



HU000027652T2

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **E 027 652**(13) **T2****EURÓPAI SZABADALOM**
SZÖVEGÉNEK FORDÍTÁSA(21) Magyar ügyszám: **E 06 704443**(22) A bejelentés napja: **2006. 02. 07.**(51) Int. Cl.: **C07C 170/93** (2006.01)**C07B 39/00** (2006.01)**C07C 25/02** (2006.01)

(96) Az európai bejelentés bejelentési száma:

EP 20060704443

(97) Az európai bejelentés közzétételi adatai:

EP 1848678 A1 **2006. 08. 17.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 06/001068

(97) Az európai szabadalom megadásának meghirdetési adatai:

EP 1848678 B1 **2015. 07. 22.**

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 06084663

(30) Elsőbbségi adatok:

651175 P**2005. 02. 09.****US**

(73) Jogosult(ak):

Syngenta Participations AG, 4058 Basel (CH)

(72) Feltaláló(k):

WANG, Linhua, Huddersfield HD2 1FF (GB)**DOLBEARE, Kristine, Anderson, Semmes, AL 36575****(US)****ODOM, Frankie, Lee, Bucks, AL 36512 (US)**

(74) Képviselő:

Schläfer László, DANUBIA Szabadalmi és Jogi**Iroda Kft., Budapest**

(54)

Eljárás közttermékek előállítására

Az európai szabadalom ellen, megadásának az Európai Szabadalmi Közlönyben való meghirdetésétől számított kilenc hónapon belül, felszólalást lehet benyújtani az Európai Szabadalmi Hivatalnál. (Európai Szabadalmi Egyezmény 99. cikk(1))

A fordítást a szabadalmas az 1995. évi XXXIII. törvény 84/H. §-a szerint nyújtotta be. A fordítás tartalmi helyességét a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala nem vizsgálta.



(11) **EP 1 848 678 B1**

(12) **EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
22.07.2015 Bulletin 2015/30

(51) Int Cl.:
C07C 17/093 ^(2006.01) **C07C 25/02** ^(2006.01)
C07B 39/00 ^(2006.01)

(21) Application number: **06704443.8**

(86) International application number:
PCT/EP2006/001068

(22) Date of filing: **07.02.2006**

(87) International publication number:
WO 2006/084663 (17.08.2006 Gazette 2006/33)

(54) **PROCESS FOR THE PREPARATION OF INTERMEDIATES**

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ZWISCHENPRODUKTEN

PROCEDE POUR LA FABRICATION D'INTERMEDIAIRES

(84) Designated Contracting States:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI
SK TR**
Designated Extension States:
HR

• **ODOM, Frankie, Lee**
Bucks, AL 36512 (US)

(30) Priority: **09.02.2005 US 651175 P**

(74) Representative: **Syngenta International AG**
WRO-1008-Z1-26
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel (CH)

(43) Date of publication of application:
31.10.2007 Bulletin 2007/44

(56) References cited:
EP-A- 0 214 068 WO-A-00/78712
DE-B- 1 695 659 DE-C- 600 706

(73) Proprietor: **Syngenta Participations AG**
4058 Basel (CH)

• **DATABASE WPI Section Ch, Week 198951**
Derwent Publications Ltd., London, GB; Class
B05, AN 1989-375646 XP002382741 & JP 01
283230 A (MITSUI TOATSU CHEM INC) 14
November 1989 (1989-11-14) -& PATENT
ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 057 (C-
0684), 2 February 1990 (1990-02-02) & JP 01
283230 A (MITSUI TOATSU CHEM INC), 14
November 1989 (1989-11-14)

(72) Inventors:
• **WANG, Linhua**
Huddersfield HD2 1FF (GB)
• **DOLBEARE, Kristine, Anderson**
Semmes, AL 36575 (US)

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 1 848 678 B1

Description

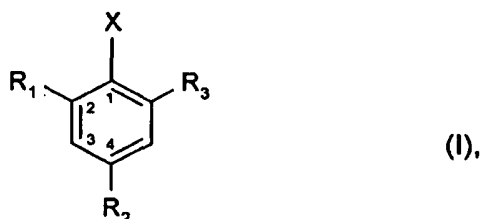
[0001] The present invention relates to an improved process for the preparation of substituted benzene derivatives useful as intermediates in the production of herbicidally active substituted 3-hydroxy-4-aryl-5-oxopyrazoline derivatives.

[0002] 3-Hydroxy-4-aryl-5-oxopyrazolines having herbicidal action and the preparation thereof are described, for example, in WO 92/16510, EP-A-O 508 126, WO 95/01971, WO 96/21652, WO 96/25395, WO 97/02243 and in WO 99/47525.

[0003] JP 01 283 230 A (Mitsui Toatsu Chem. Inc.) discloses the production of aromatic fluorides by diazotizing an aromatic amino compound in the presence of anhydrous hydrofluoric acid using an alkyl nitrite, and then thermally decomposing the, diazotized aromatic amino compound.

[0004] It has now been discovered that substituted benzene derivatives, key intermediates in the process for preparing herbicidally active substituted 3-hydroxy-4-aryl-5-oxopyrazoline derivatives, can be prepared in high yield with a considerable cost advantage over known processes.

[0005] The present invention accordingly relates to a process for the preparation of a compound of formula (I)

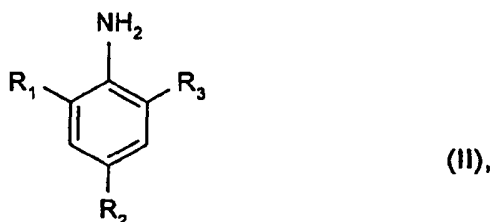


wherein

R_1 , R_2 and R_3 are, each independently of the others, hydrogen or C_1 - C_6 alkyl; and X is chloro or bromo;

which comprises

(a) reacting a compound of formula (II)



with gaseous or aqueous HX in an organic solvent, wherein X is as defined above for formula (I);

(b) removing water by azeotropic distillation in the case that aqueous HX is used; and

(c) adding an organic nitrite;

wherein the process for the preparation of the compound of formula (I) takes place in the absence of copper.

[0006] In the above definitions, halogen is to be understood as fluorine, chlorine, bromine or iodine, preferably fluorine, chlorine or bromine, and most preferably chlorine and bromine.

