

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

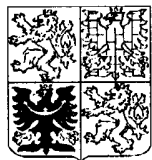
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

139-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15. 01. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.01.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/19701277**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 08. 98**
(Věstník č. 8/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 231/14

(71) Přihlášovatel:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen, DE;

(72) Původce:

Müller Nikolaus Dr., Monheim, DE;
Heuer Lutz Dr., Dormagen, DE;
Kanellakopoulos Johannes Dr., Dormagen,
DE;
Sattler Andreas Dr., Düsseldorf, DE;
Heise Klaus-Peter Dr., Odenthal, DE;

(74) Zástupce:

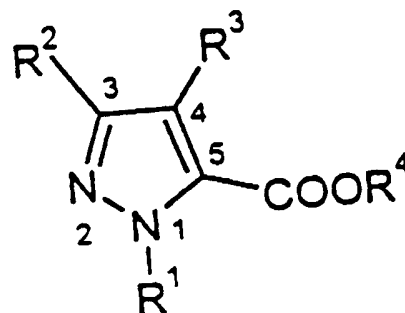
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby esterů kyseliny 1-alkyl-
pyrazol-5-karboxylové**

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu výroby esterů kyseliny 1-alkyl-pyrazol-5-karboxylové obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty specifické významy, jehož podstata spočívá v tom, že se nechá reagovat enolát esteru 2,4-diketo-karboxylové kyseliny za přítomnosti rozpouštědla s N-alkylhydrazinovou solí. Tento způsob dovoluje jednoduše vyrobit požadovaný produkt obzvláště hospodárně a za pouze nepatrné tvorby nežádoucích isomerů.



Způsob výroby esterů kyseliny 1-alkyl-pyrazol-5-karboxylové

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby esterů kyseliny 1-alkyl-pyrazol-5-karboxylové, obzvláště 1,3-dialkyl-pyrazol-5-karboxylové z enolátu esterů 2,4-dikarboxylových kyselin a N-alkylhydraziniových solí.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že se estery kyseliny 1-alkyl-pyrazol-5-karboxylové vyrábějí alkylací esterů kyseliny pyrazol-3-karboxylové pomocí alkylačních činidel, například alkylhalogenidů, dialkylsulfátů nebo alkyltosylátů.

Tak popisuje například EP-OS 463 756 a EP-OS 526 004 výrobu ethylesteru kyseliny 1-methyl-3-n-propyl-pyrazol-5-karboxylové reakcí ethylesteru kyseliny 3-n-propyl-pyrazol-5-karboxylové s dimethylsulfátem. Vzniká zde však směs obou isomerních N-methyl-pyrazolů, která se musí nákladně dělit pomocí chromatografických metod.

V DE-OS 19 27 429 je popsána výroba ethylesteru kyseliny 1-methyl-3-propyl-pyrazol-5-karboxylové a 1-ethyl-3-propyl-pyrazol-5-karboxylové alkylací pomocí dimethylsulfátu nebo triethyloxoniumtetrafluoroborátu. Nenacházejí se zde však žádné údaje o eventuelním výskytu isomerů, jejich dělení nebo celkových výtěžcích požadovaného produktu, ačkoliv na základě dosud známé literatury je nutno vždy po-

čítat se vznikem směsí isomerů. Tak vede methylace methyl-esteru kyseliny 3,4-dimethyl-pyrazol-5-karboxylové methyl-jodidem a methylátem sodným jako pomocnou basí ke směsi isomerních esterů trimethylpyrazolkarboxylových kyselin, kterou je možno teprve "po vícenásobné rektifikaci" rozdělit na jednotlivé isomery (J. Prakt. Chem. 126, 198 (1930)). Ethylace ethylesteru kyseliny 3-methylpyrazol-5-karboxylové pomocí systému ethylbromid/sodík v absolutním ethylalkoholu poskytuje směs ethylesteru kyseliny 1-ethyl-3-methyl-pyrazol-5-karboxylové a ethylesteru kyseliny 1-ethyl-5-methyl-pyrazol-3-karboxylové v poměru asi 1 : 3. To znamená, že často požadované 1,3-dialkylisomery se tvoří ve značně nižší míře a v čistém stavu se získají teprve po trojnásobné destilaci (Chem. Ber. 59, 603 (1926)).

