

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 503**

51 Int. Cl.:

**C07C 22/02** (2006.01)

**C07C 17/25** (2006.01)

**C07C 23/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2011 E 11745990 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2609062**

54 Título: **Proceso para la preparación de diclorofulveno**

30 Prioridad:

**25.08.2010 EP 10173992**

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

**08.04.2014**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (50.0%)  
Schwarzwaldallee 215  
4058 Basel, CH y  
SYNGENTA LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HODGES, GEORGE ROBERT;  
FABER, DOMINIK;  
ROBINSON, ALAN JAMES y  
SHAW, ANDREW CHARLES**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 453 503 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).

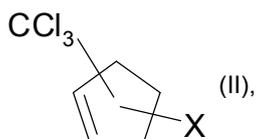
## DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de diclorofulveno

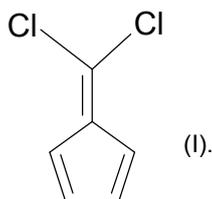
5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de diclorofulveno a partir de un ciclopentadieno sustituido y a compuestos que se pueden utilizar como compuestos intermedios para la elaboración de diclorofulveno y a la preparación de dichos compuestos intermedios.

El diclorofulveno es un compuesto intermedio importante para la preparación de carboxamidas con actividad fungicida, tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2007/048556.

De acuerdo con el documento WO 2010/049228, el diclorofulveno se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II



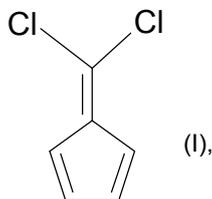
en donde X es cloro o bromo, con una base tipo alcoholato de metal alcalino, por ejemplo terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio o una amida de metal tipo  $\text{NaNH}_2$  o litiodiisopropilamida en un solvente adecuado para diclorofulveno de la fórmula I



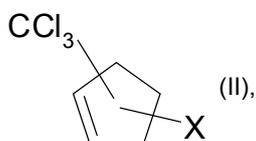
20 Sin embargo, el proceso de la técnica previa tiene diversas desventajas. El uso obligatorio de más de 2 equivalentes de una base costosa hace que el proceso no sea económico. Asimismo, el uso de solventes orgánicos y, para buenos rendimientos, también catalizadores y solubilizantes, especialmente para las bases de alcoholato de metal alcalino, requiere la separación completa de dichas sustancias químicas luego de la reacción para evitar problemas medioambientales. El aislamiento del solvente del efluente y su reciclado libre de agua son complicados y tecnológicamente difíciles.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un proceso novedoso para la producción de diclorofulveno que evita las desventajas del proceso conocido y hace posible preparar diclorofulveno con alto rendimiento y buena calidad en un modo ventajoso tanto desde el punto de vista económico como ecológico.

25 Por consiguiente, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula I



cuyo proceso comprende someter a pirólisis un compuesto de la fórmula II



en donde X es cloro o bromo, preferentemente cloro a temperaturas de por lo menos  $200^\circ\text{C}$ .

La temperatura de la reacción de pirólisis debería ser suficientemente alta como para permitir la eliminación espontánea de HCl. La reacción de pirólisis preferentemente se lleva a cabo en un reactor a temperaturas preferentemente desde 200 hasta 1000°C, más preferentemente desde 400 hasta 800°C. Un ejemplo de reactores adecuados para la reacción de pirólisis son los reactores tubulares (calentadores de tubos) disponibles a través de, por ejemplo, Parr Instrument Company, 211 Fifty Third Street, Moline, Illinois 61265-9984.

En una forma de realización preferida de la invención, el compuesto de la fórmula II se transporta al reactor en forma gaseosa.

En otra forma de realización preferida se puede utilizar un gas portador para el transporte del compuesto gaseoso de la fórmula II al reactor. El compuesto de la fórmula II luego se transporta al reactor en un flujo continuo de gas portador. Preferentemente se utiliza cloruro de hidrógeno gaseoso, un gas inerte tipo nitrógeno o un solvente evaporado tipo xileno como gas portador. Debido a que el cloruro de hidrógeno gaseoso es un subproducto de la reacción de pirólisis, las partes de la corriente de escape del reactor se pueden utilizar convenientemente como gas portador. Como alternativa, el compuesto de la fórmula II o una solución de este se pueden pulverizar directamente en el reactor.

