tetracético, fluoreto de tetra-n-butil-amônio, tris(3,6-trioxa-heptil) amina (TDA-1), sendo que N,N'-dimetil-1,2-ciclohexano-diamina é empregada de maneira especialmente preferida.

25 Os ligantes são adicionados ao catalisador de metal em uma proporção tal que a atividade catalítica desejada ocorra.

De acordo com a presente invenção, a proporção de ligante para catalisador de metal importa entre 0,5 até 10 equivalentes, de preferência, entre 1 até 5 equivalentes.

30 A reação é realizada, de preferência, em presença de bases. Para tal, interessam, por exemplo, hidróxidos de metais alcalinos e de metais alcalino-terrosos, tais como KOH, NaOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, fluoretos, tal como

KF, fosfatos, tal como K_3PO_4 , e carbonatos, tais como potassa, soda, carbonato de césio, ou bases de fosfazeno, alcóxidos, tal como, t-butóxido de sódio, ou fenóxidos, tal como fenóxido de sódio.

De acordo com a presente invenção, as bases são empregadas em concentrações de 0,5 até 5 equivalentes, de preferência, de 1,0 até 3 equivalentes, em relação às amidas de ácidos carboxílicos da fórmula (II).

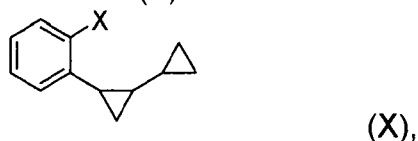
A reação de acordo com a invenção da amida de ácido com o derivado de halobenzeno é realizada, de preferência, em um solvente.

Como solvente, são utilizados, de preferência, dioxano, THF, diglima, tolueno, xileno, DMF.

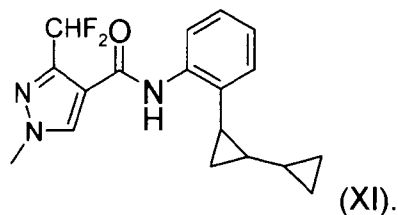
De acordo com a presente invenção, as amidas de ácidos e os derivados de halobenzeno são reagidos uns com os outros em proporções equimolares. Em uma forma de concretização alternativa, o derivado de halobenzeno também pode ser empregado em excesso, por exemplo, como solvente.

A reação das amidas de ácidos com os derivados de halobenzeno ocorre, de acordo com a invenção, em temperaturas na faixa de 20 até 200°C, de preferência, de 70 até 150°C.

Em uma forma de concretização especialmente preferida da invenção, amidas de ácidos carboxílicos de acordo com a fórmula (V) são reagidas com compostos da fórmula (X):



na qual o radical X representa um halogênio, para formar carboxamidas da fórmula (XI):



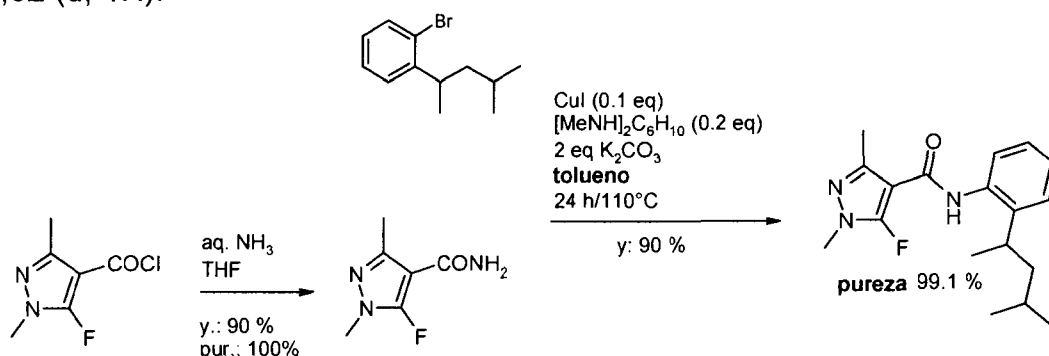
Os Exemplos seguintes devem explicar mais pormenorizada-mente o objeto da presente invenção, sem, contudo, limitá-la àqueles.

