

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 836 450**

51 Int. Cl.:

C07D 213/34 (2006.01)

C07D 213/57 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2017 PCT/US2017/037826**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.12.2017 WO17222924**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2017 E 17815968 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2020 EP 3475259**

54 Título: **Métodos de fabricar determinadas sulfiliminas sustituidas**

30 Prioridad:

21.06.2016 US 201662352699 P

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

25.06.2021

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)
9330 Zionsville Road
Zionsville, Indiana 46268, US**

72 Inventor/es:

**OLSON, KURT D. y
SHINKLE, AARON A.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 836 450 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

Métodos de fabricar determinadas sulfiliminas sustituidas

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. Nº de serie 62/352.699, presentada el 21 de junio de 2016.

10 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para fabricar determinadas sulfiliminas sustituidas con ciano.

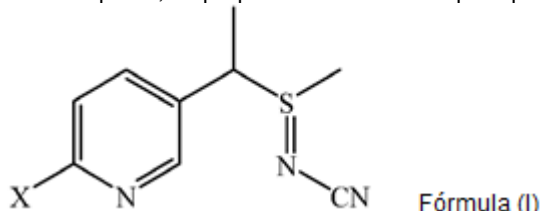
15 Sulfiliminas sustituidas con ciano son compuestos intermedios útiles para la preparación de determinadas nuevas sulfoximinas insecticidas; véanse, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. 7.678.920 B2 y 7.687.634 B2. La patente de EE.UU. 7.868.027 B2 describe la fabricación de sulfiliminas sustituidas mediante la reacción del sulfuro correspondiente con una solución de cianamida e hipoclorito en un disolvente orgánico adecuado. Si bien el procedimiento de hipoclorito de la patente de EE.UU. 7.868.027 B2 es preferible al procedimiento de diacetato de yodobenceno descrito en las Patentes de EE.UU. 7.678.920 B2 y 7.687.634 B2, está plagado de niveles significativos de subproductos formados por reacciones competitivas de los materiales de partida de sulfuro y los productos de sulfilimina.

Por lo tanto, existe la necesidad de invenciones que sean útiles para producir las sulfiliminas sustituidas de manera eficiente y con mayores rendimientos.

25 Sumario de la invención

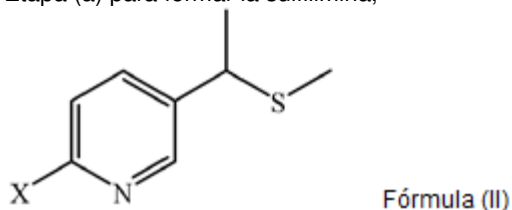
Se proporcionan métodos y/o sistemas para convertir compuestos intermedios de sulfuros en sulfiliminas utilizando una serie de reactores de bucle continuos en lugar de un reactor discontinuo. Las ventajas de los métodos y sistemas proporcionados incluyen un rendimiento total mejorado y una velocidad de reacción incrementada debido a una gestión mejorada del calor y una mezcladura de fases mejorada.

En un aspecto, se proporciona un método para preparar una sulfilimina de Fórmula (I),



en donde X representa halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄. El método comprende:

- 35 (a) mezclar una solución de cianamida, una solución de hipoclorito y un disolvente en un primer reactor de bucle continuo;
- (b) transferir la mezcla de la Etapa (a) a un segundo reactor de bucle continuo;
- (c) añadir un sulfuro de Fórmula (II) en el segundo reactor de bucle continuo que reacciona con la mezcla de la Etapa (a) para formar la sulfilimina,

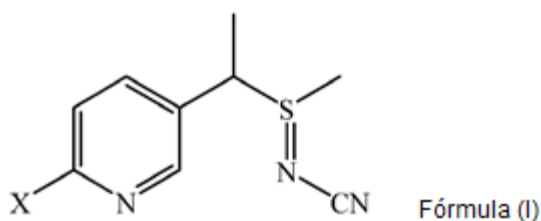


40 en donde X es como se definió previamente; y

- (d) decantar la fase acuosa, dando una fase orgánica que contiene una sulfilimina de Fórmula (I).

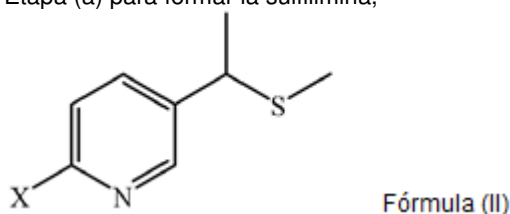
45 En una realización, X representa CF₃. En otra realización, el disolvente comprende acetonitrilo. En otra realización, la Etapa (a) se realiza a una temperatura entre -9°C y +3°C, lo más preferiblemente -5°C. En otra realización, la Etapa (c) se realiza a una temperatura entre -15°C y 0°C, lo más preferiblemente -5°C. En otra realización, la relación molar de cianamida/hipoclorito está entre 1,15 y 1,4. En otra realización, la relación molar de hipoclorito/sulfuro está entre 1,2 y 1,6. En otra realización, la relación en masa de disolvente/sulfuro está entre 2,5 y 3. En otra realización, la relación molar de cianamida/hipoclorito está entre 1,2 y 1,3, la relación molar de hipoclorito/sulfuro está entre 1,2 y 1,5, y/o la relación en masa de el disolvente/sulfuro está entre 2,5 y 3.