Preferentemente, el producto se transfiere luego de la reacción de pirólisis desde la salida del reactor hacia el interior de una trampa refrigerada. La temperatura de la trampa puede variar dentro de límites amplios. La trampa se mantiene preferentemente a una temperatura desde +150°C hasta -150°C, en particular desde +70°C hasta -70°C, preferentemente desde +30 hasta -70°C.

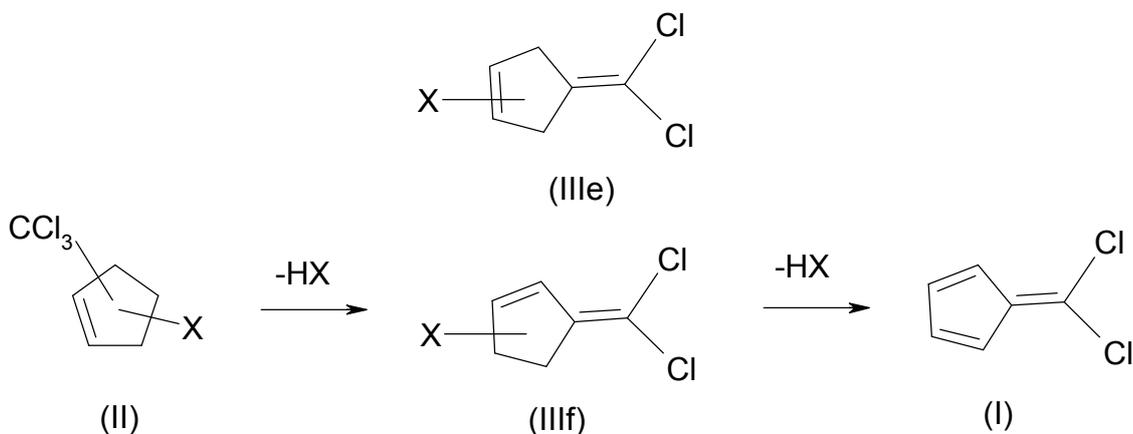
La trampa se puede llenar con material inerte que es capaz de aumentar el área de superficie de la trampa, en particular con un relleno de metal y/o vidrio de modo que el compuesto de la fórmula I se pueda condensar sobre la superficie del relleno. En otra forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se absorbe en un solvente o se condensa conjuntamente con un solvente. Los solventes preferidos son acetona, tolueno o xileno y sus mezclas.

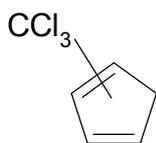
También es conveniente utilizar el compuesto en forma gaseosa directamente en la etapa subsiguiente de la síntesis de los compuestos con actividad fungicida tal como se describe en el documento WO 2007/048556.

La presión para realizar la reacción puede variar dentro de unos límites amplios y se puede seleccionar dependiendo del método de alimentación en el reactor. Las presiones a presión atmosférica son preferidas si el compuesto de la fórmula II se transporta al reactor en forma gaseosa. Una presión reducida proporciona una temperatura de condensación inferior, lo cual resulta beneficioso a la hora de evitar temperaturas elevadas del líquido cuando el producto es inestable, como en este caso. Una presión elevada supone como beneficio un volumen reducido del reactor. Un experto en la técnica será capaz de seleccionar una presión beneficiosa.

En una forma de realización preferida de la invención, el reactor para la reacción de pirólisis y el recipiente que contiene el compuesto de la fórmula II se mantienen a presión reducida, en particular a una presión desde 0.008 hasta 0.08 MPa, en particular desde 0.004 hasta 0.04 MPa.

La pirólisis del compuesto de la fórmula II en el compuesto de la fórmula I es una reacción de dos etapas en la cual se forman los compuestos intermedios *in situ* de la fórmula IIIe, IIIf y IIIg los cuales luego reaccionan en el compuesto de la fórmula I (X es cloro o bromo):

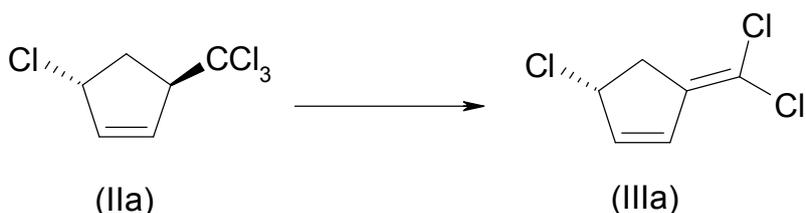




(IIIg)

