

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE FLUENSULFONA

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención está dirigida a un método de oxidación del 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1λ³,3λ²-tiazol y sus análogos correspondientes de sulfona, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-tiazol (fluensulfona) y sus análogos correspondientes, mediante el uso de catalizadores a base de óxido metálico y un oxidante.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La fluensulfona (5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-tiazol) es una nematocida que es efectiva contra varios nemátodos parásitos de plantas en un intervalo de cultivos agrícolas y hortícolas. Un método de su síntesis implica la oxidación del sulfuro correspondiente, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1λ³,3λ²-tiazol. El documento WO/2001/002378 describe la oxidación del sulfuro con reactivos peroxigenados tales como el ácido 3-clorobenzoico o peróxido de hidrógeno en presencia de un ácido carboxílico tal como el ácido acético.

Se reportó que una reacción con 3 equivalentes de H₂O₂ en ácido acético a 60 °C para obtener fluensulfona con un rendimiento del 76 %.

Se reportaron mejores rendimientos por la oxidación del sulfuro con Oxone o Caroat, una sal triple con peroximonosulfato de potasio como oxidante activo, 2KHSO₅•KHSO₄•K₂SO₄ (US 8,901,311, WO/2004/005268).

Aunque se reportan rendimientos mediante el uso de 2KHSO₅•KHSO₄•K₂SO₄ (US 8,901,311) frente al uso de H₂O₂ (WO/2001/002378), se introduce y se forma una cantidad significativa de sales de sulfato dañinas para el medio ambiente en la reacción frente a la formación de agua solamente con H₂O₂.

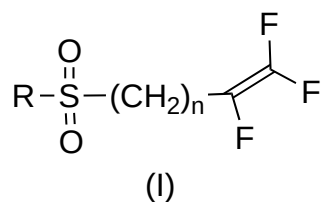
El problema con el uso de H₂O₂ como también se indica en el documento US 8,901,311 es que la oxidación más difícil del sulfóxido intermedio conduce a un rendimiento considerablemente bajo. Por lo cual, la oxidación adicional del sulfóxido a la sulfona tiene lugar solo de forma gradual y lenta y requiere muy altas temperaturas y tiempos de reacción más prolongados. Aún más problemático, una vez que se forma la sulfona, reacciona más a través de la escisión oxidativa del doble enlace fluorado y produce ácido 3-((5-cloro-1λ³,3λ²-tiazol-2-il)sulfonyl)propanoico y HF como subproductos no deseados. Se supuso que esta reacción era

el resultado de un ataque nucleofílico no catalítico de H₂O₂ principalmente en el doble enlace de la sulfona, que es muy electrofílica debido a la presencia de los sustituyentes de flúor y el grupo sulfona vecino. Por lo cual, al hacer reaccionar la sulfona con H₂O₂ incluso sin ningún catalizador, se observó la formación del ácido 3-((5-cloro-1λ³,3λ²-tiazol-2-il)sulfonyl)propanoico y HF debido a la escisión del doble enlace. Tal reacción secundaria indeseable también ocurre con H₂O₂ en presencia de ácido fórmico o ácido acético donde se forman reactivos perácidos oxigenantes in situ o en presencia de molibdato de uso común o catalizadores de tungstato.

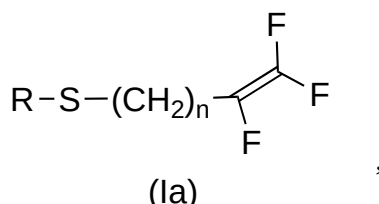
Esta invención proporciona la oxidación selectiva de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1λ³,3λ²-tiazol y sus análogos correspondientes de sulfona, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-tiazol y sus análogos correspondientes, mediante el uso de H₂O₂ acuoso como un agente oxidante/donador de oxígeno, en un medio de reacción bifásico acuoso. Una ventaja particular mediante el uso de un medio de reacción bifásico acuoso es que es fácil separar la fase acuosa que contiene el catalizador y la fase orgánica que contiene el producto deseado. De esta forma, el catalizador puede recuperarse y reusarse de forma bastante sencilla.

SUMARIO DE LA INVENCION

En una modalidad, esta invención proporciona un método para la preparación de un compuesto representado por la estructura de la Fórmula (I):



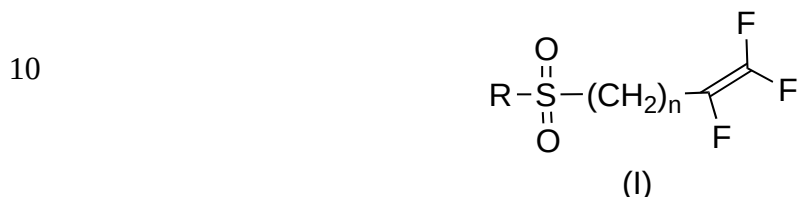
en donde R es un anillo heterocíclico seleccionado de tiofeno, tiazol, isotiazol, tiadiazol y tiatriazol, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente halogenado; y n es un número entero entre 1 y 6, que comprende la etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción un compuesto representado por la estructura de Fórmula (Ia):



n donde R y n son como se definió en la presente descripción anteriormente con H₂O₂ en una fase acuosa ácida en presencia de un catalizador.