50 En otro aspecto, se proporciona un método para preparar una sulfilimina de Fórmula (I),



en donde X representa halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄. El método comprende:

- 5 (a) mezclar una solución de cianamida, una solución de hipoclorito y un disolvente en un primer reactor de circuito continuo;
 (b) transferir la mezcla de la Etapa (a) a un segundo reactor de bucle continuo;
 (c) añadir un sulfuro de Fórmula (II) en el segundo reactor de bucle continuo que reacciona con la mezcla de la Etapa (a) para formar la sulfilimina,

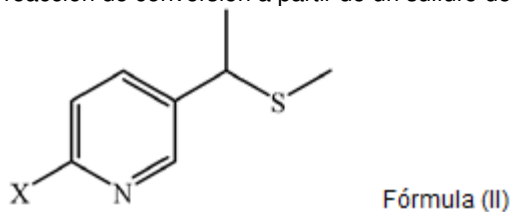


en donde X es como se definió previamente;

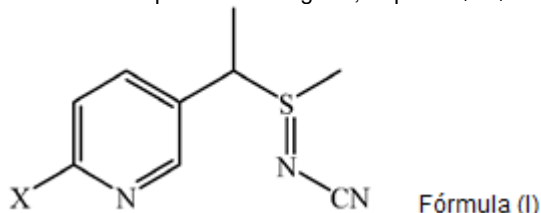
- 10 (d) decantar la fase acuosa, dando una fase orgánica que contiene una sulfilimina de Fórmula (I), y
 (e) retro-extraer la fase acuosa decantada en la etapa I con disolvente adicional para recuperar sulfilimina de Fórmula (I) adicional para combinar con la fase orgánica de la etapa (d).

- 15 En una realización, la etapa (e) se realiza entre -3 °C y +3 °C. En otra realización, la etapa (e) se realiza de forma continua con una relación en masa de tasa de alimentación de disolvente/fase acuosa entre 0,15 y 0,30, lo más preferiblemente 0,22. En otra realización, X representa CF₃. En otra realización, el disolvente comprende acetonitrilo. En otra realización, la Etapa (a) se realiza a una temperatura entre -9 °C y +3 °C, lo más preferiblemente -5 °C. En otra realización, la Etapa (c) se realiza a una temperatura entre -15 °C y +3 °C, lo más preferiblemente -5 °C. En otra realización, la relación molar de cianamida/hipoclorito está entre 1,15 y 1,4. En otra realización, la relación molar de hipoclorito/sulfuro está entre 1,2 y 1,6. En otra realización, la relación en masa de disolvente nitrilo/sulfuro está entre 2,5 y 3. En otra realización, la relación molar de cianamida/hipoclorito está entre 1,15 y 1,4, la relación molar de hipoclorito/sulfuro está entre 1,2 y 1,6, y/o la relación en masa de disolvente nitrilo/sulfuro está entre 2,5 y 3.

- 25 En otro aspecto, se proporciona un método para reducir la formación de sólidos y/o la liberación de gas después de una reacción de conversión a partir de un sulfuro de Fórmula (II),



en donde X representa halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄, en una sulfilimina de Fórmula (I),



- 30 en donde X es como se definió previamente. El método comprende extinguir la solución orgánica producida por una reacción de conversión, decantación acuosa y, opcionalmente, retro-extracción de la fase acuosa decantada, elevando la temperatura de la solución orgánica entre 50 °C y 95 °C y/o alimentando una solución de dióxido de azufre, o bisulfito de sodio, o ácido acuoso para ajustar el pH a un intervalo entre 1 y 6, o base acuosa para ajustar el pH a un intervalo entre 8 y 12.

- 35 En una realización, la etapa de extinción comprende elevar la temperatura entre 50 °C y 95 °C y alimentar una solución de dióxido de azufre. En otra realización, la retro-extracción se realiza entre -3 °C y +3 °C. En otra realización, la retro-extracción se realiza de forma continua con una relación en masa de tasa de alimentación de disolvente/fase acuosa entre 0,15 y 0,30, lo más preferiblemente 0,22. En otra realización, X representa CF₃. En otra realización, el disolvente comprende acetonitrilo. En otra realización, la mezcladura de una solución de cianamida, una solución de hipoclorito y

un disolvente en un primer reactor de bucle continuo se realiza a una temperatura entre -9 °C y +3 °C, lo más preferiblemente -5 °C. En otra realización, la adición de un sulfuro de Fórmula (II) en el segundo reactor de bucle continuo que reacciona con la mezcla del Etapa (a) para formar la sulfilimina se realiza a una temperatura entre -15 °C y +3 °C, lo más preferiblemente -5 °C. En otra realización, la relación molar de cianamida/hipoclorito está entre 1,15 y 1,4. En otra realización, la relación molar de hipoclorito/sulfuro está entre 1,2 y 1,6. En otra realización, la relación en masa de disolvente nitrilo/sulfuro está entre 2,5 y 3. En otra realización, la relación molar de cianamida/hipoclorito está entre 1,15 y 1,4, la relación molar de hipoclorito/sulfuro está entre 1,2 y 1,6, y/o la relación en masa de disolvente nitrilo/sulfuro está entre 2,5 y 3.

10 Breve descripción del dibujo

La FIG. 1 muestra una realización representativa de los sistemas provistos de dos reactores de bucle.

15 Descripción detallada de la invención

Se proporcionan métodos y sistemas en los que la conversión del compuesto intermedio sulfuro en sulfilimina se puede realizar en una serie de reactores de bucle continuos en lugar de un reactor discontinuo, lo que proporciona una gestión mejorada del calor, una mezcladura de fases mejorada y volúmenes más pequeños. También se proporcionan en esta memoria varias variables clave del procedimiento que afectan al comportamiento (rendimiento y operatividad). Por ejemplo, las bajas temperaturas y la separación de la etapa de reacción de oxidación del blanqueador de la etapa de formación de sulfilimina generan soluciones de sulfilimina que, cuando se utilizan para la fabricación de sulfoximina insecticida, permiten mejoras en la cristalización de la sulfoximina insecticida al reducir las impurezas de sulfóxido en la sulfoximina insecticida, dando como resultado rendimientos un 8% más altos en la conversión de sulfuro de piridina en sulfoximina insecticida.

