

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 454**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2014 PCT/DK2014/050166**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14198278**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2014 E 14731903 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 3008040**

54 Título: **Un procedimiento de producción de 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina**

30 Prioridad:

14.06.2013 DK 201370319
20.03.2014 DK 201470138

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.09.2017

73 Titular/es:

CHEMINOVA A/S (100.0%)
Thyborønvej 78
7673 Harboøre, DK

72 Inventor/es:

ANDERSEN, CASPER STOUBÆK

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 632 454 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

Un procedimiento de producción de 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina

Introducción

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir el compuesto 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina

Antecedentes

10 2,3-Dicloro-5-(trifluorometil)piridina (DCTF) es un intermedio orgánico importante para la industria agroquímica en particular para su uso en la síntesis de fluazinam y fluopicolida así como otros compuestos piridina activos plaguicidas, por ejemplo como se desvela en las siguientes solicitudes de patente n.º WO 2007/060662-A2, US 6.921.828 y GB 2002368-A. El precursor para esta molécula es 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina (PCMP).

Se describen varios procedimientos para la producción de DCTF en la bibliografía, incluyendo el uso de diferentes materiales de partida tales como ácido 6-hidroxidinicotínico, 3-picolina o 2-cloro-5-colormetilpiridina, rutas que pasan un intermedio común, es decir PCMP, hacia el producto final DCTF.

15 La producción de DCTF partiendo de 3-picolin-N-óxido puede lograrse por una ruta de síntesis de 4 etapas. La primera etapa de la síntesis se desvela en la patente de Estados Unidos n.º US 4.897.488 en la que se sintetiza 2-cloro-5-metilpiridina, seguido de una etapa de cloración radical por ejemplo como se describe en el documento US 4.241.213, seguido de la formación de PCMP como se describe en la patente de Estados Unidos número US 4.331.811, mientras que la etapa final hasta DCTF se desvela en la publicación de patente europea número EP 110690-A1.

20 Hay varios procedimientos conocidos para la preparación de PCMP, por ejemplo, partiendo de 2-cloro-5-(triclorometil)piridina usando gas cloro opcionalmente en presencia de diversos catalizadores a base de metal por ejemplo como se describen en las patentes de Estados Unidos n.º US 4.636.565, US 4.331.811, US 4.309.548 y la solicitud de patente europea n.º EP 246349-A1. La 2-cloro-5-(triclorometil)piridina puede prepararse de acuerdo con el procedimiento desvelado en la patente de memoria descriptiva de EE.UU. n.º 4.324.627 y la solicitud de patente europea n.º EP 4414-A1.

La cloración de cianopiridinas directamente en el anillo de piridina se desvela en las publicaciones de patente n.º WO 9413640-A1 y US 5.484.929

30 Los procedimientos para la preparación de 3-triclorometilpiridinas partiendo de ácido nicotínico usando diversos agentes de cloración se describen en las siguientes publicaciones de patente: US 4.634.771 u EP 281965-A1 y su equivalente en EE.UU. US 4.833.250.

35 El uso de PCl_5 como un agente clorante usado en la preparación de 3-triclorometilpiridinas se conoce a partir de por ejemplo la publicación de patente de EE.UU. n.º 4.958.025, que desvela la preparación de 3-triclorometilpiridinas partiendo de ácido nicotínico. En la publicación de patente de EE.UU. n.º US 4.419.514 se usa PCl_5 en combinación con dicloruro fenilfosfónico como agente para la preparación de PCMP partiendo de ácido 5-cloro-6-hidroxinicotínico.

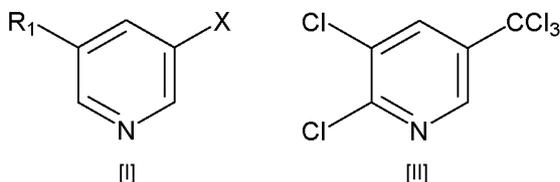
40 La producción de DCTF también puede lograrse en una producción a escala multi-toneladas partiendo de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (CCMP) como se desvela en la publicación de patente china número CN 101092392. El CCMP puede producirse a partir de ciclopentadieno en una ruta de síntesis de 6 etapas, pero este procedimiento tiene una economía atómica muy pobre y por lo tanto da lugar a un gran problema de desechos como se desvela en la patente de Estados Unidos número US 5.229.519. Sin embargo, es esta ruta de síntesis de 6 etapas que parte de ciclopentadieno la que se elige sobre las alternativas, debido al bajo coste del ciclopentadieno. El mundo tiene por lo tanto una necesidad de un procedimiento de fabricación de alto rendimiento partiendo de un material a granel disponible en el mercado y que produzca DCTF solamente en unas pocas etapas sintéticas.

45 Es el objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para producir el producto intermedio 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina (PCMP) con altos rendimientos y/o con menos sub-productos, notablemente menos sub-productos del tipo que no pueden convertirse fácilmente en PCMP. Adicionalmente, el procedimiento omite el producto de reacción intermedio CCMP. De esta manera, la presente invención presenta un procedimiento para producir 2,3-dicloro-5-triclorometilpiridina (PCMP) en una etapa única a partir de materiales fácilmente accesibles, por ejemplo ácido nicotínico (también conocido como Vitamina B3). El procedimiento de la invención también puede llevarse a cabo sin generar ningún deshecho problemático y usando mínimo funcionamiento unitario.

