



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0621611-0 A2**

(22) Data de Depósito: 25/04/2006  
(43) Data da Publicação: 13/12/2011  
(RPI 2136)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 231/44

(54) **Título:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE FIPRONILA, INSETICIDA E PIRAZÓIS RELACIONADOS

(73) **Titular(es):** Gharda Chemicals Limited

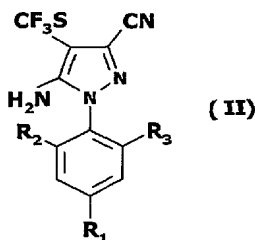
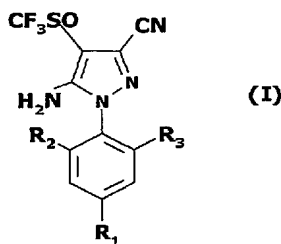
(72) **Inventor(es):** Ashokkumar Maganlal Malte, Keki Hormusji Gharda, Pragnesh Dalpatram Damania, Pulinattu Cherian Joseph, Shekhar Vishwanath Sathe, Sureshkumar Dattatraya Parkar

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT IB2006000999 de 25/04/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/122440de  
01/11/2007

(57) **Resumo:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE FIPRONILA, INSETICIDA E PIRAZÓIS RELACIONADOS. A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de 5-amino-1-fenil-3-ciano-4-trifluorometil sulfinil pirazóis como definido pela fórmula-I, em que: R1 = trifluorometila ou trifluorometóxi e R2, R3 = individualmente hidrogênio, cloro ou bromo, o processo compreendendo a etapa de oxidação de um composto de Fórmula-II, em que, R1 = trifluorometila ou trifluorometóxi e R2, R3 = individualmente hidrogênio, cloro ou bromo em um meio que compreende pelo menos um agente oxidante e o ácido tricloro acético e/ou o (s) produto (s) da reação de pelo menos um agente oxidante e ácido tricloro acético e pelo menos um agente de diminuição de ponto de fusão. O pirazol preferido é Fipronil, de preferência preparado utilizando-se o peróxido de hidrogênio e o ácido dicloro acético à temperatura ambiente.





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE FIPRONILA, INSETICIDA E PIRAZÓIS RELACIONADOS**".

A presente invenção refere-se à preparação de pesticidas 5-amino-1-fenil-3-ciano-4-trifluorometil sulfinil pirazol como definidos pela fórmula-I a seguir e, em particular, ao 5-amino-1- (2, 6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometil sulfinil pirazol. Este pesticida, conhecido como Fipronil, rotulado no Pesticide Manual, 13ª edição, verbete Nº. 354, é um importante inseticida e foi inventado por Rhone Poulenc (atualmente, BASF AG) em 1987.

O processo comercial conhecido para a fabricação deste composto usa substâncias químicas corrosivas e onerosas tal como o ácido trifluor acético. Este processo necessita um aperfeiçoamento considerável para torná-lo economicamente viável. A pesquisa por uma alternativa levou à invenção aqui descrita.

Sumário da Invenção

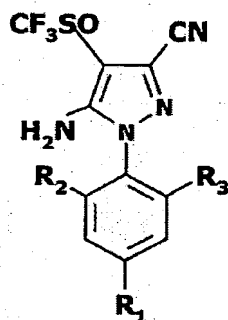
O objetivo principal da presente invenção é substituir, com sucesso, o solvente ácido trifluor acético corrosivo e oneroso por um solvente alternativo econômico e facilmente disponível, porém eficaz. Embora o composto estruturalmente relacionado ácido tricloro acético tenha sido inicialmente considerado como sendo inadequado porque ele não é um líquido à temperatura ambiente, foi descoberto que este composto pode ser obtido para ser um solvente eficaz no processo de fabricação proposto através do uso de um agente de diminuição de ponto de fusão compatível que não afeta adversamente o processo, tal como ácido monocloro acético, ácido dicloro acético, cloreto de metileno, dicloreto de etileno, monoclorobenzeno ou um haloalcano.

A presente invenção refere-se a um processo aperfeiçoado de oxidação de 5-amino-1-fenil-3-ciano-4-trifluorometil sulfinil pirazóis que usa um agente oxidante, de preferência peróxido de hidrogênio, em um meio que compreende o ácido tricloro acético como um substituto para o solvente ácido trifluor acético oneroso e corrosivo usado até o presente.

De modo geral, a invenção torna a fabricação comercial do importante inseticida Fipronil um processo mais amigável e economicamente viável.