25 Los métodos existentes para hacer sulfilimina a partir del compuesto intermedio sulfuro de piridina implican mezclar cianamida, acetonitrilo y compuesto intermedio sulfuro de piridina en un recipiente, seguido de la adición continua de blanqueador, controlando la tasa de generación de calor por la tasa de adición de blanqueador. La reacción es extremadamente exotérmica, por lo que la eliminación de calor limita la velocidad. La temperatura de reacción debe ser lo más fría posible, porque la formación de subproductos aumenta a temperaturas más altas. Una reacción secundaria significativa es la reacción del blanqueador con el compuesto intermedio sulfuro de piridina presente en el recipiente para generar un sulfóxido. La mezcla resultante contiene aproximadamente 8-10% de sulfóxido con relación a la sulfilimina restante y menos de 1% de impurezas adicionales. La mejora proporcionada en esta memoria resulta, en parte, de la mezcla previa de blanqueador, acetonitrilo y cianamida en un primer reactor de circuito de bucle. El blanqueador se consume casi por completo en el primer reactor de bucle. El efluente procedente del primer reactor de bucle se convierte en un reaccionante en el segundo (y posterior) reactor de bucle junto con sulfuro de piridina. Significativamente, no se alimenta blanqueador al segundo reactor.

40 Otros métodos previamente descritos para preparar sulfilimina se realizaron en un reactor discontinuo mediante la adición de blanqueador y cianamida primero para producir un compuesto intermedio de reacción, cloruro de cianamida, luego añadiendo PSI después de haber realizado la reacción o mientras se produce la reacción. Significativamente, el cloruro de cianamida tiene una estabilidad térmica muy limitada a las temperaturas que se pueden alcanzar, y se descompone en gran medida antes de que se complete la adición del compuesto intermedio sulfuro de piridina. Los métodos y sistemas proporcionados por la presente invención tienen ventajas frente a la técnica anterior, debido a que las capacidades de transferencia de calor del diseño del reactor de bucle permiten tiempos de permanencia extremadamente cortos y bajas temperaturas, eliminando con ello casi la descomposición del compuesto intermedio cloruro de cianamida y reduciendo los niveles de impurezas provocados por una alta temperatura.

50 El uso de blanqueador en niveles óptimos introduce agua en el sistema de reacción formando un sistema de dos fases. La presencia de una fase acuosa en los procedimientos para preparar sulfilimina puede reducir el rendimiento, extrayendo algo de la sulfilimina de la fase orgánica que contiene el producto a la fase acuosa residual. La presente invención proporciona un método mediante el cual se puede reducir la pérdida de sulfilimina a la fase acuosa. La capa acuosa del producto decantado inicial se pone en contacto con disolvente orgánico adicional que extrae la mayor parte de la sulfilimina de la capa acuosa. La segunda capa de disolvente se puede combinar con la primera capa de disolvente de decantación, proporcionando un medio para recuperar sulfilimina adicional.

60 El uso de cianamida en exceso para blanquear y para el compuesto intermedio sulfuro de piridina da como resultado un equivalente oxidante en exceso que puede reaccionar adicionalmente para formar sólidos y productos gaseosos que son perjudiciales para el funcionamiento de los procedimientos para preparar sulfilimina. La presente invención proporciona un método mediante el cual se puede reducir la formación de estos productos sólidos y gaseosos. El trabajo analítico identificó los sólidos como complejos que contienen múltiples moléculas de cianamida y el gas como principalmente dióxido de carbono. Debido a que la presencia de la formación de sólido y la liberación de gas afectaría negativamente a la eficacia de los métodos y/o sistemas proporcionados, diferentes formas de extinguir la reacción previenen dicha formación de sólidos/liberación de gas. Se identifican varios métodos como agentes de extinción apropiados. Por ejemplo, tratamiento térmico a 75 °C durante aproximadamente cinco horas o a 95 °C durante dos horas. Aditivos químicos, tales

como dióxido de azufre, metabisulfito de sodio, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio resultaron eficaces. El más eficaz fue dióxido de azufre.

5 A lo largo de este documento, todas las temperaturas se dan en grados Celsius y todos los porcentajes son porcentajes en peso, a menos que se indique lo contrario.

10 El término "alquilo", así como términos derivados tales como "haloalquilo", tal como se utilizan en esta memoria, incluyen dentro de su alcance, restos de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicos. Por lo tanto, grupos alquilo típicos son metilo, etilo, 1-metil-etilo, propilo, 1,1-dimetiletilo y ciclo-propilo-.

15 El término "haloalquilo" incluye grupos alquilo sustituidos con desde uno hasta el número máximo posible de átomos de halógeno, incluidas todas las combinaciones de halógenos.

20 El término "halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose flúor.

Los materiales de partida de sulfuro o los procedimientos para su preparación se han descrito, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. 7.678.920 B2 y 7.687.634 B2, y la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. US2014/0163236, en que el sulfuro más preferido es 3-[1-(metiltio)etil]-6-(trifluorometil)piridina.

25 Cianamida se puede utilizar como una solución acuosa, en que a menudo se prefiere el uso de una solución al 50 por ciento en peso de cianamida en agua.

El hipoclorito se puede utilizar como una solución acuosa de una sal metálica de ácido hipocloroso. La sal metálica puede ser una sal de metal alcalino del Grupo I o una sal de metal alcalinotérreo del Grupo II. Las sales de hipoclorito preferidas son hipoclorito de sodio o hipoclorito de calcio.

La reacción de conversión se puede realizar en presencia de un disolvente, en que a menudo se prefiere acetonitrilo.

30 El pH de la reacción de conversión en el primer reactor de bucle se puede controlar de aproximadamente 7 a 12, siendo lo más preferido de aproximadamente 8,5 a 9,5.

El pH de la reacción de conversión en el segundo reactor de bucle se puede controlar de aproximadamente 7 a 12, siendo lo más preferido de aproximadamente 8 a aproximadamente 9,5.

