

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 981**

51 Int. Cl.:

C07F 1/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2009 E 09701325 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2231678**

54 Título: **Procedimiento para la desprotonación selectiva y funcionalización de 1-fluoro-2-substituido-3-clorobencenos**

30 Prioridad:

11.01.2008 US 10918 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.10.2013

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)
9330 ZIONSVILLE ROAD
INDIANAPOLIS, IN 46268-1054, US**

72 Inventor/es:

**ARNDT, KIM;
EMONDS, MARK;
RENGA, JAMES y
OPPENHEIMER, JOSSIAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 424 981 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la desprotonación selectiva y funcionalización de 1-fluoro-2-substituido-3-clorobencenos

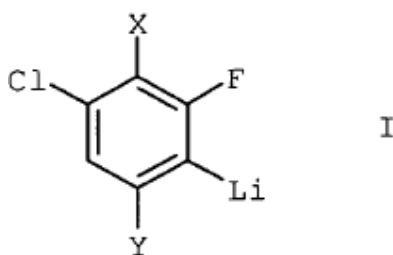
Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los EE.UU. número de serie 61/010.918 presentada el 11 de enero de 2008. La presente invención se refiere a un procedimiento para la desprotonación selectiva y funcionalización en la posición adyacente al sustituyente fluoro de ciertos 1-fluoro-2-substituido-3-clorobencenos.

Las patentes de EE.UU. 7.314.849 y 7.300.907 describen respectivamente ciertos compuestos de 6-(arilo poli-substituido)-4-aminopicolinato y ácido 2-(arilo poli-substituido)-6-amino-4-pirimidinocarboxílico y su uso como herbicidas. Los derivados de ácido 2-fluoro-3-substituido-4-clorofenilborónico son intermedios útiles para la preparación de estos herbicidas.

En las patentes 7.314.849 y 7.300.907, por ejemplo, los derivados de ácido 2-fluoro-3-substituido-4-clorofenilborónico se preparan por intercambio halógeno-metal de 1-bromo-2-fluoro-3-substituido-4-clorobencenos con n-butilitio seguido enfriamiento rápido con un éster de ácido borónico.

Sería ventajoso producir estos materiales por desprotonación directa en lugar de por intercambio halógeno-metal. Esto permite el uso, por ejemplo, de materiales de partida menos complejos y evita la formación de una corriente de desecho bromada. Schlosser et al.: "Organometallics in Synthesis, A Manual" XX, (2002), páginas 223-247 describen la preparación de 1,2,4-trifluoro-3-litiobenceno de 1,2,4-trifluorobenceno y $\text{LiCH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$ en THF a -75°C (página 223 entrada 6).

La presente invención se refiere a la desprotonación altamente selectiva de 1-fluoro-2-substituido-3-clorobencenos en la posición adyacente al sustituyente fluoro con compuestos de alquil litio. Los litiobencenos resultantes se derivan o funcionalizan adicionalmente por reacción con reactivos electrófilos. Más particularmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un litiobenceno de Fórmula I



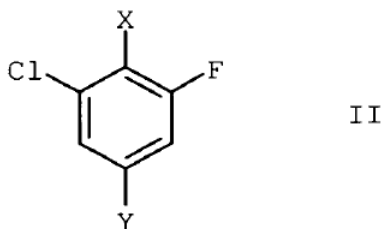
en la que

X representa F, OR^1 o NR^2R^3 ;

Y representa H o F; y

R^1 , R^2 y R^3 independientemente representan un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$;

que comprende poner en contacto un fluorobenceno substituido de Fórmula II



en la que X, Y, R^1 , R^2 y R^3 son como se define previamente

con un alquil litio en un disolvente orgánico inerte. En otro aspecto de la presente invención, los litiobencenos se ponen en contacto adicionalmente con un reactivo electrófilo. Los reactivos electrófilos preferidos incluyen ésteres de ácido borónico, dióxido de carbono, N,N-dialquilformamidas y formiatos de alquilo.

