



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

(21) PI 0716016-0 A2



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

(22) Data de Depósito: 06/08/2007
(43) Data da Publicação: 30/07/2013
(RPI 2221)

(51) Int.Cl.:
C07C 209/10

(54) **Título:** PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE AMINAS AROMÁTICAS NA PRESENÇA DE UM COMPLEXO DE PALÁDIO QUE COMPREENDE UM LIGANTE DE FERROCENIL DIFOSFINA

(30) **Prioridade Unionista:** 08/08/2006 EP 06 016478.7, 21/09/2006 EP 06 019748.0

(73) **Titular(es):** Syngenta Participations AG

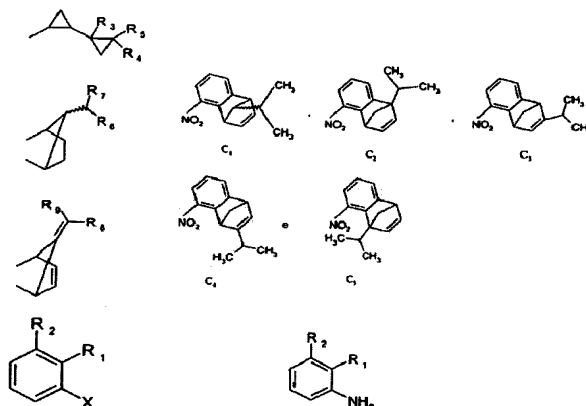
(72) **Inventor(es):** Harald Walter, Ulrike Nettekoven

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007006934 de 06/08/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/017443de 14/02/2008

(57) **Resumo:** Patente de Invenção: "PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE AMINAS AROMÁTICAS NA PRESENÇA DE UM COMPLEXO DE PALÁDIO QUE COMPREENDE UM LIGANTE DE FERROCENIL DIFOSFINA". A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de Fórmula (I) em que R1 é 1,3-dimetil-butila, 1,3,3-trimetil-butila ou um grupo A1, em que R3, R4 e R5 são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C1-C4 alquila; e R2 é hidrogênio; ou R1 e R2 formam juntos o grupo A2, em que R6 e R7 são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C1-C4 alquila; ou R1 e R2 formam juntos o grupo A3, em que R8 e R9 são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C1-C4 alquila; em que um composto de Fórmula (II) em que R1 e R2 são definidos para a fórmula I e X é bromo ou cloro, é reagido com amônia na presença de uma base e uma quantidade catalítica de pelo menos um composto de complexo de paládio, em que o composto de complexo de paládio compreende pelo menos um ligante de ferrocenil-difosfina.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE AMINAS AROMÁTICAS NA PRESENÇA DE UM COMPLEXO DE PALÁDIO QUE COMPREENDE UM LIGANTE DE FERROCENIL DIFOSFINA**".

5 A presente invenção refere-se a um processo para a aminação de halobenzenos, 5-halo-benzonorbornenos ou 5-halo-benzonorbornadienos substituídos com orto-biciclopropila- ou orto-C₆-C₇ alquila.

Anilinas primárias substituídas com orto-biciclopropila- ou orto-C₆-C₇ alquila como, por exemplo, 2-biciclopropila-2-il-fenilamina e 2-(1,3-
10 dimetil-butil)-fenilamina, são intermediários valiosos para a preparação de fungicidas, tais como aqueles descritos, por exemplo, na WO 03/074491 e WO 03/010149.

5-Amino-benzonorbornenos e 5-amino-benzonorbornadienos como, por exemplo, 9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-
15 ilamina, são intermediários valiosos para a preparação de fungicidas, tais como aqueles descritos, por exemplo, na WO 04035589.

Agroquímicos são geralmente produzidos em grandes quantidades. Por exemplo, o fungicida clorotalonil foi produzido no ano de 2005 em uma quantidade de mais de 23.000 toneladas métricas.

20 Em termos gerais, anilinas que demandam estericamente menos orto-substituintes, por exemplo, a orto-tolil-amina, podem ser preparadas a partir das reações de halobenzenos com amônia por meio de acoplamento cruzado catalisado por paládio, como descrito no "Journal of the American Chemical Society", 128, 10.028-10.029, 2006. Mas o uso bem-sucedido de
25 catalisadores que contêm paládio em uma aminação em uma etapa de halobenzenos mais estericamente impedidos como, por exemplo, halobenzenos, 5-halo-benzonorbornenos ou 5-halo-benzonorbornadienos substituídos com orto-biciclopropila, não foi descrito.

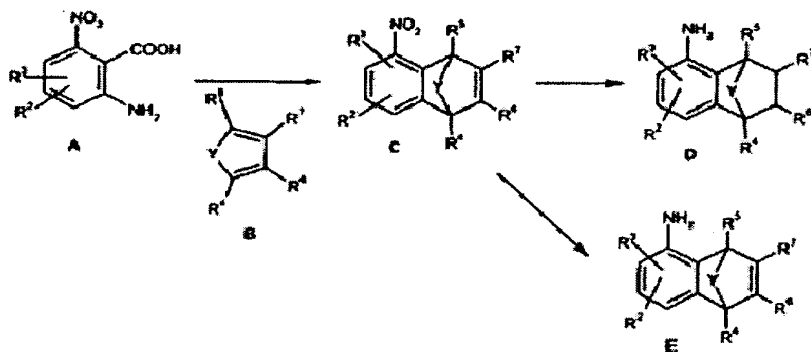
De acordo com WO 03/074491, anilinas primárias substituídas
30 com orto-biciclopropila podem ser preparadas por reação dos halobenzenos substituídos com orto-biciclopropila correspondentes em uma reação em duas etapas, primeiro com benzofenonaimina em uma reação catalisada por

paládio(II), e depois reação dos produtos de reação com cloridrato de hidroxilamina e acetato de sódio ou com ácidos, por exemplo, ácido clorídrico. No entanto, um procedimento de reação desse tipo para a preparação de anilinas primárias é inadequado para a produção em larga escala de anilinas primárias substituídas com orto-biciclopropila, devido à necessidade de uma segunda etapa do processo e do custo relativo elevado da benzofenonaimina. Além disso, o procedimento de reação é descrito na WO 03/074491 exclusivamente para bromo- ou iodo-benzenos, e não para clorobenzenos. Verificou-se que o procedimento de reação descrito na WO 03/074491 é pouco adequado à iminação dos 2-(2-clorofenil)-biciclopropanos menos reativos, mas mais econômicos, em rendimentos elevados.