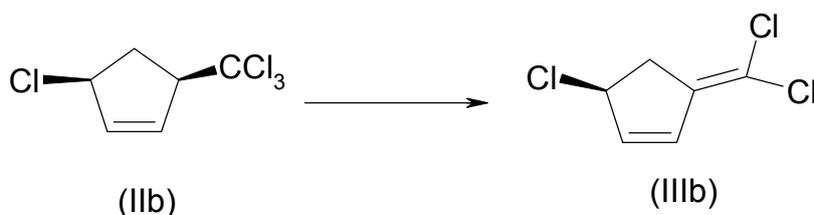
5

Los compuestos intermedios de las fórmulas IIIe y IIIf en donde X es cloro o bromo, son novedosos y constituyen otros aspectos de la invención. Dependiendo del contenido de isómero del compuesto de la fórmula II, los compuestos de las fórmulas IIIe, IIIf y IIIg pueden tener distintas formas isoméricas, aquí ilustradas para los compuestos de la fórmula III, en donde X es cloro:



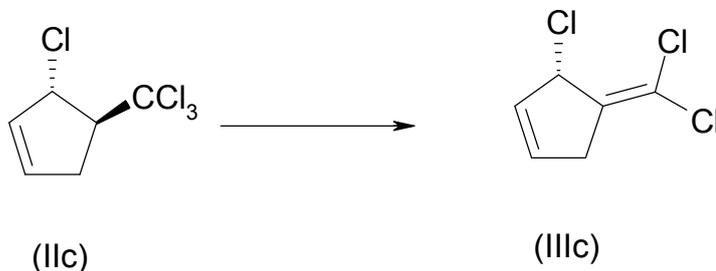
(IIIa)

(IIIa)



(IIIb)

(IIIb)



(IIIc)

(IIIc)

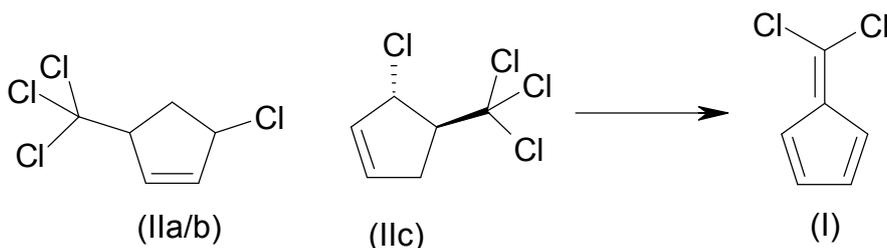
10

Como alternativa, el compuesto de la fórmula III también se puede preparar, por ejemplo, poniendo en contacto hidróxido de sodio acuoso con una solución orgánica del compuesto de la fórmula II. Debido a que el compuesto intermedio de la fórmula III es un compuesto químicamente estable, el compuesto de la fórmula I también se puede preparar sometiendo a pirólisis un compuesto de la fórmula III (IIIe, IIIf y IIIg), el cual a su vez ha sido preparado por un proceso distinto a la pirólisis. Esta variante del proceso también constituye un aspecto adicional de esta invención. Las condiciones de reacción incluyen las formas de realización preferidas y los rangos de temperatura son los mismos que los mencionados anteriormente para la pirólisis del compuesto de la fórmula II en el compuesto de la fórmula I.

#### Ejemplos de Preparación:

15

#### Ejemplo P1: Preparación del compuesto de la fórmula I, variante con gas portador:



(IIIa/b)

(IIIc)

(I)