The alkyl groups occurring in the substituent definitions are, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl or tert-butyl, and the pentyl and hexyl isomers.

[0007] In the compounds of formula I, R_1 , R_2 and R_3 are, each independently of the others, hydrogen or C_1 - C_6 alkyl.

[0008] Preference is given to compounds of formula I wherein R_1 , R_2 and R_3 are C_1 - C_4 alkyl and X is chloro or bromo.

[0009] Special preference is given to compounds of formula I wherein R_1 and R_3 are C_2 - C_4 alkyl, R_2 is C_1 - C_3 alkyl, and X is Cl or Br. Especially preferred compounds of formula I are those wherein R_1 and R_3 are ethyl or propyl, R_2 is methyl or ethyl, and X is chloro or bromo. Even more especially preferred compounds of formula I are those wherein R_1 and R_3 are ethyl, R_2 is methyl, and X is chloro or bromo.

[0010] Preparation of substituted benzenes according to formula I by classical Sandmeyer reactions are known in the

art. For example, WO00078712 describes a classical Sandmeyer reaction for the production of 1-bromo-2,6-diethyl-4-methylbenzene.

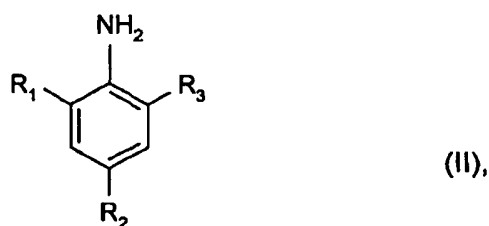
[0011] It has now been found, surprisingly, that a variation of the classical Sandmeyer reaction, wherein gaseous or aqueous acid is employed in non-aqueous Sandmeyer conditions, produces 1-halo-2,6-diethyl-4-methylbenzene in greater yields. More particularly, in a classic Sandmeyer reaction, the diazonium salt is added into a cuprous halide solution, tending to minimize formation of phenol and hydrocarbon coupling reactions. In most cases, the reaction takes place at 0-20°C and requires the use of a molar amount of cuprous halide to promote the pyrolysis of diazonium salt. In the process of the present invention, metal halide or onium halide is used in the reaction to provide a source of additional solubilized halide ion, further minimizing the phenol formation. Additionally, in case of aqueous acid being employed, water removal by azeotropic distillation helps to minimize the phenol formation, thus improving yields. The diazonium salt is generated *in situ*, i.e., the diazotization and pyrolysis are carried out simultaneously at elevated temperatures, and the reaction proceeds without the use of copper.

[0012] The present process is distinguished by:

- a) use of gaseous or aqueous acid in non-aqueous Sandmeyer reactions;
- b) use of metal halide or onium halide in the reaction to provide a source of additional solubilized halide ion, further minimizing the phenol formation;
- c) in case that aqueous acid is used, water removal by azeotropic distillation helps to minimize phenol formation, thus improving yield of the substituted benzene product;
- d) *in situ* formation of the diazonium salt by simultaneous diazotization and pyrolysis at elevated temperatures;
- e) absence of copper reagents necessary for classical Sandmeyer reactions;
- f) reduced phenol by-products make it possible to purify the substituted benzene products by vacuum distillation;
- g) ability to recover and recycle process chemicals such as solvent and by-product alcohol in the process.

[0013] The present preparation process is therefore suitable especially for the cost-effective, large-scale preparation of substituted benzene derivatives of formula I.

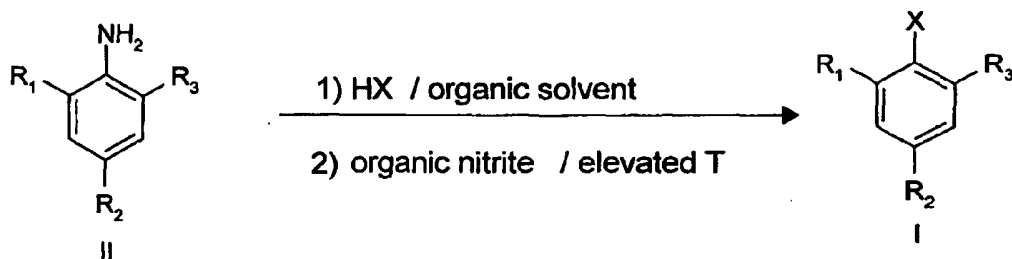
[0014] The process according to the invention for the preparation of compounds of formula I comprises reacting a compound of formula II



wherein R₁, R₂, and R₃ are as defined for formula I, with aqueous acid in non-aqueous Sandmeyer reactions in the absence of copper. Water removal by azeotropic distillation minimizes the phenol formation and therefore improves the yield of the compound of formula I. Alternatively, gaseous acid can be used to replace aqueous acid in the reactions. Consequently, a step of water removal by azeotropic distillation can be eliminated.

[0015] The preparation of compounds of formula I is illustrated in the following Reaction Scheme 1.

Reaction Scheme 1



[0016] According to Reaction Scheme 1, the compounds of formula I are obtained from the aniline compounds of formula II by reacting the aniline compounds of formula II, in a first reaction step, with aqueous HX acid in a suitable organic solvent to form the aniline • HX salt, followed by water removal via azeotropic distillation. Alternatively, anhydrous

aniline • HX salt can be formed directly by the reaction of aniline compound of formula II and gaseous HX acid in a suitable organic solvent. The first step of the process of the present invention may include the addition of a suitable metal halide or onium halides (PTC), to further improve the yield. In the second step of the process of the present invention, addition of an organic nitrite forms the diazonium salt *in situ* by simultaneously carrying out the diazotization and pyrolysis steps at elevated temperature ranges. Unlike classical Sandmeyer reactions, the process of the present invention proceeds in the absence of copper and produces compounds of formula I in high yield.

[0017] Examples of suitable organic solvents for the reaction of compounds of formula II with gaseous or aqueous HX (Step 1 in Reaction Scheme 1) include, for example and not for limitation, dibromomethane, 1,2-dibromoethane, 1,2-dichloroethane, dodecane, heptane, methylcyclohexane, toluene, xylene, chlorobenzene, dichlorobenzene, and mesitylene. o-Dichlorobenzene is a preferred organic solvent.

[0018] Examples of suitable metal halides or onium halides useful in Step 1 in Reaction Scheme 1 include, but are not limited to, sodium bromide, potassium bromide, sodium chloride, tetrabutylammonium bromide, tetrabutylphosphonium bromide, and methyltributylammonium chloride.

