

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 780**

51 Int. Cl.:

C07D 231/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2016 PCT/EP2016/059462**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16174121**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2016 E 16721748 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3288923**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de fluoruros de 5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonitrilo**

30 Prioridad:

29.04.2015 EP 15290112

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

07.09.2020

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim am Rhein , DE**

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;
THOMAS, HANS, MARTIN y
VOLZ, FRANK**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 781 780 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 fluoruros de 5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonitrilo

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar fluoruros de 5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo por reacción de intercambio de halógeno de cloruros de 5-cloro-1H-pirazol-carbonilo con fluoruros de metal alcalino.

5 Los fluoruros de 5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo son importantes productos intermedios en la síntesis de agentes de protección de plantas (véase documento WO 2011/131615).

10 Las solicitudes de patente US 7.714.144 (equivalente al documento WO 2007/031212) y US 5.675.016 desvelan el intercambio de cloro por flúor (procedimiento de halex) partiendo de cloruros de 5-cloro-1H-pirazol-carbonilo en presencia de fluoruros de metal alcalino. El documento US 5, 675,016 desvela que los disolventes adecuados para llevar a cabo dicha reacción son todos los disolventes orgánicos apróticos polares y, preferentemente, sulfonas como sulfolanos.

15 El documento US 7.714.144 desvela la preparación de fluoruros de 5-fluoro-1,3-dialquil-1H-pirazol-4-carbonilo a partir de cloruros de 5-cloro-1,3-dialquil-1H-pirazol-4-carbonilo en presencia de un disolvente aprótico polar, más preferentemente sulfolano, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida o N-metilpirrolidona. Tanto en el documento US 7.714.144 como en el documento US 5.675.016 se desvela el uso de disolventes apróticos polares para reacción de halex.

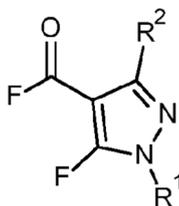
El uso de disolventes apróticos polares como dimetilformamida (DMF) o sulfóxido de dimetilo (DMSO) para reacción de halex es muy conocido entre los expertos en la materia (Finger y col., J. Am. Chem. Soc., 1956, 78 (23), pp6034-6037).

20 Sin embargo, el uso de disolventes apróticos polares para reacciones de halex también tiene inconvenientes en cuanto a la viabilidad económica de los procedimientos, debido en particular a su miscibilidad parcial en agua y la escasa capacidad de reciclado asociada con ellos. El aislamiento de reacciones en estos disolventes es normalmente posible solamente a un alto coste y/o genera grandes cantidades de agua residual que ha de ser tratada especialmente. Dado que se sabe que se debe eliminar el agua sustancialmente de la mezcla de reacción para el éxito de la fluoración, puede ser necesario o ventajoso, para resolver la cuestión del exceso de agua, añadir a dicho disolvente aprótico polar disolventes de bajo punto de ebullición adicionales que sean capaces de formar azeótropos con agua, pero dicha adición de otro disolvente para formar un disolvente binario es una fuente de complejidad y costes más altos. Por otra parte, los disolventes polares apróticos son disolventes relativamente caros.

30 El objeto de la presente invención, por tanto, es encontrar disolventes alternativos que no presenten las desventajas que se han mencionado para la preparación de fluoruros de 5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo por reacción de intercambio de halógeno a partir de cloruros de 5-cloro-1H-pirazol-carbonilo con fluoruros de metal alcalino.

