



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

**(11) PI 0616596-6 B1**

**(22) Data do Depósito:** 28/08/2006

**(45) Data de Concessão:** 01/12/2015

**(RPI 2343)**



\* B R F I D 6 1 6 5 9 6 B 1 \*

---

**(54) Título:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ANILINAS

**(51) Int.Cl.:** C07C 209/62; C07C 209/10; C07C 211/45; C07C 211/48

**(30) Prioridade Unionista:** 30/08/2005 CH 1416/05

**(73) Titular(es):** SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

**(72) Inventor(es):** HARALD WALTER, CAMILLA CORSI, JOSEF EHRENFREUND, HANS TOBLER

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ANILINAS**".

A presente invenção refere-se a um processo para a aaminação de halobenzenos substituídos por orto-biciclopropila e também a intermediários deste processo.

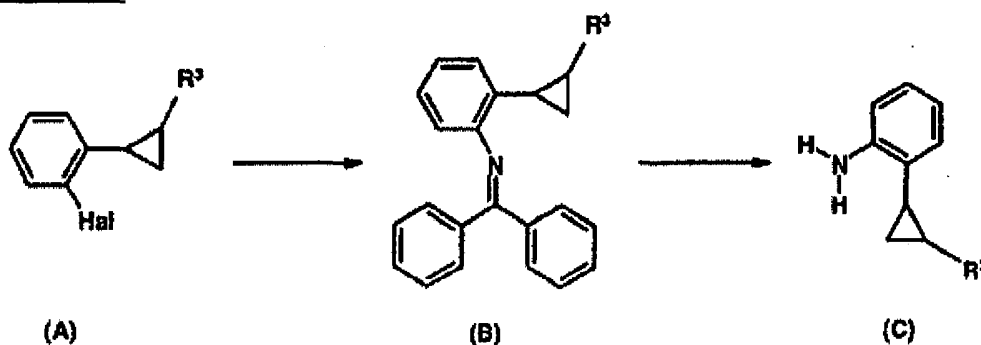
Anilinas primárias substituídas por orto-biciclopropila tais como, por exemplo, 2-biciclopropil-2-il-fenilaminas são intermediários valiosos para a preparação de fungicidas, tais como aqueles descritos, por exemplo, no WO 03/074491.

Em termos gerais, anilinas podem ser preparadas a partir de halobenzenos por meio de reações de ligação cruzada catalisadas por paládio. Tais reações de ligação cruzada catalisadas por paládio são descritas nos seguintes artigos resumidos: Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1, 1051-1096, 2002; Journal of Organometallic Chemistry, 576, 125-146, 1999 e Journal of Organometallic Chemistry, 653, 69-82, 2002. A desvantagem básica de ligação cruzada catalisada por paládio é que a preparação direta de anilinas primárias não é possível.

Portanto, quando se usam reações de ligação cruzada catalisadas por paládio, anilinas primárias têm que ser preparadas a partir dos halobenzenos correspondentes em procedimentos de síntese compreendendo pelo menos dois estágios.

Tal processo de dois estágios para a preparação de anilinas primárias substituídas por orto-biciclopropila, usando iminas como nucleófilos, é descrito no WO 03/074491 (vide esquema 1).

25 Esquema 1



De acordo com o WO 03/074491, 2-(2-halofenil)ciclopropanos

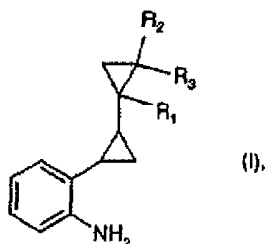
substituídos de fórmula (A), onde Hal é bromo ou iodo e R<sup>3</sup> é, *inter alia*, ciclopropila substituída ou não-substituída são aminados em uma reação de dois estágios para formar os 2-(2-aminofenil)ciclopropanos (C) correspondentes. Para aquele propósito, primeiramente benzofenonaiminas, *tert*-butanolato de sódio, tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>) e 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftila ("BINAP") são adicionados. Na segunda etapa de reação, as iminas resultantes (B) são reagidas com, por exemplo, hidroxilaminas e acetato de sódio para formar os 2-(2-aminofenil)biciclopropanos (C). Como um outro ligante de paládio, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno ("dppf") é proposto no WO 03/074491.

Este procedimento de reação é descrito no WO 03/074491 exclusivamente para bromobenzenos ou iodobenzenos, não para clorobenzenos. Verificou-se que o procedimento de reação descrito no WO 03/074491 é fracamente apropriado para a iminação em alto rendimento de 2-(2-clorofenil)ciclopropano menos reativo, mas economicamente mais valioso.

O procedimento de reação descrito no WO 03/074491 para a preparação de anilinas primárias não é apropriado para a preparação em grande escala de anilinas primárias substituídas por orto-biciclopropila devido ao alto custo das benzofenonaiminas.

O problema da presente invenção é concordantemente o de fornecer um novo processo para a preparação das anilinas primárias substituídas por orto-biciclo-propila que evitem as desvantagens mencionadas do processo conhecido e tornem possível preparar aqueles compostos com custo economicamente razoável e de maneira facilmente manuseável, com altos rendimentos e boa qualidade.

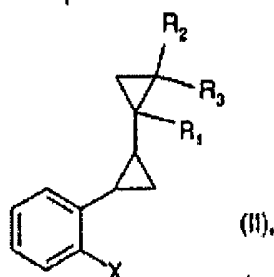
A presente invenção concordantemente refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula I



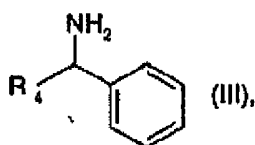
onde

$R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são, cada qual independentemente dos outros, hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$  alquila, cujo processo compreende

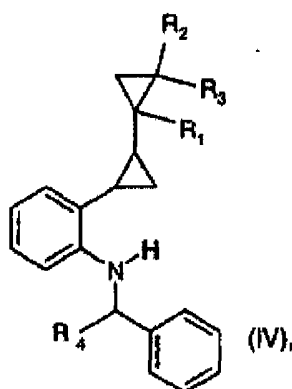
a) reação de um composto de fórmula II



- 5 na qual  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são conforme definido na fórmula I e X é bromo ou cloro, com um composto de fórmula III



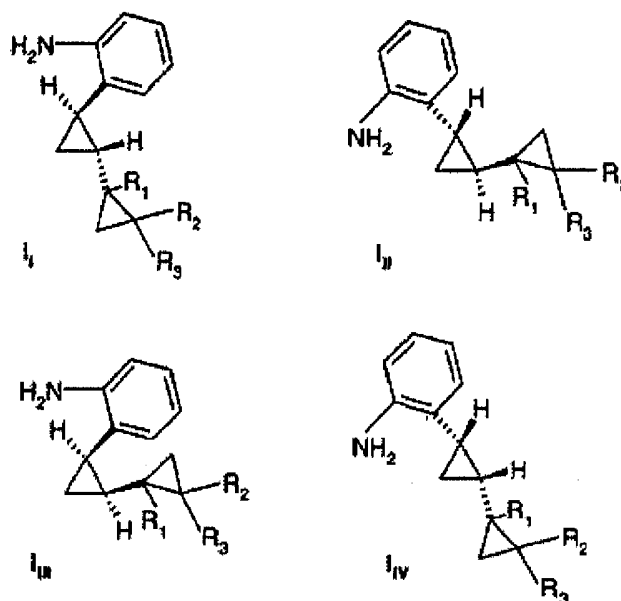
na qual  $R_4$  é hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$ alquila, na presença de uma base e quantidades catalíticas de pelo menos um composto complexo de paládio, para formar um composto de fórmula IV



- 10 na qual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  são, cada qual independentemente dos outros, hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$ alquila; e

b) conversão daquele composto, usando um agente de redução, para formar o composto de fórmula I.

