

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D231/22

C07D401/04

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96195539.2

[45] 授权公告日 2001 年 8 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1070185C

[22] 申请日 1996.7.2

[21] 申请号 96195539.2

[30] 优先权

[32] 1995.7.14 [33] DE [31] 19525680.8

[86] 国际申请 PCT/EP96/02891 1996.7.2

[87] 国际公布 WO97/03969 德 1997.2.6

[85] 进入国家阶段日期 1998.1.14

[73] 专利权人 巴斯福股份公司

地址 联邦德国路德维希港

[72] 发明人 H·阔尼格 N·果茨 U·克雷恩
K·艾勒

[56] 参考文献

ACTA CHEMICA SCANDINAVICA 27(1973) 1973. 1. 1 Reactions between Azolium Salts and Nucleophilic Reagents

审查员 耿文军

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 吴亦华

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 N-取代的 3-羟基吡唑类化合物的制备方法

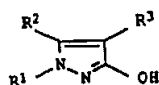
[57] 摘要

本发明提供了通过氧化相应的吡唑烷-3-酮化合物制备式 IN-取代的 3-羟基吡唑类化合物的方法:

其中:

R¹ 为未取代的或取代的烷基、芳基或杂芳基, 和

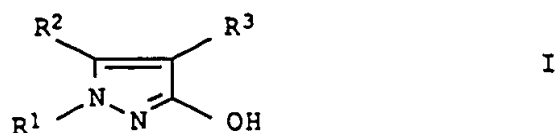
R², R³ 为氢, 氰基, 卤素或未取代的或取代的烷基、芳基或杂芳基。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

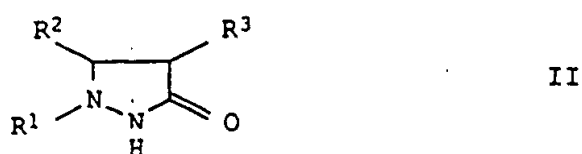
1. 一种制备式 I N - 取代的 3 - 羟基吡唑化合物的方法:



其中:

R¹ 为未取代的或取代的烷基、芳基或杂芳基, 和

R², R³ 为氢, 氰基, 卤素或未取代的或取代的烷基、芳基或杂芳基, 其中氧化式 II 所示的吡唑烷 - 3 - 酮:



其特征在于反应是在以 II 为基 0.01-20mol% 的金属盐存在下, 采用空气氧作为氧化剂, 在 pH 基本上为中性的介质中进行的。

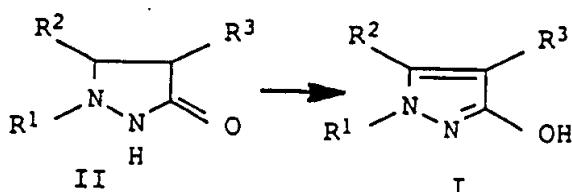
2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所用的金属盐为铁盐。

3. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所用的金属盐为铜盐。

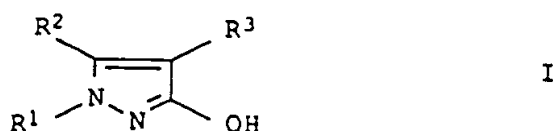
说明书

N-取代的3-羟基吡唑类化合物的制备方法

本发明涉及通过氧化式II吡唑烷-3-酮:



制备式IN-取代的3-羟基吡唑化合物的方法:



其中

R^1 为未取代的或取代的烷基、芳基或杂芳基, 和
 R^2 , R^3 为氢, 氨基, 卤素或未取代的或取代的烷基、芳基或杂芳基。

据文献所知, N-取代的3-羟基吡唑化合物可以通过氧化相应的吡唑烷酮化合物制备[J. Gen. Chem. USSR, Engl. Trans. 31, 1770(1961); Chem. Heterocycl. Comp. 5, 527 (1969); J. Prakt. Chem. 313, 115(1971); J. Prakt. Chem. 318, 253 (1976); J. Med. Chem. 34, 1560 (1991); J. Prakt. Chem. 313, 1118 (1971); DE-A- 34 15 385]。

这些文献中所用的氧化剂包括:

