

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 262**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2010 E 10812845 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2748148**

54 Título: **Procedimiento para la purificación de pirazoles**

30 Prioridad:

**23.12.2009 DE 102009060150**

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

**20.09.2016**

73 Titular/es:

**K+S AKTIENGESELLSCHAFT (100.0%)  
Bertha-von-Suttner-Strasse 7  
34131 Kassel, DE**

72 Inventor/es:

**WALDMANN, LUDGER;  
HAHN, CASPAR-FRIEDRICH;  
ECKENRATH, HELMUT y  
PASCH, ROLAND**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 583 262 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la purificación de pirazoles

La invención se refiere a un procedimiento para la purificación de pirazoles y a la preparación de sales por adición de ácidos de pirazoles que están ampliamente exentos de productos secundarios.

5 Es conocido el uso de compuestos de pirazol tal como 3,4-dimetilpirazol (DMP) y sus sales por adición de ácidos como inhibidores de la nitrificación para el tratamiento de fertilizantes minerales. Así, el documento EP-A-1 120 388 describe la preparación y el empleo de dihidrógeno-fosfato de 3,4-dimetilpirazolio (DMPP) como inhibidor de la nitrificación para el tratamiento de fertilizantes minerales. El compuesto dimetilpirazol propiamente dicho es conocido desde hace más de 100 años.

10 La preparación en dos etapas de pirazoles partiendo compuestos de carbonilo mediante reacción con ésteres del ácido fórmico y reacción del producto intermedio formado con hidrazinas es en sí conocida.

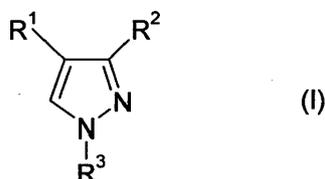
En el caso de la síntesis de 3,4-dimetilpirazol mediante reacción de 2-butanona y formiato de metilo y la subsiguiente reacción del producto intermedio con hidrazina se forma, junto a 3,4-dimetilpirazol, también 3-etilpirazol como producto secundario. Esto se ha de atribuir a que el 2-metil-3-oxobutanal obtenido mediante reacción de 2-butanona y formiato de alquilo está impurificado por 3-oxopentanal. La preparación pura de 2-metil-3-oxobutanal se describe en la bibliografía, véase, por ejemplo, Ann. d. Chem. 1924, 437, 43. El problema de la impurificación de DMP por parte de 3-etilpirazol se puede resolver mediante destilación del precursor 2-metil-3-oxobutanal o del producto DMP. Sin embargo, estos procedimientos son complejos y conducen a rendimientos fuertemente reducidos.

15 Otra posibilidad de la separación de 3-etilpirazol es una purificación del 2-metil-3-oxobutanal mediante separación por filtración de la sal sódica que resulta durante la síntesis. El cetoaldehído se libera a continuación mediante acidificación de la sal in situ. El contenido en 3-etilpirazol puede de esta manera reducirse claramente, disminuyendo sin embargo también fuertemente el rendimiento total de DMP.

El documento EP-A-0 974 585 describe un procedimiento correspondiente para la preparación de pirazoles. En este caso, el producto intermedio obtenido después de la primera reacción se separa por filtración o por centrifugación, con lo que se puede reducir el contenido de, por ejemplo, 3-metilpirazol en el 3,4-dimetilpirazol obtenido en última instancia. En un ejemplo comparativo, se describe la reacción global sin purificación ni separación del producto intermedio.

Misión de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de pirazoles, en particular para la separación de 3-etilpirazol de 3,4-dimetilpirazol y un procedimiento para la preparación de pirazoles mediante reacción de compuestos de carbonilo con ésteres del ácido fórmico y seguidamente hidrazinas, debiéndose evitar los inconvenientes de los procedimientos conocidos. Los pirazoles deseados – son accesibles con ello sin una gran complejidad con un elevado rendimiento y ampliamente exentos de productos secundarios.