A aminação em uma etapa bem-sucedida dos halobenzenos estericamente impedidos substituídos com orto-biciclopropila com a utilização de catalisadores que contêm cobre é conhecida e é descrita na WO 06/061226. Um procedimento de reação desse tipo para a preparação de anilinas primárias não é interessante para a produção em larga escala de anilinas primárias substituídas com orto-alquila em função do alto custo do gerenciamento dos resíduos de sal de cobre. Além disso, verificou-se que o procedimento de reação descrito na WO 06/061226 é pouco adequado para uma aminação dos 2-(2-clorofenil)biciclopropanos menos reativos, mas mais viáveis economicamente em rendimentos elevados.

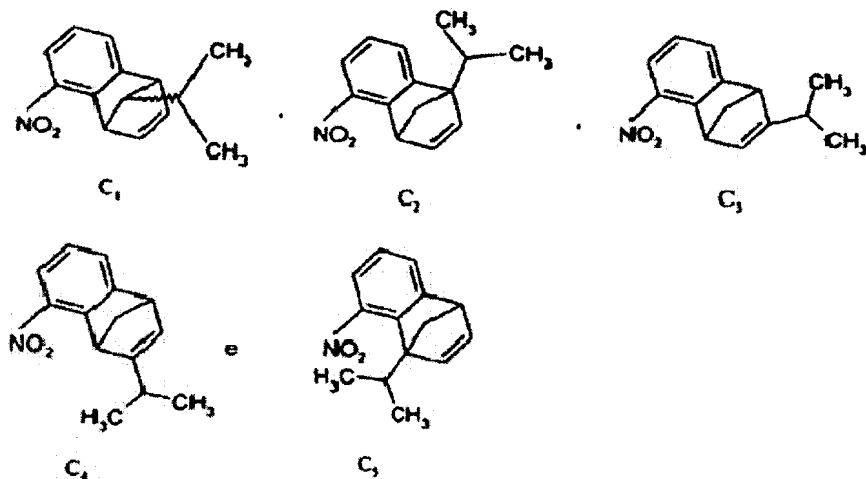
Vários 5-amino-benzonorbornenos ou 5-amino-benzonorbornadienos, métodos para sua preparação e seu uso como intermediários na produção de microbiocidas são descritos na WO 04/035589. De acordo com WO 04/035589, essas aminas podem ser preparadas como descrito no Esquema 1 abaixo.

Esquema 1



Na síntese descrita no Esquema 1, a 3-nitrobenzina, gerada a partir de um ácido 6-nitro-antranílico (A), é reagida com um 1,4-dieno cíclico (B), por exemplo, 5-isopropil-ciclopentadieno, para formar um 5-nitro-benzonorbornadieno (C) em uma reação de Diels-Alder. Sob condições padronizadas de redução catalítica (por exemplo, com a utilização de níquel de Raney ou paládio sobre carbono em um solvente como, por exemplo, metanol), tanto o grupo 5-nitro quanto a ligação 2,3-dupla do 5-nitro-benzonorbornadieno (C) são reduzidos para formar o 5-amino-benzonorborneno (D). Sob condições leves de redução catalítica (por exemplo, com o uso de zinco metálico na presença de cloreto de amônio ou amálgama de alumínio), os amino-benzonorbornadienos (E) são formados. Um exemplo de (D) é 5-amino-9-isopropil-benzonorborneno, que é um precursor de uma amida de, por exemplo, ácido 3-di-fluormetil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

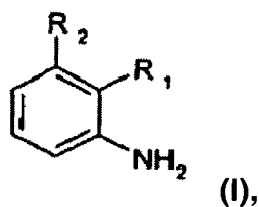
O problema com a síntese representada no Esquema 1 é que são formadas diversas impurezas isoméricas indesejadas. Por exemplo, na preparação do 5-nitro-benzonorbornadieno (C), em que R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são todos H e Y é CH-*iso*-propila, pela reação de Diels-Alder, são formados os seguintes regioisômeros:



Infelizmente, o isômero C_1 desejado é formado em um rendimento relativamente baixo. Embora os isômeros indesejados possam ser removidos, ao final da reação de Diels-Alder ou em um estágio posterior, por técnicas convencionais como, por exemplo, cristalização fracionada ou destilação fracionada ou por métodos cromatográficos, essa via sintética não é bem-adequada à produção em larga escala.

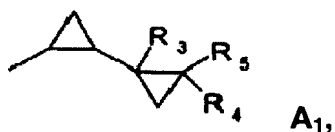
Conseqüentemente, o problema da presente invenção é fornecer um novo processo para a preparação de anilinas primárias, 5-amino-benzonorbornenos e 5-amino-benzonorbornadienos substituídos com orto-biciclopropila- ou orto- C_6-C_7 alquila, o que evitaria as desvantagens mencionadas anteriormente do processo conhecido, e tornaria possível a preparação desses compostos com um custo economicamente razoável e de uma forma mais fácil com rendimentos elevados e boa qualidade.