- 15 Compostos de fórmula I ocorrem em várias formas estereoisoméricas, que são descritas nas fórmulas I, I<sub>II</sub>, I<sub>III</sub> e I<sub>IV</sub>:



O processo de acordo com a invenção inclui a preparação daquelas formas estereoisoméricas das fórmulas I, II, III e IV, nas quais  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são conforme definidos para a fórmula I, e a preparação de misturas daquelas formas estereoisoméricas em qualquer proporção.

5 O processo de acordo com a invenção é apropriado de preferência para a preparação de compostos de fórmula I nos quais  $R_1$  é hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$ alquila e  $R_2$  e  $R_3$  são hidrogênio.

O processo de acordo com a invenção é apropriado, de preferência para a preparação de compostos de fórmula I onde  $R_1$  é hidrogênio ou metila e  $R_2$  e  $R_3$  são hidrogênio.

O processo de acordo com a invenção é apropriado especialmente para a preparação de compostos de fórmula I onde  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são hidrogênio.

15 Compostos de fórmula II onde X é bromo são de preferência usados no processo de acordo com a invenção.

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

Processo etapa a):

20 Compostos complexos de paládio que são usados na etapa (a) do processo são formados a partir de um precursor de paládio e pelo menos

um ligante apropriado. Na etapa (a) do processo, os complexos do complexo de paládio estão preferentemente presentes na forma dissolvida como complexos ligantes de paládio.

No contexto da presente invenção, compostos complexos de paládio são expressamente compreendidos como incluindo compostos que consistem em compostos de paládio orgânicos cíclicos, os denominados "paladaciclos", e fosfinas secundárias.

Os compostos complexos de paládio podem ser empregados como compostos complexos já formados na etapa (a) do processo ou são formados *in situ* na etapa (a) do processo.

Para formar compostos complexos de paládio, um precursor de paládio é reagido com pelo menos um ligante apropriado. No caso de reação incompleta, pode ser o caso de quantidades menores de precursor de paládio ou de ligante não se dissolverem na mistura de reação.

Precursores de paládio apropriados são acetato de paládio, dicloreto de paládio, solução de dicloreto de paládio, paládio<sub>2</sub>(dibenzilideno-acetona)<sub>3</sub> ou paládio (dibenzilideno-acetona)<sub>2</sub>, paládio tetrakis(trifenilfosfina), paládio-em-carbono, paládio diclorobis(benzonitrila), paládio (tris-*terc*-butilfosfina)<sub>2</sub> ou uma mistura de paládio<sub>2</sub> (dibenzilideno-acetona)<sub>3</sub> e paládio (tris-*terc*-butilfosfina)<sub>2</sub>.

Ligantes apropriados são ligantes de fosfina terciários, ligantes de carbeno N-heterocíclico ou ligantes de ácido fosfínico.

No contexto da presente invenção, ligantes de fosfina terciários são subdivididos em ligantes de fosfina terciários monodentados, e ligantes de fosfina terciários bidentados. Um "ligante monodentado" é compreendido como sendo um ligante capaz de ocupar um local de co-ordenação do centro de paládio. Um "ligante bidentado" é compreendido como sendo um ligante que é capaz de ocupar dois locais de co-ordenação do centro de paládio e é concordantemente capaz de quelar o átomo de paládio ou íon paládio.

Exemplos de ligantes de fosfinas terciárias são:

(A) ligantes de fosfina terciários monodentados:

tri-*terc*-butil-fosfina, tetrafluorborato de tri-*terc*-butil-fosfônio

("P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>"), tris-orto-tolil-fosfina ("P(oTol)<sub>3</sub>"), tris-ciclohexil-fosfina ("P(Cy)<sub>3</sub>"), 2-di-*terc*-butil-fosfino-1,1'-bisfenil("P(tBu)<sub>2</sub>BiPh"), 2-diciclohexil-fosfino-1,1'-bisfenila ("P(Cy)<sub>2</sub>BiPh"), ou 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bisfenila ("x-Phos"), *terc*-butil-di-1-adamantil-fosfina

5 ("P(tBu)(Adam)<sub>2</sub>"); ou

(B) ligantes de fosfina bidentados terciários:

(B1) ligantes de bifosfina:

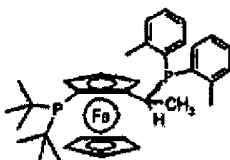
(B1.1): ligantes de ferrocenil bifosfina tais como, por exemplo,

R(-)-di-*terc*-butil-[1-[(S)-2-(diciclohexilfosfinil)ferrocenil]etil]fosfina ("Josiphos

10 1")



(R)-1-[(S)-2-(diciclohexil-fosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina, di-*terc*-butil-[1-[2-(diciclohexilfosfinil)ferrocenil]etil]fosfina racêmica ("Josiphos racêmico 1"), (R)-1-[(S)-2-(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenil]etil-di-orto-tolilfosfina ("Josiphos 2")



15 (R)-1-[(S)-2-(di-*terc*-butil-fosfino)ferrocenil]etil-dio-o-tolilfosfina 1-(2-(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenil)etil-di-orto-tolilfosfina racêmica ("Josiphos racêmico 2"), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno ("dppf"), 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)-ferroceno, R-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfinas, 1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina racêmica, R-1-[(S)-2-

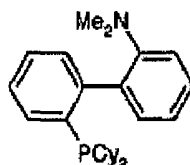
20 (2'-difenil-fosfinofenil]ferrocenil)etil-di-*terc*-butilfosfina ou

(B1.2): ligantes de binaftil bisfosfina tais como, por exemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila ("BINAP"), R-(+)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftila ("Tol-BINAP"), 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftila racêmico (Tol-BINAP racêmico"); ou

25 (B1.3): 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno ("Xantphos"); ou

(B2) ligantes de amino fosfina:

(B2.1): ligantes de bifenila tais como, por exemplo, 2-diciclohexilfosfino-(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenila ("PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh")

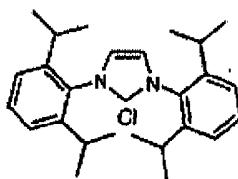


PCy<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub>-BiPh

2-diciclohexilfosfino-(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenila  
5 ou 2-di-*tert*-butilfosfino-(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenila ("P(*t*Bu)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh").

