



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

(21) PI 0715674-0 A2



* B R P I 0 7 1 5 6 7 4 A 2 *

(22) Data de Depósito: 22/08/2007
(43) Data da Publicação: 09/07/2013
(RPI 2218)

(51) Int.Cl.:
C07D 231/14

(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO 3-DI-HALOMETIL-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO

(30) Prioridade Unionista: 25/08/2006 DE 10 2006 039 909.9

(73) Titular(es): Bayer Cropscience AG

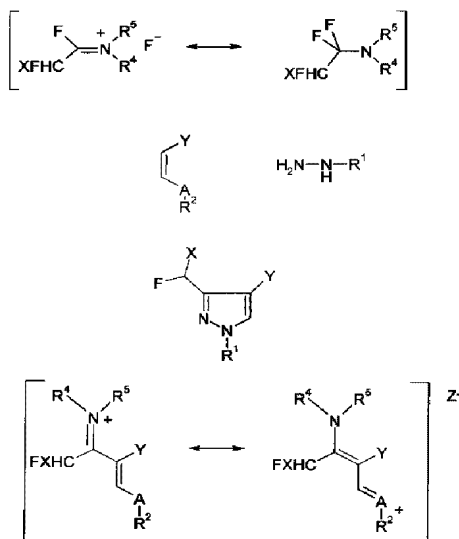
(72) Inventor(es): Arnd Neeff, Norbert Lui, Sergii Pazenok

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigbler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007007377 de 22/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/022777de 28/02/2008

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO 3-DI-HALOMETIL-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO. A invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de ácido 3-di-halo-metil-pirazol-4-carboxílicos da fórmula (I) por reação de α -fluoro-aminas da fórmula (II), na presença de Ácidos de Lewis com derivados de ácido da fórmula (II), para formar sais de vinamidínio da fórmula (IV), e o sua reação subsequente com hidrazinas, bem como aos próprios sais de vinamidínio da fórmula (IV).



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO 3-DI-HALOMETIL-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO"**.

A invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de ácido 3-di-halometil-pirazol-4-carboxílico da fórmula (I) por reação de α -fluoro-aminas da fórmula (III), na presença de Ácidos de Lewis, com derivados de ácido acrílico da fórmula (II), para formar sais de vinamidínio da fórmula (IV) e a reação subsequente destes com hidrazinas, e aos próprios sais de vinamidínio da fórmula (IV).

Ésteres, amidas e nitrilas de ácido 3-di-fluoro-metil-pirazol-4-carboxílico são importantes unidades sintéticas para a preparação de ingredientes agroquímicos ativos, especialmente para a preparação de fungicidas de pirazolil-carboxanilida.

O documento de número WO-A-05 042 468 ensina um processo para a preparação de ésteres de ácido 2-di-halo-acil-3-amino-acrílico, por reação de halogenetos de ácido com ésteres de ácido dialquil-amino-acrílico, e a sua reação com derivados de hidrazina para formar ésteres de ácido 3-di-halo-metil-pirazol-4-carboxílico.

O documento de número WO-A-03 051 820 ensina a preparação de ésteres de ácido 2-halo-acil-3-amino-acrílico por reação de ésteres de ácido 3-amino-acrílico N-substituídos com anidridos de ácido halo-alkil-carboxílico e a sua subsequente reação com derivados de hidrazina para formar ésteres de ácido 3-halo-alkil-pirazol-4-carboxílico. A reação para formar os ésteres de ácido 3-halo-alkil-pirazol-4-carboxílico se processa de maneira não seletiva, à temperatura ambiente e, portanto, tem que ser realizada em baixas temperaturas (-80°C).

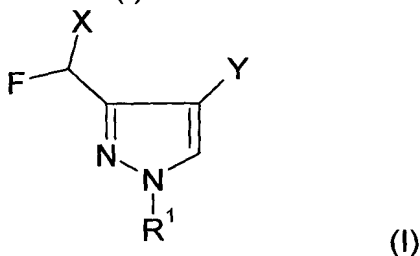
O documento de número WO-A-06 005 612 ensina um processo para a preparação de éster de etila de ácido 4,4-difluoro-3-oxobutírico por reação de 2,2-difluoro-N-dialquil-acetamida com ésteres de ácido acético, na presença de bases. O éster de etila de ácido 4,4-difluoro-3-oxobutírico é, subsequentemente, conforme descrito em JACS, 73, 3684 (1951), reagido com éster de trimetila de ácido ortofórmico e anidrido de ácido acético, para

formar éster de etila de ácido (2-etóxi-metileno)-4,4-difluoro-metil-acetoacético, que, de acordo com o documento de número US-A-5.489.624, pode ser convertido com metil-hidrazina, em éster de etila do ácido 3-difluoro-metil-1-metil-4-pirazol-carboxílico. A rota descrita, em primeiro lugar, inclui inúmeras etapas de reação, e, em segundo lugar, a 2,2-difluoro-N-dialquil-acetamida não está comercialmente disponível e pode ser obtida somente com baixos rendimentos de aproximadamente 70%, por fluoração de 2,2-dicloro-N-dialquil-acetamida.

Os processos descritos até hoje, na técnica anterior, têm a desvantagem de que os halogenetos de ácido carboxílico, anidridos de ácido halo-alquil-carboxílico e ésteres de ácido halo-acrílico usados são caros, causam problemas de corrosão e/ou somente podem ser purificados com um elevado nível de complexidade técnica.

Portanto, é uma tarefa da presente invenção colocar à disposição um processo mais simples e economicamente mais viável para a preparação de derivados de éster de ácido 2-halo-acil-3-amino-acrílico, especialmente ésteres, nitrilas e amidas.

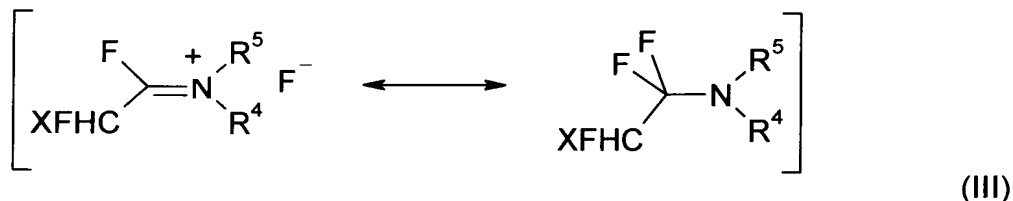
A tarefa descrita acima é solucionada de acordo com a invenção por um processo para a preparação de derivados de ácido 3-di-halo-metil-pirazol-4-carboxílico da fórmula (I):



na qual:

- R^1 é selecionado a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila,
- Y é selecionado a partir de $(C=O)OR^6$, CN e $(C=O)NR^7R^8$, em que R^6 , R^7 e R^8 são, cada um independentemente, selecionados a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila; e
- X é F , Cl ou CF_3 ,

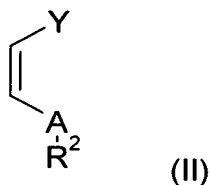
por reação de α -fluoro-aminas da fórmula (III):



na qual:

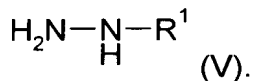
- R^4 é selecionado a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila,
- 5 R^5 independentemente de R^4 , é selecionado a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila, e
- X é F, Cl ou CF_3 ,

na presença de Ácidos de Lewis (Z), com derivados de ácido acrílico da fórmula (II):