A presente invenção, conseqüentemente, refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula I



em que:

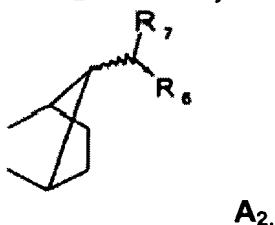
R_1 é 1,3-dimetil-butil, 1,3,3-trimetil-butila ou um grupo A_1



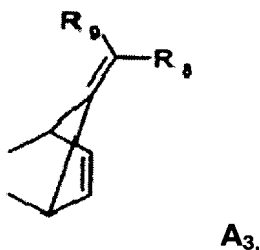
em que R_3 , R_4 e R_5 são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila; e

R_2 é hidrogênio; ou

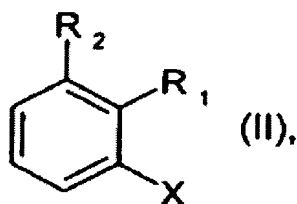
- 5 R_1 e R_2 formam juntos o grupo A_2



em que R_6 e R_7 são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila; ou R_1 e R_2 formam juntos o grupo A_3



- 10 em que R_8 e R_9 são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila;
em que um composto de fórmula II



em que R_1 e R_2 são como definidos para a fórmula I, e X é bromo ou cloro, é reagido com amônia na presença de uma base e uma quantidade catalítica

- 15 de pelo menos um composto de complexo de paládio, em que o composto de complexo de paládio compreende pelo menos um ligante de ferrocenil-difosfina.

Compostos de fórmula I ocorrem em várias formas estereoisoméricas. O processo de acordo com a invenção inclui a preparação das refe-

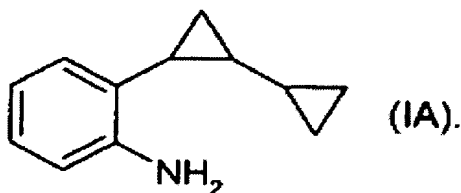
ridas formas estereoisoméricas individuais e a preparação de misturas das referidas formas estereoisoméricas em qualquer proporção.

O processo de acordo com a invenção é adequado, de preferência, para a preparação de compostos de fórmula I, em que R₁ é um grupo A₁, em que R₃, R₄ e R₅ são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C₁-C₄ alquila; e R₂ é hidrogênio; ou R₁ e R₂ formam juntos o grupo A₂, em que R₆ e R₇ são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C₁-C₄ alquila; ou R₁ e R₂ formam juntos o grupo A₃, em que R₈ e R₉ são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C₁-C₄ alquila.

O processo de acordo com a invenção é adequado, de preferência, para a preparação de compostos de fórmula I, em que R₁ é A₁, R₃ é hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e R₂, R₄ e R₅ são hidrogênio.

O processo de acordo com a invenção é adequado, de preferência, para a preparação de compostos de fórmula I, em que R₁ é A₁, R₃ é hidrogênio ou metila e R₂, R₄ e R₅ são hidrogênio.

O processo de acordo com a invenção é adequado especialmente para a preparação de compostos de fórmula IA



O processo de acordo com a invenção é adequado, de preferência, para a preparação de compostos de fórmula I, em que R₁ é 1,3-dimetil-butila e R₂ é hidrogênio.

O processo de acordo com a invenção é adequado, de preferência, para a preparação de compostos de fórmula I, em que R₁ é 1,3,3-trimetil-butila e R₂ é hidrogênio.

O processo de acordo com a invenção é adequado, de preferência, para a preparação de compostos de fórmula I em que R₁ e R₂ formam juntos o grupo A₂, em que R₆ e R₇ são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C₁-C₄ alquila.

O processo de acordo com a invenção é adequado, de preferência, para a preparação de compostos de fórmula I em que R₁ e R₂ formam juntos o grupo A₂, em que R₆ e R₇ são, cada um, metila.

5 O processo de acordo com a invenção é adequado, de preferência, para a preparação de compostos de fórmula I em que R₁ e R₂ formam juntos o grupo A₃, em que R₈ e R₉ são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C₁-C₄ alquila.

10 O processo de acordo com a invenção é adequado, de preferência, para a preparação de compostos de fórmula I em que R₁ e R₂ formam juntos o grupo A₃, em que R₈ e R₉ são, cada um, metila.

Compostos de fórmula II em que X é bromo são usados, de preferência, no processo de acordo com a invenção.

Compostos de fórmula II em que X é cloro são usados, de preferência, no processo de acordo com a invenção.

15 No processo de acordo com a invenção, compostos de fórmula II podem ser usados tipicamente em concentrações entre 0,01 M e 5 M. Mais preferivelmente, os compostos de fórmula II são usados em concentrações entre 0,1 M e 5 M. Ainda mais preferivelmente, os compostos de fórmula I são usados em concentrações entre 0,1 M e 2 M. A possibilidade de utiliza-
20 ção de concentrações elevadas dos compostos de fórmula II é uma vantagem importante do processo de acordo com a invenção, na medida em que, com concentrações elevadas de produtos de educação, menos solvente é necessário, o que torna o processo de acordo com a invenção especialmente adequado à produção em larga escala.

25 Os compostos de complexo de paládio que são usados no processo de acordo com a invenção são formados a partir de um precursor de paládio e pelo menos um ligante de ferrocenil-difosfina. No processo de acordo com a invenção, os compostos de complexo de paládio estão presentes, de preferência, na forma dissolvida como complexos de paládio-ligante.

30 Os compostos de complexo de paládio podem ser usados como compostos já formados de complexo de paládio no processo de acordo com a invenção, ou são formados *in situ* no processo de acordo com a invenção.

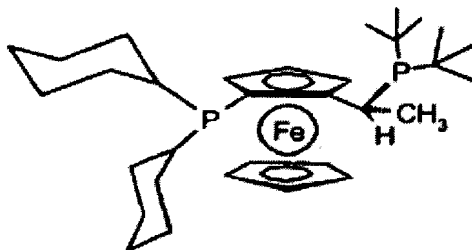
A fim de formar compostos de complexo de paládio, um precursor de paládio é reagido com pelo menos um ligante de ferrocenil-difosfina. No caso de reação incompleta, pode ocorrer que pequenas quantidades de precursor de paládio ou de ligante não se dissolvam na mistura de reação.

