

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 248**

51 Int. Cl.:

**C07C 319/14** (2006.01)  
**C07C 323/09** (2006.01)  
**C07C 319/20** (2006.01)  
**C07C 323/65** (2006.01)  
**C07C 323/62** (2006.01)  
**C07C 315/02** (2006.01)  
**C07C 317/44** (2006.01)  
**C07C 317/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2016 PCT/EP2016/078971**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093172**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2016 E 16810270 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 3383843**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácidos 2-alquil-4-trifluorometil-3-alquilsulfonilbenzoicos mediante oxidación quimioselectiva de tioéter**

30 Prioridad:

**30.11.2015 EP 15196992**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.04.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHOTES, CHRISTOPH y  
SÄMANN, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 757 248 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 preparación de ácidos 2-alquil-4-trifluorometil-3-alkilsulfonilbenzoicos mediante oxidación quimioselectiva de tioéter

5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácidos 2-alquil-4-trifluorometil-3-alkilsulfonilbenzoicos que se utilizan como productos intermedios para la preparación de sustancias de acción agroquímica.

10 A partir de varios documentos se conocen sustancias de acción agroquímica para cuya preparación se requieren ácidos 2-alquil-4-trifluorometil-3-alkilsulfonilbenzoicos. De este modo, por el documento WO 2008/125214 A1 se conocen 4-(4-trifluorometil-3-tiobenzoil)-pirazoles de acción herbicida. Por el documento WO 2012/126932 A1 se conocen N-(1,3,4-oxadiazol-2-il)arilcarboxamidas de acción herbicida, entre otros también aquellos con un patrón de sustitución similar en el anillo de fenilo a los compuestos divulgados en el documento WO 2008/125214 A1.

15 El documento WO 2008/125214 A1 divulga también un procedimiento para la preparación de ácido 2-metil-4-trifluorometil-3-metilsulfonilbenzoico. En este procedimiento se hace reaccionar ácido 3-fluoro-2-metil-4-trifluorometilbenzoico con hidruro de sodio y tiometilato de sodio para obtener ácido 2-metil-3-metiltio-4-trifluorometilbenzoico, que a continuación se oxida para obtener ácido 2-metil-3-metilsulfonil-4-trifluorometilbenzoico. Las desventajas de este procedimiento son el uso del ácido 3-fluoro-2-metil-4-trifluorometilbenzoico de difícil preparación, así como la introducción del grupo metilo mediante la metalación del ácido 3-fluoro-4-trifluorometilbenzoico con al menos 2 equivalentes molares de butil-litio a baja temperatura, seguido de una reacción con el yoduro de metilo tóxico. Este procedimiento es costoso y, debido al rendimiento solo bajo al introducir el grupo metilo (50,7 % del teórico), además, no es rentable.

20

25 Se conocen asimismo procedimientos para la preparación de ácidos benzoicos sustituidos mediante cianuraciones catalizadas por metal de transición de compuestos cloroaromáticos y la posterior saponificación del grupo ciano para obtener el grupo ácido. En este sentido es desventajoso que se emplean cianuros altamente tóxicos, así como catalizadores caros y químicamente sensibles. En este caso, tiene que tener lugar también un complejo tratamiento para los flujos de desechos con el fin de no causar daño a los seres humanos y al medio ambiente. Además, se sabe que los grupos de sulfóxido se pueden intercambiar por metal con la ayuda de compuestos organometálicos tales como litioalquilo o litioarilos, y la especie generada puede hacerse reaccionar a continuación con dióxido de carbono para obtener ácido carboxílico. Sin embargo, en este tipo de reacción, aparecen reacciones no deseadas en función de tipo de sustituyentes.

30 Es objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de ácidos 2-alquil-4-trifluorometil-3-alkilsulfonilbenzoicos que supere las desventajas de los procedimientos conocidos por el estado de la técnica.

35 En la actualidad, se ha descubierto que los ácidos 2-alquil-4-trifluorometil-3-alkilsulfonilbenzoicos se pueden preparar a partir de 1,3-dicloro-2-alquil-4-trifluorometilbencenos sin usar cianuros o catalizadores de metal de transición mediante la secuencia de reacción de una doble tiolación, oxidación selectiva de un grupo tioéter, intercambio del grupo sulfóxido por un metal, carboxilación y oxidación del grupo tioéter restante.