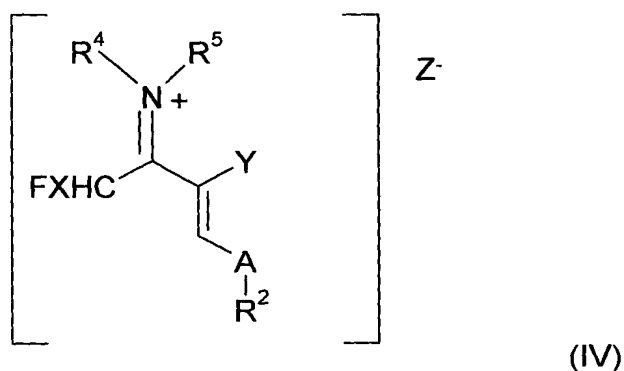


10 na qual:

- A é selecionado a partir de O, S e NR^3 ,
- Y é selecionado a partir de $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^6$, CN e $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, em que R^6 , R^7 e R^8 são, cada um independentemente, selecionados a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila; e
- 15 R^2 e R^3 são, cada um independentemente, selecionados a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{NR}'_2$, em que R' pode ser um radical (C_1-C_5) -alquila, ou R^2 e R^3 , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, podem formar um anel de com cinco ou seis membros,
- 20 e a sua reação subsequente com hidrazinas da fórmula geral (V):



Um outro objeto da presente invenção se refere ao sal de vinaidínio da fórmula (IV), que resulta como produto intermediário no processo de acordo com a invenção:



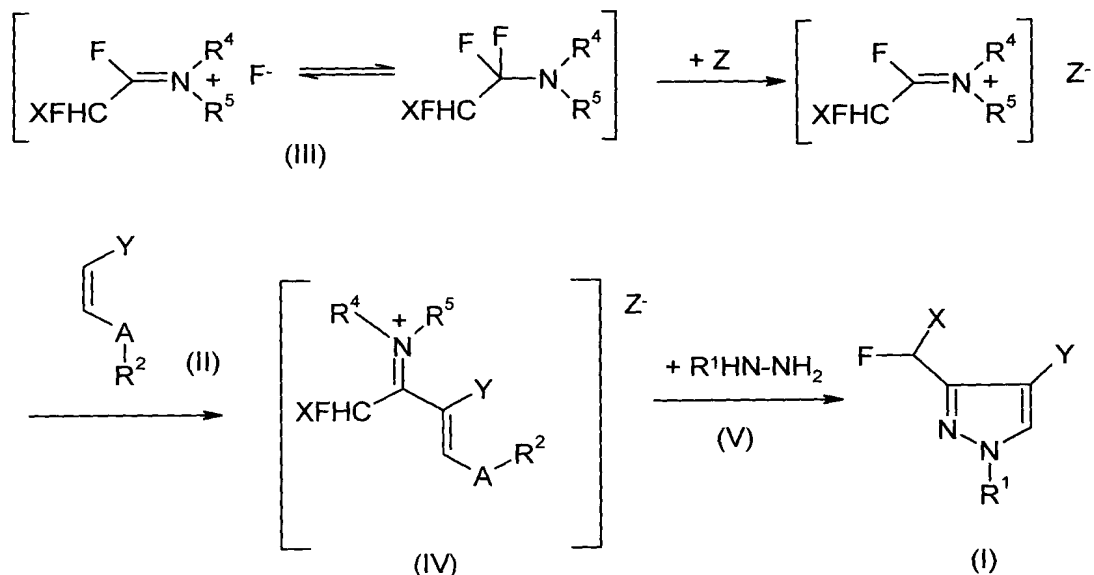
na qual:

todos os radicais têm os significados previamente mencionados.

Outras formas de concretização da presente invenção podem ser depreendidas a partir das reivindicações dependentes e do relatório descritivo.

5

O processo de acordo com a invenção pode ser explicado com base no seguinte Esquema (I):



Esquema (I)

Definições Gerais

10

Em conexão com a presente invenção, o termo halogênios (X), a menos se definido de outra maneira, inclui aqueles elementos que são selecionados a partir do grupo consistindo em flúor, cloro, bromo e iodo, sendo que são utilizados de preferência, flúor, cloro e bromo, e particularmente de preferência, flúor e cloro.

Grupos eventualmente substituídos podem estar mono- ou polis-substituídos, e os substituintes podem ser os mesmos ou diferentes, no caso de substituições múltiplas.

Em conexão com a presente invenção, o grupo -X denota um
5 átomo de halogênio, que é selecionado a partir de flúor, cloro, bromo e iodo, de preferência, a partir de flúor, cloro e bromo, especialmente de preferência, a partir de flúor e cloro.

Grupos alquila substituídos com um ou mais átomos de halogênio (-X) são, por exemplo, selecionados a partir de trifluoro-metila (CF_3), di-
10 fluoro-metila (CHF_2), CF_3CH_2 , ClCH_2 , CF_3CCl_2 .

Em conexão com a presente invenção, a menos de definido de maneira diferente, grupos alquila são grupos de hidrocarboneto lineares, ramificados ou cíclicos, que, eventualmente, podem ter um, dois ou mais insaturações simples ou duplas, ou um, dois ou mais heteroátomos, que são se-
15 lecionados a partir de O, N, P e S. Além disso, os grupos alquila de acordo com a invenção eventualmente podem estar substituídos com outros grupos, que são selecionados a partir de grupos -R', halogênio (-X), alcóxi (-OR'), tioéter ou mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), silila (-SiR'₃), carboxila (-COOR'), ciano (-CN), acila (-C(=O)R') e amida (-CONR'₂), em que R' pode ser hidro-
20 gênio ou um grupo C₁₋₁₂-alquila, de preferência, grupo C₂-C₁₀-alquila, especialmente de preferência, grupo C₃-C₈-alquila, que podem apresentar um ou mais heteroátomos selecionados a partir de N, O, P e S.

A definição C₁-C₁₂-alquila engloba a faixa mais ampla aqui definida para um grupo alquila. De maneira específica, essa definição inclui, por
25 exemplo, os significados de metila, etila, n-, isopropila, n-, iso-, s- e t-butila, n-pentila, n-hexila, 1,3-dimetil-butila, 3,3-dimetil-butila, n-heptila, n-nonila, n-decila, n-undecila, n-dodecila.

Em conexão com a presente invenção, a menos se definido de maneira diferente, grupos alquenila são grupos de hidrocarboneto lineares,
30 ramificados ou cíclicos, que contêm pelo menos uma insaturação simples (dupla ligação) e eventualmente podem ter uma, duas ou mais insaturações simples ou duplas, ou um, dois ou mais heteroátomos, que são selecionados

a partir de O, N, P e S. Em adição, os grupos alquenila de acordo com a invenção eventualmente podem estar substituídos por outros grupos, que são selecionados a partir de grupos -R', halogênio (-X), alcóxi (-OR'), tioéter ou mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), silila (-SiR'₃), carboxila (-COOR'), ciano (-CN), acila (-C(=O)R') e amida (-CONR'₂), em que R' pode ser hidrogênio ou um grupo C₁₋₁₂-alquila, de preferência, grupo C₂₋₁₀-alquila, especialmente de preferência, grupo C₃₋₈-alquila, que podem apresentar um ou mais heteroátomos selecionados a partir de N, O, P e S.