El problema se resuelve, conforme a la invención, mediante un procedimiento para la purificación de pirazoles de la fórmula general (I)



35 con el significado

$R^1$ ,  $R^2$ , independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, nitro o, eventualmente, alquilo  $C_{1-20}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-12}$ , alquilarilo  $C_{7-12}$  o aralquilo  $C_{7-12}$ , eventualmente sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ , halógeno y/o nitro,

40  $R^3$  hidrógeno o alquilo  $C_{1-20}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-12}$ , alquilarilo  $C_{7-13}$  o aralquilo  $C_{7-12}$ , eventualmente sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ , halógeno y/o nitro, por

(1) reacción de compuestos de carbonilo de la fórmula general  $R^1-CH_2-CO-R^2$  con el significado indicado

para R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, en presencia de una base fuerte con ésteres del ácido fórmico de la fórmula general H-COOR<sup>4</sup>, en donde R<sup>4</sup> significa alquilo C<sub>1-8</sub>, o con monóxido de carbono,

(2) subsiguiente reacción del producto intermedio formado con hidrazinas de la fórmula general R<sup>3</sup>-NH-NH<sub>2</sub> con el significado indicado para R<sup>3</sup>, en presencia de ácidos inorgánicos u orgánicos, y

- 5 (3) disolución de los pirazoles de la fórmula general (I) así obtenidos, en agua o, preferiblemente, un disolvente orgánico, subsiguiente reacción con al menos cantidades equimolares de ácido orto-fosfórico o ácido oxálico y separación mediante cristalización de las sales por adición de ácidos obtenidas;

en el que el producto intermedio de la etapa (1) se hace reaccionar directamente en la etapa (2) sin separación de la mezcla de reacción ni purificación ulterior.

- 10 Conforme a la invención se encontró que la purificación de pirazoles se consigue de una manera sencilla debido a que los pirazoles se transforman en sales por adición de ácidos que precipitan o bien cristalizan en disolventes orgánicos. Los productos secundarios no deseados no precipitan conjuntamente durante la cristalización preestablecida, de modo que, por ejemplo, la separación de la sal por adición de ácidos 3-etilpirazol de la sal por adición de ácidos 3,4-dimetilpirazol se consigue mediante cristalización preestablecida. Con ello, ya no es necesaria una purificación o separación de producto intermedio de la etapa (1) tal como se describe en el documento EP-A-0 974 585.

Conforme a la invención, el producto intermedio de la etapa (1) se continúa haciendo reaccionar directamente en la etapa (2) sin separación de la mezcla de reacción ni purificación ulterior.

- 20 El producto de la etapa (2) se puede continuar haciendo reaccionar directamente en la etapa (3), eventualmente sin separación de la mezcla de reacción ni purificación ulterior.

Alternativamente, conforme a la invención, es posible continuar purificando el pirazol obtenido en la etapa (2) o separarlo del disolvente orgánico antes de que sea purificado en la etapa (3). En la medida en que en la etapa (3) se utilice otro disolvente distinto al de la etapa (2), se prefiere separar en la etapa (3) el disolvente orgánico de la etapa (2) antes de la purificación.

- 25 Preferiblemente, del producto de la etapa (2) se separan, sin embargo, sales solubles en agua de los ácidos inorgánicos u orgánicos, y el producto resultante se continúa haciendo reaccionar, en la etapa (3).

- 30 En el caso de la reacción en la etapa (2) se forman sales solubles en agua de los ácidos inorgánicos u orgánicos que se emplean en la etapa (2). Con las bases fuertes que se emplean en la etapa (1) se forman sales. Por ejemplo, en el caso de la adición de ácido sulfúrico en la etapa (2) y el empleo de metilato de sodio como base en la etapa (1) se forma sulfato sódico que debería separarse del producto de la etapa (2) con el fin de acceder a productos con una pureza suficiente.

En el caso de emplear los alcoholatos de metales alcalinos o alcalinotérreos en la etapa (1), éstos se emplean habitualmente en forma de disoluciones alcohólicas.

- 35 El disolvente alcohólico se separa después de la etapa (2) preferiblemente mediante concentración de la mezcla de reacción. Preferiblemente, el residuo obtenido se recoge acto seguido con agua o bien se pone en contacto con una fase acuosa con el fin de transferir a la fase acuosa las sales solubles en agua de los ácidos inorgánicos u orgánicos. A menudo, para ello, la mezcla de productos de la etapa (2) se pone en contacto con una fase acuosa y se extrae con un disolvente orgánico añadido tal como éter de petróleo o dietiléter.

- 40 El agente de extracción orgánico se separa después de haber sido secado previamente, eventualmente a través de agentes de secado tal como sulfato sódico. La fase orgánica obtenida del producto de reacción se transfiere luego a la purificación en la etapa (3).

- 45 Si en el producto de la etapa (3) las sales del ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo sulfato sódico, no son perturbadoras, entonces se puede renunciar al tratamiento del producto de la etapa (2). Mediante el procedimiento de cristalización de acuerdo con la invención en la etapa (3) se reduce a pesar de ello significativamente el contenido de, por ejemplo, 3-etilpirazol en 3,4-dimetilpirazol.