Další rozšířená metoda výroby esterů kyseliny 1-alkyl-pyrazol-5-karboxylové spočívá na reakci esterů 2,4-diketokarboxylových kyselin s N-alkylhydraziny. Také zde se získají směsi isomerů, které zpravidla převážně obsahují často nežádoucí isomery, což potom má rovněž za důsledek nutnost nákladných dělicích postupů. Tak dává reakce ethylesteru kyseliny 2,4-dioxopentankarboxylové s methylhydrazinem směs 1 : 1 ethylesteru kyseliny 1,5-dimethylpyrazol-3-karboxylové a odpovídajícího 2,5-dimethylisomeru (Austr. J. Chem. 36, 135-147 (1983)). Jiní autoři uvádějí pro tuto reakci ještě nevýhodnější poměr 35 : 65 (Chem. Ber. 59, 1282 1926)) , který byl potvrzen v laboratorních pokusech. Stejní autoři docílili s analogickými etherifikovanými enoly, například O-ethylacetonoxalesterem a methylhydrazinem, ještě horších výsledků (poměr isomerů 15 : 85) . Zpravidla se při těchto reakcích používají buď volné hydraziny s diketonesterem nebo sodná sůl diketon-esteru (enolát) a soli hydrazinu, z nichž se hydrazin uvolní

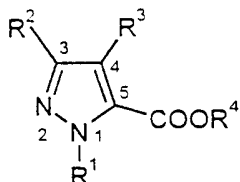
pomocí louhů, jako je hydroxid sodný, nebo uhličitanu sodného.

Reakční směsi, vznikající při způsobech výroby podle stavu techniky, se nemohou destilativně zpracovávat, neboť obsahují vedlejší produkty, které znemožňují destilativní rozdělení obou vytvořených isomerů.

Je proto stále větší potřeba způsobu selektivní výroby pokud možno isomerů prostých esterů kyseliny 1-alkyl-pyrazol-5-karboxylové.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby esterů kyseliny 1-alkyl-pyrazol-5-karboxylové obecného vzorce I



(I),

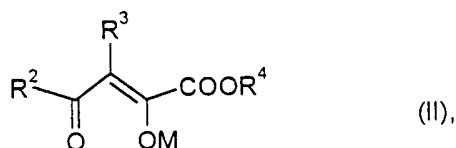
ve kterém

R^1 a R^4 značí nezávisle na sobě přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy nebo popřípadě substituovanou aralkylovou skupinu se 7 až 12 uhlíkovými atomy a

R^2 a R^3 značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo

rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy nebo popřípadě substituovanou aralkylovou skupinu se 7 až 12 uhlíkovými atomy,

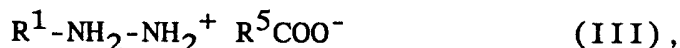
jehož podstata spočívá v tom, že se enolát esteru 2,4-diketokarboxylové kyseliny obecného vzorce II



ve kterém mají R^2 , R^3 a R^4 výše uvedený význam a

M značí ekvivalent kovového atomu,

nechá reagovat za přítomnosti rozpouštědla s N-alkylhydraziniovou solí obecného vzorce III



ve kterém má R^1 výše uvedený význam a

R^5 značí společně s částí COO^- aniont organické kyseliny .

Aralkylová skupina se 7 až 12 uhlíkovými atomy a z ní výhodná benzylová skupina, jakož i arylová skupina se 6 až 10 uhlíkovými atomy (později uváděná) a z ní výhodná fenylová skupina (později uváděná), mohou například obsahovat až dva substituenty ze skupiny zahrnující atomy halogenu a alkylové zbytky s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

Jako enoláty esterů diketokarboxylových kyselin obecného vzorce II jsou výhodné takové, u kterých zbytky R^2 a R^3 značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy nebo popřípadě substituovanou benzylovou skupinu, jakož i takové, u kterých zbytek R^4 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

Obzvláště výhodné jsou enoláty esterů 2,4-diketokarboxylových kyselin obecného vzorce II, u kterých R^2 a R^4 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a R^3 značí vodíkový atom.

M značí v obecném vzorci II výhodně jednomocný kovový atom nebo ekvivalent dvoumocného kovového atomu. Jako příklady je možno uvést lithium, sodík, draslík, vápník a hořčík. Obzvláště výhodný je sodík, lithium a hořčík.

Z N-alkylhydraziniových solí obecného vzorce III jsou výhodné takové, ve kterých R^1 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo popřípadě substituovanou benzylovou skupinu a R^5 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, aralkylovou skupinu se 7 až 12 uhlíkovými atomy nebo aryllovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě substituované, jak je uvedeno výše.

