



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A2
		21	445094		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

CERTIFICADO DE ADICION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	549.219		12 de febrero de 1.975		EE.UU.de A.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	63	PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
			C07D		

64	TITULO DE LA INVENCIÓN
	Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 438.129, de 17 de septiembre de 1.974, por: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PIRAZOLES 3,5-DISUSTITUIDOS.

71	SOLICITANTE (ES)
	AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Berden Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU.de A.

72	INVENTOR (ES)
	Murray Garber, Lawrence James Ross y Walter Jpseh Stepek.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. Jaime Gómez-Acebo

1er CERTIFICADO DE ADICION
=====

Ref: Case No. 25.659.

Memoria Descriptiva

sobre:

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 430.129 de 17 de septiembre de 1974, por
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PIRAZOLES 3,5-DISUSTITUI
DOS.

=====

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

=====

La presente invención es una mejora del in-
vento que se da a conocer en la solicitud de patente
española nº 430.129 presentada el 17 de septiembre de
1974.

5

La solicitud de patente española nº 430.129

5 presentada el 17 de septiembre de 1974 describe y reivindica un procedimiento para la producción de pirazoles 3,5-disustituidos mediante la deshidrogenación catalítica de un compuesto de pirazolina para obtener el correspondiente pirazol. Los catalizadores utilizados en dicha reacción son platino o paladio sobre carbón, o cromito de cobre pre-reducido.

10 De acuerdo con la presente invención se ha hallado que otros sistemas catalíticos como así también otros solventes pueden utilizarse en este procedimiento y que el procedimiento también trabaja con compuestos de pirazolina 3,4,5-trisustituida y con compuestos de pirazolina 3,5-disustituida.

15 Los compuestos de pirazolina 3,4,5-trisustituida pueden prepararse seleccionando la cetona apropiada. Tales cetonas son, por ejemplo, propiofenona o n-butirofenona o t-butirofenona que pueden utilizarse para preparar β -alquilo inferior calconas.

20 Los sistemas catalíticos utilizados de acuerdo con la presente invención son platino sobre carbón, platino sobre sílice, paladio sobre carbón, paladio sobre alúmina, paladio sobre sulfato de bario o negro de paladio.

Otros solventes además de aquellos especificados en la solicitud de patente nº 430.129 son alcoholes inferiores tales como metanol o isopropanol, dicloruro de etileno y otros solventes comerciales.

25 La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

30 Se hace reaccionar 12,5 partes de benzalacetofenona y 3,1 partes (en volumen) de hidrato de hidracina en metanol para formar 3,5-difenil-2-pirazolina. A esta última se agre-

ga luego catalizador de 5 % de paladio sobre carbón (2 partes) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora y 20 minutos. El producto, 3,5-difenil-pirazol, se obtiene con un rendimiento de 97,8 %.

5

EJEMPLO 2

Se repite el procedimiento del ejemplo 1 en todos los detalles excepto que se utiliza 1,0 parte de catalizador y el solvente es isopropanol. Siguiendo el reflujo durante 4½ horas, se obtiene 3,5-difenilpirazol con un rendimiento de 90,7 %.

10

EJEMPLO 3

Se hace reaccionar benzalacetofenona (12,5 partes) con hidrato de hidracina (3,1 partes en volumen) en metanol para formar 3,5-difenil-2-pirazolina. Luego se agrega Panasol[®] AN-2 (30 ml.), nitrobenceno (7,4 partes) y catalizador de 5 % de paladio sobre carbón (2 partes) y la mezcla se calienta. Siguiendo la destilación de metanol y agua de la mezcla de reacción, la temperatura se eleva a 200°C y se mantiene a esa temperatura durante 24 horas. La mezcla luego se enfría a 50°C, se filtra, y la torta portadora de catalizador de 3,5-difenilpirazol es 79,5 %, p.f. 194°C a 199°C.

