

PATENTE DE INVENCION

Case No. 25.131

430 129

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PIRAZOLES 3,5-DISUSTITUIDOS.

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana,
residente en Berdan Avenue, Township of Wayne,
Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

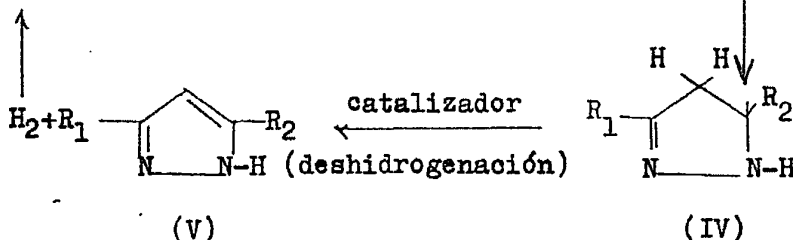
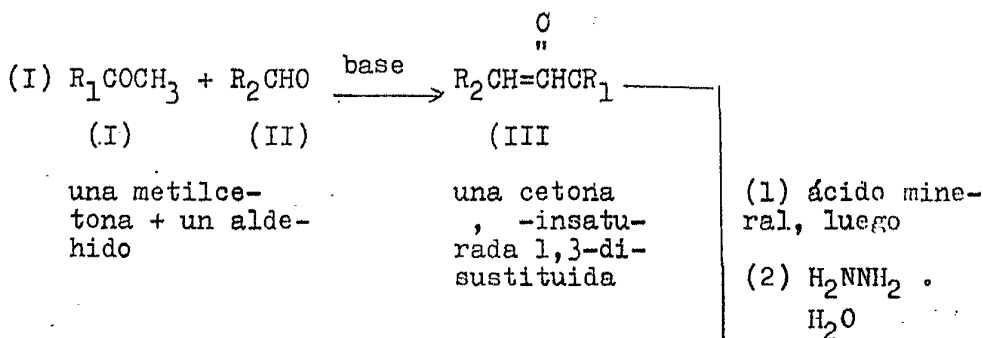
La presente invención se relaciona con un procedimiento para la producción de pirazoles 3,5-disustituidos. Más particularmente, se relaciona con (a) la reacción de una metilcetona, tal como acetofenona o un derivado apropiado de la misma, con un aldehído apropiado, tal como

5.

BAD ORIGINAL

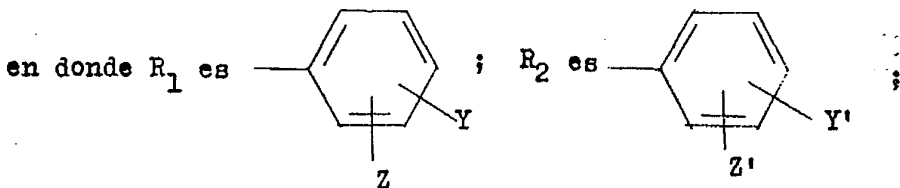
benzaldehído, en presencia de base para formar una cetona
 , -insaturada 1,3-disustituída, tal como calcona o una
 calcona sustituida, (b) la acidificaci3n de dicha cetona
 , -insaturada, seguido por tratamiento de la mezcla de reac-
 5. ción acidificada con hidracina para formar una pirazolina
 disustituída y (c) la deshidrogenaci3n catalítica de dicha
 pirazolina para obtener el pirazol 3,5-disustituída deseado
 con buen rendimiento y pureza.

En general, la reacci3n total puede ilustrarse gráficamente de la manera siguiente:



pirazol
3,5-disustituído

una pirazolina
disustituída



30. e Y, Y', Z y Z' representan independientemente cada uno un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hal3geno, metiltio, metilsulfonilo, ciano, carboxilo, carboalcoxi de C_1-C_4 , hidroxí, alquilo de C_1-C_4 , haloalquilo de

C_1-C_4 que contiene de 1 a 4 átomos de halógeno, y alcoxi de C_1-C_4 .

5. El término "halógeno", según se utiliza aquí, está destinado a significar flúor, cloro, iodo o bromo; sin embargo, se prefieren flúor, cloro y bromo.

Los términos "alquilo" y "alcoxi" están destinados a significar alquilo y alcoxi de cadena recta y cadena ramificada, incluyendo haloalquilo recto y ramificado, y carbonalcoxi recto y ramificado.

10. De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, aproximadamente cantidades equimolares de cetona, R_1COCH_3 , y el aldehído, R_2CHO , se introducen en un reactor junto con una cantidad de un alcohol de C_1-C_4 , preferiblemente metanol. Aproximadamente medio mol de base por mol de cetona luego se agrega lentamente a la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura de la misma entre aproximadamente 10 y 70°C, y preferiblemente entre 20 y 30°C.
- 15.