El equipo\* para este ejemplo de preparación se ensambló según se ilustra en la **Figura 1**. Se utilizó un reactor Parr de 500 mL como recipiente de atrapado y se llenó previamente con material de relleno de vidrio y metal (relación 2:1) a fin de aprovechar al máximo el área de superficie de atrapado. También se cargaron aproximadamente 50 mL de acetona en la trampa, asegurando que el nivel se mantuviera por debajo del nivel del tubo de salida (ver la expansión en la **Figura 1**). La trampa se sumergió en un baño de hielo seco/acetona y se dejó durante un tiempo hasta equilibrarse a aproximadamente  $-70^{\circ}\text{C}$ . El calentador de tubos se precalentó hasta  $595^{\circ}\text{C}$  y el tubo de entrada (B) se precalentó hasta  $250^{\circ}\text{C}$  mediante el uso de un calentador de soga eléctrico. El compuesto de la fórmula II (15 g, una mezcla de los isómeros IIa, IIb y IIc en una relación de 66:8:26) se cargó en un matraz de fondo redondo de 25 mL de tres bocas (A) – Una boca estaba conectada al tubo de entrada al horno, la segunda boca servía como entrada para el flujo de nitrógeno y la última boca estaba equipada con un monitor de vacío. El recipiente que contenía el compuesto de la fórmula II d (que contenía todas las formas isoméricas) se calentó hasta  $135^{\circ}\text{C}$  con un caudal de flujo de nitrógeno de aproximadamente 100 mL/min. Luego se aplicó un vacío de 0,004 Mpa y el proceso se dejó continuar durante 90–120 minutos. Al finalizar, según se determinó al observarse la pérdida del compuesto de la fórmula II d, la trampa se desconectó. Todas las conexiones y los componentes de la trampa se enjuagaron con acetona y se filtró la solución de color anaranjado oscuro resultante. El análisis por GC (cromatografía gaseosa) mediante el uso de un estándar interno reveló un rendimiento acumulado del 87% (8.7 g) del compuesto de la fórmula I y solo trazas menores del compuesto de la fórmula II d.

\* materiales de construcción en todo el equipo: vidrio y acero inoxidable.

#### Ejemplo P2: Preparación del compuesto de la fórmula I, variante sin gas portador:

La repetición del experimento del ejemplo P1 sin el flujo de nitrógeno tuvo como resultado un rendimiento acumulado del 80% (8.0 g) del compuesto de la fórmula I.

#### Ejemplo P3: Preparación del compuesto de la fórmula I, variante con alimentación continua de líquidos en el precalentador:

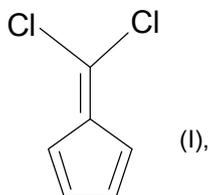
El compuesto de la fórmula IIa (21 g) se administró a la cámara precalentada por medio de una bomba a un caudal de aproximadamente 0.2 mL/min según se ilustra en la **Figura 2**. Luego se aplicó un vacío de 0.004 Mpa y el proceso se dejó continuar durante 90–120 minutos. Al finalizar, el producto tratado se analizó como en el ejemplo P1. El análisis por GC mediante el uso de un estándar interno reveló rendimientos acumulados de hasta un 72% (13.9 g) del compuesto de la fórmula I y un 8% de recuperación (2.1 g) del compuesto de la fórmula II d.

#### Ejemplo P4: Preparación de los compuestos de las fórmulas IIIa y IIIb:

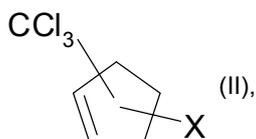
Una solución de isómeros de las fórmulas IIa, IIb y IIc (22 g en una relación de 66:8:26) en tolueno (266 mL) se agregó a una mezcla de NaOH al 25% (ac, 133 mL), cloruro de benciltrietilamonio (5.67 g, 25 mol%) y pinacol (3 g, 25 mol%) y se agitó a  $40^{\circ}\text{C}$ . Al cabo de 30 minutos, según lo determinó el análisis por GC, el rendimiento químico de los compuestos de las fórmulas IIIa y IIIb contra un estándar interno fue de aproximadamente un 90%. En esta etapa se agregó agua (200 mL) y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración, seguida por la concentración al vacío proporcionó los compuestos de las fórmulas IIIa y IIIb en forma de un aceite de color marrón (70%, 12.8 g). La RMN se ilustra en la **Figura 3**. (DCF indica diclorofulveno).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula I



5 cuyo proceso comprende someter a pirólisis un compuesto de la fórmula II



en donde X es cloro o bromo a temperaturas de por lo menos 200°C.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula II se somete a pirólisis en un reactor a temperaturas desde 200 hasta 1000°C.

10 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la fórmula II se transporta al reactor en forma gaseosa.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto de la fórmula II se transporta al reactor en un flujo continuo de gas portador.

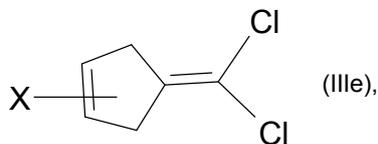
15 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el gas portador está seleccionado entre nitrógeno, cloruro de hidrógeno gaseoso y xileno gaseoso.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el producto se transfiere luego de la reacción de pirólisis desde la salida del reactor hacia una trampa que contiene un solvente inerte.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el reactor y el recipiente que contiene el compuesto de la fórmula II se mantienen a presión reducida.