El término alquilo y términos derivados tales como alcoxi, tal como se usan aquí, incluyen grupos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclica. De este modo, los grupos alquilo típicos son metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, ciclopropilo, butilo, 1,1-dimetiletilo, ciclobutilo y 1-metilpropilo. Son a menudo preferidos metilo y etilo. Los grupos

alquilo se denominan a veces normal (n), iso (i), secundario (s), o terciario (t).

Las materias de partida de 1-fluoro-2-sustituido-3-clorobenceno son compuestos conocidos y se pueden preparar por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 5 La desprotonación selectiva en la posición adyacente al sustituyente fluoro se consigue poniendo en contacto el material de partida 1-fluoro-2-sustituido-3-clorobenceno con un alquil-litio en un disolvente orgánico inerte.

El compuesto de alquil-litio sirve como base fuerte. Se puede emplear cualquier compuesto de alquil-litio; se prefieren compuestos de alquil-litio comercialmente disponibles como metil-litio, n-butil-litio y s-butil-litio. Aunque la conversión completa requeriría un equivalente de la base alquil-litio, a menudo es más beneficioso efectuar la reacción con un ligero exceso del alquil-litio.

- 10 Típicamente se prefiere un exceso de un 1 a 10 por ciento molar de alquil-litio siendo más preferido un exceso de un 2 a 5 por ciento molar.

- 15 La reacción se efectúa en condiciones anhidras en un disolvente orgánico inerte, es decir, un material orgánico en el que los reactantes son por lo menos parcialmente solubles y que es químicamente inerte a los reactantes. Ser químicamente inerte a los reactantes significa que el disolvente es por lo menos menos reactivo que lo que lo son los 1-fluoro-2-sustituido-3-clorobencenos con la base fuerte de alquil-litio. Los disolventes orgánicos inertes apropiados incluyen hidrocarburos de C₅-C₈ de cadena lineal, ramificada o cíclica, tales como pentanos, hexanos, ciclohexano e iso-octano, y éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y éteres de glicol. Son generalmente preferidos los éteres. Son a menudo preferidas las mezclas de hidrocarburos y éteres, siendo las más preferidas las mezclas de tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano y las mezclas comerciales de octanos. La desprotonación se efectúa a una temperatura de -100°C a 0°C dependiendo de la naturaleza del sustituyente X, del disolvente y del alquil-litio empleado. La temperatura óptima se puede determinar fácilmente por optimización de rutina. Por ejemplo, cuando X es F o Cl, la temperatura preferida para la desprotonación es de -100°C a 50°C. Cuando X es OR¹ o NR²R³, la temperatura preferida para la desprotonación es de -70°C a -50°C.

- 25 El procedimiento no es sensible a la presión y se lleva a cabo usualmente a presión atmosférica o ligeramente por encima de presión atmosférica. El procedimiento se efectúa preferentemente en una atmósfera inerte seca tal como la proporcionada por una capa de nitrógeno.

