



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244848

(11) (88)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 231/12

/22/ Přihlášeno 18 02 85
/21/ PV 1134-85
/32//31//33/ Právo přednosti od 05 03 84
/585949/ Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 14 08 87

(72) Autor vynálezu MAULDING DONALD ROY, SOMERSET, NEW JERSEY /Sp. st. a./

(73) Májitel patentu AMERICAN CYANAMID COMPANY, WAYNE, NEW JERSEY /Sp. st. a./

(54) Způsob výroby 1-alkyl-3,5-difenylpyrazolů

1

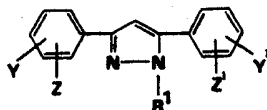
Vynález popisuje nový způsob výroby substituovaných a nesubstituovaných 1-alkyl-3,5-difenylpyrazolů reakcí substituovaného nebo nesubstituovaného 3,5-difenylpyrazolu s nadbytkem dialkylsulfátu v přítomnosti vodného hydroxidu alkalického kovu. Reakční směs rovněž obsahuje katalyzátor fázového přenosu typu kvarterní amoniové sloučeniny a reakce se provádí při teplotě zhruba od 20 °C do 75 °C po dobu asi 1 až 2 hodin.

Pro přípravu takovýchto substituovaných a nesubstituovaných 1-alkyl-3,5-difenylpyrazolů byly již vyvinuty jiné metody, při nichž se však používá pevných anorganických silných zásad na bázi alkalických kovů /viz Garber, americký patentový spis č. 3 907 824, 23. 09. 75/.

Tyto metody založené na použití pevných anorganických silných zásad na bázi alkalických kovů mimoto vyžadují z několika důvodů práci v bezvodých reakčních podmínkách. Předně zaručují tyto bezvodé podmínky optimální průběh reakce a zajišťují vhodné skladovací podmínky pro silné báze. Za druhé pak jsou tyto bezvodé podmínky vhodnější pro pečlivou regulaci výsledné reakce probíhající silně exotermicky.

Byly činěny pokusy připravit 1-alkyl-3,5-difenylpyrazoly podle vynálezu za použití vodných bází bez přítomnosti katalyzátorů fázového přenosu typu kvarterních amoniových sloučenin v reakční směsi /viz příklad 10 v tabulce II/, tyto pokusy však vedly k neúplné monomethylaci na dusíku spojené s výskytem značných množství nezreagovaných výchozích 3,5-difenylpyrazolů v reakční směsi.

Vynález se tedy týká nového způsobu výroby substituovaných a nesubstituovaných 1-alkyl-3,5-difenylpyrazolů obecného vzorce I



/I/

ve kterém

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Y, Y', Z a Z' nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, nitroskupinu, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I se připravují podle vynálezu reakcí substituovaného nebo nesubstituovaného 3,5-difenylpyrazolu, rozpuštěného v inertním organickém rozpouštědle, s nadbytkem, zhruba od 1,0 do 1,5 mol, alkylačního činidla, jako dialkylsulfátu, v přítomnosti cca 1,0 až 2,5 mol, s výhodou zhruba 1,15 až 2,10 mol, 40 % až 60 % /s výhodou 50% / vodné anorganické zásady na bázi alkalického kovu, jako hydroxidu alkalického kovu, a cca 1,0 % až 10,0 % katalyzátoru fázového přenosu typu kvarterní amoniové sloučeniny. Tato reakce se provádí při teplotě zhruba od 20 °C do 70 °C po dobu pohybující se asi od 1 do 2 hodin.

Vynález tedy poskytuje nový způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I za použití vodné báze v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu typu kvarterní amoniové sloučeniny, čímž se vyhýbá nevýhodám postupů známých z dosavadního stavu techniky, při nichž se používaly pevné báze a pracovalo se v bezvodých podmínkách.

Dále vynález poskytuje způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, při němž monomethylační reakce na dusíku probíhá kvantitativněji, takže v reakční směsi nezůstávají podstatnější množství nezreagovaných 3,5-difenylpyrazolů.

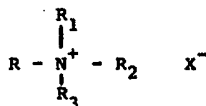
Tyto a další cíle dosahované vynálezem budou zřejmé z následujícího detailnějšího popisu. Při práci způsobem podle vynálezu, jímž se připravují shora definované sloučeniny obecného vzorce I, se používají různá reakční činidla.

Mezi rozpouštědla, která je možno používat k výrobě 1-alkyl-3,5-difenylpyrazolů podle vynálezu, náleží nevodná inertní organická rozpouštědla. Tato rozpouštědla se s výhodou volí z aromatických uhlovodíků, alifatických uhlovodíků se 6 až 10 atomy uhlíku a halogenovaných uhlovodíků.