Exemplos de Concretização

1-Bromo-2-(1,3-dimetil-butil)benzeno

28,4 g de 2-(1,3-dimetil-butil)anilina em 134,9 g (667 mmols) de ácido bromídrico à 40% em ácido acético glacial, são adicionados sob mistura, em porções, à 10°C, sob agitação, dentro de 1,5 h, a 12,5 g (181 mmols) de nitrito de sódio. Depois disso, são adicionados 0,5 g de pó de cobre e cozinha-se sob refluxo durante 1 hora. A seguir, são adicionados 120 mL de água e solução de hidróxido de sódio até que pH 12 seja alcançado, a fase orgânica é removida, lavada com ácido clorídrico diluído e evaporada sob vácuo. Depois da destilação em um aparelho de tubo de bulbo à 30 Pa (0,3 mbar)/70°C e da purificação da fração principal por meio de HPLC preparativa, são obtidos 8,3 g de um óleo amarelado com uma pureza de 99,4% (determinada por HPLC).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,89 (dd, 6H), 1,17 (d, 3H), 1,32-1,38 e 1,46-1,53 (2m, AB, 2x1H), 1,54-1,6 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 7 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,52 (d, 1H).



5-flúor-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida

19,9 g de cloreto de 5-flúor-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbonila são adicionados gota a gota, à 20-35°C, a uma mistura de 35 g de solução amoniacal à 25% e 170 mL de THF. Depois de 4 horas de agitação, a fração de solvente orgânico é evaporada sob vácuo e são adicionados 0,2 mmols de potassa e de cloreto de sódio até a saturação. Depois de extração por quatro vezes com acetato de etila e evaporação das fases orgânicas reunidas sob vácuo, são obtidos 16,6 g de um sólido amarelo.

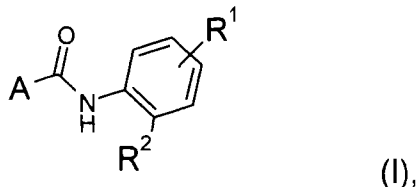
¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 2,64 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 6,9 (s largo, 1H), 7,18 (s largo, 1H).

N-[2-(1,3-Dimetil-butil)fenil]-5-flúor-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida

Uma mistura de 0,221 g (1,16 mmols) de iodeto de cobre, 3,21 g (23,22 mmols) de potassa e 2,189 g de 5-flúor-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida é adicionada sob mistura, sob argônio, a 330 mg (2,322 mmols) de N,N'-dimetil-1,2-ciclohexano-diamina, 2,8 g (11,6 mmols) de 1-bromo-2-(1,3-dimetil-butil)benzeno e 30 mL de tolueno. Depois de cozimento durante um dia sob refluxo, a mistura é vertida sobre água e 10 mL de uma solução de EDTA à 5%. A seguir, extrai-se três vezes com acetato de etila e evapora-se sob vácuo. O resíduo oleoso é dissolvido em tolueno e agitado em n-hexano. Depois de filtração sob sucção dos cristais que se precipitam, são obtidos 3,3 g (89% do rendimento teórico) de N-[2-(1,3-dimetil-butil)fenil]-5-flúor-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida com uma pureza (HPLC) de 99%.

REIVINDICAÇÕES

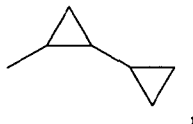
1. Processo para a preparação de carboxamidas da fórmula geral (I):



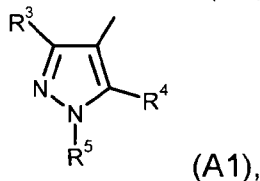
na qual:

5 R¹ representa hidrogênio, halogênio, -CR' com R' = hidrogênio, flúor ou O-C₁₋₄-alquila;

R² representa -CH(Me)-CH₂-CHMe₂, -CH₂-CH₂-t-But, ou



A representa o radical da fórmula (A1):



na qual:

10 R³ representa hidrogênio, ciano, halogênio, nitro, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi, C₁-C₄-alquiltio, C₃-C₆-cicloalquila, C₁-C₄-haloalquila, C₁-C₄-haloalcóxi ou C₁-C₄-haloalquiltio com, em cada caso, 1 a 5 átomos de halogênio, aminocarbonila ou aminocarbonil-C₁-C₄-alquila;

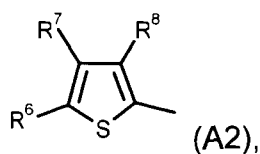
15 R⁴ representa hidrogênio, halogênio, ciano, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi ou C₁-C₄-alquiltio;

R⁵ representa hidrogênio, C₁-C₄-alquila, hidróxi-C₁-C₄-alquila, C₂-C₆-alquenila, C₃-C₆-cicloalquila, C₁-C₄-alquiltio-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-haloalquila, C₁-C₄-haloalquiltio-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-haloalcóxi-C₁-C₄-alquila com, em cada caso, 1 a 5 átomos de halogênio, ou