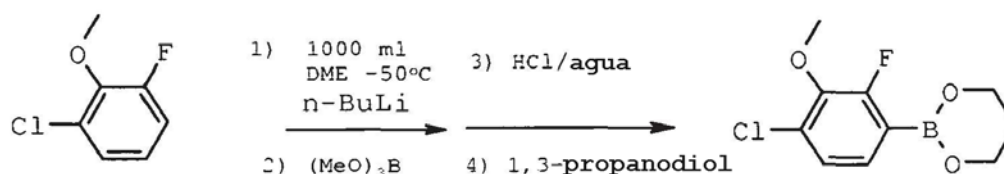
- 30 Los litiobencenos de Fórmula I no se aíslan típicamente sino que se hacen reaccionar con un reactivo electrófilo. Un reactivo electrófilo se define como un reactivo que busca un par de electrones. Los reactivos electrófilos apropiados incluyen pero no están limitados a bromo, yodo, azufre, disulfuros, dióxido de azufre, ésteres de ácido borónico, dióxido de carbono, haluros de sulfurilo, haluros de fosforilo, aldehídos, amidas y haluros de alquilo o acilo. Los ésteres de ácido borónico, dióxido de carbono, N,N-dialquilformamidas y formiatos de alquilo son reactivos electrófilos particularmente preferidos. Se puede enfriar la mezcla de reacción de litiobenceno y añadir el reactivo electrófilo a la disolución de reacción. Alternativamente, el litiobenceno se puede añadir al reactivo electrófilo a de -70°C a -50°C cuando X representa OR¹ o NR²R³ y a de -100°C a -60°C cuando X representa F o Cl. El producto final, cuyas propiedades dependerán de la naturaleza del reactivo electrófilo, se puede aislar y recuperar por procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 40 En una reacción típica, se disuelve un material de partida de 1-fluoro-2-sustituido-3-clorobenceno en un disolvente etéreo seco en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla de reacción y se añade el compuesto de alquil-litio; la mezcla de reacción se deja agitar hasta que la desprotonación es completa. La mezcla de reacción se enfría de nuevo y a continuación se trata con un reactivo electrófilo. Después de que se enfría completamente el litiobenceno, se trata la mezcla de reacción para recuperar el producto.

Se presentan los siguientes ejemplos para ilustrar la invención.

Ejemplos

1. Preparación de 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-[1,3,2]-dioxaborinano



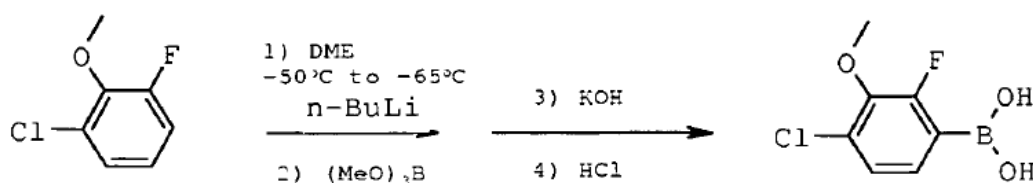
A una disolución de 2-cloro-6-fluoroanisol (100 g) en 1 litro (l) de 1,2-dimetoxietano (DME) seco, enfriada a -70°C, se añadieron 274 mililitros (ml) de n-BuLi 2,5M en hexano durante 12 minutos (min) con buena agitación magnética. Durante la adición la reacción se calentó hasta -58°C. Se retiró el baño de hielo seco y se dejó calentar la reacción hasta -50°C durante 20 minutos para permitir que se disolviera una pequeña cantidad de un sólido blanco. Se retiró

una pequeña muestra directamente en una jeringuilla de 1 ml que contiene 0,15 ml de MeSSMe. La muestra se diluyó con éter y se extrajo con agua. Se analizó la fase orgánica por GC. Solo estaba presente el 4% del material de partida en el barrido.

La disolución se enfrió a -70°C , antes de añadir 74,4 gramos (g) de borato de trimetilo gota a gota. La adición tardó 15 minutos y la temperatura se mantuvo por debajo de -45°C . La disolución incolora se calentó a 0°C con un baño de agua caliente antes de que se añadiesen 140 g de HCl ac. al 37% casi de una vez. La disolución casi incolora desprendió un gas y llegó a 27°C y se agitó durante 20 min antes de transferir la mezcla de dos fases a un embudo de separación. La capa acuosa viscosa inferior (285 ml) se separó y reservó. La fase orgánica se colocó en un matraz de rotavapor de 2 l y se añadieron 62 g de 1,3-propanodiol a la disolución incolora turbia. La capa acuosa reservada se extrajo una vez con 300 ml de éter y las fases se separaron en 195 ml de la fracción acuosa y 390 ml de la fase orgánica. La fase orgánica se añadió al matraz de rotavapor de 2 l. Esta disolución turbia se concentró y calentó a $60-70^{\circ}\text{C}$ para dar un aceite casi incoloro con algo de agua presente. La mezcla se recogió en 700 ml de cloruro de metileno, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta 156 g de un aceite incoloro. La ^1H RMN y GC indicaron 5% en peso de exceso de propanodiol.

