

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 382**

51 Int. Cl.:

C07D 231/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2013 PCT/EP2013/065094**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14012975**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2013 E 13739200 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2885277**

54 Título: **Procedimiento de preparación de 5-fluoro-1H-pirazoles**

30 Prioridad:

19.07.2012 EP 12177058

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

14.03.2017

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;
LUI, NORBERT;
TIMOSHENKO, VADIM MIKHAILOVICH;
KAMINSKAYA, ELENA IVANOVNA y
SHERMOLOVICH, YURIY GRIGORIEVICH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 605 382 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).

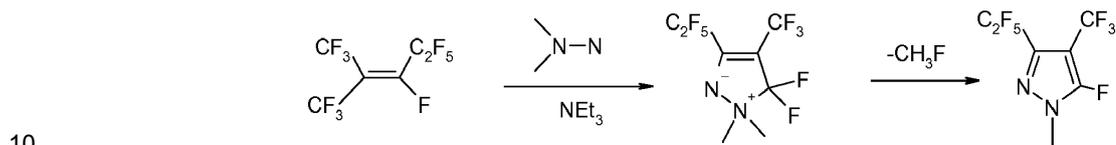
DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de 5-fluoro-1H-pirazoles

5 Los 5-fluoro-1H-pirazoles, en particular el 5-fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol, son bloques de construcción importantes para la preparación de productos químicos para la protección de cultivos, tales como los descritos en el documento WO 2010051926.

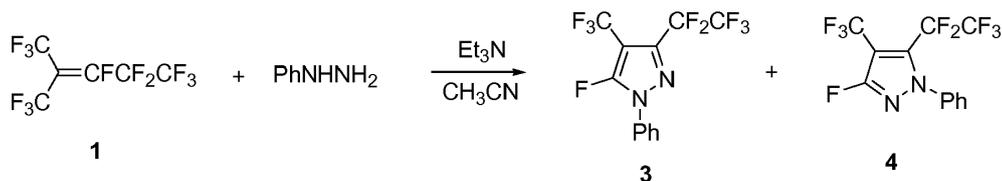
Estado de la técnica:

Es conocido que el 5-fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol se puede preparar mediante el tratamiento del dímero con hexafluoropropeno con N,N-dimetilhidrazina carente de agua en dietil éter a -50 °C, seguido de calentamiento del intermedio a 120 °C, I.L. Knunyants y col. *Izv. Akad. Nauk SSSR*, (1990) 2583-2589.



Sin embargo, esta transformación en dos etapas requiere bajas temperaturas para la primera etapa y da como resultado la formación de CH₃F durante la eliminación térmica de la segunda etapa, haciendo que este procedimiento sea caro, poco respetuoso con el medio ambiente y particularmente difícil para su industrialización.

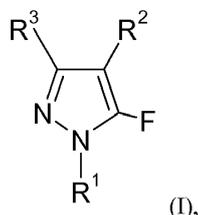
15 Partiendo de perfluoro-2-metil-2-penteno y fenilhidrazina, en presencia de trietilamina a -50 °C se preparó 1-fenilpirazol con un 90 % de rendimiento (SU 1456419). Furin y col. *J. Fluor. Chem.* 98(1999) 29 comunicaron que la reacción del perfluoro-2-metil-2-penteno con fenilhidrazina en CH₃CN daba una mezcla de los pirazoles isoméricos 3 y 4 en una proporción 4:1.



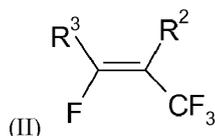
20 El uso de monoalquilhidrazinas baratas y disponibles en el mercado (especialmente en forma de soluciones en agua de las mismas) para la síntesis regioselectiva de dichos pirazoles no es conocido por los expertos habituales en la materia.

El problema que ha de resolver la presente invención era identificar un procedimiento simple y selectivo para preparar 5-fluoro-1H-pirazoles a partir de los fluoroalquenos e hidrazinas monosustituidas disponibles, que debiera ser apto en particular para un procedimiento a escala industrial.