20. Bases ilustrativas incluyen, por ejemplo, alcóxidos de C_1-C_4 de metal alcalino, tal como metóxido, etóxido, propóxido, butóxido, t-butóxido de sodio o potasio, y equivalentes de los mismos, o hidróxido de sodio o hidróxido de potasio acuoso. Generalmente se prefiere sin embargo, hidróxido de sodio acuoso.

25. La mezcla de cetona-aldehído precedentemente mencionada se agita, generalmente durante varias horas, y luego se acidifica a un pH de 7 o menos, preferiblemente entre 5 y 6, utilizando un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. En la práctica, se hallará generalmente que la relación molar de ácido requerida para la regulación del pH se aproximará a la relación molar
- 30.

de base empleada en la reacción anterior.

5. Luego de la acidificación, la mezcla de reacción se trata con por lo menos un equivalente molar, y preferiblemente un exceso, es decir, hasta 100% en exceso de 2 equivalentes molares, de hidracina. La hidracina empleada puede ser anhidra o en solución acuosa, y debe introducirse en la mezcla de reacción de manera tal como para mantener la temperatura de la misma por debajo de 70°C, y preferiblemente, entre 20 y 30°C. Dado que la reacción es exotérmica, generalmente se requiere un enfriamiento para mantener estas últimas temperaturas. Además, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera inerte de manera de excluir aire de la mezcla de reacción y, de este modo, evitar cualquier oxidación de la pirazolina intermediaria. Esto puede obtenerse
10. llevando a cabo dicha reacción bajo una manta de un gas inerte, tal como nitrógeno, helio, argón o dióxido de carbono. En general, el periodo de adición de hidracina debe ser relativamente rápido, dado que adiciones prolongadas resultan en rendimientos de productos inferiores. Es una buena práctica
15. completar la adición de hidracina dentro de aproximadamente 60 min, o menos, tanto en una operación en tanda como continua.
- 20.

25. Siguiendo la adición de hidracina, la mezcla de reacción se calienta hasta reflujo, y se somete a deshidrogenación catalítica. Esta reacción de deshidrogenación catalítica se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera inerte, como por ejemplo, bajo una manta de nitrógeno, argón, helio o dióxido de carbono. Sin embargo, la provisión de una atmósfera inerte no es absolutamente esencial, si bien mejora el
30. rendimiento del producto. La deshidrogenación puede llevarse

- a cabo en una variedad de solventes seleccionados o mezcla de solventes separando primeramente por destilación el alcohol y reemplazándolo con el solvente seleccionado. El solvente preferido es xileno o xilenos mezclados. Sin embargo, son
5. apropiados otros solventes. Solventes ilustrativos incluyen, por ejemplo (a) benceno, tolueno, solventes aromáticos pesados que tienen un punto de anilina mezclada por encima de $-1,1^{\circ}\text{C}$ pero que no excede 35°C , un contenido aromático entre 60 y 100% y un peso específico de $15,6^{\circ}/15,6^{\circ}\text{C}$ entre 0,88 y
10. 1,5; (b) éteres cíclicos tales como dioxano y tetrahidrofurano (THF); (c) solventes apróticos polares tales como acetonitrilo y dimetilformamida (DMF); o (d) hidrocarburos clorados, tales como cloroformo, percloroetileno o dicloruro de etileno. Luego de separarse el solvente alcohólico por destilación,
15. y agregarse el solvente seleccionado del grupo anteriormente mencionado de solventes, preferiblemente xilenos o xilenos mezclados, la mezcla de reacción se enfría entre aproximadamente 40 y 70°C , y se lava con agua para eliminar sales de metal alcalino, alcohol y cualquier hidracina sin reaccionar.
20. En el procedimiento preferido, se agrega a la mezcla de reacción un catalizador, tal como platino o paladio sobre carbón, o cromito de cobre prereducido, mientras se mantiene un flujo de gas inerte sobre la mezcla de reacción. En la práctica, el catalizador debe introducirse a la carga (a una temperatura
25. entre 40 a 60°C) como un sólido humedecido por agua o mezclado en un solvente como una suspensión.

30. La mezcla de reacción total luego se lleva hasta reflujo y se elimina agua residual mediante destilación azeotrópica. El reflujo se continúa mientras se mantiene un flujo de gas inerte para asegurar eliminación completa de gas de

5. hidrógeno del sistema de reacción y para obtener una terminación de la reacción. Cuando, por ejemplo, se utiliza cromito de cobre prereducido como el catalizador específico de deshidrogenación, se requiere una temperatura de reacción de aproximadamente 200°C, y por lo tanto, se utiliza un solvente aromático pesado con un punto de ebullición mínimo de aproximadamente 200°C.