En otra modalidad, esta invención proporciona un método para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-tiazol, que comprende una etapa de poner en
5 contacto el 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)thio)-1λ³,3λ²-tiazol, con H₂O₂ en una fase acuosa ácida en presencia de un catalizador.

En una modalidad, esta invención proporciona un método para la preparación de un compuesto representado por la estructura de la Fórmula (I):



en donde R es un anillo heterocíclico seleccionado de tiofeno, tiazol, isotiazol, tiadiazol y tiatriazol, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente halogenado; y n es un número
15 entero entre 1 y 6, que comprende la etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción un compuesto representado por la estructura de Fórmula (Ia):



en donde R y n son como se definió en la presente descripción anteriormente con un oxidante peroxigenado en una fase acuosa ácida en presencia de un catalizador.

En otra modalidad, esta invención proporciona un método para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-tiazol, que comprende una etapa de poner en
25 contacto 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)thio)-1λ³,3λ²-tiazol, con un oxidante peroxigenado en una fase acuosa ácida en presencia de un catalizador.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

El objeto considerado como la invención se señala particularmente y se reivindica claramente
30 en la porción conclusiva de la descripción. La invención, sin embargo, tanto en organización como en método de operación, junto con objetivos, características y ventajas de esta, puede

entenderse mejor por referencia a la descripción detallada siguiente cuando se lee con las figuras adjuntas en las que:

La figura 1 presenta un proceso de esta invención para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-tiazol, en donde el proceso de esta invención evita la formación del producto secundario de ácido 3-((5-cloro-1λ³,3λ²-tiazol-2-il)sulfonyl)propanoico. Se apreciará que, para la simplicidad y claridad de las ilustraciones, los elementos mostrados en las figuras no se dibujaron necesariamente a escala. Por ejemplo, las dimensiones de algunos de los elementos pueden exagerarse con relación a otros elementos para mayor claridad. Además, cuando se consideró apropiado, las referencias numéricas pueden repetirse entre las figuras para indicar elementos correspondientes o análogos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

En la siguiente descripción detallada se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar una mejor comprensión de la invención. Sin embargo, los expertos en la técnica entenderán que la presente invención puede practicarse sin estos detalles específicos. En otros casos los métodos, procedimientos y componentes bien conocidos no se describen en detalle para no oscurecer la presente invención.

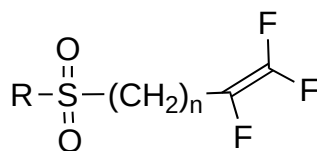
Esta invención está dirigida a un método de oxidación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)thio)-1λ³,3λ²-tiazol y sus análogos correspondientes 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-tiazol (fluensulfona) y sus análogos correspondientes, mediante el uso de catalizadores a base de óxido metálico y un oxidante. En otra modalidad, el oxidante es un oxidante peroxigenado. En otra modalidad, el oxidante es H₂O₂.

En una modalidad, el método de esta invención hace uso de un oxidante. En otra modalidad el oxidante es un oxidante peroxigenado soluble en agua. Los ejemplos no limitantes de un oxidante peroxigenado soluble en agua incluyen H₂O₂, monoperoxiftalato de magnesio, perborato de sodio, percarbonato de sodio, peróxido de hidrógeno de urea (UHP), o cualquiera de sus combinaciones. En otra modalidad, el oxidante peroxigenado es H₂O₂. En otra modalidad, el oxidante peroxigenado es monoperoxiftalato de magnesio. En otra modalidad, el oxidante peroxigenado es perborato de sodio. En otra modalidad, el oxidante peroxigenado es percarbonato de sodio. En otra modalidad, el oxidante peroxigenado es peróxido de hidrógeno

de urea (UHP). En otra modalidad, el oxidante peroxigenado forma peróxido de hidrógeno bajo condiciones de reacción ácidas.

En una modalidad, esta invención proporciona un método para la preparación de un compuesto representado por la estructura de la Fórmula (I):

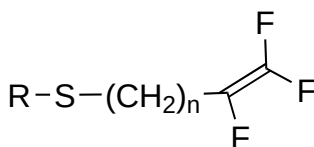
5



(I)

10 en donde R es un anillo heterocíclico seleccionado de tioteno, tiazol, isotiazol, tiadiazol y tiatriazol, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente halogenado; y n es un número entero entre 1 y 6, que comprende la etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción un compuesto representado por la estructura de Fórmula (Ia):

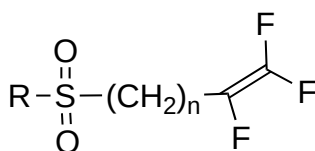
15



(Ia)

en donde R y n son como se definió en la presente descripción anteriormente con H₂O₂ en una fase acuosa ácida en presencia de un catalizador.