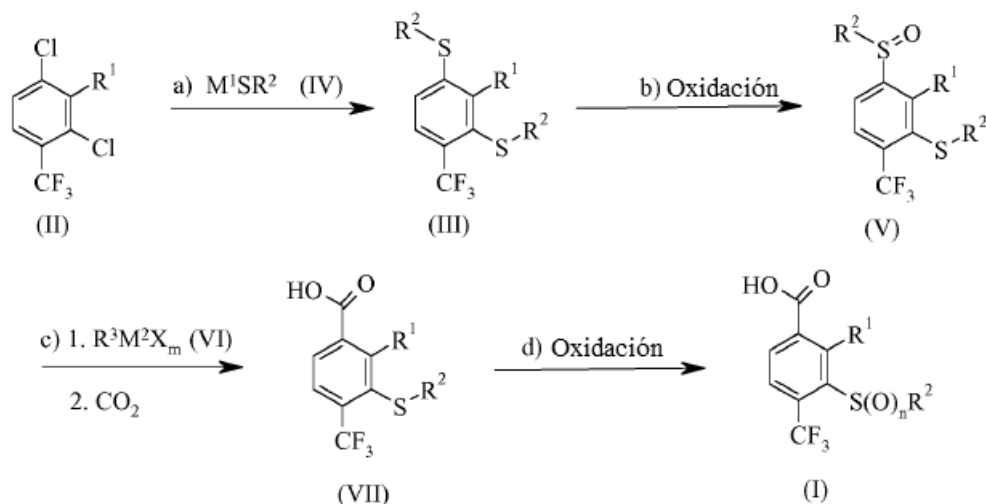
Un objeto de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar un procedimiento para la preparación de ácidos 2-alquil-4-trifluorometil-3-alkilsulfonilbenzoicos de la fórmula general (I), caracterizado porque

40 a) en una primera etapa se hace reaccionar un 1,3-dicloro-2-alquil-4-trifluorometilbenzoceno con tiolato (IV) para obtener un aril-bistioéter (III),

b) en una segunda etapa se hace reaccionar el aril-bistioéter (III) con un agente oxidante de manera selectiva para obtener un aril-monosulfóxido-monotioéter (V),

c) en una tercera etapa tiene lugar un intercambio del grupo sulfóxido por un metal y el compuesto organometálico así obtenido se hace reaccionar para obtener el ácido benzoico (VII), y

45 d) en una cuarta etapa el grupo tio restante se oxida con un agente oxidante, dado el caso en presencia de un catalizador de oxidación:



y

e) en el que los sustituyentes se definen tal como sigue:

- 5  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  significan, independientemente entre sí, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o fenilo sustituido con s restos del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi,
- $\text{R}^3$  significa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  o fenilo sustituido con s restos del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi,
- $\text{M}^1$  significa litio, sodio o potasio,
- $\text{M}^2$  significa magnesio, litio o zinc,
- 10 X significa cloruro, bromuro o yoduro,
- m significa 0 o 1,
- n significa 1 o 2,
- s significa 0, 1, 2 o 3.

Las ventajas esenciales del procedimiento de acuerdo con la invención son:

- 15 - la clara diferenciación de los dos sustituyentes de cloro en el compuesto (II) sin usar un catalizador de metal de transición,
- la tioeteroxidación selectiva con reactivos favorables tales como ácido peracético o  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,
- la generación del grupo ácido carboxílico con ayuda de un reactivo organometálico simple junto con dióxido de carbono favorable y fácil de manejar.

20 En las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII), los restos alquilo con más de dos átomos de carbono pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los restos alquilo significan, por ejemplo, metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, i-, t- o 2-butilo.

Como tiolato (IV) son especialmente adecuados tiometilato de sodio ( $\text{NaSMe}$ ) y tiometilato de potasio ( $\text{KSMe}$ ).