R^5 může značit společně s částí COO^- také aniont vícebasické organické kyseliny. Jako příklady je možno uvést anionty kyseliny šťavelové, kyseliny malonové, kyseliny jantarové, kyseliny glutarové, kyseliny adipové,

kyseliny maleinové, kyseliny fumarové, kyseliny jablečné, kyseliny vinné a kyseliny citronové, přičemž se může vždy jednat o monoanionty nebo polyanionty. Takovéto anionty mohou obsahovat jednu nebo více COO^- -částí a popřípadě dodatečně také zbytky COOH . V případě aniontů vícebasic-
kých organických kyselin se může alkylhydrazin použít v po-
měru ke kyselině v ekvimolárním množství nebo v množství,
které odpovídá počtu kyselinových skupin.

Diketoesterenoláty obecného vzorce II se mohou na-
příklad vyrobit z odpovídajících čistých, izolovaných
2,4-diketoesterů přidavkem alkoholátu. Jako alkoholáty
přicházejí v úvahu například takové, které odpovídají obec-
nému vzorci IV



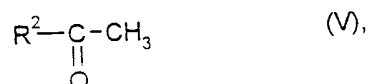
ve kterém má M výše uvedený význam a

R^6 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a

n značí mocenství M .

Výroba diketoesterenolátů obecného vzorce II může
probíhat v rozpouštědle, například ve vodě a/nebo alkoholu
s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

Diketoesterenoláty obecného vzorce II se mohou také
vyrobit obvyklou metodou kondensací methylalkylketonu obec-
ného vzorce V



ve kterém má R^2 výše uvedený význam,

s oxalesterem obecného vzorce VI



ve kterém má R^4 výše uvedený význam.

Také zde se pracuje za přítomnosti alkoholátu, například alkoholátu vzorce IV a za přítomnosti rozpouštědla. Při tom získaná surová reakční směs se může přímo použít při reakci s N-alkylhydraziniovou solí obecného vzorce III.

Jako rozpouštědlo pro reakci methylalkylketonu obecného vzorce V s oxalestery obecného vzorce VI a další reakci s N-alkylhydraziniovými solemi obecného vzorce III přicházejí v úvahu například alkoholy, jako je methylalkohol, ethylalkohol, isopropylalkohol, n-propylalkohol, n-butylalkohol, isobutylalkohol, sek.-butylalkohol a terc.-butylalkohol. Alkoholát obecného vzorce IV se může vyrobit rozpuštěním alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy M v alkoholu, který odpovídá alkoholátu obecného vzorce IV.

Hydraziniová sůl obecného vzorce III se může vyrobit například smísením alkylhydrazinu obecného vzorce VII



ve kterém má R^1 výše uvedený význam,

s karboxylovou kyselinou obecného vzorce VIII



ve kterém má R^5 výše uvedený význam.

Může se při tom pracovat popřípadě za přídavku rozpouštědla, například alkoholu.

Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I se uvede do styku enolát obecného vzorce II a N-alkylhydraziniová sůl obecného vzorce III, obě sloučeniny popřípadě ve formě roztoků, odpadajících při jejich výrobě. Podíly enolátu nebo N-alkylhydraziniové soli, které mají sklon ke srážení, se mohou převést nebo udržet v roztoku zahřátím a/nebo přídavkem dalšího rozpouštědla. Například je možno přidávat alkoholický roztok enolátu k předloženému roztoku N-alkylhydraziniové soli, nebo naopak roztok N-alkylhydraziniové soli přidávat k předloženému roztoku enolátu.

Celkem použitá množství rozpouštědel se volí všeobecně tak, aby se dosáhlo míchatelných suspensí nebo roztoků. Množství rozpouštědla pro jeden mol reakční vsázky může být například v rozmezí 100 až 2000 ml. Výhodně činí toto množství 200 až 1000 ml, obzvláště výhodně 250 až 500 ml.

Molární poměr pro reakci diketoesterenolátu obecného vzorce II s N-alkylhydraziniovou solí obecného vzorce III se může pohybovat v širokém rozmezí, například 5 : 1 až 1 : 5. Při výhodné formě provedení se nechají reagovat přibližně ekvimolární množství diketoesterenolátu obecného vzorce II a N-alkylhydraziniové soli obecného vzorce III, například 0,9 až 1,1 mol diketoesterenolátu obecného vzorce II s jedním mol N-alkylhydraziniové soli obecného vzorce III.