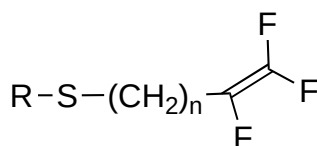
20 En una modalidad, esta invención proporciona un método para la preparación de un compuesto representado por la estructura de la Fórmula (I):



(I)

25 en donde R es un anillo heterocíclico seleccionado de tiofeno, tiazol, isotiazol, tiadiazol y tiatriazol, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente halogenado; y n es un número entero entre 1 y 6, que comprende la etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción un compuesto representado por la estructura de Fórmula (Ia):

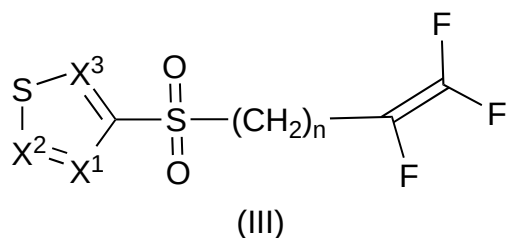
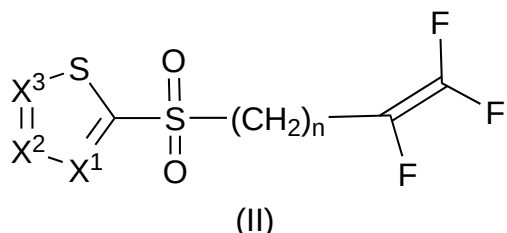
30



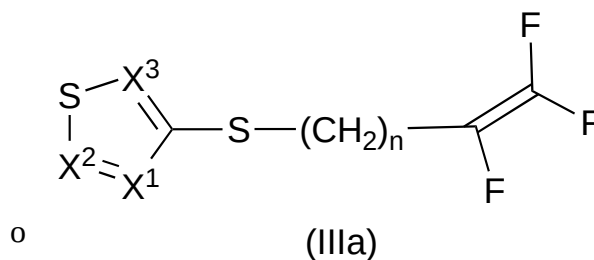
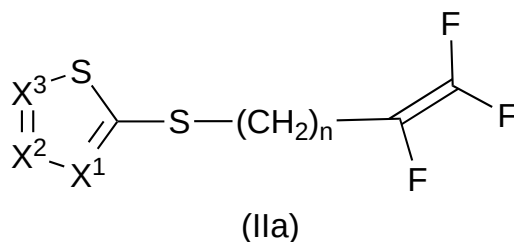
(Ia)

en donde R y n son como se definió en la presente descripción anteriormente con un oxidante peroxigenado en una fase acuosa ácida en presencia de un catalizador.

En otra modalidad, esta invención proporciona, un método para la preparación de un compuesto representado por la estructura de la Fórmula (II) o (III):

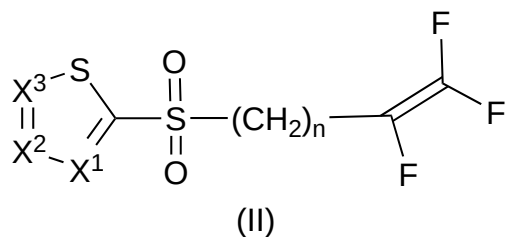


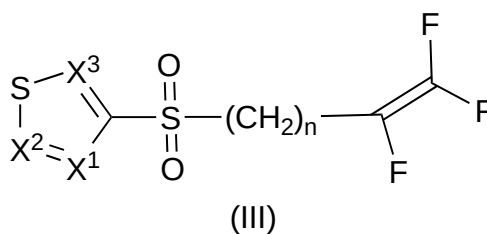
en donde X^1 - X^3 se seleccionan independientemente de: C-H, C-F, C-Cl, C-Br, C-I y N; y n es un número entero entre 1 y 6; que comprende la etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción un compuesto representado por la estructura (IIa) o (IIIa):



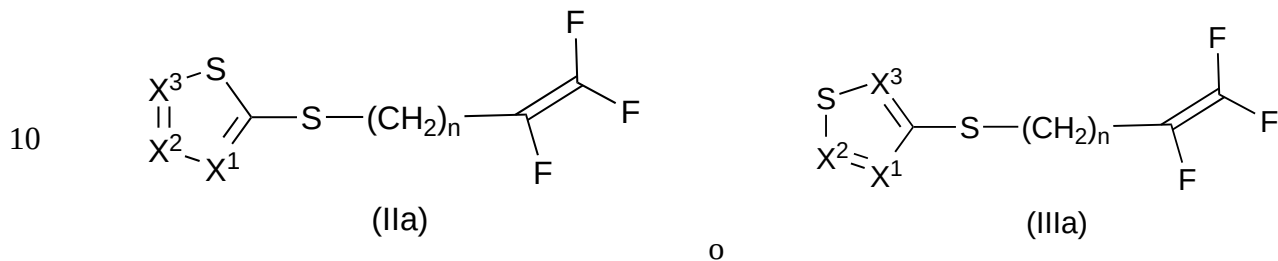
con H_2O_2 en una fase acuosa ácida en presencia de un catalizador; en donde X^1 - X^3 y n son como se definió anteriormente en la presente.