A definição C₂-C₁₂-alquenila engloba a faixa mais ampla aqui definida para um grupo alquenila. De maneira específica, essa definição inclui os significados de vinila; alila (2-propenila), isopropenila (1-metil-etenila); but-1-enila (crotila), but-2-enila, but-3-enila; hex-1-enila, hex-2-enila, hex-3-enila, hex-4-enila, hex-5-enila; hept-1-enila, hept-2-enila, hept-3-enila, hept-4-enila, hept-5-enila, hept-6-enila; oct-1-enila, oct-2-enila, oct-3-enila, oct-4-enila, oct-5-enila, oct-6-enila, oct-7-enila; non-1-enila, non-2-enila, non-3-enila, non-4-enila, non-5-enila, non-6-enila, non-7-enila, non-8-enila; dec-1-enila, dec-2-enila, dec-3-enila, dec-4-enila, dec-5-enila, dec-6-enila, dec-7-enila, dec-8-enila, dec-9-enila; undec-1-enila, undec-2-enila, undec-3-enila, undec-4-enila, undec-5-enila, undec-6-enila, undec-7-enila, undec-8-enila, undec-9-enila, undec-10-enila; dodec-1-enila, dodec-2-enila, dodec-3-enila, dodec-4-enila, dodec-5-enila, dodec-6-enila, dodec-7-enila, dodec-8-enila, dodec-9-enila, dodec-10-enila, dodec-11-enila; buta-1,3-dienila, penta-1,3-dienila.

Em conexão com a presente invenção, a menos se definido de maneira diferente, grupos alquinila são grupos de hidrocarboneto, que contêm pelo menos uma insaturação dupla (ligação tripla) e eventualmente pode ter uma, duas ou mais insaturações simples ou duplas, ou um, dois ou mais heteroátomos, que são selecionados a partir de O, N, P e S. Além disso, os grupos alquinila de acordo com a invenção eventualmente podem estar substituídos com grupos adicionais, que são selecionados a partir de grupos -R', halogênio (-X), alcóxi (-OR'), tioéter ou mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), silila (-SiR'₃), carboxila (-COOR'), ciano (-CN), acila (-C(=O)R') e amida (-

CONR₂'), em que R' é hidrogênio ou um grupo C₁₋₁₂-alquila linear, ramificado ou cíclico, que pode apresentar um ou mais heteroátomos selecionados a partir de N, O, P e S.

5 A definição de C₂-C₁₂-alquinila engloba a faixa mais ampla para um grupo alquinila aqui definida. De maneira específica, essa definição engloba, por exemplo, os significados de etinila (acetilenila); prop-1-inila e prop-2-inila.

Em conexão com a presente invenção, a menos se definido de maneira diferente, grupos arila são grupos de hidrocarboneto aromáticos, 10 que podem ter um, dois ou mais heteroátomos, que são selecionados a partir de O, N, P e S, e eventualmente podem estar substituídos com outros grupos, que são selecionados a partir de grupos -R', halogênio (-X), alcóxi (-OR'), tioéter ou mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), silila (-SiR'₃), carboxila (-COOR'), ciano (-CN), acila (-C(=O)R') e amida (-CONR'₂'), em que R' é hi- 15 drogênio ou um grupo C₁₋₁₂-alquila, de preferência, um grupo C₂₋₁₀-alquila, especialmente de preferência, um grupo C₃₋₈-alquila, que pode ter um ou mais heteroátomos selecionados a partir de N, O, P e S.

A definição C₅₋₁₈-arila engloba a faixa mais ampla para um grupo arila que apresenta 5 a 18 átomos aqui definida. De maneira específica, es- 20 sa definição engloba, por exemplo, os significados de ciclopentadienila, feni- la, ciclo-heptatrienila, ciclo-octatetraenila, naftila e antracenila.

Em conexão com a presente invenção, a menos se definido de maneira diferente, grupos aril-alquila (grupos aralquila) são grupos aquila 25 que estão substituídos com grupos arila e podem apresentar uma cadeia de C₁₋₈-alquileno e podem estar substituídos, no esqueleto de arila ou na cadeia de alquileno, com um ou mais heteroátomos, que são selecionados a partir de O, N, P e S, e eventualmente podem estar substituídos com outros gru- 30 pos, que são selecionados a partir de grupos -R', halogênio (-X), alcóxi (-OR'), tioéter ou mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), silila (-SiR'₃), carboxila (-COOR'), ciano (-CN), acila (-C(=O)R') e amida (-CONR'₂'), em que R' é hi- drogênio ou um grupo C₁₋₁₂-alquila, de preferência, um grupo C₂₋₁₀-alquila, especialmente de preferência, um grupo C₃₋₈-alquila, que podem apresentar

um ou mais heteroátomos selecionados a partir de N, O, P e S.

A definição de grupo C₇₋₁₉-aralquila engloba a faixa mais ampla para um grupo arilalquila tendo um total de 7 a 19 átomos na estrutura principal e na cadeia de alquilenos aqui definida. De maneira específica, essa
5 definição engloba, por exemplo, os significados de benzila e feniletila.

Em conexão com a presente invenção, a menos se definido de maneira diferente, grupos alquil-arila (grupos alcarila) são grupos arila, que estão substituídos por grupos alquila e podem apresentar uma cadeia de C₁₋₈-alquilenos e podem estar substituídos na estrutura principal de arila ou na
10 cadeia de alquilenos com um ou mais heteroátomos, que são selecionados a partir de O, N, P e S e, eventualmente, podem estar substituídos com outros grupos, que são selecionados a partir de grupos -R', halogênio (-X), alcóxi (-OR'), tioéter ou mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), silila (-SiR'₃), carboxila (-COOR'), ciano (-CN), acila (-C(=O)R') e amida (-CONR'₂), em que R' é hi-
15 drogênio ou um grupo C₁₋₁₂-alquila, de preferência, um grupo C₂₋₁₀-alquila, especialmente de preferência, um grupo C₃₋₈-alquila, que pode apresentar um ou mais heteroátomos selecionados a partir de N, O, P e S.

A definição de grupos C₇₋₁₉-alquil-arila engloba a faixa mais larga para um grupo alquil-arila que apresenta um total de 7 a 19 átomos na estrutura principal e na cadeia de alquilenos aqui definida. De maneira específica,
20 essa definição engloba, por exemplo, os significados de tolila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetil-fenila.

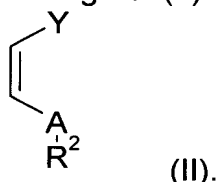
Os grupos alquila, alquenila, alquinila, arila, alcarila e aralquila adicionalmente podem apresentar um ou mais heteroátomos, que - a menos
25 se definido de maneira diferente - são selecionados a partir de N, O, P e S. Nesse caso, os heteroátomos substituem os átomos de carbono numerados. Não estão incluídos aquelas combinações que contradigam as leis da natureza e que, portanto, teriam sido descartadas pelo técnico especializado no assunto, com base em seu conhecimento técnico. Por exemplo, estruturas
30 de anel com três ou mais átomos de oxigênio vizinhos são descartadas.

Os compostos da invenção eventualmente podem estar presentes como misturas de diferentes formas isoméricas possíveis, especifica-

mente de estereoisômeros, por exemplo, E e Z, treó e eritro, e de também isômeros óticos, mas, eventualmente também de tautômeros. Tanto os isômeros E quanto os isômeros E, e também os isômeros treó e eritro, e os isômeros óticos, qualquer misturas destes isômeros, e as possíveis formas tautoméricas são reveladas e reivindicadas.