Množství alkoholátu pro výrobu diketoesterenolátu se může rovněž pohybovat v širokém rozmezí, například je alespoň ekvimolární.

Když se například diketoester vyrobí v předřazeném kroku, jak je výše popsáno, z ketonu obecného vzorce V a esteru kyseliny šťavelové obecného vzorce VI, tak se mohou měnit také jejich molární poměry. Výhodně se pracuje za lehkého nedostatku, například za nedostatku 1 až 10 % molových ketonu obecného vzorce V, vztaženo na ester kyseliny šťavelové obecného vzorce VI a alkoholát obecného vzorce IV. Obě poslední sloučeniny se výhodně používají ve vzájemném ekvimolárním poměru. Molární poměry činí potom například 0,9 až 0,99 mol ketonu obecného vzorce V k 0,9 až 1,1 mol esteru kyseliny šťavelové obecného vzorce VI k 1 mol alkoholátu obecného vzorce IV.

Při výrobě N-alkylhydraziniové soli obecného vzorce III z alkylhydrazinu obecného vzorce VII a karboxylové kyseliny obecného vzorce VIII může molární poměr obou použitých látek rovněž kolísat v širokém rozmezí. Výhodné je množství 1 až 1,5 mol kyseliny pro jeden mol alkylhydrazinu. Obzvláště výhodné je použití ekvimolárních množství alkylhydrazinu a karboxylové kyseliny.

Přebytek karboxylové kyseliny obecného vzorce VIII je výhodný tehdy, když je předložen alkoholát obecného vzorce IV v přebytku. Potom se může tento přebytek alkoholátu neutralisovat přebytkem kyseliny.

Reakční teploty pro reakci reakčních partnerů obecného vzorce II a III mohou být například v rozmezí -20°C až 100°C , výhodně 0°C až 80°C , obzvláště výhodně 20°C .

až 50 °C . Toto platí také pro teploty během následného domíchávání.

Reakční doby (uvedení do styku reakčních partnerů + doba domíchávání) , mohou být například v rozmezí 0,5 až 12 hodin, výhodně v rozmezí 1 až 8 hodin, obzvláště výhodně v rozmezí 2 až 5 hodin.

Pro způsob podle předloženého vynálezu se výhodně používají následující sloučeniny obecného vzorce II :
ethylester kyseliny 2,4-diketopentankarboxylové jako enolát sodný, lithný, draselný nebo hořečnatý, ethylester kyseliny 2,4-diketoheptankarboxylové, ethylester kyseliny 2,4-diketoheptankarboxylové, ethylester kyseliny 2,4-diketo-octankarboxylové a ethylester kyseliny 2,4-diketo-3-ethylpentankarboxylové (vždy ve formě svých sodných, lithných, hořečnatých nebo draselných solí) a methylestery, n-propylestery, isopropylestery, n-butylestery, isobutylestery, sek.-butylestery a terc.-butylestery výše uvedených diketokarboxylových kyselin rovněž ve formě uvedených enolátových solí.

N-alkylhydraziniové soli obecného vzorce III jsou výhodně methylhydraziniumformiát, -acetát, -propionát, -butyrát, -isobutyrát, -benzoát, -oxalát, a -sukcinát, N-propylhydraziniumformiát, -acetát, -propionát, -butyrát, -isobutyrát a -benzoát, ethylhydraziniumformiát, -acetát, -propionát, -butyrát, -isobutyrát, -benzoát, -oxalát, a -sukcinát, jakož i hydraziniové soli isopropylhydrazinu, n-butylhydrazinu, terc.-butylhydrazinu, benzylhydrazinu a n-pentylhydrazinu s výše uvedenými anionty karboxylových kyselin.