En otra modalidad, esta invención proporciona, un método para la preparación de un compuesto representado por la estructura de la Fórmula (II) o (III):





5 en donde X^1 - X^3 se seleccionan independientemente de: C-H, C-F, C-Cl, C-Br, C-I y N; y n es un número entero entre 1 y 6; que comprende la etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción un compuesto representado por la estructura (IIa) o (IIIa):



con un oxidante peroxigenado en una fase acuosa ácida en presencia de un catalizador; en donde X^1 - X^3 y n son como se definió anteriormente en la presente.

15 En otra modalidad, X^3 se selecciona de: C-H, C-F, C-Cl, C-Br y C-I; y X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de C-H y N.

En otra modalidad, esta invención está dirigida a un método de oxidación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol a su sulfona correspondiente, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol (fluensulfona), mediante el uso de catalizadores a
20 base de óxido metálico y un oxidante. En otra modalidad, el oxidante es un oxidante peroxigenado. En otra modalidad, el oxidante es H₂O₂.

En una modalidad, esta invención está dirigida a un método para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula I, II o III, que comprende una etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos correspondientes de Fórmula Ia, IIa o
25 IIa con H₂O₂ acuoso en una fase acuosa ácida en presencia de un catalizador. En otra modalidad, esta invención está dirigida a un método para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol (fluensulfona), que comprende la etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol con H₂O₂
30 acuoso en una fase acuosa ácida en presencia de un catalizador.

En una modalidad, esta invención está dirigida a un método para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol o sus análogos de Fórmula I, II o III, que comprende una etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)thio)-1λ³,3λ²-thiazole o sus análogos correspondientes de Fórmula Ia, IIa o IIIa con un oxidante peroxigenado soluble en agua en una fase acuosa ácida en presencia de un catalizador. En otra modalidad, esta invención está dirigida a un método para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol (fluensulfona), que comprende la etapa de poner en contacto en una mezcla de reacción 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)thio)-1λ³,3λ²-thiazol con un oxidante peroxigenado soluble en agua en una fase acuosa ácida en presencia de un catalizador.

En una modalidad, el método para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol o sus análogos de Fórmula I-III hacen uso de un catalizador. En otra modalidad, el catalizador es al menos un óxido metálico o una sal de óxido metálico. En otra modalidad, el óxido metálico comprende: óxido de tungsteno, óxido de molibdeno, óxido de vanadio, óxido de niobio, óxido de tantalio, óxido de renio, óxido de titanio, óxido de zirconio, óxido de cromo, óxido de hafnio o sus combinaciones.

En otra modalidad, el catalizador es al menos una sal de óxido metálico de fórmula M_qM'O_x, en donde

M es hidrógeno, un metal alcalino o alcalinotérreo;

M' es titanio, vanadio, cromo, zirconio, niobio, molibdeno, hafnio, tántalo, renio o tungsteno;

x es un número entero entre 2-6; y

q es un número entero entre 1-4.

En otra modalidad M de fórmula M_qM'O_x es hidrógeno, metal alcalino o alcalinotérreo. En otra modalidad, M es hidrógeno, sodio, potasio, calcio o magnesio. En otra modalidad, M' de la fórmula M_qM'O_x es titanio, vanadio, cromo, zirconio, niobio, molibdeno, hafnio, tántalo, renio o tungsteno. En otra modalidad, x de la fórmula M_qM'O_x es un número entero entre 2-6. En otra modalidad, x es 2, 3, 4, 5 o 6. En otra modalidad q de la fórmula M_qM'O_x es un número entero entre 1-4. En otra modalidad, q es 1, 2, 3 o 4.

En otra modalidad, al menos una sal de óxido metálico es vanadato de sodio, molibdato de sodio o tungstato de sodio o sus combinaciones. En otra modalidad, la sal de óxido metálico es

tungstato de sodio.

En otra modalidad, el catalizador se hidrata.