[0019] Examples of suitable organic nitrites useful in Step 2 in Reaction Scheme 1 include, but are not limited to, alkyl nitrites, such as isoamyl nitrite, n-pentyl nitrite, n-butyl nitrite, and t-butyl nitrite.

[0020] Reaction conditions proceed at elevated temperatures. In Step 1 of Reaction Scheme 1, the formation of the aniline • HX salt is carried out at reaction temperatures of about 40° to about 55°C, and the reaction thereof with the organic nitrite in the absence of copper or copper reagents (Step 2 in Reaction Scheme 1) is carried out at reaction temperatures of from about 50° to about 55°C. Temperatures during the azeotropic distillation step in Step 1 may reach up to 110°C, preferably about 100°C.

[0021] If the starting materials employed are not enantiomerically pure, the compounds of formula I obtained in the above-described process are generally in the form of racemates or diastereoisomeric mixtures which, if desired, can be separated on the basis of their physicochemical properties according to known methods, such as, for example, fractional crystallisation following salt formation with optically pure bases, acids or metal complexes, or by chromatographic procedures, such as, for example, high-pressure liquid chromatography (HPLC) on acetyl cellulose.

[0022] Depending on the substituents R₁ to R₃, the compounds of formula I may be in the form of geometric and/or optical isomers and isomeric mixtures (atropisomers) or as tautomers and tautomeric mixtures.

[0023] The Examples that follow further illustrate the invention without limiting it.

Preparation Examples:

Example P1: Preparation of 1-bromo-2,6-diethyl-4-methylbromobenzene with gaseous hydrogen bromide

[0024] Gaseous hydrogen bromide (1.05 equiv.) is fed into a mixture of 2,6-diethyl-4-methylaniline (1.00 equiv.) and sodium bromide (0.10 equiv.) in o-dichlorobenzene. The resulting salt suspension is cooled to 50°C. Isoamyl nitrite (1.05 equiv.) and additional gaseous hydrogen bromide (0.3 equiv.) are fed subsurface simultaneously at 50-55° C over a 2-hour period to afford 1-bromo-2,6-diethyl-4-methylbenzene as a yellow to light brown solution. The reaction mass is neutralized with 25% caustic solution (ca. 0.3 equiv.). The bottom aqueous phase is separated off. Isoamyl alcohol and o-dichlorobenzene are sequentially stripped off to produce the crude 2,6-diethyl-4-methylbromobenzene material with an assay of 90% and an isolated yield of 87-90%. The product can be further purified by vacuum distillation at 95°C / 5mmHg (666.6 Pa) to give an assay of 97-99%.

Example P2: Preparation of 1-bromo-2,6-diethyl-4-methylbenzene with aqueous hydrobromic acid

[0025] 48% aqueous hydrobromic acid (1.05 equiv.) is fed into a mixture of diethylmethylaniline (1.00 equiv.) and sodium bromide (0.10 equiv.) in o-dichlorobenzene. Water is then azeotroped off under vacuum. The resulting salt suspension is cooled to 50°C. n-Pentyl nitrite (1.05 equiv.) is fed subsurface at 50-55°C over 2-hour period to afford 1-bromo-2,6-diethyl-4-methylbenzene as a yellow to light brown solution. The bottom aqueous phase is separated off. The organic phase is washed with 10% sodium carbonate solution (0.15 equiv.). n-Pentanol and o-dichlorobenzene are sequentially stripped off to produce the crude 1-bromo-2,6-diethyl-4-methylbenzene material with an assay of 90% and an isolated yield of 83-85%. The product can be further purified by vacuum distillation at 95°C / 5 mmHg (666.6 Pa) to give an assay of 97-99%.

Example P3: Preparation of 1-chloro-2,6-diethyl-4-methylbenzene with gaseous hydrogen chloride

[0026] Gaseous hydrogen chloride (1.05 equiv.) is fed into a solution of 2,6-diethyl-4-methylaniline (1.00 equiv.) in o-dichlorobenzene, allowing the pot temperature to rise to 70°C. The resulting salt suspension is cooled to 45°C. Isoamyl nitrite (1.05 equiv.) and additional gaseous hydrogen chloride (0.50 equiv.) are fed subsurface simultaneously at 45-50°C

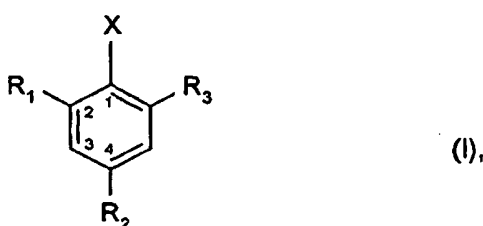
over a 2-hour period to afford 1-chloro-2,6-diethyl-4-methylbenzene in 90-93% yield. 20% sodium hydroxide (0.50 equiv.) is added to adjust the pH to 10-12. The bottom aqueous phase is separated off. Isoamyl alcohol and o-dichlorobenzene are stripped off to produce the crude 1-chloro-2,6-diethyl-4-methylbenzene material. The product can be further purified by vacuum distillation at 85°C / 5 mmHg (666.6 Pa) to give an assay of 97-99%.

Example P4: Preparation of 1-chloro-2,6-diethyl-4-methylbenzene with aqueous hydrogen chloride

[0027] 37% aqueous hydrochloric acid can be used to replace gaseous hydrogen chloride in the process of example P3. An additional step of azeotropic distillation is needed to remove water after 2,6-diethyl-4-methylaniline • HCl salt formation. A drying agent such as CaCl₂ or CaSO₄ is optionally added in the diazotization step to achieve good yield.

Claims

1. A process for the preparation of a compound of formula (I)

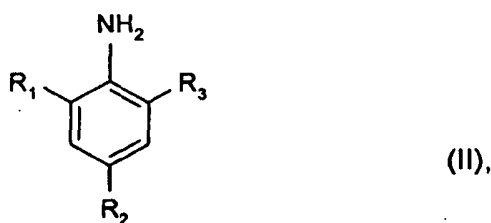


wherein

R₁, R₂ and R₃ are, each independently of the others, hydrogen or C₁-C₆alkyl; and X is chloro or bromo;

which comprises

- (a) reacting a compound of formula (II)

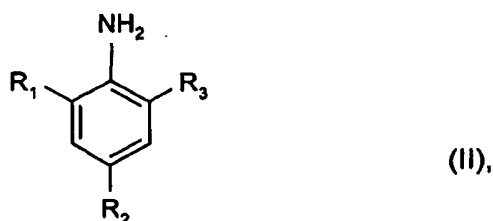


- with gaseous or aqueous HX in an organic solvent, wherein X is as defined above for formula (I);
- (b) removing water by azeotropic distillation in the case that aqueous HX is used; and
- (c) adding an organic nitrite;

wherein the process for the preparation of the compound of formula (I) takes place in the absence of copper.

