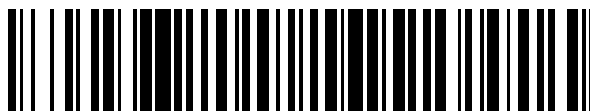


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 140**

51 Int. Cl.:

C07D 231/44 (2006.01)
C07D 231/00 (2006.01)
A01P 13/00 (2006.01)
C07C 211/52 (2006.01)
C07C 211/00 (2006.01)
C07C 209/10 (2006.01)
C07C 209/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2010 E 10846930 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2542531**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de fipronil**

30 Prioridad:

03.03.2010 IN MU05522010

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

07.01.2015

73 Titular/es:

GHARDA, KEKI HORMUSJI (100.0%)
Gharda House 48 Hill Road Bandra (West)
Mumbai 400 050, IN

72 Inventor/es:

GHARDA, KEKI HORMUSJI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 526 140 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 síntesis de fipronil

Campo

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados de trifluorometilsulfinilpirazol.

- 5 En particular, la presente descripción considera un procedimiento para preparar 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfinilpirazol conocido también como fipronil.

Antecedentes de la invención

- 10 El 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfinilpirazol o 5-amino-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[-(1(R,S)-trifluorometil)sulfinil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo también conocido como fipronil, es un nuevo pesticida caracterizado por una alta eficacia, baja toxicidad y en especial poco residuo.

- 15 Hay varias rutas para sintetizar el fipronil por oxidación de tiopirazol con diferentes agentes oxidantes en disolventes adecuados. La oxidación de sulfuros es una ruta muy útil para preparar sulfóxidos. La bibliografía está llena de conversiones de sulfuros en sulfóxidos y/o sulfonas. Sin embargo, la mayoría de los métodos que existen usan reactivos oxidantes caros, tóxicos o raros, que son difíciles de preparar, son muy caros y no se pueden usar a escala comercial. Muchos de estos procedimientos son poco selectivos.

- 20 El documento WO01/30760 describe la oxidación de ácido 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometiltio-pirazol con ácido trifluoroacético y peróxido de hidrógeno en presencia de ácido bórico. La cantidad de ácido trifluoroacético usada es 14,5 equivalentes molares. La patente también describe la preparación de 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometiltio-pirazol a partir de disulfuro de 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-pirazol-4-ilo.

- La publicación de patente europea nº 295117 describe la preparación de 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfinilpirazol partiendo de 2,6-dicloro-4-trifluorometilfenilamina para dar un compuesto intermedio 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometiltiopirazol, que se oxida con ácido meta-

- 25 Agentes oxidantes como los ácidos perbenzoicos no proporcionan oxidación eficaz y regioselectiva de sulfuros deficientes en electrones tales como los sulfuros de trifluorometilo, que se oxidan menos fácilmente que otros sulfuros. El ácido trifluoroacético y ácido tricloroacético se encuentra que son un medio de oxidación muy eficaz y regioselectivo para la oxidación del 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometiltiopirazol en presencia de peróxido de hidrógeno. El ácido tricloroacético no se puede usar solo debido al mayor punto de fusión.
- 30 Por otra parte, el ácido trifluoroacético es muy regioselectivo con respecto a la conversión y poca formación de subproductos. Sin embargo, es caro, miscible con el agua, corrosivo para metales así como para vidrio, de punto de ebullición comparativamente menor y su recuperación (en forma anhidra) es de naturaleza compleja.

- 35 El documento WO00/35851/2000 habla sobre la síntesis de 2,6-dicloro-4-trifluorometilfenilamina partiendo de 3,4,5-triclorobenzotrifluoruro en presencia de fluoruros alcalinos tales como fluoruro de litio y amoníaco en presencia de N-metilpirrolidona a 250°C, para dar 97% de conversión y 87% de selectividad. El principal inconveniente del procedimiento anterior es la síntesis del 3,4,5-triclorobenzotrifluoruro con alto rendimiento y pureza. La cloración de p-clorobenzotrifluoruro da una mezcla de 3,4,5-triclorobenzotrifluoruro con conversiones de 72% por GLC, 3,4-dicloro- y tetracloro-benzotrifluoruro. El procedimiento para obtener el isómero 3,4,5- puro de esta mezcla por fraccionamiento seguido de cristalización es muy pesado. Además, a pesar de usar compuestos intermedios muy puros, también se obtiene una cantidad sustancial del isómero no deseado (3-amino-4,5-diclorobenzotrifluoruro).
- 40

Se describen métodos adicionales para preparar fipronil o sus derivados en los documentos WO 00/59862 A2, WO 2008/005489 A2, AU 2010 100312 A4, CN 101289400 A, y H. Zhao, "Research on the synthesis crafts of Fipronil", *Modern Agrochemicals* 2008, 7(4), 17-21.

- 45 Otro procedimiento para generar 3,4,5-triclorobenzotrifluoruro con alto rendimiento y pureza es llevar a cabo la desnitrócloración del 4-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro en presencia de un catalizador como se describe en la patente de GB 2154581A. Incluso aunque el procedimiento produce 3,4,5-triclorobenzotrifluoruro con alto rendimiento y pureza, las condiciones de reacción son demasiado drásticas para usarlas para un procedimiento industrial.

- 50 Los procedimientos comerciales conocidos para la fabricación de fipronil usan productos químicos corrosivos y caros tales como el ácido trifluoroacético, peróxido de hidrógeno y ácido m-cloroperbenzoico. El ácido trifluoroacético es caro y en general no se usa en grandes cantidades, y también el ácido m-cloroperbenzoico es difícil de manejar a escala comercial debido a su inestabilidad y efecto detonante. Además el material de partida usado tal como la 2,6-dicloro-4-trifluorometilfenilamina no es está fácilmente disponible o no es fácil de preparar. El procedimiento general para el fipronil como se ha descrito antes, se encuentra que no es satisfactorio en un aspecto u otro.

Por lo tanto, es necesario preparar el fipronil a partir de materiales de partida fácilmente disponibles en una forma sencilla y económica a un nivel industrial, con rendimientos y pureza altos.

Objetivos

- 5 Algunos de los objetivos de la presente descripción, que satisface al menos una realización de la presente invención, son los siguientes:

El principal objetivo de la presente descripción es proporcionar un procedimiento conveniente y económicamente factible para preparar el compuesto de trifluorometilsulfinilpirazol.

