

(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 792 B

(21) A bejelentés száma: 1712/87  
(22) A bejelentés napja: 1987. 04. 17.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
P 36 12 939 1986. 04. 17. DE

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

C 07 D 231/38

(40) A közzététel napja: 1988. 02. 29.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1992. 02. 28. SZKV 92/02

(72) Feltalálók:

dr. Arold, Hermann, Wuppertal (DE)  
dr. Gallenkamp, Bernd, Wuppertal (DE)

(73) Szabadalmas:

Bayer Ag., Leverkusen (DE)

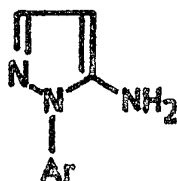
## (54) Eljárás 1-aril-5-amino-pirazol-származékok előállítására

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű 1-aril-5-amino-pirazol-származékok – a képletben Ar jelentése 1–3 halogénatommal és adott esetben egy difluor-metil- vagy trifluor-metil-csoporttal is helyettesített fenil-csoport – előállítására.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy 1 mól (II) általános képletű aril-hidrazint – a képletben Ar jelentése a fentiekben megadott – 1–5 mól (III) képletű akrilnitrillel reagáltatnak első

lépésben hígítószer és katalizátor jelenlétében 20 °C és 100 °C közötti hőmérséklet, majd a kapott (IV) általános képletű aril-hidrazin-származékot – a képletben Ar jelentése a fentiekben megadott – adott esetben közbelső izolálás után egy második lépésben hígítószer, feleslegben vett mennyiségű levegőoxigén vagy 1–5 mól nátrium-hipoklorit, mint oxidálószer és bázis jelenlétében 0 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten oxidálják és ciklizálják.



(I)



(II)



(III)



(IV)

A találmány tárgya új eljárás ismert 1-aril-5-amino-pirazol-származékok előállítására. Ezek a vegyületek közbenső termékek herbicid és inszekticid hatású vegyületek szintézisének.

Ismert, hogy 1-aril-5-amino-pirazol-származékokat úgy állítanak elő, hogy aril-hidrazint 2,3-dibróm-propionitrillel vagy  $\alpha$ -klór-akrlnitrillel reagáltatnak (J. Prakt. Chem. 321, 93, (1979), 2 701 316 és 3 402 308 sz. német szövetségi köztársaságbeli közrebecsítási irat és 126 303 sz. német demokratikus köztársaságbeli szabadalmi leírás). Ennek az eljárásnak a hátránya, hogy a 2,3-dibróm-propionitrilek és az  $\alpha$ -klór-akrlnitrilek drágák és nehezen hozzáférhetőek. A reakciónak további hátránya, hogy a reakcióelegyben kiváló nagy mennyiségű só miatt nehezen folytatható le.

Ismert 1-aril-5-amino-pirazol-származékok előállítására olyan eljárás is, amely szerint aril-hidrazint cián-acetilénnel reagáltatnak (Takeda Kenkyushu Ho, 1971, 30, 475 [CA:76:85737 (1972)]). Ennek az eljárásnak a hátránya szintén a reakciókomponensként alkalmazott cián-acetilén drágasága és nehéz hozzáférhetősége.

Ismert olyan eljárás is, amely szerint az 1-aril-5-amino-pirazol-származékokat aril-hidrazinokból  $\beta$ -dimetil-amino-akrlnitrillel állítják elő (Helv. Chim. Acta, 48, 1754 és 2 141 700 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebecsítási irat).

Ennek az eljárásnak a hátránya a  $\beta$ -dimetil-amino-akrlnitrilek magas ára és nehéz hozzáférhetősége.

Ismert továbbá 1-aril-5-amino-pirazol-származékok előállítására az az eljárás is, amely szerint izoxazol lúgos közegben cián-acetaldehidé alakítanak, majd a kapott vegyületet aril-hidrazinnal savas közegben a cián-acetaldehid aril-hidrazon-származékává kondenzálják és végül a kapott vegyületet lúgos közegben ciklizálják. [Chem. Ber. 42, 59, (1909)]. Ennek az eljárásnak a hátránya a rossz kitermelés és a többlépéses reakció.

