



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

(11) PI 0907417-1 B1

(22) Data do Depósito: 08/01/2009

(45) Data de Concessão: 20/06/2017



(54) Título: PROCESSO PARA A DESPROTONAÇÃO SELETIVA E FUNCIONALIZAÇÃO DE 1-FLÚOR-2-SUBSTITUÍDO-3--CLOBENZENOS

(51) Int.Cl.: C07F 1/02

(30) Prioridade Unionista: 11/01/2008 US 61/010,918

(73) Titular(es): DOW AGROSCIENCES LLC

(72) Inventor(es): KIM ARNDT; MARK EMONDS; JAMES RENGA; JOSSIAN OPPENHEIMER

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA A DESPROTONAÇÃO SELETIVA E FUNCIONALIZAÇÃO DE 1-FLÚOR-2-SUBSTITUÍDO-3-CLOROBENZENOS**".

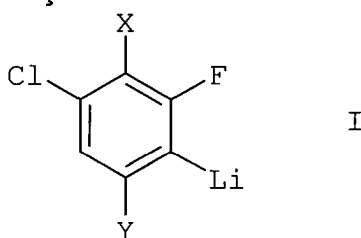
Este pedido reivindica o benefício de Pedido Provisório dos Estados Unidos, Número de Série 61/010.918 depositado em 11 de Janeiro de 2008. A presente invenção refere-se a um processo para a desprotonação seletiva e funcionalização na posição adjacente ao substituinte flúor de certos 1-flúor-2-substituído-3-clorobenzenos.

Patentes US 7.314.849 e 7.300.907 descrevem, respectivamente, certos compostos de 6-(poliarila substituída)-4-aminopicolinato e ácido 2-(poliarila substituída)-6-amino-4-pirimidinocarboxílico e seu uso como herbicidas. Derivados de ácido 2-flúor-3-substituído-4-clorofenilborônico são intermediários úteis para a preparação desses herbicidas.

Nas Patentes US 7.314.849 e 7.300.907, por exemplo, derivados de ácidos 2-flúor-3-substituído-4-clorofenilborônicos são preparados por meio de troca de metal halogênio de 1-bromo-2-flúor-3-substituído-4-clorobenzenos com *n*-butil-lítio seguido por resfriamento rápido com um éster de ácido borônico.

Seria vantajoso produzir esses materiais por meio de desprotonação direta em vez de troca de metal halogênio. Este permite o uso, por exemplo, de materiais de partida menos complexos e evita a formação de uma corrente de resíduo bromado.

A presente invenção refere-se a desprotonação altamente seletiva de 1-flúor-2-substituído-3-clorobenzenos na posição adjacente ao substituinte flúor com compostos de alquil-lítio. Os litiobenzenos resultantes são adicionalmente derivados ou funcionalizados por meio de reação com reagentes eletrofílicos. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um litiobenzeno de Fórmula I



em que

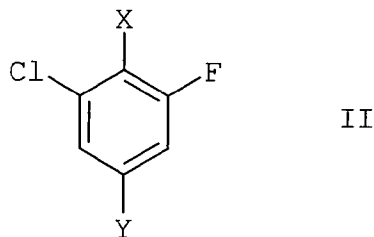
X representa F, OR¹ ou NR²R³;

Y representa H ou F; e

R¹, R² e R³ independentemente representam um grupo C₁-C₄

5 alquila;

o qual compreende contatar um fluorobenzeno substituído de Fórmula II



em que X, Y, R¹, R² e R³ são, como anteriormente definidos,

com um alquil-lítio em um solvente orgânico inerte. Em um outro aspecto da presente invenção, os litiobenzenos são adicionalmente contatados com um reagente eletrofílico. Reagentes eletrofílicos preferidos incluem ésteres de ácido borônico, dióxido de carbono, *N,N*-dialquilformamidas e formatos de alquila.

O termo alquila e termos derivados tal como alcóxi, conforme usados neste relatório, incluem grupos de cadeia normal, cadeia ramificada e cíclicos. Desse modo, grupos alquila típicos são metila, etila, 1-metiletila, propila, ciclopropila, butila, 1,1-dimetiletila, ciclobutila e 1-metilpropila. Metila e etila são frequentemente preferidas. Grupos alquila são algumas vezes referidos como normais(*n*), isos (*i*), secundários (*s*), ou terciários (*t*).