Derivados de Ácido Acrílico

Os derivados de ácido acrílico usados de acordo com a presente invenção são compostos da fórmula geral (II):



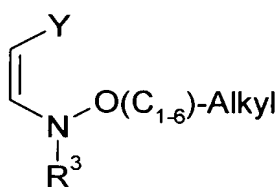
No caso desse composto, A é selecionado a partir de O, S e NR³, e os radicais R² e R³ são, cada um independentemente, selecionado a partir de radicais C₁₋₁₂-alquila, radicais C₅₋₁₈-arila, radicais C₇₋₁₉-arilalquila, grupos alcóxi (-OR'), grupos mercapto (-SR'), grupos amino (-NR'₂), em que R' pode ser um radical C₁-C₅-alquila.

Alternativamente, R² e R³, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de cinco ou seis membros.

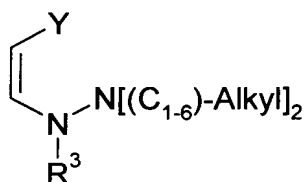
De preferência, os radicais R² e R³ são selecionados, cada um independentemente, a partir de radicais C₂₋₈-alquila, O-(C₂₋₆-alquila), S-(C₂₋₆-alquila), N(C₂₋₆-alquila)₂.

Especialmente de preferência, os radicais R² e R³ são selecionados, cada um independentemente, a partir de radicais C₃₋₆-alquila, O-(C₃₋₄-alquila), S-(C₃₋₄-alquila), N(C₃₋₄-alquila)₂.

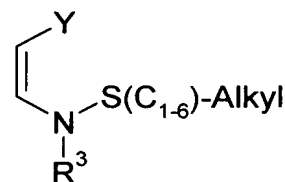
Derivados de ácido dialquil-amino-acrílico, preferidos no contexto da presente invenção, estão representados nas seguintes fórmulas (II-a) a (II-e).



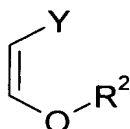
(II-a)



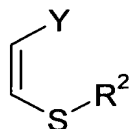
(II-b)



(II-c)



(II-d)



(II-e)

O grupo Y é selecionado a partir de grupos de éster de ácido carboxílico ((C=O)OR⁶), grupos nitrila (CN) e grupos amida ((C=O)NR⁷R⁸); nessas fórmulas, R⁶, R⁷ e R⁸ são selecionados, cada um independentemente, a partir de radicais C₁₋₁₂-alquila, radicais C₅₋₁₈-arila ou radicais C₇₋₁₉-aril-alquila; de preferência, a partir de radicais C₂₋₈-alquila, especialmente de preferência, a partir de radicais C₃₋₆-alquila.

Exemplos de ésteres de ácido acrílico, adequados de acordo com a invenção, são ésteres de ácido metóxi - acrílico, ésteres de ácido alquil - tioacrílico, 3 - (N,N - dimetil - amino) acrilato de metila, 3 - (N,N - dimetil - amino) acrilato de etila, 3 - (N,N - dietil - amino) acrilato de etila, 3 - (N,N - dimetil - amino) acrilonitrila, N',N' - dimetil - 3 - (N,N - dimetil - amino) acrilamida e N',N' - dietil - 3 - (N,N - dimetil - amino) acrilamida, sendo que 3 - (N,N - dietil - amino) acrilato é especialmente preferido.

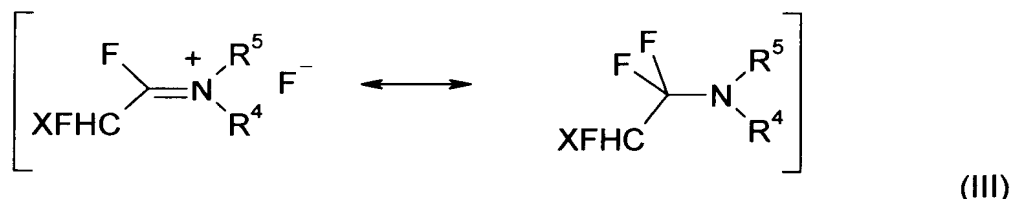
Processos para a preparação de ésteres de ácido dialquil-amino-acrílico foram previamente descritos no estado da técnica, por exemplo, no documento de número EP-A-0 608 725.

Processos para a preparação de dialquil-amino-acrilonitrilas foram descritos no estado da técnica, por exemplo, por Rene *et al* in Synthesis (1986), (5), 419-420.

Os derivados de ácido acrílico, se necessário, podem ser purificados, por exemplo, por destilação. No entanto, isso, em geral, não é necessário em conexão com a reação de acordo com a invenção.

α -Fluoro-aminas

As α -fluoro-aminas usadas de acordo com a presente invenção são compostos da fórmula geral (III):



na qual:

5 R^4 é selecionado a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -arilalquila, de preferência, a partir de radicais C_{2-8} -alquila, especialmente de preferência, a partir de radicais C_{3-6} -alquila,

R^5 independentemente de R^4 , é selecionado a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila, de preferência, a partir de radicais C_{2-8} -alquila, especialmente de preferência, a partir de radicais C_{3-6} -alquila,

10 X é CF_3 , F ou Cl.

Os compostos são obteníveis de acordo com Petrov *et al.* em *Journal of Fluorine Chemistry* 109 (2001) 25-31 e Dmowski *et al.* em *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II, A Critical Review*, ACS, Washington DC (1995) 263, por reação de alquenos fluorados / halogenados com aminas secundárias, e são comercializados, por exemplo, por DuPont.

As α -fluoro-aminas empregadas de preferência, de acordo com a presente invenção, são, por exemplo, selecionadas a partir do grupo consistindo em 1,1,2,2 - tetrafluoro - etil - N,N - dimetil - amina, 1,1,2,2 - tetrafluoro - etil - N,N - dietil - amina, 1,1,2 - trifluoro - 2 - (trifluoro - metil) etil - N,N - dimetil - amina, 1,1,2 - trifluoro - 2 - (trifluoro - metil) etil - N,N - dietil - amina (Reagente de Ishikawa), 1,1,2 - trifluoro - 2 - cloro - etil - N,N - dimetil - amina e 1,1,2 - trifluoro - 2 - cloro - etil - N,N - dietil - amina (Reagente de Yarovenko), sendo que são preferidas 1,1,2,2 - tetrafluoro - etil - N,N - dimetil - amina e 1,1,2,2 - tetrafluoro - etil - N,N - dietil - amina, e é especialmente preferida 1,1,2,2 - tetrafluoro - etil - N,N - dimetil - amina.

Ácidos de Lewis

As α -fluoro-aminas descritas acima reagem na presença de Ácidos de Lewis (Z), para formar sais de imônio, conforme descrito por Wakselman et al em *J.C.S. Chem. Comm.* 565 (1975) 956.

5 As α -fluoro-aminas são reagidas com os Ácidos de Lewis, de preferência, em temperaturas de -80 a 50°C, de preferência, de -40 a 40°C, especialmente de preferência, de 0 a 30°C.

Eventualmente, pode-se abrir mão da adição de um Ácido de Lewis.

10 A reação pode ser realizada em massa ou em um solvente. De preferência, a reação é realizada em um solvente. Solventes adequados são selecionados, por exemplo, a partir do grupo consistindo em hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos, por exemplo, n-hexano, benzeno ou tolueno, que podem estar substituídos com átomos de flúor e de cloro, tais como cloreto de metileno, dicloro-metano, tricloro-metano, tetracloreto de carbono, fluoro-
15 benzeno, cloro-benzeno ou dicloro-benzeno; éteres, por exemplo, dietil éter, difenil éter, metil t-butil éter, isopropil etil éter, dioxano, diglima, dimetil glicol ou THF; nitrilas, tais como metil-nitrila, butil-nitrila ou fenil-nitrila, sendo que são especialmente preferidos dicloro-metano e acetonitrila.