5 Precursores de paládio adequados são acetato de paládio, dicloreto de paládio, solução de dicloreto de paládio, paládio₂ (dibenzilideno-acetona)₃ ou paládio (dibenzilideno-acetona)₂, tetraquis(trifenilfosfina) paládio, paládio sobre carbono, diclorobis(benzonitrila)paládio, paládio (tris-*terc*-butilfosfina)₂ ou uma mistura de paládio₂ (dibenzilideno-acetona)₃ e paládio
10 (tris-*terc*-butilfosfina)₂.

Ligantes de ferrocenil-difosfina são ligantes bidentados de fosfina terciária comumente usados em reações catalisadas por paládio. Esses ligantes bidentados ocupam dois sítios de coordenação e, dessa forma, são capazes de quelar as espécies de paládio.

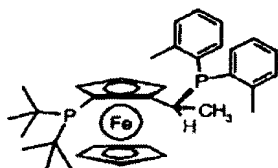
15 Ligantes de ferrocenil-difosfina adequados são:

(R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina

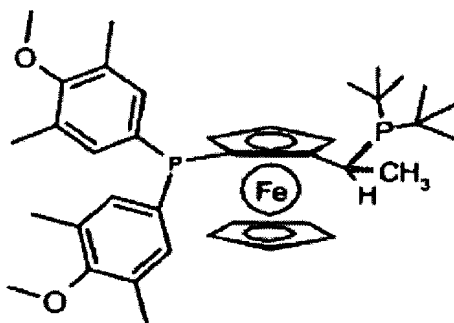


1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino) -ferroceno,
 (R)-(-)-1-[(S)-2-(bis(4-trifluorometilfenil)fosfino) ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina,
 (R)-(-)-1-[(S)-2-(di(3,5-bis-trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]etil-di-
 20 ciclohexil-fosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di(3,5-bis-trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]etil-di(3,5-
 dimetilfenil)fosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]-
 etildiciclohexilfosfina, (S)-(+)-1-[(R)-2-(diciclohexilfosfino) ferrocenil]etildiciclo-
 hexilfosfina, (S)-(+)-1-[(R)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildifenilfosfina,
 (R)-(-)-1-[(S)-2-(bis(3,5-dimetil-
 25 4-metoxifenil)fosfino)ferrocenil]etildiciclohexil-fosfina, (S)-(+)-1-[(R)-2-(di-
 furilfosfino)ferrocenil]etildi-3,5-xililfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildi-
terc-butilfosfina, (S)-(+)-1-[(R)-2-

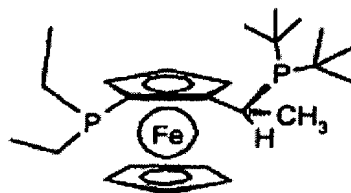
- (difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil] etildiciclohexilfosfina, (R)-(+)-1-[(R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil] etildiciclohexilfosfina, (S)-(+)-1-[(R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil] etildiciclohexilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]-etil-difenilfosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenil)fosfino)ferrocenil]etil-di(3,5-dimetilfenil)fosfina, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di-*tert*-butil-fosfino)ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfina



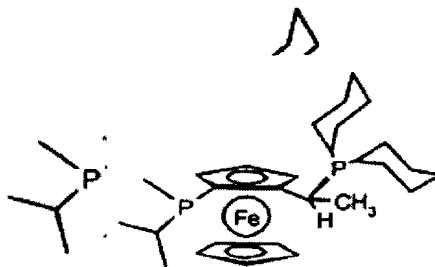
- (R)-(-)-1-[(S)-2-(bis(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino)ferrocenil]-etil-di-*tert*-butilfosfina,



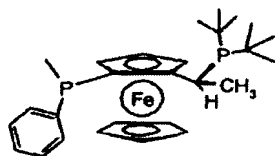
- (R)-(-)-1-[(S)-2-(dietilfosfino)ferrocenil]-etil-di-*tert*-butilfosfina,



- 10 (R)-(-)-1-[(S)-2-(*P*-metil-*P*-isopropil-fosfino)ferrocenil] etildiciclohexilfosfina,



- (R)-(-)-1-[(S)-2-(*P*-metil-*P*-fenil-fosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina



e misturas racêmicas destes, especialmente misturas racêmicas de 1-[2-(di-*tert*-butilfosfino)-ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfina, 1-[2-(dicrolohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*tert*-butil-fosfina e 1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildicrolohexilfosfina.

5 Um composto de complexo de paládio ou uma mistura de compostos de complexo de paládio pode ser usado no processo de acordo com a invenção.

Para a formação do composto de complexo de paládio, é dada preferência ao uso, como precursor de paládio, de acetato de paládio, paládio₂ (dibenzilideno-acetona)₃, paládio (dibenzilideno-acetona)₂, solução de dicloreto de paládio, dicloreto de paládio ou uma mistura de paládio₂ (dibenzilideno-acetona)₃ e paládio (tris-*tert*-butilfosfina)₂. É dada preferência especial ao uso de acetato de paládio ou de dicloreto de paládio.

15 Pelo menos um ligante é usado para a formação do composto de complexo de paládio.

É dada preferência ao uso de compostos de complexo de paládio que compreendam pelo menos um ligante selecionado de (R)-(-)-1-[(S)-2-(dicrolohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*tert*-butil-fosfina e 1-[2-(dicrolohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*tert*-butilfosfina racêmica.

20 É dada preferência ao uso de compostos de complexo de paládio que compreendam 1-[2-(dicrolohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*tert*-butilfosfina racêmica.

Compostos de complexo de paládio, precursores de paládio e/ou ligantes são usados em quantidades catalíticas no processo de acordo com a invenção.

