

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **109983 A**

(51) Int. Cl.



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

C 07 D 231/38 (2006.01)

C 07 D 231/44 (2006.01)

C 07 D 401/04 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 109983/2007

(22) Заявено на 17.04.2002

(24) Начало на действие  
на патента от:

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 6 на 30.06.2008

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №  
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от заяв. № 106622

(71) Заявител(и):

**BASF AGRO B. V., ARNHEM (NL), WAEDENS-  
WIL-BRANCH (NL)**

(72) Изобретател(и):

**Jean-Louis Clavel**

**Ampuis**

**Isabelle Pelta**

**Chassieu**

**Sylvie Le Bars**

**Chuzelles**

**Philippe Charreau**

**Sainte Foy les Lyon (FR)**

(74) Представител по индустриална  
собственост:

**Георги Цветанов Перев, 1124 София,  
ул. "Леонардо да Винчи" 3**

(86) № и дата на РСТ заявка:

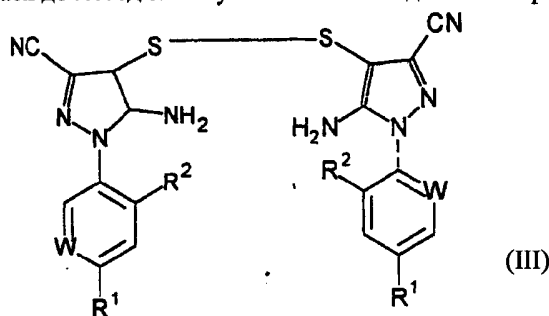
**РСТ/EP1999/008687, 22.10.1999**

(87) № и дата на РСТ публикация:

**WO2001/030760, 03.05.2001**

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ПРОИЗВОДНИ НА 4-ТРИФЛУОРМЕТИЛСУЛФИНИЛПИРАЗОЛ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаването на съединение с формула



в която R<sup>1</sup> представлява халоген, халогеноалкил, халогеноалкокси, R<sup>4</sup>S(O)<sub>n</sub>-, или -SF<sub>5</sub>; R<sup>2</sup> е водород, или халоген; R<sup>3</sup> - халоген; R<sup>4</sup> - алкил, или халогеноалкил; а n има стойност 0, 1 или 2. Методът се състои в оксидиране на съединение с формула (II), посочена в описанието, където R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> и W имат посочените по-горе значения, с трифлуорпероцетна киселина в присъствие на инхибитор на корозия.

12 претенции

**BG 109983 A**

3374/07-17

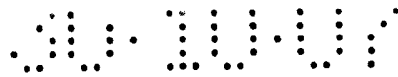
## МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ПРОИЗВОДНИ НА 4-ТРИФЛУОРМЕТИЛСУЛФИНИЛПИРАЗОЛ

### ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Това изобретение се отнася до подобрен метод за получаване на 1-арилпиразолови пестициди, такива като 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилсулфинилпиразол, известен като фипронил (Pesticide Manual 11<sup>th</sup> Edition), и за междинните съединения, използвани при получаването му 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилтиопиразол и 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-пиразол-4-ил дисулфид.

### ПРЕДШЕСТВУВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

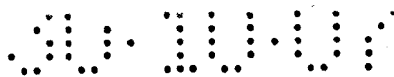
European Patent Publication No. 295117 описва получаването на 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилсулфинилпиразол чрез оксидиране на 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилтиопиразол с 3-хлорпербензоена киселина. Използването на трифлуороцетна киселина и водороден пероксид



(образуващи трифлуорпероцетна киселина *in situ*) за оксидирането на сулфиди до сулфоксиди и/или сулфони, е известно, и обикновено се използва за оксидирането на сулфиди с по-малък брой на електрони, такива като трифлуорметилсулфиди, които са по-малко склонни към оксидиране, отколкото други сулфиди. За такива методики е докладвано в литературата, например, при получаването на някои 1-арилпиразолови пестициди.

Проблемът, срещан при получаването на 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилсулфинилпиразол чрез оксидиране на 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилтиопиразол, е едновременното образуване на съответното сулфоново съединение 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилсулфонилпиразол, което е трудно да се отстрани от сулфооксида. Голям брой окислителни (включително, измежду другите, натриев ванадат, натриев волфрамат, пероцетна киселина, пероксимравчена киселина, и пертрихлороцетна киселина) са използвани, в опитите да се получи ефективно, и селективно за определена оброст оксидиране, което да предостави 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилсулфинилпиразол в чисто състояние, и който също така да може да се използва за широк мащаб от получавания. За всички от горните методи е установено, че са незадоволителни по отношение на едно, или друго.

Понастоящем се установи, че смес от трихлороцетна киселина и водороден пероксид (трифлуорпероцетна киселина) дава отлични резултати по отношение и на селективността, и на добива.