20 fenila;

ou

A representa o radical da fórmula (A2):



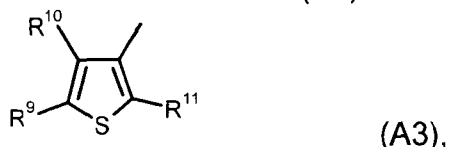
na qual:

R^6 e R^7 , independentemente um do outro, representam hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

R^8 representa halogênio, ciano ou C_1 - C_4 -alquila, ou C_1 - C_4 -haloalquila ou C_1 - C_4 -haloalcóxi com, em cada caso, 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

A representa o radical da fórmula (A3):



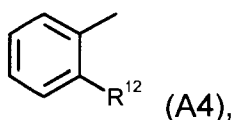
na qual:

R^9 e R^{10} , independentemente um do outro, representam hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

R^{11} representa hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

15 A representa o radical da fórmula (A4):

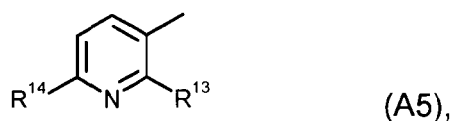


na qual:

R^{12} representa hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_4 -haloalquila, C_1 - C_4 -haloalcóxi ou C_1 - C_4 -haloalquiltio com, em cada caso, 1 a 5 átomos de halogênio,

20 ou

A representa o radical da fórmula (A5):

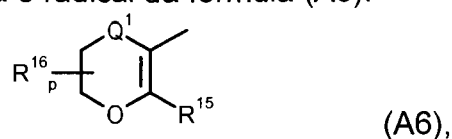


na qual:

R¹³ representa halogênio, hidroxila, ciano, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-haloalquila, C₁-C₄-haloalquiltio ou C₁-C₄-haloalcóxi com, em cada caso, 1 a 5 átomos de halogênio,

R¹⁴ representa hidrogênio, halogênio, ciano, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-haloalquila, C₁-C₄-haloalcóxi com, em cada caso, 1 a 5 átomos de halogênio, C₁-C₄-alquilsulfinila ou C₁-C₄-alquilsulfonila, ou

A representa o radical da fórmula (A6):



na qual:

10 R¹⁵ representa C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

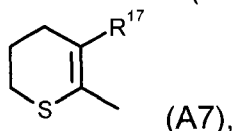
R¹⁶ representa C₁-C₄-alquila,

Q¹ representa S (enxofre), O (oxigênio), SO, SO₂ ou CH₂,

p representa 0, 1 ou 2, sendo que R¹⁶ representa radicais iguais ou diferentes, quando p representar 2,

ou

A representa o radical da fórmula (A7):

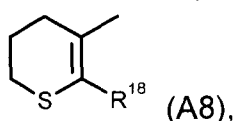


na qual:

20 R¹⁷ representa C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

A representa o radical da fórmula (A8):

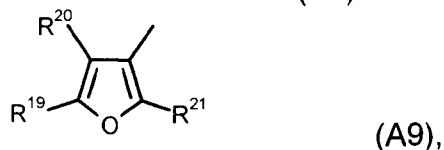


na qual:

25 R¹⁸ representa C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

A representa o radical da fórmula (A9):



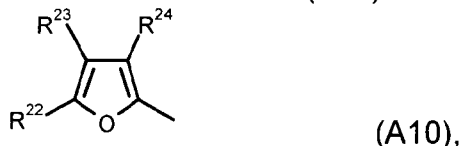
na qual:

5 R^{19} e R^{20} , independentemente um do outro, representam hidrogênio, halogênio, amino, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

R^{21} representa hidrogênio, halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

10 A representa o radical da fórmula (A10):



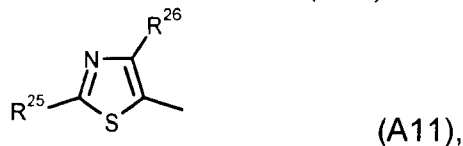
na qual:

R^{22} e R^{23} , independentemente um do outro, representam hidrogênio, halogênio, amino, nitro, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

15 R^{24} representa hidrogênio, halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

A representa o radical da fórmula (A11):



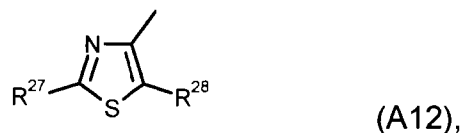
na qual:

20 R^{25} representa hidrogênio, halogênio, amino, C₁-C₄-alquilamino, di(C₁-C₄-alquil)amino, ciano, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

