

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 626**

51 Int. Cl.:

C07C 37/02 (2006.01)

C07C 41/16 (2006.01)

C07C 39/30 (2006.01)

C07C 43/225 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2014 PCT/EP2014/071210**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2015 WO15049360**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2014 E 14780498 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3052462**

54 Título: **Hidrólisis y alcoholisis selectivas de bencenos clorados**

30 Prioridad:

04.10.2013 US 201361886679 P
25.10.2013 EP 13190194

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2019

73 Titular/es:

BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen, DE

72 Inventor/es:

KLAUBER, ERIC GEORGE;
RACK, MICHAEL;
ZIERKE, THOMAS;
HOLUB, NICOLE;
CORTES, DAVID;
SCHMELEBECK, GERALD y
JI, JUNMIN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 698 626 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

Hidrólisis y alcoholólisis selectivas de bencenos clorados

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un proceso para hidrólisis de 1,2,4-trihalobenceno con rendimiento y/o regioselectividad mejorados. En una realización preferente, la presente invención proporciona un proceso mejorado para hidrólisis de 1,2,4-triclorobenceno para obtener 2,5-diclorofenol, que es un compuesto intermedio importante en la producción del herbicida dicamba (ácido 3,6-dicloro-2-metoxibenzoico).

Antecedentes de la invención

10 El Dicamba es un herbicida selectivo que se usa en la actualidad para tratar por ejemplo maíz, trigo o césped. Éste elimina las malas hierbas de hoja ancha antes y después de que broten. El nombre trivial dicamba se refiere al compuesto ácido 3,6-dicloro-2-metoxibenzoico. La demanda global calculada de dicamba en 2012 fue de aproximadamente 12.000 toneladas métricas al año. Sin embargo, se espera que la demanda global de dicamba aumente de forma significativa.

15 El Dicamba generalmente se produce en una escala industrial a partir de 2,5-diclorofenol usando carboxilación en condiciones de Kolbe-Schmitt, metilación y posteriormente saponificación/acidificación. El 2,5-diclorofenol a su vez se puede obtener a partir de 1,4-diclorobenceno o 1,2,4-triclorobenceno. La ruta de síntesis a través de 1,4-diclorobenceno implican nitración y posterior diazotación, y, por lo tanto no se desea para su uso en una escala industrial. La ruta de síntesis a través de 1,2,4-triclorobenceno adolece de disponibilidad limitada de este material de partida y de la formación de varios productos secundarios que se forman en la síntesis de 2,5-diclorofenol.

20 Con el fin de satisfacer el aumento de la demanda comercial de productos tales como dicamba, en la técnica existe una necesidad de procesos que proporcionen un aumento del rendimiento y/o regioselectividad en la hidrólisis de 1,2,4-trihalobenceno, tal como 1,2,4-triclorobenceno, de modo que los recursos limitados de estos compuestos se pueden usar de forma más eficaz.

25 En RECUEIL DES TRAVAUX CHIMIQUES DES PAYS-BAS; vol. 50, 1931, páginas 753-792, Th. de Crauw desvela principios de polaridad alternante inducida en relación con las reacciones de derivados de p-diclorobenceno y otros compuestos con metilato sódico.

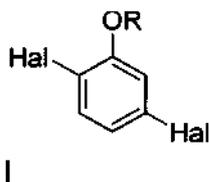
30 En vista de lo que se ha mencionado anteriormente, en la técnica existe una necesidad adicional de un proceso para obtener fenoles sustituidos por dihalógeno en 2,5, tales como 2,5-diclorofenol, con un aumento del rendimiento y/o regioselectividad. Además, en la técnica existe una necesidad particular de procesos y secuencias de reacción para obtener derivados del ácido salicílico, sustituidos con dihalógeno, especialmente que incluyan dicamba, con aumento de los rendimientos.

35 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar condiciones de reacción que permitan un aumento de la regioselectividad y/o rendimiento en la hidrólisis de 1,2,4-trihalobenceno para obtener fenoles sustituidos con dihalógeno o por último derivados de ácido salicílico sustituidos con dihalógeno, incluyendo dicamba. Otro objeto de la presente invención es la provisión de un proceso mejorado para proporcionar 2,5-diclorofenol. Un objeto adicional de la presente invención es poner en práctica el proceso mejorado para la síntesis de dicamba en una escala industrial. Otro objeto de la presente invención es obtener 2,5-dihalofenol con un aumento del rendimiento. Además, dado que el 2,5-dihalofenol alquil éter se puede transferir fácilmente al 2,5-dihalofenol correspondiente, un objeto adicional o alternativo de la presente invención es obtener un aumento de la regioselectividad en 2,5.

40 El objeto de la presente invención es satisfacer las necesidades que se han mencionado anteriormente. En este contexto se debería indicar que incluso mejoras menores en el rendimiento y/o regioselectividad en 2,5 en secuencias de reacción para obtener dicamba podrían proporcionar un beneficio tremendo. Por ejemplo, un aumento del rendimiento y/o regioselectividad en 2,5 de un 1 % podría proporcionar una cantidad anual adicional de 120 toneladas métricas de dicamba.

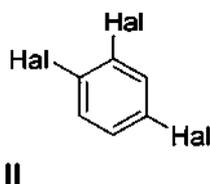
45 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para hidrólisis de 1,2,4-trihalobenceno para obtener un compuesto de fórmula (I):



en la que R es hidrógeno o R', en la que R' es -alquilo (C₁-C₄), y Hal es un átomo de halógeno.