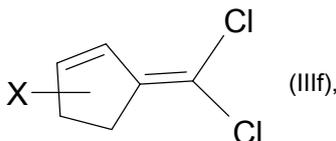
20 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es cloro.

9. Un compuesto de la fórmula IIIe



en donde X es cloro o bromo.

10. Un compuesto de la fórmula IIIf



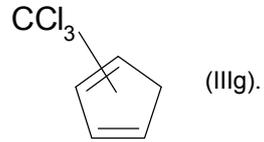
25

en donde X es cloro o bromo.

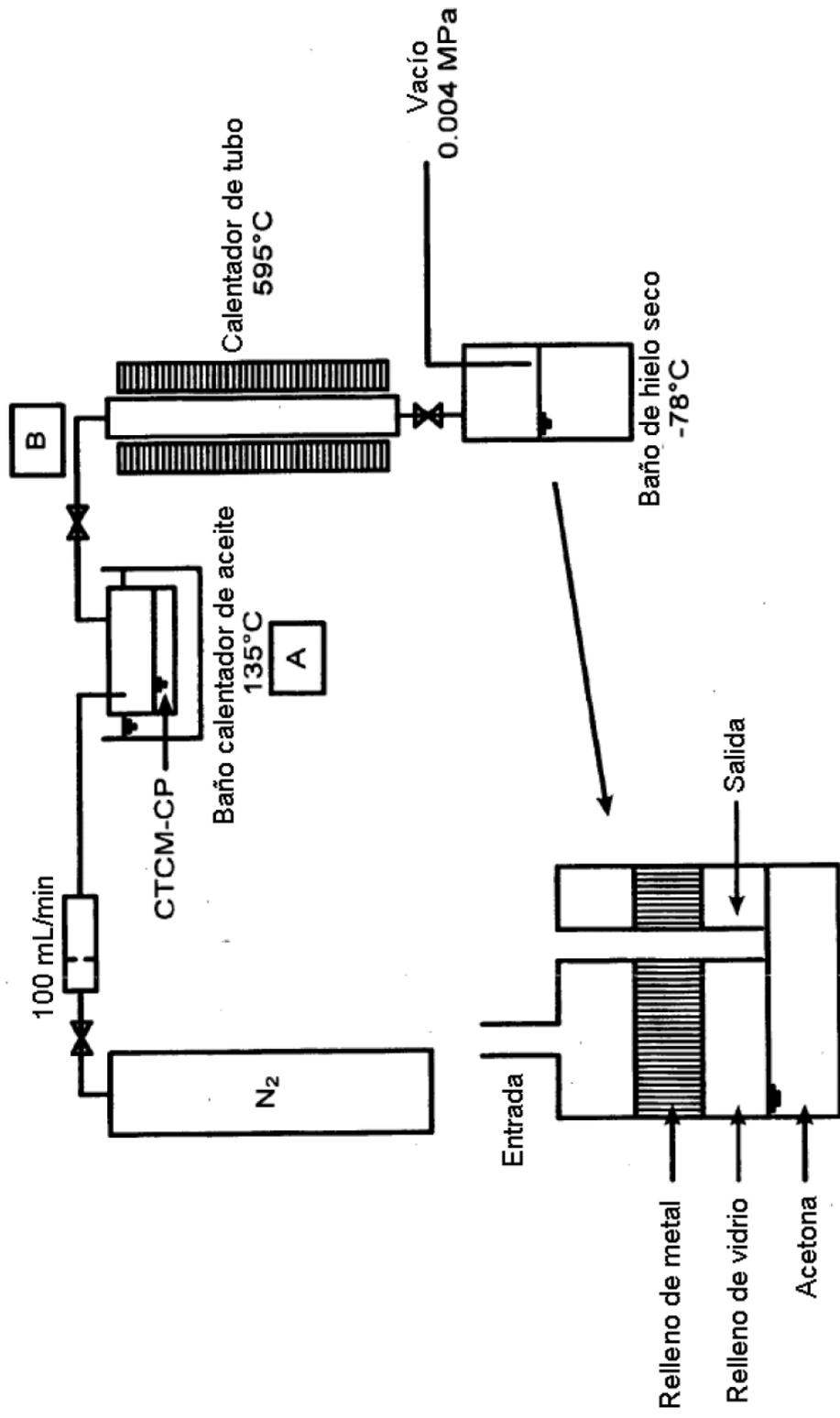
11. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula I cuyo proceso comprende someter a pirólisis un compuesto de la fórmula IIIe de acuerdo con la reivindicación 9.

12. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula I, cuyo proceso comprende someter a pirólisis un compuesto de la fórmula IIIf de acuerdo con la reivindicación 10.

13. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula I, cuyo proceso comprende someter a pirólisis un compuesto de la fórmula IIIg

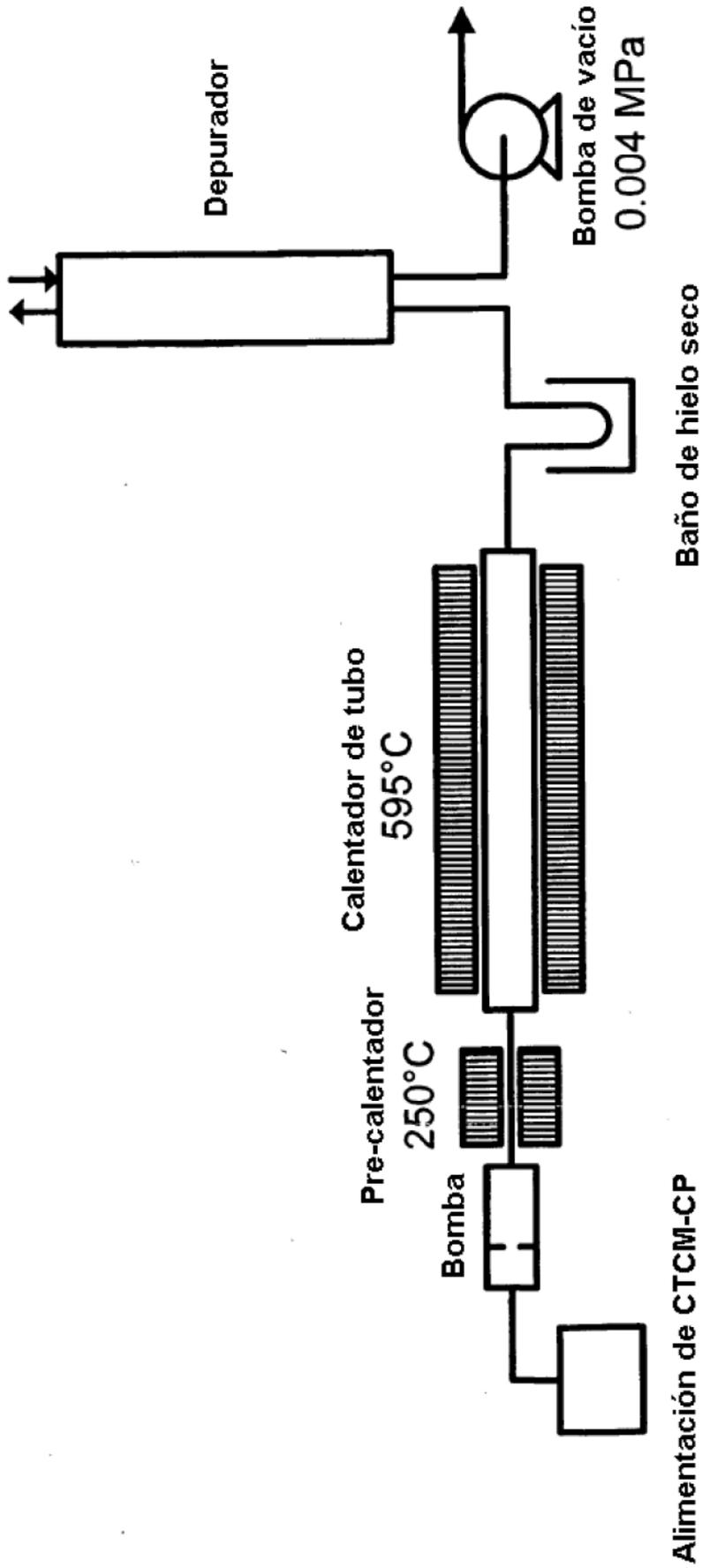


**Figura 1**



CTCM-CP: compuesto de la fórmula II d

**Figura 2**



CTCM-CP: compuesto de la fórmula II d

**Figura 3**