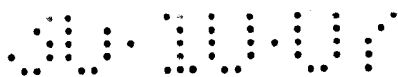
Обаче, проблемът за използването на сместа от трифлуорпероцетна киселина и на водороден пероксид в широки мащаби е, че тя води до корозия на стъклените облицовки на промишлените реакционни съдове, които бързо характерно (300  $\mu\text{m}$ /година) даже при обикновена температура, докато при 80°C скоростта на корозия се повишава до около 1430  $\mu\text{m}$ /година. Тази корозия се явява като резултат от образуването на флуороводород, и поради това пречи на използването на тази реактивна смес в такива съдове.

Понастоящем се установи, че прибавянето на съединение, инхибиращо корозията, такова като борна киселина, към реакционната смес, инхибира корозионния процес, и намалява скоростта на корозията до ниво, което е характерно по-малко от 5  $\mu\text{m}$ /година.

European Patent Publication №. 0374061 и J-L. Clavel et al. in J. Chem. Soc. Perkin I, (1992), 3371-3375 описват получаването на 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-цианопиразол-4-ил дисулфид, и следващото конвертиране на този дисулфид в пестицидно активният 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилтиопиразол чрез взаимодействие с трифлуорметил бромид, в присъствие на натриев формиат и серен диоксид в N,N-диметилформаид в автоклав при ниско налягане (характерно 13 бара) при 60°C.

Обаче, в по-широки мащаби реакцията е силно екзотермична, което води до съществено повишаване на налягането в съда, и е свързано с опасности за оператора.

Освен това, необходимо е да се прибави трифлуорметил бромид (обикновено в рамките на 0,5 часа), тъй като е установено, че сместа от дисулфид, натриев формиат, серен диоксид и N,N-диметилформаид е нестабилна (характерно



водеща до 55 % разпадане до нежелани странични продукти в рамките на 2 часа при 50 °С). Това изискване за бързо прибавяне на трифлуорметил бромид е несъвместимо с екзотермичния характер на реакцията.

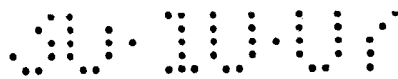
С цел да се превъзмогнат тези проблеми, и да се развие метод, който може да се използва в широк мащаб, потърсиха се други условия.

Според описаните по-горе методички реакцията се осъществява чрез прибавяне на трифлуорметил бромид към смес от други съставни части. Понастоящем се разви нов метод, според който редът на прибавянето е различен.

European Patent Publication №. 0374061 описва получаването на 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-цианопиразол-4-ил дисулфид чрез взаимодействие на 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-тиоцианато-пиразол с основа, и следващо конвертиране на този дисулфид до пестицидно активния 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилтиопиразол.

European Patent Publication №. 295117 описва метод за получаването на 1-арил-3,5-двузаместен-пиразол-4-ил дисулфиди чрез хидролизиране на съответните производни на 4-тиоцианатопиразол, използвайки солна киселина в етанол, или чрез редуциране, използвайки натриев борохидрид в етанол, или като се действа с воден разтвор на натриева основа в условия на фазов трансфер, в присъствие на хлороформ и бензилтриетиламониев хлорид.

Получаването на горните 5-амино-1арил-3-циано-4-тиоцианатопиразолови междинни съединения също се описва в European Patent Publication номера 0374061 и 295117, и те са получени чрез тиоцианиране на съответните 5-амино-1арил-3-



цианопиразолови производни, използвайки алкален метал, или амониев тиоцианат в присъствие на бром и метанол при ниска температура.

Горният 2-етапен метод за получаването на 5-амино-1-арил-3-цианопиразол-4-ил дисулфидни междинни съединения от 5-амино-1арил-3-цианопиразоли представя проблеми, които ограничават неговото използване за приложение в широки мащаби:

- i) етапът на тиоцианиране обикновено се осъществява при много ниски температури,
- ii) сместа от бром и метанол, използвана в реакцията на тиоцианиране може да образува експлозивни смеси,
- iii) горните реакции включват хетерогенни смеси, и
- iv) трудно е да се постигнат пълни трансформирания на продукта в който е да е реакционен етап.

С цел да се превъзмогнат тези проблеми, потърсиха се други условия. Така, опасността от експлозия при реакцията на тиоцианиране може да се избегне, чрез заместване на метанола със смес от дихлорметан и вода, обаче тази методика не е ефикасна в големи мащаби.