50 El PCMP intermedio puede convertirse en DCTF mediante una etapa posterior única. En una cierta realización, la invención proporciona un procedimiento de dos etapas que es fácil de funcionar y económico para producir DCTF a partir del material a granel disponible en el mercado ácido nicotínico.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina de fórmula [II] mediante un procedimiento que comprende: Hacer reaccionar un compuesto de fórmula general [I] con PCl_5 como agente clorante a temperatura y presión elevadas;



5

en el que

X es un COOH , CONH_2 , CCl_3 o CN ; y
 R_1 representa H o Cl.

En una realización preferida X representa COOH . En una realización más preferida el material de partida es de fórmula [I] en el que R_1 es H y X es COOH , es decir ácido nicotínico. El compuesto de fórmula [I] en el que R_1 es Cl o H y X representa CCl_3 normalmente se observa como productos intermedios en el transcurso de la reacción partiendo de cualquier compuesto de fórmula [I] siendo X como se define anteriormente, pero diferente de CCl_3 . Similar, el compuesto de fórmula [I] en el que X representa COCl se cree que se forma como un compuesto intermedio bajo ciertas condiciones, especialmente cuando se parte de cualquiera de los dos compuestos en los que X representa COOH .

La reacción puede llevarse a cabo con o sin la presencia de un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente de hidrocarburo tal como benceno o cualquier disolvente clorado tal como compuestos de fósforo clorados tales como tricloruro de fósforo o cloruro de fosforilo, o compuestos clorados de hidrocarburos alifáticos, alicíclicos y aromáticos, tales como clorobenceno, monoclorobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, cloronaftaleno, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano y tricloroetano o mezclas de los mismos. Cuando un disolvente está presente es adecuadamente un disolvente clorado. En una cierta realización el disolvente clorado también se usa para la generación *in situ* del agente clorante, más preferentemente el disolvente clorado es tricloruro de fósforo, por ejemplo que podría servir como una fuente para PCl_5 si se hace reaccionar con una fuente de cloro tal como gas cloro. El cloruro de fosforilo puede formarse en el transcurso de la reacción, pero si es así la cantidad es relativamente pequeña y en consecuencia no se considera como un disolvente en este contexto.

La temperatura del procedimiento es un compromiso entre tener una temperatura lo suficientemente alta para proporcionar una reacción rápida, pero lo suficientemente baja para tener una presión funcional segura y evitar productos secundarios indeseados, la descomposición de materiales de partida y la corrosión del autoclave. El procedimiento puede realizarse a una temperatura elevada, por ejemplo, en una realización de la invención, la temperatura está preferentemente en el intervalo de 70 a 200 °C, más preferentemente en el intervalo de 75 a 190 °C y más preferentemente en el intervalo de 80 a 185 °C, pero mayores temperaturas, por ejemplo tan altas como 200 °C y por encima. El límite superior se determina habitualmente por lo que es prácticamente posible especialmente a una escala industrial, por ejemplo, dependiendo del equipo de reacción y la estabilidad de los reactivos usados y se mantiene habitualmente por debajo de 350 °C.

El procedimiento se realiza a presión elevada, es decir a una presión mayor de 100 kPa. Como tal no hay límite superior, pero desde un punto de vista práctico, la presión es preferentemente menor de 5000 kPa.

El procedimiento se realiza en una realización de la invención a una presión elevada entre 100 y 3000 kPa, preferentemente de 200 a 2000 kPa.

En una realización preferida de la presente invención la presión de la reacción es mayor de 200 kPa, preferentemente más de 400 kPa, más preferentemente mayor de 500 o más preferentemente mayor de 1000 kPa; y la presión menor de 5000 kPa, preferentemente menor de 4000 kPa, más preferentemente menor de 3500 kPa y más preferentemente menor de 3000 kPa. En consecuencia, en una realización preferida la presión de la reacción está entre 200-5000 kPa, más preferentemente 200-4000 kPa, incluso más preferentemente entre 200-3500 kPa y lo más preferentemente entre 200-3000 kPa; en una realización más preferida la presión de la reacción está entre 400-5000 kPa, más preferentemente 400-4000 kPa, incluso más preferentemente entre 400-3500 kPa y lo más preferentemente entre 400-3000 kPa; en una realización más preferida la presión de la reacción está entre 500-5000 kPa, más preferentemente 500-4000 kPa, incluso más preferentemente entre 500-3500 kPa y lo más preferentemente entre 500-3000 kPa; e incluso en una realización más preferida la presión de la reacción está entre 1000-5000 kPa, más preferentemente 1000-4000 kPa, incluso más preferentemente entre 1000-3500 kPa y lo más preferentemente entre 1000-3000 kPa. En estas condiciones de presión preferidas la reacción se lleva a cabo preferentemente a temperaturas elevadas mayores de 160 °C, más preferentemente mayores de 180 °C, incluso

más preferentemente mayores de 185 °C, más preferentemente mayores de 190 °C y lo más preferentemente mayor de 200 °C. El límite superior se determina habitualmente por qué es práctico posible especialmente en una escala industrial, per habitualmente se mantiene por debajo de 350 °C, preferentemente menor de 300 °C y lo más preferentemente menor de 250 °C. En consecuencia, en una realización preferida la temperatura se mantiene entre 160-350 °C, preferentemente entre 180-350 °C, más preferentemente entre 185-350 °C, lo más preferentemente entre 190-350 °C y lo más preferentemente entre 200-350 °C; e incluso una realización más preferida la temperatura se mantiene entre 160-250 °C, preferentemente entre 180-250 °C, más preferentemente entre 185-250 °C, lo más preferentemente entre 190-250 °C y lo más preferentemente entre 200-250 °C.