25 Os compostos de complexo de paládio são usados, de preferência, em uma proporção de 1:10 a 1:10.000 em relação aos compostos de fórmula II, especialmente em uma proporção de 1:100 a 1:1.000.

Os precursores de paládio são usados, de preferência, em uma

proporção de 1:10 a 1:10.000 em relação aos compostos de fórmula II, especialmente em uma proporção de 1:100 a 1:1.000.

Os ligantes são usados, de preferência, em uma proporção de 1:10 a 1:10.000 em relação aos compostos de fórmula II, especialmente em uma proporção de 1:100 a 1:1.000.

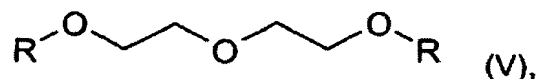
Bases adequadas são, por exemplo, alcoolatos, por exemplo, *tert*-butanolato de sódio, *tert*-butanolato de potássio, metanolato de sódio ou etanolato de sódio, ou bases inorgânicas como, por exemplo, carbonatos, por exemplo, K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , hidróxidos, por exemplo, NaOH ou KOH, fosfatos, por exemplo, K_3PO_4 , ou amidas, por exemplo, LiNH, $NaNH_2$ ou KNH_2 ; em uma modalidade, é dada preferência aos alcoolatos e é dada preferência especial ao *tert*-butanolato de sódio; em outra modalidade, é dada preferência às amidas, e é dada preferência especial a $NaNH_2$, KNH_2 ou uma mistura destes.

Quando NaOH ou KOH for usado como base, poderá ser utilizado um catalisador de transferência de fase como, por exemplo, brometo de cetiltrimetilamônio.

Quantidades adequadas de base para essa reação são, por exemplo, de 1 a 3 equivalentes, especialmente de 1 a 2 equivalentes.

A reação de acordo com a invenção pode ser realizada em um solvente inerte.

Em uma modalidade da invenção, a reação de acordo com a invenção é realizada em um solvente inerte. Solventes adequados são, por exemplo, um composto de fórmula V



em que R é C_1 - C_6 alquila, de preferência metila; dimetoxietano; éter *tert*-butila metílico; tetraidrofurano; dioxana; *tert*-butanol; tolueno; xileno; anisol ou trimetilbenzenos como, por exemplo, mesitileno; e também misturas destes; solventes preferidos são dimetoxietano, tetraidrofurano ou diglime.

Naquela modalidade, o solvente inerte é, de preferência, anidro.

A reação de acordo com a invenção é realizada em temperatura

ambiente ou em temperatura elevada, de preferência em uma faixa de temperatura de 50°C a 180°C, especialmente em uma faixa de temperatura de 50°C a 120°C.

5 A reação de acordo com a invenção é realizada tipicamente em pressão elevada. Em uma modalidade, a reação de acordo com a invenção é realizada em uma pressão entre 105-107 Pa (1-100 bar), de preferência entre 5×10^5 - 8×10^6 Pa (5-80 bar).

10 O tempo de reação da reação de acordo com a invenção é geralmente de 1 a 48 horas, de preferência de 4 a 30 horas, especialmente de 4 a 18 horas.

A reação de acordo com a invenção pode ser realizada em uma atmosfera de gás inerte. Por exemplo, nitrogênio ou argônio é usado como gás inerte.

15 Em uma modalidade da reação de acordo com a invenção, a reação é realizada em uma atmosfera de nitrogênio.

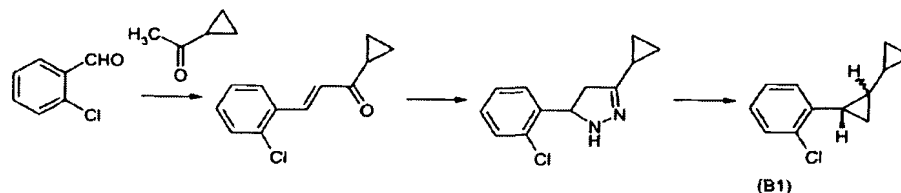
20 Nas reações de acordo com a invenção, é usada amônia em quantidades equimolares ou em excesso em relação aos compostos de fórmula II, de preferência em um excesso de até 500 vezes, especialmente em um excesso de até 200 vezes, mais especialmente em um excesso de 80 vezes a 120 vezes. Em uma modalidade da invenção, é usada amônia com um excesso de 10 vezes a 30 vezes.

No processo de acordo com a invenção, a amônia pode ser introduzida no vaso de reação em forma líquida ou em forma gasosa.

25 Os compostos de fórmula II, nos quais X é bromo, R₁ é um grupo A₁ e R₂ é hidrogênio, são geralmente conhecidos e podem ser preparados de acordo com os processos descritos na WO 03/074491. Os compostos de fórmula II, nos quais X é cloro, R₁ é um grupo A₁ e R₂ é hidrogênio, podem ser preparados de forma análoga aos processos descritos na WO 03/074491 para os compostos de fórmula II correspondentes, nos quais X é
30 bromo, R₁ é um grupo A₁ e R₂ é hidrogênio. Por exemplo, o composto de fórmula II, no qual X é cloro, R₁ é um grupo A₁ e R₂, R₃, R₄ e R₅ são hidrogênio (composto nº B1), pode ser preparado como mostrado no Esquema de

reação 1, e como explicado pelos Exemplos A₁-A₃, a seguir:

Esquema 2:



Exemplo de preparação A₁: Preparação de 3-(2-clorofenil)-1-ciclopropil-propenona:

5 Sessenta e sete g de solução de hidróxido de sódio a 30% são misturados com 350 ml de água e 97,5 g (1,1 mol) de ciclopropil metila cetona, e aquecidos até 90°C, com agitação. São adicionados 143,5 g (1 mol) de 2-cloro-benzaldeído gota a gota à mistura resultante, e a agitação é realizada por 5 horas. Durante a agitação, após 2 horas e depois de mais 3 horas,
10 2 ml de ciclopropil metila cetona são acrescentados em cada ocasião. Após um tempo de reação total de 6 horas, é feito o resfriamento até 50°C. A mistura de reação é filtrada, e as fases são separadas. A fase orgânica é concentrada. São obtidos 188,6 g de 3-(2-clorofenil)-1-ciclopropil-propenona na forma de um óleo amarelo.