Végül ismert eljárás, amely szerint az 1-aril-5-amino-pirazol-származékokat malon-dialdehid-dioximból, salétromsavval és aril-hidrazinnal állítják elő [Liebigs Ann. 739, 139 (1969) és 1 913 845 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebecsítási irat]. Ennek az eljárásnak a hátránya, hogy a malonsav-dialdehid-dioximok drágák és nehezen hozzáférhetőek.

A találmányunk szerint az (I) általános képletű 1-aril-5-amino-pirazol-származékokat – a képletben Ar jelentése 1–3 halogénatommal és adott esetben egy difluor-metil- vagy trifluor-metil-csoporttal is helyettesített fenilcsoport –

úgy állítjuk elő, hogy 1 mól (II) általános képletű aril-hidrazint – a képletben Ar jelentése a fentiekben megadott – 1–5 mól (III) képletű akrlnitrillel reagáltatunk első lépésben hígítószer és katalizátor jelenlétében 20 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, majd a kapott (IV) általános képletű aril-hidrazin-származékot – a képletben Ar jelentése a fentiekben megadott – adott esetben közbenső izolálás után egy második lépésben hígítószer és oxidálószer, mégpedig 1–5 mól nátriumhipoklorit vagy feleslegben vett mennyiségű levegő-oxigén és bázis jelenlétében 0 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten oxidálunk és ciklizálunk.

Meglepő, hogy a (IV) általános képletű vegyületeknek gyenge oxidálószer, így például levegő jelenlétében végzett oxidációja és bázis jelenlétében végrehajtott ciklizálása olyan nagy kitermeléssel hajtható végre, amelyet a technika állása szerint hasonló reakcióknál csak erős oxidálószernek, például vassóknak az alkalmazásával értek el. [Helv. Chim. Acta, 41, 306 (1958)].

A találmány szerinti eljárás számos előnnyel rendelkezik. Így az 1-aril-5-amino-pirazol-származékok nagy kitermeléssel és nagy tisztasággal állíthatók elő, emellett a kiindulási vegyületek könnyen hozzáférhetőek. A reakció rendkívül egyszerű és gazdaságos, egy edényben lefolytatható. Az 1-aril-5-amino-pirazol-származékokat könnyen izolálhatjuk, a vassókkal végzett oxidációnál ezzel szemben a reakcióelegy feldolgozását a nehezen elválasztható csapadék teszi nehezzé.

A találmány szerint előnyösen olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyeknek képletében

Ar jelentése egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan halogénatommal, így fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal is egyszeresen difluor-metil- vagy trifluor-metil-csoporttal is helyettesített fenilcsoport.

Ha a találmány szerinti eljárásban kiindulási vegyületeként 2,6-diklór-4-(trifluor-metil)-fenil-hidrazint és akrlnitrilt alkalmazunk és oxidálószerként oxigént és bázisként nátrium-hidroxidot használunk, a reakció lefolyását az a) reakcióvázat szemlélteti.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott aril-hidrazinokat a (II) általános képlet ábrázolja. Ebben a képletben Ar előnyösen azokat a csoportokat jelenti, amelyeket az (I) általános képletű végtermékeknek is előnyösként neveztünk meg.

A (II) általános képletű aril-hidrazin-származékok ismertek (4 127 575, 3 609 158 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, 2 558 399 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebecsítási irat, J. Chem. Soc. C 1971 167), illetve ismert eljárások szerint egyszerűen állíthatók elő (Houben-Weyl „Methoden der organischen Chemie”, X/2. kötet 203. oldal, Thieme Verlag Stuttgart 1967), úgy, hogy például a megfelelő amin sav, például kénsav jelenlétében nátrium-nitrítel, majd szintén sav, például sósav jelenlétében ón(II)-kloriddal reagáltatjuk –20 °C és +80 °C közötti hőmérsékleten.