La cantidad de agente clorante con respecto al compuesto [I], es decir PCl_5 , usada en el proceso puede variar dependiendo de las condiciones del procedimiento específicas, pero preferentemente la cantidad de agente clorante está entre 2 y 15 moles, más preferentemente de 2 a 10 moles por mol del compuesto de fórmula general [I]. En una realización preferida, la cantidad de agente clorante está entre 3 y 10 moles, más preferentemente entre 3 y 8 moles, incluso más preferentemente entre 3 y 6 moles y lo más preferentemente entre 3 y 5 moles por mol del compuesto de fórmula general [I].

El PCl_5 puede añadirse directamente al recipiente de reacción bien de una vez o continuamente, pero también puede prepararse, en total o en parte de la cantidad total del agente clorante, antes de o durante el transcurso de la reacción, por ejemplo a partir de una cantidad apropiada de PCl_3 reaccionada con una fuente de cloro, por ejemplo la reacción entre PCl_3 y Cl_2 haciéndose reaccionar por ejemplo en cantidades equimolares. El PCl_3 se forma durante la reacción y en consecuencia puede usarse para la generación de PCl_5 bien durante o bien después de completarse la reacción, por ejemplo para reusarlo en reacciones posteriores de acuerdo con la invención. En consecuencia, la cantidad de PCl_5 usada no necesariamente necesita estar presente inicialmente, sino que puede (re-)generarse durante la reacción. El PCl_5 puede añadirse junto con Cl_2 . Se ha descubierto que si algo o todo el PCl_5 se genera a partir de la reacción entre el PCl_3 y el Cl_2 y si el Cl_2 se ha usado en exceso de PCl_3 , la reacción proporciona un alto rendimiento del compuesto [II] deseado, pero también varios compuestos sobre-clorados indeseados (tales como 2,3,4-tricloro-5-(triclorometil)piridina y 2,3,4,6-tetracloro-5-(triclorometil)piridina), que no se separan fácilmente del producto final deseado y generan corrientes de desecho indeseadas. Por otro lado, si se ha usado Cl_2 en cantidades equimolares o menos con respecto al PCl_3 , el compuesto [II] se forma con buen rendimiento junto con el compuesto 2-cloro-5-(triclorometil)piridina, pero solamente con pequeñas cantidades de los compuestos sobre-clorados indeseados. La relación varía de acuerdo con las condiciones de reacción elegidas, pero habitualmente en una relación aproximadamente 2:1 entre la 2,3-dicloro y la 2-cloro-5-(triclorometil)piridina. La 2-cloro-5-(triclorometil)piridina sin embargo, se convierte fácilmente en el compuesto [II] usando condiciones de reacción conocidas, por ejemplo, usando gas cloro con o sin presencia de uno o más catalizadores, por ejemplo como se describe en las solicitudes de patente n.º US4.636.565, US4.331.811, US4.309.548 y EP246349-A1. Esta conversión puede realizarse sin tener que separar el compuesto [II] de la reacción previa de acuerdo con la invención, es decir, usando un procedimiento global en una única etapa. Sin embargo es ventajoso retirar cualquier cantidad que quede de PCl_3 antes de la adición de gas cloro. De esta manera, las condiciones de reacción en términos de cantidad de gas cloro usado, es una compensación entre obtener un alto rendimiento directamente del compuesto [II] o una alta selectividad que requiera tratamiento adicional para proporcionar un rendimiento global del compuesto [II]. Las condiciones de reacción se seleccionan preferentemente de tal manera que proporcionen un rendimiento global del compuesto [II] en más de un 60 % (basado en una cantidad del compuesto [I] de partida), preferentemente más del 70 %, más preferentemente el 80 % o mayor y lo más preferentemente el 90 % o mayor.