Mezi výhodné aromatické uhlovodíky náleží benzen, toluen, xylen nebo jejich směsi. Výhodné alifatické uhlovodíky, vhodné k použití jako rozpouštědla při práci způsobem podle vynálezu, zahrnují hexan a heptan, a vhodnými halogenovanými uhlovodíky jsou ethylendichlorid, methylenchlorid a mono- či dichlorbenzen.

Mezi vhodné vodné anorganické zásady na bázi alkalických kovů náleží hydroxid sodný a hydroxid draselný.

Při práci způsobem podle vynálezu se rovněž používají katalyzátory fázového přenosu typu kvarterních amoniových sloučenin, odpovídající obecnému vzorci II



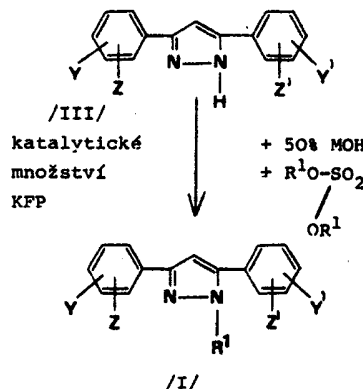
/II/

v němž

R , R_1 , R_2 a R_3 nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s až 18 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku, benzylovou nebo hydroxyethylovou skupinu a

X^- představuje bromidový, chloridový, methylsulfátový nebo hydrogensulfátový aniont, nebo příslušné dialkylpyrazoliové sloučeniny, v nichž aniont má shora uvedený význam pro X^- .

Reakci podle vynálezu je možno popsat následujícím reakčním schématem, v němž zkratkou /KFP" se míní katalyzátor fázového přenosu typu kvarterní amoniové sloučeniny a M znamená alkalický kov:



V tomto reakčním schématu mají R^1 , Y , Y' , Z a Z' , jakož i katalyzátor fázového přenosu typu kvarterní amoniové sloučeniny shora uvedený význam.

Způsob podle vynálezu je zvláště důležitý pro výrobu 1-methyl-3,5-difenylpyrazolu a jeho konverzi na 1,2-dimethyl-3,5-difenylpyrazolium-methylsulfát. Posledně zmíněná sloučenina je vysoce účinným herbicidním prostředkem vhodným zejména pro selektivní ničení ovsa hluchého v široké paletě obilovin, jako jsou ječmen, řepka, pšenice a žito.

Způsobem podle vynálezu se 1-methyl-3,5-difenylpyrazol získává z 3,5-difenylpyrazolu v dobrém výtěžku /nad 95 %/ a v dobré čistotě /vyšší než 96 %/.

Methylační reakce je ukončena zhruba za 1 až 2 hodiny, přičemž dimethylace se vyskytuje jen ve velmi malé míře. Po promytí vodným roztokem báze a vodou se reakční rozpouštědlo, s výhodou xylén, obsahující v podstatě čistý 1-methyl-3,5-difenylpyrazol, odpaří zhruba na 25 % původního objemu. Tento zahuštěný roztok se pak přímo používá k přípravě 1,2-dimethyl-3,5-difenylpyrazolium-methylsulfátu.

Postupuje se tak, že se shora popsáním způsobem získaný xylenový roztok 1-methyl-3,5-difenylpyrazolu smísí s takovým množstvím ethylendichloridu, které zhruba odpovídá množství xyleny zbývajícimu v zahuštěném xylenovém roztoku pyrazolového derivátu.

Směs se zahřeje na teplotu cca 50 °C až 55 °C a přidá se k ní ekvimolární množství nebo výhodně malý nadbytek, cca 1,0 až 1,5 mol, dialkylsulfátu, jako dimethylsulfátu. Výsledná směs se za míchání zhruba 4 hodiny zahřívá na teplotu cca 90 °C až 110 °C. Reakční směs se ochladí na 50 °C a přidá se k ní bezvodý triethylamin v množství ekvivalentním použitému nadbytku dialkylsulfátu.

Výsledná směs se 30 minut míchá při teplotě 50 °C a pak se ochladí zhruba na 15 °C, přičemž se z reakčního rozpouštědla začne vylučovat krystalický produkt. Tento produkt je možno oddělit libovolným vhodným způsobem, jako odstředěním, filtrací, dekantací apod.

Filtrační koláč tvořený produktem se promyje aromatickým rozpouštědlem, jako xylenem, pak se znovu promyje nižším ketonem, jako acetonem, a nakonec se vysuší. Alternativně je možno filtrační koláč tvořený produktem rozpustit ve vodě a takto získaný vodný roztok přímo používat k hubení nežádoucích druhů rostlin.