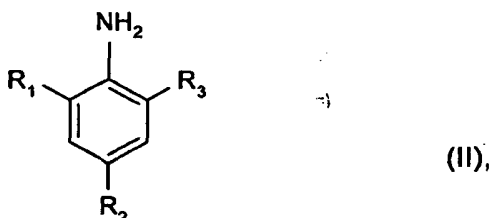
2. The process according to claim 1, wherein R₁, R₂ and R₃ are independently C₁-C₆ alkyl.
3. The process according to claim 2, wherein R₁ and R₃ are ethyl, and R₂ is methyl.
4. The process according to claim 3, wherein the organic solvent is selected from the group consisting of dibromomethane, 1,2-dibromoethane, 1,2-dichloroethane, dodecane, heptane, methylcyclohexane, toluene, o-xylene, chlorobenzene, o-dichlorobenzene, and mesitylene.

5. The process according to claim 3, wherein the organic nitrite is selected from the group consisting of isoamyl nitrite, n-pentyl nitrite, n-butyl nitrite, and t-butyl nitrite.
6. The process according to claim 3, wherein step (a) further comprises adding a metal halide or onium halide, wherein halide is X and is as defined for formula (I).
7. The process according to claim 3, wherein the azeotropic distillation of step (b) takes place at a temperature between 50-110°C.
8. The process according to claim 3, wherein the temperature of step (c) is between 40-100°C.
9. The process according to claim 3, further comprising removing water by-product and residual acid by neutralization with an inorganic base and phase separation.
10. The process according to claim 3 to produce a compound of formula (I) wherein X is bromo, which comprises
(a) reacting a compound of formula II



wherein R_1 and R_3 are ethyl, and R_2 is methyl, with gaseous or aqueous HBr in o-dichlorobenzene;
(b) removing water by azeotropic distillation at a vacuum pressure until the temperature reaches 100°C in the case that aqueous HBr is employed; and
(c) adding n-pentyl nitrite at a temperature of 45-55°C, wherein the process takes place in the absence of copper;
(d) removing water by-product and residual acid by neutralization with an inorganic base selected from sodium hydroxide and sodium carbonate, followed by phase separation; and
(e) purifying the compound of formula (I) by vacuum distillation.

11. The process according to claim 10, wherein sodium bromide is added to the reaction in step (a).
12. The process according to claim 3, to produce a compound of formula (I) wherein X is chloro, which comprises
(a) reacting a compound of formula II



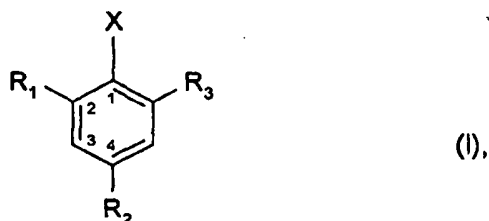
wherein R_1 and R_3 are ethyl, and R_2 is methyl, with gaseous or aqueous HCl in o-dichlorobenzene;
(b) removing water by azeotropic distillation at a vacuum pressure until the temperature reaches 100°C in the case that aqueous HCl is employed; and
(c) adding isoamyl nitrite at a temperature of 44-50°C, wherein the process takes place in the absence of copper;
(d) removing water by-product and residual acid by neutralization with an inorganic base selected from sodium

hydroxide and sodium carbonate, followed by phase separation; and
(e) purifying the compound of formula (I) by vacuum distillation.

13. The process according to claim 12, wherein sodium chloride is added to the reaction in step (a).

14. A process for preparing a herbicidally active substituted 3-hydroxy-4-aryl-5-oxopyrazoline derivative, comprising:

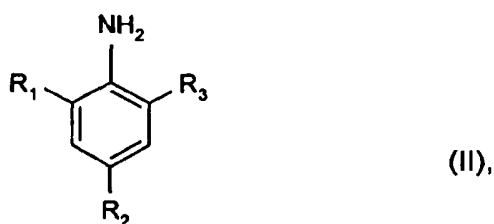
(i) preparing a compound of formula (I):



wherein

R₁, R₂ and R₃ are, each independently of the others, hydrogen or C₁-C₆alkyl; and X is chloro or bromo;
by a process which comprises

(a) reacting a compound of formula (II)



with gaseous or aqueous HX in an organic solvent, wherein X is as defined above for formula (I);
(b) removing water by azeotropic distillation in the case that aqueous HX is used; and
(c) adding an organic nitrite;

wherein the process for the preparation of the compound of formula (I) takes place in the absence of copper; and
(ii) using the prepared substituted benzene derivative of formula (I) as an intermediate in the production of the
herbicidally active substituted 3-hydroxy-4-aryl-5-oxopyrazoline derivative.

15. A process according to claim 14, wherein R₁, R₂ and R₃ are independently C₁-C₆ alkyl.

16. The process according to claim 15, wherein R₁ and R₃ are ethyl, and R₂ is methyl.

17. The process according to claim 16, wherein, in step (i), the organic solvent is selected from the group consisting of
dibromomethane, 1,2-dibromoethane, 1,2-dichloroethane, dodecane, heptane, methylcyclohexane, toluene, o-xylene,
chlorobenzene, o-dichlorobenzene, and mesitylene.

18. The process according to claim 16, wherein, in step (i), the organic nitrite is selected from the group consisting of
isoamyl nitrite, n-pentyl nitrite, n-butyl nitrite, and t-butyl nitrite.

19. The process according to claim 16, wherein step (i)(a) further comprises adding a metal halide or onium halide,
wherein halide is X and is as defined for formula (I).

