

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

(22) Data de pedido: <b>2004.11.03</b>	(73) Titular(es): <b>SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH</b> <b>BRÜNINGSTRASSE 50 65929 FRANKFURT AM</b> <b>MAIN</b> <b>DE</b>
(30) Prioridade(s): <b>2003.11.13 DE 10353205</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2006.08.02</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2010.04.14</b> <b>118/2010</b>	(72) Inventor(es): <b>HEINZ-WERNER KLEEMANN</b> <b>DE</b> <b>REMO WECK</b> <b>DE</b>
	(74) Mandatário: <b>PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA</b> <b>RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **PENTAFLUOROSSULFANIL-BENZENOS ORTOSSUBSTITUÍDOS, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, BEM COMO SUA UTILIZAÇÃO COMO INTERMEDIÁRIOS DE SÍNTESE VALIOSOS**

(57) Resumo:

## DESCRIÇÃO

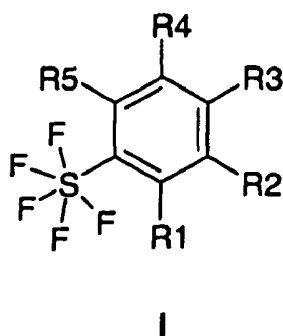
### **"PENTAFLUOROSSULFANIL-BENZENOS ORTOSSUBSTITUÍDOS, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, BEM COMO SUA UTILIZAÇÃO COMO INTERMEDIÁRIOS DE SÍNTESE VALIOSOS"**

A química dos derivados de pentafluorossulfanilo tem ganho importância nos últimos anos, em particular pelo facto de terem sido descobertos novos processos de preparação (Tetrahedron 56 (2000) 3399; Organic Letters 4(17) (2002) 3013). Todavia, até à data, são apenas conhecidos muito poucos compostos que, num anel fenilo, comportem substituintes diferentes de hidrogénio e flúor em posição orto relativamente ao grupo pentafluorossulfanilo. A única via de síntese conhecida (Journal of Fluorine Chemistry 112 (2001) 287) utiliza reagentes dispendiosos, tal como o  $\text{AgF}_2$ , e é acometido de rendimentos reduzidos.

A requerente justifica-o com o elevado preenchimento espacial do grupo pentafluorossulfanilo que, de um modo geral, dificulta muito a substituição na posição orto. Esta opinião é também partilhada por outros autores (J. Am. Chem. Soc. 84 (1962) 3064). Foi por conseguinte surpreendente que fosse conseguida a substituição electrofílica na posição orto relativamente ao grupo pentafluorossulfanilo. Por esta nova via obtêm-se novos pentafluorossulfanil-benzenos ortossubstituídos que representam intermediários valiosos, por exemplo, para a preparação de medicamentos, agentes de diagnóstico, cristais líquidos, polímeros, pesticidas, herbicidas, fungicidas,

nematicidas, parasiticidas, insecticidas, acaricidas e artropodicidas.

A invenção refere-se a pentafluorossulfanil-benzenos da fórmula I



onde

R1 é Cl, Br, I, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> ou NO<sub>2</sub>;

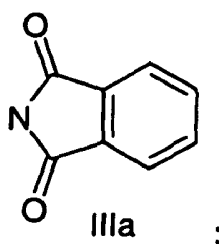
R<sub>6</sub> é OH, F, Cl, Br, I ou alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

R2 e R4 são, independentemente um do outro, hidrogénio, F, Cl, Br, I, -CN, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -OR<sub>11</sub>, -SR<sub>12</sub>, COR<sub>13</sub>, -(SO<sub>r</sub>)<sub>s</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-CF<sub>3</sub>, alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, cicloalquilo com 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de C, no qual 1, 2, 3 ou 4 átomos de hidrogénio podem estar substituídos com átomos de flúor;

R9 e R10 são, independentemente um do outro, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-CF<sub>3</sub>, alquilcarbonilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alquilsulfonilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

ou

R9 e R10 formam, em conjunto com o átomo de azoto que os comporta, um heterociclo da fórmula IIIa:



R11 e R12 são, independentemente um do outro, hidrogénio, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,  $-(CH_2)_v-(CF_2)_w-CF_3$ , alquilcarbonilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alquilsulfonilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

R13 é OH, alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C ou alcoxilo com 1 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C;

s é zero;

t e u são, independentemente um do outro, zero ou 1;

v e w são, independentemente um do outro, zero ou 1;

em que, pelo menos, um dos resíduos R2 e R4 não é hidrogénio, Cl, CN, COR13 ou  $-(SO_r)_s-(CH_2)_t-(CF_2)_u-CF_3$ ;

R3        é hidrogénio, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COR<sub>14</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
             alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, alcoxilo  
             com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, -O<sub>x</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-CF<sub>3</sub>,  
             R<sub>14</sub> é OH, alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C,  
             alcoxilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C ou  
             -O<sub>aa</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>bb</sub>-CF<sub>3</sub>;  
             x        é zero ou 1;  
             y        é zero, 1, 2 ou 3;  
             aa       é zero ou 1;  
             bb       é zero, 1, 2 ou 3;

R5        é hidrogénio ou F;

bem como aos seus sais;

em que estão excluídos os compostos da fórmula I nos quais R<sub>2</sub> e  
 R<sub>4</sub> são Cl e R<sub>3</sub> é F ou Cl,

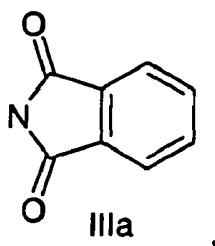
em que estão excluídos os compostos da fórmula I nos quais um  
 dos substituintes R<sub>2</sub> e R<sub>4</sub> é Cl e o outro dos substituintes R<sub>4</sub> e  
 R<sub>2</sub> é CN e R<sub>3</sub> é Cl e

em que estão excluídos os compostos da fórmula I nos quais R<sub>1</sub> é  
 NO<sub>2</sub> e os outros substituintes são hidrogénio.

Numa forma de realização são preferidos os compostos da  
 fórmula I nos quais R<sub>1</sub> é descrito por Cl, Br, I, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, em que  
 R<sub>6</sub> é OH, F, Cl, Br, I ou alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,  
 ou -NO<sub>2</sub>; são particularmente preferidos os compostos da fórmula I  
 nos quais R<sub>1</sub> é descrito por Cl, Br, I -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, em que R<sub>6</sub> é OH ou  
 Cl, ou -NO<sub>2</sub>; são muito particularmente preferidos os compostos da  
 fórmula I nos quais R<sub>1</sub> é descrito por Cl ou NO<sub>2</sub>, em particular

por NO<sub>2</sub>, Numa forma de realização adicional são particularmente preferidos os compostos da fórmula I nos quais R1 é descrito por Cl, Br, I -SO<sub>2</sub>R6, em que R6 é OH ou Cl.

Numa forma de realização adicional são preferidos os compostos da fórmula I nos quais R2 e R4 são descritos, independentemente um do outro, por hidrogénio, F, Cl, Br, I, -CN, -(SO<sub>r</sub>)<sub>s</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-CF<sub>3</sub>, em que s é zero e t e u são, independentemente um do outro, zero ou 1, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -OR<sub>11</sub>, -SR<sub>12</sub>, COR<sub>13</sub>, alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, cicloalquilo com 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de C, no qual 1, 2, 3 ou 4 átomos de hidrogénio podem estar substituídos com átomos de flúor, em que R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> são, independentemente um do outro, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-CF<sub>3</sub>, alquilcarbonilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C ou alquilsulfonilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, em que v e w são, independentemente um do outro, zero ou 1, ou R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> formam, em conjunto com o átomo de azoto que os comporta, um heterociclo da fórmula IIIa:



R<sub>11</sub> e R<sub>12</sub> são, independentemente um do outro, hidrogénio, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-CF<sub>3</sub>, alquilcarbonilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C ou alquilsulfonilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, em que v e w são, independentemente um do outro, zero ou 1, e em que R<sub>13</sub> é OH, alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C ou alcóxido com 1, 2,

3, 4, 5 ou 6 átomos de C; são particularmente preferidos os compostos nos quais R2 e R4 são descritos, independentemente um do outro, por hidrogénio, NR9R10 ou COR13, em que R9 e R10 são, independentemente um do outro, alquilcarbonilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, em particular metilcarbonilo, ou R9 e R10 formam, em conjunto com o átomo de azoto que os comporta, um heterociclo da fórmula IIIa,

e em que R13 é alcoxilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, em particular metoxilo.

Numa forma de realização adicional, um dos resíduos R2 e R4 nos compostos da fórmula I é descrito por hidrogénio.