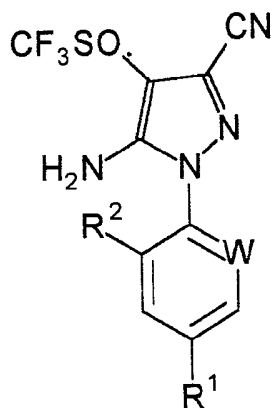
Алтернативно реакцията на тиоцианиране може да се осъществи успешно, използвайки алкален метал, или амониев тиоцианат, в присъствие на водороден пероксид и минерална киселина, такава като солна киселина, в такъв разтворител, като алкохол, например, метанол. Изнамери се подобрен технологичен процес за следващия етап на хидролизиране, който включва използването на основа, такава като хидроксид на алкален метал, например, натриев хидроксид, в присъствие на формалдехид и разтворител, такъв като метанол, обаче, така полученият дисулфид е много фин прах, и е труден за филтри-





Тези, и други цели на изобретението стават ясни от следващото описание, и се постигат изцяло, или отчасти чрез настоящето изобретение.

В съответствие с особеностите на настоящето изобретение, то предоставя подобрен метод (A) за получаване на съединение с формула (I):



(I)

където W представлява азот, или  $-CR^3$ ;

$R^1$  представлява халоген, халогеноалкил (за предпочитане трифлуорметил), халогеноалкокси (за предпочитане трифлуорметокси),  $R^4S(O)_n$ , или  $-SF_5$ ;

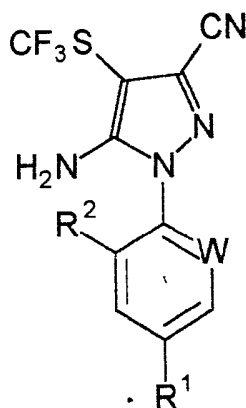
$R^2$  представлява водород, или халоген (например хлор, или бром);

$R^3$  представлява халоген (например хлор, или бром);

$R^4$  представлява алкил, или халогеноалкил; а

n представлява 0, 1, или 2; който процес се състои в оксидиране на съединение с формула (II):

9



(II)

където R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> и W са както са дефинирани тук по-горе, с трифлуороцетна киселина, в присъствие на съединение, инхибиращо корозия.

Съгласно предпочитан вариант на изобретението, трифлуорпероцетната киселина се генерира *in situ* чрез взаимодействието на трифлуороцетна киселина и водороден пероксид. В съответствие с това, този вариант се състои във взаимодействие на съединение с формула (II) както е дефинирано по-горе, с трифлуороцетна киселина и водороден пероксид.

С изключение на случаите, когато се посочва нещо друго, в настоящето описание "алкил" означава алкил с права-, или разклонена- верига, имащ от един до шест въглеродни атоми (за предпочитане от един до три). С изключение на случаите, когато се посочва нещо друго, "халогеноалкил" и "халогеноалкокси" са алкил, или алкокси с права-, или разклонена- верига, съответно, имащ от един до шест въглеродни атоми (за предпочитане от един до три), заместен с един, или повече халогенни атоми, избрани от групата, състояща се от флуор, хлор и бром.

Когато  $R^1$  представлява  $R^4S(O)_n$ , а  $n$  е 0, или 1, методът може да доведе до оксидиране до съответното съединение, в което  $n$  е 1, или 2, съответно.

Съединение, инхибиращо корозия обикновенно е борна киселина, или борат на алкален метал, такъв като натриев борат; или което и да е средство, улавящо флуороводород, като например кварц (силициев диоксид), по избор под формата на силиконово масло. За предпочитане, съединението, инхибиращо корозията е борна киселина.

Количеството на използваното съединение, инхибиращо корозията, обикновенно е 0,08 – 0,22 моларни еквивалента, и за предпочитане приблизително 0,08 – 0,1 моларни еквивалента.

Количеството на използваната трифлуороцетна киселина обикновенно е 14 – 15 моларни еквивалента.

Количеството на водороден пероксид оказва влияние върху реакцията тъй като излишък води до образуването на съответния сулфон на съединението с формула (I), докато недостатъчно количество води до непълно трансформиране, като и в единия, и в другия случай се получава онечистен краен продукт. Така, количеството на водороден пероксид, използван в реакцията (обикновенно като 35 % воден разтвор) обикновенно е от 1,3 – 1,5 еквивалента, за предпочитане приблизително 1,31 – 1,35 еквивалента, а по-за предпочитане приблизително 1,33 еквивалента.

Реакцията обикновенно протича при температура от 10 до 15°C, за предпочитане при приблизително 12°C.

Друг проблем, свързан с използването на трифлуороцетна киселина и водороден пероксид се отнася до възстановяването и рециклирането на скъпата трифлуороцетна кисели-

на, което е съществено за осъществяването на икономически ефикасен метод. Съгласно една методика, която се разви като опит за разрешаване на този проблем, реакционната смес се погасява със серен диоксид, и част от трифлуороцетната киселина се отстранява чрез дестилиране. След това към остатъка се прибавя излишък от етанол, при което се образува трифлуорацетат, който след това се отстранява чрез дестилиране. След това продукта изкрystalизира из смес етанол/вода. Установи се, че тази методика има две неудобства:

i) сместа на етанол/вода не предоставя достатъчно чист 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилсулфинилпиразол; и