Para una pureza ventajosa en conjunto, por ejemplo del 3,4-dimetilpirazol, es sin embargo ventajoso concentrar la mezcla de reacción obtenida de la etapa (2), recoger el residuo con agua, separar la fase orgánica y aportar ésta a la cristalización.

El procedimiento de acuerdo con la invención para la purificación de pirazoles puede aplicarse a pirazoles que pueden obtenerse según procedimientos arbitrarios. Preferiblemente, los pirazoles se obtienen, sin embargo, mediante el procedimiento en dos etapas con las etapas (1) y (2) precedentemente descritas. Las condiciones de reacción pueden elegirse en este caso de forma arbitraria. Por ejemplo, es posible mantener las condiciones descritas en el documento EP-A-0 974 585, renunciándose preferiblemente a una separación del producto intermedio, por ejemplo mediante separación por filtración o centrifugación.

Como ésteres del ácido fórmico de la fórmula general  $\text{H-COOR}^4$ , en donde  $\text{R}^4$  significa alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , se emplean preferiblemente formiatos de alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , en particular formiatos de metilo o de etilo, especialmente formiato de metilo. Como hidrazina de la fórmula general  $\text{R}^3\text{-NH-NH}_2$  se emplea preferiblemente hidrazina. También pueden emplearse sales de hidrazina.

La reacción en la etapa (1) tiene lugar preferiblemente a una temperatura en el intervalo de  $-20$  a  $70^\circ\text{C}$ , de manera particularmente preferida de  $0$  a  $60^\circ\text{C}$ , en particular  $20$  a  $50^\circ\text{C}$ . La presión se encuentra preferiblemente en el intervalo de  $1$  a  $50$  bares, de manera particularmente preferida  $1$  a  $20$  bares. De manera particularmente preferida, la reacción tiene lugar a la presión atmosférica. También puede ser ventajoso trabajar por debajo de  $35^\circ\text{C}$  o bien como máximo  $30^\circ\text{C}$ . Una reacción con monóxido de carbono como fuente de carbonilo puede tener lugar tal como se describe en el documento DE-A-198 31 656.

En la segunda etapa, la temperatura en la reacción asciende preferiblemente a  $0$  hasta  $90^\circ\text{C}$ , de manera particularmente preferida a  $0$  hasta  $70^\circ\text{C}$ , en particular a  $0$  hasta  $40^\circ\text{C}$ . La presión asciende preferiblemente a  $1$  hasta  $10$  bares, de manera particularmente preferida a  $1$  hasta  $5$  bares. En particular, se trabaja a la presión atmosférica.

Las relaciones molares de compuestos de carbonilo al éster del ácido fórmico y de compuesto de carbonilo a la base fuerte pueden elegirse libremente dentro de amplios intervalos. Preferiblemente, la relación molar de compuesto de carbonilo a éster del ácido fórmico asciende a  $0,1$  hasta  $1:1$ , de manera particularmente preferida a  $0,2$  hasta  $1,5:1$ , en particular  $0,3$  a  $1,1:1$ . La relación molar de compuesto de carbonilo a base fuerte asciende preferiblemente a  $0,1$  hasta  $2:1$ , de manera particularmente preferida a  $0,2$  a  $1,5:1$ , en particular  $0,3$  a  $1,1:1$ .

Como bases fuertes se adecuan, por ejemplo, alcoholatos de metales alcalinos y alcalinotérreos. Preferiblemente, se emplean alcoholatos de sodio o potasio de alcanos  $\text{C}_{1-4}$ . De manera particularmente preferida, se emplea metilato de sodio o metilato de potasio.

Como disolventes para la reacción entran en consideración, por ejemplo, alcoholes, en particular alcoholes  $\text{C}_{1-4}$  o glicoles tal como etilenglicol, éteres tales como dietiléter, tetrahydrofurano o dioxano. De manera particularmente preferida, la reacción tiene lugar en alcoholes  $\text{C}_{1-3}$  tales como metanol o etanol.

En la etapa (2), la reacción tiene lugar con hidrazinas que, por norma general, se emplean en forma de hidrato en presencia de un ácido inorgánico u orgánico. Como ácidos se adecuan ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácidos sulfónicos, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico o ácido clorhídrico. De manera particularmente preferida se emplea ácido sulfúrico. Alternativamente, también se pueden emplear las correspondientes sales de las hidrazinas. Preferiblemente, el valor del pH se mantiene en el intervalo de  $6$  a  $9$ , de manera particularmente preferida de  $7$  a  $8$ .