15 ¹H RMN (CDCl₃): 0,95-1,04 (m, 2H); 1,16-1,23 (m, 2H); 2,29-2,37 (m, 1H); 6,83 (d, J = 15 Hz); 7,27-7,35 (m, 2H); 7,40-7,47 (m, 1H); 8,03 (d, J = 15 Hz).

Exemplo de preparação A₂: Preparação de 5-(2-clorofenil)-3-ciclopropil-4,5-diidro-1H-pirazol:

20 Duzentos e cinquenta g de etanol são adicionados a 188,6 g da 3-(2-clorofenil)-1-ciclopropil-propenona (1 mol) preparada de acordo com A₁. São acrescentados 53 g (1,05 mol) de hidrato de hidrazina gota a gota a 20°C, com agitação. A mistura de reação é agitada a 70°C por 2 horas. A mistura de reação é então resfriada até 50°C. Uma mistura de 5,5 g de diidrato de ácido oxálico (0,044 mol) e 20 g de etanol é adicionada, quando
25 então ocorre a precipitação de um sólido. A mistura de reação é resfriada até 25°C, e é filtrada através de um filtro de sucção de vidro sinterizado e lavada com 50 g de etanol. É obtido um filtrado amarelo, que é concentrado por e-

vaporação com o uso de um evaporador rotatório a 60°C e reduzido até 2000 Pa (20 mbar) para formar um óleo amarelo. São obtidos 201,5 g de uma mistura isomérica que possui o componente principal 5-(2-clorofenil)-3-ciclopropil-4,5-diidro-1H-pirazol na forma de um óleo amarelo.

5 Exemplo de preparação A₃: Síntese de 2(2-clorofenil)biciclopropila:

A uma solução de 50 g (0,36 mol) de carbonato de potássio em 600 g de etileno glicol, são adicionados a 190°C, no período de 2 horas, 201,5 g de 5-(2-clorofenil)-3-ciclopropil-4,5-diidro-1H-pirazol, preparado como descrito sob A₂. É então efetuada agitação por 2 horas a 190°C. O fim da reação é indicado pela cessação da evolução de gás. A mistura de reação é então resfriada até 100°C, quando então ocorre a separação de fases, e a fase superior, de produto, é separada. São obtidos 158 g de 2-(2-clorofenil)biciclopropila como produto bruto, que pode ainda ser purificado, por exemplo, por destilação.

15 ¹H RMN (CDCl₃): 0,0 — 1,13 (m, 8H); 1,95-2,02 (m, 0,63H, isômero *trans*) e 2,14-2,22 (m, 0,37H, isômero *cis*); 6,88-6,94 (m); 7,05-7,24 (m); 7,31-7,42 (m).

Os compostos de fórmula II, nos quais X é bromo ou cloro e R₁ e R₂ formam juntos um grupo A₂ ou A₃, podem ser preparados de acordo com os processos como descrito na WO 07/068417.

Os compostos de complexo de paládio, precursores de paládio e ligantes, como usados no processo de acordo com a invenção, são geralmente conhecidos, em grande parte, disponíveis comercialmente.

A presente invenção será explicada com mais detalhes com a utilização dos seguintes Exemplos:

Exemplo P1: Preparação de 2-bis-ciclopropilanilina (proporção de substrato/catalisador = 20:1)

Uma mistura de 385 mg de 2-(2-clorofenil)biciclopropila (2 mmols, proporção de *trans/cis* de aproximadamente 3:2), 288 mg de *terc*-butóxido de sódio (3 mmols), 22,4 mg de acetato de paládio (0,1 mmol), 61 mg de R(-)-*di-terc*-butil-[1-[(S)-2-(diciclohexilfosfanil)-1-ferrocenil]etil] fosfina (0,11 mmol), 4 g de gás amônia (0,235 mol) e 1,5 ml de diglime foi agitada

em pressão elevada em um vaso de pressão a 160°C por 18 h (atmosfera de argônio). A seguir, a mistura foi diluída com 20 ml de acetato de etila e filtrada. A fase líquida restante foi concentrada sob pressão reduzida, e o material bruto purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: acetato de etila/heptano 1:5). Foi obtido 0,26 g (75% da teoria) de 2-bis-ciclopropilanilina pura como um líquido ligeiramente amarronzado (proporção de trans/cis de aproximadamente 1:1).

Exemplo P2: Preparação de 2-bis-ciclopropilanilina (proporção de substrato/catalisador = 100:1)

10 Uma mistura de 385 mg de 2-(2-clorofenil)biciclopropila (2 mmols, proporção de trans/cis de aproximadamente 3:2), 288 mg de *terc*-butóxido de sódio (3 mmols), 4,5 mg de acetato de paládio (0,02 mmol), 12,2 mg de R(-)-di-*terc*-butil-[1-[(S)-2-(diciclohexilfosfanil)-1-ferrocenil]etil] fosfina (0,022 mmol), 4 g de gás amônia (0,235 mol) e 1,5 ml de tetraidrofurano foi
15 agitada em pressão elevada em um vaso de pressão a 120°C por 17 h (atmosfera de argônio). O rendimento de 2-bis-ciclopropilanilina foi determinado por cromatografia a gás: 86% (soma de isômeros).