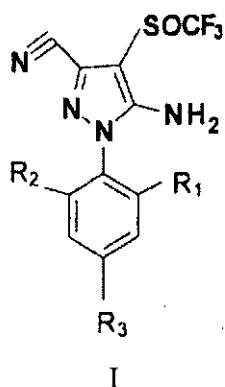
Otro objetivo de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para preparar fipronil usando materiales de partida comercial y fácilmente disponibles.

- 10 Otro objetivo más de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para preparar fipronil con alto rendimiento y alta pureza.

Otros objetivos y ventajas de la presente descripción serán más evidentes a partir de la siguiente descripción que no se pretende que limite el alcance de la presente descripción.

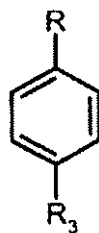
Resumen

- 15 De acuerdo con la presente descripción, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de trifluorometilsulfinilpirazol de fórmula I,

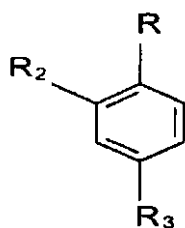


comprendiendo dicho procedimiento:

- a) halogenar un compuesto aromático de fórmula II:



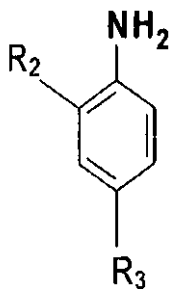
en donde, R es un halógeno y R₃ es un perhalogenoalquilo, para obtener un compuesto de perhalogenoalquilbenceno polihalogenado de fórmula III;



III

en donde R, R₂ contienen elementos de grupo halógeno respectivamente; y R₃ es un perhalogenoalquilo,

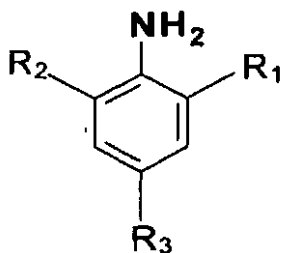
b) hacer reaccionar en un disolvente polar seleccionado de un grupo que consiste en N-metilpirrolidona, dimetilsulfona, N,N'-dimetilimidazolidinona y difenilsulfona, preferiblemente N-metilpirrolidona; el compuesto de fórmula III con amoniaco anhidro en presencia de un haluro alcalino, preferiblemente fluoruro potásico; a una temperatura de aproximadamente 200°C a 300°C, preferiblemente en el intervalo de 235°C a 250°C; y una presión de aproximadamente 1,96 MPa (20 kg/cm²) a aproximadamente 4,90 MPa (50 kg/cm²), preferiblemente en el intervalo de 2,45 MPa (25 kg/cm²) a aproximadamente 4,11 MPa (42 kg/cm²) para obtener un compuesto de halogeno-perhalogenoalquilanilina de fórmula IV:



IV

en donde R₂ es halógeno y R₃ es un perhalogenoalquilo.

c) hacer reaccionar el compuesto de halogeno-perhalogenoalquilanilina de fórmula IV con al menos un agente de halogenación seleccionado de un grupo que consiste en cloro, cloruro de sulfurilo, cloruro de tionilo y pentacloruro de fósforo; preferiblemente cloruro de sulfurilo, en un disolvente clorado seleccionado de un grupo que consiste en cloroformo, dicloroetano, diclorometano, clorobenceno y o-diclorobenceno, para obtener una mezcla de productos que contiene el compuesto de perhalogenoalquilanilina polihalogenado de fórmula V:



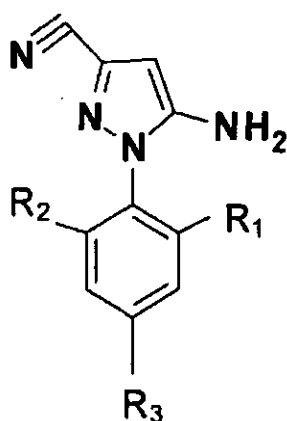
V

en donde R₁ y R₂, contienen elementos de grupo halógeno respectivamente; y R₃ es un perhalogenoalquilo;

d) aislar el compuesto de perhalogenoalquilanilina polihalogenado de fórmula V de la mezcla de productos, preferiblemente por destilación fraccionada;

e) diazotar el compuesto de anilina polihalogenado de fórmula V aislado con ácido nitrosil-sulfúrico en presencia de un disolvente ácido para formar un derivado diazotado del compuesto V;

f) hacer reaccionar el derivado diazotado del compuesto V con derivado de ciano-propionato de alquilo y amoniaco a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a 25°C para obtener una mezcla de reacción que contiene el compuesto de pirazol de fórmula VII;

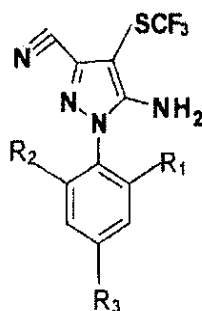


VII

en donde R_1 y R_2 , contienen elementos de grupo halógeno respectivamente; y R_3 es un perhalogenoalquilo;

5 g) aislar el compuesto de pirazol de fórmula VII de la mezcla de reacción con un disolvente de hidrocarburo alifático halogenado, seguido de evaporación del disolvente para dar el compuesto de pirazol VII bruto;

h) sulfenilar el compuesto de pirazol VII bruto con un agente de sulfenilación, preferiblemente cloruro de trifluorometilsulfenilo en un disolvente de hidrocarburo alifático halogenado para obtener una mezcla de productos que contiene el compuesto de tiopirazol de fórmula IX



IX

10 en donde R_1 y R_2 contienen elementos de grupo halógeno respectivamente; y R_3 es un perhalogenoalquilo; seguido de aislamiento del compuesto de tiopirazol de la mezcla de productos;

15 i) oxidar el compuesto de tiopirazol de fórmula IX aislado a una temperatura de 10°C a 30°C en un medio de reacción que comprende un agente oxidante que es un compuesto peróxido seleccionado del grupo que consiste en peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo, peróxido de benzoilo y peróxido sódico, preferiblemente peróxido de hidrógeno; un sistema de disolvente que comprende al menos dos disolventes en diferentes proporciones, seleccionados de un grupo de disolventes halogenados que consiste en ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido monobromoacético, ácido dibromoacético, ácido tribromoacético, clorobenceno, diclorometano y dicloroetano; y un inhibidor de la corrosión, preferiblemente ácido bórico, para dar una mezcla de productos que contiene el compuesto de trifluorometilsulfinilpirazol de fórmula I; y

20 j) opcionalmente purificar el compuesto de trifluorometilsulfinilpirazol de fórmula I por al menos un procedimiento seleccionado del procedimiento que consiste en cristalización, que se lleva a cabo usando al menos un disolvente seleccionado de un grupo que consiste en tolueno, clorobenceno y acetato de etilo; y lixiviación, lo cual se lleva a cabo usando al menos un disolvente seleccionado de un grupo que consiste en tolueno, clorobenceno y acetato de etilo; preferiblemente una mezcla de clorobenceno y acetato de etilo.