R^{26} representa halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

A representa o radical da fórmula (A12):



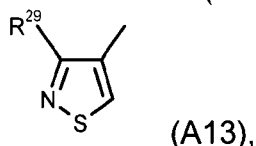
na qual:

R²⁷ representa hidrogênio, halogênio, amino, C₁-C₄-alquilamino, di(C₁-C₄-alquil)amino, ciano, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

R²⁸ representa halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

10 A representa o radical da fórmula (A13):

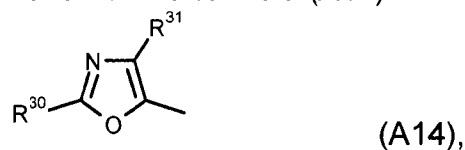


na qual:

R²⁹ representa halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

15 A representa o radical da fórmula (A14):



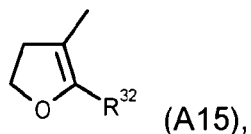
na qual:

R³⁰ representa hidrogênio ou C₁-C₄-alquila,

R³¹ representa halogênio ou C₁-C₄-alquila,

ou

20 A representa o radical da fórmula (A15):



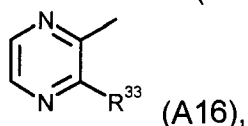
na qual:

R³² representa C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos

de halogênio,

ou

A representa o radical da fórmula (A16):

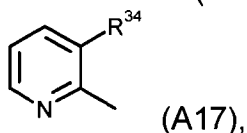


na qual:

5 R³³ representa hidrogênio, halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

A representa o radical da fórmula (A17):

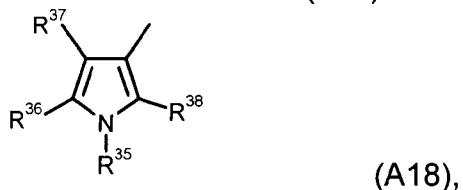


na qual:

10 R³⁴ representa halogênio, hidroxila, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-haloalquila, C₁-C₄-haloalquiltio ou C₁-C₄-haloalcóxi com, em cada caso, 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

A representa o radical da fórmula (A18):



15 na qual:

R³⁵ representa hidrogênio, ciano, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio, C₁-C₄-alcóxi-C₁-C₄-alquila, hidróxi-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alquilsulfonila, di(C₁-C₄-alquil) aminossulfonila, C₁-C₆-alquilcarbonila ou fenilsulfonila ou benzoíla, em cada caso, eventualmente

20 substituída,

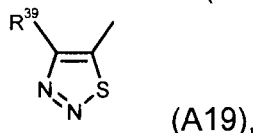
R³⁶ representa hidrogênio, halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

R³⁷ representa hidrogênio, halogênio, ciano, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

R^{38} representa hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -haloalquila com 1 a 5 átomos de halogênio,

ou

A representa o radical da fórmula (A19):

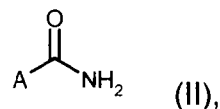


5 na qual:

R^{39} representa C_1 - C_4 -alquila,

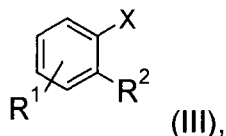
caracterizado pelo fato de que,

em uma primeira etapa, amidas de ácidos carboxílicos da fórmula (II):



na qual o radical A tem os significados indicados acima,

10 são reagidas com haloalquilbenzenos da fórmula (III):

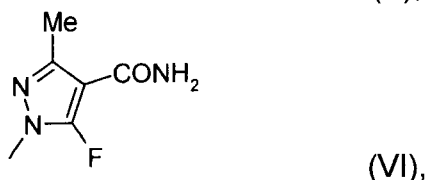
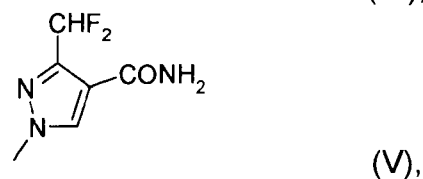
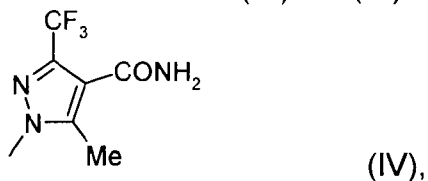


na qual os radicais R^1 a R^2 têm os significados indicados acima e o radical X é um átomo de halogênio,

