



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 325 473**

⑤① Int. Cl.:
C07D 237/22 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨⑥ Número de solicitud europea: **00912664 .0**

⑨⑥ Fecha de presentación : **30.03.2000**

⑨⑦ Número de publicación de la solicitud: **1165520**

⑨⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2002**

⑤④ Título: **Procedimiento para la obtención de 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona.**

③⑩ Prioridad: **31.03.1999 DE 199 14 722**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.09.2009

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.09.2009

⑦③ Titular/es: **BASF SE**
67056 Ludwigshafen, DE

⑦② Inventor/es: **Merkle, Hans, Rupert;**
Herbig, Klaus;
Fretschner, Erich y
Fröhlich, Helmut

⑦④ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 325 473 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).

ES 2 325 473 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención de 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de la 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) mediante la reacción de la 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6) con amoníaco acuoso en presencia de un catalizador.

10 La 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) (cloridazona) es utilizada como herbicida para la lucha selectiva contra las malas hierbas en remolacha azucarera. La obtención de este compuesto se lleva a cabo, de conformidad con la publicación GB 871674 mediante la reacción de la 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6) bajo presión con amoníaco acuoso y a temperatura elevada. En este caso, se obtiene una mezcla de isómeros constituida aproximadamente por un 80% en peso de la 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) y aproximadamente por un 20% en peso de la 5-amino-4-cloro-1-fenilpiridazinona-(6). La obtención de la cloridazona a partir de esta mezcla de isómeros, mediante extracción del isómero deseado con disolventes apolares, está descrita, por ejemplo, en la publicación DE 16 20 186.

15 Por otra parte se ha intentado llevar a cabo la reacción de tal manera, que se obtenga un producto puro. De este modo, la publicación DD 131172 describe la reacción precedente en disolventes orgánicos, obteniéndose un producto puro. Sin embargo, constituye un inconveniente el empleo de disolventes orgánicos en lugar del agua. En las publicaciones EP 26 847 A y EP 28 359 A se describe la reacción de la 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6) con amoníaco acuoso bajo presión en presencia de compuestos fenólicos, que presentan substituyentes, que hacen que estos compuestos sean solubles en el medio acuoso de la reacción. Tales compuestos son, por ejemplo, el ácido 4-fenolsulfónico, la 3-hidroxipiridona y la 3-hidroxipiridina. De este modo, se obtienen rendimientos muy buenos en cloridazona de elevada pureza. No es posible una reutilización del catalizador empleado en forma de la solución en el medio de la reacción puesto que, con ello estaría relacionado un ciclo del cloruro de amonio, que se forma durante la reacción. 25 Por el contrario, sólo es posible de una manera muy limitada una obtención de los catalizadores a partir del medio acuoso de la reacción debido a su elevada solubilidad en agua, incluso mediante extracción con disolventes orgánicos.

30 Por lo tanto, la presente invención tiene como tarea proporcionar un procedimiento para la obtención de la cloridazona según el cual se obtiene la cloridazona con un rendimiento elevado y con una elevada pureza y el catalizador utilizado puede ser reutilizado de manera sencilla.

35 Se ha encontrado, de manera sorprendente, que esta tarea se resuelve por medio de un procedimiento según el cual se hace reaccionar la 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6) con amoníaco acuoso en presencia de un catalizador, que sea soluble en el medio de la reacción empleado, pero que, sin embargo, sea esencialmente insoluble en el medio de la reacción a pH ácido.

40 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de la 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) mediante la reacción de la 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6) con amoníaco acuoso en presencia de un catalizador, que sea soluble en el medio acuoso de la reacción empleado (es decir con un valor de pH alcalino), pero que, sin embargo, sea esencialmente insoluble en el medio de la reacción, ajustado de manera ácida tras la eliminación de la 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) precipitada.

45 El amoníaco se emplea en un gran exceso para la reacción. El valor del pH del medio acuoso de la reacción se encuentra, por lo tanto, en el intervalo alcalino. Los catalizadores empleados en este caso son solubles en este medio de la reacción.

En caso dado, el amoníaco en exceso se elimina después de la reacción, por ejemplo mediante arrastre con vapor antes o durante el enfriamiento de la mezcla de la reacción.