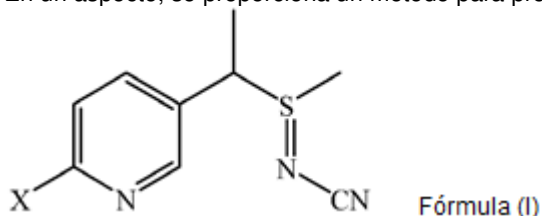
35 La relación molar de cianamida/hipoclorito alimentado al primer reactor de bucle está entre 1,0 y 2,0, preferiblemente entre 1,2 y 1,3.

La relación molar de hipoclorito alimentado al primer reactor de bucle y de sulfuro alimentado al segundo reactor de bucle está entre 1,0 y 2,5, preferiblemente entre 1,2 y 1,5.

40 La relación en masa de disolvente alimentado al primer reactor de bucle y sulfuro alimentado al segundo reactor de bucle está entre 1,5 y 5, preferiblemente entre 2,5 y 3.

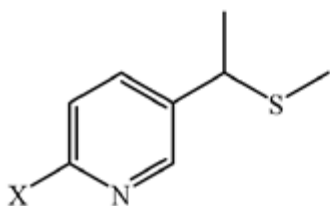
45 La solución orgánica de la sulfilimina se puede utilizar directamente en una oxidación posterior a una sulfoximina insecticida o la sulfilimina se puede aislar y purificar mediante técnicas convencionales.

En un aspecto, se proporciona un método para preparar una sulfilimina de Fórmula (I),



en donde X representa halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄. El método comprende:

- 50 (e) mezclar una solución de cianamida, una solución de hipoclorito y un disolvente de nitrilo en un primer reactor de bucle continuo;
- (f) transferir la mezcla de la Etapa (a) a un segundo reactor de bucle continuo;
- (g) hacer reaccionar la mezcla de la Etapa (a) con un sulfuro de Fórmula (II) en el segundo reactor de bucle continuo para formar la sulfilimina ,



Fórmula (II)

en donde X es como se definió previamente; y

(h) extinguir la reacción de la Etapa I con una temperatura entre 50 °C y 95 °C y/o alimentar una solución de dióxido de azufre.

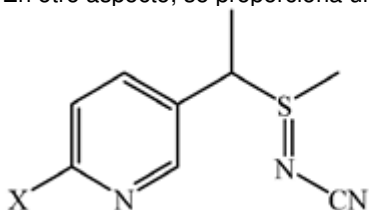
5

En una realización, la etapa de extinción comprende alimentar una solución de dióxido de azufre. En otra realización, la etapa de extinción comprende elevar la temperatura entre 50 °C y 95 °C y alimentar una solución de dióxido de azufre. En otra realización, X representa CF₃. En otra realización, el disolvente nitrilo comprende acetonitrilo. En otra realización, la Etapa (a) se realiza a una temperatura entre -9 °C y +3 °C, o aproximadamente a -5 °C. En otra realización, la Etapa (c) se realiza a una temperatura entre -3 °C y -5 °C, lo más preferiblemente entre -15 °C y 0 °C; o aproximadamente -5 °C. En otra realización, la relación molar de cianamida/hipoclorito está entre 1,15 y 1,4; entre 1,2 y 1,3; o aproximadamente 1,22. En otra realización, la relación molar de hipoclorito/sulfuro está entre 1,2 y 1,6, preferiblemente entre 1,2 y 1,5; o aproximadamente 1,4. En otra realización, la relación molar de disolvente nitrilo/sulfuro está entre 2,5 y 3; o aproximadamente 2,75. En otra realización, la relación molar de cianamida/hipoclorito está entre 1,2 y 1,3, la relación molar de hipoclorito/sulfuro está entre 1,2 y 1,5, y/o la relación en masa de disolvente/sulfuro está entre 2,5 y 3. En otra realización, la relación molar de cianamida/hipoclorito es de aproximadamente 1,22, la relación molar de hipoclorito/sulfuro es de aproximadamente 1,4, y/o la relación molar de disolvente nitrilo/sulfuro es de aproximadamente 2,75.

10

15

En otro aspecto, se proporciona un sistema para preparar una sulfilimina de Fórmula (I),



Fórmula (I)

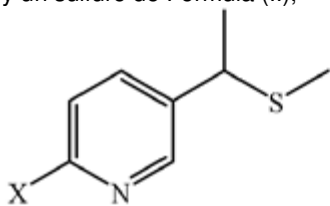
en donde X representa halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄. El sistema comprende:

(a) un primer reactor de bucle continuo configurado para recibir una solución de cianamida, una solución de hipoclorito y un disolvente nitrilo;

(b) un segundo reactor de bucle continuo configurado para recibir una mezcla del primer reactor de bucle continuo y un sulfuro de Fórmula (II),

20

25



Fórmula (II)

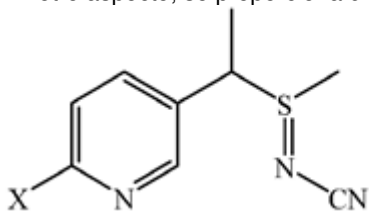
en donde X es como se definió previamente;

(c) un medio de presión para transferir la mezcla desde el primer reactor de bucle continuo al segundo reactor de bucle continuo; y

(d) un medio de temperatura para bajar la temperatura del segundo reactor de bucle continuo entre -3 °C y -5 °C y/o elevar la temperatura del segundo reactor de bucle continuo entre 50 °C y 95 °C.