25 En una realización preferida de la presente descripción, R , R_1 y R_2 son cloro, y R_3 es trifluorometilo.

Según otro aspecto más de la presente descripción, el sistema de disolvente en la etapa de oxidación (i) es una mezcla de ácido tricloroacético, ácido dicloroacético y clorobenceno.

Típicamente, el contenido de clorobenceno en la mezcla está en el intervalo de 20% a 30% en p/p.

Según otro aspecto de la presente descripción, el sistema de disolvente en la etapa de oxidación (i) es una mezcla

de ácido tricloroacético y clorobenceno en una relación de 80:20% en p/p.

Típicamente, el ácido tricloroacético se usa en la cantidad de 5 a 14 equivalentes molares.

Típicamente, la cantidad de peróxido de hidrógeno usada es de aproximadamente 0,5 moles a aproximadamente 1,2 moles por mol del compuesto de fórmula IX.

5 Típicamente, el compuesto de fórmula II es 4-clorobenzotrifluoruro.

El compuesto de fórmula III es 3,4-diclorobenzotrifluoruro.

El compuesto de fórmula IV es 2-cloro-4-trifluorometilanilina.

El compuesto de fórmula V es 2,6-dicloro-4-trifluorometilanilina.

El derivado de ciano-propionato de alquilo es 2,3-dicianopropionato de etilo de fórmula VI.

10 El compuesto de fórmula VII es 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-pirazol.

El compuesto de fórmula IX es 5-amino-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[trifluorometilsulfinil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

Típicamente, el contenido de clorobenceno en la mezcla usada para la lixiviación está en el intervalo de 5% a 100% en v/v.

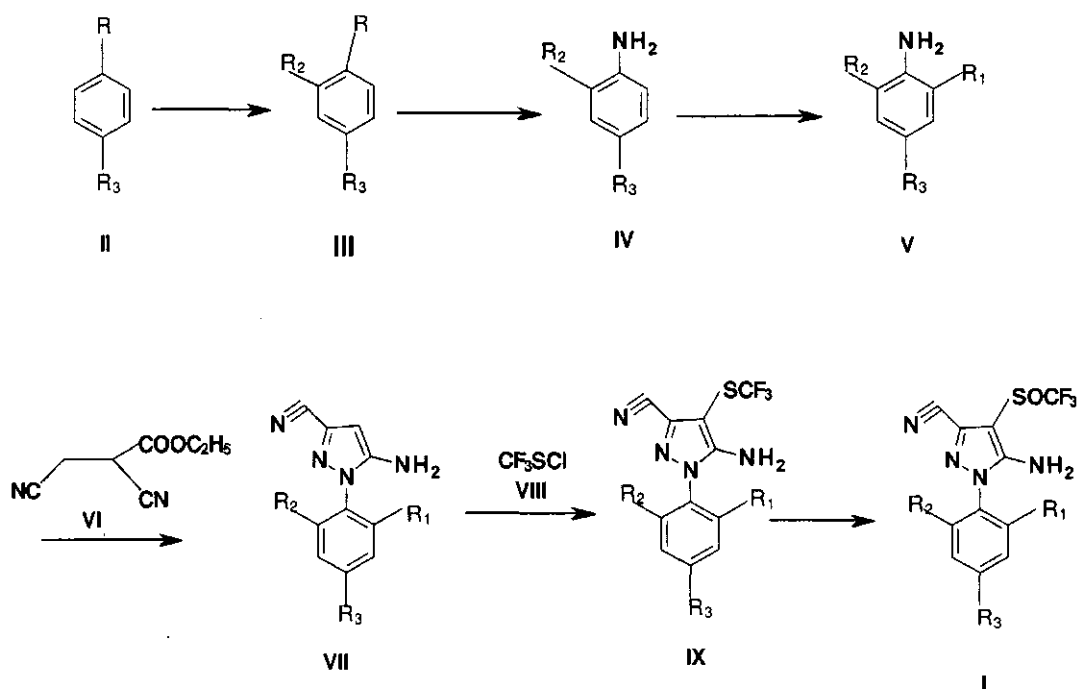
15 Típicamente, el clorobenceno usado para la lixiviación está en la relación de 2 a 10, preferiblemente en la relación de 3 a 4 partes por parte del compuesto I de trifluorometilsulfinilpirazol.

En una realización preferida de la presente descripción, el compuesto de trifluorometilsulfinilpirazol de fórmula I es el 5-amino-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[-(1-(R,S)-trifluorometil)sulfinil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

20 Típicamente, la pureza del 5-amino-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[-(1-(R,S)-trifluorometil)sulfinil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo es mayor que 98%.

Descripción detallada

El procedimiento para el compuesto de trifluorometilsulfinilpirazol de fórmula I se ilustra con la secuencia de reacciones representada a continuación en el esquema I.



Esquema I

Según la presente descripción, el compuesto de perhalogenoalquilbenceno polihalogenado de fórmula III se fabrica

con altos rendimientos y pureza por cloración del compuesto aromático de fórmula II. En una realización preferida de la presente descripción, el compuesto II es p-clorobenzotrifluoruro.

La amonólisis del compuesto de perhalogenoalquilbenceno polihalogenado de fórmula III para obtener el compuesto de halogeno-perhalogenoalquil-anilina de fórmula IV es más fácil y sencillo comparado con la del p-clorobenzotrifluoruro (compuesto II) y con conversiones mucho mayores comparado con las del p-clorobenzotrifluoruro.