La reacción en la etapa (2) puede llevarse a cabo asimismo en un disolvente que corresponda preferiblemente al disolvente de la etapa (1).

La relación molar del producto intermedio de la etapa (1) a hidrazina asciende preferiblemente a  $0,25$  a  $2:1$ , de manera particularmente preferida a  $0,5$  a  $1,5:1$ , en particular a  $0,7$  a  $1,25:1$ . La relación molar del producto intermedio al ácido asciende preferiblemente a  $0,1$  a  $3,5:1$ , de manera particularmente preferida a  $0,3$  a  $3:1$ , en particular a  $0,5$  a  $2,5:1$ .

Otras formas de realización del procedimiento pueden deducirse del documento EP-A-0 974 585, en particular de los párrafos [0013] a [0018].

En un procedimiento preferido, la reacción de formilación en la etapa (1) se lleva a cabo con formiato de metilo como reactivo de formilación, a una temperatura interna de como máximo  $30^\circ\text{C}$ . En la reacción consecutiva en la etapa (2) se aporta dosificadamente hidrato de hidrazina de modo que la temperatura interna se encuentre por debajo de  $10^\circ\text{C}$ . Acto seguido se añade, por ejemplo, ácido sulfúrico al  $50\%$  en peso, de modo que la temperatura interna se encuentre por debajo de  $20^\circ\text{C}$ . Se ajusta a un valor del pH de aproximadamente  $7$ .

Una realización estequiométrica de la reacción en la etapa (1) conduce a un consumo reducido de hidrazina en la etapa (2).

De acuerdo con una forma de realización de la invención, en la etapa (3) se acidifica con ácido orto-fosfórico que tiene preferiblemente una concentración de aproximadamente 85% en peso. Con ello, puede producirse directamente la formación de las correspondientes sales de pirazolio de ácido fosfórico (p. ej., dihidrógeno-fosfato de pirazolio).

- 5  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  pueden tener, independientemente uno de otro, los significados precedentemente indicados. Preferiblemente,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ , independientemente uno de otro, significan hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$ . En este caso,  $R^3$  significa preferiblemente hidrógeno.

De manera particularmente preferida,  $R^1$  y  $R^2$ , independientemente uno de otro, significan hidrógeno, metilo o etilo, en particular hidrógeno o metilo.

- 10 De manera particularmente preferida, en el caso de los pirazoles de la fórmula general (I) se trata de 3,4-dimetilpirazol, 3-metilpirazol, 4-metilpirazol, 3-cloro-4-metilpirazol o 4-cloro-3-metilpirazol. Particularmente preferido es el pirazol 3,4-dimetilpirazol.

En la etapa (3) puede emplearse también ácido oxálico.

- 15 El disolvente orgánico en la etapa (3) puede elegirse de disolventes orgánicos adecuados arbitrarios, que permitan una precipitación o cristalización de las sales por adición de ácidos de los pirazoles de la fórmula general (I). De manera particularmente preferida, los disolventes orgánicos en la etapa (3) se eligen de alcoholes  $C_{1-10}$ , cetonas  $C_{3-10}$  alifáticas o mezclas de los mismos. De manera particularmente preferida se emplean alcoholes  $C_{2-4}$ , cetonas  $C_{3-5}$  alifáticas o mezclas de los mismos, eventualmente bajo la adición de agua. Particularmente preferido es el empleo de acetona, etanol o iso-propanol o mezclas de los mismos. También se pueden emplear disoluciones acuosas de sales o mezclas a base de agua y disolvente orgánico. Preferiblemente, se emplea un disolvente orgánico.

La precipitación o cristalización de las sales por adición de ácidos en la etapa (3) puede llevarse a cabo a temperaturas adecuadas arbitrarias. Con el fin de fomentar la cristalización, es posible reducir la temperatura en la disolución de pirazol. Con el fin de alcanzar una disolución de los pirazoles de la fórmula general (I) en el disolvente orgánico, eventualmente puede aumentarse previamente la temperatura del disolvente.

- 25 La cristalización o precipitación puede llevarse a cabo de manera adecuada arbitraria. También pueden conectarse varias etapas de cristalización una junto a otra o sucesivamente (véase el Ejemplo 2). Por ejemplo, puede llevarse a cabo una cristalización fraccionada. Procedimientos correspondientes son conocidos por el experto en la materia.