Exemplos de ligantes carbeno N-heterocíclicos são:

cloreto de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazólio ("I-Pr")



I-Pr

Cloreto de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazólio,

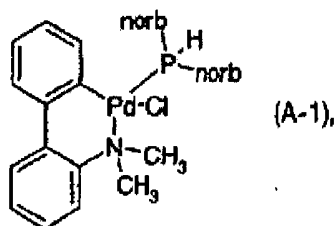
Cloreto de 1,2-bis(1-adamantil)imidazólio ("I-Ad") ou cloreto de  
10 1,3-bis(2,6-metilfenil)imidazólio ("I-Me").

Um exemplo de um ligante de ácido fosfínico é:

óxido de di-*tert*-fosfina.

Um exemplo de um composto de complexo de paládio baseado  
em um "paladaciclo" e uma fosfina secundária é um composto da fórmula A-

15 1:

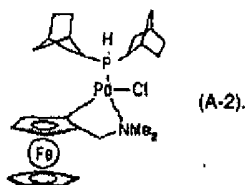


(A-1),

onde "norb" é norbornila. O composto A-1 é descrito em SYNLETT, 2549-2552, 2004 e é dado a ele designação "SK-CC01-A".

Um outro exemplo de composto complexo de paládio baseado

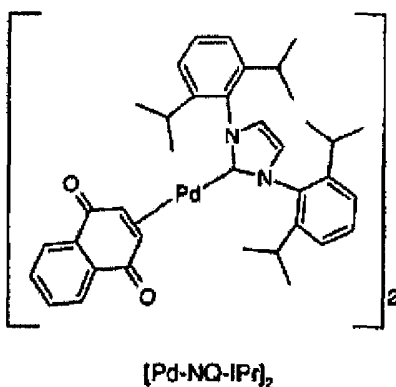
em um "paladaciclo" e fosfina secundária é um composto de fórmula A-2:



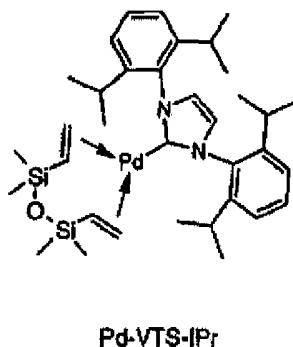
O composto A-2 é descrito em SYNLETT, 2549-2552, 2004 e a ele é dada a designação "SK-CC02-A".

Exemplos de compostos complexos de paládio usando ligantes de ácido fosfínico são descritos no Journal of Organic Chemistry, 66, 8677-8681 e são dadas a eles as designações "POPd", "POPd2" e "POPd1".

Exemplos de compostos complexos de paládio usando ligantes de carbeno N-heterocíclico são: naftoquinona-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paládio ("Pd-NQ-IPr<sub>2</sub>")

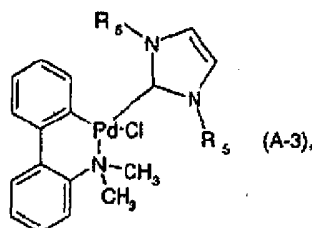


10 naftoquinona-1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paládio, divinil-tetrametilsiloxano-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paládio ("Pd-VTS-IPr")



divinil-tetrametilsiloxano-1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paládio,

dicloreto de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paládio ("Pd-Cl-IPr"), diacetato de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paládio ("Pd-OAc-IPr"), cloreto de alil-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paládio ("Pd-Al-Cl-IPr") ou um composto de fórmula A-3:



- 5 na qual  $R_5$  é 2,6-diisopropilfenila ou 2,4,6-trimetilfenila.  $[Pd-NQ-IPr]_2$ , Pd-VTS-IPr, Pd-Cl-IPr e Pd-Al-Cl-IPr são descritos em Organic Letters, 4, 2229-2231, 2002 e em SYNLETT, 275-278, 2005. O composto da fórmula A-3 é descrito em Organic Letters, 5, 1479-1482, 2003.

Um composto complexo de paládio ou uma mistura de compos-  
10 tos complexos de paládio podem ser usados no processo de acordo com a invenção.

Para a formação do composto complexo de paládio, é dada pre-  
ferência ao uso, como precursor de paládio, de acetato de paládio, paládio<sub>2</sub>  
(dibenzilideno-acetona)<sub>3</sub>, paládio (dibenzilideno-acetona)<sub>2</sub>, solução de diclo-  
15 reto de paládio ou uma mistura de paládio<sub>2</sub>(dibenzilideno-acetona)<sub>3</sub> e palá-  
dio (tris-*tert*-butilfosfina)<sub>2</sub>. Preferência especial é dada ao uso de acetato de  
paládio ou dicloreto de paládio.

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

20 É dada preferência ao uso dos compostos complexos de paládio  
que compreendem pelo menos um ligante selecionado de um ligante de fos-  
fina terciário monodentado, um ligante de fosfina terciário bidentado e um  
ligante de carbeno N-heterocíclico.

É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio  
25 que compreendem pelo menos um ligante de um ligante de carbeno N-  
heterocíclico, um ligante de fosfina terciário monodentado e um ligante de  
fosfina terciário bidentado que é selecionado de um ligante de ferrocenil bi-

fosfina, um ligante de binaftil bisfosfina e um ligante de aminofosfina.

É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio que compreendem pelo menos um ligante selecionado de tri-*terc*-butilfosfina, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, P(oTol)<sub>3</sub>, P(Cy)<sub>3</sub>, P(tBu)<sub>2</sub>BiPh, P(Cy)<sub>2</sub>BiPh, x-Phos, 5 P(tBu)(Adam)<sub>2</sub>, Josiphos 1, Josiphos 1 racêmico, Josiphos 2, Josiphos racêmico 2, dppf, 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, R-1-[(S)-2-(difenilfosfino)-ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina, 1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina, R-1-[(S)-2-(2'-difenilfosfinofenil]ferrocenil)etil-di-*terc*-butilfosfina, BINAP, Tol-BINAP, Tol-10 BINAP racêmico, Xantphos, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh, P(tBu)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh, I-Pr, I-Ad e I-Me, ou um composto complexo de paládio de fórmula A-3 onde R<sub>5</sub> é 2,6-diisopropilfenila ou 2,4,6-trimetilfenila.

É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio que compreendem pelo menos um ligante selecionado de tri-*terc*-butilfosfina, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, P(tBu)<sub>2</sub>BiPh, P(Cy)<sub>2</sub>BiPh, x-Phos, Josiphos 1, Josiphos 15 racêmico 1, Josiphos 2, Josiphos racêmico 2, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh e I-Pr.

É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio que compreendem pelo menos um ligante selecionado de tri-*terc*-butilfosfina, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, P(tBu)<sub>2</sub>BiPh, P(Cy)<sub>2</sub>BiPh, x-Phos, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh e I-20 Pr.

É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio que compreendem pelo menos um ligante selecionado de tri-*terc*-butilfosfinas, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh e I-Pr.

É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio que compreendem o ligante tri-*terc*-butil-fosfina ou P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>. 25

É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio que compreendem o ligante PCy<sub>2</sub>NM<sub>2</sub>BiPh.

É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio que compreendem o ligante I-Pr.

É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio que compreendem pelo menos um ligante selecionado de Josiphos 1 e Josiphos racêmico 1. 30

É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio que compreendem o ligante Josiphos racêmico 1.

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

Compostos complexos de paládio são usados de preferência em uma proporção de 1: 10 até 1 : 10 000 relativo aos compostos de fórmula II, especialmente em uma proporção de 1: 100 até 1: 1000.