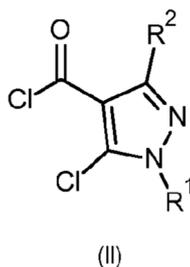
35 Se ha demostrado ahora sorprendentemente según la presente invención que es posible utilizar disolventes no polares, como tolueno, etilbenceno, o-, m- y p-xileno (individualmente o como una mezcla), mesitileno, clorobenceno o diclorobenceno en lugar de disolvente polar aprótico para preparar fluoruros de 5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo por reacción de intercambio de halógeno de cloruros de 5-cloro-1H-pirazol-carbonilo con fluoruros de metal alcalino. Los disolventes no polares no solamente son disolventes adecuados nuevos e inesperados en dicha reacción, sino que, además, resuelven la mayoría de los inconvenientes de los disolventes apróticos polares.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es preparar fluoruros de 5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo de la fórmula (I)



(I)

40 en la que R¹ es alquilo de C₁-C₆; R² es CF₂H, CF₃, CF₂Cl, CCl₂F, C₂F₅ o C₃F₇ haciendo reaccionar cloruros de 5-cloro-1H-pirazol-carbonilo de la fórmula (II)

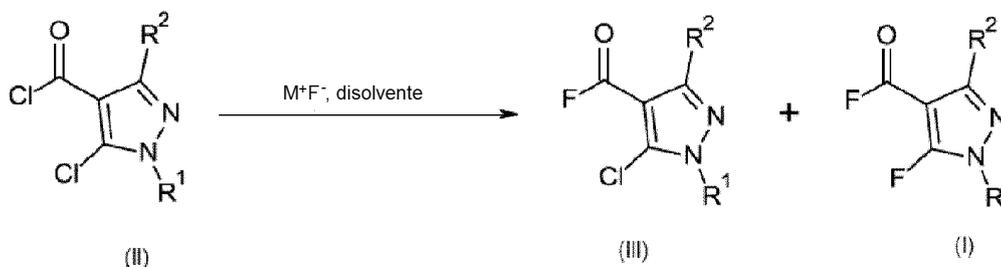


en la que R¹ y R² son tal como se ha definido,
 con un agente de fluoración en presencia de un disolvente seleccionado entre tolueno, etilbenceno o-, -, y p-xileno
 (individualmente o como una mezcla), mesitileno, clorobenceno y diclorobenceno, en presencia de un catalizador de
 5 transferencia de fase.

La fluoración de los correspondientes cloruros de 5-cloro-1H-pirazol-carbonilo de fórmula (II) puede tener lugar en
 etapas (véase Esquema 1), en las que se forman inicialmente los correspondientes fluoruros de ácido de fórmula (III)
 y después se forman los correspondientes fluoruros fluoroácidos de fórmula (I). Esto significa que en algún punto de
 10 la reacción, pueden estar presentes los tres compuestos al mismo tiempo. La acumulación relativa de los compuestos
 de fórmula (I) en comparación con los compuestos de fórmula (III) aumenta no obstante por la presencia de un
 catalizador de transferencia de fase y un período de tiempo de reacción suficiente y, hasta que se pueda obtener una
 conversión total en fluoruros de 5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo de fórmula (I). Alternativamente, se puede obtener una
 mezcla que se enriquece en los compuestos de fórmula (I). Dichos compuestos de fórmula (I) pueden aislarse después
 15 cuando sea necesario. El asilamiento podría hacerse por ejemplo por destilación del disolvente (p.ej., clorobenceno)
 y a continuación, destilación del compuesto deseado a temperaturas superiores, en condiciones que pueda determinar
 el experto en la materia (cuando R¹ = CH₃ y R² = CHF₂ se aplicarían las siguientes condiciones de destilación: camisa:
 177 °C -197 °C / sum: 165 °C / p.e.: 130 °C //presión = 18 mbar).

La reacción podría llevarse a cabo también en dos etapas. En este caso, se forma inicialmente el compuesto (III), que
 se puede aislar también, en condiciones más suaves, normalmente, sin adición de catalizadores de transferencia de
 20 fase. Esto se puede llevar a cabo con HF o n-hidrofluoruros de trialquil amina (n = 1-5). En la segunda etapa, se utiliza
 este compuesto (III) como reactivo para la preparación de (I) en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