- 30 El procedimiento de acuerdo con la invención permite obtener los pirazoles deseados de la fórmula general (I) en forma muy pura como sales por adición de ácidos (sales por adición de pirazolio), pudiendo reducirse muy fuertemente la proporción de productos secundarios. En el caso de la preparación de 3,4-dimetilpirazol puede separarse ampliamente en la etapa (3), por ejemplo, 3-etilpirazol formado como producto secundario. La relación de isómeros de 3,4-dimetilpirazol a 3-etilpirazol asciende preferiblemente a más de 95:5, de manera particularmente preferida más de 97:3, en particular a más de 98:2.

La invención se explica con mayor detalle mediante los siguientes Ejemplos.

- 35 Ejemplo 1:

Síntesis de 3,4-dimetilpirazol

Precursores

Nº.	Nombre	Cantidad	Contenido	MG	Mol	% en mol
1	metilato de sodio (al 30% en metanol)	234 g	30%	54,02	1,30	140
2	2-butanona	72 g		72,11	1,00	100
3	formiato de metilo	84 g		60,05	1,40	140
4	hidrato de hidrazina	50,06 g		50,05	1,00	100

## Realización:

En un matraz de 3 bocas de 2 L con agitador KPG, protector, termómetro interno, embudo de goteo de 250 mL y refrigerador de reflujo con grifo y contador de burbujas se dispusieron, bajo una atmósfera de nitrógeno, 180 g de 1 y, en el espacio de una hora, se añadió gota a gota una mezcla a base de 72 g de 2 y 66 g de 3 a través del embudo de goteo, de modo que la temperatura interna no sobrepasara 30°C. Se continuó agitando todavía durante dos horas a una temperatura del baño de 30°C. A continuación, a esta temperatura se añadieron gota a gota otros 54 g de 1 en el espacio de 15 minutos y después otros 18 g de 3 en el espacio de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. La suspensión obtenida se enfrió en un baño de hielo y se ajustó a pH = 7 a T < 10°C con 65 mL de ácido sulfúrico al 50%, pasando a disolución en parte el sólido. Después, en el baño de hielo y a T < 20°C se añadieron gota a gota 50 g de 4 (reacción fuertemente exotérmica) y mediante la adición en porciones de ácido sulfúrico al 50% (consumo 20 mL), el valor del pH se mantuvo entre 7 y 8. Una vez finalizada la adición, el baño de hielo se retiró y se continuó agitando durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz redondo de 2 L, y el matraz de reacción se continuó lavando dos veces en cada caso con 50 mL de agua destilada. Con disolución de hidróxido de sodio al 25%, la disolución se ajustó a pH = 8 y el metanol se separó en el evaporador rotatorio a una temperatura del baño de 30°C.

El residuo (aprox. 300 mL) se mezcló con 250 mL de agua destilada y 500 mL de dietiléter y se transfirió a un embudo de separación de 2 L. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo todavía dos veces en cada caso con 50 mL de dietiléter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con 150 mL de agua destilada, se secaron sobre sulfato de sodio y se secaron en el evaporador rotatorio a una temperatura del baño de 30°C hasta constancia de peso. Rendimiento: 72,93 g de un aceite amarillo que cristaliza lentamente a la temperatura ambiente.

Esta tanda se repitió otra vez y proporcionó un rendimiento de 70,99 g. Con ayuda de la espectroscopía de 1H-RMN se determinó la relación de 3,4-dimetilpirazol a 3-etilpirazol en ambas tandas a razón de 92:8. Junto a 3,4-dimetilpirazol y 3-etilpirazol se pueden observar en el espectro de 1H-RMN, en cantidades menores, un gran número de compuestos no caracterizados con mayor detalle.