- 5 En particular, la presente invención se refiere a un proceso para proporcionar el compuesto de fórmula (I) que se ha mencionado anteriormente, que comprende la etapa de: Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que Hal es como se ha definido anteriormente, con un alcóxido de metal alcalino de la fórmula XOR', en la que X es un metal alcalino, y R' es como se ha definido anteriormente.

- 10 El alcóxido de metal alcalino de fórmula XOR' se añade a la mezcla de reacción en forma de una solución alcohólica en un alcohol de fórmula HOR', en las que X y R' son como se han definido anteriormente. La concentración de la solución alcohólica de alcóxido de metal alcalino añadida a la mezcla de reacción es de un 25 % en peso a un 67 % en peso, basándose en el peso total del alcohol HOR' y el alcóxido de metal alcalino XOR'.

- 15 En una realización preferente, el proceso que se ha mencionado anteriormente se realiza en un disolvente, en el que el disolvente es un alcohol de fórmula HOR', en la que R' es como se ha definido anteriormente.

Los procesos convencionales para hidrólisis de 1,2,4-trihalobenceno generalmente se realizan usando un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, y un disolvente alcohólico, tal como metanol. La reacción da como resultado una mezcla de diferentes regioisómeros, es decir, regioisómeros en 2,5, regioisómeros en 2,4, y regioisómeros en 3,4, y derivados como se define a continuación con detalles adicionales.

20



- 25 Por ejemplo, la hidrólisis de 1,2,4-triclorobenceno en metanol usando NaOH da como resultado una mezcla de 2,5-diclorofenol, 2,4-diclorofenol, 3,4-diclorofenol, 2,5-diclorofenol metil éter, 2,4-diclorofenol metil éter, y 3,4-diclorofenol metil éter. En vista de la importancia comercial elevada del 2,5-diclorofenol, incluso mejoras menores en el rendimiento del mismo en la reacción podrían proporcionar un beneficio tremendo para el rendimiento general del producto final, es decir dicamba. Además, dado que el 2,5-diclorofenol metil éter en principio se puede hacer reaccionar adicionalmente para obtener 2,5-diclorofenol, los procesos que dan como resultado una mejora de la regioselectividad en 2,5 (es decir, hidrólisis en la posición 2 del 1,2,4-triclorobenceno) también son altamente deseable.

Los presentes inventores han encontrado que usando alcóxido de metal alcalino para la reacción de hidrólisis de 1,2,4-tri-halobenceno en lugar de hidróxido de metal alcalino, el rendimiento de 2,5-dihalofenol se puede mejorar. Los presentes inventores también encontraron que la regioselectividad en 2,5 se puede mejorar usando alcóxido de metal alcalino en lugar de hidróxido de metal alcalino.

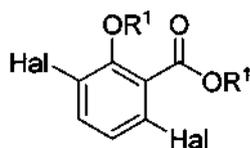
5 En otra realización preferente de la presente invención, aproximadamente un equivalente molar del compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar en presencia de 2 a 3 equivalentes molares del alcóxido de metal alcalino de fórmula XOR' en 2 a 14 equivalentes molares de un disolvente de fórmula HOR'. En otra realización más preferente, aproximadamente un equivalente molar del compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar en presencia de 2,2 a 2,6 equivalentes molares del alcóxido de metal alcalino de fórmula XOR' en 11,5 a 12,5 equivalentes molares de un disolvente de fórmula HOR'. Además, en realizaciones aún más preferentes, aproximadamente un equivalente molar del compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar en presencia de aproximadamente 2,4 equivalentes molares del alcóxido de metal alcalino de fórmula XOR' en aproximadamente 12 equivalentes molares de un disolvente de fórmula HOR'.

15 La etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un alcóxido de metal alcalino de fórmula XOR' se realiza preferentemente a una temperatura de al menos un 150 °C. Más preferentemente la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el alcóxido de metal alcalino se realiza a una temperatura de 150 °C a 190 °C. En una realización preferente, la reacción se realiza a una temperatura de 150 °C a 170 °C. En otra realización preferente, la reacción se realiza a una temperatura de 170 °C a 190 °C.

20 Con respecto al tiempo de reacción, es preferente que la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un alcóxido de metal alcalino de fórmula XOR' se realice en 30 a 180 minutos. En una realización más preferente, la reacción se realiza en 45 a 120 minutos, tal como 90 minutos.

25 En una realización preferente, la presente invención se refiere a un proceso como se ha definido anteriormente que proporciona el compuesto de fórmula (I) con una regioselectividad en 2,5 de al menos un 72 %. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (I) se obtiene con una regioselectividad en 2,5 de al menos un 74 %, todavía más preferentemente de al menos un 75 %, incluso más preferentemente de al menos un 76 %, y lo más preferentemente de al menos un 77 %.

30 El producto de hidrólisis de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención representa un producto o compuesto intermedio valiosos para síntesis química. Por lo tanto, el producto de hidrólisis de fórmula (I) se puede hacer reaccionar adicionalmente para obtener otros agentes químicos o con costos intermedios valiosos. En una realización preferente de la presente invención el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar para obtener un compuesto de fórmula (III)

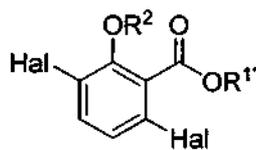


III,

en la que Hal es como se ha definido anteriormente, y R¹ es un metal alcalino.

35 La reacción que se ha mencionado anteriormente desde compuestos de fórmula (I) a compuestos de fórmula (III) se conoce en la técnica como la "reacción de Kolbe-Schmitt". Las reacciones en condiciones de Kolbe-Schmitt se pueden realizar en una escala industrial con grandes rendimientos. Por ejemplo, la conversión que se ha mencionado anteriormente es parte de secuencias de reacción conocidas para obtener dicamba a partir de 2,5-diclorofenol. La reacción se realiza generalmente en presencia de un hidróxido de metal alcalino y dióxido de carbono.