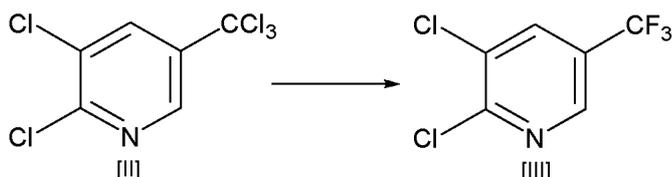
En consecuencia, en una realización de la presente invención, cualquier cantidad del compuesto intermedio 2-cloro-5-(triclorometil)piridina formado en el transcurso de la reacción se convierte a través de una cloración secundaria en el compuesto de fórmula [II] sometiendo la 2-cloro-5-(triclorometil)piridina a una etapa de cloración, es decir, usando un agente clorante, por ejemplo, Cl_2 , opcionalmente en presencia de un catalizador. Esta cloración secundaria que sigue después de la primera reacción como se describe en el presente documento se juzga si está completa o si se ha provocado que pare, por ejemplo no está teniendo lugar conversión adicional del compuesto [I] de partida. El catalizador opcional puede seleccionarse entre el catalizador a base de metal incluyendo cloruros, bromuros, oxiclururos, oxibromuros, fosfinas y acetatos, particularmente cloruros metálicos y bromuros (incluyendo oxiclururos y oxibromuros) tales como FeCl_3 , AlCl_3 , RuCl_3 , SnCl_4 , WCl_6 , MoCl_5 , MoCl_4O o WCl_4O y carbonilos metálicos tales como $\text{Mo}(\text{Co})_6$ o $\text{W}(\text{CO})_6$; o fosfinas, tales como $(\text{Ph})_3\text{P}$, $(\text{Ph})_3\text{P}=\text{O}$; boranos tales como BCl_3 ; así como cualquier mezcla de los mismos. La cantidad de catalizador o catalizadores está preferentemente entre el 0,01 y el 20 % en moles con respecto a la 2-cloro-5-(triclorometil)piridina, más preferentemente del 0,05 al 10 % en moles y lo más preferentemente del 0,5 al 5 % en moles. En una realización preferida la cloración de la 2-cloro-5-(triclorometil)piridina en el compuesto de fórmula [II] se lleva a cabo sin aislar la 2-cloro-5-(triclorometil)piridina de la reacción previa y preferentemente con la retirada de cualquier PCl_3 antes de la adición del agente clorante. El agente clorante se usa preferentemente en exceso de la 2-cloro-5-(triclorometil)piridina. La cloración no necesita necesariamente llevarse a cabo a temperatura elevada y opcionalmente a presión elevada. Sin embargo, la presión elevada y la temperatura influyen en la velocidad de la reacción. En consecuencia la reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura por encima de 70 °C y preferentemente en el intervalo entre 100 y 250 °C, mientras que la presión está en el intervalo entre 100 y 3000 kPa, preferentemente de 200 a 2000 kPa.

El gas HCl formado durante la reacción de acuerdo con la invención se mantiene en el recipiente de reacción en el grado en que se mantiene la presión de reacción deseada a lo largo de toda la reacción, o dentro de un intervalo

preferido. El recipiente de reacción se selecciona ventajosamente de manera que resista las condiciones de reacción descritas y preferidas en el presente documento, especialmente las condiciones de temperatura y presión pero preferentemente de un material que sea inerte a los materiales de partida y otros reactivos usados así como el producto final formado y cualquier sub-producto.

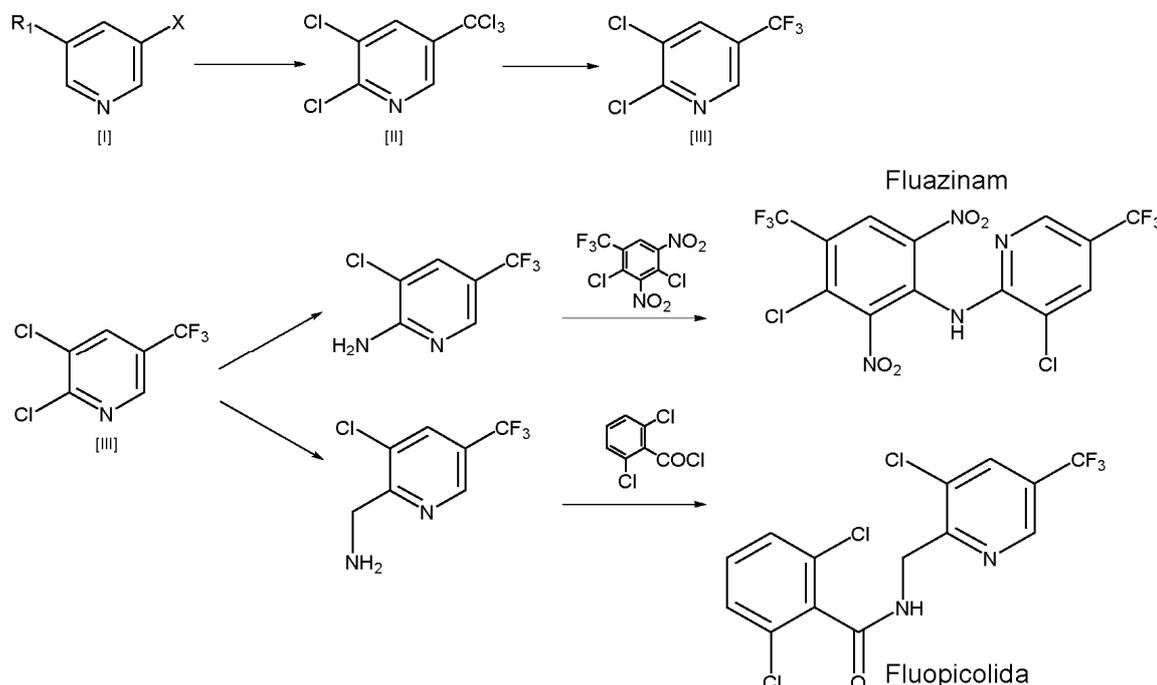
- 5 En una realización de la invención el compuesto de fórmula [I] se usa en forma de su sal, por ejemplo producida haciendo reaccionar el compuesto de fórmula [I] con un ácido que tiene valores de pKa de menos de 3,5. Preferentemente, el ácido es un ácido mineral tal como ácido clorhídrico produciendo la sal de clorhidrato.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula [II] puede convertirse en el compuesto de fórmula [III] sometido el compuesto de fórmula [II] a una etapa de fluoración:



- 10 El agente fluorante usado en tal procedimiento puede seleccionarse entre fluoruro de hidrógeno (HF), fluoruro potásico (KF), trifluoruro de antimonio (SbF₃) o pentafluoruro de antimonio (SbF₅). El agente fluorante se usa preferentemente en exceso del compuesto [II]. La reacción de fluoración se lleva a cabo preferentemente a una temperatura por encima de 100 °C y preferentemente en el intervalo de 100 a 250 °C, mientras que la presión es preferentemente mayor de 500 kPa y preferentemente en el intervalo entre 500 y 4000 kPa, más preferentemente de 1000 a 3000 kPa.

