

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 555**

51 Int. Cl.:

C07C 315/02 (2006.01)

C07C 319/14 (2006.01)

C07C 319/20 (2006.01)

C07C 253/14 (2006.01)

C07C 255/50 (2006.01)

C07C 25/13 (2006.01)

C07C 323/62 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2016 PCT/EP2016/075361**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017 WO17072038**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2016 E 16785143 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3368510**

54 Título: **Procedimiento para preparar ácidos 2-alkil-4-trifluorometil-3-alkilsulfonilbenzoicos**

30 Prioridad:

26.10.2015 EP 15191494

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

13.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FUNKE, CHRISTIAN;
HIMMLER, THOMAS;
PAZENOK, SERGII;
SCHOTES, CHRISTOPH;
BELLER, MATTHIAS;
SCHAREINA, THOMAS y
ZAPF, ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 786 555 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 preparar ácidos 2-alquil-4-trifluorometil-3-alquilsulfonilbenzoicos

La invención hace referencia a un procedimiento para preparar ácidos 2-alquil-4-trifluorometil-3-alquilsulfonilbenzoicos que son útiles como intermediarios para la preparación de compuestos agroquímicamente activos.

- 5 Los compuestos agroquímicamente activos para cuya preparación se requieren ácidos 2-alquil-4-trifluorometil-3-alquilsulfonilbenzoicos se conocen a partir de varios escritos. Por lo tanto, por el documento WO 2008/125214 A1 se conocen 4-(4-trifluorometil-3-tiobenzoil)pirazoles activos como herbicidas. Por el documento WO 2012/126932 A1 se conocen N-(1,3,4-oxadiazol-2-il)arilcarboxamidas activas como herbicidas, entre otras cosas, también aquellas con un patrón de sustitución en el anillo fenilo similar a aquellas en los compuestos revelados en el documento WO
10 2008/125214 A1.

El documento WO 2008/125214 A1 también revela un procedimiento para preparar el compuesto ácido de 2-metil-4-trifluorometil-3-metilsulfonilbenzoico. En este procedimiento, el ácido 3-fluoro-2-metil-4-trifluorometilbenzoico se hace reaccionar con hidruro de sodio y tiometilato de sodio para formar ácido 2-metil-3-metiltio-4-trifluorometilbenzoico, que se oxida posteriormente para formar ácido 2-metil-3-metilsulfonil-4-trifluorometilbenzoico.

- 15 Resulta desventajoso en este procedimiento el uso de ácido 3-fluoro-2-metil-4-trifluorometilbenzoico, que debido al sustituyente de flúor en el anillo fenilo tiene que estar preparado de manera compleja, así como la introducción de un grupo metilo por metalación de ácido 3-fluoro-2-metil-4-trifluorometilbenzoico con al menos 2 equivalentes en moles de butil litio a baja temperatura, seguido de una reacción con el yoduro de metilo tóxico. Este procedimiento es complejo y, además, poco económico debido al rendimiento solo bajo en la introducción del grupo metilo (50,7 % del
20 teórico).