Precursores de paládio são usados de preferência em uma pro-  
10 porção de 1: 10 até 1 : 10 000 relativo aos compostos de fórmula II, especialmente em uma proporção de 1: 100 até 1: 1000.

Ligantes de paládio são usados de preferência em uma proporção de 1: 10 até 1 : 10 000 relativo aos compostos de fórmula II, especialmente em uma proporção de 1: 100 até 1: 1000.

15 Na reação de acordo com a invenção, é dada preferência ao uso, como composto de fórmula III, de um composto de fórmula III onde R<sub>4</sub> é hidrogênio (benzilamina).

Compostos de fórmula III são de preferência usados em uma quantidade equimolar ou em um excesso relativo aos compostos de fórmula  
20 II. Quantidades apropriadas dos compostos de fórmula III para esta reação são, por exemplo, de 1 até 3 equivalentes, especialmente de 1 até 2 equivalentes.

Bases apropriadas são, por exemplo, alcoolatos, p. ex. *terc*-butanolato de sódio, *terc*-butanolato de potássio, metanolato de sódio ou  
25 etanolato de sódio, ou bases inorgânicas, tais como carbonatos, por exemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, hidróxidos, por exemplo, NaOH ou KOH, ou fosfatos, p. ex. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; é dada preferência a alcoolatos, e preferência especial é dada a *terc*-butanolato de sódio.

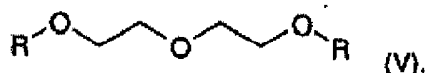
Quando NaOH ou KOH é usado como a base, um catalisador de  
30 transferência de fase tal como, por exemplo, brometo de cetiltrimetil amônio podem ser usados.

Quantidades apropriadas de base para esta reação são, por e-

xemplo, de 1 até 3 equivalentes, especialmente de 1 até 2 equivalentes.

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

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



na qual R é C<sub>1-6</sub> alquila, de preferência metila; dimetoxietano; *tert*-butil metil éter; pentano; hexano; ciclohexano; tetrahidrofurano; dioxano; tolueno; xileno ou trimetilbenzenos, tais como, por exemplo, mesitileno; e também suas mis-  
 10 turas. Um solvente preferido é dimetoxietano ou xileno.

Nesta modalidade, o solvente inerte é de preferência anidro.

Em uma outra modalidade da invenção, a reação é executada sem solvente. Neste modalidade, os compostos de fórmula III são de preferência usados em um excesso relativo aos compostos de fórmula II.

15 A reação de acordo com a invenção é executada à temperatura ambiente ou a uma temperatura elevada, de preferência em uma faixa de temperatura de 50°C até 180°C, especialmente em uma faixa de temperatura de 50°C até 100°C.

A reação de acordo com a invenção pode ser executada à pressão normal, elevada ou reduzida. Em uma modalidade, a reação de acordo com a invenção é executada à pressão normal.

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

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

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

30 Etapa do Processo b):

Um agente de redução apropriado para a etapa do processo b) é, por exemplo, hidrogênio na presença de um metal catalisador.

Quantidades de agente de redução apropriado para esta reação são, por exemplo, de 1 até 5 equivalentes, especialmente de 1 até 1,3 equivalentes.

Catalisadores metálicos apropriados são, por exemplo, catalisadores de paládio, tais como, por exemplo, catalisadores de paládio-em-carbono, ou catalisadores de ródio; preferência especial é dada a catalisadores de paládio.

Quantidades de catalisador metálico apropriada para esta reação são quantidades catalíticas, tais como, por exemplo, de 0,001 até 0,5 equivalente, especialmente de 0,01 até 0,1 equivalente.

Esta reação é de preferência executada na presença de um solvente inerte. Solventes apropriados são, por exemplo, álcoois, por exemplo metanol, etanol, propanol ou isopropanol, ou solventes apróticos, p. ex. tetrahydrofurano, *tert*-butil metil éter, dioxano, acetato de etila ou dimetoxietano, e também suas misturas; preferência especial é dada a tetrahydrofurano.

As temperaturas são geralmente de 0° até 80°C; é dada preferência a uma faixa de 0°C até 25°C; preferência especial é dada à execução desta reação à temperatura ambiente.

O tempo de reação para esta reação é geralmente de 1 até 48 horas, de preferência de 1 até 6 horas.

A reação de acordo com a invenção pode ser executada à pressão normal, elevada ou reduzida. Em uma modalidade, a reação de acordo com a invenção é executada à pressão normal.

Se, condições de reação apropriadas são selecionadas, o composto de fórmula IV, obtido na etapa de reação a), pode ser diretamente reagido para formar um composto de fórmula I sem isolamento de intermediários.

O processo de acordo com a invenção é muito especialmente apropriado para a preparação de compostos de fórmula I onde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> são, cada qual independentemente dos outros, hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila,

por

a) reação de um composto de fórmula II, na qual  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são, cada qual independentemente dos outros, hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$  alquila e X é cloro, com benzilamina na presença de *tert*-butanolato de sódio e quantidades catalíticas de pelo menos um composto complexo de paládio, onde o composto complexo de paládio compreende pelo menos um ligante selecionado de tri-*tert*-butil-fosfina, tetrafluorborato de tri-*tert*-butil-fosfônio, 2-diciclohexilfosfino-(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenila e cloreto de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazólio, para formar um composto de fórmula IV, onde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  são cada qual independentemente dos outros hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$ alquila, e

b) conversão do último composto no composto de fórmula I usando hidrogênio na presença de um catalisador de metal.

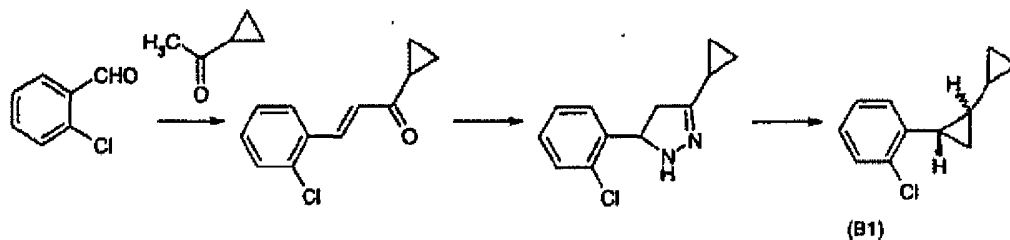
Os compostos da fórmula I onde  $R_1$  é hidrogênio ou metila e  $R_2$  e  $R_3$  são hidrogênio são especialmente apropriados para aquela modalidade.

Os compostos da fórmula I onde  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são hidrogênio, são muito especialmente apropriados para aquela modalidade.

Os compostos da fórmula II onde X é bromo são geralmente conhecidos e podem ser preparados de acordo com os processos descritos no WO 03/074491.