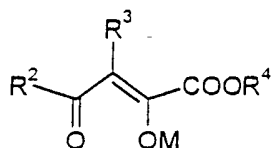
V následujícím je uvedena všeobecná forma provedení

způsobu podle předloženého vynálezu na příkladu reakce sodné soli ethylesteru kyseliny 2,4-diketoheptankarboxylové s methylhydraziniumformiátem :

Ze 2-pentanonu a esteru kyseliny šťavelové se za použití ethylátu sodného jako pomocné base v ethylalkoholu vyrobí sodná sůl ethylesteru kyseliny 2,4-diketoheptankarboxylové analogicky, jako je popsáno v literatuře (viz například Organikum, 19. vydání, str. 490 (1993)). Tento roztok se kvůli zabránění vysrážení enolátu udržuje na teplotě 50 °C a v průběhu jedné hodiny se přidá předem připravený roztok methylhydraziniumformiátu v ethylalkoholu (methylhydrazin se předloží do ethylalkoholu a přikape se kyselina mravenčí). Reakční směs se míchá po určenou dobu, přebytečný ethylalkohol se oddestiluje a získaný zbytek se smísí s vodou a toluenem. Toluenová fáze se oddělí, vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje toluenem a po spojení organických fází se tyto reextrahují vodou. Toluenový roztok surového pyrazolu se oddestilováním rozpouštědla zahustí a získaný zbytek se za vakua frakcionovaně destiluje. Oba isomerní pyrazoly se dají izolovat v čisté formě bez velkých nákladů na dělení.

Je vyloženě překvapivé, že použitím N-alkylhydraziniových solí pro výrobu N-alkylpyrazolů, namísto volných hydrazinů, se obrátí regioselektivita. Jak je znázorněno v následujícím reakčním schémě, tvoří se výhodně podle stavu techniky při použití volných alkylhydrazinů (je nepodstatné, zda se použijí jako takové nebo uvolněné alkalickými louhy ze svých solí) nežádoucí isomer s alkylovým zbytkem na dusíku, vzdálenějším od karboxylové skupiny, zatímco způsob podle předloženého vynálezu poskytuje výhodně požadovaný isomer obecného vzorce I , u kterého je alkylová skupina na

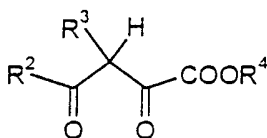
dusíku v pyrazolovém kruhu, který je nejblíže karboxylové skupině.



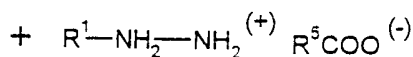
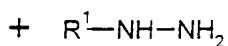
(II),

Esterenolát diketokarboxylové kyseliny

a/nebo



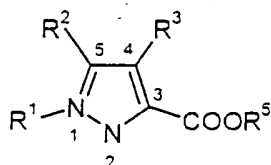
odpovídající ester diketokarboxylové kyseliny



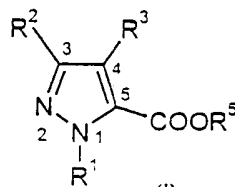
alkylhydrazin
(stav techniky)

(III)

N-alkylhydraziniová sůl
(podle vynálezu)



nežádoucí isomer (I)



(II)

Způsob podle předloženého vynálezu dovolu je cílenou výrobu substituovaných esterů 1-alkyl-pyrazol-5-karboxylových kyselin. Ve srovnání s obvyklými metodami - uzavření kruhu 2,4-diketoesterů pomocí hydrazinu a následující N-alkylace - šetří tento způsob alkylační krok, který nutí k nákladné meziisolaci reakčního produktu hydrazinu a k nákladnému zpracování alkylační reakční směsi. Způsob podle

předloženého vynálezu je obzvláště výhodný svojí možností jednoduchého destilativního dělení pro izolaci požadovaného produktu z reakční směsi, snižuje odpady a svojí krátkostí šetří energii. Způsobuje tím, že se známá přímá reakce diketoesteru s alkylhydraziny výrazně posunuje poměr isomerů ve prospěch požadovaného produktu, výrazné zhospodárnění této reakce.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Ethylester kyseliny 1-methyl-3-n-propyl-pyrazol-5-karboxylové

Do čtyřhrdlé baňky o objemu 1 l se předloží 340 g 20% roztoku ethylátu sodného v ethylalkoholu a k němu se za míchání v průběhu jedné hodiny přikape směs 78 g 2-pentanonu a 146,1 g diethylesteru kyseliny šťavelové. Po dokončení přidavku se přidá 100 ml ethylalkoholu, reakční směs se míchá ještě po dobu jedné hodiny za varu pod zpětným chladičem a potom se ochladí na teplotu 50 °C . Během doby domíchávání se do čtyřhrdlé baňky o objemu 1 l předloží 41,5 g methylhydrazinu a 50 ml ethylalkoholu a k tomu se za vnějšího chlazení přikape v průběhu 15 minut 41,4 g kyseliny mravenčí. K této směsi se nyní přidá podle výše uvedeného předpisu vyrobený surový roztok enolátu ethylesteru kyseliny 2,4-diketoheptankarboxylové, který se během přidavku udržuje na teplotě 30 až 40 °C , aby se zabránilo vykrystalisování soli enolátu. Teplota předlohy se udržuje během přidavku v rozmezí 30 °C až 35 °C . Přídavek se ukončí po jedné hodině.