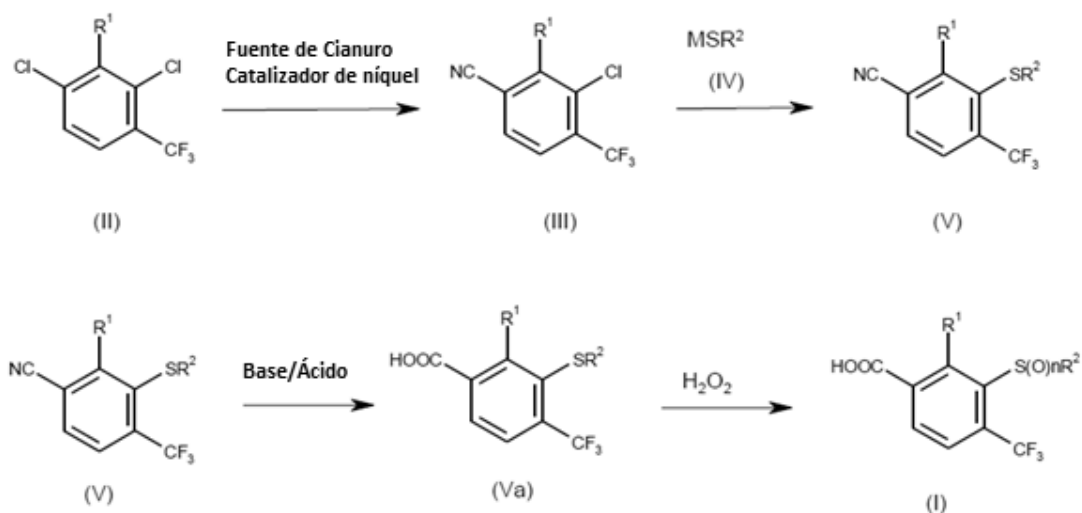
Se conocen de igual manera procedimiento para preparar ácidos benzoicos sustituidos por medio de cianaciones de metal de transición catalizado de cloroaromáticos e hidrólisis posterior del grupo ciano para formar el grupo ácido. Los compuestos de paladio y de níquel, en particular, son frecuentemente utilizados como catalizadores, resultando preferentes catalizadores de níquel, desde un punto de vista económico, debido al precio significativamente más bajo. Se conoce la cianación de níquel catalizado de haluros de arilo con cianuro de sodio en presencia de Ni(PPh₃)₃ o [aril-Ni(PPh₃)₂Cl] de J. Organomet. Chem., 54, 1973, C57. Se conoce, de igual manera, la cianación de haloaromáticos sustituidos con trifluorometilo. De esta manera, por ejemplo, en Bull. Chem. Soc. Jpn. 61 (1988)1985-1990 se describe la reacción de meta- o para-clorobenzotrifluoruro con cianuro de potasio en presencia de NiBr₂(PPh₃)₂ y zinc metálico para formar meta- o para-trifluorometilbenzonitrilo. Como otros ligandos, aparte de trifenilfosfina (PPh₃), en este caso se utilizaron tri(o-tolil)fosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dpe) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), resultando ser eficaz, aparte de PPh₃, solo el dppf. El documento CN 102010351 describe un procedimiento para preparar 2-fluoro-4-cianotrifluorometilbenzoico por cianación de 2,4-diclorobenzotrifluoruro con cianuro de sodio o de potasio en presencia de NiBr₂(PPh₃)₂. Sin embargo, la revelación de los escritos antes mencionados demuestra que la cianación catalítica de haluros de arilo a menudo se desarrolla con rendimientos no satisfactorios.

- 35 El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar ácidos 2-alquil-4-trifluorometil-3-alquilsulfonilbenzoicos, que supere las desventajas de los procedimientos conocidos por el estado de la técnica.

Ahora se ha descubierto que los ácidos 2-alquil-4-trifluorometil-3-alquilsulfonilbenzoico pueden prepararse a bajo costo y con altos rendimientos mediante cianación de 1,3-dicloro-2-alquil-4-trifluorometilbencenos en presencia de un compuesto de níquel, un ligando de fosfina y otro metal, tiolación del benzonitrilo obtenido, hidrólisis del grupo nitrilo y posterior oxidación del grupo tio.

- 40 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar ácidos 2-alquil-4-trifluorometil-3-alquilsulfonilbenzoicos de la fórmula general (I), caracterizado porque

- a) en una primera etapa, un 1,3-dicloro-2-alquil-4-trifluorometilbenzoico se hace reaccionar con una fuente de cianuro en presencia de un compuesto de níquel, un ligando de fosfina y otro metal para formar un benzonitrilo,
45 b) en una segunda etapa, el benzonitrilo se hace reaccionar con un tiolato en presencia de un catalizador de transferencia de fase para formar el correspondiente tioéter,
c) en una tercera etapa, el grupo nitrilo se hidroliza para formar el grupo carboxilo,
d) en una cuarta etapa, el grupo tio se oxida con peróxido de hidrógeno, de manera opcional en presencia de un catalizador de oxidación,



y

e) donde los sustituyentes se definen como a continuación:

- 5 R^1 y R^2 son cada uno, de forma independiente entre sí, C_1 - C_4 -alquilo o fenilo sustituido por radicales s del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi,
- M es litio, sodio o potasio,
- N es 1 o 2,
- S es 1, 2 o 3.

10 Los compuestos de la fórmula (II) que se requieren para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención pueden obtenerse según procedimientos que, por lo general, se conocen por el experto. En consecuencia, por ejemplo, el documento WO 2005/044007 A1 describe la preparación de compuestos análogos de la fórmula (II), en donde R^1 es de manera opcional fenilo sustituido. Los compuestos de la fórmula (II), en donde R^1 es C_1 - C_4 -alquilo, pueden prepararse, por ejemplo, por desprotonación de 2,4-diclorobenzotrifluoruro con diisopropilamida de litio y la subsiguiente alquilación con un sulfato de dialquilo. El documento GB 2 194 235 A describe un procedimiento para

15 preparar 2,6-dicloro-3-trifluorometiltoluenos.

Ventajas significativas del procedimiento de acuerdo con la invención son los altos rendimientos, el uso de reactivos asequibles y las pequeñas cantidades de materiales residuales.

En las fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V), los radicales de alquilo con más de dos átomos de carbono pueden ser lineales o ramificados. Los radicales de alquilo son, por ejemplo, metilo, etilo, n- o i-propilo, n-, i-, t- o 2-butilo.