Numa forma de realização adicional são preferidos os compostos da fórmula I nos quais R3 é descrito por hidrogénio, F, Cl, Br, I, -CN ou -COR14, em que R14 é OH ou alcoxilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, em particular metoxilo; são particularmente preferidos os compostos da fórmula I nos quais R3 é descrito por hidrogénio, CN ou COOCH<sub>3</sub>,

Numa forma de realização adicional são preferidos os compostos da fórmula I nos quais R5 é descrito por hidrogénio ou F; são particularmente preferidos os compostos da fórmula I nos quais R5 é descrito por hidrogénio.

Os resíduos que ocorrem várias vezes podem ser iguais ou diferentes e ter, independentemente uns dos outros, os significados indicados.

Se os substituintes R1 até R5 contiverem um ou vários centros de assimetria então estes podem apresentar,

independentemente uns dos outros, tanto a configuração S como também a R. Os compostos podem estar presentes como isómeros ópticos, como diastereómeros, como racematos ou como misturas dos mesmos em todas as proporções.

A presente invenção compreende todas as formas tautoméricas dos compostos da fórmula I.

Os resíduos alquilo podem ser lineares ou ramificados. Isto é também válido quando estes comportam substituintes ou ocorrem como substituintes de outros resíduos, por exemplo em resíduos fluoroalquilo ou resíduos alcoxilo. São exemplos para resíduos alquilo, o metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (= 1-metiletilo), n-butilo, isobutilo (= 2-metilpropilo), sec-butilo (= 1-metilpropilo), terc-butilo (= 1,1-dimetiletilo), n-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, neopentilo e hexilo. São resíduos alquilo preferidos o metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Um ou vários, por exemplo 1, 2, 3, 4 ou 5, átomos de hidrogénio nos resíduos alquilo podem estar substituídos com átomos de flúor. São exemplos para tais resíduos fluoroalquilo o trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo e pentafluoroetilo.

Os resíduos alquilo substituídos podem estar substituídos em quaisquer posições.

São exemplos para resíduos cicloalquilo, o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ciclo-heptilo ou ciclooctilo.

Um ou vários, por exemplo 1, 2, 3, ou 4 átomos de hidrogénio nos resíduos cicloalquilo podem estar substituídos com átomos de flúor. Os resíduos cicloalquilo substituídos podem



estar substituídos em quaisquer posições. Os resíduos fenilo podem não estar substituídos ou estar mono ou polissubstituídos, por exemplo, mono, di ou trissubstituídos, com resíduos iguais ou diferentes. Quando um resíduo fenilo está substituído, este comporta, de um modo preferido, um ou dois substituintes iguais ou diferentes. Isto é igualmente válido para resíduos fenilo substituídos em grupos tal como, por exemplo, fenilalquilo ou feniloxilo.

O substituinte em resíduos fenilo monossubstituídos pode encontrar-se na posição 2, na posição 3 ou na posição 4. O fenilo dissustituído pode estar substituído na posição 2,3, posição 2,4, posição 2,5, posição 2,6, posição 3,4 ou posição 3,5. Os substituintes em resíduos fenilo trissubstituídos podem encontrar-se na posição 2,3,4, posição 2,3,5, posição 2,4,5, posição 2,4,6, posição 2,3,6 ou posição 3,4,5.

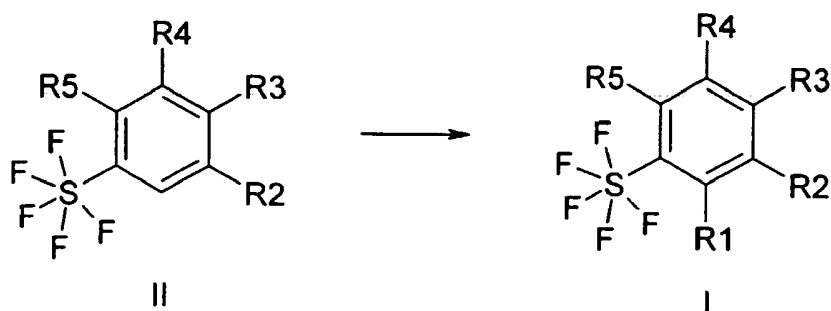
Os resíduos heteroarilo são compostos cíclicos aromáticos, nos quais um ou vários átomos do ciclo são átomos de oxigénio, átomos de enxofre ou átomos de azoto, p. ex. 1, 2 ou 3 átomos de azoto, 1 ou 2 átomos de oxigénio, 1 ou 2 átomos de enxofre ou uma combinação de diversos heteroátomos. Os resíduos heteroarilo podem estar ligados por todas as posições, por exemplo, pela posição 1, posição 2, posição 3, posição 4, posição 5, posição 6, posição 7 ou posição 8. Os resíduos heteroarilo podem não estar substituídos ou estar mono ou polissubstituídos, por exemplo, mono, di ou trissubstituídos, com resíduos iguais ou diferentes. Isto é igualmente válido para os resíduos heteroarilo tal como, por exemplo, no resíduo heteroarilalquilo. Heteroarilo significa, por exemplo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo,

pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo e cinolinilo.

Os resíduos heteroarilo são, em particular, 2- ou 3-tienilo, 2- ou 3-furilo, 1-, 2- ou 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- ou 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- ou -5-ilo, 1- ou 5-tetrazolilo, 2-, 4- ou 5-oxazolilo, 3-, 4- ou 5-isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo ou -5-ilo, 2-, 4- ou 5-tiazolilo, 3-, 4- ou 5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2- ou -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-ilo, 2-, 3- ou 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinilo, 3- ou 4-piridazinilo, 2- ou 3-pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolilo, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-cinolinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinoxalinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-ftalazinilo. Estão compreendidos, além disso, os N-óxidos correspondentes destes compostos, logo, por exemplo, 1-oxi-2-, -3- ou -4-piridilo.

São particularmente preferidos os compostos heteroaromáticos 2- ou 3-tienilo, 2- ou 3-furilo, 1-, 2- ou 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- ou 5-imidazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolilo, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolilo, 2-, 3- ou 4-piridilo, 2- ou 3-pirazinilo, 2, 4-, 5- ou 6-pirimidinilo e 3- ou 4-piridazinilo.

A invenção refere-se, além disso, a um processo para a preparação dos compostos da fórmula I ou dos seus sais, caracterizado por se transformar compostos da fórmula II por substituição electrofílica aromática para formar compostos da fórmula I,



em que R1 até R5 possuem o significado indicado acima.

Na preparação dos compostos da fórmula I procede-se de modo a realizar uma substituição electrofílica aromática, de um modo preferido uma halogenação, clorossulfonação ou nitração.

Numa forma de realização procede-se à halogenação (R1 = Cl, Br ou I), tal como descrito em R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, Nova Iorque, Weinheim, 1999, págs. 619-628 e na literatura aí citada. A cloração efectua-se, por exemplo, com NCIS num solvente inerte, tal como, por exemplo isopropanol,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ou EE a uma temperatura entre  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  e  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , de um modo preferido entre  $40\text{ }^\circ\text{C}$  e o ponto de ebulição do solvente.

Numa outra forma de realização procede-se à sulfonação ou à clorossulfonação (R1 =  $\text{SO}_2\text{R}_6$  com R6 sendo OH ou Cl), tal como

descrito em March's Advanced Organic Chemistry 5<sup>a</sup> edição 2001, págs. 702-703 e na literatura aí citada.

Numa outra forma de realização procede-se à nitração ( $R1 = NO_2$ ), tal como descrito, por exemplo, em Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4<sup>a</sup> edição, Organo-Stickstoff-Verbindungen IV, parte 1, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1992, págs. 262-341 e na literatura aí citada. Os compostos da fórmula II com  $R3 = COOH$  são submetidos a nitração, por exemplo, com uma mistura de 90% de  $HNO_3$  e 96% de  $H_2SO_4$  a uma temperatura entre -40 °C e 80 °C, de um modo preferido entre 0 °C e 40 °C.

A partir dos compostos da fórmula I com  $R1 = NO_2$  é possível preparar as anilinas correspondentes ( $R1 = NH_2$ ), tal como descrito em R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, New York, Weinheim, 1999, 821-828 e na literatura aí citada. Os compostos da fórmula I com significados adicionais de  $R1$  são sintetizados a partir destas anilinas, por via dos sais de diazónio, segundo um método conhecido pelo especialista tal como descrito, por exemplo, em Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4<sup>a</sup> edição, Organo-Stickstoff-Verbindungen I, parte 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1990, págs. 1060-1136, bem como nas passagens de literatura aí citadas.

Os compostos de partida das fórmulas II podem ser obtidos comercialmente ou podem ser preparados analogamente a processos descritos na literatura e/ou conhecidos pelo especialista.

Nos compostos de partida podem estar também presentes grupos funcionais na forma protegida ou na forma de precursores e ser depois convertidos nos grupos desejados nos compostos da

fórmula I preparados segundo o processo descrito acima. As técnicas de grupos de protecção correspondentes são conhecidas pelo especialista.