Se lleva a cabo la amonólisis del compuesto de perhalogenoalquilbenceno polihalogenado de fórmula III con amoniaco anhidro en presencia de un disolvente. La amonólisis se lleva a cabo en presencia de haluros alcalinos a una presión de 1,96 a 4,90 MPa (de 20 a 50 kg/cm²) y en un intervalo de temperatura de aproximadamente 200°C a aproximadamente 300°C. Se pueden usar cantidades catalíticas del compuesto de cobre durante la amonólisis. El haluro alcalino preferiblemente es fluoruro de potasio. El amoniaco anhidro se usa en exceso con 2-6 m/m para empezar. A medida que la reacción avanza, se alimenta más amoniaco para mantener la presión del reactor y para minimizar reacciones secundarias, que predominan a temperatura más alta debido a la disminución de las concentraciones de amoniaco.

En una realización preferida de la presente descripción, el disolvente usado en el presente procedimiento puede ser cualquier disolvente o una mezcla de disolventes, que no se descompongan en las condiciones de reacción y sean inertes con respecto a los reaccionantes. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente polar. El disolvente polar se selecciona de un grupo que consiste en N-metilpirrolidina, N,N'-dimetilimidazolidinona, difenilsulfona y dimetilsulfona. La N-metilpirrolidona es el disolvente de elección ya que no interacciona con los reaccionantes y al mismo tiempo solubiliza el fluoruro potásico.

El compuesto de halogeno-perhalogenoalquilanilina se halogena más hasta el compuesto de perhalogenoalquilanilina polihalogenado de fórmula V, la halogenación se lleva a cabo usando al menos uno de los agentes de halogenación seleccionado del grupo que consiste en cloro, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo y PCl₅, a temperaturas en el intervalo entre 0°C y 100°C, preferiblemente de 0°C a 70°C. El agente de halogenación preferido es cloruro de sulfurilo. Entre los diferentes halógenos, el halógeno preferido es cloro salvo que se desee un halógeno específico. La cantidad de agente de halogenación usada está limitada a un exceso de 10 a 50%, con respecto a la cantidad estequiométrica, preferiblemente aproximadamente 10-20% de exceso de la cantidad estequiométrica. Preferiblemente, la halogenación se hace en disolventes de hidrocarburos clorados. Los disolventes preferidos son cloroformo, dicloroetano, diclorometano, clorobenceno y o-diclorobenceno.

En una realización preferida de la presente descripción, el compuesto de fórmula V es la 2,6-dicloro-4-trifluorometilanilina. Se purifica más por destilación fraccionada del producto después de halogenación. El producto destilado se puede cristalizar en un disolvente adecuado para lograr la calidad deseada.

La 2,6-dicloro-4-trifluorometilanilina se diazotiza con ácido nitrosil-sulfúrico en disolvente ácido y después se trata con compuesto de ciano-propionato de etilo y amoniaco a una temperatura en el intervalo de 0 a 25°C para dar el derivado de pirazol de fórmula VII, el compuesto de pirazol se extrae después de la mezcla de reacción usando un hidrocarburo alifático halogenado. Después se separa el disolvente para aislar el pirazol bruto.

En una realización preferida de la presente descripción, el derivado de ciano-propionato de alquilo es el 2,3-dicianopropionato de etilo.

El pirazol de fórmula VII bruto se sulfenila con un agente de sulfenilación para dar el compuesto de tiopirazol de fórmula IX, la reacción se lleva a cabo en disolvente de hidrocarburo alifático halogenado. El compuesto de tiopirazol se aísla después por destilación del disolvente.

En una realización preferida de la presente descripción, el agente de sulfenilación es el cloruro de trifluorometilsulfenilo.

El compuesto de tiopirazol de fórmula IX después se oxida al compuesto de trifluorometilsulfenilpirazol de fórmula I, la oxidación se lleva a cabo en medio que contiene un disolvente y un agente oxidante. El agente oxidante se selecciona de un grupo que consiste en peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo, peróxido de benzoilo y peróxido sódico. El agente oxidante más preferido es peróxido de hidrógeno. La oxidación se lleva a cabo en presencia de inhibidor de la corrosión tal como ácido bórico. La cantidad de peróxido de hidrógeno usada es de aproximadamente 0,5 moles a aproximadamente 1,2 moles por mol del compuesto de fórmula IX.

El disolvente usado para la oxidación es una mezcla de al menos dos disolventes seleccionados de un grupo que consiste en ácido tricloroacético, ácido monobromoacético, ácido dibromoacético, ácido tribromoacético, clorobenceno, diclorometano y dicloroetano.

Según otro aspecto de la presente descripción, el sistema de disolvente en la etapa de oxidación (i) es una mezcla de ácido tricloroacético y clorobenceno en una proporción de 80:20% en p/p.

Según una de las realizaciones preferidas de la presente invención, el sistema de disolvente comprende ácido

monobromoacético, ácido dibromoacético o ácido tribromoacético y clorobenceno en diferentes proporciones.

Según otro aspecto de la presente descripción, el sistema de disolvente en la etapa (i) es una mezcla de ácido tricloroacético, ácido dicloroacético y clorobenceno en una proporción de 70:30 - 80:20% en p/p.

Típicamente, el ácido tricloroacético se usa en la cantidad de 5 a 14 equivalentes molares.

- 5 La cantidad de peróxido usada depende de la conversión óptima requerida con la mínima formación de subproductos tales como el derivado de sulfona.

En una realización preferida de la presente descripción, el compuesto de fórmula IX es el 5-amino-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[-(trifluorometil)sulfinil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

- 10 En una realización preferida de la presente descripción, el compuesto de fórmula I es el (5-amino-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[-(1(R,S)-trifluorometil)sulfinil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo).

El fipronil (5-amino-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[-(1(R,S)-trifluorometil)sulfinil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo) bruto de fórmula I así formado se aísla eliminando el disolvente.

- 15 El fipronil bruto se purifica más por cristalización usando al menos un disolvente seleccionado de un grupo que consiste en ésteres de ácidos alifáticos e hidrocarburos aromáticos halogenados, principalmente acetato de etilo y clorobenceno. La mezcla de disolventes se usa dependiendo de las impurezas asociadas presentes en el fipronil. El fipronil cristalizado se somete además a lixiviación usando un disolvente y/o una mezcla de disolventes seleccionados de clorobenceno y acetato de etilo. El fipronil así obtenido después de cristalización y lixiviación tiene la pureza superior a 98%.