Předložená suspence je během přidavku ester-enolátu stále řidší. Po domíchávání po dobu další hodiny při teplotě 30 °C se přidá 4,5 g kyseliny mravenčí, zahřeje se a ethylalkohol se oddestiluje až do dosažení teploty v baňce 110 °C. Získá se takto 505 g ethylalkoholu. Takto získaná dobře míchatelná suspence se ochladí na teplotu místnosti a smísí se se 400 ml vody a 200 ml toluenu. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 200 ml toluenu. Spojené organické fáze se promyjí 100 ml vody a toluen se oddestiluje. Získaný zbytek (173,1 g, poměr isomerů 4,5 : 1 ethylester kyseliny 1-methyl-3-n-propyl-pyrazol-5-karboxylové ku ethylesteru kyseliny 1-methyl-5-n-propyl-pyrazol-3-karboxylové), nažloutlá olejovitá kapalina, se rozdělí pomocí frakcionované destilace na jednotlivé komponenty.

Získá se takto 98 g požadovaného produktu v čistotě 98,9 % (stanoveno pomocí plynové chromatografie). To odpovídá výtěžku 56,2 % teorie.

P ř í k l a d 2 (srovnávací)

37,3 g ethylesteru kyseliny 2,4-diketoheptankarboxylové se předloží do 75 ml ethylalkoholu a v průběhu 15 minut se za vnějšího chlazení smísí při teplotě 20 °C s roztokem 9,2 g methylhydrazinu ve 25 ml ethylalkoholu. Po dokončení přidavku se reakční směs zahřívá po dobu jedné hodiny k varu pod zpětným chladičem a potom se opět ochladí na teplotu místnosti. Podle kontroly reakční směsi pomocí plynové chromatografie bylo dosaženo poměru ethylester kyseliny 1-methyl-5-n-propyl-pyrazol-3-karboxylové (nežádoucí produkt) ku ethylesteru kyseliny 1-methyl-3-n-propyl-

pyrazol-5-karboxylové (požadovaný produkt) 4 : 1 . Reakční směs se po tomto zjištění již dále nezpracovávala.

P ř í k l a d 3

Ethylester kyseliny 1-methyl-3-n-propyl-pyrazol-5-karboxylové

Do čtyřhrdlé baňky o objemu 250 ml se předloží 76,5 g 20% roztoku methylátu sodného a v průběhu 15 minut se přidá 41,9 g ethylesteru kyseliny 2,4-diketoheptankarboxylové. Takto vyrobený roztok se přidá při vnitřní teplotě v rozmezí 30 °C až 40 °C v průběhu 45 minut ke směsi 10,4 g methylhydrazinu, 13,5 g kyseliny octové a 20 ml ethylalkoholu. Po dokončení přidavku se reakční směs ještě domíchává po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti a potom se ethylalkohol oddestiluje. Potom se přidá 100 ml toluenu a 100 ml vody, fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje ještě dvakrát vždy 50 ml toluenu. Spojené toluenové extrakty se reextrahují 100 ml vody, usuší a za lehkého vakua zahustí. Frakcionovanou destilací se získá 31 g isomerů prostého ethylesteru kyseliny 1-methyl-3-n-propyl-pyrazol-5-karboxylové s teplotou varu 125 °C až 128 °C za tlaku 1,73 kPa. To odpovídá výtěžku 75 % teorie. Nežádoucí isomer, ethylester kyseliny 1-methyl-5-n-propyl-pyrazol-3-karboxylové se získá jako druhá frakce ve výtěžku 6,2 g (15 % teorie) . Jeho teplota varu je 166 °C až 168 °C při tlaku 1,73 kPa .