Os compostos da fórmula II onde X é cloro podem ser preparados de maneira análoga aos processos descritos no WO 03/074491 para os compostos correspondentes de fórmula II onde X é bromo. Por exemplo, o composto da fórmula II na qual  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são hidrogênio e X é cloro (composto nº B1) podem ser preparados como mostrado no Esquema de Reação 1 e como explicado pelos exemplos A1 -A3 que se seguem:

Esquema 2:



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

propenona:

67 g de solução de hidróxido de sódio 30% são misturados com 350 ml de água e 97,5 g (1,1 mol) de ciclopropilmetil cetona e aquecidos a 90°C, com agitação. 143,5 g (1 mol) de 2-cloro-benzaldeído são adicionados gota a gota à mistura resultante e a agitação é executada por 5 horas. Durante a agitação, após 2 horas e após outras 3 horas, 2 ml de ciclopropil metil cetona são adicionados a cada ocasião. Após um tempo total de reação de 6 horas, realiza-se o resfriamento a 50°C. A mistura de reação é filtrada e as fases são separadas. A fase orgânica é concentrada. 188,6 g de 3-(2-clorofenil)-1-ciclopropil-propenona são obtidos na forma de um óleo amarelo.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 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=15Hz)

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

250 g de etanol são adicionados a 188,6 g de 3-(2-clorofenil)-1-ciclopropil-propenona (1 mol) preparado de acordo com A1. 53 g (1,05 mol) de hidrato de hidrazina são adicionados 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 a 50°C. Uma mistura de 5,5 g de dihidrato de ácido oxálico (0,044 mol) e 20 g de etanol é adicionada, com o que se precipita um sólido. A mistura de reação é resfriada a 25°C e é filtrada através de um filtro de sucção de vidro sinterizado, e lavada com 50 g de etanol. Um filtrado amarelo é obtido, que é concentrado por evaporação usando um evaporador rotativo a 60°C, e abaixo de 2 kPa (20 mbar) para formar um óleo amarelo. 201,5 g de uma mistura isomérica contendo o componente principal 5-(2-clorofenil)-3-ciclopropil-4,5-dihidro-1H-pirazol são obtidos na forma de um óleo amarelo.

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 adiciona-se a 190 °C, no curso de 2 horas, 201,5 g de 5-(2-clorofenil)-3-ciclopropil-4,5-dihidro-1H-pirazol, preparado conforme des-

crito sob A2. Agitação é executada por 2 horas a 190°C. O término da reação é indicado por finalização da evolução de gás. A mistura de reação é então resfriada a 100°C, quando a separação da fase ocorre e a fase superior do produto é separada. 158 g de 2-(2-clorofenil)biciclopropila são obtidos  
5 como produto bruto, que pode ser ainda purificado, por exemplo por destilação.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,0-1,13 (m, 8H); 1,95-2,02 (m, 0,63H, *trans* isômero) e 2,14-2,22 (m, 0,37H, *cis* isômero); 6,88-6,94 (m); 7,05-7,24 (m); 7,31-7,42 (m).

10 Compostos complexos de paládio, precursores de paládio e ligantes conforme usado na etapa de processo (a) são geralmente conhecidos e, para a maior parte, comercialmente disponíveis.

Os compostos da fórmula IV são intermediários valiosos para a preparação dos compostos de fórmula I e foram desenvolvidos especificamente para o presente processo de acordo com a invenção. A presente invenção concordantemente também se refere a ele.  
15

A presente invenção será explicada em maiores detalhes usando os seguintes exemplos:

Exemplo P1: Preparação de benzil(2-biciclopropil-2-il-fenil)amina:

20 3 g de 2-(2-clorofenil)biciclopropila (15,6 mmols, proporção *trans/cis* de cerca de 2:1), 2,5 g de benzilamina (23,4 mmols), 2,4 g de *tert*-butanolato de sódio (25 mmols), 35 mg de acetato de Pd(II) (0,16 mmols) e 60 mg de R(-)-di-*tert*-butil-[1-[(S)-2-(díciclohexilfosfanil)-ferrocenil]etil]fosfina (0,11 mmol) são dissolvidos em 30 ml de dimetoxietano. A mistura de reação  
25 é aquecida até a temperatura de refluxo do solvente e é agitada por 24 horas. Após o resfriamento, adiciona-se acetato de etila e a fase orgânica é lavada com água. O solvente é removido usando um jato de água e o resíduo é secado. O produto é purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (eluente: acetato de etila/hexano 1:15). 3,58 g de benzil(2-biciclopropil-2-il-fenil)amina (87% do teórico) são obtidos na forma de um óleo marrom (proporção *trans/cis* de cerca de 2:1).  
30

Exemplo P2: Preparação de benzil(2-biciclopropil-2-il-fenil)amina:

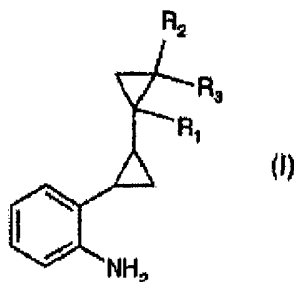
3 g de 2-(2-bromofenil)biciclopropila (15,6 mmols, proporção *trans/cis* de cerca de 3:1), 2,0 g de benzilamina (18,7 mmols), 2,1 g de *tert*-butanolato de sódio (21,8 mmols), 3,5 mg de acetato de Pd(II) (0,016 mmol) e 8,6 mg de R(-)-*di-tert*-butil-[1-[(S)-2-(diciclohexilfosfanil)-ferrocenil]etil]fosfina (0,016 mmol) são dissolvidos em 30 ml de dimetóxieta-  
 5 no. A mistura de reação é aquecida até 70°C e agitada por 24 horas. Após o resfriamento, adiciona-se acetato de etila. A fase orgânica é lavada com água. O solvente é removido usando um jato de água a vácuo e o resíduo é seco. O produto é purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (eluen-  
 10 te: acetato de etila/hexano 1:15). 3,47 g de benzil(2-biciclopropil-2-il-fenil)amina (84% do teórico) são obtidos na forma de um óleo marrom (proporção *trans/cis* de cerca de 3:1).

Exemplo P3: Preparação de 2-biciclopropil-2-il-fenilamina:

1 g de benzil(2-biciclopropil-2-il-fenil)amina (3,8 mmols, propor-  
 15 ção *trans/cis* de cerca de 3:1) é dissolvido em 15 ml de tetrahidrofurano absoluto. Depois são adicionados 50 mg de Pd (5%) em carbono ativado. A hidrogenação é então realizada com agitação por 1 hora a temperatura ambiente. Após completada a reação, o catalisador é filtrado e o solvente é re-  
 movido usando um vácuo de jato de água. O produto é purificado com uma  
 20 coluna cromatográfica em sílica-gel (eluyente: acetato de etila/hexano 1:15). 0,61 g de 2-biciclopropil-2-il-fenilamina (92% do teórico) é obtido na forma de um líquido amarronzado (proporção *trans/cis* de cerca de 3:1).