20 Ácidos de Lewis adequados são, por exemplo, compostos que são selecionados a partir do grupo consistindo em BF_3 , AlCl_3 , AlF_3 , ZnCl_2 , PF_5 , SbF_5 , SnCl_4 , BiCl_3 , GaCl_3 , SiCl_4 .

O Ácido de Lewis e a α -fluoro-amina são usados, de preferência, em quantidades equimolares. Alternativamente, o Ácido de Lewis também pode ser usado em excesso. A razão de Ácido de Lewis : α -fluoro-amina se
25 situa, de acordo com a invenção, entre 1:1 e 10:1, de preferência, entre 1:1 e 5:1, especialmente de preferência, entre 1:1 e 1:1,3.

Em uma forma de concretização preferida do processo de acordo com a invenção, a α -fluoro-amina é inicialmente carregada em massa ou dissolvida em um solvente adequado, e adicionada sob mistura gradualmen-
30 te com o Ácido de Lewis.

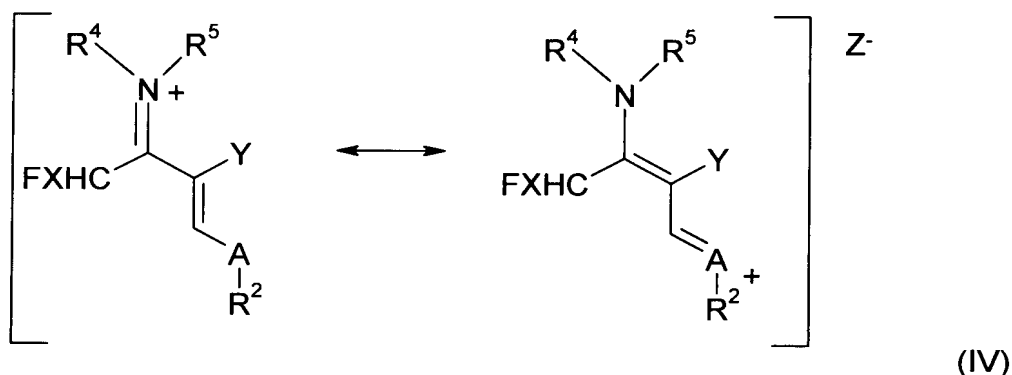
Devido à sensibilidade à hidrólise das α -fluoro-aminas, a reação da α -fluoro-amina com o Ácido de Lewis deve ser realizada em aparelho a-

nidro, sob atmosfera de gás inerte.

Os sais de vinamidínio da fórmula (IV) resultantes, ao contrário, não são nem higroscópicos nem sensíveis à hidrólise, e, portanto, podem ser manuseados e armazenados sob ar.

5 A reação ulterior dos sais de amônio com os ésteres de ácido dialquil-amino-acrílico da fórmula (II) ocorre, de preferência, sem isolamento precedente dos sais de imônio. Em uma outra forma de concretização de acordo com a invenção, os sais de imônio podem ser isolados previamente e usados conforme a necessidade.

10 A reação dos sais de imônio com os derivados de ácido acrílico da fórmula (II), para formar os sais de vinamidínio da fórmula (IV):



em que o ânion Z^- pode ser selecionado, por exemplo, a partir do grupo consistindo em $[BF_4]^-$, $[AlCl_3F]^-$, $[AlF_4]^-$, $[ZnCl_2F]^-$; $[SbF_6]^-$, $[SnCl_4F]^-$, $[BiCl_3F]^-$, $[GaCl_3F]^-$, $[ZnCl_2F]^-$, $[SnCl_4F]^-$, $[BiCl_3F]^-$, $[GaCl_3F]^-$, $[SiCl_4F]^-$, pode ocorrer em
15 temperaturas de -40 a $60^\circ C$, de preferência, de -20 a $40^\circ C$, especialmente de preferência, de 0 a $50^\circ C$.

Os sais de imônio e os derivados de ácido acrílico são usados, de preferência, em quantidades equimolares. Alternativamente, os sais de imônio ou os derivados de ácido acrílico também podem ser usados em ex-
20 cesso. A razão de sal de imônio : derivado de ácido acrílico se situa, de acordo com a invenção, entre 1:10 e 10:1, de preferência, entre 1:5 e 5:1, especialmente de preferência, entre 1,3:1 e 1:1,3.

Como solventes, são utilizados, de preferência, aqueles solventes que também tenham sido usados previamente para a síntese do sal de
25 imônio.

Em uma forma de concretização preferida do processo de acordo com a invenção, o sal de imônio é inicialmente carregado em massa ou dissolvido em um solvente adequado, e adicionado sob mistura gradualmente com os derivados de ácido acrílico.

5 Em uma outra forma de concretização de acordo com a invenção, derivados de ácido acrílico (II) e α -fluoro-aminas (III), eventualmente, são inicialmente carregados em um solvente e adicionado sob mistura gradualmente com o Ácido de Lewis. Finalmente, uma hidrazina da fórmula (V) é, então, adicionada.

10 Os sais de imônio da fórmula (IV) podem ser isolados por remoção simples do solvente.

Entretanto, os sais de imônio da fórmula (IV), de preferência, são reagidos sem isolamento precedente com hidrazinas da fórmula geral (V), de preferência, com metil-hidrazina, para formar ésteres de ácido 3-di-halo-
15 metil-pirazol-4-carboxílico da fórmula (I).

Muito especialmente de preferência, são empregadas hidrazina, metil-hidrazina e etil-hidrazina, sendo que metil-hidrazina é ainda mais preferida.

Como compostos preferidos da fórmula geral (I) sejam mencionados: 1-metil-3-difluoro-metil-4-pirazol-carboxilato de metila, 1-metil-3-
20 difluoro-metil-4-pirazol-carboxilato de etila, 1-metil-3-cloro-fluoro-metil-4-pirazol-carboxilato de metila, 1-metil-3-cloro-fluoro-metil-4-pirazol-carboxilato de etila, 1-metil-3-(trifluoro-metil) fluoro-metil-4-pirazol-carboxilato de metila, 1-metil-3-(trifluoro-metil) fluoro metil-4-pirazol-carboxilato de etila, sendo que
25 1-metil-3-difluoro-metil-4-pirazol-carboxilato de etila e 1-metil-3-difluoro-metil-4-pirazol-carboxilato de metila são especialmente preferidos.

De preferência, a reação dos sais de imônio da fórmula (IV) com as hidrazinas da fórmula (V) é realizada em presença de solventes. Solventes adequados, por exemplo, são aqueles que foram indicados para a reali-
30 zação das etapas precedentes.

A reação com as alquil-hidrazinas pode ocorrer, por exemplo e de preferência, a -30 a +80°C, especialmente de preferência, a -20 a +25°C,

e muito especialmente de preferência, a -10 a +40°C.

Por razões de viabilidade econômica, é preferida a realização à temperatura ambiente (TA).

5 Pode ser evidenciado como especialmente vantajoso, que a formação dos derivados de ácido 3-halo-alquil-4-pirazol-carboxílico decorra com elevada regiosseletividade mesmo em temperatura ambiente.

Os derivados de ácido 4-halo-alquil-3-pirazol-carboxílico regioisoméricos que resultam em uma pequena fração ($\leq 8\%$) podem ser removidos a partir do produtos desejados devido às suas diferentes propriedades físicas por processos adequados, por exemplo, destilação ou cristalização, 10 ou por lavagem simples com, por exemplo, ciclo-hexanos.