El aceite se calentó en el Kugelrohr a un vacío de 10-12 mm de Hg hasta 160°C durante diez minutos. Apareció algo de material ligero y la muestra pesó 152 g. La GC mostró una mejora del 2% en pureza hasta 94,2%. ^1H RMN (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).

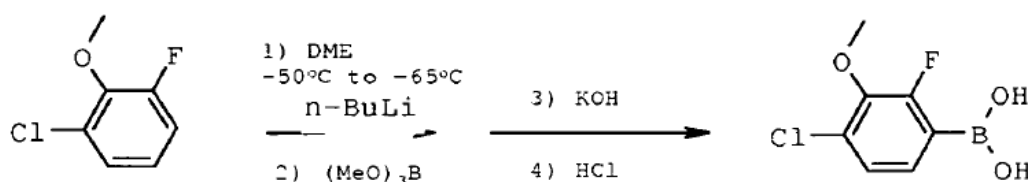
2. Preparación de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico



Se preparó una disolución de 2-cloro-6-fluoroanisol (40,2 g) en 1,2-dimetoxietano anhidro (313 ml) en un matraz de 1 litro y de tres bocas, equipado con un agitador magnético, pozo termométrico con sonda de temperatura de termopar, un tapón de caucho, y un condensador con una capa de nitrógeno. La disolución se agitó y se enfrió a $-69,6^{\circ}\text{C}$ usando un baño de hielo seco/acetona. Se añadió una disolución de butillitio (115 ml de butillitio 2,5M en hexanos) lentamente durante 4,15 horas usando una bomba de jeringuilla, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -65°C . La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a de $-70,3^{\circ}\text{C}$ a $-72,6^{\circ}\text{C}$, a continuación se añadió borato de trimetilo (43 ml) lentamente durante 1,6 horas usando una bomba de jeringuilla, manteniendo la temperatura por debajo de -65°C . Al completar la adición de borato de trimetilo, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche.

Se añadió una disolución de hidróxido de potasio en agua (69,2 g de disolución de KOH al 45% diluida con 485 ml de agua desionizada) a la muestra de reacción (a temperatura ambiente = $23,3^{\circ}\text{C}$) durante 26 minutos usando un embudo de adición. La mezcla se agitó durante 60 minutos, y a continuación se transfirió a un embudo de separación durante se dejaron separar las fases. La capa acuosa se lavó con (t-butil)-metil-éter (2 x 305 ml) para retirar el 2-cloro-6-fluoroanisol sin reaccionar. La capa acuosa se transfirió a continuación a un matraz Erlenmeyer de 1 l y se acidificó por la adición gota a gota de ácido clorhídrico acuoso 6M (161 ml). La mezcla primero se vuelve lechosa, a continuación la mayor parte del producto se separa en forma de un aceite amarillo. El producto se extrajo de la mezcla acidificada usando acetato de etilo (2 x 304 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (304 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron en un evaporador rotatorio para obtener un sólido blanco. El producto sólido se secó a vacío durante la noche a temperatura ambiente para obtener 45,1 g de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico (rendimiento del 88,3%); pf. $233-234^{\circ}\text{C}$; ^1H RMN (CD_3CN , 300 MHz): δ 3,92 (d, 3H, $J_{\text{HF}}=1,2$ Hz), 6,25 (s ancho, 2H), 7,23 (dd, 1H, $J=8,1$, 1,5 Hz), 7,35 (dd, 1H, $J=8,1$, 6,2 Hz) ppm.