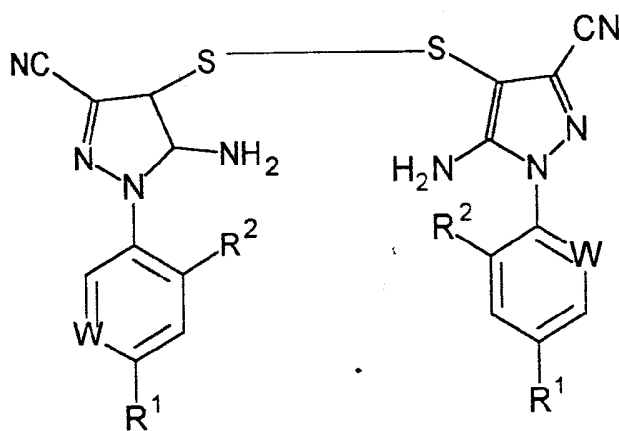
ii) рециклирането на трифлуороцетна киселина посредством киселинно хидролизиране на етил трифлуорацетат е сложен метод в широк мащаб, и генерира голямо количество от нежелан натриев сулфат, като по този начин поставя голям проблем.

Понастоящем се установи нова методика, която разрешава и двата проблема, и по този начин предоставя прост и ефикасен метод за получаването на 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилсулфинилпиразол с висок добив и чистота, и освен това предоставя ефикасна методика за възстановяване на трифлуороцетна киселина. Съгласно тази методика, когато се прецени, че реакцията в трифлуороцетна киселина и водороден пероксид е протекла до край, излишъкът от водороден пероксид обикновено се погасява със серен диоксид (или еквивалентен реактив), прибавя се хлорбензол, и трифлуороцетната киселина се отстранява чрез дестилиране. Характерно, трифлуороцетната киселина се отстранява чрез азеотропно дестилиране при

понижено налягане. След това към остатъка се прибавя алкохол, такъв като метанол, етанол, или изопропанол (за предпочитане етанол), и се загрява до приблизително 80°C, докато се получи разтвор, и след това се охлажда до приблизително 40°C, когато 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилсулфинилпиразолът изкрystalизира. Алкохолът се изпарява при 40°C при понижено налягане, сместа се охлажда до приблизително 0°C, филтрира се, и продукта се промива и се суши във вакуум. Установено е, че хлорбензолът е единственият промишлен разтворител, който е съвместим със сместа, има точка на кипене значително по-висока от тази на трифлуороцетната киселина, и дава възможност на 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметил-фенил)-3-циано-4-трифлуорметилсулфинилпиразол да изкрystalизира с добър добив и добро качество.

И така, предпочитан аспект на метода съгласно изобретението, съгласно описаното по-горе, се състои в прибавяне на хлорбензол към реакционната смес при завършване на реакцията на оксидиране, и възстановяване на трифлуороцетната киселина чрез дестилиране.

В съответствие с друго качество на настоящето изобретение, то предоставя подобрен метод (B) за получаване на съединение с формула (II), както е дефинирано по-горе; този метод се състои в прибавяне на серен диоксид към смес, съдържаща дисулфид с формула (III):



където  $R^1$ ,  $R^2$  и  $W$  са както са дефинирани тук по-горе, формиатна сол, трифлуорметил бромид и полярен разтворител. Полярният разтворител обикновено се избира от групата, състояща се от  $N,N$ -диметилформаמיד,  $N,N$ -диметилацетамид,  $N$ -метилпиролидинон, диметилсулфоксид, сулфолан, хексаметилфосфораמיד и етери, такива като диоксан, тетраhydroфуран и диметоксиетан. Предпочитани са  $N,N$ -диметил-формаמיד,  $N,N$ -диметилацетамид,  $N$ -метилпиролидинон, диметилсулфоксид, или сулфолан, по-предпочитан е  $N,N$ -диметил-формаמיד.

Предимствата от осъществяването на метода с този ред на прибавяне са:

i) сместа от дисулфид с формула (III), натриев формиат, трифлуорметил бромид и полярен разтворител (за предпочитане  $N,N$ -диметилформаמיד), е стабилна, и така серният диоксид може да се прибави по-бавно, без риск от разграждане, като по този начин се осигурява по-подходящ и безопасен метод,

ii) новият метод е ефективен, и се характеризира с добри добиви на продукта, и високо трансформиране на дисулфида, и

iii) скоростта на прибавяне на серният диоксид може да се контролира, така че всяко повишаване на температурата на реакцията и/или на налягането, може да се доведе при безопасно ниво, като по този начин се дава възможност за широко-мащабни реакции да се осъществят безопасно (с изключение, например, характерно търговски реактори, имащи обем приблизително  $15 \text{ m}^3$ ).

Формиатната сол обикновено е сол на алкален, или алкалоземен метал, за предпочитане натриев формиат.