Způsob podle vynálezu lze provádět také tak, že se k substituovanému nebo nesubstituovanému 3,5-difenylpyrazolu, rozpuštěnému v inertním organickém rozpouštědle, jako v xylenu, za míchání přidá zhruba 10% až 25% molární nadbytek dialkylsulfátu. Při tomto provedení se dále používá vodný hydroxid alkalického kovu o koncentraci 40 % až 60 %, a to v nadbytku cca 15 až 105 % molárních, spolu s katalyzátorem fázového přenosu typu kvarterní amoniové sloučeniny, a pracuje se při teplotě zhruba od 23 °C do 50 °C.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

Příprava 1-methyl-3,5-difenylpyrazolu

K směsi 22,1 g /0,10 mol/ 3,5-difenylpyrazolu, 55 ml xylenu a 13,0 g 50% vodného hydroxidu sodného se přidá 1,14 g 60% vodného roztoku benzyltriethylamoniumchloridu. Výsledná suspenze se za míchání zahřeje na 35 °C a pod dusíkem se k ní přikape 15,7 g /0,124 mol/ dimethylsulfátu.

Během tohoto přidávání se dbá na to, aby teplota nepřestoupila 55 °C. Reakční směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě 45 až 50 °C, načež se k ní přidá 38 ml vody a 8 ml 25% vodného hydroxidu sodného.

Výsledná směs se ještě 30 minut míchá při teplotě 50 °C, načež se xylenový roztok oddělí a promyje se vodou. Podle analýzy obsahuje tento xylenový roztok 23,2 g /výtěžek 99,1 %/ 1-methyl-3,5-difenylpyrazolu.

Příklady 2 - 9

Postupem podle příkladu 1 se za použití benzyl-triethylamoniumchloridu jako katalyzátoru fázového přenosu připravuje v několika pokusech 1-methyl-3,5-difenylpyrazol. Tyto pokusy slouží k srovnání účinků různých reakčních teplot, reakčních časů, nadbytků dimethylsulfátu, a teplotního rozmezí v němž se do reakčního systému přidává dimethylsulfát.

Výsledky těchto variací jsou uvedeny v následující tabulce I:

Tabulka I

Alkylace 3,5-difenylpyrazolu

příklad č.	molekvivalenty		dimethyl- sulfát	teplota při- dávání dimethyl- sulfátu /a/ /°C/	reakční teplota /°C/	reakční doba /h/	výtěžek 1- methyl-3,5- difenylpyra- zolu /%/
	benzyltriethyl- amoniumchlorid	hydroxid sodný					
2	0,02	1,15	1,10	50-55	26	1,0	93,7
3	0,03	1,15	1,10	51	35-40	2,0	97,0
4	0,03	1,15	1,15	31-35	35-40	2,0	96,2
5	0,03	1,15	1,10	53	45-50	1,5	100,0
6	0,03	1,30	1,23	53	45-50	1,5	96,3
7	0,03	1,63	1,23	58	45-50	1,5	98,3
8	0,03	2,05	1,23	50	45-50	1,5	98,2
9	0,03	1,63	1,12	47	45-50	1,5	100,0

Legenda:

/a/ nejvyšší teplota dosažená po zahájení přidávání, které se začíná při 30 °C až 35 °C

Příklady 10 - 21

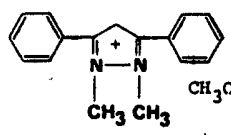
Příprava 1-methyl-3,5-difenylpyrazolu za použití různých katalyzátorů fázového přenosu typu kvarterních amoniových sloučenin

Tyto příklady se provádějí tak, že se k směsi 8,8 g /0,04 mol/ 3,5-difenylpyrazolu, 20 ml xylenu a 3,7 g 50% vodného hydroxidu sodného vždy přidá příslušný testovaný katalyzátor fázového přenosu typu kvarterní aminové sloučeniny, v množství 0,5 % molárních až 6,0 % molárních, vztaženo na výchozí pyrazol.

Pod dusíkem se pak takovou rychlostí, aby teplota nepřestoupila 55 °C, přidá 5,5 g /0,044 mol/ dimethylsulfátu, heterogenní směs se 1 až 2 hodiny míchá při teplotě od 25 °C do 40 °C, načež se nadbytek dimethylsulfátu zruší přidáním 10 ml 6N hydroxidu amonného. Xylenová vrstva se oddělí, promyje se vodou a podrobí se analýze k zjištění obsahu 1-methyl-3,5-difenylpyrazolu.