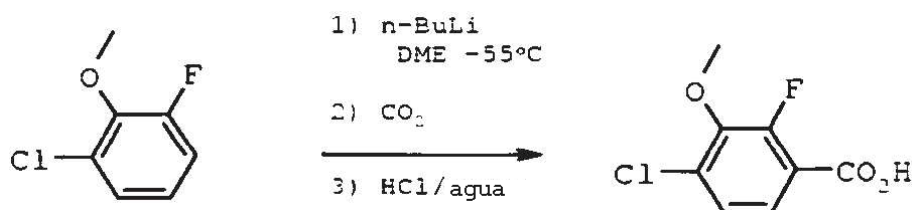
3. Preparación alternativa de disolución de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico en acetonitrilo



Se preparó una disolución de 2-cloro-6-fluoroanisol (9,6 g) en 1,2-dimetoxietano anhidro (75 ml) en un matraz de 100 ml y de tres bocas equipado con un agitador magnético, pozo termométrico con sonda de temperatura de termopar, un tapón de caucho, y un condensador con una capa de nitrógeno. La disolución se agitó y se enfrió a $-71,0^{\circ}\text{C}$ usando un baño de hielo seco/acetona. Se añadió una disolución de butilitio (31,5 ml de butilitio 2,5M en hexanos)

- 5 lentamente durante 1,57 horas usando una bomba de jeringuilla, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -65°C . La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a de $-72,0^{\circ}\text{C}$ a $-73,4^{\circ}\text{C}$, a continuación se añadió borato de trimetilo (10,5 ml) lentamente durante 43 minutos usando una bomba de jeringuilla, manteniendo la temperatura por debajo de -65°C . Al completar la adición de borato de trimetilo, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche.
- 10 Se añadió una disolución de hidróxido de potasio en agua (133 ml g de hidróxido de potasio acuoso al 5,6%, aproximadamente 1M) a la muestra de reacción (a temperatura ambiente = $23,1^{\circ}\text{C}$) durante 17 minutos usando un embudo de adición. La mezcla se agitó durante 60 minutos, y a continuación se transfirió a un embudo de separación en el que se dejaron separar las fases. La capa acuosa se lavó con (t-butil)-metil-éter (2 x 73 ml) para retirar el 2-cloro-6-fluoroanisol sin reaccionar. La capa acuosa se transfirió a continuación a un matraz Erlenmeyer
- 15 de 250 ml, se diluyó con acetonitrilo (76 ml), y se acidificó por la adición gota a gota de ácido clorhídrico acuoso 6M (40 ml). La capa orgánica (27,87 g) se separó y se encontró que contenía 5.00 g del producto ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborónico por análisis de cromatografía de gases. La capa acuosa se extrajo con acetonitrilo adicional (2 x 76 ml) y las dos capas orgánicas adicionales (24,88 g y 156,48 g) se analizaron similarmente. El producto total recuperado en disolución de acetonitrilo era 9,85 g (rendimiento del 80,3%)

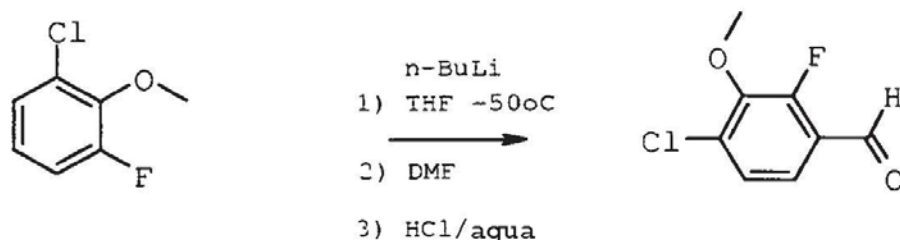
20 4. Preparación de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenzoico



A una disolución magnéticamente agitada de 2-cloro-6-fluoroanisol (16,06 g) en 100 ml de DME anhidro, enfriada a -70°C , se añadieron 44 ml de n-BuLi 2,5M en hexanos durante 30 min, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -55°C . Después de agitar la reacción durante unos 60 min adicionales a -70°C , se burbujeó dióxido de carbono seco en la mezcla de reacción durante 60 min, manteniendo la temperatura por debajo de -60°C . Al calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a 150 ml de éter y se acidificó con HCl ac. al 37%. La capa acuosa se lavó con 2 x 150 ml de éter, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. y se secaron (Mg_2SO_4). La retirada de disolvente dio 20,3 g de un sólido blanco, que se recrystalizó en éter/hexano para dar 16,4 g (rendimiento del 80%) de ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenzoico; pf. $183-184^{\circ}\text{C}$; ^1H RMN (d_6 -DMSO, 300 MHz): δ 13,5 (s ancho, 1H), 7,60 (dd, 1H, $J=1,8, 8,8$ Hz), 7,42 (dd, 1H, $J=1,8, 8,8$ Hz), 3,95 (s, 3H).

- 25
- 30

5. Preparación de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído

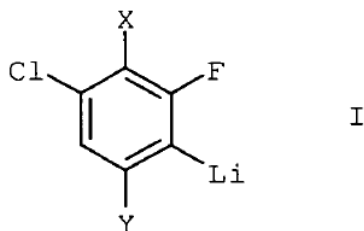


A una disolución de 2-cloro-6-fluoroanisol (321,2 g) en 2 l de tetrahydrofurano (THF) seco, enfriada a -70°C , se añadieron 890 ml de n-BuLi 2,5M en hexano durante 30 min con buena agitación mecánica. Durante la adición la reacción se calentó a de -48°C a 50°C y se mantuvo así durante 15 minutos después de que la adición era completa. La disolución se enfrió a -75°C antes de que se añadiera una disolución de 177 g de dimetilformamida (DMF) en 100 ml de THF manteniendo la temperatura por debajo de -50°C . La reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadieron lentamente 260 g de HCl acuoso al 37% y continuó la agitación durante 2 horas. Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró y recogió en 2 l de éter. La disolución se lavó dos veces con 500 ml de HCl acuoso al 10%. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró hasta 372 g de un aceite dorado claro (93% de pureza por GC). Este aceite se destiló de matraz a matraz (bulb to bulb) para dar 282 g (rendimiento del 75%) de un aceite dorado claro que se solidificó al reposar. Se cristalizó una pequeña muestra en pentano para dar finas agujas blancas; pf. $44-45^{\circ}\text{C}$; ^1H RMN (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).

- 35
- 40

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un litiobenceno de Fórmula I



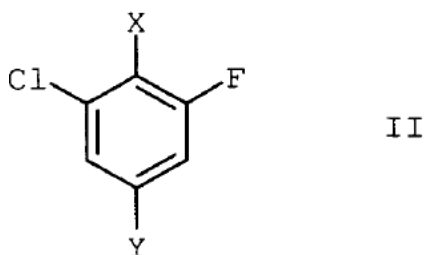
en la que

5 X representa F, OR^1 o NR^2R^3 ;

Y representa H o F; y

R^1 , R^2 y R^3 independientemente representan un grupo alquilo de C_1 - C_4 ;

que comprende poner en contacto un fluorobenceno sustituido de Fórmula II



10 en la que X, Y, R^1 , R^2 y R^3 son como se define previamente
con un alquil litio en un disolvente orgánico inerte.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el alquil litio es n-butil litio.

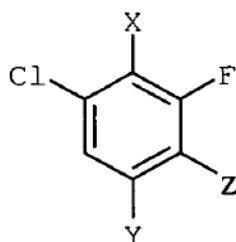
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico inerte es un hidrocarburo, un éter o sus mezclas.

15 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que X representa OR^1 .

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la mezcla de reacción se pone en contacto adicionalmente con un reactivo electrófilo.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el reactivo electrófilo es ésteres de ácido borónico, dióxido de carbono, N,N-dialquilformamidas o formiatos de alquilo.

20 7. Un compuesto de la fórmula



en la que

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

Y representa H o F;

Z representa $-\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CHO}$; y

R^1 , R^2 y R^3 independientemente representan un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$.

8. Los compuestos de la reivindicación 7, en los que X representa OCH_3 e Y representa H.