- 元素硫 [J. Gen. Chem. USSR, Engl. Trans. 31, 1770 (1961)],
- 元素卤素 [Chem. Heterocycl. Comp. 5, 527 (1969); J. Prakt. Chem. 318, 253 (1976); J. Prakt. Chem. 313, 1118 (1971)],
- 过氧化物 [J. Med. Chem. 34, 1560 (1991); DE-A 34 15 385]和
- 空气氧 [J. Prakt. Chem. 313, 115 (1971); J. Prakt. Chem. 313, 1118 (1971)]。

对于3-羟基吡唑类化合物的工业制备, 采用元素硫的氧化方法的缺点在于有相当量硫的还原产物形成, 而这些需要复杂的后处理步

骤处理。

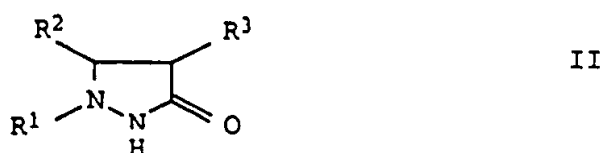
由于产率的不尽人意，因此使用元素卤的方法同样也不适合 3 - 羟基吡唑类化合物的工业合成。此外，使用大量元素卤素作为氧化剂，不仅对环境不利，而且就成本而言也是不合算的。

已知的使用过氧化物的氧化方法一方面需要复杂的提纯步骤，另一方面还使用昂贵试剂，同时还仅给出难以令人接受的收率，因此这些方法不适于工业合成。

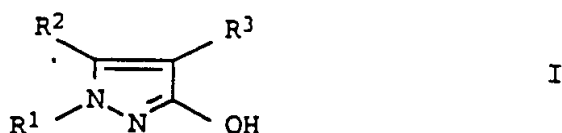
仅有采用空气氧作为氧化剂提供了一种切合实际可供选择的方法。然而，此类已知方法的不利之处在于反应必须在强酸性介质中进行。在后处理过程中，这会导致消耗大量碱，从而产生相当多盐，从生态学方面来看，这是不希望的。根据文献，采用空气氧的氧化方法可以在两倍摩尔量铁盐或催化量铜盐存在下进行，但在后一种情况下，据说在催化条件下铁盐不如铜盐。

本发明的目的是提供一种既经济实惠又工业安全的 3 - 羟基吡唑类化合物的简单制法。

我们已发现，本发明的上述目的可通过下述氧化式 II 吡唑烷 - 3 - 酮：



制备式 I N - 取代的 3 - 羟基吡唑化合物的方法实现：



其中：

R¹ 为未取代的或取代的烷基、芳基或杂芳基，和

R²， R³ 为氢， 氟基， 卤素或未取代的或取代的烷基、芳基或杂芳基，其特征在于氧化是在金属盐存在下，采用空气氧作为氧化剂进行的。

对于吡唑烷酮 II 的氧化，其步骤一般是先将基本中性的 II 的溶液

与催化量金属盐混合，其后向此混合物中通入空气。

合适的金属盐包括，特别是，II 或 III 价氧化态的铁盐（如氯化亚铁(II)，氯化铁(III)，硫酸亚铁(II)和硫酸铁(III)），I 或 II 价氧化态的铜盐（如氯化亚铜(I)，氯化铜(II)，硫酸亚铜(I)和硫酸铜(II)），还包括相应的主族或过渡金属盐。

基于 IV，金属盐的用量一般为 0.01 mol% - 20 mol%，优选 0.5 mol% - 10 mol%，特别是 1 mol% - 5 mol%。

该氧化反应通常是在 0 °C 至所用溶剂的沸点之间的温度下进行，优选反应温度为 20 °C 至 100 °C。

合适的溶剂包括水和脂族烃如戊烷，己烷，环己烷和石油醚，芳烃如甲苯，邻-、间-和对-二甲苯，卤代烃如二氯甲烷，氯仿和氯苯，醇类如甲醇，乙醇，正丙醇，异丙醇，正丁醇和叔丁醇，羧酸酯如乙酸乙酯，以及 N - 甲基吡咯烷酮和二甲基甲酰胺，特别优选二甲基甲酰胺和 N - 甲基吡咯烷酮。