25 En la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, el compuesto de la fórmula general (IV) se emplea en una relación de cantidades de 2:1 a 4:1 equivalentes molares, con respecto al compuesto de la fórmula general (II). Se prefiere una relación de cantidades de 2:1 a 3:1, de manera especialmente preferente 2,5:1.

30 Los compuestos de la fórmula general (IV) pueden prepararse tanto *in situ* como *ex situ* a partir de tioles correspondientes y una base, tal como hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalino, acetatos de metal alcalino, alcoholatos de metal alcalino y bases orgánicas. Bases adecuadas son  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{Ca(OH)}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{KOAc}$ ,  $\text{LiOAc}$ ,  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{NaOEt}$ ,  $\text{NaO-t-Bu}$ ,  $\text{KO-t-Bu}$ , trialkilaminas, alquilpiridinas, fosfazenos y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno.

La reacción de la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, se lleva a cabo por regla general en un disolvente tal como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o N-metil-2-pirrolidona. Se prefieren dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona, de manera especialmente

preferente dimetilsulfóxido.

La reacción en la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, se lleva a cabo por norma general a una temperatura de 0 a 100 °C, preferentemente de 20 a 70 °C, de manera especialmente preferente de 30 a 40 °C. La reacción puede llevarse a cabo también a presión elevada o reducida.

- 5 Mediante excesos del compuesto (IV) puede producirse una desmetilación parcial del compuesto (III). Esto se puede compensar añadiendo agentes de alquilación tales como  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ , MeI, MeBr, MeCl o carbonato de dimetilo. Se prefiere  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ .

- 10 En la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, el agente oxidante se emplea en una relación de cantidades de 2:1 a 4:1 equivalentes molares, con respecto al compuesto de la fórmula general (III). Se prefiere de 1,5:1 a 3,5:1, de manera especialmente preferente 3:1. Agentes oxidantes adecuados son  $\text{H}_2\text{O}_2$ , ácido peracético o ácido meta-cloroperbenzoico. Se prefiere  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Sorprendentemente, a este respecto, el grupo tioéter en posición para con respecto al grupo trifluorometilo se oxida selectivamente para obtener sulfóxido.

- 15 La reacción de la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo, por regla general en un disolvente tal como acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, clorobenceno, diclorometano, ácido acético y ácido propanoico. Se prefieren diclorometano, ácido acético y ácido propiónico, de manera especialmente preferente ácido acético y al ácido propiónico.

En la reacción en la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención pueden emplearse catalizadores de oxidación a base de vanadio o hierro son conocidos por el experto en la materia.

- 20 La reacción en la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo por regla general a una temperatura de 0 a 50 °C, preferentemente a de 10 a 30 °C, y de manera especialmente preferente a 20 °C. La reacción puede llevarse a cabo también a presión elevada o reducida.

- 25 En la tercera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, el grupo sulfóxido en compuestos del tipo (V) se intercambia por un metal con ayuda de un compuesto organometálico. Como reactivos organometálicos se emplean compuestos de la fórmula general (IV), en los que  $\text{M}^2$  es magnesio, zinc o litio, y  $\text{R}^3$  es un resto del grupo que consiste en metilo, etilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, hexilo, fenilo, vinilo, alilo y mesitilo. Se prefieren los compuestos de Grignard, en los que  $\text{M}^2 = \text{Mg}$ ,  $\text{X} = \text{Cl}$  o  $\text{Br}$  y  $\text{R}^3$  es un resto del grupo que consiste en iso-propilo, butilo, hexilo o etilo. Se prefieren especialmente cloruro de iso-propilmagnesio, bromuro de etilmagnesio y cloruro de butilmagnesio.

- 30 Los reactivos organometálicos pueden emplearse también en combinación con LiCl. Los reactivos se emplean como soluciones en disolventes tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, terc-butilmetil éter, o ciclopentilmetil éter. También son adecuadas mezclas de estos disolventes. Los reactivos organometálicos pueden emplearse también en una relación de cantidades de 2:1 a 0,7:1 equivalentes molares con respecto al compuesto de la fórmula general (V). Se prefiere de 1:1 a 1,5:1, de manera especialmente preferente 1,1:1.