O processamento e, caso desejado, a purificação dos produtos e/ou produtos intermédios efectua-se segundo os métodos habituais, tal como a extracção, cromatografia ou cristalização e as secagens habituais.

São além disso reivindicados os compostos da fórmula I e/ou os seus sais para a utilização como intermediário de síntese, em particular para a utilização como intermediário de síntese para a preparação de medicamentos, agentes de diagnóstico, cristais líquidos, polímeros, pesticidas, herbicidas, fungicidas, nematocidas, parasiticidas, insecticidas, acaricidas e artropodicidas.

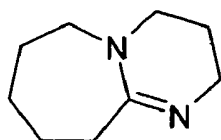
São descritos exemplos para as múltiplas possibilidades de aplicação de derivados de pentafluorossulfanilo nas seguintes publicações: documentos WO9421606, WO03093228 (insecticidas, acaricidas); documentos DE19711953, GB2276379 (herbicidas); documentos DE10124480, DE10353658, Angew. Chem. 1999, 111, 2174, Angew. Chem. 2000, 112, 4384 (cristais líquidos); documentos WO03097591, DE10353202 (medicamentos, agentes de diagnóstico); documentos US5220070, US5302692 (polímeros); documentos WO03093228, WO9625401 (pesticidas), GB2276381, GB2276380 (fungicidas), US5637607 (nematicidas), WO9947139 (parasiticidas), US6531501, WO9516676 (artropodicidas).

Os compostos da fórmula I podem ser isolados na forma dos seus sais. Estes são obtidos segundo os métodos habituais por transformação com ácidos ou bases. Como sais de adição ácida

considera-se, neste caso, por exemplo, halogenetos, em particular cloridratos, bromidratos, lactatos, sulfatos, citratos, tartaratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, benzenossulfonatos, p-toluenossulfonatos, adipinatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, glicerolfosfatos, maleinatos, benzoatos, oxalatos e pamoatos e trifluoroacetatos, no caso da preparação de substâncias activas de um modo preferido sais farmaceuticamente aceitáveis. Se os compostos contiverem um grupo ácido, podem formar sais com bases, por exemplo sais de metais alcalinos, de um modo preferido sais de sódio ou de potássio, ou sais de amónio, por exemplo como sais com amoníaco ou aminas orgânicas ou aminoácidos. Estes podem estar também presentes como zwitterião.

#### Lista das abreviaturas:

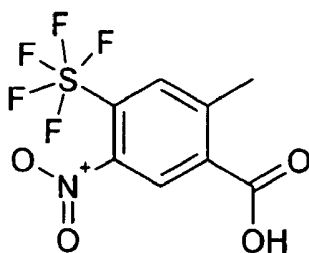
DBU            1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno



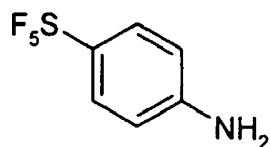
DIP	éter diisopropílico
DIPEA	diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
EE	acetato de etilo (EtOAc)
eq.	equivalente
HEP	n-heptano
HOAc	ácido acético

MeOH	metanol
p.f.	ponto de fusão
MTB	éter terc-butilmetílico
NCIS	N-clorossuccinimida
dppf	1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno
TA	temperatura ambiente
THF	tetra-hidrofurano

Exemplo 1: Ácido 2-metil-5-nitro-4-pentafluorossulfanilo-benzóico



a) 4-Aminofenil-pentafluoreto de enxofre

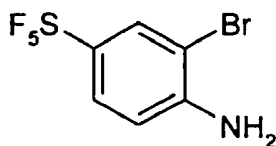


Aqueceu-se uma solução de cloreto de estanho(II) (1465 g, 7,73 mole) em solução aquosa concentrada (a 32 por cento) de HCl, sob agitação, até aos 80 °C e introduziu-se depois, sob arrefecimento com gelo, ao longo de 1 h, em 8 porções de 4-nitrofenil-pentafluoreto de enxofre (584 g, 2,344 mole). A temperatura interna foi mantida, neste caso, abaixo dos 100 °C. Subsequentemente agitou-se a mistura durante 1,5 h a uma

temperatura interna de 85 °C e deixou-se depois arrefecer ao longo de uma hora adicional até aos 45 °C. Preparou-se uma mistura de gelo (12 kg), NaOH (2 kg) e diclorometano (1,5 L) e juntou-se a mistura reaccional sob forte agitação. Separou-se as fases, extraiu-se a fase aquosa 3 x com, respectivamente, 1 L de diclorometano e secou-se as fases orgânicas reunidas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrou-se por evaporação no vácuo.

Obteve-se 510 g de 4-aminofenil-pentafluoreto de enxofre como pó cristalino amarelo claro, p.f. 63-65 °C (lit.: 57-59 °C).

b) 4-Amino-3-bromo-fenil-pentafluoreto de enxofre

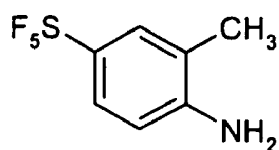


Dissolveu-se 4-aminofenil-pentafluoreto de enxofre (510 g, 2,327 mole) em diclorometano (7 L), arrefeceu-se a solução até aos 5 °C e introduziu-se, sob agitação, 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (326 g, 1,14 mole) em várias porções sob arrefecimento com gelo de modo a que a temperatura interna fosse mantida a 3-8 °C (aproximadamente 1 h). Subsequentemente deixou-se a mistura em agitação sem arrefecimento externo durante 1 h e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura através de um leito de sílica gel (volume de 1 L aproximadamente), lavou-se posteriormente com diclorometano (5,5 L) e concentrou-se o filtrado por evaporação no vácuo. Obteve-se aproximadamente 700 g de uma massa cristalina castanho avermelhado que se dissolveu a 60 °C em n-heptano (600 mL) e



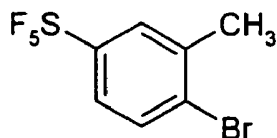
cristalizou em seguida no frigorífico a 4 °C. Após a filtração por sucção, obteve-se 590 g (85%) de 4-amino-3-bromo-fenil-pentafluoreto de enxofre como cristais acastanhados, p.f. 59-59,5 °C.

c) 4-Amino-3-metil-fenil-pentafluoreto de enxofre



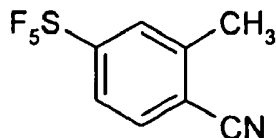
Aqueceu-se uma mistura de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (794 g, 2,7 mole), dimetoxietano (2 L), água (300 mL) e trimetilboroxina (solução a 50 por cento em THF, 225 g, 0,9 mole) até aos 70 °C, juntou-se  $\text{PdCl}_2$  (dppf) x  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (37 g, 45 mmole) e juntou-se, gota a gota, uma solução de 4-amino-3-bromo-fenil-pentafluoreto de enxofre (270 g, 0,9 mole) em dimetoxietano (400 mL) ao longo de 2 h, sob aquecimento da mistura reaccional em refluxo. Subsequentemente aqueceu-se 3 h adicionais no refluxo, arrefeceu-se depois até à temperatura ambiente, diluiu-se com MTB (500 mL), filtrou-se através de uma coluna de sílica gel (14 x 7 cm, 70-200  $\mu\text{m}$ ) e lavou-se posteriormente com MTB (2500 mL). Concentrou-se o filtrado por evaporação no vácuo. Obteve-se 490 g de uma massa semi-cristalina preta que foi submetida a uma destilação com vapor de água. No total recolheram-se 5,5 L de condensado, do qual o produto se separa já na forma cristalina. Extraí-se o condensado 3 x com MTB, seca-se as fases orgânicas reunidas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentra-se por evaporação no vácuo. Obteve-se 4-amino-3-metil-fenil-pentafluoreto de enxofre (181 g, 76%) como cristais incolores, p.f. 65-66 °C.

d) 4-Bromo-3-metil-fenil-pentafluoreto de enxofre



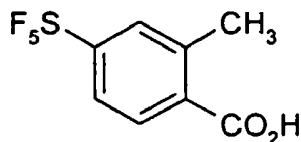
Colocou-se previamente uma mistura de terc-butilnitrito (a 90 por cento, 37 mL, 280 mmole),  $\text{CuBr}_2$  (35,8 g, 160 mmole) em acetonitrilo (260 mL) a 5 °C e juntou-se, gota a gota, sob agitação e arrefecimento com gelo, uma solução de 4-amino-3-metil-fenil-pentafluoreto de enxofre (30,9 g, 132,5 mmole) em MTB (140 mL) ao longo de 1 h a 5-8 °C. Com isto, após aproximadamente 2 min., iniciou-se o desenvolvimento de azoto. Subsequentemente deixou-se aquecer a mistura ao longo de 1 h sob agitação até à temperatura ambiente, adicionou-se uma mistura de gelo (250 g), solução aquosa a 26 por cento de  $\text{NH}_3$  (50 mL) e MTB (250 mL) e agitou-se a mistura durante 10 min. Separou-se as fases, extraiu-se a fase aquosa 3 x com MTB (respectivamente 150 mL) e agitou-se as fases orgânicas reunidas uma vez com 400 mL de água. Após secagem com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentração por evaporação da fase orgânica, obteve-se 39 g de 4-bromo-3-metil-fenil-pentafluoreto de enxofre como óleo castanho avermelhado que estava contaminado com 8% em mole de 4,5-dibromo-3-metil-fenil-pentafluoreto de enxofre, mas que foi adicionalmente utilizado sem purificação adicional. Rendimento 89%, relativamente a uma pureza de 90%.