En otra modalidad, la concentración del catalizador en la mezcla de reacción está entre 0.01 - 20 % en moles frente al material de partida 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -

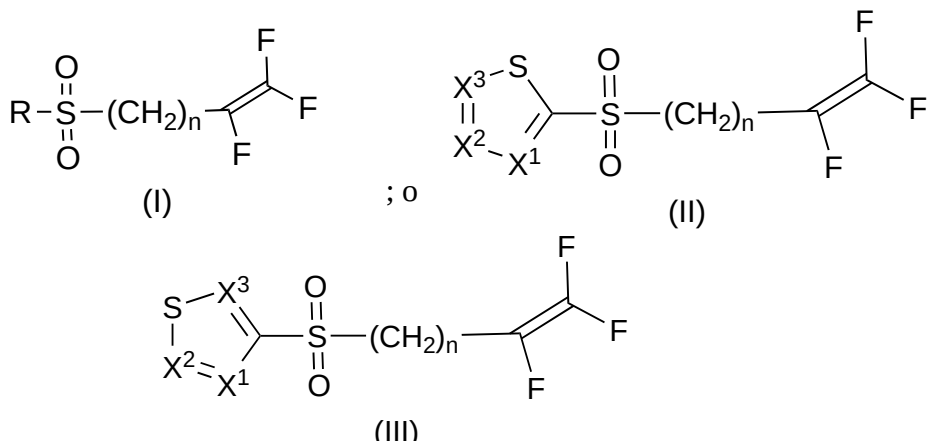
5 tiazol o sus análogos de Fórmula Ia, IIa o IIIa. En otra modalidad, la concentración del catalizador en la mezcla de reacción está entre 1-10 % en moles frente a 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula Ia, IIa o IIIa. En otra modalidad, la concentración del catalizador en la mezcla de reacción está entre 1-5 % en moles frente a 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula Ia, IIa o IIIa. En otra modalidad, la concentración del catalizador en la mezcla de reacción está entre 0.01-1 % en moles frente a 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula Ia, IIa o IIIa. En otra modalidad, la concentración del catalizador en la mezcla de reacción está entre 0.01-2 % en moles frente a 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula Ia, IIa o IIIa. En otra modalidad, la concentración del catalizador en la mezcla de reacción está entre 0.01-3 % en moles frente a 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula Ia, IIa o IIIa. En otra modalidad, la concentración del catalizador en la mezcla de reacción está entre 0.01-4 % en moles frente a 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula Ia, IIa o IIIa. En otra modalidad, la concentración del catalizador en la mezcla de reacción está entre 0.01-5 % en moles frente a 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula Ia, IIa o IIIa. En otra modalidad, la concentración del catalizador en la mezcla de reacción está entre 0.01-8 % en moles frente a 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula Ia, IIa o IIIa. En otra modalidad, la concentración del catalizador en la mezcla de reacción está entre 0.01-10 % en moles frente a 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula Ia, IIa o IIIa.

En otra modalidad, el catalizador se recicla y se reusa. En otra modalidad, el catalizador se reusa.

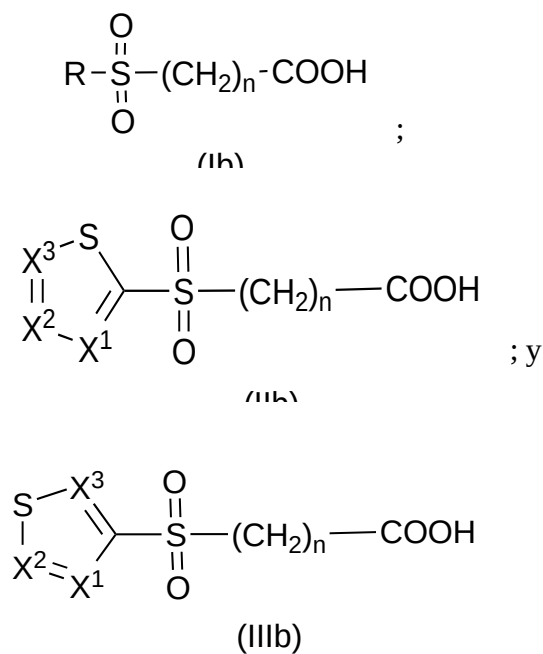
En otra modalidad, el catalizador no se aísla y se reusa dentro de la mezcla de reacción.

En una modalidad, el método para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula Ia, IIa o IIIa hacen uso de una solución acuosa ácida. Se encontró que el uso de una solución acuosa ácida reduce la nucleofilia del

oxidante de peróxido de hidrógeno que lo hace menos reactivo a la fracción trifluoroalqueno electrofílico, especialmente cuando hay grupos sulfona o sulfóxido adyacentes y, de esta manera, inhibe la reacción del doble enlace con un oxidante peroxigenado tal como H₂O₂ e inhibe la formación del producto secundario ácido 3-((5-cloro-1λ³,3λ²-tiazol-2-il)sulfonyl)propanoico o sus análogos (por ejemplo las Fórmulas (Ib-IIIb), vea más abajo). En otra modalidad, el método para la preparación del compuesto representado por las Fórmulas (I)-(III):



produce menos de 15 % en peso de los compuestos de productos secundarios correspondientes representados por las Fórmulas (Ib)-(IIIb):



en donde R, X^1-X^3 y son como se definió anteriormente en la presente. En otra modalidad, el rendimiento del compuesto de Fórmulas (Ib)-(IIIb) está entre 0-2 % en peso. En otra modalidad, el rendimiento del compuesto de Fórmulas (Ib)-(IIIb) está entre 2-5 % en peso. En otra modalidad, el rendimiento del compuesto de Fórmulas (Ib)-(IIIb) está entre 5-10 % en peso. En otra modalidad, el rendimiento del compuesto de Fórmulas (Ib)-(IIIb) está entre 10-15 % en peso. En otra modalidad, el método para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol produce menos del 2 % en peso del producto secundario ácido 3-((5-cloro-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol-2-il)sulfonyl)propanoico.