20 En el procedimiento de acuerdo con la invención, R^1 y R^2 son respectivamente metilo.

En la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, los cianuros inorgánicos como el cianuro de litio, el cianuro de sodio, el cianuro de potasio, el cianuro de magnesio, el cianuro de calcio, el cianuro de zinc o el hexacianoferrato(II) de potasio, y los compuestos de ciano orgánicos como las cianohidrinás, pueden utilizarse como

25 fuentes de cianuro. Se le da preferencia al cianuro de sodio, al cianuro de potasio, al cianuro de zinc, al hexacianoferrato(II) de potasio y a la cianohidrina de acetona. Se le da particular preferencia al cianuro de sodio y al cianuro de potasio. Las fuentes de cianuro pueden agregarse como material puro ya sea todo de una vez o en forma gradual. También es posible, de manera opcional, añadir dosificando una solución de la fuente de cianuro, por ejemplo, como solución al 30 % de cianuro de sodio en agua. Se le da preferencia a las reacciones en las cuales del 1 al 10 por ciento en moles de agua con respecto al compuesto de la fórmula (II) está presente en la mezcla de reacción. Se

30 le da particular preferencia del 1,5 al 5 por ciento en moles.

La fuente de cianuro se utiliza en una relación molar de 0,7:1 a 2:1, con respecto al compuesto de la fórmula general (II). Se utiliza con preferencia en una cantidad de 1,5:1 a 1:1, con particular preferencia de 1,2:1 a 1,1:1.

La reacción de la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo, por lo general, en un

35 disolvente. Se le da preferencia al acetonitrilo, acetona, metil etil cetona, tetrahidrofurano (THF), butironitrilo e isopropanol. Se le da particular preferencia al acetonitrilo, acetona, THF y metil etil cetona.

En la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, se pueden utilizar como compuesto de níquel

40 compuestos de níquel(0) y níquel (II) como bis(1,5-ciclooctadieno)níquel(0), bis(ciclopentadienil)níquel, metallíníquel cloruro dimer, cloruro de níquel(II), bromuro de níquel(II), acetato de níquel(II), acetilacetato de níquel(II), nitrato de níquel(II), en combinación con un ligando de fosfina. Se le da preferencia al cloruro de níquel(II) y al bromuro de níquel(II), con particular preferencia al bromuro de níquel(II). Los compuestos de níquel catalíticamente activos se

utilizan en cantidades del 0,1 al 20 por ciento en moles, con respecto al compuesto de la fórmula general (II). Se le da preferencia del 0,5 al 5 por ciento en moles, con particular preferencia del 1 al 2 por ciento en moles.

En la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, los mencionados a continuación pueden utilizarse como ligandos de fosfina: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, rac-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bifenilo, rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo, rac-6,6'-bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetrahidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxin, rac-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, bis(2-difenilfosfinofenil) éter (dpephos), trifenilfosfina, trifurfurilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, tri(p-tolil)fosfina, P(tBu₃), Cataxium A. Se le da preferencia al uso de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y bis(2-difenilfosfinofenil) éter (dpephos); se le da particular preferencia a 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) y bis(2-difenilfosfinofenil)éter (dpephos). Se le da preferencia muy particular a bis(2-difenilfosfinofenil)éter (dpephos).

Los ligandos de fosfina se utilizan en una relación molar de 1:1 a 5:1, con respecto al compuesto de níquel. Se utilizan con preferencia en una relación molar de 1,5:1 a 3:1, con particular preferencia 2:1.

El complejo de níquel(II) se activa mediante reducción por adición de un metal como zinc, magnesio o manganeso, con preferencia zinc. La cantidad de metal, con respecto al compuesto de la fórmula (II), es de 1 a 20 por ciento en moles. Se le da preferencia al uso del 2 al 10 por ciento en moles, con particular preferencia el 6 por ciento en moles. El metal se utiliza en forma de polvo o en forma de finas virutas. La sal de níquel(II) utilizada forma el catalizador realmente activo con el ligando de fosfina tras la reducción. Los catalizadores pueden prepararse por separado o pueden formarse *in situ*. En caso de que la actividad del catalizador disminuya demasiado durante el transcurso de la reacción, puede volver a aumentarse al agregar otro agente de reducción (1 al 5 por ciento en moles).

La reacción en la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, por lo general, se lleva a cabo a una temperatura de 25 a 100 °C, con preferencia de 60 a 90 °C, con preferencia particular de 70 a 90 °C. La reacción también puede llevarse a cabo a presión superatmosférica o a presión reducida.

En la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, el compuesto de la fórmula general (IV) se utiliza en una relación de cantidad de 1:1 a 2:1 equivalentes en moles con respecto al compuesto de la fórmula general (III). Se le da preferencia al uso de 1,1:1 a 1,5:1, con particular preferencia 1,3:1.