e) 4-Ciano-3-metil-fenil-pentafluoreto de enxofre



Colocou-se previamente, sob introdução de gás de azoto, uma mistura de 4-bromo-3-metil-fenil-pentafluoreto de enxofre (136,4 g, pureza 80%, 0,367 mole),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (72,8 g, 0,62 mole) e pó de Zn (7,2 g, 0,11 mole) em dimetilacetamida (900 mL) e água (40 mL), aqueceu-se sob agitação até aos 125 °C e adicionou-se  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (32,7 g, 40 mmole). Após uma hora em agitação a 125 °C, juntou-se novamente  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16,3 g, 20 mmole) e pó de Zn (3,6 g, 55 mmole) e agitou-se durante 2 h adicionais a 125 °C. Arrefeceu-se subsequentemente até à temperatura ambiente, diluiu-se com n-heptano (400 mL) e agitou-se fortemente a mistura sob adição de solução aquosa 5 N de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (250 mL) e água (450 mL) ao longo de 15 min. Filtrou-se a mistura por sucção através de uma camada de diatomite, separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa 2 x com n-heptano (200 mL). Agitou-se as fases orgânicas reunidas com água (450 mL), secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentrou-se por evaporação no vácuo. Dissolveu-se o resíduo preto obtido em 200 mL de n-heptano, filtrou-se e concentrou-se novamente por evaporação no vácuo. Obteve-se 78 g de um líquido castanho-escuro que foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica gel (7 x 55 cm, 60-200  $\mu\text{m}$ , n-heptano/diclorometano 4:1 até 3:2). Como primeira fracção obteve-se 6,5 g de 4-bromo-3-metil-fenil-pentafluoreto de enxofre (educto) como líquido amarelado e subsequentemente 71,1 g (80%) de 4-ciano-3-metil-fenil-pentafluoreto de enxofre como óleo amarelo claro.

f) Ácido 2-metil-4-pentafluorossulfanilo-benzóico



Aqueceu-se uma mistura de 4-ciano-3-metil-fenil-pentafluoreto de enxofre (41,2 g, 169,4 g), NaOH (20,4 g, 510 mmole) e água (60 mL) em etilenoglicol (160 mL) até aos 130 °C e agitou-se 4 h a esta temperatura. Subsequentemente arrefeceu-se até à temperatura ambiente, diluiu-se com MTB (150 mL) e água (250 mL) e filtrou-se a mistura por sucção. Separou-se as fases do filtrado e acidificou-se a fase aquosa com solução aquosa concentrada de HCl e filtrou-se por sucção a substância sólida precipitada. Obteve-se 41,1 g (93%) de ácido 2-metil-4-pentafluorossulfanilo-benzóico como cristais incolores, p.f. 138-139 °C.

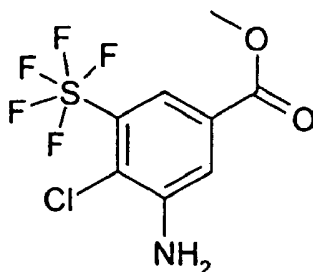
g) Ácido 2-metil-5-nitro-4-pentafluorossulfanilo-benzóico

Dissolveu-se 6,0 g de ácido 2-metil-4-pentafluorossulfanilo-benzóico em 60 mL de uma solução aquosa a 90% de HNO<sub>3</sub> e, à TA, juntou-se, gota a gota, 6 mL de uma solução a 96% de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Manteve-se em repouso durante 28 h à TA, verteu-se subsequentemente sobre 300 g de gelo, juntou-se 300 mL de água, agitou-se posteriormente durante 1 h e separou-se depois o produto por filtração. Secou-se ao ar e obteve-se 6,5 g de uma substância sólida amarelo pálido, p.f. 218-220 °C.

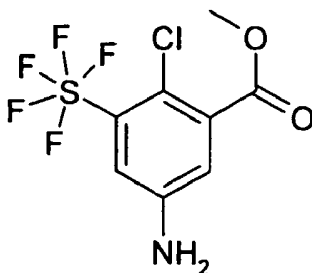
R<sub>f</sub> (DIP/2%HOAc) = 0,27

MS (ES<sup>-</sup>): 306

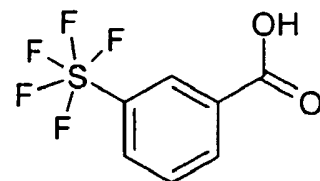
Exemplo 2: Éster metílico do ácido 3-amino-4-cloro-5-pentafluorossulfanilo-benzóico



e éster metílico do ácido 5-amino-2-cloro-3-pentafluorossulfanilo-benzóico



a) Ácido 3-pentafluorossulfanilo-benzóico



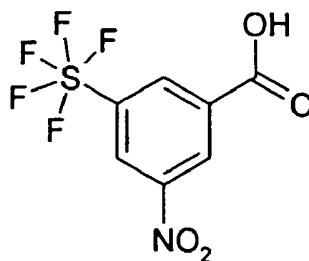
Dissolveu-se 13,00 g de pentafluoreto de (3-iodofenil)enxofre (Tetrahedron 56, (2000) 3399) e 6,15 g de iodeto de metilo em 200 mL de éter dietílico (anidro) e juntou-se a solução lentamente, gota a gota, a 2,87 g de magnésio/20 mL de éter dietílico. Agitou-se posteriormente durante uma hora no

refluxo, arrefeceu-se depois até aos  $-10^{\circ}\text{C}$  e introduziu-se gás  $\text{CO}_2$ , sob pressão normal, na mistura reaccional. Agitou-se durante 16 horas à TA, ajustou-se subsequentemente a mistura reaccional a um  $\text{pH} = 3-4$  com solução aquosa diluída de  $\text{HCl}$  e extraiu-se 3 vezes com, respectivamente, 200 mL de EE. Secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$  e removeu-se o solvente no vácuo. Obteve-se 7,20 g de um pó amorfo incolor.

$R_f$  (DIP/2%HOAc) = 0,51

MS (DCI): 249

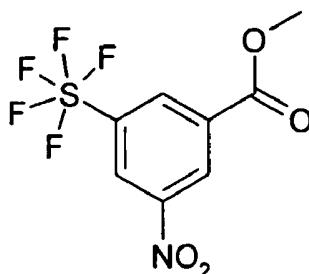
b) Ácido 3-nitro-5-pentafluorossulfanilo-benzóico



Dissolveu-se 4,0 g de ácido 3-pentafluorossulfanilo-benzóico à TA em 50 mL de  $\text{HNO}_3$  a 100% e, sob arrefecimento com gelo, adicionou-se 10 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Agitou-se durante 6 dias à TA, verteu-se subsequentemente sobre 200 g de gelo, agitou-se posteriormente uma hora e, por fim, filtrou-se o produto por sucção. Obteve-se 4,4 g de cristais amarelo claro, pf  $140^{\circ}\text{C}$ .

MS ( $\text{ES}^-$ ): 292

c) Éster metílico do ácido 3-nitro-5-pentafluorossulfanilo-benzóico

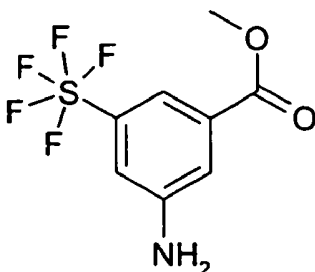


Dissolveu-se 4,4 g de ácido 3-nitro-5-pentafluorossulfanilo-benzóico em 100 mL de MeOH e juntou-se, gota a gota, à TA, 5,4 mL de  $\text{SOCl}_2$ . Ferveu-se durante 5 h sob refluxo, removeu-se os componentes voláteis no vácuo e coevaporou-se 1 vez com 100 mL de tolueno. Submeteu-se o resíduo a cromatografia em sílica gel com EE/HEP 1:8 e obteve-se 4,2 g de um óleo incolor.