El compuesto de fórmula [III] puede convertirse además en un compuesto activo plaguicida, por ejemplo, un compuesto activo herbicida, insecticida o fungicida tal como fluazinam, flupicolida, haloxifop, clorfluazurona y fluazurona. Unos ejemplos de la preparación de fluazinam y flupicolida son como se ilustra a continuación:



- 20 El procedimiento de la invención se lleva a cabo en un autoclave haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general [I] con PCl₅ como el agente clorante. La mezcla de reacción se calienta a temperatura elevada y presión durante un cierto periodo de tiempo. Después de que se juzgue que la reacción se ha completado, puede añadirse una base a la suspensión resultante. En lo sucesivo, la mezcla de reacción se trata y el producto se aísla usando técnicas convencionales bien conocidas por un químico experto.

- 25 En un procedimiento alternativo, la invención se lleva a cabo en un autoclave haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general [I] con PCl₅ como el agente clorante en presencia de un disolvente. La mezcla de reacción se calienta a temperatura elevada y presión durante un cierto periodo de tiempo. Después de que se juzgue que la reacción se ha completado, puede añadirse una base a la suspensión resultante. En lo sucesivo, la mezcla de reacción se trata y el producto se aísla usando técnicas convencionales bien conocidas por un químico experto.

En un laboratorio a gran escala, la invención se lleva a cabo en un autoclave haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general [I] con PCl_5 como el agente clorante. La mezcla de reacción se calienta a temperatura elevada y presión durante un cierto periodo de tiempo. Después de que se juzgue que la reacción se haya completado, la suspensión resultante se calentó a reflujo para recuperar el tricloruro de fósforo y el cloruro de fosforilo. El producto puede obtenerse por destilación.

En cualquiera de los procedimientos anteriores para llevar a cabo la reacción de acuerdo con la invención, el PCl_5 puede añadirse directamente al recipiente de reacción bien de una vez o bien continuamente, pero también puede prepararse, en total o en parte de la cantidad total de agente clorante, antes de o durante el transcurso de la reacción por ejemplo a partir de una cantidad apropiada de PCl_3 que se hace reaccionar con una fuente de cloro, por ejemplo la reacción entre PCl_3 y Cl_2 . En una realización preferida el PCl_5 se genera *in situ*.

Los compuestos de partida de fórmula general [I] se conocen y bien están disponibles a escala comercial o bien se preparan fácilmente de acuerdo con procedimientos conocidos. Los compuestos de fórmula [I] en los que X representa COCl pueden prepararse a partir de los compuestos ácidos correspondientes (X representa COOH) usando procedimientos convencionales, por ejemplo usando diversos agentes clorantes tales como SOCl_2 , COCl_2 , $(\text{COCl})_2$, PCl_5 o POCl_3 . El cloruro ácido se forma como un compuesto intermedio si el material de partida inicial es el ácido, es decir, se forma *in situ* en el recipiente de reacción. En consecuencia, si el material de partida es un compuesto [I] donde X representa COOH , puede sustituirse hasta un equivalente de la cantidad total de PCl_5 por cualquier agente clorante factible para preparar cloruros ácidos, por ejemplo aquellos mencionados previamente. De esta manera, de acuerdo con la cantidad preferida del agente clorante, PCl_5 , que se usa en cantidades entre 2 y 25 moles por mol del compuesto de fórmula general [I], hasta un mol de PCl_5 por mol del compuesto de fórmula general [I] puede sustituirse por ejemplo por los agentes clorantes anteriormente mencionados.

Ejemplos

Ejemplo 1

Conversión de Ácido nicotínico en 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina.

Se mezclaron ácido nicotínico (2 g, 16,25 mmol) y pentacloruro de fósforo (27 g, 130 mmol) en un autoclave de teflón de 50 ml. El autoclave se cerró y se calentó en un bloque metálico caliente a 180 °C. Después de 48 horas el autoclave se enfrió a 25 °C y se abrió. La suspensión resultante se inactivó en una mezcla de NaOH (10 %) y diclorometano en agitación, manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. Las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó a sequedad para obtener el producto bruto. El producto se destiló en lo sucesivo y se obtuvieron 2,8 g de 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina (rendimiento del 65 %).

Ejemplo 2

Conversión a escala de laboratorio grande de Ácido nicotínico en 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina.