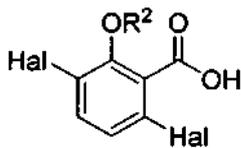
40 En una realización preferente adicional, el compuesto de fórmula (III) se usa para obtener un compuesto de fórmula (IV)



IV,

5 en la que R² es -alquilo (C₁-C₄), R¹ es un metal alcalino pues el mismo que R², y Hal es como se ha definido anteriormente. Esta etapa de reacción también se realizará en secuencias de reacción de la técnica anterior para obtener dicamba. En estas realizaciones preferentes, el grupo carboxílico se puede convertir parcialmente en el éster correspondiente y parcialmente permanece en forma desprotonada. Dado que dicamba, que presenta un grupo ácido carboxílico libre, es un producto de reacción preferente de acuerdo con la presente invención, no es pertinente en esta etapa de reacción que el grupo ácido carboxílico se convierta solo parcialmente. En su lugar, los productos terminales finales que contienen un grupo ácido carboxílico libre se pueden obtener en etapas de reacción posteriores.

10 Por ejemplo, en una realización preferente adicional de acuerdo con la invención, el producto resultante de fórmula (IV) se convierte en el correspondiente ácido carboxílico mediante hidrólisis de un éster de fórmula (IV) (es decir, en la que R¹ es -alquilo (C₁-C₄)) en condiciones básicas, y posteriormente se acidifica para obtener un compuesto de fórmula (V)



V,

15 en la que R² y Hal son como se han definido anteriormente.

La etapa de reacción que se ha mencionado anteriormente se puede realizar de forma análoga a las secuencias de reacciones de la técnica anterior para obtener dicamba a partir de 2,5-diclorofenol con buenos rendimientos en una escala industrial.

20 En realizaciones especialmente preferentes adicionales, R se selecciona entre hidrógeno y R'; y R' se selecciona entre metilo y etilo. Más preferentemente, R' es metilo. En la etapa de reacción para obtener el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, generalmente se obtiene una mezcla de derivados de fenol, en los que R es hidrógeno, y los correspondientes derivados de fenol alquil éter, en los que R es R'. En principio, los derivados de fenol alquil éter se pueden hacer reaccionar adicionalmente con los derivados de fenol correspondientes como se describe con detalles adicionales a continuación.

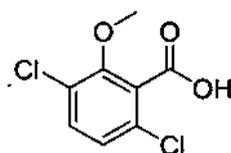
25 En realizaciones especialmente preferentes de acuerdo con la invención, X es sodio o potasio. Más preferentemente, X es sodio. Por lo tanto, el alcóxido de metal alcalino de fórmula XOR' usado para la reacción de hidrólisis para obtener compuesto de fórmula (I) es preferentemente un alcóxido de potasio o alcóxido de sodio, tal como metóxido sódico.

30 En realizaciones preferentes, R¹ se selecciona entre sodio y potasio. R¹ se obtiene a partir de un hidróxido de metal alcalino, es decir, hidróxido sódico o hidróxido potásico usado durante la etapa de creación de Kolbe-Schmitt. Puede ser adicionalmente ventajoso sustituir un metal alcalino por otro metal alcalino en realizaciones preferentes de la invención como se describe a continuación. En una realización preferente, R¹ es potasio en la etapa de reacción de Kolbe-Schmitt que se ha descrito anteriormente, es decir, en la etapa para proporcionar el compuesto de fórmula (III) se usa KOH.

35 En realizaciones adicionales preferentes de acuerdo con la presente invención, en caso de que R¹ no sea un metal alcalino en el compuesto de fórmula (IV) que se ha descrito anteriormente, R¹ es etilo o metilo. En estos casos, R¹ es idéntico a R². R² también se selecciona, de acuerdo con realizaciones preferentes, entre etilo y metilo. En una realización más preferente, R² es metilo, por lo tanto también R¹ es más preferentemente metilo en el caso en el que no sea un metal alcalino. En el caso en el que R¹ es un metal alcalino, éste puede ser idéntico a R¹ como se ha

definido anteriormente, o preferentemente es un metal alcalino diferente de R¹, es decir, puede ser diferente en etapas de reacción diferentes. Por ejemplo, R¹ puede ser Na o puede ser idéntico a R².

En realizaciones especialmente preferentes, los procesos de acuerdo con la presente invención se usan para obtener dicamba. En estas realizaciones preferentes, el compuesto de fórmula (V) es



Dicamba

5

Las realizaciones preferentes adicionales de la presente invención son evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

En lo sucesivo, las realizaciones ilustrativas de la presente invención se describen con más detalle.

10 El término "Hal" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de halógeno seleccionado independientemente entre F, Cl, Br e I. Más preferentemente, Hal se selecciona independientemente entre Cl y Br. Además en realizaciones preferentes adicionales ambos sustituyentes Hal son idénticos y lo más preferentemente son Cl.

15 La expresión "solución alcohólica" tal como se usa se refiere a una solución de un compuesto químico en un alcohol, en particular, un alcohol de fórmula HOR', en la que R' es como se ha definido anteriormente. La expresión "solución alcohólica de alcóxido de metal alcalino" se refiere a la solución de un alcóxido de metal alcalino en un alcohol, especialmente una solución de un alcóxido de metal alcalino de fórmula XOR' en un alcohol de fórmula HOR', en la que X y R' son como se han definido anteriormente.