## 25 Purificación como sal de por adición de ácidos

## Realización:

5,00 g de 3,4-dimetilpirazol bruto del Ejemplo 1 se disolvieron en 20 mL del disolvente correspondiente y se mezclaron, bajo enfriamiento en un baño de hielo, gota a gota con un equivalente de ácido. Como disolventes se utilizaron acetona, etanol e iso-propanol, como componentes ácidos se emplearon ácido orto-fosfórico (al 85%), ácido acético, ácido sulfúrico y ácido oxálico. En el caso de utilizar ácido sulfúrico como componente ácido, no se realizó ensayo alguno con acetona como disolvente. En el caso de ácido orto-fosfórico y ácido oxálico precipitaron las sales. Éstas se separaron por filtración después de agitar durante una hora a través de un filtro de vidrio de 50 mL, se lavaron tres veces en cada caso con 5 mL de disolvente enfriado con hielo y se secaron hasta constancia de peso en el evaporador rotatorio a una temperatura del baño de 40°C. La Tabla siguiente contiene los rendimientos de sal por adición de ácidos en g y en % referido a 3,4-dimetilpirazol bruto empleado (considerado como 3,4-dimetilpirazol puro). La tabla muestra, además, el rendimiento referido a 2-butanona empleada (rendimiento global) y la relación de 3,4-dimetilpirazol a 3-etilpirazol que en cada caso se presentan como sales por adición de ácidos (relación de isómeros). Los cristales obtenidos contienen todos todavía trazas de los disolventes orgánicos utilizados para la cristalización (< 1%).

40

Ácido	Disolvente	Rendimiento en g	Rendimiento en %	Rendimiento total referido a butanona	Relación de isómeros de
Ácido ortofosfórico	Acetona	7,57 g	75,0%	55,3%	99:1
Ácido ortofosfórico	Etanol	7,15 g	70,5%	52,3%	99:1
Ácido ortofosfórico	Iso-propanol	7,71 g	76,4%	56,4%	99:1
Ácido oxálico	Acetona	7,61 g	78,6 %	58,0%	96,5:4,5
Ácido oxálico	Etanol	4,41 g	45,5%	33,6%	97,5:2,5
Ácido oxálico	Iso-propanol	6,56 g	67,8%	50,0%	97:3

5 En las aguas madre reunidas que precipitaban en los ensayos de cristalización bajo la adición de ácido orto-fosfórico, en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , junto a una mayor cantidad de productos secundarios no caracterizados adicionalmente, se pudieron detectar 3,4-dimetilpirazol y 3-etilpirazol en una relación 33:67. En particular, mediante la adición de aproximadamente un equivalente de ácido orto-fosfórico, se puede separar por lo tanto, a partir del producto bruto, 3,4-dimetilpirazol en forma de sal por adición de ácido fosfórico con un buen rendimiento y una elevada selectividad de 3-etilpirazol o bien de su sal por adición de ácido fosfórico.

#### Ejemplo 2

##### Síntesis de 3-etil-4-metilpirazol

10 Se repitió la reacción conforme al Ejemplo 1, pero reemplazando 2-butanona por pentan-2-ona. En el producto bruto obtenido estaban presentes 3-etil-4-metilpirazol y 3-propilpirazol en la relación de 75:25.

La realización detallada del ensayo era como sigue:

##### Precursores

Nº.	Nombre	Cantidad	Contenido	MG	Mol	% en mol
1	metilato de sodio (al 30% en metanol)	234 g	30%	54,02	1,300	130
2	pentan-2-ona	86,13 g		100,16	1,000	100
3	formiato de metilo	84 g		60,05	1,400	140
4	monohidrato de hidrazina	50,06		50,06	1,000	100

15 En un matraz de 3 bocas de 2 L con agitador KPG, protector, termómetro interno, embudo de goteo de 250 mL y refrigerador de reflujo con grifo y contador de burbujas se dispusieron, bajo una atmósfera de nitrógeno, 180 g de 1 y, en el espacio de una hora, se añadió gota a gota una mezcla a base de 86 g de 2 y 66 g de 3 a través del embudo de goteo, de modo que la temperatura interna no sobrepasara 30°C. En este caso precipitó un sólido blanco. Se continuó agitando todavía durante dos horas a una temperatura del baño de 30°C y, después, a esta temperatura se añadieron de nuevo 54 g de 1 en el espacio de 15 minutos y después otros 18 g de 3 en el espacio de diez minutos.

20 La mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se enfrió en un baño de hielo y se ajustó a pH = 7 a  $T < 10^\circ\text{C}$  con 65 mL de ácido sulfúrico al 50%, pasando a disolución en parte el sólido. Después, bajo enfriamiento en un baño de hielo y a  $T < 10^\circ\text{C}$  se añadieron gota a gota 50 g de 4 (reacción fuertemente exotérmica) y mediante la adición simultánea de ácido sulfúrico al 50%, el valor del pH se mantuvo entre 7 y 8 (consumo 20 mL). Una vez finalizada la adición, el baño de hielo se retiró y se continuó agitando

25 durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz redondo de 2 L, se continuó lavando con agua destilada y se ajustó a pH = 8 con lejía de sosa al 25%. El metanol se separó en el evaporador rotatorio a una temperatura del baño de 30°C. El residuo (aprox. 300 mL) se mezcló con 250 mL de agua destilada y 500 mL de éter de petróleo 40 / 60, se transfirió a un embudo de separación de 2L y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo todavía dos veces, en cada caso con 200 mL de éter de petróleo 40 / 60. Las

30 fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con 150 mL de agua destilada, se secaron sobre sulfato de sodio y, después de la separación del agente de secado, se concentraron en el evaporador rotatorio a una temperatura del baño de 40 °C. El residuo (producto bruto) se secó hasta constancia de peso a 40 °C y 10 mbar.