Se añadieron ácido nicotínico (14 g, 0,14 mol) y tricloruro de fósforo (126 g, 0,91 mol) a un autoclave. La agitación se ajustó a 300 rpm y la temperatura se ajustó a 80 °C. A 80 °C se añadió cloro gas al espacio de cabeza (16 g, 0,228 mol). La temperatura se permitió subir hasta 120 °C. A 120 °C se añade otra porción de cloro gas (48,5 g, 0,68 mol) seguido de calentamiento a 165 °C durante 114 horas, que resultó en una presión de 1500 kPa. El autoclave se enfrió a 25 °C y se ventiló a un depurador de lejía cáustica. La solución resultante se calentó a reflujo para recuperar tricloruro de fósforo y cloruro de fosforilo por destilación. El producto se destiló en lo sucesivo y se obtuvieron 21,7 g de 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina dando un rendimiento del 72 % no se correlacionó para la pureza.

Ejemplo 3

Conversión de 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina a 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina.

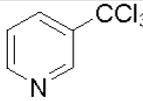
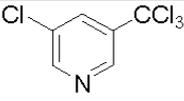
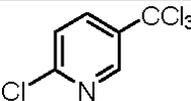
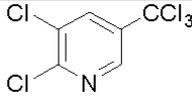
2,3-Dicloro-5-(triclorometil)piridina (5 g, 18,84 mmol), cloruro de hierro (III) (0,153 g, 0,942 mmol) y fluoruro de hidrogeno (2,423 g, 85 mmol) en solución de piridina (70 %) se añadió a un autoclave y se calentó a 175 °C durante la noche. El autoclave se enfrió a 130 °C y se dejó para agitación adicional 5 horas, seguido de enfriamiento a 25 °C y se abrió lentamente dejando una fase gaseosa a través de un depurador de lejía cáustica. El producto bruto se disolvió en diclorometano, se lavó con NaOH 1 M (ac) y agua. La fase orgánica se retiró por destilación y el producto se obtuvo por destilación (3,0 g, 73 % de rendimiento).

Ejemplo 4

Conversión de ácido nicotínico a 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina.

Usando una configuración similar como se describe en el ejemplo 1, se llevó a cabo una serie de experimentos usando diversas cantidades de agente clorante y a una temperatura de 175 °C, una presión ajustada entre 2000 y 5000 kPa y con resultados de acuerdo con la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

					Otros
2,5 eq. PCl ₅ + 4,5 eq. Cl ₂	0 %	3 %	2 %	74 %	21 %
2,5 eq. PCl ₅ + 6 eq. Cl ₂	0 %	0 %	1 %	66 %	33 %
4 eq. PCl ₅ + 4 eq. Cl ₂	0 %	4 %	8 %	79 %	9 %

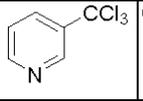
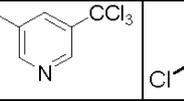
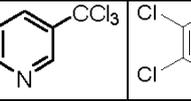
(Otros incluyen piridinas sobre-cloradas, piridinas cloradas en otras posiciones y análogos bajo-clorados de los compuestos anteriores, por ejemplo, CHCl₂ y CH₂Cl piridinas sustituidas).

Ejemplo 5

Conversión de ácido nicotínico a 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina.

- 5 Usando una configuración similar como se describe en el ejemplo 1, se llevó a cabo una serie de experimentos con 4 eq. molares de PCl₅ a diversas temperaturas y una presión que alcanza entre 2500 y 4000 kPa después de completarse. Los resultados se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 2

Experimento					Otros
175 °C (96h)	18 %	5 %	19 %	50 %	8 %
185 °C (72h)	19 %	3 %	22 %	51 %	2 %
195 °C (72h)	4 %	1 %	32 %	60 %	3 %
210 °C (16h)	1 %	0 %	32 %	62 %	5 %
220 °C (16h)	0 %	0 %	35 %	61 %	4 %
225 °C (16h)	0 %	0 %	33 %	63 %	4 %

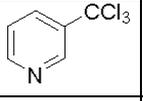
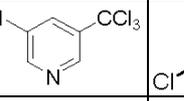
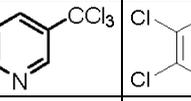
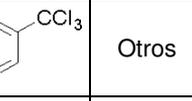
10 EJEMPLO 6

Conversión de ácido nicotínico a 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina.

Usando una configuración similar como se describe en el ejemplo 1, se llevó a cabo una serie de experimentos usando diversas cantidades de PCl₅ a diversas temperaturas y una presión que alcanza entre 2500 y 4000 kPa después de completarse. Los resultados de acuerdo con la tabla 3 de continuación.

15

Tabla 3

					Otros
3,75 eq PCl ₅	5 %	1 %	35 %	53 %	7 %
4,5 eq PCl ₅	0 %	2 %	29 %	63 %	6 %
6 eq PCl ₅ (185 °C, 64 h)	0 %	3 %	24 %	66 %	9 %
8 eq PCl ₅ (185 °C, 64 h)	3 %	7 %	17 %	69 %	4 %

Ejemplo 7

Conversión de ácido nicotínico a una mezcla de 2-cloro-5-(triclorometil)piridina y 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina.

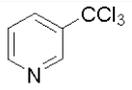
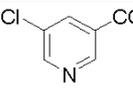
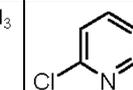
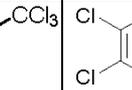
5 A un autoclave Berhof de 250 ml con un revestimiento de PTFE se añadió ácido nicotínico (20 g, 162 mmol) y pentacloruro de fósforo (139 g, 668 mmol). El autoclave se cerró y se calentó a 210 °C durante 14 horas. Durante el calentamiento se observó una exoterma alrededor de una temperatura de 130 °C llevando la temperatura a 190 °C y un aumento de presión de 200 kPa a 800 kPa den 2 minutos. El calentamiento se continuó a 210 °C. Después de 14 horas la presión había aumentado a 3700 kPa. El autoclave se enfrió a temperatura ambiente, se ventiló a un depurador, se abrió y se cuantificó por CG indicando un rendimiento de 2-cloro-5-(triclorometil)piridina del 33 % en comparación con el material de partida ácido nicotínico y un rendimiento de 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina del 60 %.