Exemplo P3: Preparação de 2-bis-ciclopropilanilina (proporção de substrato/catalisador = 100:1)

20 Uma mistura de 385 mg de 2-(2-clorofenil)biciclopropila (2 mmols, proporção de trans/cis de aproximadamente 3:2), 288 mg de *terc*-butóxido de sódio (3 mmols), 4,5 mg de acetato de paládio (0,02 mmol), 12,2 mg de R(-)-di-*terc*-butil-[1-[(S)-2-(diciclohexilfosfanil)-1-ferrocenil]etil] fosfina (0,022 mmol), 4 g de gás amônia (0,235 mol) e 1,5 ml de dimetoxietano foi
25 agitada em pressão elevada em um vaso de pressão a 120°C por 16 h (atmosfera de argônio). O rendimento de 2-bis-ciclopropilanilina foi determinado por cromatografia a gás: 80% (soma de isômeros).

Exemplo P3: Preparação de 2-bis-ciclopropilanilina (proporção de substrato/catalisador = 500:1)

30 Uma mistura de 385 mg de 2-(2-clorofenil)biciclopropila (2 mmols, proporção de trans/cis de aproximadamente 3:2), 288 mg de *terc*-butóxido de sódio (3 mmols), 0,9 mg de acetato de paládio (0,004 mmol),

2,44 mg de R(-)-di-*terc*-butil-[1-[(S)-2-(diciclohexilfosfanil)-1-ferrocenil]etil]fosfina (0,0044 mmol), 4 g de gás amônia (0,235 mol) e 1,5 ml de dimetoxietano foi agitada em pressão elevada em um vaso de pressão a 120°C por 16 h (atmosfera de argônio). O rendimento de 2-bis-ciclopropilanilina foi determinado por cromatografia a gás: 86% (soma de isômeros).

Exemplo P4: Preparação de 2-bis-ciclopropilanilina (proporção de substrato/catalisador = 100:1)

Em uma atmosfera de argônio, 599 mg (1,1 mmol) de (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)-ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina e 160 mg (0,24 mmol) de acetato de paládio (trímero) em 2 ml de dimetoxietano são agitados por 30 minutos em temperatura ambiente e por 1 minuto a 50°C. Em uma atmosfera de argônio, o sistema catalítico e 2 ml de dimetoxietano são adicionados a 20,8 g (95%, 0,11 mol) de 2-(2-clorofenil)biciclopropila e 10,5 g (0,11 mol) de *terc*-butanolato de sódio em 30 ml de dimetoxietano em uma autoclave. Subsequentemente, 36 g (2,11 mols) de amônia (líquida) são adicionados, e a suspensão é aquecida até 119°C, gerando uma pressão de 6100 Pa (61 bar). Após 18 h, a massa da reação é resfriada até a temperatura ambiente, depurada duas vezes com nitrogênio e extinta com 30 ml de água. A massa da reação é filtrada por meio de um *hyflow*, o filtro é enxaguado com xileno e água, e a fase aquosa é extraída três vezes com xileno. Os solventes orgânicos são removidos *in vacuo*. O teor de 2-bis-ciclopropilanilina foi determinado por cromatografia a gás: 78% (área GC) deixando 4,97% (área GC) de material de partida. Adicionalmente, são detectados 3,57% (área GC) de um subproduto dimérico e 3,55% (área GC) de subproduto desalogenado.

Exemplo P5: Preparação de 5-amino-9-isopropilbenzonorborneno - *syn* enriquecido (proporção de substrato/catalisador = 100:1)

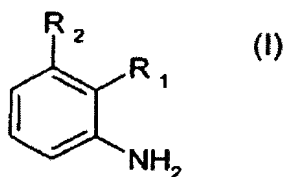
Uma mistura de 221 mg de 5-cloro-9-isopropilbenzonorborneno (1 mmol, > 98% isômero *syn*), 192 mg de *terc*-butóxido de sódio (2 mmols), 2,25 mg de acetato de paládio (0,01 mmol), 6,1 mg de R(-)-di-*terc*-butil-[1-[(S)-2-(diciclohexilfosfanil)-1-ferrocenil]etil]fosfina (0,011 mmol), 4 g de gás amônia (0,235 mol) e 5 ml de dimetoxietano foi agitada em pressão elevada

em um vaso de pressão a 100°C por 21 h (atmosfera de argônio). O rendimento de 5-amino-9-isopropilbenzonorborneno foi determinado por cromatografia a gás: 90% (> 98% isômero *syn*).

Usando os Exemplos acima, os seguintes compostos de fórmula

5 I podem ser preparados:

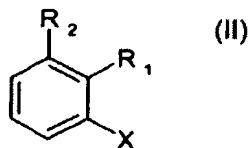
Tabela 1: Compostos de fórmula I



Comp. Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	R ₆	R ₇	R ₂	R ₉
A1	A ₁	H	H	H	H	-	-	-	-
A2	A ₁	H	CH ₃	H	H	-	-	-	-
A3	A ₂		-	-	-	CH ₃	CH ₃	-	-
A4	A ₂		-	-	-	H	H	-	-
A5	A ₃		-	-	-	-	-	CH ₃	CH ₃
A6	A ₃		-	-	-	-	-	H	H

Os seguintes compostos de fórmula II são adequados para uso no processo de acordo com a invenção:

10 Tabela 2: Compostos de fórmula II



Comp. Nº	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
B1	Cl	A ₁	H	H	H	H	-	-	-	-
B2	Cl	A ₁	H	CH ₃	H	H	-	-	-	-
B3	Cl	A ₂		-	-	-	CH ₃	CH ₃	-	-
B4	Cl	A ₂		-	-	-	H	H	-	-
B5	Cl	A ₃		-	-	-	-	-	CH ₃	CH ₃

B6	Cl	A ₃		-	-	-	-	-	H	H
B7	Br	A ₁	H	H	H	H	-	-	-	-
B8	Br	A ₁	H	CH ₃	H	H	-	-	-	-
B9	Br	A ₂		-	-	-	CH ₃	CH ₃	-	-
B10	Br	A ₂		-	-	-	H	H	-	-
B11	Br	A ₃		-	-	-	-	-	CH ₃	CH ₃
B12	Br	A ₃		-	-	-	-	-	H	H

Em consequência do que é fornecido pela presente invenção, é possível aminorar halobenzenos, 5-halo-benzonorbornenos e 5-halo-benzonorbornadienos substituídos com orto-biciclopropila em rendimentos elevados e com pouco desperdício.