### Descrição da Invenção

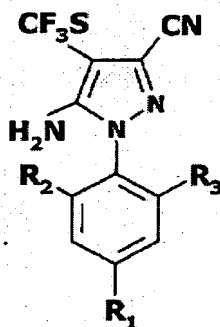
- 5 A presente invenção refere-se a um processo de oxidação aperfeiçoado para preparar os pesticidas 5-amino-1-fenil-3-ciano-4-trifluorometil sulfinil pirazol como definidos pela fórmula-I a seguir.



(Fórmula-I)

Em que, R1 = trifluorometila ou trifluorometóxi

- 10 R2, R3 = individualmente hidrogênio, cloro ou bromo cujo processo compreende a etapa de oxidação de um composto de Fórmula-II.



(Fórmula-II)

Em que,

R1 = trifluorometila ou trifluorometóxi

- 15 R2, R3 = individualmente hidrogênio, cloro ou bromo utilizando-se um meio que compreende pelo menos um agente oxidante e o ácido tricloro acético e/ou o (s) produto (s) da reação de pelo menos um agente oxidante e ácido tricloro acético e pelo menos um agente de diminuição de ponto de fusão. A presença de ácido tricloro acético (TFA) é desse modo torna-

da desnecessária. Os agentes oxidantes preferidos são os per ácidos, os peróxidos e os persulfatos. Os mais preferidos são os peróxidos, em particular o peróxido de benzoíla, o peróxido de sódio, o peróxido de terc butila e o peróxido de hidrogênio, o agente oxidante mais preferido ainda sendo o peróxido de hidrogênio. O peróxido de hidrogênio pode ser usado na forma de uma solução aquosa concentrada tais como aquelas que são disponíveis comercialmente.

A Patente Européia Nº 295117 descreve a preparação de compostos de Fórmula-I que usa o ácido 3-cloroperbenzóico, porém não a via de oxidação da presente invenção.

A WO 01 / 30760 descreve um processo para a oxidação de compostos de Fórmula-II a compostos de Fórmula-I em um meio de ácido triflúor acético que usa um inibidor de corrosão como uma melhoria para remediar a acidez gerada devida à liberação de ácido fluorídrico (HF) durante a reação.

A oxidação dos compostos do tipo de Fórmula-II acarreta diversas dificuldades, por exemplo, que a molécula precisa ser estável sob as condições de oxidação, a oxidação devia se processar até o nível desejado sem deixar os materiais de partida significativos sem reagir e a oxidação não devia produzir um nível excessivo de derivado de sulfonila. Oxidantes tais como per ácidos, peróxidos e persulfatos têm sido amplamente usados para a realização de tais reações de oxidação.

A reação de oxidação é realizada convencionalmente em solventes orgânicos, particularmente alifáticos hidrogenados, ácido triflúor acético. Os ácidos minerais geralmente não são úteis como um meio para a oxidação devido à instabilidade dos compostos da invenção em relação aos ácidos minerais fortes.

Foi relatado que o ácido triflúor acético é um bom meio para efetuar a oxidação, com boa conversão e seletividade em relação ao derivado de sulfinila com níveis mínimos de formação de derivado de sulfonila. No entanto, não foi relatado o ácido tricloro acético como um meio devido ao seu alto ponto de fusão.

### Descrição Detalhada da Invenção

São encontrados diversos problemas nos processos quando é usado o ácido trifluor acético (TFA) como um solvente. Um problema principal é a corrosão de equipamento de metal ou de vidro devido à liberação de HF durante a reação. WO 01 / 30760 descreve como a adição de agentes inibidores de corrosão tal como o ácido bórico pode ser usada para evitar este fato. Embora isto possa ser eficaz durante a oxidação, como o TFA é uma substância química onerosa ela precisa ser recuperada para em virtude da economia do processo. O mesmo pedido de patente descreve a adição de monocloro benzeno e a destilação de TFA. Além disso, o TFA residual é esterificado usando álcool e recuperado como um éster que precisa ser convertido de volta a TFA. Além disso, o TFA é eliminado por destilação como um azeótropo com água e a separação de TFA puro da água requer a destilação com a adição de ácido sulfúrico. Isto novamente acarreta graves problemas de corrosão para o equipamento usado. Em resumo, o uso de TFA torna extremamente difícil e onerosa a operação comercial do processo.

A esta pesquisa levou agora a uma solução para este problema complicado e tornou o processo simples e econômico. A procura de um substituto para o TFA levou à presente invenção com a utilização de ácido tricloro acético.

O processo da presente invenção envolve a preparação de um composto de Fórmula-I por um processo que compreende a etapa de oxidação de um composto de Fórmula-II. A oxidação é realizada em um meio que compreende pelo menos um agente oxidante e o ácido tricloro acético e/ou o (s) produto (s) da reação de pelo menos um agente oxidante e ácido tricloro acético e pelo menos um agente de diminuição de ponto de fusão.