Los compuestos de la fórmula general (IV) pueden prepararse tanto *in situ* como *ex situ* a partir de los tioles correspondientes y una base, como hidróxidos de metal alcali, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcali, acetatos de metal alcali, alcóxidos de metal alcali y bases orgánicas. Las bases adecuadas son LiOH, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOAc, KOAc, LiOAc, NaOMe, NaOEt, NaO-t-Bu, KO-t-Bu, trialquilaminas, alquilpiridinas, fosfacenos y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno.

La reacción de la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención también puede llevarse a cabo en un disolvente. Se le da preferencia al metil t-butil éter, tolueno, clorobenceno, o-diclorobenceno y agua.

Como catalizador de transferencia de fase (PTC), se utilizan sales de amonio o de fosfonio, como cloruro de tetrahexilamonio, bromuro de tetrahexilamonio, yoduro de tetrahexilamonio, cloruro de tetraoctilamonio, bromuro de tetraoctilamonio, yoduro de tetraoctilamonio, Aliquat HTA-1®, Aliquat 134®, cloruro de dimetildidecilamonio, cloruro de dimetildodecilbencilamonio, cloruro de tributilhexadecilamonio, bromuro de tributilhexadecilamonio, cloruro de tributiltetradecilfosfonio y bromuro de tributiltetradecilfosfonio. Se le da preferencia al Aliquat 134® y al cloruro de tributiltetradecilfosfonio. El catalizador de transferencia de fase se utiliza, por lo general, en una cantidad del 0,1 al 10 por ciento en moles, con respecto al compuesto de la fórmula general (III). Se le da preferencia del 1 al 6 por ciento en moles, con preferencia particular del 2 al 4 por ciento en moles.

La reacción en la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, por lo general, se lleva a cabo a una temperatura de 10 a 70 °C, con preferencia de 50 a 60 °C. La hidrólisis del grupo nitrilo para formar el grupo carboxilo en la tercera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en condiciones ácidas en presencia de ácidos minerales, como H₂SO₄, HCl, HSO₃Cl, HF, HBr, HI, H₃PO₄ o ácidos orgánicos como CF₃COOH, ácido p-toluenesulfónico, ácido metanesulfónico o ácido trifluorometansulfónico, o con preferencia en condiciones básicas en presencia de bases inorgánicas, como LiOH, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOMe, NaOEt, NaO-t-Bu, KO-t-Bu o bases orgánicas como trialquilaminas, alquilpiridinas, fosfacenos y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU). Se le da preferencia a las bases inorgánicas como NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃.

La reacción en la tercera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, por lo general, se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 200 °C, con preferencia de 70 a 150 °C, con preferencia particular de 110 a 130 °C.

La reacción de la tercera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, por lo general, se lleva a cabo en un disolvente. Disolventes adecuados son agua, alcoholes como metanol, etanol, isopropanol o butanol así como hidrocarburos alifáticos y aromáticos, como n-hexano, benceno o tolueno, que pueden sustituirse por heteroátomos como flúor o cloro, como diclorometano, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno. Del mismo modo, se consideran

éteres como éter difenilo, metil ter-butil éter, isopropil etil éter, dioxano, dietilenglicol dimetil éter, dimetil glicol, dimetoxietano y THF; amidas como dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona (NMP) y mezclas de estos disolventes. Se le da preferencia al agua, y a los alcoholes como metanol, etanol, isopropanol y butanol. Se le da particular preferencia al metanol y n-butanol.

- 5 En la cuarta etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, el grupo tio del compuesto (Va) se oxidiza por medio de peróxido de hidrógeno, de manera opcional en presencia de un catalizador de oxidación. Los catalizadores de oxidación adecuados son Na_2WO_4 , Na_2MoO_4 así como sus hidratos, así como ácido sulfúrico en combinación con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido fórmico o ácido trifluoroacético.

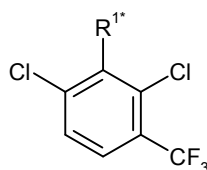
- 10 Los catalizadores de oxidación se utilizan en cantidades del 1 al 20 por ciento en moles, con respecto al compuesto de la fórmula general (Va). Se le da preferencia del 5 al 15 por ciento en moles, con preferencia particular el 10 por ciento en moles.

El peróxido de hidrógeno se utiliza en una cantidad de 2 a 10, con preferencia de 3 a 8, con preferencia particular de 3,5 a 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto de la fórmula general (Va). El peróxido de hidrógeno se utiliza por lo general como solución acuosa del 20 al 35 %.