Além disso, é também vantajoso mencionar que todas as etapas do processo de acordo com a invenção podem ser realizadas sucessivamente, sem purificação / isolamento intermediário dos estágios intermediários / 15 produtos intermediários.

Os derivados de 3-halo-alquil-4-pirazol-carboxílicos da fórmula (I) eventualmente podem ser convertidos, de uma maneira em si conhecida (Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, quarta edição, volume E5, páginas 223 e seguintes), por exemplo, por saponificação ácida ou alcalina, para formar ácidos 3-halo-alquil-4-pirazol-carboxílicos. 20

É preferida a saponificação alcalina. Isso pode ocorrer, de maneira em si conhecida, por exemplo, por reação com bases, tais como, por exemplo, hidróxidos de metais alcalinos, tais como, por exemplo, hidróxido de lítio, de sódio ou de potássio ou suas soluções aquosas. Como solventes, 25 são adequados, por exemplo, água, álcoois, tais como, por exemplo, metanol, etanol e isopropanol, hidrocarbonetos aromáticos, tal como, por exemplo, tolueno, acetona, piridina ou misturas de tais solventes.

No contexto da presente da presente invenção, ácidos 3-halo-alquil-4-pirazol-carboxílicos preferidos são ácido 1-metil-3-difluoro-metil-4-pirazol-carboxílico, ácido 1-metil-3-cloro-fluoro-metil-4-pirazol-carboxílico, 30 ácido 1-metil-3-(trifluoro-metil) fluoro-metil-4-pirazol-carboxílico, ácido 3-difluoro-metil-4-pirazol-carboxílico, 3-(trifluoro-metil)-fluoro-metil-4-pirazol-

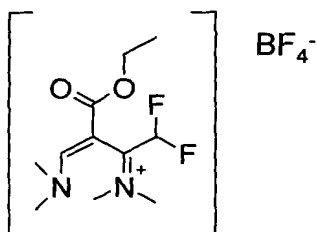
carboxílico e ácido 3-cloro-fluoro-metil-4-pirazol-carboxílico, sendo que ácido 1-metil-3-difluoro-metil-4-pirazol-carboxílico é especialmente preferido.

A invenção será mais pormenorizadamente explicada com base nos seguintes exemplos de concretização, sem, contudo, limitá-la a estes.

5 Exemplos

Exemplo 1:

Tetrafluoro-borato de N-[(2E)-1-(difluoro-metil)-3-(dimetil-amino)-2-(etóxi-carbonil) prop-2-en-1-ilideno]-N-metil-metanamínio



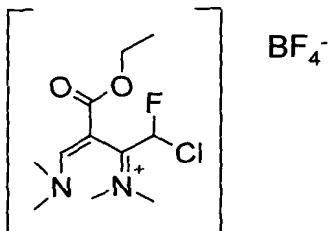
8,8 g (60 mmoles) de N-1,1,2,2-tetrafluoro-etil-dimetil-amina foram previamente colocados em 50 mL de dicloro-metano sob argônio, e 8,2 g (60 mmoles) de complexo de trifluoreto de boro - dietil éter foram adicionados à TA. A mistura foi agitada durante 30 minutos e, então, misturada com 7,15 g (50 mmoles) de dimetil-amino-acrilato de etila. Depois de 2 horas de agitação à TA e remoção do dicloro-metano sob vácuo, foram obtidos 12,4 g do produto (100% de rendimento) como um óleo amarelo.

^{19}F RMN (CDCl_3) $\delta = -120,35$, (d, 2F, $J = 51$ Hz); $-151,2$ (s, 4F) ppm.

^1H RMN (CDCl_3) $\delta = 1,25$ (t, 3H); 2,8, (s, 6H), 3,45 (m, 6H); 4,2 (qu, CH_2); 6,87 (t, 1H); 8,16 (s, 1H) ppm.

Exemplo 2:

Tetrafluoro-borato de N-[(2E)-1-(Cloro-fluoro-metil)-3-(dimetil-amino)-2-(etóxi-carbonil)-prop-2-en-1-ilideno]-N-metil-metanamínio

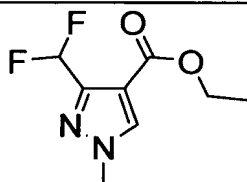


17,6 g (0,1 mmol) de N-1,1,2-trifluoro-2-cloro-etil-dimetil-amina

foram previamente colocados em 100 mL de dicloro-metano sob argônio e misturados, à TA, com 13,6 g (0,1 mol) de complexo de trifluoreto de boro. Depois de 30 minutos de agitação, foram adicionados 14,3 g (0,1 mol) de dimetil-amino-acrilato de etila e a mistura foi agitada 2 h à TA. Depois da remoção do dicloro-metano sob vácuo, foram obtidos 25,2 g (95% do teórico) do produto.

Exemplo 3:

3-(Difluoro-metil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etila



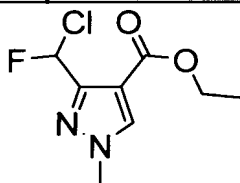
10 10,0 g (30 mmoles) de tetrafluoro - borato de N - [(2E) - 1 - (difluoro - metil) - 3 - (dimetil - amino) - 2 - (etóxi - carbonil) - prop - 2 - en - 1 - ilideno] - N - metil - metanamínio foram dissolvidos em 50 mL de acetonitrila e misturados com 2,3 g de metil-hidrazina. Depois de 2 horas de agitação à TA, a acetonitrila foi completamente removida sob vácuo. Por destilação a vácuo ou por cristalização a partir de n-hexano, foram obtidos 5,3 g (86% do teórico) do produto com um ponto de fusão de 63-65°C.

^{19}F RMN (CDCl_3): $\delta = -117,2$ (d) ppm.

^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 1,35$ (t, 3H); 3,96 (s, 3H); 4,31 (qu, 2H); 7,10 (t, 1H), 8,15 (s, 1H) ppm.

Exemplo 4:

20 3-(Cloro-fluoro-metil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etila

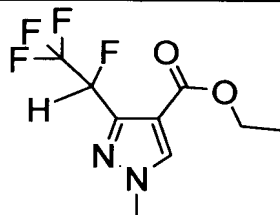


Em um desvio do Exemplo 3, tetrafluoro - borato de N-[(2E)-1-(difluoro-metil)-3-(dimetil-amino)-2-(etóxi-carbonil) prop-2-en-1-ilideno]-N-metil-metanamínio é usado.

^{19}F RMN (CDCl_3): $\delta = -133,8$ (d, $J = 47,5$) ppm.

25 Exemplo 5:

3-(1,2,2,2-Tetrafluoro-etil)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxilato de etila



25,3 g (0,1 mmol) de N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-propil-
 amina foram previamente colocados em 100 mL de dicloro-metano, sob ar-
 gônio, e misturados, à TA, com 13,6 (0,1 mol) de complexo de trifluoreto de
 5 boro - dietil éter. Depois de 30 minutos de agitação, 14,3 g (0,1 mmol) de
 dimetil-amino-acrilato de etila foram adicionados e a mistura foi agitada 2
 horas à TA. depois da remoção do dicloro-metano sob vácuo, foram obtidos
 cerca de 35 g do sal de vinamidínio. 5,6 g de metil-hidrazina foram previa-
 mente colocados em 40 mL de acetonitrila e a solução de sal de vinamidínio
 10 em 30 mL de acetonitrila foi adicionada à 10°C.