$R_f$  (EE/HEP 1:8) = 0,18

MS (DCI): 308

d) Éster metílico do ácido 3-amino-5-pentafluorossulfanilo-benzóico



Dissolveu-se 3,0 g de éster metílico do ácido 3-nitro-5-pentafluorossulfanilo-benzóico em 50 mL de MeOH e juntou-se 5 mL

de HOAc e 200 mg de Pd/C (10%). Hidrogenou-se durante 20 h sob atmosfera de hidrogénio à pressão normal, hidrogenou-se subsequentemente 2 dias adicionais sob 6 bar de hidrogénio. Separou-se o catalisador por filtração, removeu-se os solventes no vácuo e obteve-se 2,5 g de uma substância sólida amorfa.

$R_f$  (DIP) = 0,48

MS (DCI): 278

e) Éster metílico do ácido 3-amino-4-cloro-5-pentafluorossulfanilo-benzóico e éster metílico do ácido 5-amino-2-cloro-3-pentafluorossulfanilo-benzóico

Dissolveu-se 2,2 g de éster metílico do ácido 3-amino-5-pentafluorossulfanilo-benzóico em 20 mL de isopropanol e, a 60 °C, adicionou-se 1,1 g de NCIS. Ferveu-se durante 2 h sob refluxo, subsequentemente deixou-se arrefecer a solução até à TA. Adicionou-se depois 10 mL de uma solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  e 100 mL de uma solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e extraiu-se 3 vezes com, respectivamente, 150 mL de EE. Secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$ , removeu-se o solvente no vácuo e submeteu-se o resíduo a cromatografia em sílica gel com EE/HEP 1:6. Obteve-se 508 mg de éster metílico do ácido 3-amino-4-cloro-5-pentafluorossulfanilo-benzóico, bem como 94 mg de éster metílico do ácido 5-amino-2-cloro-3-pentafluorossulfanilo-benzóico a par de 1,39 g de éster metílico do ácido 3-amino-2-cloro-5-pentafluorossulfanilo-benzóico; respectivamente como óleos incolores.

$R_f$  (EE/HEP 1:6) = 0,26: éster metílico do ácido 3-amino-2-cloro-5-pentafluorossulfanilo-benzóico

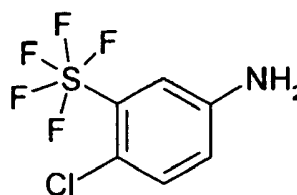
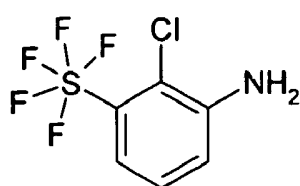
$R_f$  (EE/HEP 1:6) = 0,15: éster metílico do ácido 3-amino-4-cloro-5-pentafluorossulfanilo-benzóico



$R_f$  (EE/HEP 1:6) = 0,26: éster metílico do ácido 5-amino-2-cloro-3-pentafluorossulfanilo-benzóico

MS ( $ES^+$ ): respectivamente 352 ( $M+CH_3C=N$ )

Exemplo 3: 2-Cloro-3-pentafluorossulfanilo-anilina e 4-cloro-3-pentafluorossulfanilo-anilina



Dissolveu-se 8,00 g de 3-pentafluorossulfanilo-anilina (Tetrahedron 56, (2000) 3399) em 200 mL de isopropanol e, a 60 °C, juntou-se 4,87 g de NCIS em porções (ao longo de 30 minutos). Agitou-se 20 minutos adicionais a 60 °C, ferveu-se subsequentemente durante 2 h sob refluxo. Deixou-se arrefecer a mistura reaccional até à TA e removeu-se metade do solvente no vácuo. Juntou-se depois 300 mL de uma solução aquosa semi-saturada de  $NaHCO_3$  e 50 mL de uma solução aquosa saturada de  $Na_2SO_3$  e extraiu-se 3 vezes com, respectivamente, 100 mL de  $CH_2Cl_2$ . Secou-se sobre  $MgSO_4$ , removeu-se o solvente no vácuo e submeteu-se o resíduo em sílica gel a cromatografia com EE/HEP 1:4. Obteve-se 2,02 g de 2-cloro-3-pentafluorossulfanilo-anilina e 1,10 g de 4-cloro-3-pentafluorossulfanilo-anilina a par de 2,73 g de 2-cloro-5-pentafluorossulfanilo-anilina.

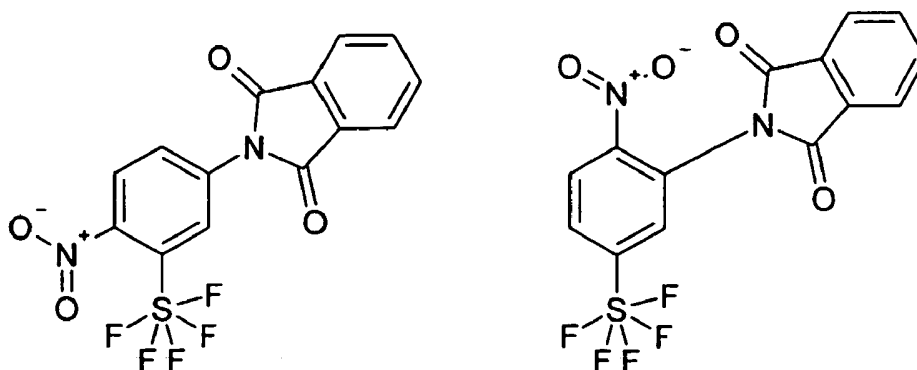
$R_f$  (EE/HEP 1:4) = 0,31: 2-cloro-5-pentafluorossulfanilo-anilina

$R_f$  (EE/HEP 1:4) = 0,18: 2-cloro-3-pentafluorossulfanilo-anilina

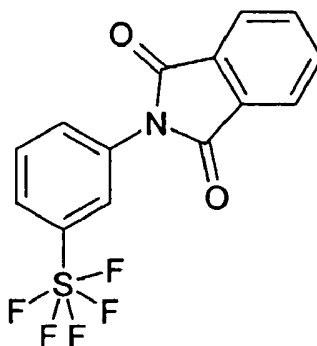
$R_f$  (EE/HEP 1:4) = 0,11: 4-cloro-3-pentafluorossulfanilo-anilina

MS (DCI): respectivamente 253

Exemplo 4: 2-(4-Nitro-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-isoindol-1,3-diona e 2-(2-nitro-5-pentafluorossulfanilo-fenil)-isoindol-1,3-diona



a) 2-(3-Pentafluorossulfanilo-fenil)-isoindol-1,3-diona:



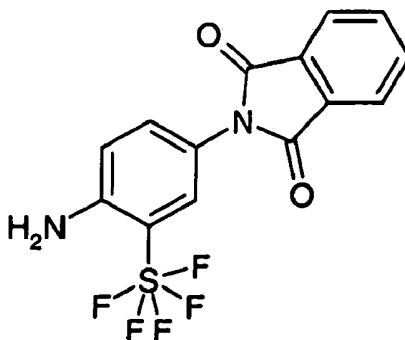
Suspendeu-se 15 g (68,44 mmole) de 3-pentafluorossulfanilo-fenilamina com 10,14 g (68,44 mmole) de anidrido do ácido ftálico em 40 mL de ácido acético e ferveu-se durante 2 h sob refluxo. Misturou-se a mistura reaccional arrefecida com 400 mL de água, submeteu-se a um tratamento de 30 min. no banho de ultrassons e filtrou-se. Lavou-se o resíduo com água e subsequentemente com pouco etanol e secou-se no vácuo. Obteve-se

2-(3-pentafluorossulfanilo-fenil)-isoindol-1,3-diona com o ponto de fusão 188-190 °C.

b) 2-(4-Nitro-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-isoindol-1,3-diona e 2-(2-nitro-5-pentafluorossulfanilo-fenil)-isoindol-1,3-diona

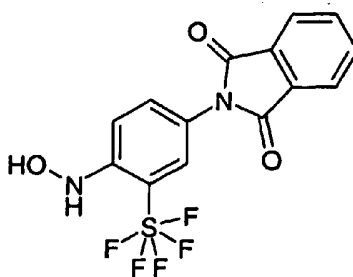
Dissolveu-se, a 0 °C, 1 g (2,863 mmole) de 2-(3-pentafluorossulfanilo-fenil)-isoindol-1,3-diona em 3,29 mL de ácido nítrico concentrado e agitou-se a mistura durante 2 h a 0 °C. Em seguida deixou-se em repouso durante a noite à temperatura ambiente. Juntou-se a solução reaccional sobre 50 g de água gelada e agitou-se a mistura durante 1 h; em seguida filtrou-se o precipitado por sucção, lavou-se com água, secou-se e purificou-se por cromatografia através de sílica gel com tolueno como eluente. Obteve-se 2-(4-nitro-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-isoindol-1,3-diona com o ponto de fusão 200-203 °C e 2-(2-nitro-5-pentafluorossulfanilo-fenil)-isoindol-1,3-diona com o ponto de fusão 175-177 °C na proporção de 1:2.