30

En otro aspecto, se proporciona un sistema para preparar una sulfilimina de Fórmula (I),



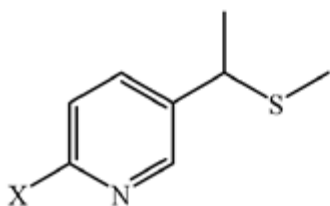
Fórmula (I)

en donde X representa halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄. El sistema comprende:

(a) un primer reactor de bucle continuo configurado para recibir una solución de cianamida, una solución de hipoclorito y un disolvente nitrilo;

(b) un segundo reactor de bucle continuo configurado para recibir una mezcla del primer reactor de bucle continuo y un sulfuro de Fórmula (II),

35



Fórmula (II)

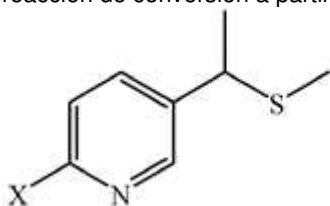
en donde X es como se definió previamente;

(c) un panel de presión para transferir la mezcla desde el primer reactor de bucle continuo al segundo reactor de bucle continuo; y

5 (d) un panel de temperatura para bajar la temperatura del segundo reactor de bucle continuo entre -3 °C y -5 °C y/o elevar la temperatura del segundo reactor de bucle continuo entre 50 °C y 95 °C.

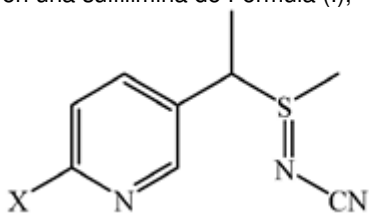
10 En una realización, el sistema proporcionado comprende, además, una alimentación para añadir una solución de dióxido de azufre al segundo reactor de bucle continuo. En otra realización, X representa CF₃. En otra realización, el disolvente nitrilo comprende acetonitrilo. En otra realización, la relación molar de cianamida/hipoclorito está entre 1,15 y 1,4; entre 1,2 y 1,3; o aproximadamente 1,22. En otra realización, la relación molar de hipoclorito/sulfuro está entre 1,2 y 1,6, preferiblemente entre 1,2 y 1,5; o aproximadamente 1,4. En otra realización, la relación molar de disolvente nitrilo/sulfuro está entre 2,5 y 3; o aproximadamente 2,75. En otra realización, la relación molar de cianamida/hipoclorito está entre 1,2 y 1,3, la relación molar de hipoclorito/sulfuro está entre 1,2 y 1,5, y/o la relación en masa de disolvente/sulfuro está entre 2,5 y 3. En otra realización, la relación molar de cianamida/hipoclorito es de aproximadamente 1,22, la relación molar de hipoclorito/sulfuro es de aproximadamente 1,4, y/o la relación molar de disolvente nitrilo/sulfuro es de aproximadamente 2,75.

20 En otro aspecto, se proporciona un método para prevenir la formación de sólidos y/o la liberación de gas después de una reacción de conversión a partir de un sulfuro de Fórmula (II),



Fórmula (II),

en donde X representa halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄, en una sulfilimina de Fórmula (I),



Fórmula (I)

25 en donde X es como se definió previamente. El método comprende extinguir la reacción de conversión elevando la temperatura entre 50 °C y 95 °C y/o alimentando una solución de dióxido de azufre.

30 En una realización, la etapa de extinción comprende elevar la temperatura entre 50 °C y 95 °C y alimentar una solución de dióxido de azufre. En otra realización, X representa CF₃. En otra realización, la reacción de conversión utiliza un disolvente nitrilo. En una realización adicional, el disolvente nitrilo comprende acetonitrilo. En otra realización, la reacción de conversión se realiza a una temperatura entre -3 °C y -5 °C. En otra realización, la reacción de conversión utiliza cianamida e hipoclorito, y la relación molar de cianamida/hipoclorito está entre 1,15 y 1,4; entre 1,2 y 1,3; o aproximadamente 1,22. En otra realización, la reacción de conversión utiliza hipoclorito y sulfuro, y la relación molar de hipoclorito/sulfuro está entre 1,2 y 1,6; entre 1,2 y 1,5; o aproximadamente 1,4. En otra realización, la reacción de conversión utiliza un disolvente de nitrilo y sulfuro, y la relación molar de disolvente nitrilo/sulfuro está entre 2,5 y 3; o aproximadamente 2,75. En otra realización, la relación molar de cianamida/hipoclorito está entre 1,2 y 1,3, la relación molar de hipoclorito/sulfuro está entre 1,2 y 1,5, y/o la relación en masa de disolvente/sulfuro está entre 2,5 y 3. En otra realización, la relación molar de cianamida/hipoclorito es de aproximadamente 1,22, la relación molar de hipoclorito/sulfuro es de aproximadamente 1,4, y/o la relación molar de disolvente nitrilo/sulfuro es de aproximadamente 2,75.

40 Si bien la invención se ha descrito con referencia a métodos y realizaciones específicos, se apreciará que pueden realizarse diversas modificaciones y cambios sin apartarse de la invención. Todas las publicaciones citadas en esta memoria tienen el propósito de describir y divulgar composiciones y metodologías que podrían utilizarse en relación con la invención.

45 **Ejemplos**

Ejemplo 1

5 Se utilizan dos reactores de bucle en serie tal como se muestra en la FIG. 1. Los materiales de alimentación utilizados incluyen 12% de blanqueador en agua, 99,99% de acetonitrilo, acetonitrilo reciclado del procedimiento, 50% de cianamida en agua y 96% y más de compuesto intermedio sulfuro de piridina (PSI).

10 Acetonitrilo, blanqueador y cianamida se alimentan con bombas peristálticas Cole Parmer al primer reactor de bucle. La temperatura, la presión y el pH se vigilan durante el experimento. Los siguientes intervalos de variables se testan para el primer reactor de bucle:

Relaciones molares de Cianamida/Blanqueador entre 1,15 y 1,8

Relaciones en masa de Acetonitrilo/PSI entre 2,5 y 4,5

Tiempo de permanencia entre 0,75 minutos y 4,5 minutos

Temperatura entre -9 °C y +5 °C.

