

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 350**

51 Int. Cl.:

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/39 (2006.01)

C07C 253/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2003** **E 03786111 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013** **EP 1578720**

54 Título: **Procedimiento de producción de gamma-cihalotrina**

30 Prioridad:

20.12.2002 GB 0229803

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

01.10.2013

73 Titular/es:

**SYNGENTA LIMITED (100.0%)
EUROPEAN REGIONAL CENTRE PRIESTLEY
ROAD SURREY RESEARCH PARK GUILDFORD
SURREY GU2 7YH, GB**

72 Inventor/es:

**BROWN, STEPHEN MARTIN y
GOTT, BRIAN DAVID**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 424 350 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 de producción de gamma-cihalotrina

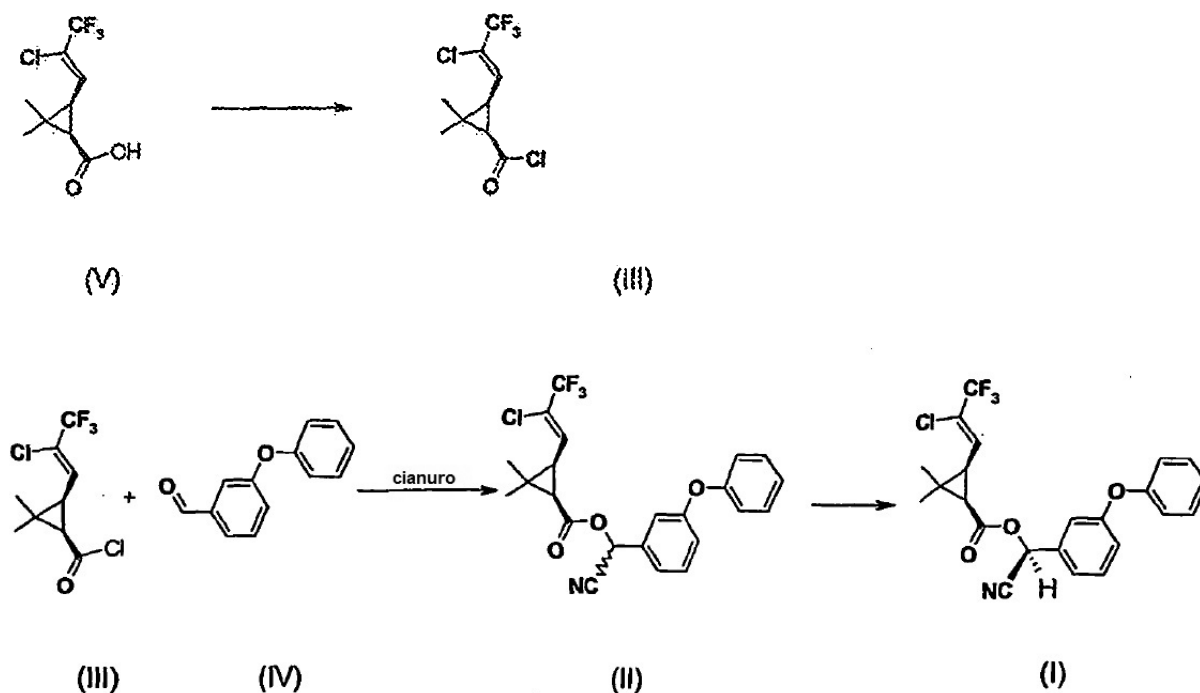
5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar ésteres del ácido ciclopropanocarboxílico insecticidas. Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para preparar gamma-cihalotrina [(Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (S)- α -ciano-3-fenoxibencilo].

10 Es bien conocido que la actividad insecticida de piretroides tales como ésteres del ácido ciclopropanocarboxílico, p. ej. cihalotrina, se ve grandemente afectada por su estereoquímica. En Bentley et al, (Pestic Sci. (1980), 11(2), 156-64) se describe que (Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (S)- α -ciano-3-fenoxibencilo es el isómero más activo de cihalotrina.

15 Procedimientos conocidos para preparar gamma-cihalotrina tales como los esbozados en los documentos GB2000764 y EP132392 implican la esterificación de ácido 1R *cis*-Z 3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico con una cianohidrina ópticamente activa. Knud Lind Larsen Symposium, 25-26.01.2002, Presentation of IB Winckelmann Cheminova A/S: "Single-isomer Pyrethroid Chemistry at Cheminova A/S" Exh. D-F, describe un procedimiento multi-etapa para la síntesis de piretroides de isómeros únicos. Sin embargo, a escala industrial, es preferible encontrar métodos alternativos para preparar el producto final que eviten el uso de la cianohidrina muy costosa.