- 15 La reacción en la cuarta etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, por lo general, se lleva a cabo a una temperatura de 30 a 100 °C, con preferencia de 40 a 95 °C, con preferencia particular de 70 a 95 °C.

- 20 La reacción de la cuarta etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, por lo general, se lleva a cabo en un disolvente. Disolventes adecuados son tolueno, clorobenceno, diclorobenceno, acetato de etilo, acetato de butilo, ácido acético, ácido fórmico, agua así como mezclas de ácido acético y ácido fórmico con agua. Se le da preferencia al tolueno, acetato de etilo, acetato de butilo, ácido acético, ácido fórmico, agua así como mezclas de ácido acético o ácido fórmico con agua. Se da preferencia particular al tolueno, acetato de butilo, agua, así como mezclas de ácido acético o ácido fórmico con agua.

- 25 Los compuestos de la fórmula (II), en donde R^1 representa sustituyentes particulares, son novedosos y muy adecuados como materiales de base para la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención. Por lo tanto, están revelados los compuestos de la fórmula (IIa)



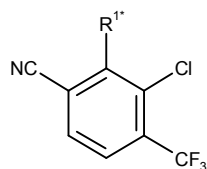
(IIa),

donde

R^1 es C_2 - C_4 -alquilo o fenilo sustituido por radicales s del grupo que consiste en cloro, fluoro, metoxi y etoxi,
s es 1, 2 o 3.

- 30 El objeto de la invención son compuestos de la fórmula (IIa), en donde R^1 es etilo, n-propilo o fenilo.

Los compuestos de la fórmula (III), en donde R^1 representa sustituyentes particulares, son novedosos y muy adecuados como material de base para la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención. Están revelados compuestos de la fórmula (IIIa).



(IIIa),

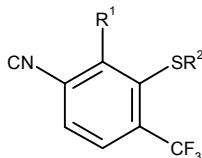
- 35 donde

R^1 es C_1 - C_4 -alquilo o fenilo sustituido por radicales s del grupo que consiste en cloro, fluoro, metoxi y etoxi,
s es 1, 2 o 3.

R^1 en fórmula (IIIa) es con preferencia metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o fenilo. R^1 en fórmula (IIIa) es con

preferencia particular metilo, etilo, n-propilo o fenilo. El objeto de la invención son compuestos de la fórmula (IIIa), donde R¹ en fórmula (IIIa) es metilo.

Los compuestos de la fórmula (V) son novedosos y muy adecuados como material de base para la tercera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención. Por lo tanto, están revelados compuestos de la fórmula (V),



5

(V),

donde

R¹ y R² son cada uno, de manera independiente entre sí, C₁-C₄-alquilo o fenilo sustituido por radicales s del grupo que consiste en cloro, fluoro, metoxi y etoxi,

s es 1, 2 o 3.

10 R¹ y R² en la fórmula (V), cada uno independiente entre sí, son con preferencia metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo. El objeto de la invención son compuestos de la fórmula (V), donde R¹ es metilo, y R² es metilo o etilo.

Los siguientes ejemplos explican la invención con más detalle. Preparación de ácido 2-metil-3-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benzoico. Etapa 1: 3-cloro-2-metil-4-(trifluorometil)benzonitrilo (Variante 1). En una atmósfera de argón, se disponen 0,44 g de NiBr₂ (2 mmol, el 2 % en moles) y 2,15 g de DPEPhos (4 mmol, el 4 % en moles) con
 15 0,39 g de polvo de zinc (6 mmol, el 6 % en moles). Se agregan 200 ml de acetonitrilo y se aumenta la temperatura interna a 50 °C mientras se agita. Después de 44 minutos, se reduce la temperatura interna a 10 °C. Después de 48 minutos a esta temperatura, se agregó 2,4-dicloro-3-metiltrifluorometilbenzoceno (22,9 g, 100 mmol, 1 equivalente), seguido por cianuro de sodio (5,4 g, 110 mmol, 1,1 equivalentes). La temperatura interna se aumenta a 80 °C y la mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evapora
 20 a presión reducida y posteriormente se mezcla con heptano y NaOH altamente diluido. La mezcla de dos fases se filtra, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se lava una vez con heptano. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con agua y luego se evaporan por completo a presión reducida. Se obtiene 3-cloro-2-metil-4-(trifluorometil)benzonitrilo en un rendimiento del 90 %.
 GC/MS: m/e = 219,1 (M); 199,1 (M-HF); 184,1 (M-Cl).