Os materiais de partida 1-flúor-2-substituído-3-clorobenzenos são compostos conhecidos e podem ser preparados por meio de procedimentos bem-conhecidos daqueles versados na técnica.

Desprotonação seletiva na posição adjacente ao substituinte flúor é obtida contatando o material de partida 1-flúor-2-substituído-3-clorobenzeno com um alquil-lítio em um solvente orgânico inerte.

O composto alquil-lítio funciona como uma base forte. Qualquer composto alquil-lítio pode ser empregado; compostos alquil-lítio comercialmente disponíveis tais como metil-lítio, *n*-butil-lítio e *s*-butil-lítio são preferidos. Embora conversão completa exigiria um equivalente da base de alquil-

lítio, é frequentemente mais benéfico conduzir a reação com um ligeiro excesso do alquil-lítio. Tipicamente, um excesso molar de 1 a 10 por cento de alquil-lítio é preferido com um excesso molar de 2 a 5 por cento sendo mais preferidas.

5 A reação é conduzida sob condições anidras em um solvente orgânico inerte, isto é, um material orgânico em que os reagentes são pelo menos parcialmente solúveis e que é quimicamente inerte aos reagentes. Sendo quimicamente inerte aos reagentes, entende-se que o solvente é pelo menos, menos reativo do que os 1-flúor-2-substituído-3-clorobenzenos
10 são para a base forte alquil-lítio. Solventes orgânicos inertes adequados incluem hidrocarbonetos C₅-C₈ de cadeia reta, ramificada ou cíclica, tais como pentanos, hexanos, cicloexano e *iso*-octano, e éteres, tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano e éteres glicólicos. Éteres são geralmente preferidos. Misturas de hidrocarbonetos e éteres são frequentemente preferidas,
15 com misturas de tetraidrofurano ou 1,2-dimetoxietano e misturas comerciais de octanos, sendo mais preferidas. A desprotonação é conduzida sob uma temperatura de -100°C a 0°C dependendo da natureza do substituinte X, do solvente e o alquil-lítio empregado. A temperatura ótima pode ser prontamente determinada por meio de otimização rotineira. Por exemplo, quando X
20 é F ou Cl, a temperatura preferida para desprotonação é de -100°C a -50°C. Quando X é OR¹ ou NR²R³, a temperatura preferida para desprotonação é de -70°C a -50°C.

O processo não é sensível a pressão e é usualmente realizado sob pressão atmosférica ou ligeiramente acima. O processo é preferencialmente conduzido sob uma atmosfera seca inerte tal como aquela proporcionada por uma manta de nitrogênio.
25

Os litiobenzenos de Fórmula I não são tipicamente isolados mas, são reagidos com um reagente eletrofílico. Um reagente eletrofílico é definido como um reagente que busca um par de elétrons. Reagentes eletrofílicos adequados incluem, mas sem se limitar aos mesmos, bromo, iodo, enxofre, dissulfetos, dióxido de enxofre, ésteres de ácido borônico, dióxido de carbono, haletos de sulfurila, haletos de fosforila, aldeídos, amidas e ha-
30

letos de alquila ou acila. Ésteres de ácido borônico, dióxido de carbono, *N,N*-dialquil-formamidas e formatos de alquila são reagentes eletrofilicos particularmente preferidos. A mistura reacional de litiobenzeno pode ser esfriada e o reagente eletrofilico adicionado à solução de reação. Alternativamente, o

5 litiobenzeno pode ser adicionado ao reagente eletrofilico sob -70°C a -50°C quando X representa OR^1 ou NR^2R^3 e sob -100°C a -60°C quando X representa F ou Cl. O produto final, cujas propriedades dependerão da natureza do reagente eletrofilico, pode ser isolado e recuperado por meio de procedimentos convencionais bem-conhecidos daqueles versados na técnica.