20 Por lo tanto, se proporciona un procedimiento para la preparación de gamma-cihalotrina, que comprende a) clorar ácido 1R *cis*-Z 3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico (V) para dar cloruro de ácido 1R *cis*-Z 3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico (III); b) esterificar cloruro de ácido 1R *cis*-Z 3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico (III) con 3-fenoxibenzaldehído (IV) en presencia de una fuerte de cianuro para formar una mezcla diastereoisomérica de isómeros de cihalotrina 1R (II) y c) epimerizar la mezcla diastereoisomérica (II) bajo condiciones en las que cristaliza en solución el diastereoisómero (I) menos soluble, y en el que las etapas b) y c) se combinan en un proceso en un solo recipiente.

30



35 Ácido 1R *cis*-Z 3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico (V) es un compuesto conocido y su preparación se describe, por ejemplo, en los documentos US4683089, WO02/06202, WO97/03941 y WO99/42432.

La etapa a) se realiza mediante técnicas convencionales tal como en "*March 4th Edition- p437-38*". Agentes clorantes preferidos son cloruro de tionilo, fosfeno u oxiclorigo de fósforo.

5 Se prefiere que los disolventes utilizados en el procedimiento sean hidrocarburos tales como tolueno, hexano, heptano o fluorobenceno.

Temperaturas preferidas para el procedimiento son desde la ambiente hasta 100°C o el punto de ebullición del disolvente.

10 Preferiblemente, el ácido (V) tiene una pureza enantiomérica mayor que 80% del enantiómero 1R,3R y, lo más preferiblemente, mayor que 90% del enantiómero 1R,3R.

15 La etapa b) se realiza en presencia de una fuente de cianuro. Fuentes de cianuro adecuadas son cianuros de metales alcalinos o alcalinotérreos, pero preferiblemente un cianuro de metal alcalino y, más preferiblemente, cianuro de sodio.

20 La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente o en una mezcla de un disolvente inmisible en agua y una disolución acuosa de la fuente de cianuro o en ausencia de un disolvente. Disolventes adecuados son disolventes hidrocarbonados alifáticos o aromáticos. Ejemplos de hidrocarburos aromáticos son tolueno, o-xileno, xilenos mixtos o halobencenos, por ejemplo fluorobenceno. Hidrocarburos alifáticos son, por ejemplo, hexano, iso-hexano, heptano, octano o mezclas de hidrocarburos comúnmente conocidos como éteres de petróleo. Disolventes preferidos son hexano, iso-hexano, heptano u octano.

25 El clorigo de ácido (III) y 3-fenoxibenzaldehído (IV) se pueden añadir secuencial o simultáneamente a la fuente de cianuro en presencia del disolvente o de la mezcla de disolventes, opcionalmente en presencia de una base orgánica o una sal de onio.

30 Alternativamente, la fuente de cianuro se puede añadir a una mezcla del clorigo de ácido (III) y 3-fenoxibenzaldehído en presencia de un disolvente, opcionalmente en presencia de agua, si se utiliza un disolvente inmisible en agua y, opcionalmente, en presencia de una base orgánica o una sal de onio.

35 De manera adecuada, la fuente de cianuro se utiliza en exceso, preferiblemente entre 1,0 y 2,0 equivalentes molares basados en el clorigo de ácido y, lo más preferiblemente, 1-1,5 equivalentes.

El aldehído (IV) se utiliza en cantidades sustancialmente estequiométricas, pero se puede utilizar en un ligero exceso de hasta 0,10 equivalentes basados en el clorigo de ácido.

40 La base orgánica se preferiblemente una amina terciaria tal como trietilamina, triisopropilamina, o una diamina terciaria tal como tetrametiletildiamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano o 1,4-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ona. La base se puede utilizar en cantidades sub-estequiométricas, preferiblemente 0-50% en moles, basado en el clorigo de ácido y, lo más preferiblemente, 1-10% en moles. La sal de onio puede ser una sal de amonio cuaternario tal como tetrabromuro de n-butilamonio, o una sal de fosfonio o una sal de sulfonio o sulfoxonio, y se utiliza en proporciones similares a las de la base orgánica.

45 La reacción se puede llevar a cabo entre -10°C y el punto de ebullición del sistema disolvente, preferiblemente entre 0°C y 60°C y, lo más preferiblemente, entre 0°C y 20°C.

50 El compuesto de fórmula (II) se utiliza directamente en la etapa c) sin aislamiento ni purificación.

El compuesto de fórmula (II) es una mezcla de (Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (S)- α -ciano-3-fenoxibencilo y (Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (R)- α -ciano-3-fenoxibencilo, y es nuevo y como tal forma un aspecto adicional de la invención.