也可以使用上述溶剂的混合物。

反应混合物用常规方式后处理，例如，与水混合，分离各相，并且如果需要的话，将粗产物通过色谱法纯化。有时中间体和最终产物以无色或稍带棕色的粘性油形式得到，这时可以进行通过在适当升高的温度下，减压除去其中的挥发性组分纯化或提纯。如果中间体和最终产物以固体形式得到，纯化也可以通过重结晶或浸提进行。

按照本发明方法得到 3 - 羟基吡唑适于用作制备染料，药物或作物保护剂中的活性化合物的中间体。

对比实施例：

1. 采用 FeCl₃ 氧化吡唑烷酮 [J. Prakt. Ch. 313, 1118 (1991)]

室温下，将 23g(0.142mol) FeCl₃ 在 40ml H₂O 中的溶液滴加到 14g (0.071mol) 1 - (4 - 氯苯基) 吡唑烷 - 3 - 酮和 100ml 1N HCl 的混合物中。搅拌过夜后，分批加入 24g NaOH，将混合物加热至 90 °C，趁热抽吸过滤。沉淀用沸水洗涤。

在将滤液酸化至 pH5 - 6 后，用 CHCl₃ 提取。随后由有机相得到

少量黑色残留物。在此残留物中未检测到产物。

同样也不可能由水相和过滤得到的固体中分离出具有足以能进行定量和定性表征的纯度的任何产物。

2. 采用 CuCl_2 氧化吡唑烷酮 [J. Prakt. Ch. 213, 115 (1971)]

2.1 50 °C 下, 向 19.6g (0.1mol) 1 - (4 - 氯苯基) 吡唑烷 - 3 - 酮, 200ml 1N HCl 和 0.05g $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.293mmol) 的混合物中通氧 8 小时。随后搅拌混合物过夜, 抽滤出所形成的棕色固体, 得到 17.7g 吡唑啉酮和吡唑烷酮(4:1)的混合物。

计算收率: 73 %。

2.2 进行与上所述类似的实验, 只是其中在 50 °C 下通氧 24 小时, 得到 17.8g 混合物, 其光谱及物理参数与 2.1 中所得的产物相同。反应过程中进行的薄层色谱分析表明: 副产物的量在反应过程中不断增加。因此没有检测进一步延长反应时间后的情况。

本发明方法的实施例:

1. 合成 1 - 取代的吡唑烷 - 3 - 酮类化合物

1.1. 1 - (4 - 氯苯基) 吡唑烷 - 3 - 酮

在 40 - 45 °C 下, 向 15.9g (234mmol) 乙醇钠, 110ml 乙醇, 110ml 甲苯和 25.7g (180mmol) 4 - 氯苯肼的混合物中滴加入 90g (0.9mol) 丙烯酸乙酯, 随后将混合物在 40 °C 搅拌 1 小时。蒸发反应混合物至 100ml, 将残留物吸收于水中。所形成的混合物用甲苯洗涤多次, 用 5 % 强度 NaOH 萃取合并的有机相。随后调节合并的水相的 pH 至 6.5, 并冷却至 10 °C。抽滤出所产生的固体, 水洗, 减压干燥。

收率: 26.4g (理论值的 75 %)

M.p.: 117-120 °C (分解)

1.2. 1- (2 , 4 - 二氯苯基) 吡唑烷 - 3 - 酮

向含有 37.3g (211mmol) 2, 4 - 二氯苯肼, 18.6g (273mmol) 乙醇钠, 150ml 乙醇和 150ml 甲苯的混合物中滴加入 105.0g (1.05mol) 丙烯酸乙酯, 其后搅拌混合物 1 小时。蒸发反应混合物至 100ml, 将残留物吸收于水。分出有机相并用 5 % 强度 NaOH 提取。调节合并的水相的 pH 至 6.5, 抽滤出所产生的固体, 水洗, 减压干燥。

收率: 39.1g (理论值的 81 %)

M.p.: 197-199 °C (分解)