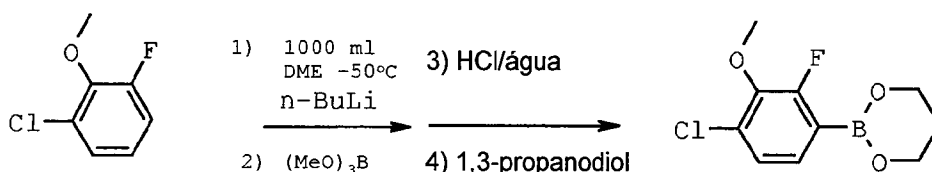
10 Em uma reação típica, um material de partida 1-flúor-2-substituído-3-clorobenzeno é dissolvido em um solvente seco etéreo sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional é esfriada e o composto alquil-lítio é adicionado; a mistura reacional é deixada agitar-se até desprotonação ser completa. A mistura reacional é novamente esfriada e em seguida

15 seguida tratada com um reagente eletrofilico. Em seguida, o litiobenzeno é completamente resfriado bruscamente, a mistura reacional é processada até recuperação do produto.

Os exemplos seguintes são apresentados para ilustrar a invenção.

20 EXEMPLOS

1. Preparação de 2-(4-cloro-2-flúor-3-metóxi-fenil)-[1,3,2]-dioxaborinano



A uma solução de 2-cloro-6-fluoroanisol (100 g) em 1 litro (L) de 1,2-dimetoxietano seco (DME), esfriado a -70°C , foram adicionados 274 mililitros (mL) de *n*-BuLi 2,5 M em hexano durante 12 minutos (min.) com boa

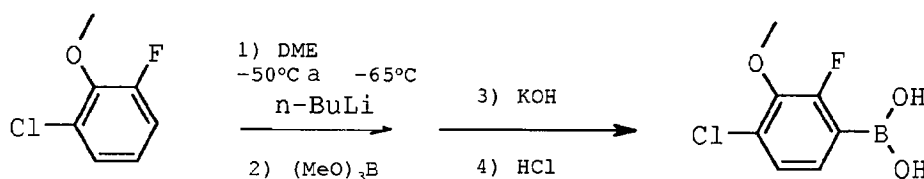
25 agitação magnética. Durante a adição, a reação é aquecida a -58°C . O banho de gelo-seco foi removido e a reação permitiu aquecer-se a -50°C por 20 minutos para permitir que uma pequena quantidade de um sólido branco dissolvesse. Uma pequena amostra foi extraída diretamente para uma se-

ringa de 1 mL contendo 0,15 mL de MeSSMe. A amostra foi diluída com éter e extraída com água. A fase orgânica foi checada por meio de CG. Apenas 4% de material de partida estavam presentes na varredura.

A solução foi esfriada a -70°C , antes da adição de 74,4 gramas (g) de borato de trimetila, gota a gota. A adição levou 15 minutos e a temperatura foi mantida abaixo de -45°C . A solução incolor foi aquecida a 0°C com um banho de água quente, previamente 140 g de HCl aquoso a 37% foi adicionado quase de uma vez. A solução próxima a incolor emitiu um gás e atingiu 27°C e foi agitada por 20 minutos antes de transferir a mistura em duas fases para um funil separatório. A camada inferior viscosa aquosa (285 mL) foi separada e reservada. A fase orgânica foi colocada em um frasco de rotavapor de 2 L e 62 g de 1,3-propanodiol foram adicionados à solução turva incolor. A camada de água reservada foi extraída uma vez com 300 mL de éter e as fases foram separadas em 195 mL da fração aquosa e 390 mL de fase orgânica. A fase orgânica foi adicionada ao frasco de rotavapor de 2 L. Essa solução turva foi concentrada e aquecida a $60-70^{\circ}\text{C}$ para fornecer um óleo próximo a incolor com alguma água presente. A mistura foi tomada em 700 mL de cloreto de metileno, secada com MgSO_4 , filtrada e concentrada a 156 g de um óleo incolor. RMN de ^1H e CG indicaram 5% em peso de propanodiol em excesso.

O óleo foi aquecido no tubo giratório esférico para destilação a vácuo sob vácuo de 10-12 mm de Hg a 160°C por dez minutos. Algum material leve surgiu e a amostra pesava 152 g. CG mostrou um aperfeiçoamento de 2% na pureza a 94,2%. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,15 (dd, 1H, $J = 6,0; 8,3$ Hz), 6,95 (dd, 1H, $J = 1,3; 8,3$ Hz), 4,05 (t, 4H, $J = 5,7$), 3,8 (s, 3H), 1,95 (m, 2H, $J = 5,7$ Hz).