- 20 La presente descripción se ilustra además con respecto a los siguientes ejemplos que no limitan el alcance de la presente descripción de ninguna forma.

En los ejemplos m/m significa un mol-gramo de producto obtenido a partir de un mol-gramo del sustrato añadido.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 25 Se cargó N-metilpirrolidona (1050 ml) en un autoclave junto con 102 g de fluoruro potásico anhidro activado, y se añadieron 377 g de 3,4-diclorobenzotrifluoruro. Se pasó amoníaco gaseoso (158 g) en el reactor desde el recipiente de presión a temperatura ambiente. El contenido del reactor se calentó a 245°C-250°C a lo largo de un periodo de 2 horas para obtener una presión del reactor de 2,94-3,14 MPa (30-32 kg/cm²). Se alimentó NH₃ en exceso desde el recipiente de presión para mantener la presión del reactor a 3,73-3,93 MPa (38-40 kg/cm²) a 245-250°C de temperatura del líquido. La mezcla de reacción se mantuvo a 245-250°C y a 3,73-3,93 MPa (38-40 kg/cm²) de presión durante 8 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ventiló y recuperó el NH₃. La mezcla de reacción se filtró y en el fraccionamiento dio 77% de rendimiento de 2-cloro-4-trifluorometilanilina y 13% de rendimiento de 2-cloro-5-trifluorometilanilina basado en el 3,4-diclorobenzotrifluoruro consumido.

Ejemplo 2

- 35 Se cargó N-metilpirrolidona (815 ml) en un autoclave junto con 291 g de 3,4-diclorobenzotrifluoruro y 118 g de fluoruro potásico calcinado. El recipiente de presión se ajustó en el autoclave. Se alimentó amoníaco gaseoso (213 g) en un reactor. Se pasó amoníaco gaseoso (158 g) al reactor desde el recipiente de presión a temperatura ambiente inicialmente y después la mezcla en el autoclave se calentó gradualmente a 245-250°C de temperatura del líquido y después se mantuvo a la temperatura de 245-250°C y presión de 3,73-3,93 MPa (38-40 kg/cm²) durante 6 horas alimentando amoníaco gaseoso para mantener la presión del reactor deseada. Después de fraccionamiento, el rendimiento de la 2-cloro-4-trifluorometilanilina era 75,2% basado en el 3,4-diclorobenzotrifluoruro consumido.

Ejemplo 3

- 45 Se añadió 3,4-diclorobenzotrifluoruro (75,4 g) a 210 ml de N-metilpirrolidona junto con 30,45 g de fluoruro potásico calcinado y 1,73 g de cloruro cuproso y 6 g de amoníaco a un autoclave. La mezcla de reacción se mantuvo a 235°C y presión de 2,45-2,55 MPa (25-26 kg/cm²) durante 6 h. Después de tratamiento y fraccionamiento el rendimiento de la 2-cloro-4-trifluorometilanilina era 64% basado en el 3,4-diclorobenzotrifluoruro consumido.

Ejemplo 4

- 50 Se añadió 3,4-diclorobenzotrifluoruro (75,4 g) a 210 g de dimetilsulfona y 30,45 g de fluoruro potásico calcinado en un autoclave. Se pasó amoníaco gaseoso (de 1 a 1,2 m/m) a 30°C. La reacción se mantuvo a 235°C y presión de 2,45-2,55 MPa (25-26 kg/cm²) durante 6 h. Después de tratamiento y fraccionamiento el rendimiento de la 2-cloro-4-trifluorometilanilina era 84% basado en el 3,4-diclorobenzotrifluoruro consumido.

Ejemplo 5

Se añadió 3,4-diclorobenzotrifluoruro (75,4 g) a 210 ml de N,N'-dimetilimidazolidinona junto con 30,45 g de fluoruro potásico calcinado en un autoclave. Se pasó amoníaco gaseoso (1 m/m) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 235°C para obtener una presión de 1,86 MPa (19 kg/cm²). Se alimentó más amoníaco gaseoso para mantener la presión de la mezcla resultante a 2,45-2,55 MPa (25-26 kg/cm²) durante otras 6 h a 235°C. Después de fraccionamiento, el rendimiento de 2-cloro-4-trifluorometilanilina era 71,8% basado en el 3,4-diclorobenzotrifluoruro consumido.

Ejemplo 6

Una mezcla (301 g) de 2-cloro-4-trifluorometilanilina, 2-cloro-5-trifluorometilanilina y N-metil-pirrolidona (NMP) (1,06 m/m) se mezcló con 500 ml de clorobenceno. Se añadió cloruro de sulfurilo (148,4 g) a la mezcla a 55-60°C a lo largo de un periodo de 4 h y la mezcla de reacción se mantuvo a 55-60°C durante 4 horas. El tratamiento del medio de reacción y el fraccionamiento dieron 0,84 m de 2,6-dicloro-4-trifluorometilanilina, 95% de rendimiento basado en la 2-cloro-4-trifluorometilanilina.

Ejemplo 7

Una mezcla (276 g) de 2-cloro-4-trifluorometilanilina, 2-cloro-5-trifluorometilanilina y NMP (0,73 m/m) se mezcló con 500 ml de clorobenceno. Se añadió cloruro de sulfurilo (135 g) a la mezcla a 55-60°C de temperatura del líquido a lo largo de un periodo de 4 h y la temperatura de reacción se mantuvo durante 2 h más. Se añadieron 20,2 g adicionales de cloruro de sulfurilo para completar la reacción. El tratamiento del medio de reacción y el fraccionamiento dieron la 2,6-dicloro-4-trifluorometilanilina, con 94% de rendimiento basado en la 2-cloro-4-trifluorometilanilina.

Ejemplo 8

Una mezcla (740 g) que contenía 2-cloro-4-trifluorometilanilina, 2-cloro-5-trifluorometilanilina y NMP (0,686 m/m) se cargó con 400 ml de dicloroetano en el reactor. Después se calentó a 55°C y se hizo reaccionar con 430 g de cloruro de sulfurilo a 55-60°C a lo largo de un periodo de 4 h y después se mantuvo a 65-70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató por adición de agua y tratamiento con NaOH 5 N, la capa orgánica se fraccionó a presión reducida para dar 504,9 g de 2,6-dicloro-4-trifluorometilanilina destilada. El rendimiento de la 2,6-dicloro-4-trifluorometilanilina era 93,5% basado en la 2-cloro-4-trifluorometilanilina.