Empregando os exemplos acima, os seguintes compostos de fórmula I podem ser preparados:

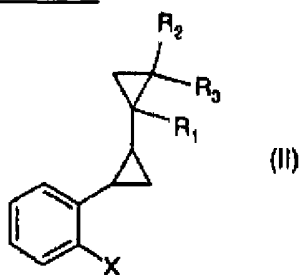
25 Tabela 1: Compostos de fórmula I



Comp. N <sup>o</sup>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
A1	H	H	H
A2	CH <sub>3</sub>	H	H
A3	H	CH <sub>3</sub>	H
A4	H	H	CH <sub>3</sub>
A5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
A6	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
A7	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
A8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

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

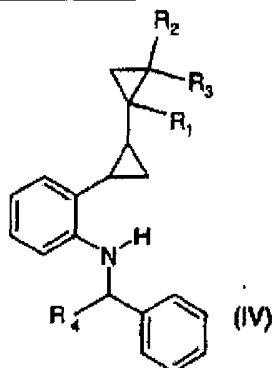
Tabela 2: Compostos da fórmula II



Comp. N <sup>o</sup>	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
B1	Cl	H	H	H
B2	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H
B3	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H
B4	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>
B5	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
B6	Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
B7	Cl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
B8	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
B9	Br	H	H	H
B10	Br	CH <sub>3</sub>	H	H
B11	Br	H	CH <sub>3</sub>	H
B12	Br	H	H	CH <sub>3</sub>
B13	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
B14	Br	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
B15	Br	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
B16	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Intermediários apropriados para a preparação de compostos de fórmula I são descritos na Tabela 3:

Tabela 3: Intermediários de fórmula IV



Comp. Nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
C1	H	H	H	H
C2	CH <sub>3</sub>	H	H	H
C3	H	CH <sub>3</sub>	H	H
C4	H	H	CH <sub>3</sub>	H
C5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
C6	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
C7	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
C8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
C9	H	H	H	CH <sub>3</sub>
C10	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
C11	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
C12	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

5 Como um resultado das instruções da presente invenção, é possível aminar halobenzenos substituídos por orto-bicicopropila em altos rendimentos e com pequeno desembolso.

Os compostos de partida do processo da presente invenção se distinguem por serem prontamente obteníveis e facilmente conduzidos e, além disso, economicamente eles têm bons preços.

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

Em uma modalidade preferida da invenção, os compostos de fórmula II onde X é cloro são usados. Os compostos de partida desta modalidade preferida do processo da invenção se distinguem por estarem especialmente prontamente acessíveis e por seu preço especialmente econômico.

- 5 Esta modalidade concordantemente constitui uma variante do processo do processo de acordo com a invenção que é especialmente interessante do ponto de vista econômico.

Sabe-se, entretanto, que sob as condições da ligação cruzada catalisada por paládio, esta classe de compostos de partida, os substratos de clorobenzeno desativados, são especialmente difíceis de aminor devido à reatividade extremamente baixa do grupo de partida de cloro, comparado aos substratos de bromobenzeno desativados.

Além disso, o rendimento é, em geral, ainda mais reduzido quando se usa um nucleófilo de alquilamina primária com um átomo de hidrogênio na posição  $\beta$  tal como, por exemplo, os compostos de fórmula III. Isto se deve, primeiramente, à reação auxiliar de eliminação de  $\beta$  dentro do nucleófilo de alquilamina para formar a imina, sendo que uma arila não substituída é formada a partir de substrato de haleto de arila. Em segundo lugar, quando se usa nucleófilos de amina primária também é necessário levar em consideração a reação de continuação da aminação posterior para a arilamina secundária, que pode reduzir o rendimento das arilaminas primárias desejadas.

A aminação dos substratos de clorobenzeno desativados, ricos em elétrons com nucleófilos de alquilaminas primárias que têm um átomo de hidrogênio na posição  $\beta$  é portanto vista como sendo extremamente difícil, por causa da reatividade reduzida e por causa das reações subsequentes e posteriores. Aquelas dificuldades são apontadas, por exemplo, nos artigos resumidos acima mencionados.

Verificou-se, surpreendentemente, que compostos complexos de paládio contendo pelo menos um ligante selecionado de um ligante de carbono N-heterocíclico, um ligante de fosfina terciária monodentado e um ligante de fosfina terciária bidentado que é selecionado a partir de um ligante

de bifosfina ferrocenila e um ligante de aminofosfina, são especialmente apropriados para a aminação de compostos de fórmula II onde X é cloro.

Por esta razão, para a formação do composto complexo de paládio, é dada preferência ao uso de pelo menos um ligante selecionado de um ligante de carbeno N-heterocíclico, um ligante de fosfina terciário monodentado e um ligante de fosfina terciário bidentado, que é selecionado a partir de um ligante de bifosfina ferrocenila e um ligante de aminofosfina.

É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio, que compreende pelo menos um ligante selecionado de tri-*tert*-butil-fosfina, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, P(Bu)<sub>2</sub>BiPh, P(Cy)<sub>2</sub>BiPh, x-Phos, Josiphos 1, Josiphos racêmico 1, Josiphos 2, Josiphos racêmico 2, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh e I-Pr.

As tabelas 4 e 5 descrevem os rendimentos da reação de aminação de clorobenzenos.

Tabela 4: Rendimentos da reação de aminação de clorobenzenos.

Uma mistura de 100 mg de 2-(2-clorofenil)biciclopropila (0,5 mmol), 0,085 l de benzilaminas (0,78 mmol), 8 mg de *tert*-butanolato de sódio (0,83 mmol), 1,2 mg de acetato de Pd(II) (0,005 mmol, 1% em mol) e 0,0035 mmol (0,69% em mol) de ligante é preparada. 3 ml de dimetóxietano são adicionados e realiza-se a agitação a 90°C por 16 horas. Após o resfriamento, 2,5 ml de acetato de etila e 3 ml de água são adicionados e a fase orgânica é extraída. A identidade do produto de reação benzil(2-biciclopropil-2-il-fenil)amina e seu rendimento são determinados por meio de cromatografia gasosa.

Precursor de paládio	% em mol	Ligante	% em mol	Rendimento
Pd(OAc) <sub>2</sub>	1	P(tBu) <sub>2</sub> HBF <sub>4</sub>	0,69	86%
Pd(OAc) <sub>2</sub>	1	P(tBu) <sub>2</sub> BiPh	0,69	86%
Pd(OAc) <sub>2</sub>	1	x-Phos	0,69	92%
Pd(OAc) <sub>2</sub>	1	Josiphos 1	0,69	92%
Pd(OAc) <sub>2</sub>	1	Josiphos 2	0,69	90%
Pd(OAc) <sub>2</sub>	1	PCy <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> BiPh	0,69	98%
Pd(OAc) <sub>2</sub>	1	I-Pr	0,69	96%

Tabela 5: Rendimentos da reação de aminação de clorobenzenos

É preparada uma mistura de 100 mg de 2-(2-clorofenil)biciclopropila (0,5 mmol) , 0,085 ml de benzilaminas (0,78 mmol), 8 mg de *tert*-butanolato de sódio (0,83 mmol) e composto complexo de paládio na concentração de composto complexo de paládio desejada. Os compostos complexos de paládio são preparados usando processos conhecidos da literatura e são adicionados como compostos complexos de paládio formados diretamente para a mistura de reação. 3 ml de dimetoxietano são adicionados e a agitação é executada a 90°C por 16 horas. Após o resfriamento, 2,5 ml de acetato de etila e 3 ml de água são adicionados e a fase orgânica é extraída. A identidade do produto de reação benzil(2-biciclopropil-2-il-fenil)amina e seus rendimentos são determinados por meio de cromatografia gasosa.