2. Preparação de ácido 4-cloro-2-flúor-3-metoxifenilborônico

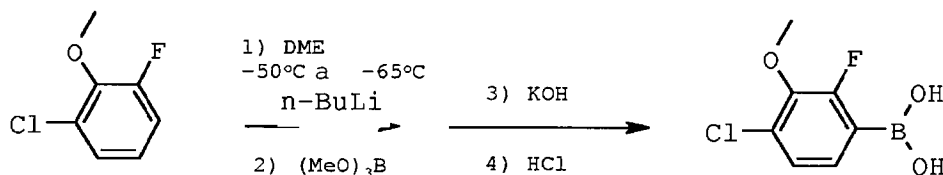


Uma solução de 2-cloro-6-fluoroanisol (40,2 g) em 1,2-

dimetoxietano anidro (313 mL) foi preparada em um balão de três gargalos de 1 litro equipado com um agitador magnético, termo-isolador com sonda de temperatura termopar, um septo de borracha, e um condensador com uma almofada de nitrogênio. A solução foi agitada e esfriada a $-69,6^{\circ}\text{C}$ usando um banho de gelo-seco/acetona. Uma solução de butil-lítio (115 mL de butil-lítio 2,5 M em hexanos) foi adicionada lentamente durante 4,15 horas usando uma bomba de seringa, mantendo a temperatura de reação abaixo de -65°C . A mistura reacional foi agitada por 20 minutos sob $-70,3^{\circ}\text{C}$ a $-72,6^{\circ}\text{C}$, em seguida borato de trimetila (43 mL) foi adicionado lentamente por 1,6 horas usando uma bomba de seringa, mantendo a temperatura abaixo de -65°C . Sob conclusão da adição de borato de trimetila, a mistura reacional foi deixada aquecer-se lentamente à temperatura ambiente da noite para o dia.

Uma solução de hidróxido de potássio em água (69,2 g de solução de 45% KOH diluída com 485 mL de água desionizada) foi adicionada à mistura reacional (sob temperatura ambiente = $23,3^{\circ}\text{C}$) por 26 minutos usando um funil de adição. A mistura foi agitada por 60 minutos, e em seguida foi transferida para um funil separatório em que as fases foram deixadas separar-se. A camada aquosa foi lavada com éter *terc*-butilmetílico (2 x 305 mL) para remover 2-cloro-6-fluoroanisol não-reagido. A camada aquosa foi então transferida para um balão de Erlenmeyer de 1 litro e acidificada pela adição gota a gota de ácido clorídrico aquoso 6 M (161 mL). A mistura primeiro torna-se leitosa, em seguida a massa do produto separa-se como um óleo amarelo. O produto foi extraído da mistura acidificada usando acetato de etila (2 x 304 mL). As camadas de acetato de etila foram combinadas, lavadas com cloreto de sódio aquoso saturado (304 mL), secadas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em um evaporador rotativo para obter um sólido branco. O produto sólido foi secado *in vacuo* da noite para o dia sob temperatura ambiente para obter 45,1 g de ácido 4-cloro-2-flúor-3-metoxifenilborônico (88,3% de rendimento); PF. $233-234^{\circ}\text{C}$; RMN de ^1H (CD_3CN , 300 MHz) δ 3,92 (d, 3H, $J_{\text{HF}} = 1,2$ Hz), 6,25 (br s, 2H), 7,23 (dd, 1H, $J = 8,1; 1,5$ Hz), 7,35 (dd, 1H, $J = 8,1; 6,2$ Hz) ppm.