20. The process according to claim 16, wherein the azeotropic distillation of step (i)(b) takes place at a temperature

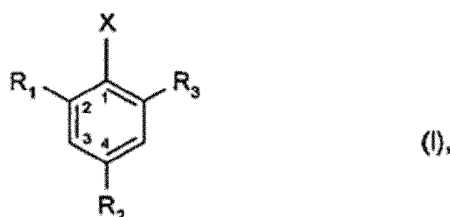
between 50-110°C.

21. The process according to claim 16, wherein the temperature of step (i)(c) is between 40-100°C.

22. The process according to claim 16, further comprising, in step (i), removing water by-product and residual acid by neutralization with an inorganic base and phase separation.

Patentansprüche

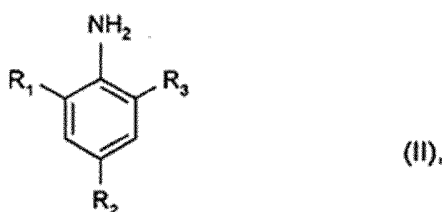
1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I)



worin

R1, R2 und R3 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C1-C6-Alkyl stehen und X für Chlor oder Brom steht, bei dem man

(a) eine Verbindung der Formel (II)



in einem organischen Lösungsmittel mit gasförmigem oder wässrigem HX umgesetzt, wobei X wie oben für Formel (I) definiert ist;

(b) im Fall der Verwendung von wässrigem HX Wasser durch azeotrope Destillation entfernt; und

(c) ein organisches Nitrit zugibt;

wobei das Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in Abwesenheit von Kupfer stattfindet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem R1, R2 und R3 unabhängig für C1-C6-Alkyl stehen.

3. Verfahren nach Anspruch 2, bei dem R1 und R3 für Ethyl stehen und R2 für Methyl steht.

4. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem man das organische Lösungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Dibrommethan, 1,2-Dibromethan, 1,2-Dichlorethan, Dodecan, Heptan, Methylcyclohexan, Toluol, o-Xylol, Chlorbenzol, o-Dichlorbenzol und Mesitylen auswählt.

5. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem man das organische Nitrit aus der Gruppe bestehend aus Isoamylnitrit, n-Pentylnitrit, n-Butylnitrit und t-Butylnitrit auswählt.

6. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem man in Schritt (a) ferner ein Metallhalogenid oder Oniumhalogenid zugibt, wobei Halogenid für X steht und wie für Formel (I) definiert ist.

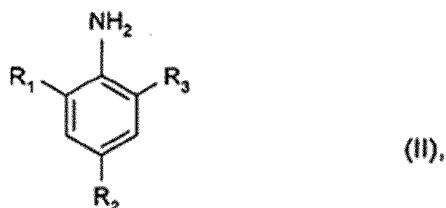
7. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem die azeotrope Destillation von Schritt (b) bei einer Temperatur zwischen 50-110°C stattfindet.

8. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem die Temperatur von Schritt (c) 40-100°C beträgt.

9. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem man ferner Wasser-Nebenprodukt und Restsäure durch Neutralisation mit einer anorganischen Base und Phasentrennung entfernt.

10. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin X für Brom steht, bei dem man

(a) eine Verbindung der Formel II



worin R1 und R3 für Ethyl stehen und R2 für Methyl steht, in o-Dichlorbenzol mit gasförmigem oder wässrigem HBr umsetzt;

(b) im Fall der Verwendung von wässrigem HBr Wasser durch azeotrope Destillation bei einem Vakuumdruck entfernt, bis die Temperatur 100°C erreicht; und

(c) bei einer Temperatur von 45-55°C n-Pentylnitrit zugibt, wobei das Verfahren in Abwesenheit von Kupfer stattfindet;

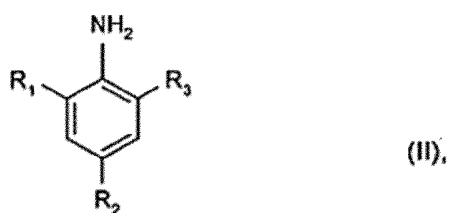
(d) Wasser-Nebenprodukt und Restsäure durch Neutralisation mit einer aus Natriumhydroxid und Natriumcarbonat ausgewählten anorganischen Base und Phasentrennung entfernt; und

(e) die Verbindung der Formel (I) durch Vakuumdestillation reinigt.

11. Verfahren nach Anspruch 10, bei dem man in Schritt (a) Natriumbromid zu der Reaktion gibt.

12. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin X für Chlor steht, bei dem man

(a) eine Verbindung der Formel II



worin R1 und R3 für Ethyl stehen und R2 für Methyl steht, in o-Dichlorbenzol mit gasförmigem oder wässrigem HCl umsetzt;

(b) im Fall der Verwendung von wässrigem HCl Wasser durch azeotrope Destillation bei einem Vakuumdruck entfernt, bis die Temperatur 100°C erreicht; und

(c) bei einer Temperatur von 44-50°C Isoamylnitrit zugibt, wobei das Verfahren in Abwesenheit von Kupfer stattfindet;

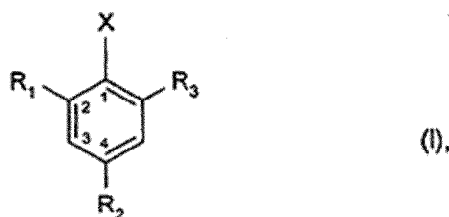
(d) Wasser-Nebenprodukt und Restsäure durch Neutralisation mit einer aus Natriumhydroxid und Natriumcarbonat ausgewählten anorganischen Base und Phasentrennung entfernt; und

(e) die Verbindung der Formel (I) durch Vakuumdestillation reinigt.

13. Verfahren nach Anspruch 12, bei dem man in Schritt (a) Natriumchlorid zu der Reaktion gibt.

14. Verfahren zur Herstellung eines herbizid wirksamen substituierten 3-Hydroxy-4-aryl-5-oxopyrazolinderivats, bei dem man:

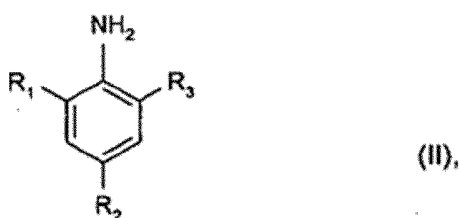
(i) eine Verbindung der Formel (I):



worin

R1, R2 und R3 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C1-C6-Alkyl stehen und X für Chlor oder Brom steht, nach einem Verfahren herstellt, bei dem man

(a) eine Verbindung der Formel (II)



in einem organischen Lösungsmittel mit gasförmigem oder wässrigem HX umgesetzt, wobei X wie oben für Formel (I) definiert ist;

(b) im Fall der Verwendung von wässrigem HX Wasser durch azeotrope Destillation entfernt; und
(c) ein organisches Nitrit zugibt;

wobei das Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in Abwesenheit von Kupfer stattfindet; und

(ii) das hergestellte substituierte Benzolderivat der Formel (I) als Zwischenprodukt bei der Herstellung des herbizid wirksamen substituierten 3-Hydroxy-4-aryl-5-oxopyrazolinderivats verwendet.