20 La presente invención se refiere a un proceso mejorado para hidrólisis un compuesto de fórmula (II) para obtener un fenol o fenol alquil éter correspondientes de fórmula (I) con rendimiento y/o regioselectividad mejorados. De acuerdo con procesos industriales en la técnica anterior, la hidrólisis de 1,2,4-trihalobencenos, tal como 1,2,4-triclorobenceno, se realiza usando NaOH en un disolvente alcohólico. Por ejemplo, la hidrólisis de 1,2,4-triclorobenceno con NaOH en metanol proporciona 2,5-diclorofenol con un rendimiento de un 64,6 %. Además, en esta reacción se obtienen varios productos secundarios, en particular 2,5-diclorofenol metil éter, 2,4-diclorofenol metil éter, 3,4-diclorofenol metil éter, 2,4-diclorofenol, y 3,4-diclorofenol. La regioselectividad en 2,5 obtenida en la reacción que se ha mencionado anteriormente de acuerdo con la técnica anterior es de un 71,9 %.

30 La expresión "regioselectividad en 2,5" se refiere a la proporción de la cantidad o cantidades combinadas de 2,5-dihalofenol y 2,5-dihalofenol alquil éter con respecto a la cantidad total de 2,5-dihalofenol, 2,5-dihalofenol alquil éter, 2,4-dihalofenol, 2,4-dihalofenol alquil éter, 3,4-dihalofenol, y 3,4-dihalofenol alquil éter obtenidos en la reacción. Por ejemplo, la expresión "regioselectividad en 2,5" que se ha usado anteriormente en relación con los procesos de la técnica anterior para obtener 2,5-diclorofenol a partir de 1,2,4-triclorobenceno usando NaOH en metanol se refiere a las cantidades combinadas de 2,5-diclorofenol y 2,5-diclorofenol metil éter con respecto a la cantidad total obtenida de 2,5-diclorofenol, 2,5-diclorofenol metil éter, 2,4-diclorofenol, 2,4-diclorofenol metil éter, 3,4-diclorofenol, y 3,4-diclorofenol metil éter.

35 De forma análoga, la expresión "regioselectividad en 2,4" se refiere a la proporción de la candidata cantidades combinadas de 2,4-dihalofenol y 2,4-dihalofenol alquil éter con respecto a la cantidad total obtenida de 2,5-dihalofenol, 2,5-dihalofenol alquil éter, 2,4-dihalofenol, 2,4-dihalofenol alquil éter, 3,4-dihalofenol, y 3,4-dihalofenol alquil éter.

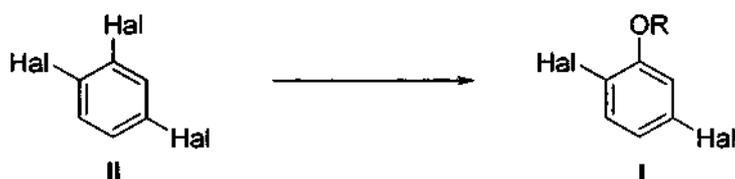
40 Además, la expresión "regioselectividad en 3,4" se refiere a la proporción de la cantidad o cantidades combinadas de 3,4-dihalofenol y 3,4-dihalofenol alquil éter con respecto a la cantidad total obtenida de 2,5-dihalofenol, 2,5-dihalofenol alquil éter, 2,4-dihalofenol, 2,4-dihalofenol alquil éter, 3,4-dihalofenol, y 3,4-dihalofenol alquil éter.

En el contexto de la presente invención se desea reducir el grado de regioselectividad en 2,4 y regioselectividad en 3,4, dado que los compuestos correspondientes no se pueden convertir en los productos de fórmula (V) preferentes. Un producto preferente obtenido en los procesos de acuerdo con la invención es 2,5-diclorofenol que se usa en la

producción de dicamba.

La expresión "metal alcalino" cuando se usa en el contexto de la presente invención se refiere a litio, sodio o potasio. Son preferentes en sodio y el potasio.

- 5 Los presentes inventores han encontrado que el uso de un alcóxido de metal alcalino en lugar de un hidróxido de metal alcalino en la hidrólisis que se ha mencionado anteriormente proporciona mejores rendimientos de 2,5-dihalofenol, tal como 2,5-diclorofenol, y/o regioselectividad en 2,5 mejorada. Los presentes inventores han encontrado adicionalmente condiciones de reacción preferentes específicas para mejorar adicionalmente el rendimiento de los compuestos deseados y/o la regioselectividad en 2,5 deseada.
- 10 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un proceso mejorado para hidrólisis de 1,2,4-trihalobenceno de fórmula (II) para obtener un compuesto de fórmula (I):



- 15 en la que R es hidrógeno o R', en la que R' es -alquilo (C₁-C₄), y Hal es un halógeno, en presencia de un alcóxido de metal alcalino de la fórmula XOR', en la que X es un metal alcalino, y R' es como se ha definido anteriormente. El proceso se puede realizar en un disolvente, en el que el disolvente es un alcohol de fórmula HOR', en la que R' es como se ha definido anteriormente. Como se muestra en los ejemplos de trabajo que siguen a continuación, el uso de un alcóxido de metal alcalino en lugar de un hidróxido de metal alcalino da como resultado rendimientos mejorados y/o regioselectividad en 2,5 mejorada.

- 20 La reacción se realiza por lo general en un reactor a presión. El disolvente y los reactivos se añaden al reactor a presión, el reactor a presión se cierra herméticamente y posteriormente se calienta a la temperatura deseada de la reacción con agitación. Después del tiempo de reacción deseado con el reactor a presión se enfría a temperatura ambiente. El producto se puede aislar transfiriendo la mezcla de reacción en un dispositivo de separación, tal como un embudo de separación, acidificando la mezcla usando un ácido adecuado tal como H₂SO₄ o HCl a un pH por ejemplo de menos de 1,5, y extrayendo la mezcla usando un disolvente orgánico adecuado, tal como un éter (por ejemplo, metil *tert*-butil éter) o cloruro de metileno (CH₂Cl₂). Se puede usar extracción continua o extracción secuencial (por ejemplo, tres veces) en un dispositivo adecuado.