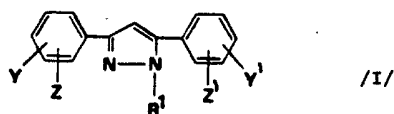
Dosažené výsledky jsou uvedeny v následující tabulce II:

Tabulka II

příklad č.	katalyzátor fázového přenosu	% mol.	reakční podmínky		výtěžek 1-methyl-3,5-di- fenylpyrazolu %/
			teplota /°C/	dobu /h/	
10		0,0	23	2,0	61,4
11		2,0	26	1,0	93,0
12		3,0	35-40	2,0	97,0
13	$/CH_3/4 \overset{+}{N} Cl^-$	2,0	23	1,0	70,7
14	$C_{12}H_{25}-\overset{+}{N}(CH_3)/CH_2CH_2OH/2 Cl^-$	0,5	35-40	1,0	79,6
15	$/CH_3/3 \overset{+}{N} CH_2CH_2Cl Cl^-$	2,0	24	1,0	71,2
16	$C_{18}H_{37}-\overset{+}{N}/CH_2CH_2OH/2 Cl^-$	1,4	23	1,0	87,9
17	$/C_8H_{17}/3 \overset{+}{N} CH_3 Cl^-$	2,4	24	1,0	94,0
18		2,4	35-40	1,0	96,0
19		2,0	24	1,0	89,0
20		5,0	23	2,0	97,6
21	$/C_4H_9/4 \overset{+}{N} HSO_4^-$	2,0	28	2,0	91,2

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

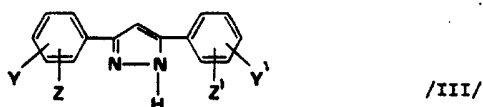
1. Způsob výroby 1-alkyl-3,5-difenylpyrazolů obecného vzorce I



ve kterém

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Y, Y', Z a Z' nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, nitroskupinu, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 4 atomy halogenů nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

Y, Y', Z a Z' mají shora uvedený význam, nechá reagovat s 1,0 až 1,50 molekvivalentu alkylačního činidla obecného vzorce



ve kterém

R^1 má shora uvedený význam,

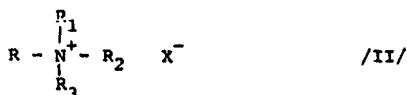
Q představuje zbytek organického sulfátu, hydrogensulfátu, benzensulfonátu, alkoxybenzen-sulfonátu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, fosfátu nebo alkansulfonátu s 1 až 4 atomy uhlíku a

m je celé číslo o hodnotě 1, 2 nebo 3, v přítomnosti 1,0 až 2,5 molektiventu vodné anorganické zásady na bázi alkalického kovu a nevodného inertního organického rozpouštědla, a v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu typu kvarterní amoniové sloučeniny, při teplotě mezi 20 °C a 75 °C, a výsledný 1-alkyl-3,5-difenylpyrazol se izoluje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se vodná anorganická zásada na bázi alkalického kovu použije v množství od 1,15 do 2,10 molekvivalentu.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se použije alkylační činidlo vybrané ze skupiny zahrnující dialkylsulfáty, alkylhydrogensulfáty a alkyltoluensulfonáty, v kterýchžto sloučeninách obsahuje každá alkylová část vždy 1 až 4 atomy uhlíku, a jako rozpouštědlo se použije aromatický uhlovodík, alifatický uhlovodík se 6 až 10 atomy uhlíku, 1,2-dichlorethan, methylenchlorid, mono nebo dichlorbenzen.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti 1 % až 10 % molárního ekvivalentu katalyzátoru fázového přenosu typu kvarterní amoniové sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

R , R_1 , R_2 a R_3 nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s až 18 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo hydroxyethylou skupinu a

X^- představuje bromidový, chloridový, methylsulfátový nebo hydrogensulfátový aniont, nebo dialkylpyrazoliové sloučeniny, v níž aniont má shora uvedený význam pro X^- .

5. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru fázového přenosu typu kvarterní amoniové sloučeniny použije benzyl-triethylamoniumchloridu, trikapryl-methylamoniumchloridu, 1,2-dimethyl-3,5-difenylpyrazolium-methylsulfátu nebo jejich směsí, v množství od 1 % do 10 % molekvivalentu.

6. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, jako alkylační činidlo dimethylsulfát a jako rozpouštědlo xylen, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená methylovou skupinu a Y , Y' , Z a Z' představují atomy vodíku.

7. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se jako báze použije 40% až 60%, vztaženo na hmotnost, vodný hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

8. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí od 23 °C do 50 °C.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí od 35 °C do 50 °C.