En una modalidad, el método para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula I-III hacen uso de una solución acuosa ácida. En otra modalidad, la fase acuosa ácida comprende HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, MeSO₃H, CF₃SO₃H o sus combinaciones. En otra modalidad, la fase acuosa ácida comprende H₂SO₄. En otra modalidad, la concentración del ácido en la fase acuosa ácida está entre 0.5-8 M. En otra modalidad, la concentración del ácido en la fase acuosa ácida está entre 1-6 M. En otra modalidad, la concentración del ácido en la fase acuosa ácida está entre 2-5 M.

En una modalidad, el método para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula I-III, hacen uso de un oxidante. En otra modalidad, el oxidante es un oxidante peroxigenado. En otra modalidad, el oxidante es H₂O₂. En otra modalidad, se añaden entre 2-10 equivalentes molares del oxidante con relación a 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)thio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula Ia-IIIa. En otra modalidad, se añaden entre 2-5 equivalentes molares del oxidante con relación a 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)thio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula Ia-IIIa. En otra modalidad, se añaden entre 2-4 equivalentes molares del oxidante con relación a 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)thio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula Ia-IIIa. En otra modalidad, se añaden entre 3-3.5 equivalentes molares del oxidante con relación a 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)thio)-1 λ^3 ,3 λ^2 -tiazol o sus análogos de Fórmula Ia-IIIa. En otra modalidad, la concentración del peróxido de hidrógeno acuoso uso está entre 3 % y 90 % en volumen (es decir, la concentración comercial de peróxido de hidrógeno acuoso). En otra modalidad, la concentración del peróxido de hidrógeno acuoso uso está entre 20 % y 60 % en peso (es decir, la concentración comercial de peróxido de hidrógeno acuoso).

En una modalidad, la mezcla de reacción para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol o sus análogos de Fórmula I-III es bifásica. En otra modalidad, bifásica se refiere a una fase acuosa que comprende un oxidante, un catalizador y un ácido y una fase orgánica que comprende el sustrato de sulfuro, el producto de sulfona y, opcionalmente, un solvente orgánico inmiscible en agua. En otra modalidad, bifásica se refiere a una fase acuosa que comprende un oxidante, un catalizador, y un ácido y una fase orgánica que comprende el sustrato de sulfuro y el producto de sulfona sin un solvente orgánico inmiscible en agua.

En una modalidad, el método para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol o análogos de los mismos de Fórmula I, II o III es una reacción de una fase.

En una modalidad, la mezcla de reacción para la preparación de 5-cloro-2 ((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol o sus análogos de Fórmula I-III comprende agua y no incluye un solvente orgánico inmiscible en agua. En otra modalidad, la mezcla de reacción comprende agua y un solvente orgánico inmiscible en agua. Los ejemplos no limitantes de un solvente orgánico inmiscible en agua incluyen hexano, pentano, tolueno, metilciclohexano, clorobenceno, acetato de etilo y varios éteres. En otra modalidad, la mezcla de reacción comprende agua y un solvente y/o tensioactivo miscible en agua. Los ejemplos no limitantes de un solvente miscible en agua incluyen acetonitrilo, metanol, etanol, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, n-metilpirrolidona o sus combinaciones. En otra modalidad, la mezcla de reacción comprende agua y un solvente orgánico inmiscible en agua y/o tensioactivo.

En algunas modalidades, el tensioactivo puede incluir, pero no se limita a, polialquilenglicol, alcohol alcoxilado, sal de sulfato de alquilo o cualquiera de sus combinaciones. En algunas modalidades, el tensioactivo comprende polialquilenglicol, alcohol alcoxilado, sal de sulfato de alquilo o cualquiera de sus combinaciones. Los ejemplos no limitantes de tensioactivos incluyen polietilenglicol (tal como PEG400), polioxietilen lauril éter (tal como Brij35), sal de dodecilsulfato (tal como SDS).