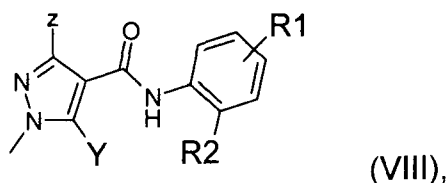
em uma reação catalisada por metal.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, no qual as amidas

15 de ácidos carboxílicos da fórmula (II), que são escolhidas a partir do grupo consistindo em compostos das fórmulas (IV) até (VI):



são reagidas para formar as carboxamidas de acordo com a fórmula geral (VIII):

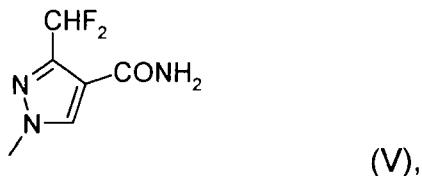


na qual os radicais R^1 e R^2 têm os significados definidos na reivindicação 1,

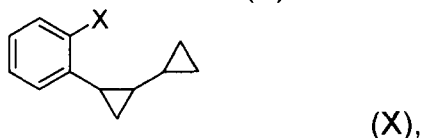
Z representa metila, difluorometila ou trifluorometila e

5 Y representa hidrogênio, metila ou flúor.

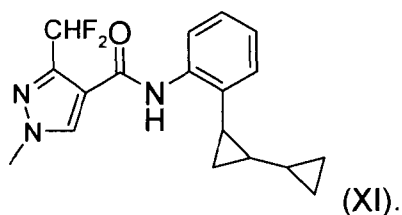
3. Processo, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que amidas de ácidos carboxílicos de acordo com a fórmula (V):



são reagidas com compostos da fórmula (X):



10 na qual o radical X representa um átomo de halogênio, para formar uma carboxamida da fórmula (XI):



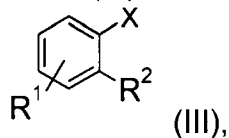
4. Processo, de acordo com uma das reivindicações 1 até 3, caracterizado pelo fato de que o catalisador de metal é escolhido a partir de catalisadores de paládio ou de cobre.

15 5. Processo, de acordo com uma das reivindicações 1 até 4, caracterizado pelo fato de que pelo menos um composto contendo cobre é empregado em quantidades catalíticas, em presença de um ligante.

6. Processo, de acordo com uma das reivindicações 1 até 5, sob a utilização de uma base.

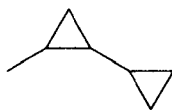
7. Processo, de acordo com uma das reivindicações 5, no qual são empregadas diaminas como ligantes.

8. Composto da fórmula (III):



na qual:

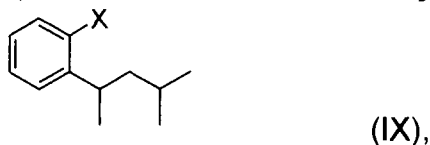
- 5 R^1 representa hidrogênio, halogênio, $-CR'(CF_3)_2$ com R' = hidrogênio, flúor ou O- C_{1-4} -alquila, e
 R^2 representa $-CH(Me)-CH_2-CHMe_2$, $-CH_2-CH_2-t-But$
 ou
 R^1 representa halogênio, $-CR'(CF_3)_2$ com R' = hidrogênio, flúor ou O-
 10 C_{1-4} -alquila, e
 R^2 representa



e

X representa um átomo de halogênio.

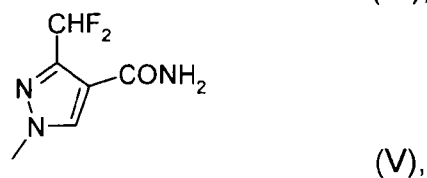
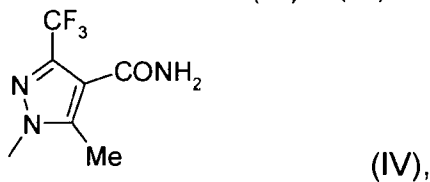
9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, da fórmula (IX):

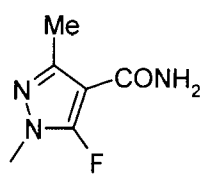


15 na qual:

X representa um átomo de halogênio.

10. Compostos das fórmulas (IV) a (VI):





(VI).

11. Aplicação de pelo menos um composto, de acordo com uma das reivindicações 8 até 10, em um processo como definido em uma das reivindicações 1 até 7.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ALQUILANILIDAS A PARTIR DE DERIVADOS DE HALOBENZENO"**.

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação
5 de alquilanilidas fungicidamente ativas conhecidas, a partir de 2-alkil-
haloaromáticos e de heterocicilamidas.