Exemplo 5: 2-(4-Amino-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-isoindol-1,3-diona (não de acordo com a invenção)



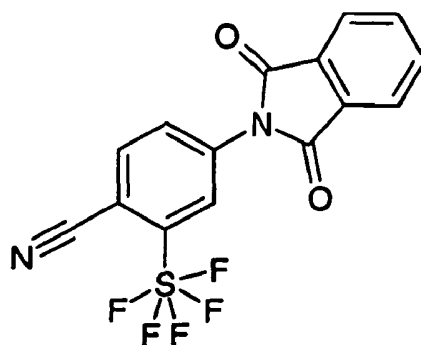
Dissolveu-se 1,94 g (4,92 mmole) de 2-(4-nitro-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-isoindol-1,3-diona (preparada no exemplo 4) em 20 mL de metanol, misturou-se com 53 mg de paládio a 10% sobre carvão activo e hidrogenou-se à temperatura ambiente a uma pressão de hidrogénio de 5 bar. Terminada a reacção, separou-se do catalisador por filtração e concentrou-se o filtrado. Agitou-se o resíduo numa mistura de diclorometano e n-heptano, filtrou-se por sucção e secou-se no vácuo. Obteve-se 2-(4-amino-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-isoindol-1,3-diona com o ponto de fusão 176-178 °C.

Se a reacção acima descrita for interrompida precocemente obteve-se então 2-(4-hidroxiamino-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-isoindol-1,3-diona



com um ponto de fusão (sob decomposição) de 171-173 °C.

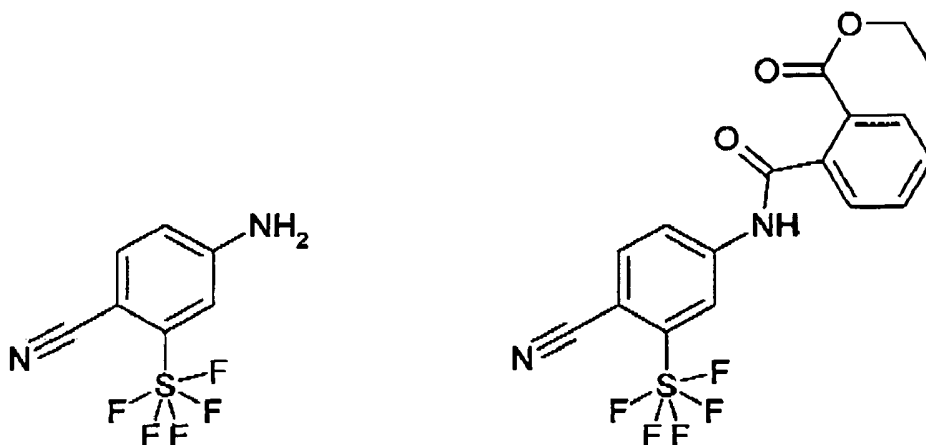
Exemplo 6: 4-(1,3-Dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-2-pentafluorossulfanilo-benzonitrilo (não de acordo com a invenção):



A uma solução de 1 g (2,74 mmole) de 2-(4-amino-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-isoindol-1,3-diona (preparada no exemplo 5) em ácido acético juntou-se, gota a gota, lentamente, a 0 °C, 0,46 mL (8,24 mmole) de ácido sulfúrico semi-concentrado. Agitou-se a mistura 10 min. a 0 °C; em seguida juntou-se, gota a gota, lentamente, sob agitação, uma solução de 189,4 mg de nitrito de sódio em 2 mL de água e agitou-se a solução obtida durante 30 min. a 0 °C. Juntou-se, por fim, esta solução, gota a gota, a uma solução de 246 mg (2,74 mmole) de cianeto de cobre (I) arrefecida até aos 0 °C e 536 mg (8,23 mmole) de cianeto de potássio em 5 mL de água. Agitou-se a mistura reaccional durante 30 min. a 0 °C e em seguida durante mais 3 h à temperatura ambiente. Terminada a reacção, deitou-se a mistura sobre água e extraiu-se duas vezes a fase aquosa por agitação com éster etílico do ácido acético. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se, concentrou-se o

filtrado e purificou-se o resíduo por cromatografia através de sílica gel primeiro com tolueno e depois com tolueno/éster etílico do ácido acético 20/1. Obteve-se 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-pentafluorossulfanilo-benzonitrilo. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz;  $\text{d}_6$ -dmsO):  $\delta$  [ppm] = 8,4 (m, 2H); 8,1-7,95 (m, 5H).

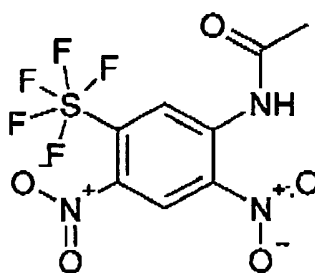
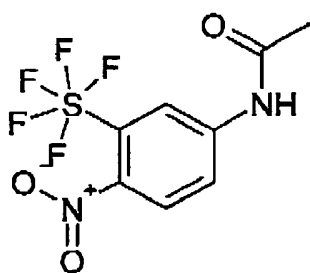
Exemplo 7: 4-Amino-2-pentafluorossulfanilo-benzonitrilo e éster etílico da amida do ácido N-(4-ciano-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-ftálico (não de acordo com a invenção)



Dissolveu-se 610 mg (1,63 mmole) de 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-pentafluorossulfanilo-benzonitrilo (preparado no exemplo 6) em 30 mL de etanol e misturou-se com 100 mg (1,956 mmole) de hidrato de hidrazina (100%). Agitou-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Em seguida concentrou-se a mistura reaccional no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia (HPLC preparativa; Purospher STAR RP-18e (10  $\mu\text{m}$ ); eluente: acetonitrilo/água (0,5% de ácido trifluoroacético) 5/95  $\rightarrow$  95/5 [45 min.]). Obteve-se 4-amino-2-

pentafluorossulfanilo-benzonitrilo (RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz;  $\text{d}_6$ -dmsO)  $\delta$  [ppm] = 7,65 (s, 1H); 7,2 (s, 1H; 6,8 (m, 3H)) e éster etílico da amida do ácido N-(4-ciano-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-ftálico (RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz;  $\text{d}_6$ -dmsO)  $\delta$  [ppm] = 11,3 (s, 1H); 8,6 (s, 1H); 8,2 (d, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,7 (m, 2H); 4,2 (q, 2H); 1,15 (t, 3H)).

Exemplo 8: N-(4-Nitro-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-acetamida e N-(2,4-dinitro-5-pentafluorossulfanilo-fenil)-acetamida



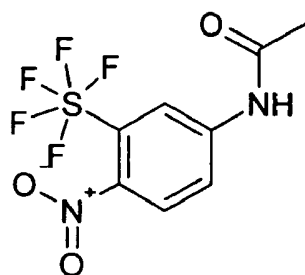
Dissolveu-se em porções, a 0-3 °C, 1,0 g de N-(3-pentafluorossulfanilo-fenil)-acetamida (preparação tal como em Tetrahedron 56, (2000) 3399) em 10 mL de  $\text{HNO}_3$  a 90%. Agitou-se durante 15 minutos a 0 °C, verteu-se depois sobre 100 g de gelo e extraiu-se 3 vezes com, respectivamente, 100 mL de EE. Secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$ , removeu-se o solvente no vácuo e submeteu-se o resíduo a cromatografia em sílica gel com DIP. Obteve-se 195 mg de N-(4-nitro-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-acetamida e 280 mg de N-(2,4-dinitro-5-pentafluoro-sulfanil-fenil)-acetamida a par de 645 mg de N-(2-nitro-5-pentafluorossulfanilo-fenil)-acetamida.

R<sub>f</sub> (DIP) = 0,41: N-(2-nitro-5-pentafluorossulfanilo-fenil)-acetamida MS (EI): 306

R<sub>f</sub> (DIP) = 0,18: N-(2,4-dinitro-5-pentafluorossulfanilo-fenil)-acetamida MS (EI): 351

R<sub>f</sub> (DIP) = 0,11: N-(4-nitro-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-acetamida MS (EI): 306

Exemplo 9: N-(4-Nitro-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-acetamida



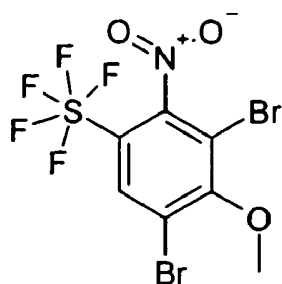
Dissolveu-se, em porções, 20,00 g de N-(3-pentafluorossulfanilo-fenil)-acetamida (preparação tal como em Tetrahedron 56, (2000) 3399), a -35 °C até -40 °C, em 100 mL de HNO<sub>3</sub> a 90%. Agitou-se durante 15 minutos a -40 °C, verteu-se depois sobre 1 kg de gelo e agitou-se durante 1 h à TA. Separou-se depois o produto por filtração, lavou-se com água e secou-se no vácuo. A cromatografia em sílica gel com DIP forneceu 3,61 g de N-(4-nitro-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-acetamida a par de 17,00 g de N-(2-nitro-5-pentafluorossulfanil-fenil)-acetamida.