En una modalidad, la reacción para la preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol o sus análogos de Fórmula I-III se lleva a cabo a una temperatura que varía entre 0 °C y 100 °C. En otra modalidad a una temperatura de entre 20 °C a 40 °C. En otra modalidad a una temperatura de entre 20 °C y 50 °C. En otra modalidad a una temperatura de entre 20 °C y 60 °C. En otra modalidad a una temperatura de entre 20 °C y 70 °C. En otra

modalidad a una temperatura de entre 25 °C a 40 °C. En otra modalidad a una temperatura de entre 25 °C a 50 °C. En otra modalidad a una temperatura de entre 25 °C a 60 °C. En otra modalidad a una temperatura de entre 25 °C a 70 °C. En otra modalidad a una temperatura de entre 26 °C y 100 °C. En otra modalidad a una temperatura de entre 30 °C y 80 °C. En otra modalidad a una temperatura de entre 10 °C y 80 °C. En otra modalidad a una temperatura de entre 20 °C a 80 °C. En otra modalidad a una temperatura de entre 10 °C a 50 °C. En otra modalidad a una temperatura de entre 15 °C a 35 °C. En otra modalidad, a una temperatura de al menos 15 °C. En otra modalidad, a una temperatura de al menos 20 °C. En otra modalidad, a una temperatura de al menos 25 °C.

- 10 En una modalidad, esta invención está dirigida a 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol o sus análogos de Fórmula I-III, preparados mediante el proceso de esta invención. En otra modalidad, el 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol o sus análogos de Fórmula I-III, preparados mediante el proceso de esta invención tiene una pureza superior al 97 %. En otra modalidad, el 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol o sus análogos de Fórmula I-III, preparados mediante el proceso de esta invención, no tienen más que 1 % en peso del ácido 3-((5-cloro-1λ³,3λ²-thiazol-2-il)sulfonyl)propanoico o sus análogos, representado por las Fórmulas (Ib-IIIb); en otra modalidad menos de 2 % en peso del ácido 3-((5-cloro-1λ³,3λ²-thiazol-2-il)sulfonyl)propanoico o sus análogos, representado por las Fórmulas (Ib-IIIb), donde las Fórmulas (Ib-IIIb) se describen anteriormente en la presente.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar más completamente las modalidades preferidas de la invención. Sin embargo, no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes del amplio alcance de la invención.

25 EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol

- Se preparó una mezcla de sulfuro, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)thio)-1λ³,3λ²-thiazol (14 g, 54 mmol), ácido sulfúrico 20 ml 4 M, 780 mg Na₂WO₄ (2.3 mmol, 4 % en moles) y luego se añadió gota a gota 7 ml de H₂O₂ al 60 % (140 mmol) durante un período de 2 horas. Después de 20 h a 22 °C, el análisis de la mezcla de reacción mediante HPLC mostró la conversión total

del material de partida y la formación de la sulfona deseada, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol con una selectividad de 96 %. Los subproductos fueron 3 % de sulfóxido, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfinyl)-1λ³,3λ²-thiazol y 1 % del ácido 3-((5-cloro-1λ³,3λ²-thiazol-2-il)sulfonyl)propanoico. Rendimiento de la fluensulfona - 14.7 g.

5 Ejemplo 2

Preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol

Se preparó una mezcla de sulfuro, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)thio)-1λ³,3λ²-thiazol (14 g, 54 mmol), ácido sulfúrico 20 ml 4 M, 780 mg Na₂WO₄ (2.3 mmol, 4 % en moles) y luego se añadió gota a gota 7 ml de H₂O₂ al 60 % (140 mmol) durante un período de 2 horas. Después de 7 h a 35 °C, el análisis de la mezcla de reacción mediante HPLC mostró la conversión total del material de partida y la formación de la sulfona deseada, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol con una selectividad de 91 %.

Ejemplo 3

Preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol

Se preparó una mezcla de sulfuro, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)thio)-1λ³,3λ²-thiazol (14 g, 54 mmol), ácido sulfúrico 20 ml 4 M, 390 mg Na₂WO₄ (1.65 mmol, 2 % en moles) y luego se añadió gota a gota 7 ml de H₂O₂ al 60 % (140 mmol) durante un período de 2 horas. Después de 20 h a 22 °C, el análisis de la mezcla de reacción mediante HPLC mostró la conversión total del material de partida y la formación de la sulfona deseada, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol con una selectividad de 86 %.

Ejemplo 4

Preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol

Se preparó una mezcla de sulfuro, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)thio)-1λ³,3λ²-thiazol (14 g, 54 mmol), ácido fosfórico 20 ml 4 M, 780 mg Na₂WO₄ (2.3 mmol, 4 % en moles) y luego se añadió gota a gota 7 ml de H₂O₂ al 60 % (140 mmol) durante un período de 2 horas. Después de 20 h a 22 °C, el análisis de la mezcla de reacción por HPLC mostró la conversión total del material de partida y la formación de la sulfona deseada, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-thiazol con una selectividad del 75 % debido a la extensa descomposición de H₂O₂.

30 Ejemplo 5

Experimentos de reciclaje en fase acuosa.