Como o ácido tricloro acético é um sólido sob as condições de oxidação, é necessário pelo menos um agente de diminuição de ponto de fusão. Os agentes de diminuição de ponto de fusão preferidos são o ácido dicloro acético, o ácido monocloro acético, o cloreto de metileno, o dicloreto de etileno, o monoclorobenzeno ou um haloalcano ou uma mistura dos mesmos. O ácido tricloro acético é comercialmente disponível aproximada-

mente a um décimo do custo do ácido triflúor acético e é desprovido dos problemas de corrosão que surgem devido ao HF. O uso de inibidores de corrosão tal como o ácido bórico e os problemas de processamento consecutivos que eles criam são, portanto evitados. A presente invenção procura  
5 fornecer um processo industrial para a fabricação dos compostos de Fórmula-I, particularmente Fipronil, com alto rendimento e pureza com substâncias químicas mais econômicas e menos corrosivas.

Além disso, a presente invenção procura fornecer um processo para a fabricação dos compostos de Fórmula-I, particularmente Fipronil, que  
10 use substâncias químicas que não corroam o equipamento utilizado.

Os agentes oxidantes preferidos são os per ácidos, os peróxidos e os persulfatos, com os peróxidos sendo particularmente preferidos. Os peróxidos preferidos são o peróxido de benzoíla, o peróxido de sódio, o peróxido de hidrogênio e o peróxido de terc butila. O per ácido preferido é o ácido  
15 per acético. O agente oxidante mais preferido ainda é o peróxido de hidrogênio.

A quantidade do agente oxidante usada é suficiente para efetuar conversão ótima do composto de Fórmula-II ao composto de Fórmula-I sem produzir quantidades significativas do subproduto derivado de sulfonila. Para  
20 os peróxidos tal como o peróxido de hidrogênio este está de preferência na faixa de 1,1 a 1,7 mol e mais preferivelmente aproximadamente 1,4 mol, por mol do composto de Fórmula-II. A concentração preferida do peróxido de hidrogênio usada é de 50 até 70 % em peso como uma solução aquosa devido à disponibilidade comercial de tais soluções. Concentrações fora desta  
25 faixa também podem ser usadas com ajustes adequados para a concentração da água.

Em uma modalidade preferida do processo, o ácido tricloro per acético, que é a espécie da reação, é formado 'in situ' por contato do peróxido de hidrogênio com ácido tricloro acético. Também podem ser usados outros agentes oxidantes tais como peróxido de hidrogênio e terc butila e ácido  
30 per acético, porém sem vantagem especial. Para os versados na técnica, o ácido tricloro per acético pode ser pré-obtido e usado, porém não há vanta-

gem especial em se agir dessa forma.

A temperatura para a reação é escolhida de modo a fornecer uma cinética razoável para a oxidação sem decomposição do produto. A reação é de preferência realizada a uma temperatura na faixa de 0°C até 50°C, mais preferivelmente na faixa de 15 até 25°C e mais preferivelmente ainda em torno de 20°C.

A quantidade de ácido tricloro acético usada devia geralmente ser suficiente para dissolver o substrato e permitir que a suspensão da massa da reação seja agitada apropriadamente. Preferivelmente, 1,0 litro até 2,0 litros de ácido tricloro acético são usados por mol do composto de Fórmula II. A composição da mistura é escolhida de modo a diminuir suficientemente o ponto de fusão do meio da reação, habitualmente até menos de 10°C. Por exemplo, o agente de diminuição de ponto de fusão preferido ácido dicloro acético é um meio fraco para a oxidação e a finalidade de sua adição é apenas diminuir suficientemente o ponto de fusão do ácido tricloro acético para possibilitar a facilidade de processamento. 20-30 % em peso como teor de ácido dicloro acético no ácido tricloro acético é geralmente suficiente para se conseguir este objetivo. É preferível diminuir o ponto de fusão do ácido tricloro acético até abaixo de 10°C.

Em uma modalidade preferida do processo da presente invenção R<sub>1</sub> = trifluorometila e R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = cloro, o processo dos mesmos, portanto resultando na produção de 5-amino-1-(2, 6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4- trifluorometil sulfinil pirazol (Fipronil).