A (III) képletű akrlnitril szintén ismert szerves kémiai vegyület.

A találmány szerinti eljárást hígítószer jelenlétében folytatjuk le. Ilyenek különösen az alifás és aromás, adott esetben halogénezett szénhidrogének, így például a benzin, a benzol, a toluol, a xilol, a klórbenzol, a petroléter, a hexán, a ciklohexán, a diklór-metán, a kloroform, a széntetraklorid, az éterek, így a dietil-éter, a dioxán, a tetrahidrofuran vagy az etilén-glikol-dimetil- vagy -dietil-éter, a ketonok, így az acetone vagy a butanon, a nitrilek, így az acetonitril és a propionitril, az amidok, így a dimetil-formamid, a dimetil-acetamid, az N-metil-formanilid, az N-metil-pirrolidon és a hexa-

metil-foszforsavtriamid, az észterek, így az etil-acetát és a szulfoxidok, így a dimetilszulfoxid. Különösen előnyösen etanolt vagy metanolt alkalmazunk oldószerként.

A reakcióhőmérséklet a találmány szerinti eljárásban széles határok között változhat. Általában az 1. lépésben 20 °C és 100 °C, előnyösen 40 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk. A 2. lépésben általában 0 °C és 60 °C, előnyösen 10 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk.

A találmány szerinti eljárás 1. lépését katalizátor jelenlétében folytatjuk le. Ilyenek előnyösen az etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsó (Titrplex III), az alanin és a benzil-trimetil-ammonium-hidroxid (Triton B).

A találmány szerinti eljárás 2. lépésében oxidálószer alkalmazunk. Az oxidálószer lehet nátrium-hipoklorit és feleslegben vett mennyiségű oxigén.

A találmány szerinti eljárás 2. lépésében bázist is alkalmazunk. Ilyenek előnyösen az alkálifém-hidroxidok, így például a nátrium- és a kálium-hidroxid, valamint az alkálifém-alkoholátok, így például a nátrium- és kálium-metilát.

A találmány szerinti eljárásban általában normál nyomáson dolgozunk, dolgozhatunk azonban magasabb vagy alacsonyabb nyomáson is, mintegy 0,1–10 bar közötti nyomáson.

A találmány szerinti eljárásban az 1. lépésben 1 mól (II) általános képletű aril-hidrazin-származékra számítva általában 1–5 mól, előnyösen 1–3 mól akrilnitrilt, a 2. lépésben általában 1–5 mól, előnyösen 1–3 mól oxidálószer és általában 0,1–1,0 mól, előnyösen 0,4–0,5 mól bázist alkalmazunk.

A reakciót úgy folytatjuk le, hogy a reakciókomponenseket megfelelő hígítószerben és katalizátor jelenlétében 24–48 órán át melegítjük, majd adott esetben a közbelső izolálás után megfelelő oxidálószer és megfelelő bázis jelenlétében, megfelelő hígítószerben 20 °C és 40 °C között 6–12 órán át folytatjuk a reakciót.

Az (I) általános képletű 1-aril-5-amino-pirazol-származékokat ismert módon izoláljuk úgy, hogy például a reakcióelegyet semlegesítjük, a visszamaradó anyagot vízben nem oldódó szerves oldószerezrel extraháljuk, vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert desztillációs úton eltávolítjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított 1-aril-5-amino-pirazol-származékok ismert kiindulási anyagok biológiailag aktív vegyületek, így például az 5-amino-1-fenil-pirazol-származékok szintézisének (3 402 308 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat), amelyek jó herbicid hatásúak. Megfelelő felhasználási mennyiségben a találmány szerint előállított 1-aril-5-amino-pirazol-származék maguk is hatásosak (3 402 308 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat). A 3 402 308 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat szerint kiindulási vegyületeként 2-klór-akrilnitrilt alkalmaznak, ezt a találmányunk szerint a lényegesen olcsóbb és gyakorlatilag tetszés szerinti mennyiségben rendelkezésre álló akrilnitrillel helyettesítjük, az akrilnitril és a 2-klór-akrilnitril ára körülbelül 1 : 20. Megemlítjük még, hogy a

találmányunk szerinti eljárással (az eljárás második lépésében levegő oxigénjével bázis jelenlétében lefolytatott oxidálás) lehetőségessé vált – az ismert eljárással ellentétben –, hogy klórmentes közegben dolgozzunk.