50 La cloridazona obtenida precipita, tras la reacción, especialmente durante el enfriamiento de la mezcla de la reacción, en forma de producto sólido. De manera usual se obtiene a partir del medio de la reacción, por ejemplo mediante separación por filtración. El medio de la reacción (lejías madre), que queda remanente tras la obtención de la cloridazona, presenta un pH alcalino. Mediante el ajuste de un valor ácido del pH, por ejemplo pH < 6, de manera especial < 4 y, de manera especialmente preferente, < 2, con ayuda de un ácido inorgánico, tal como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, o con un ácido orgánico, tal como el ácido fórmico o el ácido acético, el catalizador se vuelve insoluble en el medio de la reacción. En general se precipita en este caso en forma de producto sólido amorfo o cristalino y, por lo tanto, puede ser obtenido de manera sencilla, por ejemplo mediante filtración. En este caso, se entenderá por "insoluble en el medio de la reacción" que el catalizador presenta una solubilidad en el medio de la reacción de 5 g/l como máximo, de manera especial de 2 g/l como máximo.

60 Los catalizadores adecuados son, de manera especial, los compuestos fenólicos, cuyos núcleos aromáticos presentan, además del grupo hidroxilo fenólico, al menos otro substituyente electrófilo sin átomos de hidrógeno ácidos. En este caso se entenderá por compuestos fenólicos aquellos compuestos con un núcleo aromático carbocíclico o heterocíclico (especialmente fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, etc.), que presente, al menos, un grupo hidroxilo.

65 El núcleo aromático presenta, en general, uno o dos substituyentes electrófilos. En este caso se trata, de manera especial, de SO_2R^1 , NO_2 , COR^1 , CF_3 , CN y OR^1 , significando R^1 alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o fenilo, que está substituido, en caso dado, por 1 o por 2 grupos hidroxilo.

ES 2 325 473 T3

Los compuestos fenólicos, que pueden ser empleados son, por ejemplo, el 2-nitrofenol, el 3-nitrofenol o el 4-nitrofenol, el 2,4-dinitrofenol, el 4-benzoilfenol, la 4,4'-dihidroxibenzofenona y, de manera especial, las bis(hidroxifenil)sulfonas, tal como la bis(4-hidroxifenil)sulfona.

5 De la misma manera, son adecuadas las sales de los compuestos fenólicos, por ejemplo las sales de los metales alcalinos o las sales de los metales alcalinotérreos así como las sales de amonio.

Los compuestos fenólicos son solubles en agua en la forma de fenolato, por el contrario son esencialmente insolubles en agua en la forma de los fenoles libres. Éstos pueden ser recuperados, por lo tanto, esencialmente de manera 10 cuantitativa, pero sin embargo como mínimo hasta el 80% al menos, de manera especial hasta el 90% al menos y pueden ser utilizados para otras reacciones. De esta forma, se lleva a cabo, además, una separación del cloruro de amonio que se forma durante la reacción. Mediante la adición de bases, tal como la lejía de hidróxido de sodio, al medio de la reacción, que se obtiene tras la separación del catalizador, puede liberarse de nuevo el amoníaco enlazado en el cloruro de amonio y puede ser recuperado.

15 La reacción de la 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6) con amoníaco puede llevarse a cabo en una sola etapa o en dos etapas. En el caso de la variante en una sola etapa, se emplean, de manera simultánea, los participantes en la reacción y el catalizador. En el caso de la variante con dos etapas, se hace reaccionar en primer lugar una solución del catalizador, por ejemplo una solución de sal de sodio o de sal de amonio del catalizador, con la 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6) con sustitución del átomo de cloro en la posición 4 por el correspondiente fenolato para dar el correspondiente producto intermedio. De manera ejemplificativa, se obtiene la 4-(4-hidroxifenilsulfonil)feniloxi- 20 5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) como producto intermedio cuando se utiliza la bis(4-hidroxifenil)sulfona a modo de catalizador. El producto intermedio correspondiente se transforma a continuación con amoníaco acuoso, bajo presión, en la cloridazona deseada.

25 El procedimiento, de conformidad con la invención, se lleva a cabo, en general, a temperaturas situadas en el intervalo comprendido entre 80 y 200°C, especialmente entre 100 y 150°C y, de manera preferente, entre 100 y 140°C.

30 La cantidad a ser utilizada del catalizador puede variar dentro de amplios límites. De manera conveniente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un 1 hasta un 200% en moles, de manera especial de un 20 hasta un 150% en moles de catalizador, referido a la 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6).

35 El procedimiento se lleva a cabo a una presión que, en general, está situada en el intervalo comprendido entre 1 y 50 bares, de manera preferente comprendido entre 3 y 20 bares. De manera especialmente preferente, el procedimiento se lleva a cabo a la presión que se establezca en el recipiente cerrado de la reacción a la temperatura elegida para la reacción. Sin embargo, es posible aumentar la presión durante la reacción en el recipiente cerrado mediante introducción bajo presión de amoníaco. En este caso se disuelve una parte del amoníaco introducido bajo presión en el medio acuoso de la reacción.