Реакционната температура по време на прибавянето на серния диоксид обикновено е от  $35 - 55^\circ\text{C}$ , за предпочитане  $35 - 50^\circ\text{C}$ , най-за предпочитане от приблизително  $43 - 47^\circ\text{C}$ , което дава възможност за ефикасно контролиране на топлината от екзотермичната реакция. Под  $35^\circ\text{C}$  има тенденция реакцията да протича много бавно, за да може да се използва като промишлен метод. При температури по-високи от  $55^\circ\text{C}$  добивът, и качеството на продукта се понижават.

Серният диоксид обикновено се прибавя с такава скорост, че температурата да се поддържа в определените по-горе граници. При широки мащаби, това обикновено става за период от  $0,5 - 2$  часа, за предпочитане в продължение на приблизително  $1 - 1,5$  часа. Установено е, че допълнително време от приблизително  $1 - 1,5$  часа е оптимално за свеждане до минимум образуването на вторични не-желани продукти.

Моларното съотношение на трифлуорметил бромид:дисулфид с формула (III) за предпочитане е от порядъка на  $3:1$  до  $5:1$ . Подходящо е да се използва моларно съотношение от порядъка на приблизително  $3:1$ .

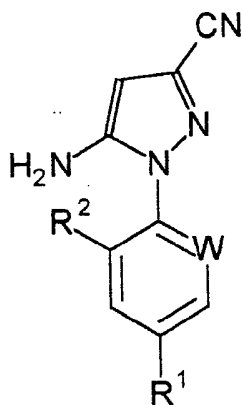
Количеството на използвания серен диоксид обикновено е от  $1,2 - 1,5$  моларни еквивалента спрямо дисулфида с

формула (III), и за предпочитане е приблизително 1,3 моларни еквивалента. Когато се използва само 1 еквивален, добивът на продукта се понижава, и трансформирането на дисулфида има тенденция да не се извърши докрай, докато излишък от серен дисулфид води до разграждане по време на изпаряването на разтворителя при обработването.

Количеството на използваната сол обикновено е 4 – 6 моларни еквивалента спрямо дисулфида с формула (III), за предпочитане приблизително 4,5 – 5,5 моларни еквивалента. Редукция, свързана с количеството на серния диоксид и формиатната сол може да протече докато съотношението на серния диоксид:дисулфид е от порядъка на приблизително 1.2:1 и съотношението на формиатната сол:дисулфид е от порядъка на приблизително 4,5:1.

Когато методът се използва съгласно горните предписания, налягането в съда обикновено лесно се поддържа в безопасните граници от 3 – 6 бара.

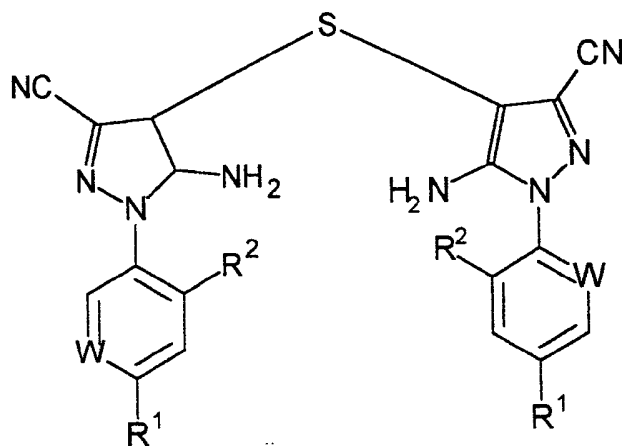
Съгласно друго качество на настоящето изобретение, то предоставя метод (C) за получаване на дисулфид с формула (III), както е дефиниран по-горе; който се състои в прибавяне на серен монохлорид ( $S_2Cl_2$ ) към разтвор на съединение с формула (IV) в органичен разтворител:



(IV)

където  $R^1$ ,  $R^2$  и  $W$  са както са дефинирани тук по-горе.

За предпочитане реакцията се провежда в разтворител, избран от групата, състояща се от толуен, дихлорметан, или дихлоретан, или алифатни, или ароматни нитрили, такива като ацетонитрил, пропионитрил, метилглутаронитрил и бензонитрил; или техни смеси, по избор като смес с хлорбензол (който присъствува, когато се използва хлорбензолов разтвор на съединението с формула (IV), получен от предварителния етап на реакцията). Ацетонитрил по избор в присъствие на хлорбензол е предпочитаният разтворител за реакцията. Реакцията е много чувствителна по отношение на ефекта от разтворителя, и докато може да е подходящо да се използва толуен, тъй като разтвор на (IV) в толуен може да е подходящ от предшестващия етап на реакцията, значително количество на моносулфид (V):



(V)

обикновено се образува като вторичен не-желан продукт, когато са на лице тези условия. Освен това, продуктът се филтрира много бавно, когато се използва толуен, въпреки че може да се постигне приемлива скорост на филтрирането чрез

прибавяне на процент ацетонитрил към толуоловия разтвор. Когато реакцията протича в предпочитания разтворител ацетонитрил, количеството на онечистванията с моносулфид (V) се намалява, и скоростта на филтриране на продукта (III) е задоволителна.