3. Preparação Alternada de solução de ácido 4-cloro-2-flúor-3-metoxifenilborônico em acetonitrila

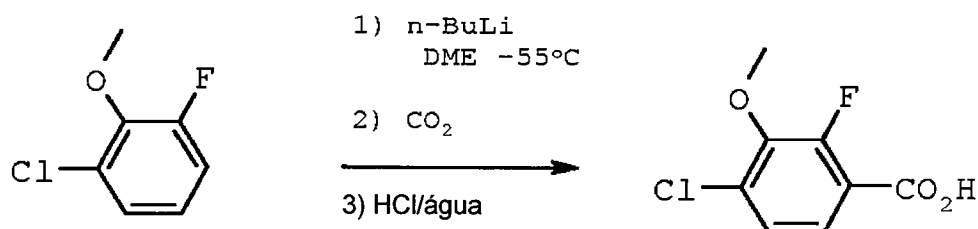


Uma solução de 2-cloro-6-fluoroanisol (9,6 g) em 1,2-dimetoxietano anidro (75 mL) foi preparada em um balão de três gargalos de 100 mL equipado com um agitador magnético, poços térmicos com sonda de temperatura termopar, um septo de borracha, e um condensador com uma almofada de nitrogênio. A solução foi agitada e esfriada a $-71,0^\circ\text{C}$ usando um banho de gelo-seco/acetona. Uma solução de butil-lítio (31,5 mL de butil-lítio 2,5 M em hexanos) foi adicionada lentamente durante 1,57 horas usando uma bomba de seringa, mantendo a temperatura de reação abaixo de -65°C . A mistura reacional foi agitada por 20 minutos a $-72,0^\circ\text{C}$ a $-73,4^\circ\text{C}$, em seguida borato de trimetila (10,5 mL) foi adicionado lentamente por 43 minutos usando uma bomba de seringa, mantendo a temperatura abaixo de -65°C . Sob conclusão da adição de borato de trimetila, a mistura reacional foi deixada lentamente aquecer-se à temperatura ambiente da noite para o dia.

Uma solução de hidróxido de potássio em água (133 mL de hidróxido de potássio aquoso a 5,6%, aproximadamente 1 M) foi adicionada à mistura reacional (sob temperatura ambiente = $23,1^\circ\text{C}$) por 17 minutos usando um funil de adição. A mistura foi agitada por 60 minutos, e em seguida transferida para um funil separatório em que as fases foram deixadas separar-se. A camada aquosa foi lavada com éter *terc*-butilmetílico (2 x 73 mL) para remover 2-cloro-6-fluoroanisol não-reagido. A camada aquosa foi em seguida transferida para um balão de Erlenmeyer de 250 mL, diluída com acetonitrila (76 mL), e acidificada pela adição gota a gota de ácido clorídrico aquoso 6 M (40 mL). A camada orgânica (27,87 g) foi separada e verificou-se conter 5,00 g do produto ácido 4-cloro-2-flúor-3-metoxifenilborônico por meio de ensaio cromatográfico gasoso. A camada

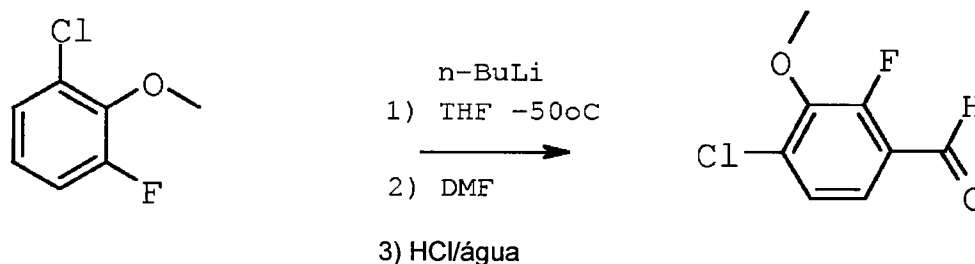
aquosa foi extraída com acetonitrila adicional (2 x 76 mL) e as duas camadas orgânicas adicionais (24,88 g e 156,48 g) foram também ensaiadas. O produto total recuperado em solução de acetonitrila foi de 9,85 g (80,3% de rendimento).

5 4. Preparação de ácido 4-cloro-2-flúor-3-metoxibenzóico



A uma solução de 2-cloro-6-fluoroanisol (16,06 g) magneticamente agitada em 100 mL de DME anidro, esfriada a -70°C , foi adicionado 44 mL de $n\text{-BuLi}$ 2,5 M em hexanos por 30 minutos, enquanto mantendo a temperatura de reação abaixo de -55°C . Após agitação da reação por um adicional de 60 minutos a -70°C , dióxido de carbono seco foi borbulhado na mistura reacional por 60 minutos, enquanto mantendo a temperatura abaixo de -60°C . Sob aquecimento à temperatura ambiente, a mistura reacional foi adicionada a 150 mL de éter e acidificada com HCl aquoso a 37%. A camada aquosa foi lavada com 2 x 150 mL de éter, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado e secadas (Mg_2SO_4). Remoção de solvente forneceu 20,3 g de um sólido branco, o qual foi recristalizado a partir de éter/hexano para fornecer 16,4 g (80% de rendimento) de ácido 4-cloro-2-flúor-3-metoxibenzóico; PF: $183\text{-}184^{\circ}\text{C}$; RMN de ^1H ($d_6\text{-DMSO}$, 300 MHz) δ 13,5 (brs, 1H), 7,60 (dd, 1H, $J = 1,8; 8,8$ Hz), 7,42 (dd, 1H, $J = 1,8; 8,8$ Hz), 3,95 (s, 3 H).