Rendimiento: 88,88 g de un aceite amarillo. El producto bruto consistía, de acuerdo con el espectro  $^1\text{H-RMN}$ , junto a varios productos no caracterizados, en una mezcla de 3-etil-4-metilpirazol y 3-propilpirazol en la relación 75 a 25.

35 Purificación como sal por adición de ácido:

86,82 g (0,7881 mol como 3-etil-4-metilpirazol puro) de producto bruto se disolvieron en 870 mL de acetona. En el espacio de diez minutos se añadió, a través de un embudo de goteo y bajo enfriamiento en un baño de agua, un equivalente de ácido orto-fosfórico al 85% (90,86 g, 0,7881 mol) y la suspensión, así obtenida, se agitó durante una hora. El sólido se separó por filtración a través de un filtro de Büchner de vidrio G4, se lavó dos veces en cada caso

40 con 200 mL de acetona y se secó a 40°C a 10 mbar.

Rendimiento: 83,94 g (40,3% referido a pentan-2-ona) de sólido blanco. De acuerdo con el espectro  $^1\text{H-RMN}$ , el producto obtenido consistía en 97% de dihidrógeno-fosfato de 3-etil-4-metilpirazol y 3% de dihidrógeno-fosfato de 3-propilpirazol. El producto contenía < 0,5% en peso de acetona.

Purificación adicional:

40,0 g de la sal obtenida se calentaron a reflujo durante una hora en 400 mL de acetona. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el sólido se separó por filtración, se lavó una vez con 100 mL de acetona y se secó a 40°C en el evaporador rotatorio, así como, a continuación, en alto vacío.

- 5 Rendimiento: 37,99 g (95,0% o bien 38,3% referido a pentan-2-ona) de un sólido blanco. La relación de dihidrógeno-fosfato de 3-etil-4-metilpirazol a dihidrógeno-fosfato de 3-propilpirazol pudo mejorarse, conforme al espectro de <sup>1</sup>H-RMN, hasta 98,9 a 1:1. El producto contenía < 0,5% en peso de acetona.

Ejemplo 3

Síntesis de 3,4-dimetilpirazol a gran escala

10

Precursores

Nº.	Nombre	Cantidad	Contenido	MG	Mol	% en mol
1	metilato de sodio en metanol	1170 g	al 30%	54,02	6,50	130
2	2-butanona	360 g		72,11	5,00	100
3	formiato de metilo	420 g		60,05	7,00	140
4	monohidrato de hidrazina	250,3 g		50,06	5,00	100

Descripción de la realización

15 En un matraz de 3 bocas de 6 L con agitador KPG, protector, termómetro interno, embudo de goteo de 500 mL, protector, embudo de goteo de 1 L y refrigerador de reflujo con grifo y contador de burbujas se dispusieron, bajo una atmósfera de nitrógeno, 900 g de 1 y, a 40 a 45 °C de temperatura interna, en el espacio de una hora, se añadió gota a gota una mezcla a base de 360 g de 2 y 330 g de 3 a través del embudo de goteo. En este caso precipitó un sólido blanco. Se continuó agitando todavía durante dos horas a 42 °C. A continuación, y a esta temperatura se añadieron gota a gota otros 270 g de 1 en el espacio de 15 minutos y después 90 g de 3 en el espacio de diez minutos. Después se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. La suspensión se enfrió en un baño de hielo y a T < 10 °C con 150 mL de ácido sulfúrico al 50% se ajustó a pH = 7. En este caso, parte del sólido pasó a disolución. Después, a T < 10°C se añadieron gota a gota 250 g de 4 (reacción fuertemente exotérmica) y mediante la adición en porciones de ácido sulfúrico al 50% el valor del pH se mantuvo entre 7 y 8 (consumo 20 mL). Una vez finalizada la adición, el baño de hielo se retiró y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. El metanol se separó en vacío a una temperatura del baño de 40 °C en el evaporador rotatorio. El residuo se mezcló con dos litros de agua destilada, se transfirió a un embudo de separación de 6 L y se extrajo todavía tres veces, en cada caso con tres litros de éter de petróleo 40 / 60. Las fases orgánicas reunidas se dividieron en dos porciones y se lavaron en cada caso con un litro de agua destilada, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron en el evaporador rotatorio y se secaron hasta constancia de peso a 40 °C y 10 mbar.