10. Luego de completarse la etapa de deshidrogenación, el catalizador puede separarse por filtración a una temperatura de aproximadamente 130°C, o a una temperatura inferior, 95-110°C, mediante la adición de un cosolvente tal como dimetilformamida en donde el producto pirazol 3,5-disustituido es más soluble. El filtrado se enfría, preferiblemente, a aproximadamente 10°C, y el pirazol 3,5-disustituido, preparado por la reacción precedente luego se separa del filtrado. La separación puede lograrse mediante cualquier medio conveniente, como por ejemplo, centrifugación o filtración.

15. Como un procedimiento alternativo, la mezcla de deshidrogenación de la reacción precedente que contiene el pirazol 3,5-disustituido y el catalizador, puede emplearse directamente sin separación en la preparación de pirazol 1-alkil-3,5-disustituido. Esto elimina la necesidad de una filtración de catalizador caliente, dado que el pirazol 1-alkil-3,5-disustituido es extremadamente soluble en el solvente de reacción, y el catalizador luego puede separarse después de la etapa de alquilación simplemente por filtración a la temperatura ambiente. El catalizador luego puede reciclarse para preparar otra tanda de pirazol 3,5-disustituido.

20. Como se ha mencionado anteriormente aquí, la deshidrogenación catalítica también puede llevarse a cabo en un

25.

30.

alcohol C₁-C₄, preferiblemente metanol o etanol, empleando paladio sobre carbón o platino sobre carbón como el catalizador. Este procedimiento no requiere destilación de una parte del alcohol y sustitución del mismo con un solvente, tal como xileno o xilenos mezclados. Sin embargo, la deshidrogenación en alcohol tiene lugar más lentamente que en el preferido sistema de cosolvente, y los rendimientos de producto son generalmente inferiores que aquellos obtenidos con dicho sistema. Estos resultados se deben primordialmente al punto de ebullición inferior del alcohol, y a la mayor solubilidad de pirazol 3,5-disustituido en alcohol. Luego de una filtración en caliente para eliminar el catalizador de la mezcla de reacción, la mezcla resultante se enfría hasta aproximadamente 10°C. El pirazol se precipita y puede separarse por filtración o centrifugación. Si se desea, puede agregarse agua a la mezcla de reacción, luego de separación del catalizador, para mejorar la precipitación y separación del pirazol de la mezcla de reacción.

Los pirazoles 3,5-disustituídos preparados de acuerdo con el procedimiento de la presente invención tienen una variedad de usos, dentro de los cuales está la utilización de los mismos como intermediarios para la preparación de sales de pirazolio 1,2-dialquil-3,5-disustituídas, tal como metil sulfato de 1,2-dimetil-3,5-difenilpirazolio. Estas sales de pirazolio son agentes herbicidas muy efectivos y son particularmente efectivos para el control selectivo de avena salvaje en presencia de pequeños granos tales como cebada, trigo, centeno y nabo.

Como se ha indicado anteriormente, el pirazol 3,5-disustituido resultante puede convertirse al correspondiente

5. pirazol 1-alquil-3,5-disustituido haciéndolo reaccionar con una cantidad equimolar o exceso (es decir, 1 a 1,5 moles) de un agente alquilante en presencia de una base de metal alcalino inorgánica, anhidra, sólida y un solvente orgánico, inerte, no acuoso. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 50 y 175°C, y preferiblemente entre 85 y 120°C.

10. Reactivos alquilantes apropiados incluyen alquilhaluros, dialquilsulfatos, alquifosfatos, alquilsulfatos de hidrógeno, o alquiltoluenosulfonatos; en donde dichos grupos alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono. Entre los reactivos alquilantes preferidos están los alquilhaluros, tales como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil e isobutil cloruros y bromuros; dialquilsulfatos, tal como dimetilsulfato y alquiltoluenosulfonatos, tal como metil p-toluenosulfonato.

15. Solventes ilustrativos que pueden emplearse aquí son solventes orgánicos, inertes, no acuosos, preferiblemente seleccionados entre hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; cetonas que tienen de 4 a 7 átomos de carbono, tales como metil isobutil cetona, ciclohexamona, o similares; alcoholes que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, y preferiblemente 3 a 4 átomos de carbono; solventes apróticos dipolares, tales como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, nitrobenzeno, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrosulfolano; dicloruro de etileno; y alcoxialquiléteres tales como dioxano y tetrahidrofurano.