Composto complexo de paládio	% em mol	Rendimento
Pd-Al-Cl-( <i>i</i> -Pr)	1	96%
Pd-VTS-( <i>i</i> -Pr)	1	96%
[Pd-NQ- <i>i</i> -Pr] <sub>2</sub>	2	97%
[Pd-NQ- <i>i</i> -Pr] <sub>2</sub>	0,4	95%

Em uma modalidade especialmente preferida da invenção, são usados compostos complexos de paládio contendo pelo menos um ligante selecionado de um ligante de carbeno N-heterocíclico, um ligante de fosfina terciário monodentado, e um ligante de aminofosfina bidentado.

Nesta modalidade especialmente preferida da invenção, os compostos de fórmula II onde X é cloro podem ser reagidos com quantidades pequenas de compostos complexos de paládio enquanto mantendo altos rendimentos. Como um resultado, os custos para o catalisador são substancialmente reduzidos. Esta modalidade concordantemente constitui uma variante do processo de acordo com a invenção que é muito especialmente interessante de um ponto de vista econômico.

Esta modalidade especialmente preferida da presente invenção torna possível usar ligantes em uma proporção de 1: 10 000 até 1: 200 relativo aos compostos de fórmula II (ou de 0,01% em mol até 0,5% em mol em relação a compostos de fórmula II), enquanto mantem altos rendimentos.

Na *Angewandte Chemie International Edition*, 44, 1371-1375, 2005, é descrito que Josiphos 1 é apropriado como um ligante para reações de clorobenzenos substituídos por orto-metila, usando o ligante em uma faixa de 1:1000 até 1: 10 000 relativo aos compostos de fórmula II. São descritos aqui rendimentos de 97% quando usam Josiphos 1 em uma proporção de 1: 100 relativo aos compostos de fórmula II e de 98% quando usando Josiphos 1 em uma proporção de 1:10 000. As reações mencionadas foram executadas em uma capela com luvas ("glovebox") sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma reação em uma capela com luvas aponta para reagentes/catalisadores extremamente sensíveis. Para operações em grande escala, como geralmente são necessárias na agroquímica, processos em capela de luvas não constituem processos de preparação economicamente viáveis.

Além disso, verificou-se que esta propriedade do ligante Josiphos 1 que foi observada no processo em capela com luva não pode ser prontamente transferida dos clorobenzenos substituídos por orto-metila para os clorobenzenos substituídos por orto-biciclopropila. Ao invés disso verificou-se, quando do emprego de Josiphos 1, mesmo em quantidades de ligante de 1: 700 relativo aos compostos de fórmula II, que o rendimento é reduzido a 39% (vide tabela 6). Rendimentos similares também foram observados quando do uso de Josiphos 2.

Verificou-se surpreendentemente que alguns compostos complexos de paládio são especialmente apropriados para esta modalidade da presente invenção (vide Tabelas 6 e 7).

Tabela 6: Rendimentos da reação de aminação com uma reduzida quantidade de ligante.

É preparada uma mistura de 100 mg de 2-(2-clorofenil)biciclopropila (0,5 mmol), 0,085 ml de benzilamina (0,78 mmol), 8 mg de *tert*-butanolato de sódio (0,83 mmol), 0,24 mg de acetato de Pd(II) (0,001 mmol, 0,2% em mol) e 0,0007 mmol (0,14% em mol) de ligante.

3 ml de dimetóxietano são adicionados e a agitação é executada a 90°C por 16 horas. Após o resfriamento, 2,5 ml de acetato de etila e 3 ml de água são adicionados e a fase orgânica é extraída. A identidade do pro-

duto de reação benzil(2-biciclopropil-2-il-fenil)amina e seus rendimentos são determinados por meio de cromatografia gasosa.

Precursor de paládio	% em mol	Ligante	% em mol	Rendimento
Pd(OAc) <sub>2</sub>	0,2	PCy <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> BiPh	0,14	81%
Pd(OAc) <sub>2</sub>	0,2	Josiphos 1	0,14	39%
Pd(OAc) <sub>2</sub>	0,2	Josiphos 2	0,14	28%

Tabela 7: Rendimentos de reação de aminação com uma quantidade reduzida de ligante

5                   É preparada uma mistura de 100 mg de 2-(2-clorofenil)biciclopropila (0,5 mmol), 0,085 ml de benzilamina (0,78 mmol), 8 mg de *tert*-butanolato de sódio (0,83 mmol) e composto complexo de paládio até se conseguir a concentração do composto complexo de paládio desejado. Os compostos de complexo de paládio são preparados usando processos conhecidos da literatura e são adicionados como compostos complexos de paládio já formados diretamente para a mistura de reação. 3 ml de dimetoxietano são adicionados e a agitação é executada a 90°C por 16 horas. Após o resfriamento, 2,5 ml de acetato de etila e 3 ml de água são adicionados e a fase orgânica é extraída. A identidade do produto de reação

10

15 benzil(2-biciclopropil-2-il-fenil)amina e seu rendimento são determinados por meio de cromatografia gasosa.

Composto complexo de paládio	% em mol	Rendimento
[Pd-NQ-I-Pr] <sub>2</sub>	0,2	90%

É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio, que compreende pelo menos um ligante selecionado de tri-*tert*-butil-fosfina, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh e I-Pr.

20                   É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio que compreendem pelo menos um ligante selecionado de PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh e I-Pr.

É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio que compreendem o ligante tri-*tert*-butil-fosfina ou P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>.

25                   É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio que compreendem o ligante PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh.

É dada preferência ao uso de compostos complexos de paládio que compreendem o ligante I-Pr.

É dada preferência ao uso de um composto selecionado de Pd-Al-Cl-I-Pr, Pd-VTS-I-Pr e  $[Pd-NQ-I-Pr]_2$  como composto complexo de paládio.

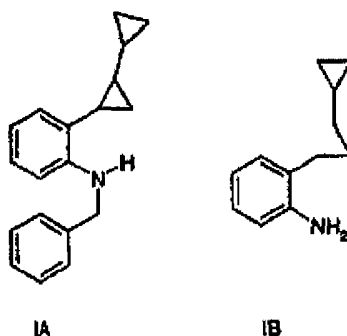
5 É dada preferência ao uso de  $[Pd-NQ-I-Pr]_2$  ou Pd-VTS-(I-Pr) como composto complexo de paládio.

É dada preferência ao uso de  $[Pd-NQ-I-Pr]_2$  como um composto complexo de paládio.

10 Nesta modalidade especialmente preferida, são usados ligantes de preferência em uma proporção de 1:10 000 até 1 : 200 relativo aos compostos de fórmula II, especialmente em uma proporção de 1: 1000 até 1 : 200 e muito especialmente em uma proporção de 1: 700 até 1 : 500.