- 35 Los compuestos de la Fórmula general (V) se disuelven por regla general en un disolvente en la reacción en la tercera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención. Disolventes adecuados son tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, terc-butilmetil éter, tolueno, xileno y ciclopentilmetil éter. Se prefieren tolueno, tetrahidrofurano y 2-metiltetrahidrofurano, de manera especialmente preferente tolueno.

- 40 Después de la formación de la especie organometálica, esta se captura con un electrófilo tal como dióxido de carbono, carbonato de dimetilo o carbonato de dietilo. Se prefiere dióxido de carbono. Los electrófilos se emplean, por regla general, en exceso (1,1 - 20 equivalentes molares).

La reacción en la tercera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo por regla general a una temperatura de -80 a 0 °C, preferentemente de -30 a -10 °C, de manera especialmente preferente a -25 °C. La reacción puede llevarse a cabo también a presión elevada o reducida.

- 45 En la cuarta etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, el grupo tio del grupo (VII) se oxida con peróxido de hidrógeno, dado el caso en presencia de un catalizador de oxidación. Catalizadores de oxidación adecuados son  $\text{Na}_2\text{WO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{MoO}_4$ , así como sus hidratos, así como ácido sulfúrico en combinación con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fórmico o ácido trifluoroacético.

Los catalizadores de oxidación se emplean en cantidades del 1 al 20 % en moles, con respecto al compuesto de la fórmula general (VII). Se prefiere del 5 al 15 % en moles, de manera especialmente preferente el 10 % en moles.

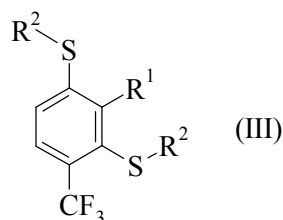
- 50 Peróxido de hidrógeno se emplea en una cantidad de 2 a 10, preferentemente de 3 a 8, de manera especialmente preferente de 3,5 a 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto de la fórmula general (VII). Habitualmente, el peróxido de hidrógeno se emplea como una solución acuosa al 20-35 %.

La reacción en la cuarta etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo por regla general a una temperatura de 30 a 110 °C, preferentemente de 40 a 80 °C, de manera especialmente preferente de 50 a 70 °C. La

reacción puede llevarse a cabo también a presión elevada o reducida.

La reacción de la cuarta etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo por regla general en un disolvente. Disolventes adecuados son tolueno, clorobenceno, diclorobenceno, acetato de etilo, acetato de butilo, ácido acético, ácido fórmico y agua. Se prefieren tolueno, acetato de etilo, acetato de butilo, ácido fórmico y agua.

- 5 Se prefieren especialmente tolueno, acetato de butilo, ácido acético y agua.
- Compuestos de la fórmula (III), en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan sustituyentes determinados, son novedosos y altamente adecuados como material de partida para la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención. Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es compuestos de la fórmula (III),



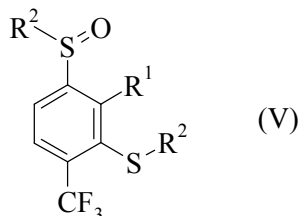
- 10 en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenilo sustituido con s restos del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi,

s significa 1, 2 o 3.

- 15 Preferentemente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en la Fórmula (III) significan, independientemente entre sí, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo. De manera especialmente preferente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, en cada caso, metilo.

Los compuestos de la fórmula (V) son igualmente novedosos y altamente adecuados como material de partida para la tercera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención. Por lo tanto, otro objeto de la presente invención son compuestos de la fórmula (V),



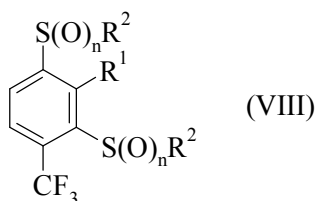
- 20 en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenilo sustituido con s restos del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi,

s significa 1, 2 o 3.

- 25 Preferentemente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en la Fórmula (V) significan, independientemente entre sí, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo. De manera especialmente preferente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, en cada caso, metilo.

Si en la etapa dos del procedimiento de acuerdo con la invención se emplean altos excesos del agente oxidante, como así temperaturas más altas y tiempos de reacción más largos, se obtienen compuestos de la fórmula general (VIII). Estos son igualmente novedosos y pueden servir como materiales de partida de otros compuestos de acción agroquímica. Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es compuestos de la Fórmula (VIII),



- 30 en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenilo sustituido con s restos del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi,

s significa 1, 2 o 3,

n significa 1 o 2.