Ejemplo 9

Una mezcla (270 g) que contenía 2-cloro-4-trifluorometilanilina, 2-cloro-5-trifluorometilanilina y NMP (0,676 m/m) se mezcló con 210 ml de clorobenceno. Se cloró pasando 1,22 m de cloro gaseoso a 50-55°C a lo largo de un periodo de 8 h. La mezcla de reacción se trató por adición de agua, tratamiento de la capa orgánica con NaOH 5 N y la capa orgánica se fraccionó a presión reducida para obtener 92,5 g de 2,6-dicloro-4-trifluorometilanilina destilada.

Ejemplo 10

Se disolvió sodio 38,6 g en 500 ml de etanol. La disolución de etóxido sódico obtenida se añadió a 201 g de cianoacetato de etilo a lo largo de 0,5 horas para obtener una suspensión de la sal sódica del cianoacetato de etilo. La suspensión anterior se añadió a 107 g de gliconitrilo en 330 ml de etanol a 5-10°C a lo largo de 3 horas. La adición de la suspensión de la sal sódica del cianoacetato de etilo al gliconitrilo dio como resultado una disolución transparente con liberación de calor. La disolución se agitó a 5-10°C durante 1 h adicional y después se subió la temperatura del líquido a 30°C y se equilibró durante 4 h. La mezcla se enfrió a 5-10°C y se neutralizó a pH = 4,45.

La masa de reacción se equilibró después durante 1 hora. La mezcla se filtró a 10°C y la torta de filtración se lavó con etanol. El filtrado y lavado se combinaron y el etanol se destiló a vacío, el 2,3-dicianopropionato de etilo bruto así obtenido se disolvió en diclorometano y la disolución se lavó con agua fría seguido de disolución de carbonato sódico al 10%. La capa orgánica que contenía el 2,3-dicianopropionato de etilo se secó sobre sulfato magnésico. La capa de aceite obtenida después de separar el diclorometano se destiló a presión reducida en una columna para dar el 2,3-dicianopropionato de etilo con 79,6% de rendimiento.

Ejemplo 11

Preparación de 5-aminopirazol (VII):

A 230 g de 2,6-dicloro-4-trifluorometilanilina y 150 ml de ácido acético se añadieron 1,1 m de ácido nitrosil-sulfúrico a lo largo de una hora a 30°C y se mantuvo a 30°C durante una hora más. La masa se calentó a 50-55°C a lo largo de ½ h y se controló la ausencia de 2,6-dicloro-4-trifluorometilanilina. La masa se enfrió a 30°C y se destruyó el exceso de ácido nitrosil-sulfúrico.

La masa diazotada anterior se añadió a una mezcla de 250 ml de ácido acético, 162 g de 2,3-dicianopropionato de etilo y 425 ml de agua a lo largo de 4-5 horas, manteniendo la temperatura a 0-5°C. Después se mantuvo a 0°C / 2

horas, 5°C / 1 hora, 10°C / 1 hora, 15°C / 1 hora. Se añadieron 800 ml de agua a 15°C a lo largo de ½ h, y se extrajo la disolución con 3x250 ml de cloruro de metileno. Se separaron las capas. La capa de diclorometano se lavó con 250 ml de agua, se enfrió la capa de diclorometano a 0°C y se lavó con 250 ml de NH₃ acuoso 8 N con agitación durante 1 h. Las capas se separaron, se recogió la capa de diclorometano y se pasó NH₃ gaseoso a 0-5°C hasta que se observó NH₃ libre en la parte superior del refrigerante y se mantuvo la masa de reacción durante 3-4 h a 0-5°C. Después, se añadieron 250 ml de agua, se agitó durante ½ h, las capas se separaron, se extrajo la capa acuosa con 2x100 ml de diclorometano, la capa de diclorometano se secó con MgSO₄, la capa de diclorometano se concentró hasta sequedad para obtener 288 g de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-pirazol de 98% de pureza.

Ejemplo 12

- 10 En un reactor de vidrio que tenía un agitador vertical central, un refrigerante vertical y un tubo de inmersión para pasar cloro gaseoso, se cargaron 730 ml de HCl 3 N en 83,4 g de disulfuro de carbono, se burbujearon 388 g de cloro gaseoso a lo largo de 10 h a 24-25°C. La reacción terminó cuando el disulfuro de carbono era <1%. Se obtuvo el cloruro de triclorometilsulfenilo, 193 g, después de tratamiento y fraccionamiento.

- 15 Se añadió el cloruro de triclorometilsulfenilo (193 g) a una mezcla de 500 g de agua y 100 ml de cloruro de metileno, junto con 83 g de dióxido de azufre gaseoso a 10°C, a lo largo de un periodo de 4 h. La reacción terminó cuando el cloruro de triclorometilsulfenilo era <1%. La separación de capas dio 228 g de tiofosgeno que se añadió a una mezcla agitada de 175 g de KF activado, 1,10 g de cloruro de orto-clorobencilo y 340 g de Spherogel (de 2 mm de diámetro), a 60°C, a lo largo de un periodo de 3 h y después se mantuvo a 60°C durante 2 h, para dar una conversión de 98%. El trifluorometilsulfuro de orto-clorobencilo (138 g) se aisló por filtración, seguido de destilación, y se añadió a 500 ml de cloruro de metileno, se enfrió de 0 a 10°C y se burbujearon en el mismo 41 g de cloro gaseoso, la reacción se mantuvo durante 2 h y después se calentó lentamente a 40-45°C. El cloruro de trifluorometilsulfenilo generado se pasó a una disolución de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-pirazol en dicloruro de metileno para obtener 225 g de 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilpirazol.

25 Ejemplo 13

- A una mezcla de 1200 g de ácido monobromoacético, 300 g de clorobenceno, 2 g de ácido bórico, se añadieron 421 g de 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilpirazol y se enfrió a 15-20°C. Se añadió H₂O₂ acuoso (68 g, al 50%) y la masa se agitó durante 20 h. Después de tratamiento se aisló el fipronil en un 34% y se recicló el 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilpirazol de varias corrientes. El fipronil así obtenido se purificó usando clorobenceno para obtener 95% de producto puro.