5 Os compostos de partida do processo da presente invenção distinguem-se por serem prontamente acessíveis e facilmente manipulados e, além disso, são economicamente viáveis.

10 Em uma modalidade preferida do processo de acordo com a invenção, o paládio e/ou o composto de complexo de paládio usado no processo é reciclado. Essa modalidade constitui uma variante do processo de acordo com a invenção que é especialmente interessante do ponto de vista econômico.

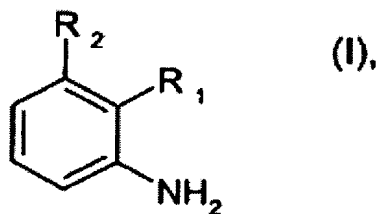
15 Em uma modalidade preferida da invenção, são usados compostos de fórmula II, nos quais X é cloro. Os compostos de partida dessa modalidade preferida do processo da invenção distinguem-se especialmente por serem prontamente acessíveis e econômicos. No entanto, sabe-se que, sob as condições de acoplamento cruzado catalisado por paládio, essa classe de compostos de partida, os substratos de clorobenzeno impedidos estericamente, desativados, substituídos pelo menos com orto, é especialmente difícil de aminorar, por causa da reatividade extremamente baixa do grupo abandonador cloro, comparada com substratos de bromobenzeno. Na medida em que essa modalidade da invenção torna esses compostos de partida acessíveis ao acoplamento cruzado catalisado por paládio, essa modalidade con-

20 sequentemente constitui uma variante do processo de acordo com a invenção, o que é especialmente interessante do ponto de vista econômico.

25

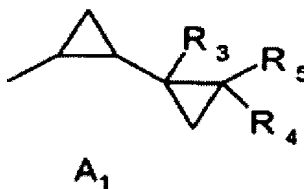
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de compostos de fórmula I



em que:

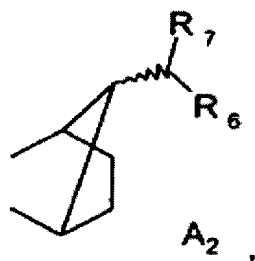
R_1 é 1,3-dimetil-butil, 1,3,3-trimetil-butila ou um grupo A_1



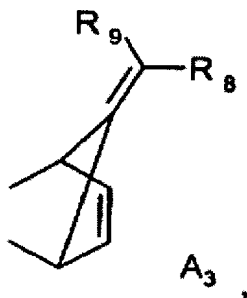
5 em que R_3 , R_4 e R_5 são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila; e

R_2 é hidrogênio; ou

R_1 e R_2 formam juntos o grupo A_2

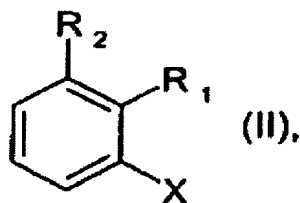


10 em que R_6 e R_7 são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila; ou R_1 e R_2 formam juntos o grupo A_3



em que R_8 e R_9 são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio

ou C₁-C₄ alquila; em que um composto de fórmula II



em que R₁ e R₂ são como definidos para a fórmula I e X é bromo ou cloro, é reagido com amônia na presença de uma base e uma quantidade catalítica de pelo menos um composto de complexo de paládio, em que o composto de complexo de paládio compreende pelo menos um ligante de ferrocenil-difosfina.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que R₁ é um grupo A₁, em que R₃, R₄ e R₅ são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C₁-C₄ alquila; e R₂ é hidrogênio; ou R₁ e R₂ formam juntos o grupo A₂, em que R₆ e R₇ são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C₁-C₄ alquila; ou R₁ e R₂ formam juntos o grupo A₃, em que R₈ e R₉ são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C₁-C₄ alquila.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de complexo de paládio compreende pelo menos um ligante selecionado de R(-)-di-*tert*-butil-[1-[(S)-2-(diclohexilfosfinil)ferrocenil]etil]fosfina e di-*tert*-butil-[1-[2-(diclohexilfosfinil)ferrocenil]etil] fosfina racêmica.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de complexo de paládio compreende di-*tert*-butil-[1-[2-(diclohexilfosfinil)ferrocenil]etil]fosfina racêmica.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de complexo de paládio é usado em uma proporção de 1:10.000 a 1:10 em relação ao composto de fórmula II.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula II é usado em uma concentração entre 0,01 M e 5 M.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que X é cloro.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE AMINAS AROMÁTICAS NA PRESENÇA DE UM COMPLEXO DE PALÁDIO QUE COMPREENDE UM LIGANTE DE FERROCENIL DIFOSFINA"**.

5 A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de Fórmula (I), em que R_1 é 1,3-dimetil-butila, 1,3,3-trimetil-butila ou um grupo A_1 , em que R_3 , R_4 e R_5 são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila; e R_2 é hidrogênio; ou R_1 e R_2 formam juntos o grupo A_2 , em que R_6 e R_7 são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila; ou R_1 e R_2 formam juntos o grupo A_3 , em que R_8 e R_9 são, cada um independentemente um do outro, hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila; em que um composto de Fórmula (II) em que R_1 e R_2 são como definidos para a fórmula I e X é bromo ou cloro, é reagido com amônia na presença de uma base e uma quantidade catalítica de pelo menos um composto de complexo de paládio, em que o composto de complexo de paládio compreende pelo menos um ligante de ferrocenil-difosfina.

10

15