5 Los siguientes ejemplos explican la invención en mayor detalle sin limitarla a los mismos.

Preparación de ácido 2-metil-3-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benzoico

Etapa 1: 2-Metil-1,3-bis(metilsulfanil)-4-(trifluorometil)benceno

10 Se dispone previamente 2,4-dicloro-3-metiltrifluorobenceno (29,7 g, 130 mmol, 1 eq.) en 150 ml de DMSO y se agita durante 10 min hasta que se genera una solución clara. Se añade NaSMe (24 g, 325 mmol, 2,5 eq.) en porciones con enfriamiento con hielo. Después de disminuir la exotermia, la mezcla se calienta a 40 °C y se agita durante 20 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añaden 3,3 g (26 mmol, 0,2 eq.) de Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se agita posteriormente durante 30 min. Con enfriamiento, se añaden 30 ml de NaOH al 20 % y se agita posteriormente durante 30 min. Se diluye con 250 ml de agua y se extrae 3 veces con metilciclohexano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se retira a presión reducida. Se obtienen 29,5 g de 2-metil-1,3-bis(metilsulfanil)-4-(trifluorometil)benceno (88 % de rendimiento) como aceite incoloro.

15 RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). CG/EM: m/e = 252 (M); 237 (M-H<sub>3</sub>C).

Etapa 2: 2-Metil-3-metilsulfanil-1-metilsulfonil-4-(trifluorometil)benceno

20 Se dispone previamente 2-metil-1,3-bis(metilsulfanil)-4-(trifluorometil)benceno (2 g, 7,9 mmol, 1 eq.) con 0,5 ml de ácido acético (8,7 mmol, 1,1 eq.). Se dosifican 2,05 ml de una solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 35 % (23,8 mmol, 3 eq.) durante 1 h y se agita posteriormente durante 2 h a temperatura ambiente. La preparación se mezcla con una solución de bisulfito para eliminar peróxidos. El ácido acético se retira en un evaporador rotatorio. Se añaden agua y diclorometano y se separa la fase orgánica. Esta se lava con agua y una solución de bicarbonato, entonces se retira el disolvente en el evaporador rotatorio. Se obtiene 2-metil-3-metilsulfanil-1-metilsulfonil-4-(trifluorometil)benceno como sólido blanco en un rendimiento del 75 %. Cantidades dado el caso presentes de bis-sulfóxido (compuesto general VIII con R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, n=1) pueden separarse mediante recristalización en MeOH/agua o mediante cromatografía.

25 RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). CG/EM: m/e = 268.

30 Etapa 3: Ácido 2-metil-3-metilsulfanil-4-(trifluorometil)benzoico

Todas las operaciones se realizan bajo gas protector. Se disponen previamente 60 ml de tolueno y se enfría a -25 °C. Se disuelve 2-metil-3-metilsulfanil-1-metilsulfonil-4-(trifluorometil)benceno (10 g, 36,4 mmol, 1 eq.) en 40 ml de tolueno. En otro recipiente, se disponen previamente 15 ml de una solución de EtMg/2-metil-tetrahydrofurano 3,26 molar y se diluye con 24,3 ml de tetrahydrofurano y 9,3 ml de 2-metil-tetrahydrofurano. El título de la solución de Grignard resultante asciende a 1,03 M.

35 Entonces, se introducen gota a gota las soluciones de 2-metil-3-metilsulfanil-1-metilsulfonil-4-(trifluorometil)benceno y EtMgBr en paralelo en el matraz de reacción a -25 °C durante 30 min. Se agita posteriormente a esta temperatura durante 40 min, entonces se introduce CO<sub>2</sub> anhidro. La temperatura interna se mantiene por debajo de -10 °C. La solución de reacción se deja llegar a temperatura ambiente, y luego se mezcla con HCl concentrado. Las fases se separan, y la fase acuosa se lava posteriormente 2 veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se vuelven básicas con NaOH acuoso 1 N. La fase acuosa se separa y la fase orgánica se extrae posteriormente 2 veces con NaOH 1 N. La fase acuosa se ajusta a pH 0-1 con HCl concentrado y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a continuación se retiran los disolventes a presión reducida. Se aíslan 6,2 g de ácido 2-metil-3-metilsulfanil-4-(trifluorometil)benzoico (59 % de rendimiento según la cuantificación por RMN) como sólido ligeramente amarillento.