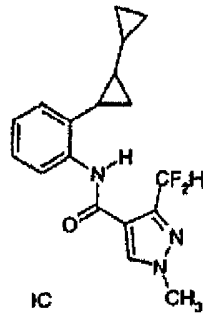
Anilinas substituídas por orto-biciclopropila preparadas pelo processo de acordo com a invenção podem ser empregadas na preparação de fungicidas, tais como são descritos, por exemplo, no WO 03/074491. No curso da preparação de uma anilina de fórmula I na qual  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são hidrogênio (composto n. A1), usando o processo de acordo com a invenção, os subprodutos de fórmula IA (composto n<sup>o</sup> C1) e da fórmula IB podem ser formados e podem concordantemente também estar presentes em certas

20 quantidades na forma de impurezas no produto final desejado:

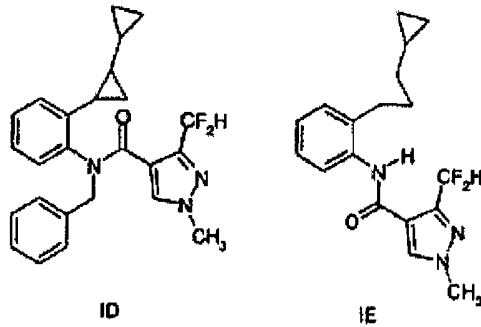


O subproduto IA é formado durante a execução da etapa de reação a); o subproduto IB pode ser formado durante a execução da etapa de reação b).

25 Quando uma anilina n<sup>o</sup> A1 preparada de acordo com a invenção é empregada na preparação do fungicida IC

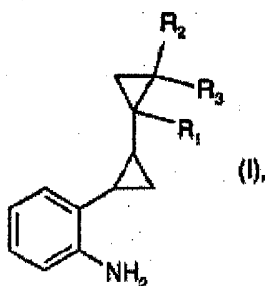


por métodos, tais como são descritos, por exemplo, no WO 03/074491, as impurezas ID e IE podem então estar presentes no fungicida desejado de fórmula IC:



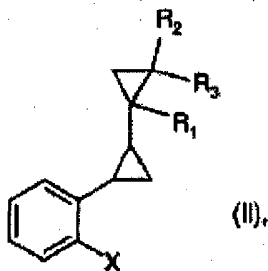
## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto de fórmula I

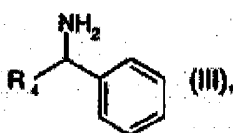


na qual  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são cada qual, independentemente uns dos outros, hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$  alquila, cujo processo compreende

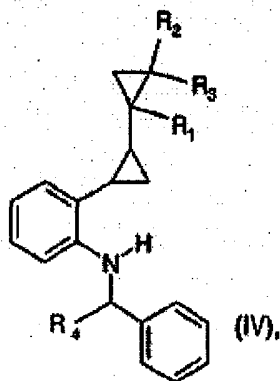
5 a) reação de um composto de fórmula II



na qual  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são conforme definido na fórmula I e X é bromo ou cloro, com um composto de fórmula III



na qual  $R_4$  é hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$ alquila, na presença de uma base e quantidades catalíticas de pelo menos um composto complexo de paládio, para  
10 formar um composto de fórmula IV



na qual  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são como definidos na fórmula I e  $R_4$  é como definido na

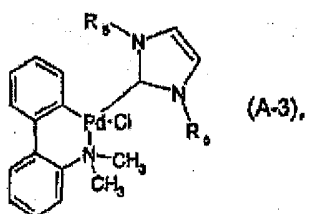
fórmula III; e

b) conversão daquele composto, usando um agente de redução, para formar o composto de fórmula I.

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

5 3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o composto complexo de paládio compreende pelo menos um ligante selecionado de um ligante de fosfina terciário monodentado, um ligante de fosfina terciário bidentado e um ligante de carbeno N-heterocíclico.

4. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o composto complexo de paládio compreende pelo menos um ligante selecionado de tri-*terc*-butil-fosfina, tetraflúorborato de tri-*terc*-butil - fosfônio, tris-orto-tolil-fosfina, tris-ciclohexil-fosfina, 2-di-*terc*-butil-fosfino-1,1'-bisfenil, 2-diciclohexil-fosfino-2', 4', 6'-triisopropil- 1,1'-bisfenila, R(-)-di-*terc*-butil-[1-[(S)-2-(diciclohexilfosfinil)-ferrocenil]etil]fosfina, di-*terc*-butil-[1-[2-(diciclohexilfosfinil)-ferrocenil]etil]fosfina racêmica, (R)-1-((S)-2-(di-*terc*-butil-fosfino)ferrocenil)etil-di-orto-tolilfosfina, 1-(2-(di-*terc*-butil-fosfino)ferrocenil)etil-di-orto-tolilfosfina racêmica, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, R-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina, 1-[2-(difenilfosfoino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina racêmico, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila, R(+)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftila, 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftila racêmica, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 2-diciclohexilfosfino-(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenila, cloreto de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazólio, cloreto de 1,2-bis(1-adamantil)imidazólio, *terc*-butil-di-1-adamantil-fosfina, R-1-[(S)-2-(2'-difenilfosfinofenil]ferrocenil)etil-di-*terc*-butilfosfina, 2-di-*terc*-butilfosfino-(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenila e cloreto de 1,3-bis(2,6-metilfenil) imidazólio ou em que o composto complexo de paládio é um composto de fórmula A-3,



em que  $R_5$  é 2,6-diisopropilfenila ou 2,4,6-trimetilfenila.

5. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o composto complexo de paládio compreende pelo menos um ligante selecionado de tri-*tert*-butil-fosfina, tetraflúorborato de tri-*tert*-butil-fosfônio, 2-  
5 diciclohexilfosfino-(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenila e cloreto de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazólio.

6. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o composto complexo de paládio compreende pelo menos um ligante selecionado de 2-diciclohexilfosfino-(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenila e cloreto de 1,3-bis(2,6-  
10 diisopropilfenil)imidazólio.

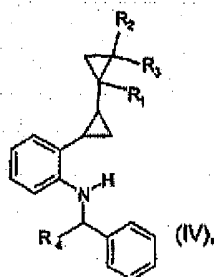
7. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o composto complexo de paládio compreende pelo menos cloreto de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazólio.

8. Processo de acordo com a reivindicação 5, em que o composto complexo de paládio é um composto selecionado de naftoquinona-1,3-  
15 bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paládio, divinil-tetrametilsiloxano-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paládio, dicloreto de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paládio e diacetato de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paládio.

9. Processo de acordo com a reivindicação 5, em que o composto complexo de paládio é naftoquinona-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paládio.

10. Processo de acordo com a reivindicação 5, em que o ligante é empregado em uma proporção de 0,01% em mol até 0,5% em mol em relação ao composto de fórmula II.  
25

11. Composto de fórmula IV



em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  são, cada qual independentemente um do outro, hi-

drogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila.

12. Composto da fórmula IV de acordo com a reivindicação 11, em que R<sub>4</sub> é hidrogênio.

## RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ANILINAS".

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula na qual  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são, cada qual independentemente uns dos outros, hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$  alquila, por a) reação de um composto de fórmula (II) na qual  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são conforme definidos na fórmula I e X é bromo ou cloro, com um composto de fórmula (III) em que  $R_4$  é hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$ alquila, na presença de uma base e quantidades catalíticas de pelo menos um composto complexo de paládio, para formar compostos de fórmula (IV) na qual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  são conforme definidos para a fórmula (I), e b) conversão daqueles compostos, usando um agente de redução, para formar compostos de fórmula (I).