25 Etapa 1: 3-cloro-2-metil-4-(trifluorometil)benzonitrilo (variante 2)

En una atmósfera de argón, se disponen 2,96 g de complejo de NiBr₂-DPEPhos (3,9 mmol, el 1 % en moles) y 2,11 g de DPEPhos (3,0 mmol, el 1 % en moles) con 1,04 g de polvo de zinc (15,7 mmol, el 4 % en moles). Se agregan 400 ml de acetonitrilo y la temperatura interna se aumenta a 50 °C mientras se agita. Después de 20 minutos, la temperatura interna se reduce a 25 °C y se agregan 2,4-dicloro-3-metiltrifluorometilbenzoceno (91,6 g, 391,6 mmol, 1 equivalente) seguido por cianuro de sodio (23,03 g, 469,9 mmol, 1,2 equivalentes), zinc (0,53 g, 7,8 mmol, el 2 % en moles) y agua (0,16 ml, 8,9 mmol, el 2,3 % en moles). La temperatura interna se aumenta a 80 °C y la mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 7 horas. Entonces se agrega de nuevo zinc (0,53 g; 7,8 mmol, el 2 % en moles) y la mezcla se agita vigorosamente durante otras 13 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se evapora a presión reducida y luego se mezcla con metilciclohexano y NaOH altamente diluido. La mezcla de dos fases
 35 se filtra y la fase orgánica se separa. Esta última se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y luego se evapora por completo a presión reducida. Se obtiene 3-cloro-2-metil-4-(trifluorometil)benzonitrilo en un rendimiento del 89 %.

Etapa 2: 2-metil-3-(metilsulfanil)-4-(trifluorometil)benzonitrilo

Se disponen 21,4 g de 3-cloro-2-metil-4-(trifluorometil)benzonitrilo (88,7 mmol, 1 equivalente) a 50 °C. Se agrega una solución de NaSMe en H₂O al 21 % (38,5 ml, 115,4 mmol, 1,3 equivalentes), seguido de cloruro de tributiltetradecilfosfonio (773 mg, 1,78 mmol, el 2 % en moles). La mezcla se agita de 50 a 53 °C durante 16,5 horas, con lo cual la supervisión de la reacción por GC indica una conversión completa en el producto meta. El preparado se enfría y mezcla con una combinación de MTBE y agua. Las fases se separan, la fase orgánica se lava dos veces con agua y una vez con una solución de cloruro de sodio acuosa. La fase orgánica, por lo tanto, se evapora por completo a presión reducida. Se obtienen 23,7 g de 2-metil-3-(metilsulfanil)-4-(trifluorometil)benzonitrilo (pureza según quant.
 45 NMR: 88 %, rendimiento cuantitativo).

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

Se agregan 12,75 g (318,8 mmol, 3,5 equivalentes) de NaOH sólido, 12,75 ml de agua y 105 ml de n-butanol a 23,4 g de 2-metil-3-(metilsulfanil)-4-(trifluorometil)benzonitrilo (pureza: 90 %, 91 mmol, 1 equivalente). La mezcla se calienta

en un baño de aceite con una temperatura de baño de 125° durante 5 horas, con lo cual la supervisión de la reacción por RP-HPLC indica conversión completa. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con agua, y la mezcla de disolvente se elimina a presión reducida. La mezcla se diluye de nuevo con agua y se evapora para eliminar el n-butanol tanto como sea posible. Luego se agrega un poco de agua y la mezcla se acidifica con HCl acuoso concentrado mientras se enfría. El sólido graso resultante se vuelve más sólido con el tiempo mientras se agita. La mezcla se enfría en un baño de hielo, se filtra y se lava posteriormente con agua fría. La torta filtrante se lava dos veces con 50 ml de heptano y luego se seca. Se obtienen 23,1 g de ácido 2-metil-3-(metilsulfanil)-4-(trifluorometil)benzoico (pureza según quant. NMR: 89 %, el 90 % de rendimiento) como sólido blanco.

Etapas 4: ácido 2-Metil-3-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benzoico (variante 1)

10 Se disuelve ácido 2-metil-3-(metilsulfanil)-4-(trifluorometil)benzoico (9,6 g, 38 mmol, 1 equivalente) en 60 ml de n-butil acetato y se agregan 1,1 g (3,8 mmol, 0,1 equivalente) de tungstato de sodio deshidratado. El producto se agita intensamente y se calienta a 55 °C. 16,2 ml (190 mmol, 5 equivalentes) de una solución de peróxido de hidrógeno al 35 % se dosifican por una bomba de jeringa durante un periodo de 2 horas a una temperatura interna de 55-60°. La mezcla se vuelve a agitar a esta temperatura de 8 a 10 horas. La mezcla luego se enfría y se lleva 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 n-butil acetato se elimina a presión reducida. La suspensión espesa formada se enfría y mezcla con un poco de tolueno. El precipitado se filtra por succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 8,7 g de ácido 2-metil-3-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benzoico (rendimiento del 81%) como sólido blanco.