25 Rendimiento: 214,7 g (correspondería a 2,2334 moles como 3,4-dimetilpirazol puro) de aceite amarillo muy viscoso. La relación de 3,4-dimetilpirazol a 3-etilpirazol ascendía, de acuerdo con el espectro <sup>1</sup>H-RMN, a 90,0 a 10,0.

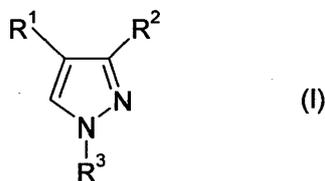
30 Purificación como sal por adición de ácido

35 El producto bruto se disolvió en 800 mL de iso-propanol y mediante la adición lenta de un equivalente de ácido orto-fosfórico al 85% (255,44 g 2,2334 mol) cristalizó como dihidrógeno-fosfato de 3,4-dimetilpirazolio. La sal precipitada se separó por filtración a través de un filtro de Büchner G4, se lavó una vez con un poco de iso-propanol y se secó a 40°C a 10 mbar.

Rendimiento: 331,6 g (34,1% referido a 2-butanona) de sólido blanco. La relación de dihidrógeno-fosfato de 3,4-dimetilpirazolio a 3-etilpirazolio ascendía, de acuerdo con el espectro <sup>1</sup>H-RMN, a 99 a 1. El producto contenía menos de 0,5% en peso de iso-propanol.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de pirazoles de la fórmula general (I)



con el significado

- 5 R1, R2, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, nitro o, eventualmente, alquilo C1-20, cicloalquilo C3-8, arilo C6-12, alquilarilo C7-12 o aralquilo C7-12, eventualmente sustituido con alquilo C1-4, halógeno y/o nitro,
- R3 hidrógeno o alquilo C1-20, cicloalquilo C3-8, arilo C6-12, alquilarilo C7-13 o aralquilo C7-12, eventualmente sustituido con alquilo C1-4, halógeno y/o nitro, por
- 10 (1) reacción de compuestos de carbonilo de la fórmula general R1-CH2-CO-R2 con el significado indicado para R1 y R2, en presencia de una base fuerte con ésteres del ácido fórmico de la fórmula general H-COOR4, en donde R4 significa alquilo C1-8, o con monóxido de carbono,
- (2) subsiguiente reacción del producto intermedio formado con hidrazinas de la fórmula general R3-NH-NH2 con el significado indicado para R3, en presencia de ácidos inorgánicos u orgánicos, y
- 15 (3) disolución de los pirazoles de la fórmula general (I) así obtenidos, en agua o, preferiblemente, un disolvente orgánico, subsiguiente reacción con al menos cantidades equimolares de ácido orto-fosfórico o ácido oxálico y separación mediante cristalización de las sales por adición de ácidos obtenidas;
- en el que el producto intermedio de la etapa (1) se hace reaccionar directamente en la etapa (2) sin separación de la mezcla de reacción ni purificación ulterior.
- 20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que del producto de la etapa (2) se separan sales solubles en agua de los ácidos inorgánicos u orgánicos y el producto resultante en la etapa (3) se continúa haciendo reaccionar.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que la reacción en la etapa (1) tiene lugar a una temperatura en el intervalo de -20 a 70 °C y a una presión en el intervalo de 1 a 50 bares, y la reacción en la etapa
- 25 (2) tiene lugar a una temperatura en el intervalo de 0 a 90 °C y a una presión en el intervalo de 1 a 10 bares.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, independientemente uno de otro, significan hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, independientemente uno de otro, significan hidrógeno o metilo y R<sup>3</sup> significa hidrógeno.
- 30 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que en la etapa (3) se emplea ácido orto-fosfórico.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el disolvente orgánico en la etapa (3) se elige de alcoholes C<sub>1-10</sub>, cetonas C<sub>3-10</sub> alifáticas o mezclas de los mismos, eventualmente bajo la adición de agua.
- 35 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que el disolvente orgánico se elige de etanol, isopropanol, acetona o mezclas de los mismos.