Ejemplo 8

10 Preparación de 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina a partir del medio de reacción mixto del ejemplo 7.

15 Se llevó a cabo una serie de experimentos usando el ajuste del ejemplo 7 y las mezclas de reacción resultantes individuales, sin ningún aislamiento de la 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina, se colocaron en un matraz de fondo redondo y cualquier PCl₃ que quedara se retiró por destilación a presión normal. En cada experimento, la solución resultante se devolvió al autoclave, se enfrió con un baño de hielo seo/acetona y 3-6 eq de Cl₂ por eq. de 2-cloro-5-(triclorometil)piridina y opcionalmente también estaba presente un catalizador. El autoclave se calentó a 140 - 175 °C durante 3 – 17 horas. Los resultados de acuerdo con la siguiente tabla 4.

Tabla 4

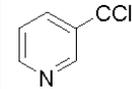
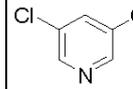
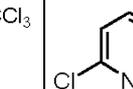
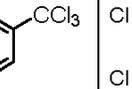
Condición de reacción					Otros
140 °C, FeCl ₃	1 %	1 %	13 %	78 %	7 %
140 °C, FeCl ₃ exceso de Cl ₂	0 %	0 %	10 %	83 %	7 %
140 °C, FeCl ₃ exceso Cl ₂	0 %	0 %	3 %	89 %	8 %
140 °C, no cat. Alto exceso Cl ₂	0 %	0 %	6 %	86 %	8 %
175 °C, FeCl ₃ exceso Cl ₂	0 %	4 %	8 %	79 %	9 %
170 °C, WCl ₆ exceso Cl ₂	0 %	0 %	0 %	92 %	8 %

Ejemplo 9

20 Preparación de 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina a partir de diversos compuestos de fórmula [I]

El material de partida de fórmula [I] (50 mmol) y PCl₅ (1 o 2 eq.) se mezclaron en un autoclave de teflón de 50 ml. El autoclave se cerró y se calentó en un bloque de metal caliente de 210 °C. Después de 16 horas el autoclave se enfrió a 25 °C y se abrió. La solución resultante se analizó por CG con los resultados de acuerdo con la tabla 5.

Tabla 5

Material de partida					Otros
3-(triclorometil)piridina	2 %	7 %	39 %	46 %	6 %
3-cloro-5-(triclorometil)piridina	0 %	6 %	0 %	87 %	7 %
Comparativa					
2-cloro-5-(triclorometil)piridina	0 %	0 %	99 %	0,5 %	0,5 %
En comparación, al partir con el compuesto 2-cloro-5-(triclorometil)piridina solamente se observa conversión muy baja.					

25

Ejemplo 10

Conversión de ácido nicotínico a 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina

Se añadieron ácido nicotínico (50 g, 0,4 moles) y tricloruro de fósforo (223 g, 1,6 moles) a un autoclave de 0,5 l con

camisa, conectado a un circulador de enfriamiento-calentamiento. La temperatura de la mezcla de reacción se ajustó a 120 °C y el gas cloro (115 g, 1,6 moles) se añadió al espacio de cabeza desde una botella de presión. Durante la adición de cloro la temperatura se mantuvo entre 120 °C y 140 °C con circulación de enfriamiento en la camisa. Después de la adición de gas cloro la presión del autoclave fue alrededor de 300 kPa. La temperatura se aumenta a 180 °C (se preferirá aumentarla a 210 °C, pero no fue posible durante el ajuste actual) y se mantuvo así durante 144 horas (210 °C terminará la reacción en 16 horas). Durante la reacción se retiró el HCl (g) a través de un depurador periódicamente para mantener la presión entre 1200 y 1600 kPa. El autoclave después se enfrió a 25 °C y se ventiló a un depurador de lejía cáustica. La solución resultante se calentó a reflujo recuperar tricloruro fosforoso por destilación. El autoclave se cerró de nuevo y el gas cloro (50 g, 0,5 mol) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 130 °C y la presión se mantuvo por debajo de 1500 kPa retirando HCl (g) por encima de un condensador a un depurador de lejía cáustica. Cuando la presión se vuelva estable (típicamente después de 2 - 4 horas), la reacción se considera completa y el autoclave se enfría. Si el análisis lo muestra de otra manera, el procedimiento de cloración final puede repetirse. La mezcla de reacción se transfirió después a un matraz de fondo redondo y se retiró el cloruro de fosforilo por destilación. En el caso de que haya cualquier PCl_5 sólido en el reactor, puede convertirse en cloruro de fosforilo con unas pocas gotas de agua y transferirse junto con la mezcla de reacción principal. Tras la destilación del cloruro de fosforilo - el producto bruto se obtuvo por adición de agua fría en hielo, se agitó durante 10 minutos y se permitió asentarse para la separación durante 1 hora a 25 °C. La fase orgánica inferior se separa de la fase de agua ácida y el producto se destiló en lo sucesivo para dar 80 g de 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina con una pureza del 96 % (rendimiento del 75 %).