Esquema I



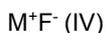
Los procedimientos de la invención, en comparación con la técnica anterior, son más económicos, más respetuosos
 25 con el medio ambiente y técnicamente diferenciadamente más fáciles de implementar. La recuperación de disolventes
 apróticos de la técnica anterior, como sulfolano, podría ser considerablemente más difícil, sobre todo debido al punto
 de ebullición muy alto (p.ej., sulfolano, p.e.: 285 °C) y/o la descomposición parcial de disolventes como
 dimetilacetamida y dimetilformamida. Otra desventaja más en cuanto al uso de disolventes apróticos, como sulfolano,
 es que algunos pirazoles están en el mismo intervalo de ebullición que ellos y por tanto, la separación por destilación
 30 es difícil. Al utilizar los disolventes empleados en la presente invención, es posible la separación por destilación sin
 ningún problema.

Por otra parte, este procedimiento de reacción permite temperaturas sustancialmente inferiores, lo cual permite un
 diseño de planta más rentable y simplificado. Debido a que la reacción procede en gran medida de forma selectiva en
 estas condiciones, los rendimientos son en intervalos muy buenos (80-90 %) para reacciones halex y exceden las de
 35 las reacciones que se llevan a cabo en disolventes apróticos polares.

La fórmula (II) proporciona una definición general de los compuestos utilizados como materiales de partida para llevar
 a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención. El resto R¹ es preferentemente metilo, etilo n-propilo, isopropilo,
 butilo o pentilo, preferentemente, metilo o etilo y más preferentemente metilo. El resto R² es CF₂H, CF₃, CF₂Cl, CCl₂F,
 C₂F₅, C₃F₇. Se da preferencia particular para R² a CF₂H. Se pueden preparar cloruros de 5-cloro-1H-pirazol-carbonilo
 40 de fórmula (II) por ejemplo, por cloración oxidativa partiendo del aldehído correspondiente. La técnica anterior se
 describe en los documentos WO 2008/086962 y WO 2011/061205.

Otra ventaja más del procedimiento de acuerdo con la invención es que las soluciones resultantes en los disolventes órgano-cloro habitualmente en cloraciones, como clorobenceno, diclorobenceno, etc., pueden utilizarse directamente, sin un intercambio de disolvente complejo o incluso sin aislamiento del cloruro de ácido en la etapa halex.

5 La fluoración de los compuestos de fórmula (II) tiene lugar de acuerdo con la invención en presencia de un agente de fluoración de fórmula IV),



En la fórmula (IV), M^+ es un catión de metal alcalino o catión de amonio, preferentemente Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ , $alquil_4N^+$, o una mezcla de los mismos, en la que el alquilo es alquilo de C_1-C_4 . Se da preferencia en particular al uso de un fluoruro de metal alcalino como agente de fluoración, en particular, fluoruro de potasio.

10 El fluoruro de potasio es un producto químico conocido en la síntesis y está disponible en el mercado.

Los compuestos de amonio cuaternario, compuestos de fosfonio o sales de amidofosfonio son adecuados como catalizadores de transferencia de fase para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención. Entre los ejemplos, se incluyen compuestos como cloruro o bromuro de tetrametilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trimetilbencilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tricaprilmetilamonio (Aliquat 336), cloruro de metiltoctilamonio, cloruro de tributilmetilamonio (Aliquat 175), cloruro de tetrabutilfosfonio, bromuro de tetrabutilfosfonio, cloruro de tetrafenilfosfonio, líquidos iónicos, incluyendo en particular cloruro, bromuro dicianamida, hexafluorofosfato o tetrafluoroborato de trihexiltetradecilfosfonio, cloruro o bromuro de tetraquis(dimetilamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tetraquis(dietilamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tris(dimetilamino)dihexilamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tris(dietilamino)dihexilamino)fosfonio, sales de hexaalquilguanidinio (Alquilo = C_1-C_8) o éteres dimetilicos de polietilen glicol que tienen longitudes de cadena de 6 a 17 y masa molar media de 500 g/ml, sales de urotropionio, cloruro y bromuro de octaalquinoxamidinio (alquilo = C_1-C_4). Se da preferencia a cloruro de tributilmetilamonio (Aliquat 175), cloruro de metiltoctilamonio, cloruro de tricaprilmetilamonio (Aliquat 336), cloruro de hexabutil guanidinio, cloruro de hexaetil guanidinio, cloruro de hexametil guanidinio, bromuro de tetrafenilfosfonio y cloruro de tetrabutillfosfonio. Se da preferencia en particular a cloruro de hexametil guanidinio, cloruro de hexaetil guanidinio y cloruro de tetrabutillfosfonio.