- 25 De acuerdo con la presente invención es preferente que el alcóxido de metal alcalino de fórmula XOR' se añada a la mezcla de reacción en forma de una solución alcohólica en un alcohol de fórmula HOR', en las que X y R' son como se han definido anteriormente. Los presentes inventores han encontrado que la concentración de la solución alcohólica de alcóxido de metal alcalino añadida a la mezcla de reacción tiene una influencia en los rendimientos obtenidos y/o regioselectividad en 2,5. Por lo tanto, la concentración de la solución alcohólica de alcóxido de metal alcalino añadida a la mezcla de reacción es de un 25 % en peso a aproximadamente un 67 % en peso, basándose en el peso total de alcohol y alcóxido de metal alcalino.

- 30 La temperatura de reacción es preferentemente al menos 150 °C, tal como de 150 °C a 190 °C. En una realización preferente, la reacción se realiza a una temperatura de 150 °C a 170 °C. En otra realización preferente, la reacción se realiza a una temperatura de 170 °C a 190 °C.

La reacción se realiza preferentemente en 30 a 180 minutos. En una realización más preferente, la reacción se realiza en 45 a 120 minutos, tal como 90 minutos.

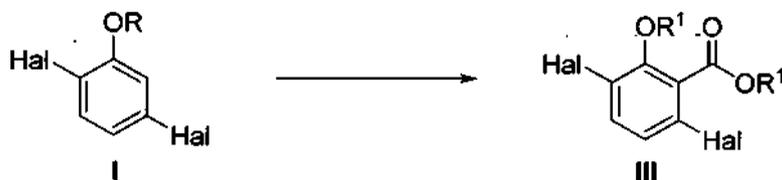
- 35 Los presentes inventores han encontrado que en condiciones de reacción específicas incluyendo temperatura de la reacción, concentración de la solución alcohólica de alcóxido de metal alcalino, y tiempo de reacción con el rendimiento del compuesto de fórmula (I) se puede mejorar adicionalmente. Por lo tanto, en el caso en el que el rendimiento del compuesto de fórmula (I) se pudiera optimizar, la reacción se realiza preferentemente a temperaturas de reacción relativamente elevadas durante un periodo de tiempo de reacción moderado a usando una concentración relativamente baja de la solución alcohólica de alcóxido de metal alcalino. En una realización preferente, el rendimiento del compuesto de fórmula (I) se optimiza realizando la reacción a una temperatura de 180 °C a 190 °C para un tiempo de reacción de 80 a 100 minutos usando la concentración de la solución alcohólica

de alcóxido de metal alcalino de un 20 % en peso a un 30 % en peso.

En casos alternativos, cuando la regioselectividad en 2,5 es el centro principal para la optimización, es preferente realizar la reacción a temperaturas de reacción moderadas durante un periodo de tiempo de reacción moderado usando una concentración elevada de la solución alcohólica de alcóxido de metal alcalino. En una realización preferente, la regioselectividad en 2,5 se optimiza realizando la reacción a una temperatura de 150 °C a 170 °C durante un tiempo de reacción de 80 a aproximadamente 100 minutos usando concentración de la solución alcohólica de alcóxido de metal alcalino de un 50 % en peso a un 67 % en peso.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R es R' se pueden hidrolizar en condiciones básicas en compuestos de fórmula (I) en la que R es hidrógeno. Las bases adecuadas incluyen por ejemplo hidróxidos de metal alcalino tales como NaOH o KOH. La conversión se puede realizar en un disolvente orgánico adecuado tal como un alcohol. Las sales de metal alcalino obtenidas se pueden acidificar posteriormente con ácido tal como H₂SO₄ o HCl para dar el compuesto de fórmula (I) en la que R es hidrógeno.

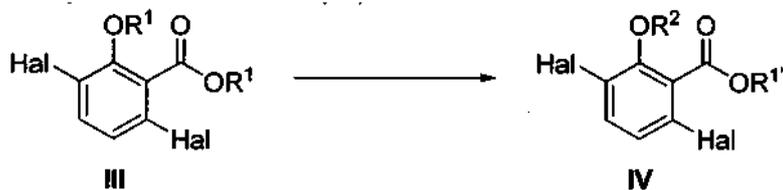
En una realización preferente adicional, el compuesto de fórmula (I), en que R es hidrógeno, se convierte en productos químicos o compuestos intermedios valiosos. En una realización especialmente preferente, el compuesto de fórmula (I), en la que R es hidrógeno, se somete a una reacción de carboxilación en condiciones de Kolbe-Schmitt para obtener un compuesto de fórmula (III).



En la etapa de carboxilación, el compuesto de fórmula (I) se convierte en primer lugar en el fenolato correspondiente mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino R¹OH. Por ejemplo, aquí se usa hidróxido sódico o hidróxido potásico, de modo que es preferente el hidróxido potásico. El hidróxido de metal alcalino se usa en cantidades aproximadamente estequiométricas en una solución acuosa que tiene por ejemplo una concentración de un 50 % en peso. La conversión se puede realizar en un disolvente orgánico adecuado tal como por ejemplo xileno. El agua se puede retirar del sistema usando destilación azetrópica.