R<sub>f</sub> (DIP) = 0,41: N-(2-nitro-5-pentafluorossulfanilo-fenil)-acetamida MS (EI): 306

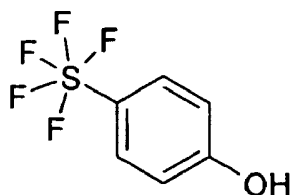
R<sub>f</sub> (DIP) = 0,11: N-(4-nitro-3-pentafluorossulfanilo-fenil)-acetamida MS (EI): 306



Exemplo 10: 1,3-Dibromo-2-metoxi-4-nitro-5-pentafluorossulfanilo-benzeno

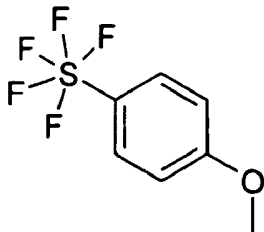


a) 4-Pentafluorossulfanilo-fenol



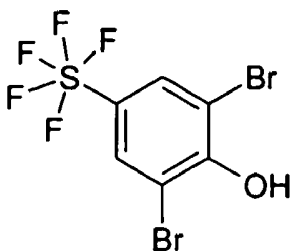
Suspendeu-se 40,00 g de 4-pentafluorossulfanilo-anilina em 500 mL de uma solução aquosa a 35% de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  e juntou-se, gota a gota, a 0 °C, uma solução de 13,85 g de  $\text{NaNO}_2$  em 30 mL de água ao longo de um período de tempo de 10 minutos. Subsequentemente agitou-se posteriormente durante 35 minutos a 0 °C, juntou-se depois uma solução fria a 0 °C de 171,10 g de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  em 200 mL de água e adicionou-se directamente, em seguida, 26,11 g de  $\text{Cu}_2\text{O}$  em porções. Agitou-se posteriormente durante 2 horas à TA, extraiu-se depois 3 vezes com, respectivamente, 200 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$  e removeu-se o solvente no vácuo. Obteve-se 38,00 g de um óleo amarelo pálido, que foi adicionalmente transformado sem purificação.

b) 4-Metoxi-pentafluorossulfanilo-benzeno



Dissolveu-se 5,00 g de 4-pentafluorossulfanilo-fenol em 50,00 g de dimetilcarbonato e juntou-se 3,46 g de DBU. Ferveu-se 10 horas sob refluxo, deixou-se depois arrefecer e diluiu-se com 200 mL de EE. Subsequentemente lavou-se 2 vezes com, respectivamente, 100 mL de uma solução aquosa a 5% de HCl, depois com 100 mL de uma solução aquosa a 5% de NaOH. Secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$  e removeu-se o solvente no vácuo. A cromatografia em sílica gel com DIP/HEP 1:1 forneceu 2,2 g de um óleo incolor.  $R_f$  (DIP/HEP 1:1) = 0,52

c) 2,6-Dibromo-4-pentafluorossulfanilo-fenol

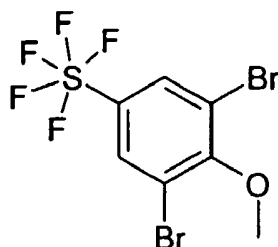


Dissolveu-se 3,34 g de 4-metoxi-pentafluorossulfanilo-benzeno em 200 mL de  $\text{CHCl}_3$  e juntou-se 0,46 g de  $\text{FeBr}_2$ . À TA juntou-se depois, gota a gota, 6,84 g de bromo e agitou-se durante 4 dias à TA. Subsequentemente juntou-se 400 mg adicionais de  $\text{FeBr}_2$  e agitou-se 23 horas adicionais à TA. Verteu-

se depois cuidadosamente a mistura reaccional sobre 100 mL de uma solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  e extraiu-se 3 vezes com, respectivamente, 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$  e removeu-se o solvente no vácuo. A cromatografia em sílica gel com DIP forneceu 3,00 g de uma substância sólida amorfa.

$R_f$  (DIP) = 0,22

d) 1,3-Dibromo-2-metoxi-5-pentafluorossulfanilo-benzeno



Agitou-se durante 24 horas, à TA, 450 mg de 2,6-dibromo-4-pentafluorossulfanilo-fenol, 329 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , bem como 186 mg de  $\text{CH}_3\text{I}$  em 5 mL de DMF anidro. Subsequentemente verteu-se a mistura reaccional sobre 100 mL de EE e lava-se 3 vezes com, respectivamente, 30 mL de água. Secou-se sobre  $\text{MgSO}_4$  e removeu-se o solvente no vácuo e obteve-se 500 mg de um óleo incolor.

$R_f$  (DIP/HEP 1:1) = 0,51

MS (EI): 392

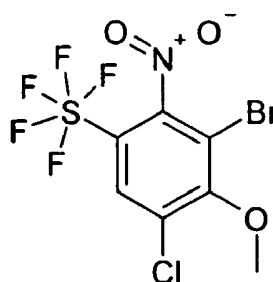
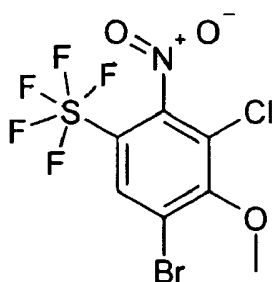
e) 1,3-Dibromo-2-metoxi-4-nitro-5-pentafluorossulfanilo-benzeno

Agitou-se 630 mg de 1,3-dibromo-2-metoxi-5-pentafluorossulfanilo-benzeno em 2 mL de uma solução aquosa a 90% de  $\text{HNO}_3$  a 0 °C durante 1 hora. Subsequentemente agitou-se durante 20 minutos à TA e verteu-se depois sobre 50 g de gelo.

Ajustou-se a pH = 6 com uma solução aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e extraiu-se três vezes com, respectivamente, 50 mL de EE. Secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e removeu-se o solvente no vácuo. A cromatografia em sílica gel com DIP/HEP 1:3 forneceu 260 mg de um óleo amarelo pálido.

R<sub>f</sub> (DIP/HEP 1:3) = 0,40

Exemplo 11: 1-Bromo-3-cloro-2-metoxi-4-nitro-5-pentafluorossulfanilo-benzeno e 3-bromo-1-cloro-2-metoxi-4-nitro-5-pentafluorossulfanilo-benzeno

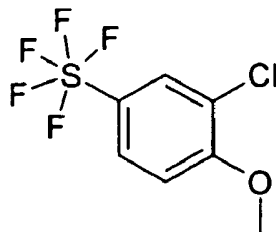


a) 2-Cloro-4-pentafluorossulfanilo-fenol

Dissolveu-se 5,00 g de 4-pentafluorossulfanilo-fenol (preparado no exemplo 11a) em 100 mL de ácido acético e fez-se atravessar uma corrente de gás de cloro durante 10 minutos, a 0 °C. Com isto a solução aquece até aos 30 °C e agita-se subsequentemente durante mais 90 minutos à TA. O cloro é expelido da solução com árgon e subsequentemente remove-se o solvente no vácuo. Obtém-se 5,50 g de um óleo amarelo pálido.

R<sub>f</sub> (DIP) = 0,23

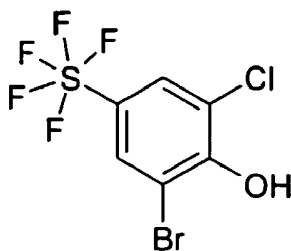
b) 2-Cloro-1-metoxi-4-pentafluorossulfanilo-benzeno



Agitou-se 5,50 g de 2-cloro-4-pentafluorossulfanilo-fenol, 7,89 g de  $K_2CO_3$ , bem como 4,05 g de  $CH_3I$  em 30 mL de DMF anidro durante 2 horas à TA e manteve-se em repouso durante 2 dias à TA. Diluiu-se depois com 300 mL de EE e lavou-se 3 vezes com, respectivamente, 100 mL de água. Secou-se sobre  $Na_2SO_4$  e removeu-se o solvente no vácuo e obteve-se 5,40 g de um óleo amarelo pálido.