El uso de disolventes no polares seleccionados entre tolueno, etilbenceno, o-, m- y p-xileno (individualmente o como una mezcla), mesitileno, clorobenceno y diclorobenceno es adecuado para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención. Se da preferencia a disolventes aromáticos seleccionados entre tolueno, o-, m- y p-xileno (individualmente o como una mezcla), mesitileno, clorobenceno y diclorobenceno y se da particular preferencia a tolueno, o-, m y p-xileno (individualmente o como una mezcla) y clorobenceno.

El procedimiento de acuerdo con la invención (Esquema 1) se lleva a cabo preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de 20 °C a 200 °C, más preferentemente a temperaturas de 80 °C a 180 °C, particularmente preferentemente a temperaturas de 100 °C a 160 °C.

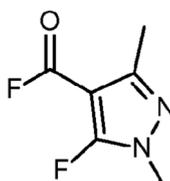
El tiempo de reacción no es crítico y puede seleccionarse, de acuerdo con el tamaño del lote y la temperatura, dentro de un intervalo comprendido entre una y varias horas, preferentemente entre 2 y 20 horas, entre 3 y 16 horas, entre 4 y 16 horas.

Para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención, se utilizan 2,0-5,0 moles, preferentemente de 2,2 moles a 4,0 moles, particularmente, preferentemente de 2,5 a 3,5 moles de fluoruro de metal alcalino por cada 1 mol de los compuestos de fórmula (II). Para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención, se utilizan 0,005-0,5 mol, preferentemente de 0,01 mol a 0,25 moles, particularmente preferentemente de 0,02 a 0,1 moles de catalizador de transferencia de fase por cada 1 mol de los compuestos del tipo (II).

Para el aislamiento, se libera la mezcla de reacción resultante de las sales de metal alcalino por filtración. A continuación, se libera el producto del disolvente mediante destilación y se puede purificar a través de una destilación adicional. Naturalmente, es posible sin posterior aislamiento proseguir con las soluciones obtenidas para la siguiente etapa química.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia):

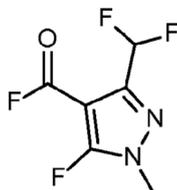


Se agitaron cloruro de 5-Cloro-1-metil-3-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (10 g, 0,05 moles), KF (8,8 g, 0,15 moles) y

cloruro de hexametil guanidinio (0,454 g, 2,53 mmoles) en clorobenceno (50 g) bajo argón, a 140 °C durante 15,5 horas. A continuación, se eliminaron por filtración las sales inorgánicas y se eliminó por destilación el clorobenceno a presión reducida. Se obtuvieron 25,8 g de fluoruro de 5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbonilo (Contenido: 64,4 %, rendimiento: 65,3 % teórico).

5 CG/EM: m/z = 160.

Ejemplo 2:



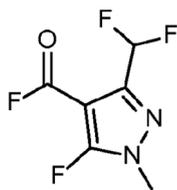
Se agitaron 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo (40 g, 8,5 mmoles, 49 % en clorobenceno), fluoruro potásico (15,9 g, 273,8 mmoles) y cloruro de hexabutil guanidinio (1,85 g, 4,28 mmoles) bajo argón a 135 °C durante 8,5 horas. Se liberó la suspensión resultante de sales por filtración. Se obtuvieron 77 g de una solución en clorobenceno de fluoruro de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo (Contenido: 19,9%, Rendimiento: 91,5% teórico).