15 pH entre 7.5 y 10

Acidez del acetonitrilo entre 0 y 300 mm H⁺ /kg de disolvente

Índice de Reynolds entre 500 y 4500.

20 El segundo reactor de bucle añade PSI a la mezcla de reacción a través de una bomba de jeringa ISCO. El segundo reactor de bucle también tiene una válvula de retención de 25 psi (1,76 kg/cm²) para retener la presión en las bombas. Los siguientes intervalos de variables se testan para el segundo reactor de bucle:

Relaciones molares de Blanqueador/PSI entre 1,2 y 1,8

Tiempo de permanencia entre 2,5 minutos y 15 minutos

Temperatura entre -13 °C y +3 °C.

25 pH entre 8 y 9

Índice de Reynolds entre 500 y 4500.

30 Se añade un decantador continuo después del segundo bucle para separar las fases orgánica y acuosa en línea. La fase acuosa pasa luego a un recipiente mixto con una lumbrera de adición de acetonitrilo para mezclar la solución en la que el producto se extrae de la fase acuosa. La mezcla de dos fases pasa luego a un segundo decantador que separa las capas. Los decantadores son recipientes de ~ 200 mL que tienen camisa y se enfrían a 0 °C. Un tubo vertical en el centro del recipiente controla la altura total del líquido donde la fase orgánica sale por encima. Una pata de gravedad controla la posición de la interfaz con respecto a la superficie y está destinada a situarse cerca del centro del recipiente. El producto final es la mezcla de ambas fases orgánicas que pueden pasar directamente al procedimiento. Los siguientes intervalos de variables se testan para los recipientes de separación:

35 Relación en masa de disolvente/alimentación entre 0 y 0,21

Tiempo de permanencia entre 5 minutos y 30 minutos

Temperatura entre -5 °C y +10 °C

40 Los métodos previamente descritos para preparar sulfilmina recomiendan una temperatura de funcionamiento entre -5 °C y -15 °C como reacción de suspensión en un reactor discontinuo. Sin embargo, estas bajas temperaturas pueden resultar en la congelación de la fase acuosa en los reactores de bucle utilizados aquí. Por consiguiente, experimentos posteriores que utilizan los reactores de bucle se realizan entre -3 °C y -5 °C con un área de intercambiador de calor significativa para mantener al mínimo la diferencia de temperatura entre la pared y el fluido del proceso.

Ejemplo 2

50 Se utilizan dos reactores de bucle en serie tal como se muestra esquemáticamente en la FIG. 1. Los materiales de alimentación utilizados incluyen 12% de blanqueador en agua, 99,99% de acetonitrilo, acetonitrilo reciclado del proceso (contiene aproximadamente 15% de agua, 0,5% de cloroformo, 0,5% de tolueno y 100 mmol de ácido/kg de solución), 50% de cianamida en agua y 96% y más de compuesto intermedio de sulfuro de piridina (PSI).

55 Acetonitrilo, blanqueador y cianamida se alimentan con bombas peristálticas Cole Parmer al primer reactor de bucle. La temperatura, la presión y el pH se vigilan durante el experimento. Los valores de variables para el primer reactor de bucle son:

Relación molar de Cianamida/Blanqueador 1,22

Relación en masa de Acetonitrilo/PSI 2.75

Tiempo de permanencia 2 minutos

60 Temperatura -3 °C

El segundo reactor de bucle añade PSI a la mezcla de reacción a través de una bomba de jeringa ISCO. El segundo reactor de bucle también tiene una válvula de retención de 25 psi (1,76 kg/cm²) para retener la presión en las bombas. Las variables para el segundo reactor de bucle son:

65 Relación molar de Blanqueador/PSI 1,22

Tiempo de permanencia 5 minutos

Temperatura -5 °C

5 Se añade un decantador continuo después del segundo bucle para separar las fases orgánica y acuosa. La fase acuosa se alimenta por gravedad a un recipiente mixto con una lumbreira de adición para acetonitrilo. A continuación, la mezcla de dos fases se bombea mediante una bomba peristáltica a un segundo decantador que separa las capas acuosa y orgánica. Los decantadores son recipientes de ~ 200 mL que tienen camisa y se enfrían a 0 °C. Un tubo vertical en el centro del recipiente controla la altura total del líquido donde la fase orgánica sale por encima. Una pata de gravedad controla la posición de la interfaz con respecto a la superficie y está destinada a situarse cerca del centro del recipiente. El producto final es la combinación de fases orgánicas del primer y segundo decantadores y se puede hacer pasar directamente al proceso. Los siguientes intervalos de variables se testan para los recipientes de separación:

10 Relación de disolvente/alimentación 0.21
Tiempo de permanencia 10 minutos
Temperatura 0°C

15 Cuando la solución de producto preparada en estas condiciones se utiliza como material de partida en la siguiente etapa del procedimiento (oxidación de la sulfilimina para generar una sulfoximina), las condiciones óptimas de oxidación dan un rendimiento de sulfoximina de 85%. Las condiciones experimentales arriba descritas utilizan la misma estequiometría que la operación semidiscontinua practicada comercialmente que, después de la oxidación en condiciones óptimas, genera un rendimiento de sulfoximina de solo 74,4%.