25 Sorprendentemente, los 5-fluoro-1H-pirazoles de fórmula general (I)



se pueden preparar con alta pureza y en un procedimiento corto y sencillo mediante la reacción de olefinas de fórmula general (II)



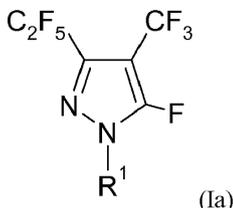
30 con una monoalquil/arilhidrazina de fórmula (III)



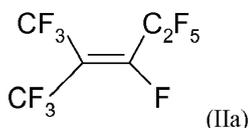
en presencia de agua y una base, en la que

R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo C₅-C₁₀;
 R² es un resto trihalometilo con al menos un átomo de flúor; y
 R³ se selecciona entre haloalquilo C₁-C₅ tal como CF₃, CF₂Cl, C₂F₅, C₃F₇, CF₂CF₂Cl, CFCICF₃.

5 Una realización preferente de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de pirazoles de fórmula (Ia),



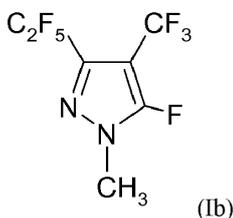
en la que R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₆, y que comprende la reacción del perfluoro-2-metil-2-penteno



con una monoalquilhidrazina de fórmula general (III):

10 R₁-NH-NH₂ (III)

Una de las realizaciones más preferentes de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de pirazoles de fórmula (Ib),



15 El perfluoro-2-metil-2-penteno está disponible en el mercado (Fa. Daikin) y P&M Invest (Rusia) o se puede preparar mediante dimerización del hexafluoropropeno, véase los documentos US 5,254,774; R. Haszeldiner y col., *Journal of the Chemical Society [Section] D: Chemical Communications* (1970), (21), 1444-5.

Las monoalquilhidrazinas y las monoarilhidrazinas son compuestos químicos disponibles en el mercado.

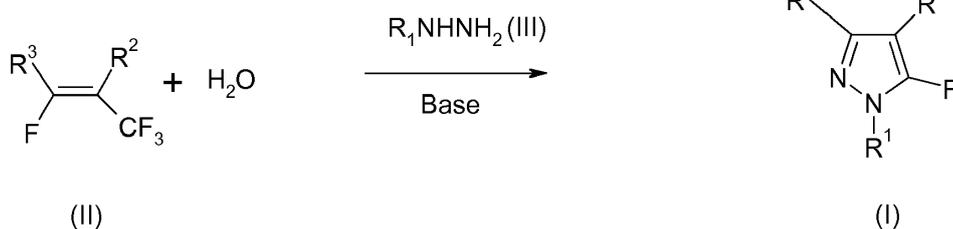
Preferentemente, R¹ se selecciona entre alquilo, muy preferentemente es metilo.

20 Preferentemente, R² se selecciona entre CF₃, CF₂Cl, muy preferentemente es CF₃.

Preferentemente, R³ es CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CF₂CF₂Cl, CFCICF₃, muy preferentemente es C₂F₅.

Lo más preferente es que R¹ = Me, R² = CF₃, R³ = C₂F₅.

25 Sorprendentemente se ha descubierto que la interacción de los fluoroalquenos de fórmula (II) con agua y una base seguida de la reacción con la hidrazina de fórmula (III) transcurre de forma regioselectiva con la formación de un único pirazol isomérico de fórmula (I) con un rendimiento elevado.



La reacción se realiza en presencia de agua. De acuerdo con otra realización preferente de la presente invención, la cantidad de agua usada en la reacción es de entre 1 y 15 equivalentes, preferentemente entre 1,5 y 7 equivalentes, más preferentemente entre 1 y 5 equivalentes por un equivalente del compuesto de fórmula (II).

5 La reacción se puede realizar en presencia de bases orgánicas e inorgánicas. Bases orgánicas preferentes son: trietilamina, tripropilamina, tributilamina, metildiisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, alquilpiridinas.

Bases inorgánicas preferentes para realizar la reacción son: NaHCO_3 , K_2CO_3 , NaOH , NaHCO_3 , KF .

La cantidad de base se selecciona entre 1 y 7 equivalentes, preferentemente entre 1,5 y 5 equivalentes, más preferentemente entre 1,5 y 3,5 equivalentes por un equivalente del compuesto de fórmula (II).

10 La ciclación se realiza en diferentes disolventes seleccionados entre alcanos tales como hexanos, ciclohexano, metilciclohexano, haloalcanos, preferentemente diclorometano, dicloroetano, alcoholes, preferentemente metanol, etanol, o isopropanol, nitrilos preferentemente acetonitrilo, o butironitrilo, amidas, preferentemente dimetilformamida, o dimetilacetamida, éteres como dietil éter, metil terc-butil éter, dimetoxietano, diglima, benceno, tolueno, diclorobenceno, clorobenceno.