15. Verfahren nach Anspruch 14, bei dem R1, R2 und R3 unabhängig für C1-C6-Alkyl stehen.

16. Verfahren nach Anspruch 15, bei dem R1 und R3 für Ethyl stehen und R2 für Methyl steht.

17. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem man in Schritt (i) das organische Lösungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Dibrommethan, 1,2-Dibromethan, 1,2-Dichlorethan, Dodecan, Heptan, Methylcyclohexan, Toluol, o-Xylol, Chlorbenzol, o-Dichlorbenzol und Mesitylen auswählt.

18. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem man in Schritt (i) das organische Nitrit aus der Gruppe bestehend aus Isoamylnitrit, n-Pentylnitrit, n-Butylnitrit und t-Butylnitrit auswählt.

19. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem man in Schritt (i)(a) ferner ein Metallhalogenid oder Oniumhalogenid zugibt, wobei Halogenid für X steht und wie für Formel (I) definiert ist.

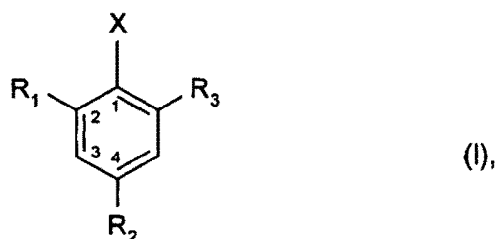
20. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem die azeotrope Destillation von Schritt (i)(b) bei einer Temperatur zwischen 50-110°C stattfindet.

21. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem die Temperatur von Schritt (i)(c) 40-100°C beträgt.

22. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem man ferner in Schritt (i) Wasser-Nebenprodukt und Restsäure durch Neutralisation mit einer anorganischen Base und Phasentrennung entfernt.

Revendications

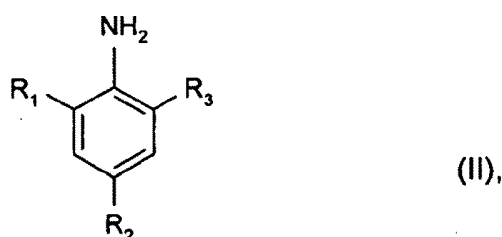
1. Procédé de préparation d'un composé de formule (I)



dans laquelle

R1, R2 et R3 sont chacun, indépendamment les uns des autres, hydrogène ou C1-C6alkyle ; et X est chloro ou bromo ;
comprenant

(a) la réaction d'un composé de formule (II)



avec du HX gazeux ou aqueux dans un solvant organique ; où X est tel que défini ci-dessus pour la formule (I) ;

(b) l'élimination de l'eau par distillation azéotropique dans le cas où du HX aqueux est utilisé ; et
(c) l'addition d'un nitrite organique ;

caractérisé en ce que le procédé de préparation du composé de formule (I) a lieu en l'absence de cuivre.

2. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** R1, R2 et R3 sont indépendamment C1-C6alkyle.

3. Procédé selon la revendication 2, **caractérisé en ce que** R1 et R3 sont éthyle, et R2 est méthyle.

4. Procédé selon la revendication 3, **caractérisé en ce que** le solvant organique est choisi dans le groupe constitué par le dibromométhane, le 1,2-dibromoéthane, le 1,2-dichloroéthane, le dodécane, l'heptane, le méthylcyclohexane, le toluène, l'o-xylène, le chlorobenzène, l'o-dichlorobenzène et le mésitylène.

5. Procédé selon la revendication 3, **caractérisé en ce que** le nitrite organique est choisi dans le groupe constitué par le nitrite d'isoamyle, le nitrite de n-pentyle, le nitrite de n-butyle et le nitrite de t-butyle.

6. Procédé selon la revendication 3, **caractérisé en ce que** l'étape (a) comprend en outre l'addition d'un halogénure de métal ou d'un halogénure d'onium, où l'halogénure est X et est tel que défini pour la formule (I).

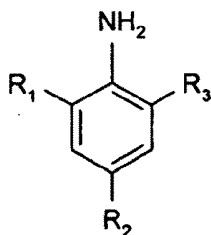
7. Procédé selon la revendication 3, **caractérisé en ce que** la distillation azéotropique de l'étape (b) a lieu à une température de 50-110°C.

8. Procédé selon la revendication 3, **caractérisé en ce que** la température de l'étape (c) est de 40-100°C.

9. Procédé selon la revendication 3, comprenant en outre l'élimination du sous-produit d'eau et de l'acide résiduel par neutralisation par une base inorganique et séparation de phase.

10. Procédé selon la revendication 3 destiné à produire un composé de formule (I) dans laquelle X est bromo, comprenant

(a) la réaction d'un composé de formule (II)



(II),

dans laquelle R1 et R3 sont éthyle, et R2 est méthyle, avec du HBr gazeux ou aqueux dans de l'o-dichlorobenzène ;

(b) l'élimination de l'eau par distillation azéotropique à une pression de vide jusqu'à ce que la température atteigne 100°C dans le cas où on emploie du HBr aqueux ; et

(c) l'addition de nitrite de n-pentyle à une température de 45-55°C, le procédé ayant lieu en l'absence de cuivre ;

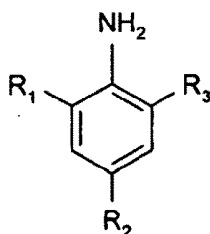
(d) l'élimination du sous-produit d'eau et de l'acide résiduel par neutralisation par une base inorganique choisie parmi l'hydroxyde de sodium et le carbonate de sodium, suivie d'une séparation de phase ; et

(e) la purification du composé de formule (I) par distillation sous vide.