40 Los ejemplos siguientes explican la invención sin limitarla.

Ejemplo 1

45 *Obtención de la 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) (cloridazona) con bis(4-hidroxifenil)sulfona*

Se agitaron en un autoclave con agitador, de 250 ml, 100 partes de agua, 70 partes (1,03 moles) de amoníaco al 25%, 12 partes (0,05 moles) de 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6) (contenido 99,7%) y 12,5 partes (0,05 moles) de la bis(4-hidroxifenil)sulfona durante 8 horas a 130°C. La presión aumentó constantemente hasta 5 bares aproximadamente. 50 Tras agitación durante la noche, se descomprimió hasta la presión normal, llevándose a cabo un arrastre con vapor del amoníaco en exceso. Tras enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se separó por filtración el producto sólido precipitado, se lavó con agua y se secó en el armario para el secado en vacío, a 50°C.

Se obtuvieron 10,1 partes de la 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) con un contenido del 98,8%; lo que corresponde a un rendimiento del 90% del teórico. El filtrado se ajustó a pH 1,5 con ácido sulfúrico al 60%, la bis(4-hidroxifenil)sulfona precipitada se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 12,6 partes de la bis(4-hidroxifenil)sulfona con un contenido del 99,2%; lo que corresponde al 100% de la cantidad empleada del catalizador.

60 Ejemplo 2

Obtención de la 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) (cloridazona) con bis(4-hidroxifenil)sulfona como catalizador

65 Se agitaron en un autoclave con agitador, de 1 litro, 300 partes de agua, 210 partes (3,09 moles) de amoníaco al 25%, 36 partes (0,15 moles) de 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6) (contenido 99,7%) y 37,5 partes (0,15 moles) de bis(4-hidroxifenil)sulfona durante 8 horas a 130°C. La presión aumentó constantemente hasta 5 bares aproximadamente.

ES 2 325 473 T3

Tras agitación durante la noche, se descomprimió hasta la presión normal, llevándose a cabo un arrastre con vapor del amoníaco en exceso. Tras enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se separó por filtración el producto sólido precipitado, se lavó con agua y se secó en el armario para el secado en vacío a 50°C.

5 Se obtuvieron 30,7 partes de la 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) con un contenido del 99,9%; lo que corresponde a un rendimiento del 92,3% del teórico. El filtrado se ajustó a pH 1,4 con ácido sulfúrico al 60%, la bis(4-hidroxifenil)sulfona precipitada se separó por filtración y se lavó con agua. Se obtuvieron 53,5 partes de bis(4-hidroxifenil)sulfona con un contenido en agua del 30%. Esto corresponde al 99,8% de la cantidad empleada del catalizador.

10 Ejemplo 3

Obtención de la 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) con bis(4-hidroxifenil)sulfona reciclada

15 El catalizador húmedo, procedente del ejemplo 2, se agitó con 300 partes de agua, 210 partes (3,09 moles) de amoníaco al 25% y 36 partes (0,15 moles) de 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6) (contenido 99,7%) en el autoclave con agitador, de 1 litro, durante 8 horas a 130°C. La presión se ajustó a 6 bares. Tras agitación durante la noche, se descomprimió hasta la presión normal, llevándose a cabo un arrastre con vapor del amoníaco en exceso. Tras enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se separó por filtración el producto sólido precipitado, se lavó con agua y se secó en el armario para el secado en vacío a 50°C.

25 Se obtuvieron 30,5 partes de 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) con un contenido del 99,5%; lo que corresponde a un rendimiento del 91,3% del teórico. El filtrado se ajustó a pH 1,4 con ácido sulfúrico al 60%, la bis(4-hidroxifenil)sulfona precipitada se separó por filtración, y se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 37,1 partes de bis(4-hidroxifenil)sulfona con un contenido del 99,5%; lo que corresponde a un 98,4% de la cantidad empleada del catalizador.

30 Ejemplo 4

Obtención de la 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) (cloridazona) con 4-nitrofenol como catalizador

35 Se agitaron en un autoclave con agitador, de 250 ml, 100 partes de agua, 70 partes (1,03 moles) de amoníaco al 25%, 12 partes (0,05 moles) de 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6) (contenido 99,7%) y 14,2 partes (0,1 mol) de 4-nitrofenol al 98%, durante 8 horas a 130°C. La presión aumentó hasta 4 bares aproximadamente. Tras agitación durante la noche, se descomprimió hasta la presión normal, llevándose a cabo un arrastre con vapor del amoníaco en exceso. Tras enfriamiento a la temperatura ambiente, se separó por filtración el producto sólido precipitado, se lavó con agua y se secó en el armario para el secado en vacío a 50°C.