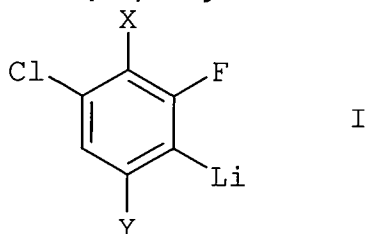
5. Preparação de 4-cloro-2-flúor-3-metoxibenzaldeído



A uma solução de 2-cloro-6-fluoroanisol (321,2 g) em 2 L de tetraidrofurano seco (THF), esfriado a -70°C , foram adicionados 890 mL de *n*-BuLi 2,5 M em hexano por 30 minutos com boa agitação mecânica. Durante a adição, a reação foi aquecida a -48 a -50°C , e foi mantida por 15 minutos após adição ser completa. A solução foi esfriada a -75°C anteriormente a uma solução de 177 g de dimetilformamida (DMF) em 100 mL de THF foi adicionada mantendo a temperatura abaixo de -50°C . A reação foi aquecida a temperatura ambiente e 260 g de HCl aquoso a 37% foram lentamente adicionados e agitação foi continuada por 2 horas. As fases foram separadas e a fase orgânica concentrada e tomada em 2 L de éter. A solução foi lavada duas vezes com 500 mL de HCl aquoso a 10%. A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada a 372 g de um óleo leve dourado (93% puro por meio de CG). Esse óleo foi destilado bulbo a bulbo para fornecer 282 g (75% de rendimento) de um óleo leve dourado que solidificou-se sob permanência. Uma pequena amostra foi cristalizada a partir de pentano para fornecer agulhas brancas finas; PF $44-45^{\circ}\text{C}$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10,3 (s, 1H); 7,5 (dd, 1H, $J = 6,6; 8,5$ Hz); 7,3 (m, 1H); 4,0 (s, 3H).

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um litiobenzeno de Fórmula I



em que:

X representa F, OR¹ ou NR²R³;

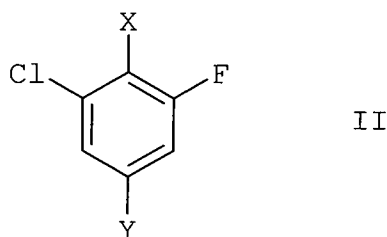
Y representa H ou F; e

R¹, R² e R³, independentemente, representam um grupo C₁-C₄

5

alquila;

que compreende contatar um fluorobenzeno substituído de Fórmula II



em que X, Y, R¹, R² e R³ são conforme anteriormente definidos,

10 com um alquil-lítio em um solvente orgânico inerte.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que o alquil-lítio é *n*-butil-lítio.

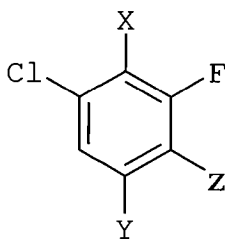
3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que o solvente orgânico inerte é um hidrocarboneto, um éter ou misturas dos mesmos.

15 4. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que X representa OR¹.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que a mistura reacional é adicionalmente contatada com um reagente eletrofílico.

20 6. Processo, de acordo com a reivindicação 5, em que o reagente eletrofílico é ésteres de ácido borônico, dióxido de carbono, *N,N*-dialquilformamidas ou formatos de alquila.

7. Composto de fórmula



em que:

X representa OR^1 ou NR^2R^3 ;

Y representa H ou F;

Z representa $-CO_2H$ ou $-CHO$; e

5 R^1 , R^2 e R^3 , independentemente, representam um grupo C_1 - C_4 alquila.

8. Compostos de acordo com a reivindicação 7, em que X representa OCH_3 e Y representa H.