11. Procédé selon la revendication 10, **caractérisé en ce que** du bromure de sodium est ajouté à la réaction dans l'étape (a).

12. Procédé selon la revendication 3 destiné à produire un composé de formule (I) dans laquelle X est chloro, comprenant

(a) la réaction d'un composé de formule (II)



(II),

dans laquelle R1 et R3 sont éthyle, et R2 est méthyle, avec du HCl gazeux ou aqueux dans de l'o-dichlorobenzène ;

(b) l'élimination de l'eau par distillation azéotropique à une pression de vide jusqu'à ce que la température atteigne 100°C dans le cas où on emploie du HCl aqueux ; et

(c) l'addition de nitrite d'isoamyle à une température de 44-50°C, le procédé ayant lieu en l'absence de cuivre ;

(d) l'élimination du sous-produit d'eau et de l'acide résiduel par neutralisation par une base inorganique choisie parmi l'hydroxyde de sodium et le carbonate de sodium, suivie d'une séparation de phase ; et

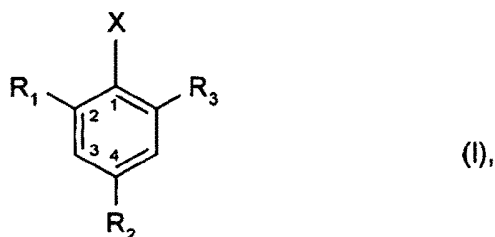
(e) la purification du composé de formule (I) par distillation sous vide.

13. Procédé selon la revendication 12, **caractérisé en ce que** du chlorure de sodium est ajouté à la réaction dans

l'étape (a).

14. Procédé de préparation d'un dérivé de 3-hydroxy-4-aryl-5-oxopyrazoline substitué actif sur le plan herbicide, comprenant

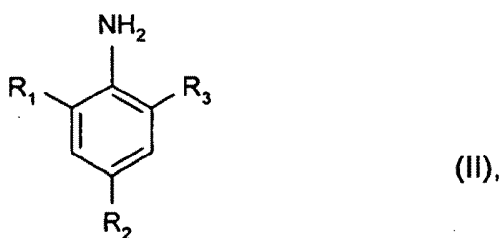
(i) la préparation d'un composé de formule (I)



dans laquelle

R1, R2 et R3 sont chacun, indépendamment les uns des autres, hydrogène ou C1-C6alkyle ; et X est chloro ou bromo ; par un procédé comprenant

(a) la réaction d'un composé de formule (II)



avec du HX gazeux ou aqueux dans un solvant organique ; où X est tel que défini ci-dessus pour la formule (I) ;

(b) l'élimination de l'eau par distillation azéotropique dans le cas où du HX aqueux est utilisé ; et
(c) l'addition d'un nitrite organique ;

le procédé de préparation du composé de formule (I) ayant lieu en l'absence de cuivre ; et

(ii) l'utilisation du dérivé de benzène substitué préparé de formule (I) comme intermédiaire dans la production du dérivé de 3-hydroxy-4-aryl-5-oxopyrazoline substitué actif sur le plan herbicide.

15. Procédé selon la revendication 14, **caractérisé en ce que** R1, R2 et R3 sont indépendamment C1-C6alkyle.

16. Procédé selon la revendication 15, **caractérisé en ce que** R1 et R3 sont éthyle, et R2 est méthyle.

17. Procédé selon la revendication 16, **caractérisé en ce que**, dans l'étape (i), le solvant organique est choisi dans le groupe constitué par le dibromométhane, le 1,2-dibromoéthane, le 1,2-dichloroéthane, le dodécane, l'heptane, le méthylcyclohexane, le toluène, l'o-xylène, le chlorobenzène, l'o-dichlorobenzène et le mésitylène.

18. Procédé selon la revendication 16, **caractérisé en ce que**, dans l'étape (i), le nitrite organique est choisi dans le groupe constitué par le nitrite d'isoamyle, le nitrite de n-pentyle, le nitrite de n-butyle et le nitrite de t-butyle.

19. Procédé selon la revendication 16, **caractérisé en ce que** l'étape (i)(a) comprend en outre l'addition d'un halogénure de métal ou d'un halogénure d'onium, où l'halogénure est X et est tel que défini pour la formule (I).

EP 1 848 678 B1

20. Procédé selon la revendication 16, **caractérisé en ce que** la distillation azéotropique de l'étape (i)(b) a lieu à une température de 50-110°C.

21. Procédé selon la revendication 16, **caractérisé en ce que** la température de l'étape (i)(c) est de 40-100°C.

22. Procédé selon la revendication 16, comprenant en outre, dans l'étape (i), l'élimination du sous-produit d'eau et de l'acide résiduel par neutralisation par une base inorganique et séparation de phase.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

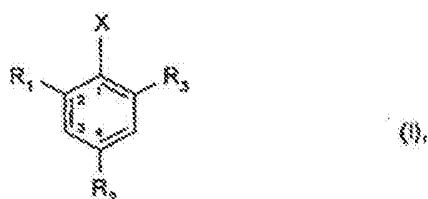
This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- WO 9216510 A [0002]
- EP 0508126 A [0002]
- WO 9501971 A [0002]
- WO 9621652 A [0002]
- WO 9625395 A [0002]
- WO 9702243 A [0002]
- WO 9947525 A [0002]
- JP 01283230 A [0003]
- WO 00078712 A [0010]

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) képletű vegyület előállítására



ahol

R_1 , R_2 és R_3 jelentése, egyenként egymástól függetlenül, hidrogén vagy C_1 - C_6 alkil; és

X jelentése klór vagy bróm;

amely tartalmazza az alábbi lépéseket:

(a) (II) képletű vegyületet



gáz vagy vizes HX reagenssel reagáltatunk szerves oldószerben, ahol X jelentése fent az (I) képlet értelmezésénél megadott;

(b) vizes HX alkalmazása esetén a vizet azeotróp desztillálással eltávolítjuk; és

(c) szerves nitritet adagolunk;

ahol az (I) képletű vegyület előállítási eljárását réz távollétében végezzük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül C_1 - C_6 alkil.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, ahol R_1 és R_3 jelentése etil, és R_2 jelentése metil.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol a szerves oldószer dibrómmetán, 1,2-dibrómetán, 1,2-diklóretán, dodekán, heptán, metilciklohexán, toluol, o-xilol, klórbenzol, o-diklórbenzol és mezitilén csoportjából megválasztott.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol a szerves nitrit izoamilnitrit, n-pentilnitrit, n-butilnitrit és t-butilnitrit csoportjából megválasztott.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol az (a) lépésben továbbá fémhalogenidet vagy óniumhalogenidet adagolunk, ahol a halogenid X és jelentése az (I) képlet értelmezésénél megadott.