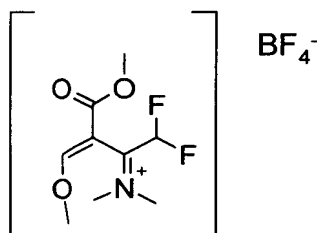
Depois de 2 horas de agitação à TA, a acetonitrila foi completa-
 mente removida sob vácuo. Por cromatografia em SiO₂, foram isolados 20 g
 (82%) do produto, como óleo.

¹⁹F RMN (CDCl₃): δ = -76,8 (dd., 3F), -191,86 (d. qw, 1F)- ppm.

15 ¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,35 (t, 3H); 3,96 (s, 3H); 4,35 (qu, 2H); 6,52 (d, qu,
 1H), 8,10 (s, 1H) ppm.

Exemplo 6:

Tetrafluoro-borato de N-[(2E)-1-(difluoro-metil)-3-metóxi-2-(metóxi-carbonil)
 prop-2-en-1-ilideno]-N-metil-metanamínio



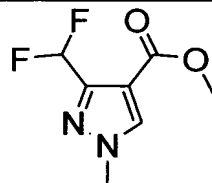
20 8,7 g (60 mmoles) de N-1,1,2,2-tetrafluoro-etil-dimetil-amina fo-
 ram previamente colocados em 50 mL de dicloro-metano, sob argônio, e 8,2
 g (60 mmoles) de complexo de trifluoreto de boro-dietil éter foram adiciona-
 dos à TA. A mistura foi agitada durante 30 minutos e, então, misturada com

6,38 g (55 mmoles) de metóxi-acrilato de metila. Depois de 2 horas de agitação à TA e remoção do dicloro-metano sob vácuo, 12,4 g do produto (100% de rendimento) foram obtidos como um óleo amarelo.

^{19}F RMN (CDCl_3) δ = -121,55, (d, 2F, J = 51 Hz); -150,2 (s, 4F) ppm.

5 Exemplo 7:

3-(Difluoro-metil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metila



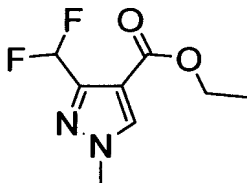
Procedeu-se tal como descrito no Exemplo 2, empregando-se, contudo o tetrafluoro-borato de N-[(2E)-1-(difluoro-metil)-3-metóxi-2-(metóxi-carbonil) prop-2-en-1-iliden]-N-metil-metanamínio.

10 Por meio de cromatografia em SiO_2 , isola-se o produto como um óleo amarelo.

^{19}F RMN (CDCl_3): δ = -117,5 (d) ppm.

Exemplo 8:

3-(Difluoro-metil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etila (processo em um pote)

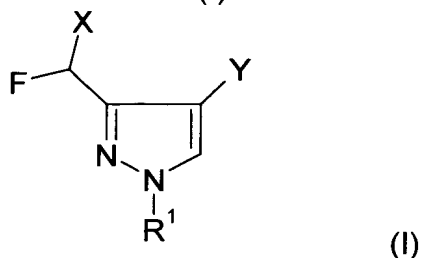


10,8 g de N-1,1,2,2-tetrafluoro-etil-dimetil-amina foram previamente colocados em 50 mL de acetonitrila, sob argônio, e 26 g de trifluoreto de boro foram adicionados como uma solução a 17% em CH_3CN à TA. A mistura foi agitada durante 30 minutos e, então, misturada com 8,67 g de dimetil-amino-acrilato de etila. A mistura foi agitada 2 horas, à TA, e, então, lentamente adicionada à solução de 3,4 g de metil-hidrazina em 10 mL de acetonitrila à 10°C. Depois de 2 horas de agitação à TA, a acetonitrila foi completamente removida sob vácuo, e o produto foi misturado com água e removido por filtração. Por destilação sob vácuo ou por lavagem com ciclohexano, foram obtidos 10 g do produto com a pureza de 99% e um ponto de

fusão de 62 - 63°C.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de derivados de ácido 3-di-halo-metil-pirazol-4-carboxílico da fórmula (I):



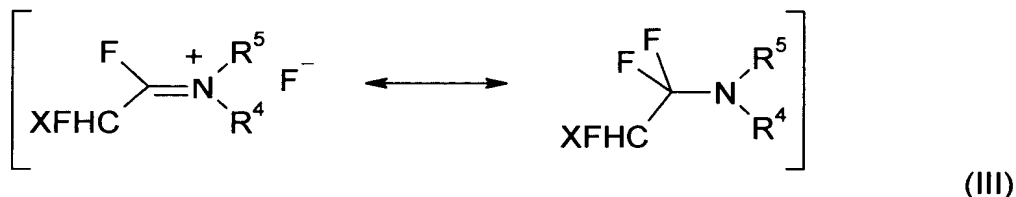
na qual:

5 R^1 é selecionado a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila,

Y é selecionado a partir de $(C=O)OR^6$, CN e $(C=O)NR^7R^8$, em que R^6 , R^7 e R^8 são, cada um independentemente, selecionados a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila; e

10 X é F , Cl ou CF_3 ,

por reação de α -fluoro-aminas da fórmula (III):



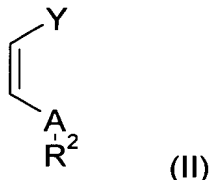
na qual:

R^4 é selecionado a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila,

15 R^5 independentemente de R^4 , é selecionado a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila, e

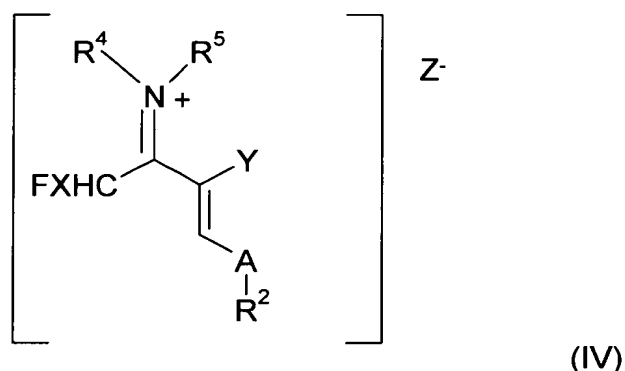
X é F , Cl ou CF_3 ,

na presença de Ácidos de Lewis (Z), com derivados de ácido acrílico da fórmula (II):



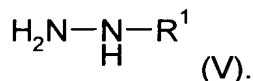
20 na qual:

- A é selecionado a partir de O, S e NR^3 ,
 Y é selecionado a partir de $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^6$, CN e $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, em que R^6 , R^7 e R^8 são, cada um independentemente, selecionados a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila; e
 5 R^2 e R^3 são, cada um independentemente, selecionados a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{NR}'_2$, em que R' pode ser um radical (C_1-C_5) -alquila, ou R^2 e R^3 , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, podem formar um anel de com cinco ou seis membros,
 10 para formar sais de vinamidínio da fórmula (IV):

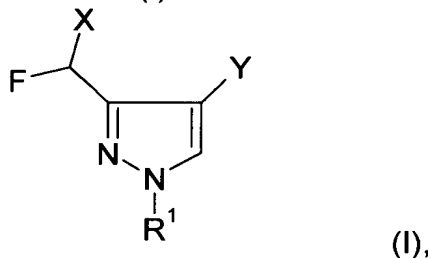


na qual Z^- é um ânion;

e a sua reação subsequente com hidrazinas da fórmula geral (V):