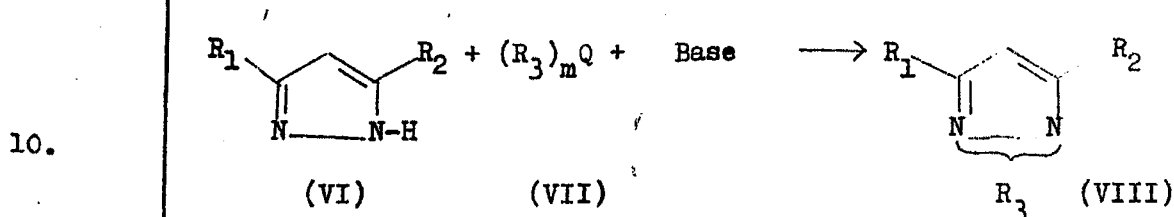
20. Bases apropiadas son bases de metales alcalinos inorgánicas, anhidras, sólidas. Son bases fuertes, y preferi-


25.

30.

blemente se seleccionan del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, óxido de calcio e hidróxido de calcio.

5. La conversión de los pirazoles 3,5-disustituídos a los pirazoles 1-alquil-3,5-disustituídos puede ilustrarse gráficamente de la manera siguiente:



15. en donde R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente en (I); R_3 es un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; Q es un radical, seleccionado del grupo que consiste en un haluro, un sulfato, un fosfato, tolueno y un sulfato de hidrógeno; y m representa un entero seleccionado de 1 a 3. El símbolo  indica puntos alternativos de fijación del grupo R_3 .

20. El pirazol 1-alquil-3,5-disustituído resultante luego se convierte fácilmente a la sal de pirazolio 1,2-dialquil-3,5-disustituído herbicidamente activa mediante cuaternización del pirazol 1-alquil-3,5-disustituído.

25. La conversión del pirazol 1-alquil-3,5-disustituído a la sal de pirazolio 1,2-dialquil-3,5-disustituído se obtiene haciendo reaccionar el pirazol con una cantidad equimolar o un pequeño exceso de un reactivo alquilante $(R_4)_mQ$, donde R_4 es alquilo de C_1-C_4 y m y Q son como se han definido anteriormente. Reactivos alquilantes que pueden utilizarse se seleccionan del grupo que consiste en alquilhaluros, dialquilsulfatos, y alquiltoluenosulfonatos. Se utilizan en cantidades

30.

equimolares con el pirazol o en un pequeño exceso, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 1,5 moles por mol de pirazol.

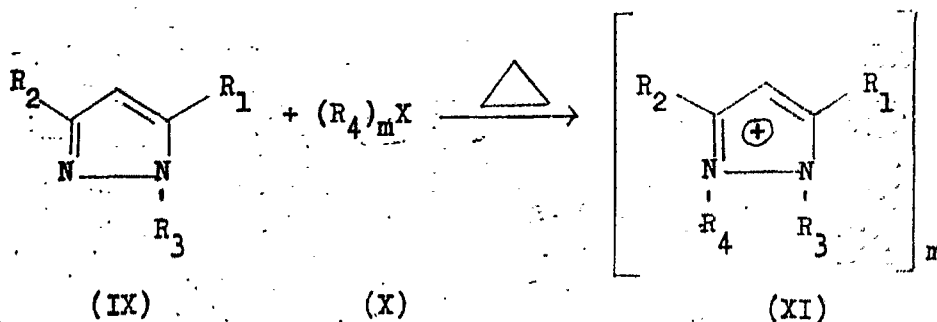
- En general, esta última reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente orgánico no acuoso, tal como
5. xileno o en una mezcla de solventes orgánicos inertes que consiste en (a) un solvente de hidrocarburo clorado, y (b) un solvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos, cetonas, alcoholes, alcoxialquiléteres, solventes apróticos
 10. dipolares y éteres cíclicos como se han definido anteriormente. Las mezclas preferidas consisten generalmente en aproximadamente 10 a 90%, preferiblemente 25 a 75%, en volumen de un solvente en donde la sal de pirazolio 3,5-disustituido cuaternizada es relativamente insoluble, y de aproximadamente 90 a 10%, preferiblemente 75 a 25%, de un solvente en donde la sal de pirazolio 3,5-disustituido cuaternizada es relativamente soluble. Sistemas cosolventes preferidos satisfacen los requerimientos precedentes en cuanto a la composición porcentual, y se seleccionan entre solventes
 20. hidrocarburos aromáticos mezclados con solventes de hidrocarburos clorados o solventes de hidrocarburos alifáticos mezclados con solventes de hidrocarburos clorados. Particularmente ventajosas son mezclas de xileno-dicloruro de etileno. Estas últimas composiciones son especialmente útiles, dado que proveen una suspensión fluible fácilmente filtrable a partir de la cual se recupera fácilmente la sal de pirazolio 3,5-disustituido cuaternizada. El uso del sistema cosolvente asegura excelentes rendimientos de producto de elevada pureza y evita la producción de mezclas de sales
 25. de pirazolio 3,5-disustituido cuaternizadas. Esta alquilación
 - 30.

se lleva a cabo de una manera que asegura que la temperatura de la mezcla de reacción se mantenga generalmente entre aproximadamente 50 y 175°C, y preferiblemente entre 90 y 110°C.