55 El compuesto (IV), 3-fenoxi-benzaldehído, es un compuesto comercialmente disponible.

La base orgánica opcionalmente presente en la etapa b) también puede estar opcionalmente presente en la etapa

c. La etapa c) se puede llevar a cabo en presencia de una siembra de gamma-cihalotrina, en que la siembra está presente en una cantidad entre 1% y 90% de la cantidad de la 1R cihalotrina que accede a la etapa c). La siembra se dispersa preferiblemente en el disolvente antes de enfriar, al comienzo de la etapa c), o puede ser la masa de cristalización retenida de una ejecución previa de la etapa c).

5 La reacción se realiza a -20°C hasta 50°C, preferiblemente -20°C a 30°C y, lo más preferiblemente, -10°C a 10°C. Tras completarse la reacción, la suspensión se puede filtrar para recuperar la gamma-cihalotrina, que preferiblemente tiene primero añadido un ácido para detener la reacción de epimerización. El ácido puede ser un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido fórmico o acético, y se utiliza en cantidades al menos estequiométricas basadas en las bases totales presentes en el sistema, es decir, la base orgánica más cualquier fuente residual de cianuro y, preferiblemente, en cantidades dobles estequiométricas. La gamma-cihalotrina sólida puede lavarse y secarse por métodos convencionales. Alternativamente, la suspensión de gamma-cihalotrina en la mezcla de reacción después de la adición de ácido puede calentarse para disolver el producto, lavarse con agua para separar los catalizadores y sales y la fase acuosa puede retirarse por separación. Tal como se aprecia por los expertos en la técnica, el pH de cualesquiera líquidos de lavado con agua puede ajustarse para facilitar la separación de catalizadores de carácter ácido o básico o especies sub-producto añadidas o formadas durante el proceso. La gamma-cihalotrina se puede luego recuperar de la capa de disolvente, por ejemplo mediante enfriamiento, cristalización y filtración, o mediante evaporación del disolvente.

20 Sorprendentemente, la solicitante ha encontrado que es posible preparar gamma-cihalotrina en un procedimiento en el que se pueden combinar las etapas b) y c) (en un proceso en un solo recipiente), que es un procedimiento para la preparación de gamma-cihalotrina en que cloruro de ácido 1R *cis*-Z 3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico (III) se hace reaccionar con 3-fenoxi-benzaldehído (IV) y una fuente de cianuro para dar gamma-cihalotrina (I).

25 La reacción se realiza en una sola etapa y no requiere el aislamiento de la mezcla de diastereoisómeros (II) formados en la esterificación inicial. Esto tiene la ventaja de reducir la recuperación de disolvente/eliminación de residuos, de permitir una mayor productividad con un menor equipo y de reducir la formación de impurezas debido a que se evitan disolventes reactivos y tiempos de tratamiento reducidos.

30 Se prefiere llevar a cabo la reacción en un disolvente.

35 En el procedimiento combinado, una vez que se ha completado la esterificación según se juzga mediante análisis, es ventajoso separar cualquier fase acuosa después de ajustar el pH hasta entre pH 9-13, calentando la mezcla de reacción hasta 20°C-60°C y separación, antes de que tengan lugar cantidades sustanciales de epimerización y cristalización de gamma-cihalotrina. El pH se puede ajustar con la adición de una base inorgánica tal como hidróxido de sodio o carbonato de sodio. La mezcla de reacción se puede luego enfriar hasta la temperatura de epimerización y cristalización preferida para completar el proceso. Opcionalmente, la base orgánica, o una sal de onio y la fuente adicional de cianuro se pueden añadir después de la esterificación, el ajuste de pH y la separación, pero antes de que tengan lugar cantidades sustanciales de epimerización y cristalización de gamma-cihalotrina. En esta situación, el cianuro necesita sólo ser añadido en cantidades catalíticas, típicamente de 1-10% en moles.

45 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Los productos se analizaron mediante cromatografía de gases utilizando un cromatógrafo de gases Agilent con una columna Chrompack CP Sil 5 CB (50 metros, DI 0,32 mm y grosor de la película de 0,1 µm) con helio como soporte, inyección en modo "split" a 15 psi (1,05 kg/cm²). Temperatura de inyección 300°C, detector 325°C y una composición de gas detector de hidrógeno 30 ml/min, aire 350 ml/min y helio a 30 ml/min. El perfil de temperaturas de la estufa era: temp. inicial 50°C, tiempo inicial 6 min, luego tasa de calentamiento de 10°C/min hasta 120°C y mantener durante 3 min y luego elevar hasta 240°C a razón de 25°C/min. Mantener durante 8 minutos y luego elevar hasta 300°C a 50°C y mantener durante 6 minutos para agotar la columna.