Průmyslová využitelnost

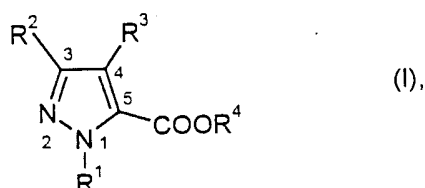
Estery kyselin 1-alkyl-pyrazol-5-karboxylových

obecného vzorce I jsou cenné meziprodukty pro výrobu farmaceuticky účinných látek s účinkem na změny cévního systému a/nebo na tišení křečí (viz EP-OS 436 756, EP-OS 526 004 a DE-OS 19 27 429) , jakož i pro výrobu pesticidů s insekticidním a akaricidním účinkem (viz JP-OS 89/114 466).

150 00 PRAHA 2, HÁČKOVÁ 2

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby esterů kyseliny 1-alkyl-pyrazol-5-karboxylové obecného vzorce I

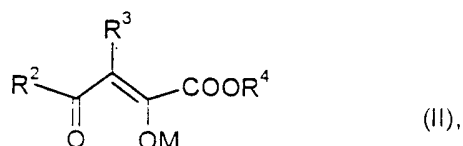


ve kterém

R^1 a R^4 značí nezávisle na sobě přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy nebo popřípadě substituovanou aralkylovou skupinu se 7 až 12 uhlíkovými atomy a

R^2 a R^3 značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy nebo popřípadě substituovanou aralkylovou skupinu se 7 až 12 uhlíkovými atomy,

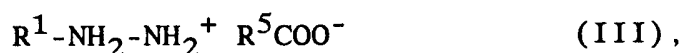
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se enolát esteru 2,4-diketokarboxylové kyseliny obecného vzorce II



ve kterém mají R^2 , R^3 a R^4 výše uvedený význam a

M značí ekvivalent kovového atomu,

nechá reagovat za přítomnosti rozpouštědla s N-alkylhydraziniovou solí obecného vzorce III



ve kterém má R^1 výše uvedený význam a

R^5 značí společně s částí COO^- aniont organické kyseliny .

2. Způsob podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se u enolátů esterů diketokarboxylových kyselin obecného vzorce II jedná o takové, u kterých zbytky R^2 a R^3 značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy nebo popřípadě substituovanou benzylovou skupinu, jakož i takové, u kterých zbytek R^4 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

3. Způsob podle nároku 1 a 2 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že M značí v obecném vzorci II lithium, sodík, draslík, vápník nebo hořčík.

4. Způsob podle nároků 1 až 3 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se u N-alkylhydraziniových solí obecného vzorce III jedná o takové, ve kterých R^1 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu

s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo popřípadě substituovanou benzylovou skupinu a R^5 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, aralkylovou skupinu se 7 až 12 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě substituované.

5. Způsob podle nároků 1 až 4 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že ve vzorci III R^5 značí společně s částí COO^- aniont vícebasické organické kyseliny, jako kyseliny šťavelové, kyseliny malonové, kyseliny jantarové, kyseliny glutarové, kyseliny adipové, kyseliny maleinové, kyseliny fumarové, kyseliny jablečné, kyseliny vinné a kyseliny citronové.

6. Způsob podle nároků 1 až 5 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se diketoesterenoláty obecného vzorce II vyrobí z odpovídajících čistých, izolovaných 2,4-diketoesterů přidavkem alkoholátu za přítomnosti rozpouštědla.

7. Způsob podle nároků 1 až 6 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se podíly enolátů a/nebo N-alkylhydraziniových solí, které mají sklon k vysrážení převádějí zpět do roztoku nebo v něm udržují zahříváním a/nebo přidavkem dalšího rozpouštědla.

8. Způsob podle nároků 1 až 7 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se pro jeden mol reakční vsázky použije 100 až 2000 ml rozpouštědla.

9. Způsob podle nároků 1 až 8 ,

15.01.98

v y z n a č u j í c í s e t í m , že molární poměr pro reakci diketoesterenolátu obecného vzorce II s N-alkylhydraziniovou solí obecného vzorce III je v rozmezí 5 : 1 až 1 : 5 , množství alkoholu, potřebné pro výrobu diketoesterenolátu je alespoň ekvimolární, přičemž molární poměry činí potom 0,9 až 0,99 mol ketonu obecného vzorce V k 0,9 až 1,1 mol esteru kyseliny šťavelové obecného vzorce VI k 1 mol alkoholátu obecného vzorce IV .

10. Způsob podle nároků 1 až 9 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že reakční teploty pro reakci reakčních partnerů obecného vzorce II a III jsou v rozmezí -20°C až 100°C a reakční doba činí 0,5 až 12 hodin.