5. La mezcla de reacción que contiene la sal de pirazolio se enfría y la sal de pirazolio luego se separa de la mezcla de reacción. Alternativamente, la mezcla de reacción puede calentarse con una amina terciaria para destruir agente alquilante residual, se enfría y luego se centrifuga o se filtra para recuperar la sal de pirazolio. Aún otra alternativa es extraer la sal de pirazolio con agua a partir de la mezcla de reacción precedentemente mencionada. La solución de agua así obtenida luego puede emplearse directamente para el control de especies de plantas indeseables.

10. La reacción precedente y las sales de pirazolio 1,2-dialquil-3,5-disustituido herbicidamente efectivas, que pueden prepararse mediante dicha reacción, se ilustra de la manera siguiente:

20.



25.

donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han descrito anteriormente; X representa un anión que tiene una carga de 1 a 3; y m es un entero seleccionado entre 1, 2 y 3.

30.

Como ilustrativos de los aniones que son apropiados para usar en la presente invención pueden mencionarse, por ejem-

5. plo, haluros tales como cloruro, bromuro o ioduro; sulfato; sulfato de hidrógeno, metilsulfato; bencenosulfonato; bencenosulfonato de alcoxi de C₁-C₄; bencenosulfonato de alquilo de C₁-C₄, preferiblemente un toluenosulfonato tal como p-toluenosulfonato; fosfato y metilfosfatos; y alcanosulfonato de C₁-C₄.

10. Los siguientes ejemplos se presentan primordialmente con propósitos de ilustrar detalles más específicos de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, las partes y porcentajes son en peso y los análisis son en por ciento.

Ejemplo 1

La preparación de 3,5-difenilpirazol

15. Se introducen acetofenona (31,85 partes), benzaldehído (28,13 partes) y metanol (157,58 partes) a un reactor apropiado, y luego se agrega hidróxido de sodio acuoso al 50% (10,61 partes) a 20-30°C. La mezcla de reacción se agita durante 4 hr. a 20-30°C. Luego del periodo de reacción, la suspensión calcona resultante se hace levemente ácida (pH 5 a 7) mediante la adición de ácido clorhídrico al 36%.

20. La mezcla de reacción se enfría a -5-0°C. Se introduce nitrógeno sobre la mezcla de reacción, y se agregan 20,86 partes de hidrato de hidracina al 70%, a una temperatura máxima de 35°C. Luego de la adición del hidrato de hidracina, la mezcla de reacción se agita a 20-30°C durante 1 hr. Luego separa por destilación aproximadamente 75 a 80% del metanol y se reemplaza con xilenos mezclados. La solución de xileno se enfría a 50-60°C y se lava dos veces con agua para eliminar cloruro de sodio, metanol e hidrato de hidracina sin reaccionar.

25. 30. Luego del último lavado con agua, se agregan 2,20

- partes de catalizador de paladio sobre carbón al 5% bajo nitrógeno, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo (140-144°C) y se mantiene a reflujo durante 2 hr. Se separa azeotrópicamente un pequeño exceso de agua durante el calentamiento y el xileno se vuelven al reactor. Se desprende hidrógeno durante el calentamiento y durante el periodo de reacción de 2 hr. a reflujo. Luego de dicho periodo de reacción, se agregan 15,0 partes de dimetilformamida y el catalizador se separa por filtración en caliente (120°C). El catalizador se lava con xileno y luego se somete a vapor para eliminar impurezas vestigiales y se recicla para reuso. Se agrega agua (53,1 partes) al filtrado libre de catalizador y la mezcla se enfría a 10°C. Se filtra 3,5-difenilpirazol. Se obtienen aproximadamente 43,2 partes de 3,5-difenilpirazol (en base seca). Esto representa un rendimiento de 74% en base al reactivo de acetofenona.
- 5.
- 10.
- 15.

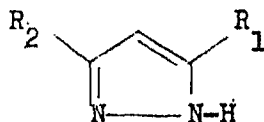
Ejemplo 2

- Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 en todos sus detalles excepto que se emplea platino sobre carbón en lugar de paladio sobre carbón. Se obtienen substancialmente los mismos resultados. En otra prueba, se emplea cromito de cobre prereducido en lugar de paladio sobre carbón utilizando el procedimiento del Ejemplo 1. Sin embargo, se utiliza aproximadamente 0,5 partes de cromito de cobre prereducido por grammo de acetofenona, y la deshidrogenación se lleva a cabo en presencia de un solvente aromático de elevada ebullición, a una temperatura de aproximadamente 200°C.
- 20.
- 25.