Utilizando estas condiciones se observaron son siguientes tiempos de retención:

55 (Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (S)-α-ciano-3-fenoxibencilo (gamma-cihalotrina) 27,4 min
(Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (R)-α-ciano-3-fenoxibencilo 27,0 min

EJEMPLO 1**Preparación de cloruro de ácido 1R *cis*-Z 3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico**

5 Un recipiente de reacción en modo split, seco, limpio, de 1 litro y con camisa, equipado con agitador, termómetro, condensador, manta de nitrógeno y conducto a un sistema de depuración, se cargó con tolueno (450 ml) y se agitó al tiempo que se añadía ácido 1R *cis*-Z 3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico (89,4 g = 0,369 mol), seguido de trietilamina (0,21 g = 2,1 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 10 45°C utilizando la circulación de aceite en la camisa y luego se cargó cloruro de tionilo (62,0 g = 0,52 mol) a lo largo de 105 minutos manteniendo la temperatura. La masa de reacción se agitó luego durante 5 horas a 45°C y luego se sometió a ensayo mediante GLC para la compleción de la reacción que mostraba un 2% de ácido residual. Se realizó luego una adición ulterior de cloruro de tionilo (4,4 g = 37 mmol) y la masa de reacción se dejó enfriar con agitación durante una noche. Al día siguiente, cloruro de tionilo residual, dióxido de azufre disuelto y gases cloruro de hidrógeno se separaron mediante destilación de aproximadamente 320 ml de tolueno bajo vacío. 15 Los análisis de CG, GCMS y RMN del producto eran consistentes con la estructura del cloruro de ácido (IIIa). Rendimiento, 175 g de una disolución al 54% del cloruro de ácido en tolueno, ~ 97% de la teoría. $\alpha_D = +46^\circ$ (c = 0,012, DCM).

20 EJEMPLO COMPARATIVO 2**Preparación de 1 R cihalotrina (II)**

25 Un matraz de reacción de 2 litros, con camisa, sin placas deflectoras y de boca con rendija se equipó con un agitador de la parte de la cabeza (turbina), termómetro, condensador, dos bombas de jeringa y se comunicó con un depurador cáustico/hipoclorito. Al reactor se cargó cianuro de sodio (29,4 g, 0,59 mol) en agua (101 ml) y la reacción se agitó (100 rpm) durante 10 min para asegurar la disolución completa del cianuro. Al reactor se añadió hexano (79 ml) y luego la masa de reacción se enfrió hasta 10°C y la velocidad de agitación se ajustó a 235 rpm. Cloruro de ácido 1R *cis*-Z 3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico (133,2 g, 0,50 30 mol) y 3-fenoxi-benzaldehído (99 g, 0,50 mol) se añadieron simultáneamente al reactor a lo largo de 3 h. Después de haberse completado la adición, la reacción se agitó durante 17 h adicionales a 10°C. El análisis por CG indicó la presencia de 3-fenoxi-benzaldehído que no había reaccionado, de modo se preparó una carga adicional de cloruro de ácido 1R *cis*-Z 3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico (3,6 g, 0,014 mol), y la reacción se agitó durante 2 h adicionales. La masa de reacción se diluyó con hexano (156 ml) y se dejó que la capa acuosa se sedimentara antes de la separación. Cianuro residual en la fase orgánica se destruyó con líquido de hipoclorito de sodio hasta mostrar positivo en papel de almidón/yoduro. La muestra positiva para hipoclorito se separó con bisulfito de sodio y la fase acuosa se sedimentó y separó de nuevo. El aceite producto pesaba 228 g, proporcionando un rendimiento de 97,8%. La composición del producto era – diastereoisómero 1R *cis*-Z- α -S 45,5% y diastereoisómero 1R *cis*-Z- α -R 45,9%. GCMS (los dos diastereoisómeros); 449 (M⁺), 349, 225, 40 208, 197, 181, 141. $[\alpha]_D^{20} : +29,8^\circ$ (c = 0,0104, DCM)