10 CG/EM: m/z = 196.

CG/EM: m/z = 196.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 3,86 (s), 6.77 (t).

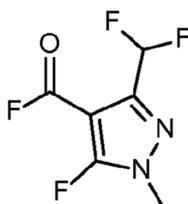
15 Ejemplo 3:



Se agitaron cloruro de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo (311 g, 45 % solución en clorobenceno, 0,61 moles), KF (113,3 g, 1,94 mmoles) y cloruro de hexametil guanidinio (5,47 g, 0,03 moles) bajo argón a 138 °C durante 6 horas. A continuación, se eliminaron por filtración las sales orgánicas y se lavó la torta de filtro con 250 g de clorobenceno. Se obtuvieron 704 g de una solución en clorobenceno de fluoruro de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo (Contenido: 16,1 %, Rendimiento: 95,1 % teórico).

20 Se analizó una muestra. CG: 75 % de conversión a fluoruro de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo.

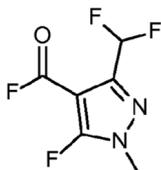
Ejemplo 4:



Se agitaron cloruro de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo (5,24 g, 22,8 mmoles), KF (4,25 g, 73 mmoles) y cloruro de hexametil guanidinio (0,2 g, 1,11 mmoles) en tolueno (20 g) bajo argón a 120 °C durante 10 horas. Se analizó una muestra. CG: 75 % de conversión a fluoruro de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo.

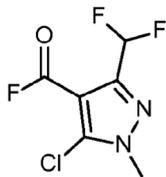
25 Se analizó una muestra. CG: 75 % de conversión a fluoruro de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo.

Ejemplo 5:

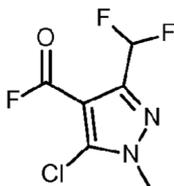


Se agitaron cloruro de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo (2,28 g, 9,93 mmoles), KF (1,85 g, 31,7 mmoles) y cloruro de hexametil guanidinio (89 mg, 0,50 mmoles) en xileno (10 g) bajo argón a 135 °C durante 4 horas. Se analizó una muestra. CG: 100 % de conversión a fluoruro de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo.

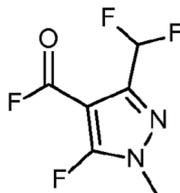
30 Se analizó una muestra. CG: 100 % de conversión a fluoruro de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo.

Ejemplo 6 (ejemplo de referencia):

- 5 Se agitaron cloruro de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo (29,3 g, 127 mmoles), hidrógeno difluoruro potásico (16 g, 204 mmoles) en o-diclorobenceno (63 g) bajo argón a 120 °C durante 2 horas. Se analizó una muestra: CG: >99 % de conversión a fluoruro de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo. CG-EM: [M+] = 212.

Ejemplo 7 (ejemplo de referencia):

- 10 Se agitaron cloruro de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo (1,36 g, 5,96 mmoles), fluoruro potásico (1,1 g, 19 mmoles) en clorobenceno (10 g) bajo argón a 130 °C durante 2 horas. Se analizó una muestra CG: >99 % de conversión a fluoruro de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo.

Ejemplo 8:

- 15 Se agitaron cloruro de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo (100 g, 0,21 mmoles, 49 % en clorobenceno), fluoruro potásico (39,8 g, 0,68 moles) y cloruro de tetrabutilfosfonio (3,15 g, 11 mmoles) bajo argón a 135 °C durante 6 horas. Se liberó la suspensión resultante de sales por filtración y se lavó con clorobenceno. Se obtuvieron 217,9 g de una solución en clorobenceno de fluoruro de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo. (Contenido: 1,8 %, Rendimiento: 92,3 % teórico).

Ejemplo 9:

- 20 Se llevaron a cabo otros experimentos con varios catalizadores de transferencia de fase. Se comprobaron las conversiones por CG y se compendian en las Tablas 1 – 4 a continuación.