- Siguiendo el procedimiento precedente, pero empleando la cetona y el aldehído apropiados en lugar de acetofenona y benzaldehído, respectivamente, se obtienen los siguientes
- 30.

tes pirazoles como se indican en la Tabla I siguiente.

5.



(XII)

10.

15.

20.

25.

30.

R ₁	R ₂
2-clorofenilo	fenilo
3-clorofenilo	fenilo
4-fluorofenilo	fenilo
2-metilfenilo	fenilo
4-t-butilfenilo	fenilo
2-hidroxifenilo	fenilo
3-metoxifenilo	fenilo
4-metiltiofenilo	fenilo
3-metilsulfonilfenilo	fenilo
2-clorofenilo	3-metilfenilo
2-clorofenilo	2-clorofenilo
3-clorofenilo	5-clorofenilo
2-metilfenilo	2-metilfenilo
4-metoxifenilo	4-metoxifenilo
2-clorofenilo	2-metoxifenilo
3-fluorofenilo	3-fluorofenilo
2,4-diclorofenilo	2,4-diclorofenilo
4-cianofenilo	4-cianofenilo
3-carboxifenilo	fenilo
4-clorometilfenilo	4-clorometilfenilo
3-carbometoxifenilo	fenilo
3,4-dimetilfenilo	3,4-dimetilfenilo

5.

R ₁	R ₂
2,4-dimetoxifenilo	2,4-dimetoxifenilo
4-cloro-3-metilfenilo	4-cloro-3-metilfenilo
3,5-dibromofenilo	3,5-dibromofenilo

Ejemplo 3

La preparación de o-(1-metil-5-fenil-3-pirazolil)fenol

10.

Se agrega lentamente una suspensión de paladio sobre carbón al 5% (0,6 parte en 20 partes en volumen de xileno) a una solución enfriada (5°C) de o-(1-metil-5-fenil-2-pirazolin-3-il)fenol (10,5 partes) en 50 partes en volumen de xileno, y la suspensión resultante se calienta a reflujo. Periódicamente, se separan muestras para análisis por cromatografía de líquido y gas (clg).

15.

Cuando clg indica que todo el material de partida ha sido utilizado, la mezcla de reacción se enfría y se filtra, y luego se evapora en vacío para proporcionar un aceite de color anaranjado-castaño que se cristaliza lentamente. Luego de secar totalmente, se obtiene un producto que pesa 8,1 partes con un punto de fusión de 90,5 a 93°C. Esto representa un rendimiento de 78,2%, en base al peso de o-(1-metil-5-fenil-2-pirazolio-3-il)fenol.

20.

25.

Análisis calculado para C₁₆H₁₄N₂O: C, 76,78; H, 5,64; N, 11,19. Hallado: C, 76,60; H, 5,72; N, 10,63.

Ejemplo 4

La preparación de 1-metil-3,5-difenilpirazol

30.

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1 en todos sus detalles excepto que no se agrega ninguna dimetilformamida-

5. da durante la etapa de deshidrogenación y no se separa el catalizador. La mezcla de reacción se enfría a aproximadamente 50°C, y se agregan 2,42 partes de alcohol metílico y 11,3 partes de hidróxido de sodio anhidro sólido. La mezcla de reacción se calienta a 95-100°C, y luego se agregan 29,8 partes de dimetilsulfato. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 60 min, luego se enfría a 80°C, y se agregan 82 partes de agua. Se agrega hidróxido de sodio acuoso al 50% para llevar el pH de la fase acuosa entre 10 y 11. La mezcla de reacción se filtra para recuperar el catalizador agotado. No hay una necesidad de filtrar el caliente, debido a que el 1-metil-3,5-difenilpirazol es extremadamente soluble en xileno. El catalizador se lava con xileno, y agua, y luego se recicla a una tanda de deshidrogenación subsiguiente. Se separa la capa acuosa, se lava la capa orgánica con 82 partes de agua, y se separa la capa acuosa. La capa orgánica contiene aproximadamente 41 partes de 1-metil-3,5-difenilpirazol que representa 89,5% de rendimiento en base a 3,5-difenilpirazol.
- 10.
- 15.

20.

Ejemplo 5

La preparación de 1-metil-3,5-difenilpirazol

- 5 partes de 3,5-difenilpirazol se disuelven en 25 partes (en volumen) de metil isobutil cetona. Se agrega hidróxido de sodio anhidro sólido (1,1 partes) y la mezcla se calienta a 90°C. Se agrega dimetilsulfato (3,43 partes) y la mezcla se calienta nuevamente a 112-115°C. La mezcla de reacción se analiza luego de 1,5 hr, y no se halla presente ningún 3,5-difenilpirazol sin reaccionar. La mezcla de reacción se enfría a 50°C, y se agregan 30 partes de agua. El pH luego se regula entre 11 y 12 mediante la adición de hidróxido de so-
- 25.
- 30.