Ejemplo 14

Una mezcla de 570 g de ácido dibromoacético y 30 g de ácido tribromoacético se combinó con 150 g de clorobenceno, 1 g de ácido bórico y 21,1 g de 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilpirazol. La mezcla se enfrió a 15 - 20°C.

- 35 Se añadió H₂O₂ acuoso (34 g, al 50%) y la masa se agitó durante 23 h. Después de tratamiento se aisló el fipronil en un 50% y se recicló el 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilpirazol de varias corrientes. El fipronil así obtenido se purificó usando clorobenceno para obtener 96% de producto puro.

Ejemplo 15

- 40 Una mezcla de 120 g de ácido tribromoacético y 30 g de clorobenceno, 0,2 g de ácido bórico y 42,1 g de 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilpirazol se enfrió a 20 - 25°C. Se añadió H₂O₂ acuoso (6,8 g, 50%) y la masa se agitó durante 23 h. Después de tratamiento se aisló el fipronil en un 30% y se recicló el 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilpirazol de varias corrientes. El fipronil así obtenido se purificó usando clorobenceno para obtener 95,7% de producto puro.

Ejemplo 16

- 45 Una mezcla de 86 g de ácido dibromoacético se combinó con 22 g de clorobenceno, 0,15 g de ácido bórico y 30 g de 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilpirazol. La mezcla se enfrió a 15 - 17°C. Se añadió H₂O₂ acuoso (4,84 g, al 50%) y la masa se agitó durante 23 h. Después de tratamiento se aisló el fipronil en un 55,5% y se recicló el 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilpirazol de varias corrientes.

50 Ejemplo 17

A una mezcla de 1200 g de ácido tricloroacético, 300 g de clorobenceno, 2 g de ácido bórico, se añadieron 421 g de 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilpirazol y el contenido se enfrió a 15-20°C. Se añadió H₂O₂ acuoso (68 g, al 50%) y la masa se agitó durante 20 h. Después de tratamiento como antes, se obtuvieron 418 g de fipronil de 94% de pureza. Después el fipronil filtrado se purificó usando clorobenceno (4 ml/g)

seguido de mezcla de acetato de etilo y clorobenceno (1 ml/g, 80:20 v/v) para obtener 371 g de fipronil de más de 97% de pureza.

Ejemplo 18

- 5 Una mezcla de 700 g de ácido dicloroacético y ácido tricloroacético se combinó con 300 g de clorobenceno, 2 g de ácido bórico y 280 g de 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometiltiopirazol, el contenido se enfrió a 15 - 20°C. Se añadió H₂O₂ acuoso (44,2 g, al 50%) y la masa se agitó durante 20 h. Después se procesó la masa y el fipronil se aisló por filtración. Después de tratamiento como antes, se obtuvieron 269 g de fipronil de 94% de pureza. El fipronil filtrado después se purificó usando clorobenceno (5 ml/g) seguido de mezcla de acetato de etilo y clorobenceno (1 ml/g, 80:20 v/v) para obtener 232 g de fipronil de más de 97% de pureza.

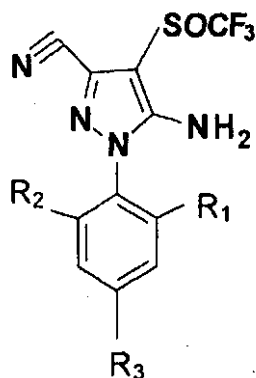
10 Ejemplo 19: Purificación de fipronil

El fipronil preparado en el ejemplo 18 de 97% de pureza se trató con una mezcla (232 ml) de acetato de etilo y clorobenceno (80:20 v/v). Esta mezcla de reacción se calentó a 85-90°C y se mantuvo durante 1 h. Después se enfrió hasta 30°C en etapas y se filtró. El fipronil así obtenido tenía una pureza de 98%. Este ciclo se repitió para obtener el fipronil de más de 98% de pureza.

- 15 Los constituyentes útiles de diferentes corrientes de cristalización, lixiviando como antes, se volvieron a usar y reciclaron, y el fipronil se aisló con 80-85% de rendimiento con una pureza superior a 98%.

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar un compuesto de trifluorometilsulfinilpirazol de fórmula I,

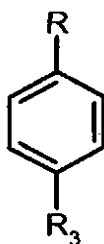


I

en donde R_1 y R_2 , contienen elementos de grupo halógeno respectivamente, y R_3 es un perhalogenoalquilo;

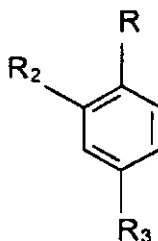
5 comprendiendo dicho procedimiento:

a) halogenar un compuesto aromático de fórmula II:



II

en donde, R es un halógeno y R_3 es un perhalogenoalquilo, para obtener un compuesto de perhalogenoalquilbenceno polihalogenado de fórmula III;

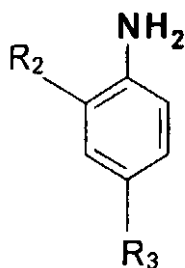


III

10 en donde R_2 contienen elementos de grupo halógeno respectivamente; y R_3 es un perhalogenoalquilo,

b) hacer reaccionar, en un disolvente polar seleccionado de un grupo que consiste en N-metilpirrolidona, dimetilsulfona, N,N'-dimetilimidazolidinona y difenilsulfona, preferiblemente N-metilpirrolidona, el compuesto de fórmula III con amoniaco anhidro en presencia de un haluro alcalino, preferiblemente fluoruro potásico; a una temperatura de aproximadamente 200°C a 300°C, preferiblemente en el intervalo de 235°C a 250°C; y una presión de aproximadamente 1,96 MPa (20 kg/cm²) a aproximadamente 4,90 MPa (50 kg/cm²), preferiblemente en el intervalo de 2,45 MPa (25 kg/cm²) a aproximadamente 4,11 MPa (42 kg/cm²) para obtener un compuesto de halogeno-perhalogenoalquilanilina de fórmula IV:

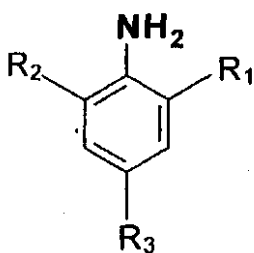
15



IV

en donde R_2 es halógeno y R_3 es un perhalogenoalquilo.