20 Ejemplo 3

En este ejemplo, las estequiometrías de los reaccionantes varían ligeramente de los Ejemplos 1 y 2. A menos que se especifique, las condiciones son exactamente las mismas que en el Ejemplo 2. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

25

Tabla 1. Rendimiento global obtenido de operaciones que varían la estequiometría y la carga de agua de cristalización			
Experimento nº	Relación Cianamida/Blanqueador	Relación Blanqueador/PSI	Rendimiento Global de Sulfoximina Después de la Oxidación
3-1	1,22	1,5	85,2 %
3-2	1,22	1,25	85,6 %
3-3	1,3	1,5	82,6 %
3-4	1,22	1,4	83,4 %

Ejemplo 4

30 Este ejemplo compara datos con y sin retro-extracción. Los reactores de bucle se hacen funcionar con una relación molar de cianamida/blanqueador de 1,45, una relación en masa de Acetonitrilo/PSI de 2,75 en el bucle 1 (a menos que se especifique) y una relación de blanqueador/PSI de 1,2. El primer reactor se hace funcionar a -3 °C con caudales tales que el tiempo de permanencia es de dos minutos. El segundo reactor se hace funcionar a -5 °C con caudales tales que el tiempo de permanencia es de cinco minutos. El equipo de separación tiene una relación en masa de disolvente/alimentación de 0,21 (a menos que se especifique) con un tiempo de permanencia de diez minutos y una temperatura cercana a 0 °C. La Tabla 2 muestra los resultados de este experimento al variar la relación disolvente/alimentación.

35

Tabla 2: Pérdida de rendimiento a la fase acuosa y recuperación del producto frente a la cantidad de acetonitrilo en la retro-extracción			
Experimento nº	Disolvente/Alimentación [g/g]	Rendimiento en % acuoso	Recuperación % en peso
4-1	0,41	0,11	96,7
4-2	0,10	0,48	84,1
4-3	0,21	0,29	91,0
4-4	0,41	0,13	95,9
4-5	0,00	2,38	0,0
4-6	0,00	2,27	0,0
4-7	0,00	2,6	0,0

Tabla 2: Pérdida de rendimiento a la fase acuosa y recuperación del producto frente a la cantidad de acetonitrilo en la retro-extracción

Experimento nº	Disolvente/Alimentación [g/g]	Rendimiento en % acuoso	Recuperación % en peso
4-8	0,31	0,19	93,6

La Tabla 3 muestra los resultados en los que se cambia la relación molar blanqueador/PSI para ilustrar la importancia del retro-extracto con la cantidad de agua añadida al sistema.

Tabla 3: Pérdida de rendimiento de la fase acuosa frente a la cantidad de blanqueador añadida al reactor de bucle

Experimento nº	Relación molar de blanqueador/PSI	Rendimiento en % acuoso
4-9	1,2	0,19
4-10	1,3	0,32
4-11	1,4	0,24
4-12	1,6	0,65

5

Ejemplo 5

En experimentos anteriores, aparece una formación de sólido significativa cuando se utiliza una gran cantidad de blanqueador en exceso. Además, si la fase acuosa no se extingue después de la compleción del proceso, tanto la formación de sólidos (complejos que contienen múltiples moléculas de cianamida) como la liberación de gas (dióxido de carbono) aparecen en la fase acuosa. Se realiza un experimento para observar el efecto de los aditivos en las muestras acuosas. Los reactores de bucle se hacen funcionar en las condiciones descritas de acuerdo con el Ejemplo 2 y con una relación molar de blanqueador/PSI incrementada de 1,4. La fase acuosa resultante se retira inmediatamente de la cola del reactor y se coloca en frascos sometiendo el material a diferentes condiciones.

15

Tabla 4: Cantidad de sólidos precipitados de una solución acuosa dos semanas después del tratamiento

Experimento nº	Tratamiento	% de sólidos	
		1,22 blanqueador/PSI	1,4 blanqueador/PSI
4-1	Ninguno	0,13	0,62
4-2	Metabisulfito de sodio	0,13	0,22
4-3	Dióxido de azufre	0,03	0,03
4-4	Calentar hasta 75 °C	0,10	0,57
4-5	Separar por arrastre acetonitrilo	0,12	0,00
4-6	Añadir ácido y luego separar por arrastre acetonitrilo	0,00	0,73
4-7	Añadir base y luego separar por arrastre acetonitrilo	0,10	0,49

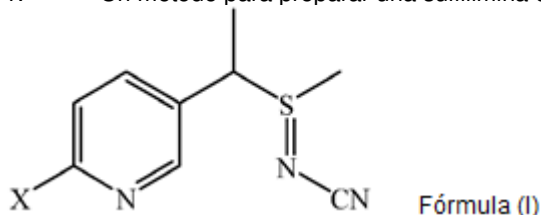
20

25

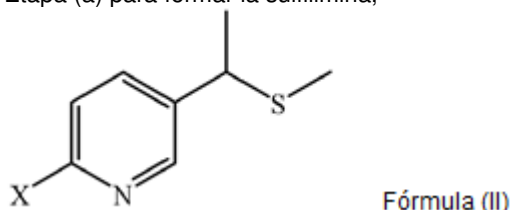
La Tabla 4 muestra cómo cambia la cantidad de sólidos (medida dos semanas después del tratamiento) con las diferentes condiciones a las que están sometidos, en que la masa de sólidos se expresa como un porcentaje frente a la cantidad total de agua añadida. 4-1 es una muestra de control sin tratamiento realizado. 4-2 y 4-3 implican la adición de metabisulfito de sodio sólido o dióxido de azufre al 6% en una solución acuosa hasta que el papel de yoduro de almidón no indique más resistencia a la oxidación. Para 4-4, la solución se calienta a 75 °C a la presión atmosférica y la temperatura se controla en ese punto hasta que el papel de yoduro de almidón indica que no hay más resistencia a la oxidación. 4-5 implica calentar la fase acuosa hasta que hierva y eliminar los componentes volátiles. El calentamiento se detiene cuando el papel de yoduro de almidón indica que no hay más resistencia a la oxidación. 4-6 y 4-7 implican la adición de ácido clorhídrico hasta que la solución tenga un pH de 3 o hidróxido de sodio hasta que el pH sea de 10 y luego realizar la misma acción que la quinta entrada en la que los componentes volátiles se eliminan de la solución.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una sulfilimina de Fórmula (I),