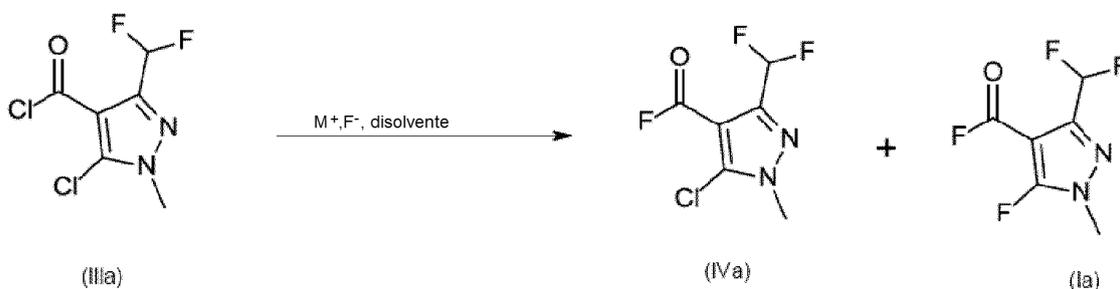
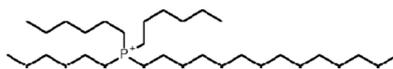


Tabla 1: Exploración de varios catalizadores de transferencia de fase (se cargó IIIa con 3 eq. de KF y 5 % en moles de catalizador de transferencia de fase en clorobenceno y se agitó a 135-140 °C durante 5 h, comprobación de conversión por CG)

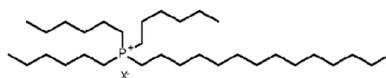
Tiempo [h]	IVa		Ia		IVa		Ia		IVa		Ia	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Bromuro de tetrabutilfosfonio	88,1	11,9	64,1	35,9	52	48	44,6	55,4	40,8	59,2		
Cloruro de tetrabutilfosfonio	73,4	26,6	36,6	63,4	16,9	83,1	3,2	96,8	0	100		
Aliquat 336	52	48	24,6	75,4	11,4	88,6	5,9	94,1	4,2	95,8		
Hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio	95,2	4,8	84,2	15,8	70,3	29,7	60,3	39,7	54,6	45,4		
Cloruro de tetrametilamonio	90,2	9,8	75,2	24,8	62,7	37,3	52,6	47,4	45,2	54,8		
Bromuro de tetrafenilfosfonio	45,8	54,2	27,5	72,5	13,8	86,2	5	95	0	100		
Bromuro de tetrabutilamonio	61,5	38,5	41	59	28,1	71,9	20,6	79,4	17,7	82,3		
Cloruro de benciltrietilamonio	71,5	28,5	61,3	38,7	55,6	44,4	52,3	47,7	49,7	50,3		
Cloruro de 1-butil-3- metilimidazolio	85,1	14,9	83,5	16,5	81,3	18,7	79,4	20,6	78	22		
Sin adición	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0		

5 Tabla 2 Exploración de varias sales de trihexiltetraciclofosfonio (comprobación de conversión por CG), 1 g IIIa, 3 eq. de KF, 135-140 °C, 5 % en moles de catalizador de transferencia de fase en xileno



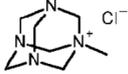
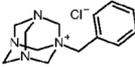
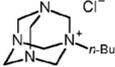
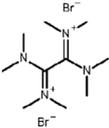
X=	1h		2h		3h		4h		5h	
	IVa	Ia								
Br	46,4	53,6	15,3	84,7	7,8	92,2	5,7	94,3	4,3	95,7
Cl	53,5	46,5	12,1	77,9	9,9	90,1	5,3	94,7	3,9	96,1
Decanoatos	93,8	6,2	67,7	32,3	55,9	44,1	47,7	52,3	44,4	55,6
Dicianamida	78,5	21,5	51,6	48,4	37,1	62,9	26	74	20,5	79,5
PF ₆	100	0	100	0	98,9	1,1	98,2	1,8	97,6	2,4
BF ₄	84,1	15,9	65,9	34,1	51,8	48,2	37	63	27,5	72,5
Cloruro de hexametil guanidinio	57,5	42,5	22,5	77,5	6,1	93,9	0	100	0	100

10 Tabla 3. Exploración de varias sales de trihexiltetradecilfosfonio (comprobación de conversión por CG), 1 g IIIa, 3 eq. de KF, 135-140 °C, 5 % en moles de catalizador de transferencia de fase en clorobenceno.