5. dio acuoso. La capa orgánica se lava dos veces con 30 partes de agua. Para la determinación del rendimiento se separa la metil isobutil cetona en vacío, produciendo 4,95 partes (93% de rendimiento crudo) de un aceite que se cristaliza con enfriamiento (punto de fusión 52-53°C). Análisis del producto demuestra que es 85,5% puro de 1-metil-3,5-difenilpirazol.

Ejemplo 6

La preparación de 1-metil-3,5-difenilpirazol

10. Se disuelven 20 partes de 3,5-difenilpirazol en 100 partes de xileno que contiene 7,26 partes de hidróxido de sodio anhidro sólido. La mezcla de reacción se calienta a 120°C, y se agregan 13,8 partes de dimetilsulfato. La temperatura de reflujo disminuye a 95°C, y luego de 15 min a 95°C, una muestra de la mezcla de reacción indica que no permanece ningún 3,5-difenilpirazol sin reaccionar (ccd). Luego de 30 min, la mezcla de reacción se enfría a 80°C y se agregan 50 partes de agua. Se agrega hidróxido de sodio acuoso al 50% para llevar el pH de la fase acuosa entre 10 y 11. La capa orgánica se lava dos veces con 50 partes de agua. Para determinación del rendimiento el xileno se separa en vacío, produciendo 19,7 partes de un aceite que se cristaliza al sembrarse. Análisis del producto demuestra que es 98,5% puro.

Ejemplo 7

La preparación de metil sulfato de 1,2-dimetil-3,5-difenilpirazolio

25. Se prepara una solución de 1 mol de 1-metil-3,5-difenilpirazol en xileno siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, precedente. Se separa por destilación aproximadamente 75% del xileno, y se agrega una cantidad de dicloruro de etileno equivalente al xileno que permanece en la mezcla de reac-
- 30.

5. ción. La mezcla de reacción se enfría a 60°C, y luego se agrega 1,05 moles de dimetilsulfato y la mezcla se calienta a 105-110°C y se mantiene a 105-110°C durante aproximadamente 4 hr. La mezcla se enfría a 50°C y se agrega trietilamina (8 moles por ciento en base al dimetilsulfato). La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y luego se filtra y se lava con xileno, luego con acetona, y el producto se seca. Se obtiene un rendimiento del 90% de producto.

10.

Ejemplo 8

Se repite el Ejemplo 7 en todos sus detalles excepto que se emplean 16 moles por ciento en lugar de 8 moles por ciento de trietilamina en base al dimetilsulfato. Se observa que se obtiene un rendimiento similar de producto.

15.

N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 17 de Septiembre de 1.973, bajo el número 398.284; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PIRAZOLES 3,5-DISUSTITUIDOS; caracterizándose por lo siguiente:

25.

30.

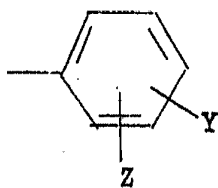
1.- Procedimiento para preparar pirazoles 3,5-disustituidos, que tienen la fórmula:



5.

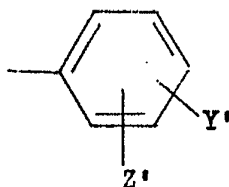
en donde R_1 es

10.



y R_2 es

15.



20.

dichos Y, Y', Z y Z' representan cada uno miembros seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, metiltilio, metilsulfonilo, ciano, carboxilo, carboalcoxi de C_1-C_4 , hidróxi, alquilo de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 que contiene 1 a 4 átomos de halógeno y alcoxi de C_1-C_4 ; caracterizado porque comprende las etapas de: hacer reaccionar aproximadamente cantidades equimolares de un compuesto que tiene la fórmula R_1COCH_3 con un compuesto que tiene la fórmula R_2CHO , en donde R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente, en presencia de un disolvente alcohólico de C_1-C_4 , a una temperatura que varía entre aproximadamente 10 y 70°C; acidificar dicha mezcla de reacción a un pH de por lo menos 7; tratar la mezcla de reacción así acidificada con aproximadamente 1,0

25.

30.