40 Etapa 4: Ácido 2-metil-3-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benzoico

Se disuelve ácido 2-metil-3-(metilsulfanil)-4-(trifluorometil)benzoico (9,6 g, 38 mmol, 1 eq.) en 60 ml de éster n-butílico de ácido acético y se añaden 1,1 g (3,8 mmol, 0,1 eq.) de dihidrato de wolframato de sodio. La preparación se agita con intensidad y se calienta a 55 °C. Mediante bomba de inyección, se dosifican en 2 horas 16,2 ml (190 mmol, 5 eq.) de solución de peróxido de hidrógeno al 35 % a una temperatura interna de 55-60 °C. La mezcla se agita nuevamente a esta temperatura durante 8 a 10 horas. Después, la preparación se enfría y se ajusta a un pH = 0 con HCl diluido. La solución de reacción se calienta a 60 °C, y las fases se separan en caliente. La mayor parte del éster n-butílico de ácido acético se retira a presión reducida. La suspensión espesa generada se enfría y se mezcla con una pequeña cantidad de tolueno. El precipitado se separa mediante succión, se lava con agua y se seca. Se

55

obtienen 8,7 g de ácido 2-metil-3-bis(metilsulfanil)-4-(trifluorometil)benzoico (81 % de rendimiento) como sólido blanco.

Preparación de los compuestos generales VIII, Ejemplo: 2-Metil-1,3-bis(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benceno

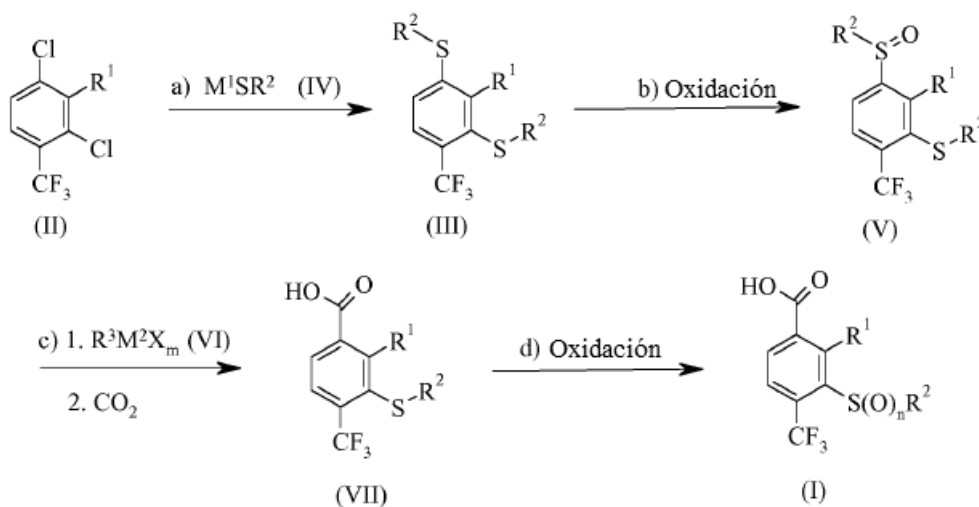
5 Se disponen previamente 0,7 g de 2-metil-1,3-bis(metilsulfanil)-4-(trifluorometil)benceno (2,77 mmol, 1 eq.) en diclorometano (50 ml). Se añaden 5 g de ácido meta-cloroperbenzoico (22 mmol, 8 eq.) a temperatura ambiente y se agita durante 20 h. La suspensión generada se filtra, el filtrado se lava con bicarbonato acuoso y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de retirar el disolvente a presión reducida, se obtiene un sólido blanco que se calienta con fines de recristalización en 50 ml de isopropanol, a continuación se enfría y se filtra. Después del secado se obtienen 0,76 g de 2-metil-1,3-bis(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benceno (86 % de rendimiento) como cristales blancos.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8,48 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz) 8,08 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz), 3,35 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,11 (s, 3H). LC/MS (ESI-neg):  $m/e = 315,0$  (M-1).