A continuación, el fenolato se pone en contacto con CO₂ gaseoso a alta presión. La solución de fenolato, por ejemplo, en xileno se puede usar sin tratamiento adicional. La reacción proporciona la sal de ácido carboxílico de fórmula (III), que normalmente no es soluble en el medio de reacción tal como tolueno y, por lo tanto, se puede separar fácilmente.

En una realización preferente adicional, el compuesto de fórmula (III) se alquila para obtener un compuesto de fórmula (IV).



La reacción se consigue haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un haluro de alquilo de fórmula YR², en la que Y es halógeno, tal como Cl, Br o I, preferentemente Cl o Br, más preferentemente Cl. En una realización preferente, el haluro de alquilo es cloruro de metilo. La reacción se puede realizar en solución acuosa. Durante la reacción, el pH, temperatura y presión se pueden controlar de modo que la reacción se realiza a un pH de 8 a 12, una temperatura de 90 °C a 100 °C y una presión de 500 a 1050 kPa. Normalmente se usa un exceso de haluro de alquilo. Por lo tanto, no se excluye que el compuesto de fórmula (IV) esté parcialmente esterificado. En estos casos, R¹ es idéntico a R².

Además, con el fin de aumentar la solubilidad del compuesto de fórmula (IV), la sal doble se puede convertir antes de la reacción en una sal mixta correspondiente mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino diferente al hidróxido de metal alcalino usado en la etapa de reacción previa. Por ejemplo, cuando en la etapa de Kolbe-Schmitt

se usa hidróxido potásico, el compuesto de fórmula (IV) se puede tratar con hidróxido sódico antes de la etapa de alquilación para obtener una sal mixta de potasio/sodio. En estos casos, R¹ puede ser un metal alcalino diferente de R¹. En otros casos, R¹ es idéntico a R¹.

En una realización preferente adicional, el compuesto de fórmula (IV) se convierte en el compuesto de fórmula (V).



5

En casos en los que los compuestos de fórmula (IV) incluyen, un éster en el que R¹ es idéntico a R², el éster se hidroliza en condiciones básicas usando una base adecuada para obtener las correspondientes sales de ácido carboxílico. Por ejemplo, en el presente documento se pueden usar hidróxidos de metal alcalino tal como NaOH. Los compuestos de fórmula (IV) en la que R¹ es una sal de metal alcalino pueden estar presentes durante la hidrólisis sin ser nocivos. Por lo tanto, se obtiene una composición que comprende un compuesto de fórmula (IV) en la que R¹ es un metal alcalino, tal como sodio.

10

La sal de metal alcalino de fórmula (IV) a continuación se acidifica en solución usando un ácido adecuado, tal como H₂SO₄ o HCl, preferentemente HCl, para proporcionar el compuesto de fórmula (V). En casos en los que en la etapa de reacción previa se obtiene un compuesto de fórmula (IV) en la que R¹ es un metal alcalino, la composición se puede someter directamente a acidificación sin la hidrólisis que se ha mencionado anteriormente.

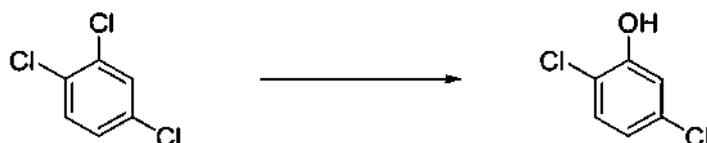
15

Aunque los procesos y los procesos preferentes de acuerdo con la presente invención como se ha descrito anteriormente se pueden usar para proporcionar una diversidad de productos finales y compuestos intermedios, la presente invención se ilustrará describiendo una secuencia de reacción para obtener dicamba partiendo de 1,2,4-triclorobenceno. Una persona con experiencia en la materia comprenderá que ciertas etapas de reacción en esta secuencia son preferentes en oposición a esenciales, y será capaz de adaptar los procesos que se describen en el presente documento para la producción de otros compuestos y compuestos intermedios dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

20

En una realización especialmente preferente, la presente invención proporciona un proceso para obtener dicamba partiendo de 1,2,4-triclorobenceno. En una primera etapa de la secuencia de reacción, 1,2,4-triclorobenceno se somete a una reacción de hidrólisis usando metóxido sódico en metanol como se ha descrito anteriormente para obtener 2,5-diclorofenol con un rendimiento y/o regioselectividad en 2,5 mejorados.

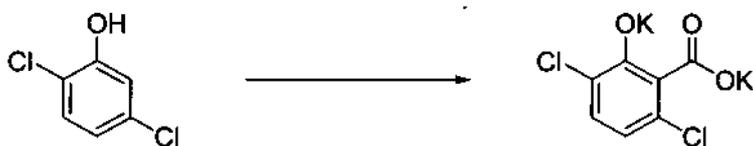
25



El 1,2,4-triclorobenceno es un compuesto dentro de la definición de fórmula (II) como se ha definido anteriormente, en la que Hal es Cl. Además, el 2,5-diclorofenol es un compuesto dentro de la definición de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en la que Hal es Cl, y R es H.

30

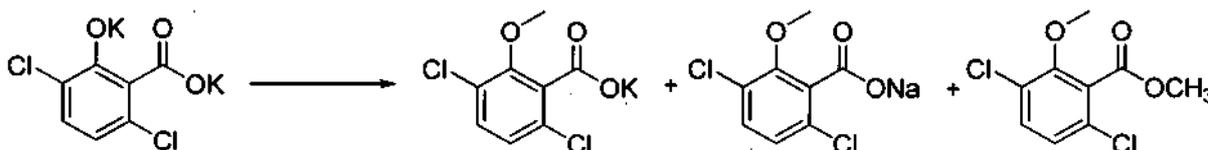
De acuerdo con realizaciones preferentes de la invención, el 2,5-diclorofenol se somete adicionalmente a carboxilación en condiciones de Kolbe-Schmitt usando KOH y CO₂ como se ha descrito anteriormente para obtener la sal dipotásica del ácido 3,6-diclorosalicílico.