5. a 2,0 equivalentes molares de hidracina; agregar a dicha mezcla de reacción un catalizador seleccionado del grupo consistente en paladio sobre carbón, platino sobre carbón y cromita pre-reducida; calentar dicha mezcla hasta temperaturas de reflujo; y recuperar el pirazol 3,5-disustituido deseado con buen rendimiento y pureza.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha reacción de deshidrogenación catalítica se lleva a cabo en presencia de un gas inerte.
10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende hacer reaccionar cantidades equimolares de dicha cetona y dicho aldehído en presencia de un alcohol de C_1-C_4 e hidróxido de sodio o hidróxido de potasio acuoso a una temperatura que varía de 20 a 30°C; acidificar dicha mezcla de reacción con un ácido mineral hasta un pH que varía de 5 a 7, siendo dicho ácido seleccionado del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico; enfriar dicha mezcla de reacción y tratar dicha mezcla enfriada con aproximadamente 1,0 a 2,0 equivalentes molares
15. de hidracina mientras se mantiene la temperatura de dicha mezcla entre 20 y 30°C; separar por destilación una parte del alcohol y agregar a la mezcla resultante una cantidad de un disolvente aromático, un éter cíclico, un disolvente aprótico polar, un hidrocarburo clorado, o un xileno mezclado en
20. una cantidad equivalente al alcohol eliminado aproximadamente lavar luego la mezcla resultante; mezclar con la misma un catalizador de paladio sobre carbón; someter a reflujo la mezcla resultante; separar azeotrópicamente por destilación agua de la mezcla de reacción; filtrar dicha mezcla en caliente;
25. enfriar el filtrado de dicha filtración; y recuperar del fil-
- 30.

trado el pirazol 3,5-disustituido.

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el catalizador empleado es platino sobre carbón, y la reacción con hidracina y la deshidrogenación catalítica se llevan a cabo bajo un manto de gas inerte.
- 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador empleado es cromito de cobre pre-reducido.
10. 6.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el ácido mineral es ácido clorhídrico.
15. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque corresponde hacer reaccionar cantidades equivalentes de acetofenona y benzaldehído en presencia de una base y un disolvente de alcohol de C_1-C_4 , a una temperatura entre aproximadamente 10 y 70°C; acidificar dicha mezcla de reacción hasta un pH de 7 o menos con un ácido mineral; tratar la mezcla de reacción acidificada con aproximadamente 1,0 a 1,5 equivalentes molares de hidracina bajo un manto de gas inerte seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, argón, helio y dióxido de carbono, mientras se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción entre aproximadamente 10 y 70°C; separar de aproximadamente 65-a 90% de dicho disolvente de alcohol de C_1-C_4 de la mezcla de reacción y mezclar con el resto de la mezcla de reacción una cantidad de disolvente aproximadamente equivalente al alcohol separado de la misma y seleccionado del grupo consistente en un disolvente aromático, un hidrocarburo clorado, y un éter, manteniendo dicha mezcla bajo un manto de gas inerte seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, argón, helio y dióxido de carbono; agregar
- 20.
- 25.
30. un catalizador seleccionado del grupo consistente en paladio

5. sobre carbón o platino sobre carbón a la mezcla de reacción, llevando dicha mezcla hasta temperaturas de reflujo; separar agua azeotrópicamente de la mezcla; enfriar dicha mezcla entre aproximadamente 100 y 130°C; filtrar esta última para separar catalizador de la misma; enfriar adicionalmente dicho filtrado a aproximadamente 10°C, por lo cual se precipita 3,5-difenilpirazol; y luego recuperar dicho pirazol de la mezcla de reacción.

10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende hacer reaccionar cantidades equimolares de acetofenona y benzaldehído en presencia de metanol y una base acuosa seleccionada del grupo consistente en hidróxido de sodio e hidróxido de potasio a una temperatura entre 20 y 30°C; acidificar dicha mezcla de reacción con un
15. ácido mineral a un pH de 5 a 7, siendo dicho ácido seleccionado del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; enfriar dicha mezcla de reacción; tratar dicha mezcla enfriada con 1 a 1,5 equivalentes molares
20. de hidrato de hidracina bajo un manto de gas inerte seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, argón, helio y dióxido de carbono; mantener la temperatura de dicha mezcla entre 20 y 30°C; destilar de 75 a 80° del metanol y agregar a la mezcla restante una cantidad de xilenos mezclados igual a aproximadamente el metanol eliminado y mezclar con la misma
25. catalizador de paladio sobre carbón bajo dicho manto de gas inerte; someter a reflujo la mezcla resultante a una temperatura entre 130 y 150°C; separar azeotrópicamente por destilación agua de la mezcla de reacción; agregar dimetilformamida a la mezcla resultante; filtrar dicha mezcla para separar
30. dicho catalizador de la misma; y recuperar un filtrado que

contiene 3,5-difenilpirazol.

9.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el catalizador empleado es paladio sobre carbón.

5. 10.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el catalizador empleado es platino sobre carbón.

10. 11.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque se utiliza metanol como disolvente en la reacción de acetofenona y benzaldehído y se emplean xilenos mezclados para efectuar la reducción catalítica.

12.- Procedimiento para preparar pirazoles 3,5-disustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 JUL. 1976

AMERICAN CYANAMID COMPANY.-

GOMEZ ACEBO Y MODEI
Firmado J. Suarez Diaz

Juan Suarez