Серният монохлорид, използван в метода обикновено е от порядъка на 99,4 – 99,9 % w/w чистота.

Количеството на използвания разтворител може да повлияе върху реакцията, тъй като наличието на известни онечиствания може да окаже влияние върху добива на продукта (с образуването на (V) като не-желан вторичен продукт). Така, когато ацетонитрил се използва като разтворител, за предпочитане е съдържанието на вода да е < 1000 ppm, съдържанието на етанол да е < 1500 ppm, съдържанието на амоняк да е < 100 ppm. За предпочитане е, също така, да се избегне присъствието на даже малки количества от ацетон, или N,N-диметилформаид в сместа от разтворители, тъй като, например, присъствието на приблизително 100 ppm ацетон в дихлорметан може да има отрицателно въздействие върху добива на продукта.

Редът на прибавянето на реактивите е важна особеност на реакцията. Така, много е важно да се прибави серния монохлорид към разтвор на съединение с формула (IV) (вместо обратното). Бързо прибавяне на серния монохлорид е предпочитано особеност на метода. Така, ако серният монохлорид се прибавя в продължение на 1 минута, дисулфидът (III) изкрystalизира приблизително 15 секунди след завършване на прибавянето (и цялото количество на съединението с формула (IV), е изконсумирано). Когато се прибавя за период от 15 минути, дисулфидът (III) изкрystalизира по средата на

прибавянето, и в резултат на това дисулфидът (III) съизкрystalизира с оставащото съединението с формула (IV). Промиването на така получения продукт с голям излишък от ацетонитрил не е ефективно отстраняване на не-реагиралото съединението с формула (IV). Времето за прибавянето на серния монохлорид за предпочитане е от 1 – 10 минути, по-за предпочитане приблизително 1 – 5 минути.

Реакционната температура на сместа при започването на прибавянето на серния монохлорид за предпочитане е от 5 до 25°C, по-предпочитано приблизително 10 до 20°C. Ако температурата е 30°C при започването на прибавянето, получава се по-малък добив, което се дължи на образуването на трисулфидни и тетрасулфидни не-желани вторични продукти. Тъй като реакцията е екзотермична, температурата се повишава по време на протичането на реакцията, и за предпочитане се поддържа при приблизително 20 до 35°C.

Моларното съотношение на съединение с формула (IV): серния монохлорид обикновено е от порядъка на 2:1 до 2:1,06, а за предпочитане от порядъка на приблизително 2:1 до приблизително 2:1,04. Използуването на по-голям излишък от серния монохлорид води до образуването на повишено количество моносулфиден не-желан вторичен продукт (V). Ако се използва по-нисък процент серен монохлорид, реакцията не протича до край.

Друга особеност на метода съгласно изобретението е методът, използван за пречистването на продукта. Така, реакционната смес, съдържаща дисулфид с формула (III) най-напред се дегазира, за да се отстрани хлороводорода, обикновено, като се загрява при приблизително 40°C, при понижено налягане, обикновено при приблизително 0,2 атмосфери.

След това се загрява при приблизително 80°C в продължение на 1 час при атмосферно налягане. След охлаждане до приблизително 30°C, се прибавя слаба основа (обикновено амоняк), за да се неутрализира всякакъв остатъчен хлороводород, и да се постигне рН приблизително 6,5 – 7. След това сместа се охлажда до приблизително 5°C, и продукта се изолира чрез филтриране. Тази методика дава възможност дисулфидът с формула (I) да се получи с висок добив и чистота посредством обикновена методика, подходяща за широко спектърни операции.

Във формулите (I), (II), (III) и (IV), предпочитаните стойности на символите са както следва:-

R<sup>1</sup> представлява халогеноалкил (за предпочитане трифлуорометил), халогеноалкокси (за предпочитане трифлуорометокси), или -SF<sub>5</sub>;

W представлява -CR<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляват халоген (за предпочитане хлор).

Особено предпочитано съединение с формула (I) е:

5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилсулфинилпиразол.

Особено предпочитано съединение с формула (II) е:

5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилтиопиразол.

Особено предпочитано съединение с формула (III) е:

5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-пиразол-4-ил дисулфид.

Съединения с формули (II), (III) и (IV) са известни.

Съгласно друга особеност на настоящето изобретение методите (A), (B) и (C) могат да се комбинират, за да се получи съединение с формула (I) от съединение с формула (IV).

Горните методи (А), (В) и (С), когато се комбинират заедно образуват особено полезен и ефикасен метод за получаването на фипронил.

### ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Следващите не-ограничаващи примери илюстрират изобретението.

#### Пример 1

Получаване на 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилсулфонилпиразол

Трифлуороцетна киселина (1660 g, 14,5 mol) се прибавя към разбъркван разтвор на 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилтиопиразол (436 g, 1,03 mol) и борна киселина (5 g, 0,08 mol) в стъклен реактор при 12°C. Прибавя се водороден пероксид (131,5 g, 35 % w/w, 1,35 mol) в продължение на 2 часа, като температурата се поддържа на 12°C, и сместа се държи при тази температура в продължение на следващите 4 - 5 часа. Когато трансформирането достигне 97 - 98 %, или количеството на нежеланият 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилсулфонилпиразол достигне 2 % (установява се чрез анализ с ВЕТХ), серния монохлорид се прибавя, за да погаси всякакъв остатъчен водороден пероксид, и сместа се поддържа при 10 - 18 °C в продължение на 0,5 час. Прибавя се хлорбензен (370 g), и сместа се поставя в понижено налягане (от 0,17 до 0,04 агмосфери), и се нагрява до 47 - 50°C с азеотропно дестилиране. Получава се хомогенна фракция, съдържаща възстановена трифлуороцетна киселина. По време на дестилирането се прибавя допълнително хлорбензен (1625 g),

непрекъснато, с цел да се поддържа постоянен обем. В края на азеотропното дестилиране съдържанието на реактора се поддържа при 47 - 50°C при понижено налягане (0,04 атмо-сфери), и се дестилира хомогенна фракция от хлорбензен. След освобождаване на вакуума, реактора се нагрива до 40°C, прибавят се етанол (207 g) и хлорбензен (235 g), и сместа се нагрива до 80 °C при разбъркване, при което се получава разтвор. След охлаждане до 40 °C продуктът изкрystalизира. Реакторът се поставя в прогресивно редуциращо се налягане (от 0,13 до 0,03 атмосфери), и се дестилира етанол при 40°C. Вакуумът се освобождава, и сместа се охлажда до 5°C в продължение на следващият 0,5 часа. Продуктът се отфилтрира, промива се със студен хлорбензен, след това със студен воден разтвор на етанол, след това с вода, и се суши във вакуум при 135 °C, при което се получава съединението съгласно заглавието (407 g), с характерен добив от 89 % и чистота 95,5 %.

### Пример 2

Получаване на 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-4-трифлуорметилтиопиразол

Натриев формиат (76 g, 1,11 mol) се прибавя към смес от 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-циано-пиразол-4-ил дисулфид и N,N-диметилформаид (643 g) в стъклен реактор. След продухване с азот при 2 бара, реакторът се затваря, и се прибавя трифлуорметил бромид (101 g, 0,682 mol). Реакторът се нагрива до 45 °C и се прибавя серен диоксид (19,5 g, 0,304 mol) в продължение на 1,5 час, а температурата по време на реакцията се поддържа между 43°C и 47°C, и в продължение следващия 0,75 час. Налягането се освобождава, за да се осъществи дегазиране в продължение

на 1,5 час, като се охлажда съда до 25 - 30 °С 1 час след освобождаването на налягането. Когато вътрешното налягане достигне атмосферното налягане, на сместа се действа с натриев бикарбонат и N,N-диметилформаидът частично се изпарява, като през това време се нагрява до 50 - 70°С при понижено налягане. Остатъкът се охлажда до 40°С, и се прибавя бавно към вода при разбъркване при 20 - 25°С. Продуктът се филтрира, промива се (с гореща вода), и се суши във вакуум при 100°С, при което се получава съединението съгласно заглавието (182,3 g), с характерен добив от 95 % и чистота 96,6 %.

### Пример 3

Получаване на 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-цианопиразол-4-ил дисулфид

Ацетонитрил (837 g) се прибавя към хлорбензенов разтвор, съдържащ 5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-цианопиразол (366,6 g, 1,14 mol). Сместа се нагрява при 50 - 64°С при понижено налягане (0,5 атмосфери), и се суши чрез дестилиране на приблизително 45 ml ацетонитрил. След охлаждане до 18°С, се прибавя бързо, за 1 минута, серен монохлорид (77 g, 0,57 mol). Температурата на сместа се повишава до 35°С, и се поддържа на 35°С чрез охлаждане, докато екзотермичната реакция спре, и в продължение на следващия 0,3 час. След това сместа се дегазира (за да се отстрани хлороводорода) чрез нагряване при 40°С при понижено налягане, и след това се нагрява при 80°С в продължение на 1 час при атмосферно налягане. След охлаждане до 30°С, се прибавя амоняк, за да се доведе рН до 6,5 - 7, охлажда се до 5°С, и продуктът се отфилтрира, промива се с хлорбензен/ацетонит-