Etapas 4: ácido 2-metil-3-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benzoico (variante 2)

20 Ácido 2-metil-3-(metilsulfanil)-4-(trifluorometil)benzoico (112,5 g, 450 mmol, 1 equivalente) se suspende en 225 ml de agua y 56 ml de ácido acético. Se agregan luego 11 g (33,7 mmol) de tungstato de sodio deshidratado. El producto se agita intensamente y se calienta a 95 °C. 194 g (1,575 mol; 3,5 equivalentes) de una solución de peróxido de hidrógeno al 27,6 % se dosifican por bomba de jeringa durante un periodo de 4 horas a una temperatura interna de 95 °C. La mezcla se agita de nuevo a esta temperatura durante 6 horas. El producto luego se enfría a 2 °C, se elimina por filtración, se lava con agua y se seca. Se obtienen 120 g de ácido 2-metil-3-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)benzoico (rendimiento del 95 %) como sólido blanco.

Ejemplos de realización para la preparación de compuestos de la fórmula (II)

Ejemplo 1: preparación de 2,4-dicloro-3-metilbenzotrifluoruro

30 1 solución molar de diidopropilamida de litio en THF (0,6 mol) se agregó lentamente gota a gota a una solución de 2,4-diclorobenzotrifluoruro (107 g; 0,5 mol) y dimetil sulfato (75,6 g; 0,6 mol) en 500 ml de THF a -50 °C. La mezcla se agitó a -50 °C durante 2 horas y se calentó a 20 °C. Se agregaron lentamente gota a gota 200 ml de 1 N HCl como solución acuosa y el THF luego se eliminó a presión reducida a 40 °C. El producto se extrajo con 300 ml de hexano, el extracto se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. El hexano se eliminó a un vacío de 40 mbar. Se obtuvieron 110 g de una mezcla que, según análisis GC/MS, contiene el 78 % de 2,4-dicloro-3-metilbenzotrifluoruro, el 10 % de 2,4-diclorobenzotrifluoruro (educto) y el 12 % de 2,4-dicloro-3-etilbenzotrifluoruro. El producto deseado puede obtenerse en forma pura por medio de cristalización de metanol a -30 °C. Rendimiento: 73 g (64 % del teórico). M.p. 30-32 °C. B.p. 82-84 °C/8 mbar.

Ejemplo 2: Preparación de 2,4-dicloro-3-etilbenzotrifluoruro (variante 1)

2,4-dicloro-3-etilbenzotrifluoruro

40 Se agregó lentamente gota a gota 1 solución molar de diidopropilamida de litio en THF (1,1 mol) a una solución de 2,4-diclorobenzotrifluoruro (107 g; 0,5 mol) y sulfato de dimetilo (138 g; 1,1 mol) en 500 ml de THF a -50 °C. La mezcla se agitó a -50 °C durante 2 horas y se calentó a 20 °C. Se agregaron lentamente gota a gota 100 ml de 1 N HCl como solución acuosa y el THF luego se eliminó al vacío a 40 °C. El producto se extrajo con 300 ml de hexano, el extracto se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. La solución se concentró en un vacío de 40 mbar. Se obtuvieron 125 g de una mezcla que, según análisis GC/MS, contenía el 25 % de 2,4-dicloro-3-metilbenzotrifluoruro, el 5 % de 2,4-diclorobenzotrifluoruro (educto) y el 70 % de 2,4-dicloro-3-etilbenzotrifluoruro. El producto deseado puede purificarse por destilación al vacío en una columna Vigreux. Rendimiento: 69 g (58 % del teórico). B.p. 114-118 °C/15 mbar.

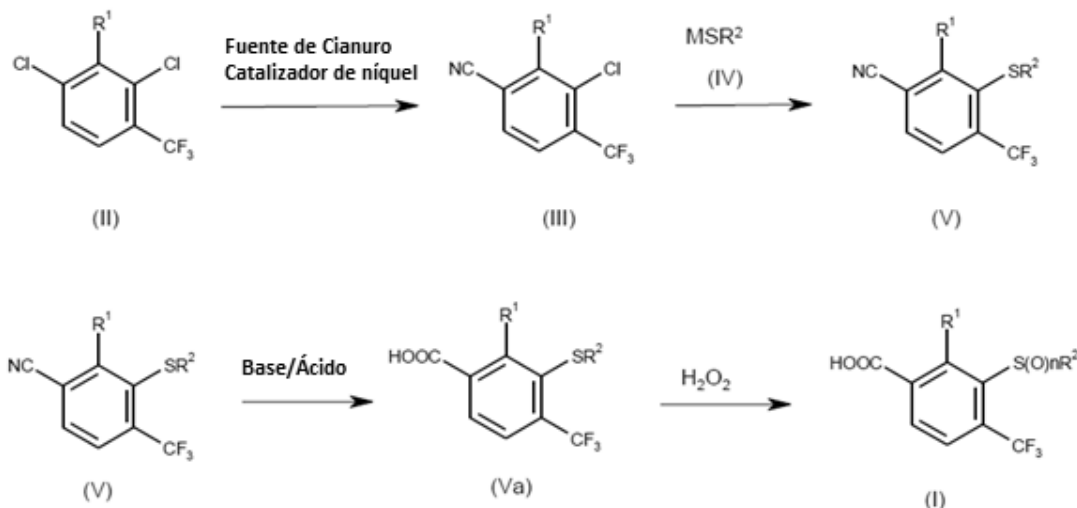
Preparación de 2,4-dicloro-3-metilbenzotrifluoruro (variante 2)