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de ácidos 2-alkil-4-trifluorometil-3-alkilsulfonilbenzoicos de la fórmula general (I), **caracterizado porque**

- 5 a) en una primera etapa se hace reaccionar un 1,3-dicloro-2-alkil-4-trifluorometilbenceno (II) con tiolato (IV) para obtener un aril-bistioéter (III),  
 b) en una segunda etapa se hace reaccionar el aril-bistioéter (III) con un agente oxidante de manera selectiva para obtener un aril-monosulfóxido-monotioéter (V),  
 c) en una tercera etapa tiene lugar un intercambio del grupo sulfóxido por un metal y el compuesto organometálico así obtenido se hace reaccionar para obtener ácido benzoico (VII), y  
 10 d) en una cuarta etapa el grupo tio restante se oxida con un agente oxidante, dado el caso en presencia de un catalizador de oxidación:



y  
 e) en donde los sustituyentes se definen tal como sigue:

- 15  $R^1$  y  $R^2$  significan, independientemente entre sí, alquilo  $C_1-C_4$  o fenilo sustituido con s restos del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi,  
 $R^3$  significa alquilo  $C_1-C_{10}$  o fenilo sustituido con s restos del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi,  
 $M^1$  significa litio, sodio o potasio,  
 $M^2$  significa magnesio, litio o zinc,  
 20 X significa cloruro, bromuro o yoduro,  
 m significa 0 o 1,  
 n significa 1 o 2,  
 s significa 0, 1, 2 o 3.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que como tiolato (IV) se usa NaSMe o KSMé.

25 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el tiolato (IV) se emplea en una relación molar de 2:1 a 3:1, con respecto al compuesto de la fórmula general (II).

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que en la primera etapa se usan dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida o N-metil-2-pirrolidona como disolvente.

30 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que en la segunda etapa se usa  $H_2O_2$  para la oxidación selectiva.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en la segunda etapa se emplean ácido acético, ácido propiónico o diclorometano como disolvente.

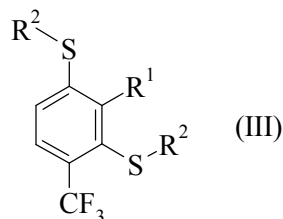
35 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que como catalizador de oxidación se emplean  $Na_2WO_4$  en una cantidad del 5 al 15 % moles, y peróxido de hidrógeno en una cantidad de 3 a 8 equivalentes molares, en cada caso con respecto al compuesto de la fórmula general (VII).

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en la tercera etapa se emplean bromuro de etilmagnesio, cloruro de butilmagnesio o cloruro de iso-propilmagnesio como compuestos organometálicos.



9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que en la tercera etapa se emplean tolueno, tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano como disolvente.

10. Compuestos de la fórmula (III),

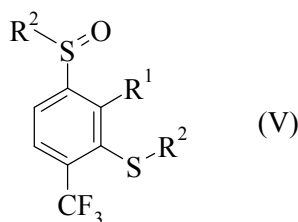


5 en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenilo sustituido con s restos del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi, s significa 1, 2 o 3.

10 11. Compuestos según la reivindicación 10, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo o n-butilo.

12. Compuestos de la fórmula (V),

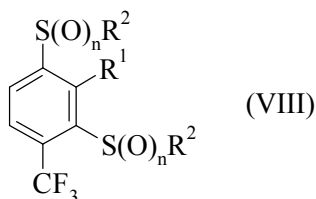


en la que

15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenilo sustituido con s restos del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi, s significa 1, 2 o 3.

13. Compuestos según la reivindicación 12, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, independientemente entre sí, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo o n-butilo.

14. Compuestos de la fórmula (VIII),



20

en la que

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenilo sustituido con s restos del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi, s significa 1, 2 o 3, n significa 1 o 2.

15. Compuestos según la reivindicación 14, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, independientemente entre sí, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo o n-butilo.