35

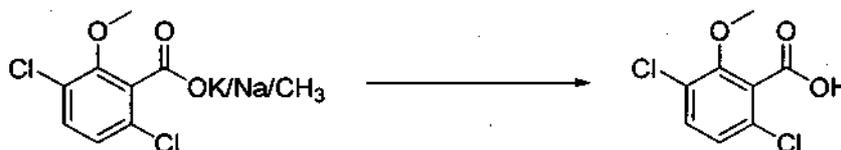
La sal dipotásica del ácido 3,6-diclorosalicílico es un compuesto de acuerdo con la fórmula (III) de la presente invención, en la que Hal es Cl, y R¹ es K.

Además es preferente que la sal dipotásica del ácido 3,6-diclorosalicílico se metile en una etapa de reacción posterior usando cloruro de metilo. Como se ha descrito anteriormente, esta conversión puede incluir la conversión de la sal dipotásica en una sal mixta con el fin de mejorar la solubilidad en agua. En una realización preferente, NaOH se usa para la provisión de la sal mixta. En vista de esto, la metilación de la sal dipotásica del ácido 3,6-diclorosalicílico después de su conversión en una sal mixta por lo general proporciona una mezcla de la forma de sodio y/o potasio del ácido 3,6-dicloro-2-metoxibenzoico y el éster de metilo del ácido de 3,6-dicloro-2-metoxibenzoico.



El producto obtenido en la reacción es un compuesto de acuerdo con la fórmula (IV) de la presente invención en que Hal es Cl, R² es metilo, y R¹ es cualquiera de K, Na o metilo.

La mezcla anterior a continuación se convierte preferentemente en dicamba mediante hidrólisis de los compuestos de éster en la mezcla usando NaOH como se ha descrito anteriormente y posteriormente se acidifica el producto resultante usando HCl como se ha indicado anteriormente.



El Dicamba es un compuesto de acuerdo con la fórmula (V) de la presente invención, en la que Hal es Cl, y R² es metilo.

La secuencia de reacción que se ha mencionado anteriormente se puede realizar en una escala industrial. El rendimiento general de los productos finales y compuestos intermedios se mejora durante el proceso general ya que el rendimiento y/o la regioselectividad deseados se mejora en la primera etapa del proceso de la secuencia. Por lo tanto, en una realización preferente, la presente invención proporciona una ruta de síntesis ventajosa hacia el dicamba para la producción a escala industrial con rendimientos mejorados partiendo de 1,2,4-triclorobenceno.

Ejemplos

La presente invención se ilustrará adicionalmente por medio de un ejemplo comparativo y ejemplos de trabajo.

1. Ejemplo comparativo

1,2,4-triclorobenceno (TCB), NaOH (en forma de una solución en agua al 50 % en peso) y metanol se cargaron en un reactor a presión. La proporción molar de TCB:NaOH:metanol fue 1,0:2,4:10. A partir de ese momento, el reactor a presión se cerró herméticamente, se calentó a 190 °C con agitación y se mantuvo a esta temperatura durante 90 minutos. Durante la reacción, la agitación se continuó. A continuación el reactor se enfrió a temperatura ambiente usando un baño de hielo-H₂O.

La mezcla de reacción a continuación se transfirió en un embudo de separación y se acidificó con H₂SO₄ al 10 % hasta un pH inferior a 1,5. La fase acuosa de la mezcla de dos fases resultante a continuación se extrajo tres veces con cloruro de metileno.

El rendimiento obtenido de 2,5-diclorofenol y 2,5-dicloroanisol combinados fue de un 64,6 %. La regioselectividad obtenida (2,5-diclorofenol y 2,5-diclorofenol metil éter / 2,4-diclorofenol y 2,4-diclorofenol metil éter / 3,4-diclorofenol y 3,4-diclorofenol metil éter) fue 71,9/15,5/12,6 (análisis usando GC).

2. Ejemplo de trabajo 1

5 El ejemplo comparativo que se ha mencionado anteriormente se repitió excepto por el uso de una solución al 25 % de NaOMe en metanol como la base. La proporción molar de TCB:NaOMe:metanol fue 1,0:2,4:12. El rendimiento obtenido de 2,5-diclorofenol y 2,5-dicloroanisol combinados fue de un 73,9 %. La regioselectividad en 2,5 obtenida fue de un 74,2 %.

3. Ejemplo de trabajo 2

Ejemplo de trabajo 1 se repitió excepto por la realización de la reacción durante 45 minutos. El rendimiento obtenido de 2,5-diclorofenol y 2,5-dicloroanisol combinados fue de un 72,0 %. La regioselectividad en 2,5 obtenida fue de un 74,5 %.

10 4. Ejemplo de trabajo 3

Ejemplo de trabajo 1 se repitió excepto por la realización de la reacción a una temperatura de 150 °C. La regioselectividad en 2,5 obtenida fue de un 75,4 %.

5. Ejemplo de trabajo 4

15 Ejemplo de trabajo 1 se repitió excepto por el uso de una solución al 35 % de NaOMe y realizando la reacción a una temperatura de 170 °C. El rendimiento obtenido de 2,5-diclorofenol y 2,5-dicloroanisol combinados fue de un 70,6 %. La regioselectividad en 2,5 obtenida fue de un 76,2 %.