15

20

EJEMPLO 4

Se repite el procedimiento del ejemplo 3, excepto que se emplea catalizador de 5 % de paladio sobre carbón, y la mezcla de reacción se mantiene a 200°C durante 20 horas. Se obtiene 3,5-difenilpirazol con un rendimiento de 70,4 %.

25

EJEMPLO 5

Se repite el procedimiento del ejemplo 4, excepto que se agrega nitrobenceno a la mezcla de reacción y la cantidad de catalizador de 5 % de paladio sobre carbón se reduce

30

a 0,1 parte. Siguiendo un mantenimiento de 6 1/4 horas a 200°C, se obtiene 3,5-difenilpirazol con un rendimiento de 78,7 %.

EJEMPLO 6

5 Se repite el procedimiento del ejemplo 5, excepto que se emplea solvente de Humble Aromatic 150 en lugar de Panasol [®] AN-2 en la etapa de deshidrogenación. Siguiendo un mantenimiento de 4 horas a 200°C, se obtiene 3,5-difenilpirazol con un rendimiento de 41,5 %.

EJEMPLO 7

10 Se repite el procedimiento del ejemplo 6, excepto que la etapa de deshidrogenación se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno y el hidrógeno formado en la reacción se purifica con nitrógeno. Siguiendo un mantenimiento de 1 1/2 ho-
15 ras a 200°C se obtiene 3,5-difenilpirazol con un rendimiento de 89,3 %

EJEMPLO 8

20 Se repite el procedimiento del ejemplo 7, excepto que el solvente utilizado en la etapa de deshidrogenación es tolueno. Luego de 4 1/2 horas a reflujo, se obtiene 3,5-difenilpirazol con un rendimiento de 91,0 %

EJEMPLO 9

25 Se disuelve 3,5-difenil-2-pirazolina (21,9 partes) en dicloruro de etileno (75 partes en volumen). Luego se agrega catalizador de 5 % de paladio sobre carbón (4 partes que contienen 40 % de agua) y la mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas. Se obtiene 3,5-difenilpirazol con un rendimiento de 79,3 % cuyo punto de fusión varía de 196°C a 200°C.

EJEMPLO 10

A un recipiente apropiado de reacción se agregan 42 partes de benzalacetofenona que se suspende en 130 partes (por volumen) de metanol y 20 partes de agua a temperatura ambiente. Esta última mezcla luego se purifica con nitrógeno y se agrega rápidamente 13 partes de hidrato de hidracina al 85 % para formar 3,5-difenil-2-pirazolina. La mezcla se calienta a reflujo y se destila 105 partes de la mezcla de metanol-agua, luego se agrega 130 partes de xileno, la fase acuosa se separa, y la fase orgánica se lava con agua. Luego se agrega 0,2 parte de 5 % Pd/alúmina bajo N₂, un manto de nitrógeno. La mezcla se calienta a reflujo. Siguiendo un reflujo de dos horas la mezcla se enfría a 10°C. El 3,5-difenilpirazol que contiene catalizador se aísla por filtración, se lava con hexano y se seca al aire. Se obtiene 3,5-difenilpirazol que funde a 190°-201,5°C con un rendimiento del 90,1 %.

EJEMPLO 11

Se sigue el procedimiento del ejemplo 10 excepto que se utilizan 2 partes de 5 % de paladio sobre sulfato de bario en lugar del paladio sobre alúmina. Siguiendo un reflujo de 2½ horas, se halla que 3,5-difenil-2-pirazolina sin reaccionar totaliza 2,4 % y se obtiene un rendimiento de 76,4 % de 3,5-difenilpirazol, que funde a 198°-201°C.

EJEMPLO 12

Se sigue el procedimiento del ejemplo 11 excepto que se utiliza como el catalizador 0,4 parte de negro de paladio (100 % Pd). Siguiendo un reflujo de 4 horas, se recupera 3,5-difenil-2-pirazolina sin reaccionar con un rendimiento de 1,1 %, y se obtiene un rendimiento de 88,9 % de 3,5-difenilpirazol que funde a 197°-201°C.