50 Se agregó lentamente gota a gota 1 solución molar de diisopropilamida de litio en THF a una solución de 2,4-diclorobenzotrifluoruro (107 g; 0,5 mol) y sulfato de dietilo (92,4 g; 0,6 mol) en 500 ml de THF a -50 °C. La mezcla se agitó a -50 °C durante 2 horas y se calentó a 20 °C. Luego se agregaron lentamente gota a gota 100 ml de 1 N HCl como solución acuosa y el THF luego se eliminó al vacío a 40 °C. Este producto se extrajo con 300 ml de hexano, el extracto se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. La solución se concentró en un vacío de 40 mbar. Se obtuvieron 116 g de una mezcla que, según análisis GC/MS, contenía el 78 % de 2,4-dicloro-3-etilbenzotrifluoruro. El producto deseado puede purificarse por destilación al vacío en una columna Vigreux.

REIVINDICACIONES

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

- 5 a) en una primera etapa, un 1,3-dicloro-2-alkil-4-trifluorometilbenzoato se hace reaccionar con una fuente de cianuro en presencia de un compuesto de níquel, un ligando de fosfina y otro metal para formar un benzonitrilo,
 b) en una segunda etapa, el benzonitrilo se hace reaccionar con un tiolato en presencia de un catalizador de transferencia de fase para formar el tioéter correspondiente,
 c) en una tercera etapa, el grupo nitrilo se hidroliza para formar un grupo carboxilo,
 d) en una cuarta etapa, el grupo tio se oxida, de manera opcional en presencia de un catalizador de oxidación,



10

y

e) donde los sustituyentes están definidos como a continuación:

- 15 R¹ y R² son cada uno, de forma independiente entre sí, C₁-C₄-alquilo o fenilo sustituido por radicales s del grupo que consiste en cloro, fluoro, metoxi y etoxi,
 M es litio, sodio o potasio,
 Nes 1 o 2,
 Ses 1, 2 o 3.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde R¹ y R² son cada uno metilo.

20 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, donde como fuente de cianuro se usa cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de zinc, hexacianoferrato(II) de potasio o cianhidrina de acetona.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, donde la fuente de cianuro se utiliza en una relación molar de 1:1 a 1,5:1, con respecto al compuesto de la fórmula general (II).

25 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, donde para producir el catalizador de níquel se utiliza cloruro de níquel(II) o bromuro de níquel(II) en una cantidad del 0,5 al 5 por ciento en moles, y el ligando de fosfina se utiliza en una cantidad del 0,5 al 10 por ciento en moles con respecto al compuesto de la fórmula general (II).

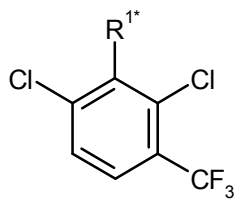
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, donde como ligando de fosfina se utiliza bis(2-difenilfosfinofenil)éter (dpephos), bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) o rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaptil (BINAP) en una relación molar de 1,5:1 a 3:1, con respecto al compuesto de níquel.

30 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, donde como ligando de fosfina se utiliza bis(2-difenilfosfinofenil)éter (dpephos).

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, donde como agente reductor se utiliza del 2 al 10 por ciento en moles de zinc, con respecto al compuesto de la fórmula (II).

35 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, donde como catalizador de oxidación se utiliza Na₂WO₄ en una cantidad del 5 al 15 por ciento en 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 (Va).

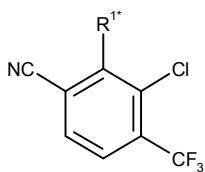
10. Compuestos de la fórmula (IIa):



(IIa),

donde R^{1*} es etilo, n-propilo o fenilo.

11. Compuesto de la fórmula (IIIa):

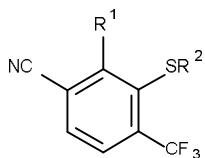


(IIIa),

5

donde R^{1*} es metilo.

12. Compuestos de la fórmula (V),



(V)

donde

10 R¹ es metilo, y
R² es metilo o etilo.