- 5 en donde X representa halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄; que comprende
 (a) mezclar una solución de cianamida, una solución de hipoclorito y un disolvente en un primer reactor de bucle continuo;
 (b) transferir la mezcla de la Etapa (a) a un segundo reactor de bucle continuo;
 10 (c) añadir un sulfuro de Fórmula (II) en el segundo reactor de bucle continuo que reacciona con la mezcla de la Etapa (a) para formar la sulfilimina,



en donde X es como se definió previamente; y

- (d) decantar la fase acuosa, dando una fase orgánica que contiene una sulfilimina de Fórmula (I).
- 15 2. El método de la reivindicación 1, en el que la Etapa (a) se realiza a una temperatura entre -9 °C y 5 °C o a una temperatura entre -5 °C y -3 °C.
3. El método de la reivindicación 1, en el que la Etapa (c) se realiza a una temperatura entre -13 °C y 3 °C o a una temperatura entre -5 °C y -3 °C.
- 20 4. El método de la reivindicación 1, que comprende, además
 (e) retro-extraer la fase acuosa decantada en la etapa (c) con disolvente adicional para recuperar sulfilimina de Fórmula (I) adicional para combinar con la fase orgánica de la etapa (d).
- 25 5. El método de las reivindicaciones 1 o 4, en el que X representa CF₃.
6. El método de las reivindicaciones 1 o 4, en el que el disolvente es acetonitrilo.
7. El método de la reivindicación 4, en el que la retro-extracción se realiza entre -5 °C y 10 °C.
- 30 8. El método de la reivindicación 4, en el que la retro-extracción se realiza de forma continua con una relación en masa de velocidad de alimentación de disolvente/fase acuosa entre 0,00 y 0,21.
9. El método de las reivindicaciones 1 o 4, en el que la relación molar de cianamida/hipoclorito está entre 1,0 y 2,0, la relación molar de hipoclorito/sulfuro está entre 1,0 y 2,5 y/o la relación en masa de disolvente acetonitrilo/sulfuro está entre 1,5 y 5, o en el que la relación molar de cianamida/hipoclorito está entre 1,15 y 1,4, la relación molar de hipoclorito/sulfuro está entre 1,2 y 1,5, y/o la relación en masa de disolvente acetonitrilo/sulfuro está entre aproximadamente 2,5 y 3.
- 40 10. El método de la reivindicación 4, en el que el tiempo de permanencia en el retro-extractor es de entre 3 minutos y 60 minutos.
11. El método de la reivindicación 1, que comprende, además, con el fin de reducir la formación de sólidos y/o la liberación de gas después de la reacción de conversión del sulfuro de Fórmula (II) en la sulfilimina de Fórmula (I), extinguir la reacción de conversión elevando la temperatura entre 50 °C y 95 °C y/o alimentando una solución de dióxido de azufre.
- 45 12. El método de la reivindicación 11, en el que la etapa de extinción comprende alimentar una solución de metabisulfito de sodio.
- 50 13. El método de la reivindicación 11, en el que la etapa de extinción comprende la adición de ácido a un pH menor que 4.

14. El método de la reivindicación 11, en el que la etapa de extinción comprende la adición de compuestos de carácter básico a un pH mayor que 8.

5 15. El método de la reivindicación 11, en el que la etapa de extinción comprende calentar la solución a ebullición y eliminar disolvente.

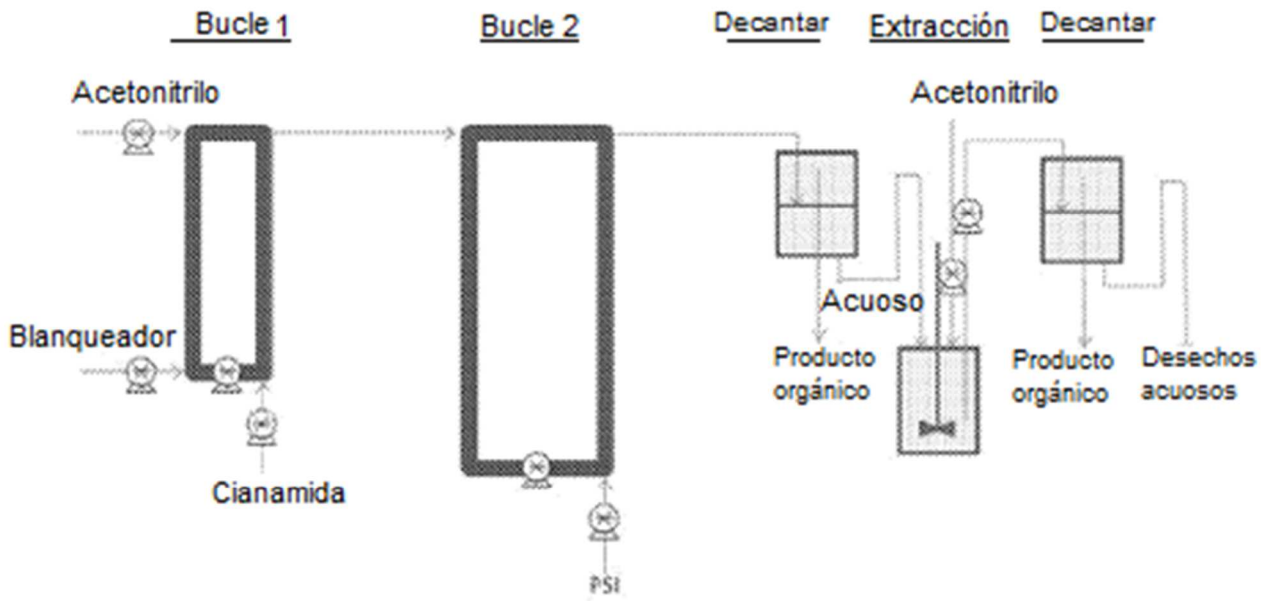


FIG. 1