20 Ejemplo 11

Conversión de 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina a Fluazinam.

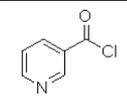
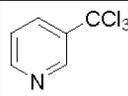
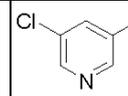
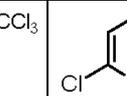
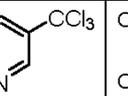
2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (26,75 g, 0,125 mol) y agua (25 ml) se añadieron a un autoclave. El autoclave se cerró y se añadió amoníaco líquido (45 g, 2,85 mol) desde una botella de presión. El autoclave se calentó a 80 °C durante 9 horas a una presión entre 2200 y 1800 kPa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el intermedio, 2-amino-3-cloro-5-(trifluoroetil)piridina se obtuvo por filtración, se lavó con agua y se secó (22 g, 90 %). El intermedio se disolvió en acetonitrilo (230 ml). La solución se enfrió a 5 °C y se añadió KOH (s, 12 g, 0,22 mol). Se añadió una solución de 2,4-dicloro-3,5-dinitro-5-(trifluorometil)benceno (25 g, 0,08 mol) en acetonitrilo (230 ml) durante 15 minutos con enfriamiento continuo. La temperatura se elevó a 25 °C durante cuatro horas seguido de un aumento de temperatura y se mantuvo a 40 °C durante dos horas. La mezcla se añadió a 1500 ml de agua, se neutralizó a un pH alrededor de 4 con HCl 4 N (ac) y se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 750 ml). La fase orgánica se evaporó a sequedad para obtener Fluazinam bruto (43 g, rendimiento del 70 %, pureza del 60 %). El Fluazinam puede purificarse además por recristalización.

Ejemplo 12 (comparativo)

Conversión de ácido nicotínico usando un reactor abierto.

El cloruro de tionilo (250 ml, 3,4 mol) se mezcló con ácido nicotínico (123 g, 1 mol) en un matraz de fondo redondo con un agitador mecánico. La suspensión se calentó a 55 °C durante 15 minutos seguido de destilación del exceso de cloruro de tionilo. A la mezcla de reacción resultante se añadió tricloruro de fósforo (275 g, 2 mol) seguido de gas cloro (140 g, 2 mol). La mezcla se calentó lentamente - en un baño de aceite - a 150 °C. El calentamiento llevó aproximadamente 5 horas y se destiló simultáneamente cloruro de fosforilo. Después de 1 hora a 150 °C la mezcla de reacción se analizó con CG. Los resultados se muestran en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6

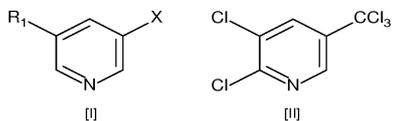
					Otros
5 %	92 %	2 %	0,2 %	0,1 %	0,7 %

Como se ve a partir de la tabla el rendimiento del compuesto [II] es bajo si la reacción no se lleva a cabo a presión elevada.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de 2,3-dicloro-5-(triclorometil)piridina de fórmula [II] mediante un procedimiento que comprende:

5 Hacer reaccionar un compuesto de fórmula general [I] con PCl_5 como agente clorante a temperatura y presión elevadas;



en las que

X es un COOH , CONH_2 , CCl_3 o CN ; y
 R_1 representa H o Cl;

10 en el que el compuesto intermedio 2-cloro-5-(triclorometil)piridina puede formarse en el transcurso de la reacción.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que está presente un agente clorante, que se selecciona entre Cl_2 , PCl_3 , SOCl_2 , COCl_2 , $(\text{COCl})_2$, POCl_3 o mezclas de los mismos.

3. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas en el que X representa COOH y en el que se produce un compuesto intermedio durante la reacción de la fórmula [I] teniendo X como COCl .

15 4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la temperatura de la reacción está por encima de 70°C .

5. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que la presión de la reacción está por encima de 200 kPa.

20 6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la presión de la reacción está por encima de 3000 kPa.

7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente, seleccionado de tricloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, monoclorobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, cloronaftaleno, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tricloroetano o mezclas de los mismos.

25 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el PCl_5 usado como agente clorante, se genera *in situ*, en parte o en total.

9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que Cl_2 se usa en cantidades equimolares o menores con respecto al PCl_3 .

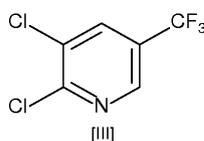
30 10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, seguido de una cloración secundaria de cualquier cantidad del compuesto intermedio 2-cloro-5-(triclorometil)piridina formada en el transcurso de la reacción, para producir el compuesto de fórmula [II].

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que Cl_2 se añade para asistir a la cloración secundaria.

35 12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en el que PCl_3 , si está presente, se retira de la mezcla de reacción antes de la cloración secundaria.

13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que se proporciona un catalizador para promover la cloración secundaria.

14. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el compuesto de fórmula [II] se somete adicionalmente a una etapa de fluoración para obtener el compuesto de fórmula [III]



40 15. El procedimiento de acuerdo la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula [III] se convierte además en un compuesto activo plaguicida, tal como fluazinam, flupicolida, haloxifop, clorfluazurona o fluazurona.