2. Processo para a preparação de derivados de 3-di-halo-metil-pirazol-4-carboxílicos da fórmula (I):



15 na qual:

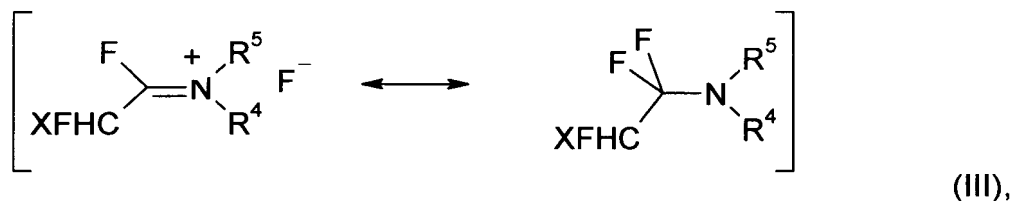
R^1 é selecionado a partir de hidrogênio, radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila,

Y é selecionado a partir de $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^6$, CN e $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, em que R^6 , R^7 e R^8 são, cada um independentemente, selecionados a partir de radi-

cais C₁₋₁₂-alquila, radicais C₅₋₁₈-arila ou radicais C₇₋₁₉-aril-alquila; e

X é F, Cl ou CF₃,

por reação de α-fluoro-aminas da fórmula (III):



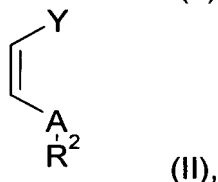
na qual:

5 R⁴ é selecionado a partir de radicais C₁₋₁₂-alquila, radicais C₅₋₁₈-arila ou radicais C₇₋₁₉-aril-alquila,

R⁵ independentemente de R⁴, é selecionado a partir de radicais C₁₋₁₂-alquila, radicais C₅₋₁₈-arila ou radicais C₇₋₁₉-aril-alquila, e

X é F, Cl ou CF₃,

10 com derivados de ácido acrílico da fórmula (II):



na qual:

A é selecionado a partir de O, S e NR³,

Y é selecionado a partir de (C=O)OR⁶, CN e (C=O)NR⁷R⁸, em que R⁶, R⁷ e R⁸ são, cada um independentemente, selecionados a partir de radi-

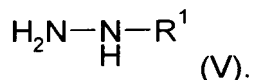
15 cais C₁₋₁₂-alquila, radicais C₅₋₁₈-arila ou radicais C₇₋₁₉-aril-alquila; e

R² e R³ são, cada um independentemente, selecionados a partir de radicais C₁₋₁₂-alquila, radicais C₅₋₁₈-arila ou radicais C₇₋₁₉-aril-alquila, -OR', -SR', -NR'₂, em que R' pode ser um radical (C₁-C₅)-alquila,

ou R² e R³, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão liga-

20 dos, podem formar um anel de cinco ou de seis membros,

e a sua reação subsequente com hidrazinas da fórmula geral (V):



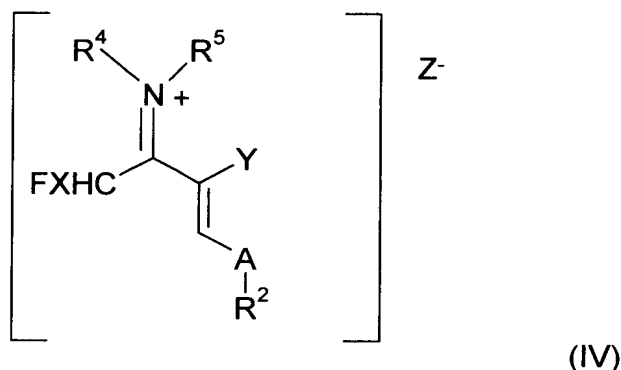
3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, no qual o ânion Z⁻ é selecionado a partir do grupo consistindo em [BF₄]⁻, [AlCl₄]⁻, [AlF₄]⁻

, $[\text{ZnCl}_3]^-$, $[\text{PF}_6]^-$, $[\text{SbF}_6]^-$, $[\text{SnCl}_5]^-$, $[\text{BiCl}_4]^-$, $[\text{GaCl}_4]^-$.

4. Processo, de acordo com uma das reivindicações 1 até 3, caracterizado pelo fato de que o grupo Y é um grupo de éster de ácido carboxílico da fórmula $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^6$, em que R^6 é selecionado a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila.

5. Processo, de acordo com uma das reivindicações 1 até 4, caracterizado pelo fato de que todas as etapas de reação são realizadas sem purificação / isolamento intermediário dos produtos intermediários.

6. Sal de vinamidínio da fórmula (IV):



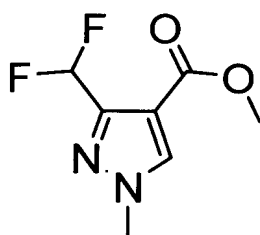
- 10 na qual todos os radicais têm os significados previamente definidos e Z^- é um ânion.

7. Sal de vinamidínio, de acordo com a reivindicação 6, em que $\text{X} = \text{F}$.

8. Sal de vinamidínio, de acordo com uma das reivindicações 6 ou 7, caracterizado pelo fato de que o grupo Y é um grupo de éster de ácido carboxílico da fórmula $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^6$, em que R^6 é selecionado a partir de radicais C_{1-12} -alquila, radicais C_{5-18} -arila ou radicais C_{7-19} -aril-alquila.

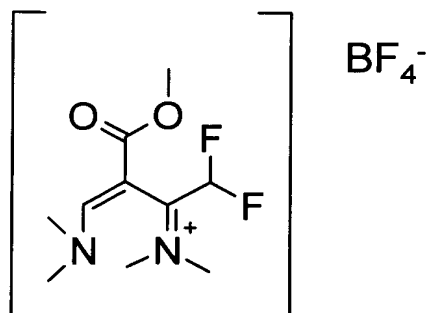
9. Sal de vinamidínio, de acordo com uma das reivindicações 6 até 8, caracterizado pelo fato de que o ânion Z^- é selecionado a partir do grupo consistindo em $[\text{BF}_4]^-$, $[\text{AlCl}_4]^-$, $[\text{AlF}_4]^-$, $[\text{ZnCl}_3]^-$, $[\text{PF}_6]^-$, $[\text{SbF}_6]^-$, $[\text{SnCl}_5]^-$, $[\text{BiCl}_4]^-$, $[\text{GaCl}_4]^-$.

10. Composto da fórmula (V):



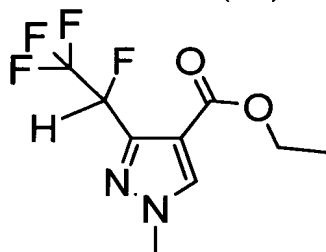
(V).

11. Composto da fórmula (VI):



(VI).

12. Composto da fórmula (VII):

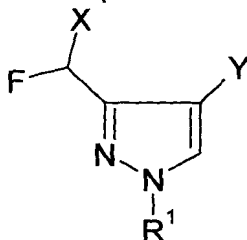


(VII).

RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO 3-DI-HALOMETIL-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO".

5 A invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de ácido 3-di-halo-metil-pirazol-4-carboxílicos da fórmula (I)



(I),

por reação de α -fluoro-aminas da fórmula (III), na presença de Ácidos de Lewis com derivados de ácido acrílico da fórmula (II), para formar sais de vinamidínio da fórmula (IV), e a sua reação subsequente com hidrazinas, bem como aos próprios sais de vinamidínio da fórmula (IV).