Os exemplos a seguir, que não são limitativos, ilustram a invenção:

#### Exemplo 1

1000 ml de uma mistura de solventes, que contém 700 ml de ácido tricloro acético e 300 ml de ácido dicloro acético, foi adicionada a um frasco e 421 g (1 g mol) de 5-amino-1-(2, 6-dicloro-4- trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometil tio pirazol foi dissolvido na mesma. Depois de agitação durante uma hora a 20°C, foram adicionados 95 g de solução de peróxido de hidrogênio (50% peso/peso), equivalente a 1,4 mol, durante um período de

tempo de uma hora. Enquanto se processava a reação, o produto sólido precipitou para fora da massa da reação. A reação continuou até que a conversão fosse maior do que 95 % como medida por HPLC. À massa da reação, foram adicionados, 2 litros de água, agitados e filtrados. Os sólidos lavados com água foram secos em uma estufa a 110°C, resultando em 415 g de sólidos (95 % de rendimento). Uma determinação com HPLC por um método padronizado interno demonstrou que o sólido era 92 % puro.

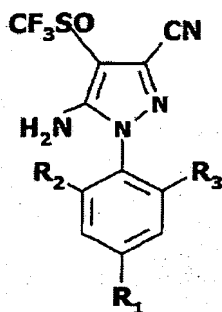
A parte do filtrado foi processada por destilação para recuperar o ácido tricloro acético usando um processo convencional e o ácido tricloro acético foi reciclado.

#### Exemplo 2

1500 g de ácido tricloro acético sólido foram adicionados a 300 ml de dicloreto de metileno. A esta solução a 20°C, 421 g (1 g mol) de 5-amino-1-(2, 6-dicloro-4- trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometil tio pirazol foram adicionados e deixados dissolver. Depois de agitação durante 1 hora a 20°C, foram adicionados 93 g de solução de peróxido de hidrogênio (50% peso/peso), equivalente a 1,36 g mol, durante um período de 2 horas. A reação continuou até que a conversão fosse > 95 % usando um processo da área de HPLC. O excesso de peróxido de hidrogênio foi destruído usando Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> e o solvente dicloreto de metileno foi eliminado por destilação sob um vácuo fraco. À massa residual, foram adicionados 2,0 litros de água e os sólidos precipitados foram filtrados resultando em 410 g de sólidos de cor amarelo-claro (rendimento: 93,8 %). Os sólidos foram analisados por um método padrão interno HPLC e foi descoberto que eram 92 % puros.

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de 5-amino-1-fenil-3-ciano-4-trifluorometil sulfinil pirazol como definido pela fórmula-I,

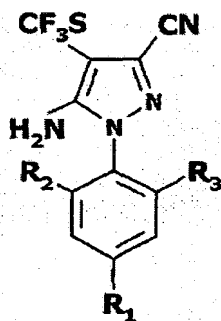


(Fórmula-I)

5 Em que: R1 = trifluorometila ou trifluorometóxi

R2, R3 = individualmente hidrogênio, cloro ou bromo,

o processo compreendendo a etapa de oxidação de um composto de Fórmula-II.



(Fórmula-II)

10 Em que,

R1 = trifluorometila ou trifluorometóxi e

R2, R3 = individualmente hidrogênio, cloro ou bromo

em um meio que compreende pelo menos um agente oxidante e o ácido tricloro acético e/ou o (s) produto (s) da reação de pelo menos um agente oxidante e ácido tricloro acético e pelo menos um agente de diminuição de ponto de fusão.

15

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que pelo menos um agente oxidante é um per ácido, um peróxido ou um persulfato.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o peróxido

é o peróxido de hidrogênio, o peróxido de terc-butila e hidrogênio, o peróxido de benzoíla ou o peróxido de sódio.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que o peróxido de hidrogênio é usado em uma quantidade entre 1,1 e 1,7 mol por mol do composto de Fórmula-II.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, em que o peróxido de hidrogênio é usado em uma quantidade de aproximadamente 1,4 mol por mol do composto de Fórmula-II.

6. Processo de acordo com a qualquer uma das reivindicações 3 a 5, em que o peróxido de hidrogênio é adicionado como uma solução aquosa a 50-70 % em peso.

7. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o per ácido é o ácido per acético.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que pelo menos um agente de diminuição do ponto de fusão é o ácido monoclora acético, o ácido dicloro acético, o dicloreto de metileno, o dicloreto de etileno, o monoclora benzeno ou um haloalcano.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que o ácido dicloro acético é usado em uma quantidade entre 20 % e 30 % seja peso/peso ou volume/ volume no ácido tricloro acético.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o processo é realizado a uma temperatura na faixa de 0-50°C.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que o processo é realizado a uma temperatura na faixa de 15-25°C.