Mediante el uso del procedimiento del Ejemplo 1, se preparó una mezcla de sulfuro, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1λ³,3λ²-tiazol (14 g, 54 mmol), ácido sulfúrico 20 ml 4 M, 780 mg Na₂WO₄ (2.3 mmol, 4 % en moles) y luego se añadió gota a gota 7 ml de H₂O₂ al 60 % (140 mmol) durante un período de 2 horas. Después de 20 h a 22 °C, el análisis de la mezcla de reacción mediante HPLC mostró la conversión total del material de partida y la formación de la fluensulfona deseada, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-tiazol con una selectividad del 96 %. Después de la separación de la fase orgánica (que comprende el producto de sulfona, sin incluir un solvente orgánico) de la fase acuosa, se eliminó el 33 % de la fase acuosa para mantener constante el volumen de reacción al agregar 1/3 de las cantidades iniciales de Na₂WO₄, H₂SO₄ y H₂O₂. Los experimentos de reciclaje llevados a cabo de esta manera revelaron que la conversión de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1λ³,3λ²-tiazol y la selectividad a fluensulfona, fueron idénticas dentro de un intervalo de ± 1 %.

Ejemplo 6

Preparación de 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-tiazol

Se preparó una mezcla de sulfuro, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tio)-1λ³,3λ²-tiazol (100 g, 370 mmol), ácido sulfúrico 150 ml 2 M, 5.5 gr Na₂WO₄ y luego se añadió gota a gota 65 gr de H₂O₂ al 50 % (955 mmol) durante un período de 1.5 horas a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se calentó a 40 °C y se agitó durante 13 horas. El análisis de la mezcla de reacción mediante HPLC mostró la conversión total del material de partida y la formación de la sulfona deseada, 5-cloro-2-((3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)sulfonyl)-1λ³,3λ²-tiazol. El producto se aisló con un rendimiento del 77 % con una selectividad del 97 %.

Aunque determinadas características de la invención se han ilustrado y descrito en la presente descripción, muchas modificaciones, sustituciones, cambios y equivalentes serán evidentes para un experto en la técnica. Por lo tanto, debe entenderse que las reivindicaciones adjuntas se destinan a cubrir todas las modificaciones y cambios que caigan dentro del verdadero espíritu de la invención.

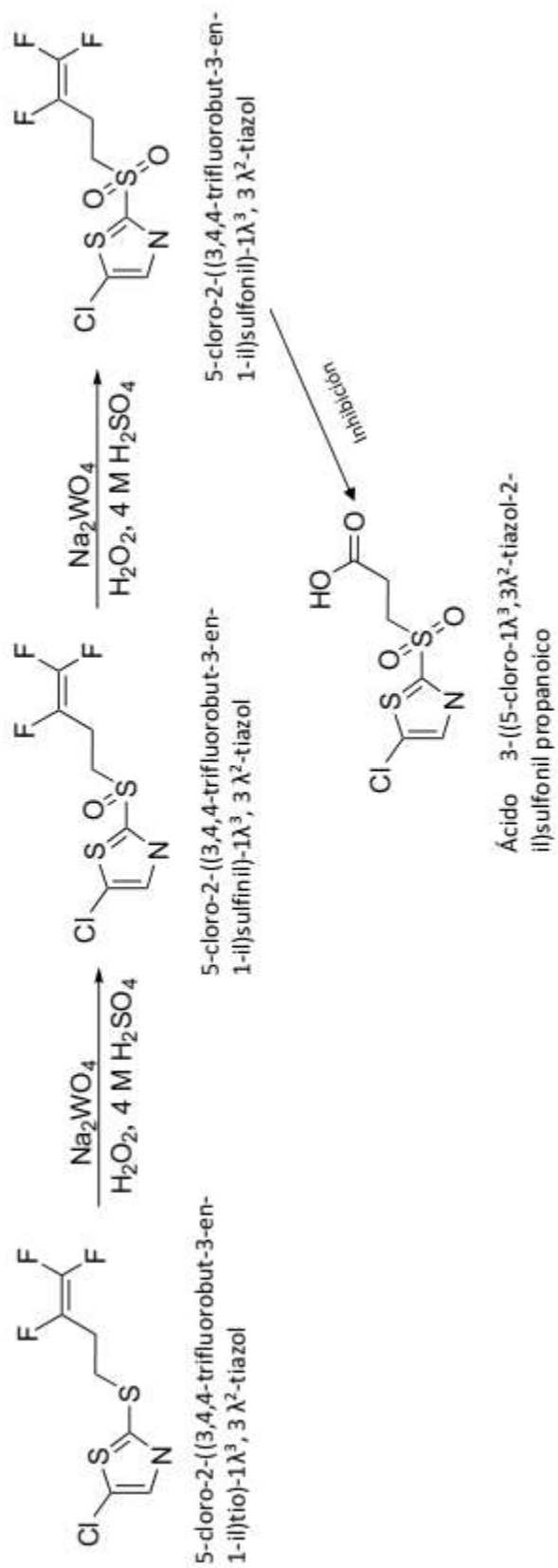


Figura 1