6. Ejemplo de trabajo 5

Ejemplo de trabajo 1 se repitió excepto por el uso de una solución al 50 % de NaOMe y realizando la reacción a una temperatura de 160 °C. La regioselectividad en 2,5 obtenida fue de un 76,8 %.

20 7. Ejemplo de trabajo 6

Ejemplo de trabajo 5 se repitió excepto por el uso de una solución al 67 % de NaOMe. La regioselectividad en 2,5 obtenida fue de un 78,0 %.

Tabla 1: Mejora del rendimiento de 2,5-diclorofenol y 2,5-dicloroanisol combinados

	Rendimiento Combinado [%]
Ejemplo Comparativo	64,6
Ejemplo de Trabajo 1	73,9
Ejemplo de trabajo 2	72,0

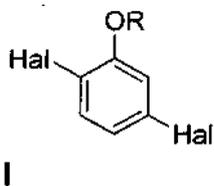
25

Tabla 2: Mejora de la regioselectividad en 2,5

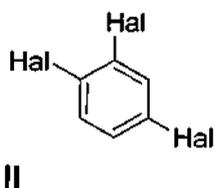
	Regioselectividad en 2,5 [%]
Ejemplo Comparativo	71,9
Ejemplo de Trabajo 3	75,4
Ejemplo de Trabajo 4	76,2
Ejemplo de Trabajo 5	76,8
Ejemplo de Trabajo 6	78,0

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para proporcionar un compuesto de fórmula (I):



5 en la que R es hidrógeno o R', en la que R' es -alquilo (C₁-C₄), y Hal es un halógeno, el proceso comprendiendo la etapa de:
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



10 en la que Hal es como se ha definido anteriormente,
con una alcóxido de metal alcalino de la fórmula XOR', en la que X es un metal alcalino, y R' es como se ha
definido anteriormente,
en la que el alcóxido de metal alcalino de fórmula XOR' se añade a la mezcla de reacción en forma de una
solución alcohólica en un alcohol de fórmula HOR' que tiene una concentración de un 25 % en peso a un 67 %
15 en peso, basándose en el peso del peso total del alcohol HOR' y el alcóxido de metal alcalino de la fórmula
XOR'.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el proceso se realiza en un disolvente, en el que el
disolvente es un alcohol de fórmula HOR', en la que R' es como se define en la reivindicación 1.

20 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que aproximadamente un equivalente molar del
compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar en presencia de 2 a 3 equivalentes molares del alcóxido de metal
alcalino de fórmula XOR' en 2 a 14 equivalentes molares de un disolvente de fórmula HOR', preferentemente en el
que aproximadamente un equivalente molar del compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar en presencia de 2,2 a
2,6 equivalentes molares del alcóxido de metal alcalino de fórmula XOR' en 11,5 a 12,5 equivalentes molares de un
disolvente de fórmula HOR', y más preferentemente en el que aproximadamente un equivalente molar del
25 compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar en presencia de aproximadamente 2,4 equivalentes molares del
alcóxido de metal alcalino de fórmula XOR' en aproximadamente 12 equivalentes molares de un disolvente de
fórmula HOR'.

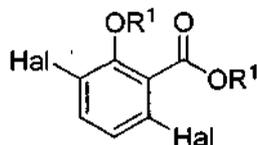
30 4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa de hacer
reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un alcóxido de metal alcalino de fórmula XOR' se realiza a una
temperatura de al menos 150 °C, preferentemente de 150 °C a 190 °C, más preferentemente de 150 °C a 170 °C.

5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa de hacer
reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un alcóxido de metal alcalino de fórmula XOR' se realiza en 30 a
180 minutos, preferentemente de 45 a 120 minutos.

35 6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de
fórmula (I) se obtiene con una regioselectividad en 2,5 de al menos un 72 %, preferentemente al menos un 74 %,
más preferentemente al menos un 75 %, todavía más preferentemente al menos un 76 %, y lo más preferentemente
al menos un 77 %.

7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de fórmula (I), en la que R es hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), se obtiene con un rendimiento de al menos un 70 %, preferentemente al menos un 72 %, más preferentemente al menos un 73 %, y lo más preferentemente al menos un 74 %.

5 8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) para obtener un compuesto de fórmula (III)

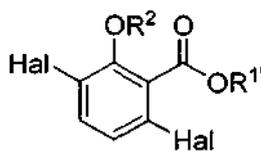


III

en la que Hal es como se define en la reivindicación 1, y R¹ es un metal alcalino.

10 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) para obtener un compuesto de fórmula (III) se realiza en presencia de un hidróxido de metal alcalino y dióxido de carbono.

10. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 8 o, que comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) para obtener un compuesto de fórmula (IV)

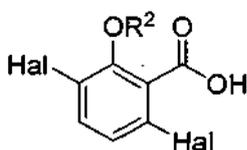


IV

15

en la que R² es -alquilo (C₁-C₄), R^{1'} es un metal alcalino o es el mismo que R², y Hal es como se define en la reivindicación 1.

20 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) para obtener un compuesto de fórmula (V)



V

en la que R² y Hal son como se definen en la reivindicación 10.

12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que

- 25
- (a) Hal se selecciona entre F, Cl, Br e I, preferentemente Cl y Br, más preferentemente Cl; y/o
 - (b) R se selecciona entre hidrógeno y R'; y R' se selecciona entre metilo y etilo, más preferentemente metilo; y/o
 - (c) X es sodio o potasio, más preferentemente sodio; y/o
 - (d) R¹ se selecciona entre sodio y potasio, y preferentemente es potasio; y/o

(e) R¹ se selecciona entre sodio y potasio, o R¹ es R², y R² se selecciona entre etilo y metilo, y preferentemente es metilo.

13. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en el que el compuesto de fórmula (V) es