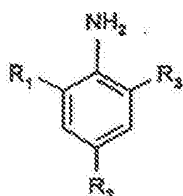
7. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol a (b) lépés szerinti azeotróp desztillálást 50-110°C közötti hőmérsékleten végezzük.

8. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol a (c) lépés hőmérséklete 40-100°C közötti.

9. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol továbbá eltávolítjuk a víz mellékterméket és a maradék savat, szervesetlen bázissal végzett semlegesítéssel és fázis szétválasztással.

10. A 3. igénypont szerinti eljárás (I) képletű vegyület előállítására, ahol X jelentése bróm, amely tartalmazza az alábbi lépéseket:

(a) (II) képletű vegyületet



(II).

ahol R₁ és R₃ jelentése etil, és R₂ jelentése metil, gáz vagy vizes HBr reagenssel reagáltatunk o-diklórbenzolban;

(b) vizes HBr alkalmazása esetén a vizet azeotróp desztillálással vákuum nyomás alatt eltávolítjuk 100°C hőmérséklet eléréséig; és

(c) n-pentilnitrítet adagolunk 45-55°C hőmérsékleten, ahol az eljárást réz távollétében végezzük;

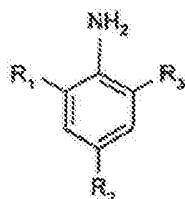
(d) eltávolítjuk a víz mellékterméket és a maradék savat, szervesetlen bázissal végzett semlegesítéssel, amely nátrium-hidroxid és nátrium-karbonát közül megválasztott, majd fázis szétválasztással; és

(e) az (I) képletű vegyületet vákuum desztillálással tisztítjuk.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, ahol az (a) lépés szerinti reakcióhoz nátrium-bromidot adagolunk.

12. A 3. igénypont szerinti eljárás (I) képletű vegyület előállítására, ahol X jelentése klór, amely tartalmazza az alábbi lépéseket:

(a) (II) képletű vegyületet



(II).

ahol R_1 és R_3 jelentése etil, és R_2 jelentése metil, gáz vagy vizes HCl reagenssel reagáltatunk o-diklórbenzolban;

(b) vizes HCl alkalmazása esetén a vizet azeotróp desztillálással vákuum nyomás alatt eltávolítjuk 100°C hőmérséklet eléréséig; és

(c) izoamlnitritet adagolunk 44-50°C hőmérsékleten, ahol az eljárást réz távollétében végezzük;

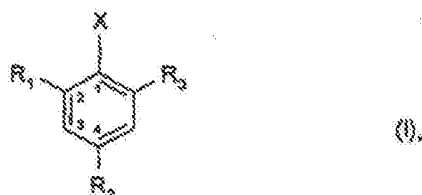
(d) eltávolítjuk a víz mellékterméket és a maradék savat, szervesen bázissal végzett semlegesítéssel, amely nátrium-hidroxid és nátrium-karbonát közül megválasztott, majd fázis szétválasztással; és

(e) az (I) képletű vegyületet vákuum desztillálással tisztítjuk.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, ahol az (a) lépésben nátrium-kloridot adagolunk

14. Eljárás herbicid hatású szubsztituált 3-hidroxi-4-aryl-5-oxopirazolin származék előállítására, amely tartalmazza az alábbi lépéseket:

(i) (I) képletű vegyületet állítunk elő

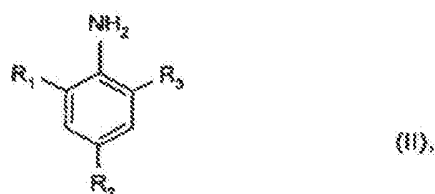


ahol

R_1 , R_2 és R_3 jelentése, egyenként egymástól függetlenül, hidrogén vagy C_1 - C_6 alkil; és X jelentése klór vagy bróm;

egy eljárással, amely tartalmazza az alábbi lépéseket:

(a) (II) képletű vegyületet



gáz vagy vizes HX reagenssel reagáltatunk szerves oldószerben, ahol X jelentése fent az (I) képlet értelmezésénél megadott;

(b) vizes HX alkalmazása esetén a vizet azeotróp desztillálással eltávolítjuk; és

(c) szerves nitritet adagolunk;

ahol az (I) képletű vegyület előállítási eljárását réz távollétében végezzük; és

(ii) a kapott (I) képletű szubsztituált benzol származékot közütermékként alkalmazzuk a herbicid hatású szubsztituált 3-hidroxi-4-aryl-5-oxopirazolin származék előállításához.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül C_1 - C_6 alkil.
16. A 15. igénypont szerinti eljárás, ahol R_1 és R_3 jelentése etil, és R_2 jelentése metil.
17. A 16. igénypont szerinti eljárás, ahol az (i) lépésben a szerves oldószer dibrómmetán, 1,2-dibrómetán, 1,2-diklóretán, dodekán, heptán, metilciklohexán, toluol, o-xilol, klórbenzol, o-diklórbenzol és meztilén csoportjából megválasztott.
18. A 16. igénypont szerinti eljárás, ahol az (i) lépésben a szerves nitrít izoamilnitrít, n-pentilnitrít, n-butilnitrít és t-butilnitrít csoportjából megválasztott.
19. A 16. igénypont szerinti eljárás, ahol az (i)(a) lépésben továbbá fémhalogenidet vagy óniumhalogenidet adagolunk, ahol a halogenid X és jelentése az (I) képlet értelmezésénél megadott.
20. A 16. igénypont szerinti eljárás, ahol az (i)(b) lépés szerinti azeotróp desztillálást 50-110°C közötti hőmérsékleten végezzük.
21. A 16. igénypont szerinti eljárás, ahol az (i)(c) lépés hőmérséklete 40-100°C közötti.
22. A 16. igénypont szerinti eljárás, ahol az (i) lépésben továbbá eltávolítjuk a víz mellékterméket és a maradék savat, szervesen bázissal végzett semlegesítéssel és fázis szétválasztással.