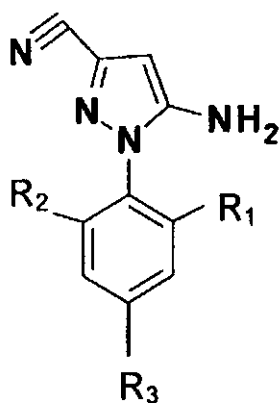
- 5 c) hacer reaccionar el compuesto de halogeno-perhalogenoalquilanilina de fórmula IV con al menos un agente de halogenación seleccionado de un grupo que consiste en cloro, cloruro de sulfurilo, cloruro de tionilo y pentacloruro de fósforo; preferiblemente cloruro de sulfurilo, en un disolvente clorado seleccionado de un grupo que consiste en cloroformo, dicloroetano, diclorometano, clorobenceno y o-diclorobenceno, para obtener una mezcla de productos que contiene el compuesto de perhalogenoalquilanilina polihalogenado de fórmula V;



V

en donde R_1 y R_2 contienen elementos de grupo halógeno respectivamente; y R_3 es un perhalogenoalquilo;

- 10 d) aislar el compuesto de perhalogenoalquilanilina polihalogenado de fórmula V de la mezcla de productos, preferiblemente por destilación fraccionada;
- e) diazotar el compuesto de anilina polihalogenado de fórmula V aislado con ácido nitrosil-sulfúrico en presencia de un disolvente ácido para formar un derivado diazotado del compuesto V;
- 15 f) hacer reaccionar el derivado diazotado del compuesto V con derivado de ciano-propionato de alquilo y amoníaco a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a 25°C para obtener una mezcla de reacción que contiene el compuesto de pirazol de fórmula VII;

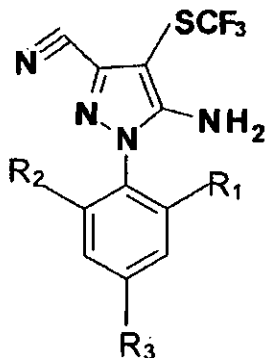


VII

en donde R_1 y R_2 contienen elementos de grupo halógeno respectivamente; y R_3 es un perhalogenoalquilo;

g) aislar el compuesto de pirazol de fórmula VII de la mezcla de reacción con un disolvente de hidrocarburo alifático halogenado, seguido de evaporación del disolvente para dar el compuesto de pirazol VII bruto;

- 5 h) sulfenilar el compuesto de pirazol VII bruto con un agente de sulfenilación, preferiblemente cloruro de trifluorometilsulfenilo en un disolvente de hidrocarburo alifático halogenado para obtener una mezcla de productos que contiene el compuesto de tiopirazol de fórmula IX



IX

en donde R_1 y R_2 , contienen elementos de grupo halógeno respectivamente; y R_3 es un perhalogenoalquilo; seguido de aislamiento del compuesto de tiopirazol de la mezcla de productos;

- 10 i) oxidar el compuesto de tiopirazol de fórmula IX aislado a una temperatura de 10°C a 30°C en un medio de reacción que comprende un agente oxidante que es un compuesto peróxido seleccionado del grupo que consiste en peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo, peróxido de benzoilo y peróxido sódico, preferiblemente peróxido de hidrógeno; un sistema de disolvente que comprende al menos dos disolventes en diferentes proporciones, seleccionados de un grupo de disolventes halogenados que consiste en ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido monobromoacético, ácido dibromoacético, ácido tribromoacético, clorobenceno, diclorometano y dicloroetano; y un inhibidor de la corrosión, preferiblemente ácido bórico, para dar una mezcla de productos que contiene el compuesto de trifluorometilsulfinilpirazol de fórmula I; y

- 15 j) opcionalmente purificar el compuesto de trifluorometilsulfinilpirazol de fórmula I por al menos un procedimiento seleccionado del procedimiento que consiste en cristalización, que se lleva a cabo usando al menos un disolvente seleccionado de un grupo que consiste en tolueno, clorobenceno y acetato de etilo; y lixiviación, lo cual se lleva a cabo usando al menos un disolvente seleccionado de un grupo que consiste en tolueno, clorobenceno y acetato de etilo; preferiblemente una mezcla de clorobenceno y acetato de etilo.

- 2.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde R , R_1 y R_2 son cloro, y R_3 es trifluorometilo.
- 3.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el sistema de disolvente en la etapa (i) es una mezcla de ácido tricloroacético, ácido dicloroacético y clorobenceno.
- 25 4.- El procedimiento según la reivindicación 2, en donde el contenido de clorobenceno en la mezcla es aproximadamente de 20% a 30% en p/p.
- 5.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el sistema de disolvente en la etapa (i) es una mezcla de ácido tricloroacético y clorobenceno en una proporción de 80:20% en p/p.
- 30 6.- El procedimiento según la reivindicación 4, en donde la cantidad de ácido tricloroacético es de 5 a 14 equivalentes molares.
- 7.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde la cantidad de peróxido de hidrógeno usada es de aproximadamente 0,5 moles a aproximadamente 1,2 moles por mol del compuesto de fórmula IX.
- 8.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula II es 4-clorobenzotrifluoruro.
- 35 9.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula III es 3,4-diclorobenzotrifluoruro.
- 10.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula IV es 2-cloro-4-trifluorometilnilina.

- 11.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula V es 2,6-dicloro-4-trifluorometilánilina.
- 12.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el derivado de ciano-propionato de alquilo es 2,3-dicianopropionato de etilo.
- 5 13.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula VII es 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-pirazol.
- 14.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula IX es 5-amino-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[trifluorometilsulfenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.
- 10 15.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el contenido de clorobenceno en la mezcla usada para la lixiviación está en el intervalo de 5% a 100% en v/v.
- 16.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el clorobenceno usado para la lixiviación está en la proporción de 2 a 10, preferiblemente en la proporción de 3 a 4 partes por parte del compuesto de trifluorometilsulfenilpirazol I.
- 15 17.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde la pureza del compuesto de fórmula I en donde R₁ y R₂ son cloro y R₃ es trifluorometilo es mayor que 98%.