EJEMPLO 13

A una solución de xileno número de 3,5-difenil-4-metilpirazolina se agrega 1,0 g de catalizador de 5 % de paladio sobre carbono. La mezcla de reacción se calienta lentamente bajo reflujo, y el agua se separa por destilación azeotrópica utilizando un aparato de Dean-Stark (xileno devuelto al reactor). El reflujo se continuó a 145°C durante 4 horas. Luego del reflujo de cuatro horas, la mezcla de reacción se enfría a 25°C, y el 5 % de paladio sobre carbón/3,5-difenil-4-metilpirazol combinado se separa por filtración. Los sólidos se suspenden en acetona caliente para disolver el 3,5-difenil-4-metilpirazol. El catalizador luego se separa por filtración. La eliminación de la acetona en vacío proporciona 1,5 g de 3,5-difenil-4-metilpirazol. Luego de recristalización en xileno caliente, se obtiene 3,5-difenil-4-metilpirazol puro que tiene un punto de fusión de 225°-226°C.

EJEMPLO 14

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 13 excepto que se utiliza como el catalizador 0,2 g de 5 % de Pd/C. La mezcla de reacción se calienta bajo N₂ a reflujo (140°C). El 3,5-difenil-4-metilpirazol se extrae del catalizador Pd/C con acetona caliente, y la acetona se separa en vacío. Se obtiene un total de 1,1 g de 3,5-difenil-4-metilpirazol, punto de fusión 225°-226°C.

EJEMPLO 15

Se agrega 3,5-difenil-4-metoxipirazolina a xileno y se hace reaccionar con 1,0 g de Pd/C a temperatura de reflujo para proporcionar el correspondiente 3,5-difenil-4-metoxipirazol.

- NOTA -

5 Descrita suficientemente la naturaleza del inven-
to, así como la manera de realizarse en la práctica, debe ha-
cerse 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, presen-
tada en Norteamérica, con fecha 12 de febrero de 1975, bajo
el número Ser. No. 549.219, acogiéndose por lo tanto a los
10 beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vi-
gor, siendo lo que constituye la esencia del referido inven-
to y por lo que se solicita 1er Certificado de Adición en Es-
paña, sobre: Mejoras introducidas en el objeto de la patente
principal nº 430.129 de 17 de septiembre de 1974, por PROCE-
15 DIMIENTO PARA PREPARAR PIRAZOLES 3,5-DISUSTITUIDOS; caracte-
tizándose por lo siguiente:

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la paten-
te principal nº 430.129 de 17 de septiembre de 1974, por PRO-
CEDIMIENTO PARA PREPARAR PIRAZOLES 3,5-DISUSTITUIDOS; en parti-
20 cular para preparar 3,5-difenilpirazol ó 3,5-difenil-4-alqui-
lo ó 4-alcoxi pirazoles, caracterizadas porque se trata la co-
rrespondiente 3,5-difenilpirazolina ó 3,5-difenil-4-alquilo ó
4-alcoxi pirazolina, en un disolvente orgánico inerte, con un
catalizador que consiste en platino, paladio, platino sobre
25 alúmina, platino sobre sulfato de bario, paladio sobre alúmi-
na, paladio sobre sulfato de bario, platino sobre sílice o pa-
ladio sobre sílice.

2ª.- Mejoras según la reivindicación 1, caracte-
30 rizadas porque la reacción se lleva a cabo a temperatura de re-
flujo.

3ª.- Mejoras según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizadas porque el disolvente es un alcohol inferior o de cloruro de etileno.

5 4ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 430.129 de 17 de septiembre de 1974, por PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PIRAZOLES 3,5-DISUSTITUIDOS; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 8 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid

AMERICAN CYANAMID COMPANY

A. GOMEZ AGUIRRE Y ERDEI
p. p. Filiales L. Gasia Ferrández