$R_f$  (DIP) = 0,68

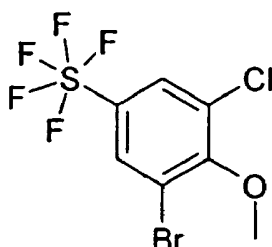
c) 2-Bromo-6-cloro-4-pentafluorossulfanilo-fenol



Dissolveu-se 5,30 g de 2-cloro-1-metoxi-4-pentafluorossulfanilo-benzeno em 150 mL de  $CHCl_3$  e misturou-se com 4,73 g de bromo, bem como 638 mg de  $FeBr_2$ . Agitou-se durante 18 horas à TA, misturou-se depois com 200 mg adicionais de  $FeBr_2$ , agitou-se durante 6 horas à TA e misturou-se depois com 300 mg adicionais de  $FeBr_2$ , agitou-se durante 2 horas à TA e manteve-se em repouso durante 18 horas à TA. Verteu-se depois a mistura

reaccional sobre 300 mL de uma solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  e extraiu-se com 300 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Lavou-se depois a fase orgânica com 100 mL de água, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e removeu-se o solvente no vácuo. Obteve-se 4,20 g de um óleo incolor, que foi adicionalmente transformado sem purificação.

d) 1-Bromo-3-cloro-2-metoxi-5-pentafluorossulfanilo-benzeno



Agitou-se 4,20 g de 2-bromo-6-cloro-4-pentafluorossulfanilo-fenol em conjunto com 3,48 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 2,68 g de  $\text{CH}_3\text{I}$  em 50 mL de DMF anidro, durante 24 horas à TA. Removeu-se depois o solvente no vácuo e recolheu-se subseqüentemente com, respectivamente, 100 mL de água e EE. Deixou-se as fases separarem-se e extraiu-se depois mais 2 vezes com, respectivamente, 100 mL de EE. Secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e removeu-se o solvente no vácuo. A cromatografia em sílica gel com DIP/HEP 1:1 forneceu 3,44 g de um líquido incolor viscoso.

$R_f$  (DIP/HEP 1:1) = 0,53

MS (EI): 346

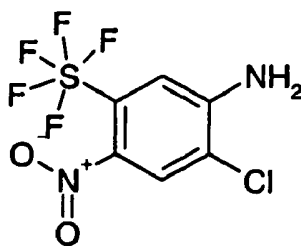
e) 1-Bromo-3-cloro-2-metoxi-4-nitro-5-pentafluorossulfanilo-benzeno e 3-bromo-1-cloro-2-metoxi-4-nitro-5-pentafluorossulfanilo-benzeno

Juntou-se, gota a gota, 3,40 g de 1-bromo-3-cloro-2-metoxi-5-pentafluorossulfanilo-benzeno, a 0 °C até 5 °C, a 40 mL de uma

solução aquosa a 90% de  $\text{HNO}_3$ . Agitou-se durante 60 minutos a 0 °C, agitou-se depois durante 90 minutos à TA. Subsequentemente verteu-se a mistura reaccional sobre 200 g de gelo e extraiu-se 3 vezes com, respectivamente, 200 mL de EE. Secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e removeu-se o solvente no vácuo. A cromatografia em sílica gel com DIP/HEP 1:3 forneceu 2,00 g de um óleo amarelo pálido.

MS (EI): 391

Exemplo 12: 2-Cloro-4-nitro-5-pentafluorsulfanil-anilina  
(não de acordo com a invenção)



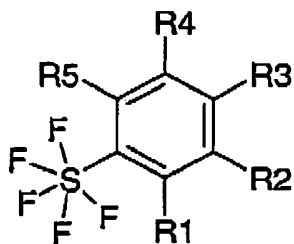
a) Juntou-se, gota a gota, a 0 °C, 2,60 g de 2-cloro-5-pentafluorossulfanilo-anilina (exemplo 3) a 30 mL de  $\text{HNO}_3$  a 100%. Agitou-se durante 1 hora a 0 °C, verteu-se depois sobre 100 g de gelo e ajustou-se a  $\text{pH} = 7$  com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Extraiu-se depois 3 vezes com, respectivamente, 100 mL de EE, secou-se subsequentemente sobre  $\text{MgSO}_4$ . Removeu-se o solvente no vácuo e obteve-se 2,50 g de um óleo amarelo pálido.

$R_f$  (EE) = 0,13

Lisboa, 15 de Junho de 2010

## REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula I



I

onde

R<sub>1</sub> é Cl, Br, I, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> ou NO<sub>2</sub>;

R<sub>6</sub> é OH, F, Cl, Br, I ou alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

R<sub>2</sub> e R<sub>4</sub> são, independentemente um do outro, hidrogénio, F, Cl, Br, I, -CN, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -OR<sub>11</sub>, -SR<sub>12</sub>, COR<sub>13</sub>, -(SO<sub>r</sub>)<sub>s</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-CF<sub>3</sub>, alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, cicloalquilo com 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de C, no qual 1, 2, 3 ou 4 átomos de hidrogénio podem estar substituídos com átomos de flúor;

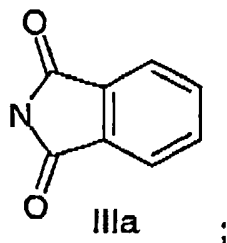
R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> são, independentemente um do outro, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-CF<sub>3</sub>, alquilcarbonilo com 1, 2, 3 ou 4



átomos de C, alquilsulfonilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

ou

R9 e R10 formam, em conjunto com o átomo de azoto que os compoTAa, um heterociclo da fórmula IIIa:



R11 e R12 são, independentemente um do outro, hidrogénio, alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,  $-(CH_2)_v-(CF_2)_w-CF_3$ , alquilcarbonilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, alquilsulfonilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C;

R13 é OH, alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C ou alcoxilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C;

s é zero;

t e u são, independentemente um do outro, zero ou 1;

v e w são, independentemente um do outro, zero ou 1;

em que, pelo menos, um dos resíduos R2 e R4 não é hidrogénio, Cl, CN, COR13 ou  $-(SO_r)_s-(CH_2)_t-(CF_2)_u-CF_3$ ;

R3 é hidrogénio, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COR14, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, -O<sub>x</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-CF<sub>3</sub>,

R14 é OH, alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, alcoxilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C ou -O<sub>aa</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>bb</sub>-CF<sub>3</sub>;

x é zero ou 1;

y é zero, 1, 2 ou 3;

aa é zero ou 1;

bb é zero, 1, 2 ou 3;

R5 é hidrogénio ou F;

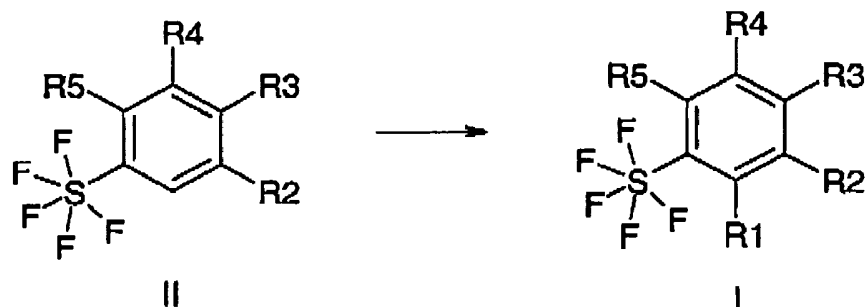
bem como os seus sais;

em que estão excluídos os compostos da fórmula I nos quais R2 e R4 são Cl e R3 é F ou Cl,

em que estão excluídos os compostos da fórmula I nos quais um dos substituintes R2 e R4 é Cl e o outro dos substituintes R4 e R2 é CN e R3 é Cl e

em que estão excluídos os compostos da fórmula I nos quais R1 é NO<sub>2</sub> e os outros substituintes são hidrogénio.

2. Processo para a preparação dos compostos da fórmula I, ou dos seus sais, caracterizado por se transformar compostos da fórmula II por substituição electrofílica aromática para formar compostos da fórmula I,



em que R1 até R5 possuem o significado indicado na reivindicação 1.

3. Composto da fórmula I e/ou os seus sais de acordo com a reivindicação 1 para a utilização como intermediário de síntese.
4. Composto da fórmula I e/ou os seus sais de acordo com a reivindicação 1 para a utilização como intermediário de síntese para a preparação de medicamentos, agentes de diagnóstico, cristais líquidos, polímeros, pesticidas, herbicidas, fungicidas, nematocidas, parasitocidas, insectocidas, acaricidas e ataropodocidas.

Lisboa, 15 de Junho de 2010

## RESUMO

**"PENTAFLUOROSSULFANIL-BENZENOS ORTOSSUBSTITUÍDOS, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, BEM COMO SUA UTILIZAÇÃO COMO INTERMEDIÁRIOS DE SÍNTESE VALIOSOS"**

A invenção refere-se a pentafluorossulfanil-benzenos da fórmula (I), onde R1 até R5 têm os significados indicados nas reivindicações, que representam intermediários valiosos, por exemplo para a preparação de medicamentos, agentes de diagnóstico, cristais líquidos, polímeros, pesticidas, herbicidas, fungicidas, nematocidas, parasiticidas, insecticidas, acaricidas e ataropodocidas.