30.10.07

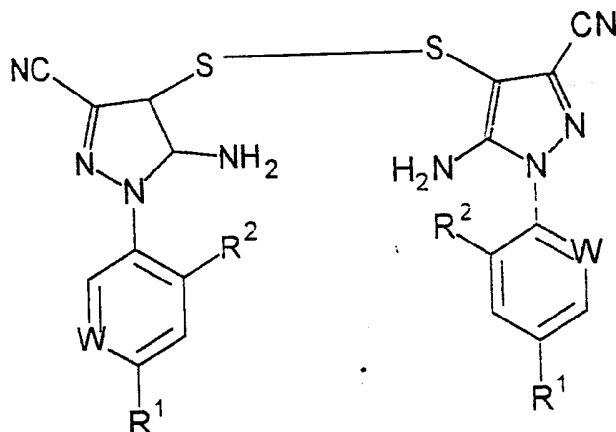
23

рил, и се суши при 95°C във вакуум, при което се получава съединението съгласно заглавието (365,2 g), с характерен добив от 89,4 % и чистота 98,4 %.

## ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

Метод (C) за получаването на дисулфид с формула

(III),



(III)

където W представлява азот, или  $-CR^3$ ;

$R^1$  представлява халоген, халогеноалкил халогеноалкокси,  $R^4S(O)_n$ , или  $-SF_5$ ;

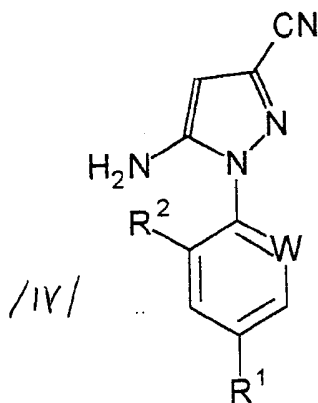
$R^2$  представлява водород, или халоген;

$R^3$  представлява халоген;

$R^4$  представлява алкил, или халогеноалкил; а

n представлява 0, 1, или 2; който метод се характеризира

с това, че се състои в прибавяне на серен монохлорид ( $S_2Cl_2$ ), към разтвор на съединение с формула (IV) в органичен разтворител:



където  $R^1$ ,  $R^2$  и  $W$  са както са дефинирани в претенция 1.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че разтворителят се избира от групата, състояща се от толуен, дихлорметан, или дихлоретан, или алифатни, или ароматни нитрили, такива като ацетонитрил, пропионитрил, метил-глутаронитрил и бензонитрил; или техни смеси, по избор като смес с хлорбензен.

3. Метод съгласно претенция 1 или 2, характеризиращ се с това, че разтворителят е ацетонитрил.

4. Метод съгласно претенция 1, 2 или 3, характеризиращ се с това, че серният монохлорид е с чистота от порядъка на 99,4 – 99,9 % w/w.

5. Метод съгласно която и да е претенция от 1 до 4, характеризиращ се с това, че когато се използва ацетонитрил като разтворител, съдържанието на вода е  $< 1000$  ppm, съдържанието на етанол е  $< 1500$  ppm, съдържанието на амоняк е  $< 100$  ppm.

6. Метод съгласно която и да е претенция от 1 до 5, характеризиращ се с това, че времето за прибавянето на серния монохлорид е от 1 – 10 минути.

7. Метод съгласно която и да е претенция от 1 до 6, характеризиращ се с това, че реакционната температура на сместа при започването на прибавянето на серния монохлорид за предпочитане е от порядъка на 5 до  $25^{\circ}\text{C}$ .

8. Метод съгласно която и да е претенция от 1 до 7, характеризиращ се с това, че освен това се състои в пречистване на дисулфида с формула (III) чрез:

а) загряване на реакционната смес, съдържаща дисулфид при понижено налягане, за да се отстрани хлороводорода;

b) загряване на получената дегазирана реакционна смес при атмосферно налягане, последвано от охлаждане до приблизително 30°C;

c) рН на реакцията се довежда до 6,5 – 7, чрез прибавяне на слаба основа;

d) Охлаждане на сместа до температура приблизително 5°C, и изилиране на желания дисулфид чрез филтриране.

9. Метод съгласно която и да е претенция от 1 до 8, характеризиращ се с това, че освен това се състои в използване на получения дисулфида с формула (III) като изходен продукт в метод, съгласно определението в която и да е претенция от 9 до 16.

10. Метод съгласно която и да е претенция от 1 до 9, характеризиращ се с това, че съединението с формула (III) е:

5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифлуорметилфенил)-3-цианопиразол-4-ил дисулфид.

11. Метод съгласно която и да е от предшестващите претенции, характеризиращ се с това, че

$R^1$  представлява трифлуорметил, трифлуорметокси, или – $SF_5$ ;

$W$  представлява  $-CR^3$ ; и

$R^2$  и  $R^3$  представляват хлор.

12. Съединение с формула III, което е дефинирано в претенция 1, получено по метода съгласно претенции 1 до 9.