15 Disolventes particularmente preferentes para la ciclación son diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo y butironitrilo, y los disolventes más preferentes para esta reacción son diclorometano, acetonitrilo y butironitrilo. De acuerdo con otra realización de la presente invención, la ciclación se realiza a una temperatura que varía de $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$, más preferentemente a una temperatura que varía de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $30\text{ }^\circ\text{C}$, siendo lo más preferente de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente.

20 Por lo general el tiempo de reacción no es de una importancia crítica y puede depender del volumen de reacción, y preferentemente está en el intervalo de 3 a 20 h, más preferentemente en el intervalo de 1 a 5 h.

La proporción del compuesto de fórmula (III) y el compuesto de fórmula (II) puede variar dentro de un amplio intervalo, y preferentemente es de entre 0,9 y 1,5 equivalentes, más preferentemente entre 1 y 2,5 equivalentes, incluso más preferentemente entre 1 y 1,5 equivalentes, y lo más preferente es de 1 equivalente del compuesto de fórmula (III) por 1 equivalente del compuesto de fórmula (II).

25 **Ejemplo 1**

N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol

En un matraz de 3 bocas equipado con un condensador, un termómetro y un embudo de adición, se dispusieron 130 ml de cloruro de metileno y perfluoro-2-metil-2-penteno (19,6 g, 0,065 mol) y después se añadieron 15 ml de agua. La mezcla se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió Et_3N (16,4 g, 0,16 mol) a una temperatura que variaba de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $5\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min y a esta mezcla se añadió lentamente una solución al 40 % de metilhidrazina en agua (7,4 g) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a $5\text{ }^\circ\text{C}$ y, finalmente, durante 1,5 h a $20\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se lavó con agua (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión atmosférica. El producto bruto se purificó mediante destilación al vacío. El rendimiento del N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol fue de 13,9 g. (75 %), punto de ebullición de $62\text{-}65\text{ }^\circ\text{C}$ a 1,7 kPa.

RMN ^{19}F δ : 53,7 (3F), 83,9 (3F), 112,1 (2F), 125,1 (1F) ppm.

Ejemplo 2

N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol

40 En un matraz de 3 bocas de 2 l equipado con un condensador, un termómetro y un embudo de adición, se dispusieron 1300 ml de cloruro de metileno y perfluoro-2-metil-2-penteno (197 g, 0,65 mol) y después se añadieron 117 ml de agua. La mezcla se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió Et_3N (164 g, 1,62 mol) a una temperatura que variaba de $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a $5\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min y a esta mezcla se añadió lentamente una solución de 75 ml de N-metilhidrazina en agua (40 % en peso) a $5\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó durante 15-20 h a $20\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión atmosférica. El producto bruto se purificó mediante destilación al vacío. El rendimiento del N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol fue de 158 g (85 % de rendimiento). Punto de ebullición de $62\text{-}67\text{ }^\circ\text{C}$ a 1,5-2,0 kPa. RMN ^{19}F δ : 53,7 (3F), 83,9 (3F), 112,1 (2F), 125,1 (1F) ppm.

Ejemplo 3

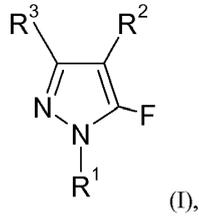
N-etil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol preparado de forma similar

50 A partir de perfluoro-2-metil-2-penteno y N-etilhidrazina.

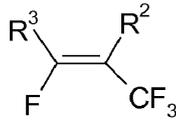
Rendimiento del 83 %, punto de ebullición de $70\text{ }^\circ\text{C}$ a 1,8-2,0 kPa.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis de 5-fluoro-1H-pirazoles de fórmula general (I)



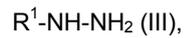
en el que una olefina de fórmula general (II)



5

(II)

se hace reaccionar con una hidrazina de fórmula (III)



en la que

- 10 R^1 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , arilo C_5-C_{10} ;
 R^2 es un resto trihalometilo con al menos un átomo de flúor; y
 R^3 se selecciona entre haloalquilo C_1-C_5 ,

en presencia de agua y una base.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- 15 R^1 es metilo
 R^2 es CF_3
 R^3 es C_2F_5 .

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la base es trietilamina.