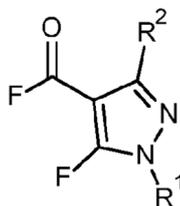
X=	1h		2h		3h		4h		5h	
	IVa	Ia								
Br	53,4	46,6	22,3	77,7	6,5	93,5	1,3	98,7	0,8	99,2
Cl	61,9	38,1	27,7	72,3	8,9	91,1	1,5	98,5	1	99
Decanoatos	92,1	7,9	43,7	56,3	22,9	77,1	12,2	87,8	7,8	92,2
Dicianamida	74,2	25,8	37,7	62,3	18,5	81,5	7,9	92,1	3,2	96,8
PF ₆	100	0	100	0	98,9	1,1	98,3	1,7	97,7	2,3
BF ₄	94,4	5,6	75,8	24,2	63,7	36,3	52,5	47,5	43,1	56,9
Cloruro de hexametil guanidinio	55,2	44,8	27,5	72,5	10,4	89,6	2,2	97,8	0	100

Tabla 4 Catalizadores de transferencia de fase a base de urotropina y dibromuro de octametiloxamidinio, 1 g IIIa,
5 % en moles de catalizador de transferencia de fase en clorobenceno

Catalizador de transferencia de fase	Conversión a 1a
	51,1
	4,4
	12,2
	100

REIVINDICACIONES

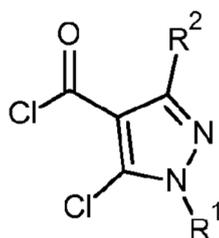
1. Procedimiento de preparación de fluoruros de 5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo de la fórmula (I):



(I)

en la que

- 5 R^1 es alquilo de C_1-C_6 ;
 R^2 es CF_2H , CF_3 , CF_2Cl , CCl_2F , C_2F_5 o C_3F_7
caracterizado porque se hace reaccionar cloruros de 5-cloro-1H-pirazol-carbonilo de la fórmula (II)



(II)

- 10 en la que R^1 y R^2 son tal como se han definido,
 con un agente de fluoración en presencia de un disolvente seleccionado entre tolueno, etilbenceno o-, -, y p-xileno (individualmente o como una mezcla), mesitileno, clorobenceno y diclorobenceno, en presencia de un catalizador de transferencia de fase.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo o pentilo.
- 15 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^1 es metilo o etilo.
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^1 es metilo.
5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R^2 es CF_2H .
6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el agente de fluoración es de fórmula (IV),
- 20 M^+F^- (IV),
 en la que M^+ es un catión de metal alcalino o un catión de amonio.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el agente de fluoración es fluoruro potásico.
8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el catalizador de transferencia de fase se selecciona entre cloruro de tributilmetilamonio (Aliquat 175), cloruro de metiltrioctilamonio, cloruro de tricaprilmetilamonio (Aliquat 336), cloruro de hexabutylguanidinio, cloruro de hexaetil guanidinio, cloruro de hexametil guanidinio, bromuro de tetrafenilfosfonio y cloruro de tetrabutylfosfonio.
- 25 9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el catalizador de transferencia de fase es cloruro de hexametil guanidinio, cloruro de hexaetil guanidinio o cloruro de tetrabutylfosfonio.
10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el disolvente es seleccionado entre tolueno, o-, m- y p-xileno (individualmente o como una mezcla), mesitileno, clorobenceno y diclorobenceno.
- 30 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el disolvente es seleccionado entre tolueno, o-, m- y p-xileno (individualmente o como una mezcla) y clorobenceno.