EJEMPLO COMPARATIVO 345 **Preparación de gamma-cihalotrina**

Un matraz de reacción de 600 ml, con vacío, con camisa, sin placas deflectoras y de boca con rendija estaba equipado con un agitador de doble paleta. Al reactor, que ya contenía una suspensión de masa de epimerización como siembra, procedente de un experimento previo (ya ~ 2/3 lleno) se cargó con la 1R cihalotrina (II) (166,3 g) en una mezcla de isopropanol (99,9 g), agua (3,09 g) y di-isopropilamina (5,22 g). La masa de reacción se agitó a 100 rpm y -5°C durante 65 h antes de separar 251 g de la masa de reacción y transferirlos a un recipiente de reacción de 1 litro de boca con rendija en un baño de hielo/agua. Al recipiente de reacción de 1 litro se cargó hexano (60 ml) y ácido sulfúrico (47 ml al 50% p/p), y la pasta espesa resultante se agitó durante 0,5 h antes de diluir con hexano (350 ml) y agua (350 ml). La mezcla se calentó hasta 55°C durante 30 min, luego se transfirió a un embudo de separación y se separó la fase acuosa inferior. La disolución en hexano se concentró a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un aceite rojo/pardo viscoso que solidificó tras reposo para dar un sólido blancuzco. El producto pesaba 151,2 g, dando un rendimiento estimado de 97% como gamma-cihalotrina y una relación de diastereoisómeros de 95:5. 55

^1H RMN (CDCl_3): 1,20 (s, 3H, ciclopropano CH_3), 1,30 (s, 3H, ciclopropano CH_3), 2,00 (d, 1H, CHCO_2), 2,25 (t, 1H, CHCH=CClCF_3), 6,35 (s, 1H, CHCN), 6,80 (d, 1H, CH=CClCF_3), 7,00-7,50 (m 9H, ArH).
GCMS: 449 (M^+), 349, 225, 208, 197, 181, 141.
 $[\alpha]_D^{20}$: +36,6° (c = 0,0075, DCM)

5

EJEMPLO 4: Procedimiento de acuerdo con la invención

Procedimiento en un solo recipiente para gamma-cihalotrina

10 Cianuro de sodio (253 g) y agua (599 ml) se cargaron a un reactor de 5 litros con placas deflectoras, equipado con turbina, agitador y termómetro. El contenido del reactor se agitó suavemente para disolver los cristales de cianuro y se añadió hexano (460 ml). Después, el contenido del reactor se enfrió hasta +6°C aplicando un refrigerante a la camisa y a la masa de reacción se añadieron, a lo largo de un período de 8 horas, 3-fenoxi-benzaldehído (544 g) y cloruro de ácido 1R *cis*-Z 3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico (736 g).
15 La emulsión resultante se agitó luego durante una noche para completar la reacción. El sólido que se formó en el matraz de reacción se disgregó con una espátula y se aumentó la agitación para mezclar los sólidos. Se produjo una suspensión espesa. Una pequeña muestra (~ 4 ml) de la suspensión se filtró y la pasta, a la que se dio un lavado con hexano simbólico se secó luego por estirado. El sólido (0,7884 g) producido era un material cristalino blanco fino. El análisis por CG del sólido mostró que era gamma-cihalotrina con una relación 1R alfa-S a 1R alfa-R de 86:14 (rendimiento, aprox. 33%).
20 La mezcla de reacción se diluyó luego con hexano (950 ml) y la temperatura del reactor se elevó hasta +8°C en la envolvente del reactor, siendo la masa de reacción una suspensión bastante fluida. Al día siguiente, se separaron 4 ml de muestra de la masa de reacción y se lavaron con hexano como antes. El sólido blanco resultante se lavó con un poco de hexano y se secó por estirado. El análisis por CG mostró que el material tenía una relación 1R alfa-S a 1R alfa-R de 94:6. De esta segunda filtración se obtuvo un total de 0,5352 g
25 de pasta que se equiparó a un rendimiento de aprox. 32% de gamma-cihalotrina. P. f. 55-58°C.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Procedimiento para la preparación de gamma-cihalotrina, que comprende a) clorar ácido 1R *cis*-Z 3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico para dar cloruro de ácido 1R *cis*-Z 3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico; b) esterificar cloruro de ácido 1R *cis*-Z 3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico con 3-fenoxi-benzaldehído en presencia de una fuente de cianuro para formar una mezcla diastereoisomérica de isómeros de cihalotrina 1R y c) epimerizar la mezcla diastereoisomérica bajo condiciones en las que cristaliza en solución el diastereoisómero menos soluble, y en el que las etapas b) y c) se combinan en un proceso en un solo recipiente.
- 10 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fuente de cianuro es un cianuro de metal alcalino, especialmente cianuro de sodio.
- 15 3.- Un procedimiento semi-continuo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que entre 1% y 90% de una tanda de la etapa c) forma la base para la nucleación y cristalización de la siguiente tanda en la etapa c).