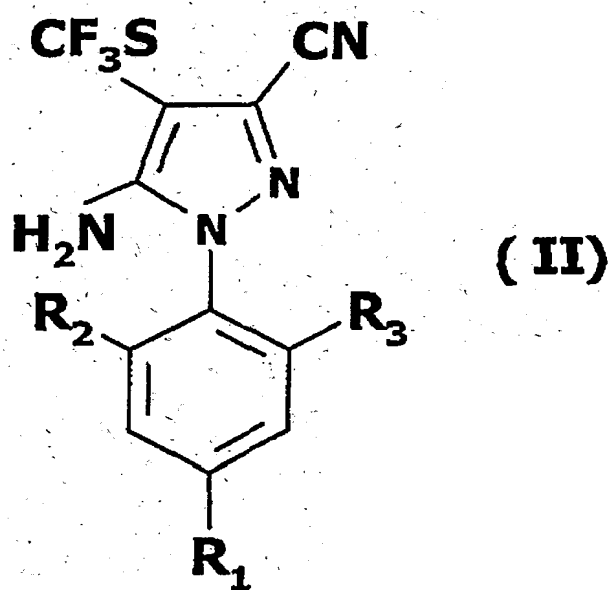
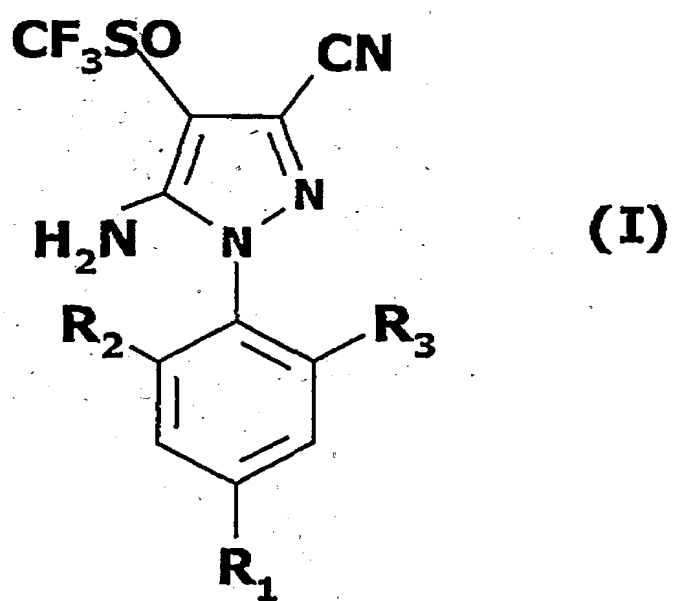
12. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que o processo é realizado a uma temperatura de aproximadamente 20°C.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que pelo menos um agente de diminuição de ponto de fusão é usado em uma quantidade tal de forma a diminuir o ponto de fusão do meio da reação até menos do que 10°C.

14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações

anteriores, em que o ácido tricloro acético é usado em uma quantidade entre 1,0 litro e 2,0 litros por mol do composto de Fórmula-II.

15. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que R1 = trifluorometila e R2, R3 = cloro.

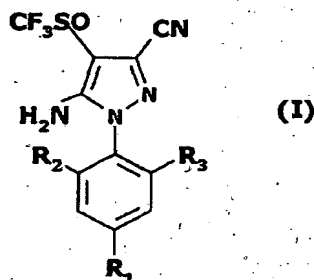


Rec 16 11 0

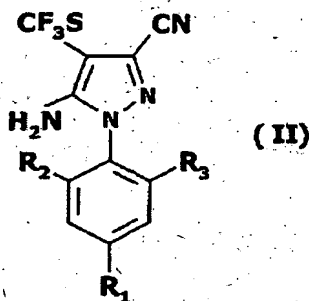
## RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE FIPRONILA, INSETICIDA E PIRAZÓIS RELACIONADOS".

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de 5-amino-1-fenil-3-ciano-4-trifluorometil sulfinil pirazóis como definido pela fórmula I,



em que: R1 = trifluorometila ou trifluorometóxi e R2, R3 = individualmente hidrogênio, cloro ou bromo, o processo compreendendo a etapa de oxidação de um composto de Fórmula-II,



em que, R1 = trifluorometila ou trifluorometóxi e R2, R3 = individualmente hidrogênio, cloro ou bromo em um meio que compreende pelo menos um agente oxidante e o ácido tricloro acético e/ou o (s) produto (s) da reação de pelo menos um agente oxidante e ácido tricloro acético e pelo menos um agente de diminuição de ponto de fusão. O pirazol preferido é Fipronil, de preferência preparado utilizando-se o peróxido de hidrogênio e o ácido dicloro acético à temperatura ambiente.