1.3. 1 - (6 - 氯 - 2 - 吡啶基) 吡唑烷 - 3 - 酮

在 15 - 20 °C 下, 将 20.1g (140mmol) 6 - 氯 - 2 - 吡啶肼 (合成: Chem. Ber. 103, (1970) 1960) 溶液滴加到含 12.4g (182mmol) 乙醇钠, 100ml 乙醇和 100ml 甲苯的混合物中。在 25 °C 搅拌 2 小时后, 蒸发反应混合物, 将残留物吸收于水中, 用 MTBE 提取。将水相的 pH 值调节至 6.5 并冷却至 5 °C。滤出所形成的沉淀, 在 40 °C 下减压干燥。

收率: 21.6g (理论值的 78 %)

M.p.: 116-118 °C (分解)

2. 使用 FeCl₃ 氧化吡唑烷酮化合物

2.1. 1 - (4 - 氯苯基) - 2H - 吡唑啉 - 3 - 酮

将 29.5g (150mmol) 1-(4-氯苯基)吡唑烷 - 3 - 酮溶于 100ml 二甲基甲酰胺, 与 2.4g (15mmol) FeCl₃ 混合。通入空气, 将混合物加热至 80 °C, 并在此温度下保持 1 小时, 其后在不加热条件下进一步搅拌混合物 12 小时。

将反应混合物倾入到 1 升水中, 滤出所产生的沉淀, 水洗, 减压干燥。

收率: 27.0g (理论值的 92 %)

M.p.: 181-182 °C

2.2. 1 - (2, 4 - 二氯苯基) - 2H - 吡唑啉 - 3 - 酮

将 39.0g (169mmol) 1 - (2, 4 - 二氯苯基) 吡唑烷 - 3 - 酮和 1.4g (8.6mmol) FeCl_3 溶于 220ml N - 甲基吡咯烷酮, 加热至 80 °C, 向反应混合物中通空气 18 小时。其后将混合物倾倒入冰水中。抽滤出所产生的固体, 水洗, 并于 40 °C 下减压干燥。

收率: 33.5g (理论值的 87 %)

M.p.: 236-237 °C

2.3. 1 - (6 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 2H - 吡唑啉 - 3 - 酮

将 10.1g (51mmol) 1 - (6 - 氯 - 2 - 吡啶基) 吡唑烷 - 3 - 酮和 0.41g (2.5mmol) FeCl_3 溶于 50ml 二甲基甲酰胺中, 通入空气, 将混合物先在 25 °C 下搅拌 1 小时, 随后在 50 °C 下搅拌 3 小时。将反应混合物倾入到 300ml 冰水中, 滤出所形成的沉淀, 水洗, 并于 40 °C 下减压干燥。

收率: 9.6g (理论值的 96 %)

M.p.: 196-199 °C

3. 使用 CuCl 氧化吡唑烷酮化合物

3.1. 1 - (4 - 氯苯基) - 2H - 吡唑啉 - 3 - 酮

25 °C 下, 向 9.8g (50mmol) 1 - (4 - 氯苯基) 吡唑烷 - 3 - 酮和 0.25g (2.5mmol) CuCl 在 50ml 二甲基甲酰胺的溶液中通空气 2 小时, 将反应混合物倾入到水中, 搅拌 1 小时。滤出所产生的沉淀, 水洗, 并于 50 °C 减压干燥。根据熔点和 $^1\text{H NMR}$ 光谱, 确认此化合物与上述 2.1. 中的产物相同。收率: 理论值的 86 %。

3.2. 1 - (2, 4 - 二氯苯基) - 2H - 吡唑啉 - 3 - 酮

将 23.1g (100mmol) 1 - (2, 4 - 二氯苯基) 吡唑烷 - 3 - 酮和 0.5g (5mmol) CuCl 溶于 230ml 二甲基甲酰胺, 加热至 80 ℃, 向反应混合物中通空气 9 小时。在不加热和不通空气条件下搅拌 15 小时后, 随后在通空气条件下再将混合物在 80 ℃ 和 100 ℃ 各搅拌 2 小时。蒸发反应混合物, 残留物与 500ml 水一同搅拌 3 小时。抽滤出固体, 用正己烷及水洗涤, 并于 60 ℃ 减压干燥。根据熔点和 ^1H NMR 光谱, 确认此化合物与上述 2.2. 中的产物相同。收率: 理论值的 85 %。