40 Se obtuvieron 10,3 partes de 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) con un contenido del 99,1%; lo que corresponde a un rendimiento del 92,2% del teórico. El filtrado se ajustó a pH 1,0 con ácido sulfúrico al 60%, el 4-nitrofenol precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 14 partes de 4-nitrofenol con un contenido del 98,1%; lo que corresponde al 98,8% de la cantidad empleada del catalizador.

45 Ejemplo 5

Obtención de la 4-amino-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) (cloridazona) con 4,4'-dihidroxibenzofenona como catalizador

50 Se agitaron en un autoclave con agitador, de 250 ml, 100 partes de agua, 70 partes (1,03 moles) de amoníaco al 25%, 12 partes (0,05 moles) de 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6) (contenido 99,7%) y 10,7 partes (0,05 moles) de 4,4'-dihidroxibenzofenona, durante 8 horas a 130°C. La presión aumentó constantemente hasta 4,5 bares aproximadamente. Tras agitación durante la noche, se descomprimió hasta la presión normal, llevándose a cabo un arrastre con vapor del amoníaco en exceso. Tras enfriamiento a la temperatura ambiente, se separó por filtración el producto sólido precipitado, se lavó con agua y se secó en el armario para el secado en vacío a 50°C.

55 Se obtuvieron 10,2 partes de 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) con un contenido del 98,9%; lo que corresponde a un rendimiento del 91,1% del teórico. El filtrado se ajustó a pH 1,5 con ácido sulfúrico al 60%, la 4,4'-dihidroxibenzofenona precipitada se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 10,9 partes de 4,4'-dihidroxibenzofenona con un contenido del 98,3%; lo que corresponde al 100% de la cantidad empleada del catalizador.

65

ES 2 325 473 T3

Ejemplo 6

Obtención de la 4-amino-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) (cloridazona) con 4,4'-dihidroxibenzofenona reciclada como catalizador

5

Se agitó el catalizador procedente del ejemplo 5 con 100 partes de agua, 70 partes (1,03 moles) de amoníaco al 25%, 12 partes (0,05 moles) de 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6) (contenido 99,7%) en un autoclave con agitador, de 250 ml, durante 8 horas a 130°C. La presión se ajustó a 4,3 bares aproximadamente. Tras agitación durante la noche, se descomprimió hasta la presión normal, llevándose a cabo un arrastre con vapor del amoníaco en exceso. Tras enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se separó por filtración el producto sólido precipitado, se lavó con agua y se secó en el armario para el secado en vacío a 50°C.

10

Se obtuvieron 10 partes de 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) con un contenido del 99,1%; lo que corresponde a un rendimiento del 89,5% del teórico. El filtrado se ajustó a pH 1,5 con ácido sulfúrico al 60%, la 4,4'-dihidroxibenzofenona precipitada se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 10,7 partes de 4,4'-dihidroxibenzofenona con un contenido del 99,2%; lo que corresponde al 99,2% de la cantidad empleada del catalizador.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de la 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6), según el cual

- 5
- a) se hace reaccionar la 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6) con amoníaco acuoso en presencia de un catalizador, que se elige entre los compuestos con un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico con, al menos, un grupo hidroxilo enlazado sobre el anillo, presentando el anillo aromático además del o de los grupos hidroxilo enlazados, al menos, otro sustituyente electrófilo sin átomos de hidrógeno ácidos, elegido entre SO_2R^1 , NO_2 , COR^1 , CF_3 o CN , significando R^1 alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o fenilo, que está sustituido, en caso dado, por 1 o por 2 grupos hidroxilo, o elegido entre una sal de uno de los compuestos citados;
- 10
- b) se separa la 4-amino-5-cloro-1-fenilpiridazinona-(6) precipitada;
- 15
- c) el medio de la reacción se ajusta de manera ácida; y
- d) se recupera el catalizador precipitado.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque como catalizador se emplea la bis(4-hidroxifenil)sulfona, el 2-nitrofenol, el 3-nitrofenol o el 4-nitrofenol o el 2,4-dinitrofenol.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque se emplea el catalizador en una cantidad comprendida entre un 1 y un 200% en moles, referido a la 4,5-dicloro-1-fenilpiridazinona-(6).

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura situada en el intervalo comprendido entre 80 y 200°C.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo a una presión situada en el intervalo comprendido entre 1 y 50 bares.