5 A klór kiküszöbölése környezetvédelmi szempontból jelent rendkívüli előnyt. A leírtak alapján a találmányunk szerinti új eljárás a szakember számára meglepő, és a technika állásából nem következik.

A (3) képletű 5-propionamido-1-[2,6-diklór-4-(trifluor-metil)-fenil]-pirazol például előállítható 5-amino-1-[2,6-diklór-4-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolból propionil-kloriddal diklór-metán és piridin jelenlétében. A szintézis a b) reakcióvázlat szerint megy végbe.

A találmány szerinti eljárást a következő példákkal mutatjuk be.

#### 1. példa

##### (1) képletű vegyület előállítása

(Az 1. és 2. lépést egy edényben folytatjuk le)

20 245 g (1 mól) 2,6-diklór-4-(trifluor-metil)-fenil-hidrazint, 60 g (1,14 mól) akrilnitrilt és 1 g etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsót (Titrplex III) 350 ml metanolban 24 órán át visszafolyatás közben forralunk. A reakcióelegyhez 20 g nátrium-hidroxidot adunk és 20 °C hőmérsékleten 10 órán át levegőt vezetünk át a reakcióelegyen. A kapott reakcióelegy pH-értékét tömény sósav-oldattal 7-re állítjuk be, bepároljuk, a visszamaradó anyagot felvesszük 250 ml toluolban és kétszer 500 ml vízzel mossuk. A szerves fázist bepároljuk és desztilláljuk.

30 Így 281 g (95%) 1-[2,6-diklór-4-(trifluor-metil)-fenil]-5-amino-pirazolt kapunk, op.: 90–94 °C. Átkristályosítás után irodalmi olvadásponttal rendelkező terméket kapunk.

##### A kiindulási vegyület előállítása

##### (4) képletű vegyület előállítása

35 6,2 g (0,025 mól) 3,4,5-triklór-(trifluor-metil)-benzolt és 6,25 g (0,125 mól) hidrazin-hidrátot 12 ml piridinben 48 órán át 115–120 °C hőmérsékleten visszafolyatás közben forralunk. Feldolgozás céljából az oldószert ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot felvesszük vízben és háromszor mintegy 30 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk, majd desztilláljuk.

45 Így 5,1 g (83%) 2,6-diklór-4-(trifluor-metil)-fenil-hidrazint kapunk, op.: 56–57 °C, gázkromatográfiásan meghatározott tisztasága 90%.

#### 2. példa

##### (2) képletű vegyület előállítása

##### 2. lépés

55 13,5 (0,04 mól) N-[2,3,6-triklór-4-(trifluor-metil)-fenil]-N'-2-ciano-etil-hidrazinhoz (a kiindulási vegyületet az 1. példa első lépése szerint állítottuk elő, op.: 49 °C) 80 ml etanolban hozzásepegtetünk 10 °C hőmérsékleten 38 g nátrium-hipokloritot (mintegy 18 g klómak 220 g 20 %-os nátrium-hidroxid-oldatba való bevezetésével állítjuk elő). A reakcióelegyet 16 órán át

keverjük 20 °C hőmérsékleten, hozzáadunk 0,5 g szilárd nátrium-hidroxidot, majd 6 órán át keverjük. A kapott reakcióelegyet bepároljuk, a visszamaradó anyagot felvesszük metilén-kloridban, kétszer vízzel mossuk, bepároljuk és desztilláljuk.

Így 10 g (76%) 1-[2,3,6-triklór-4-(trifluor-metil)-fenil]-5-amino-pirazolt kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,85 (1H); 7,55 5,7 (2H); 3,6 (2H).

#### *Herbicid hatású vegyület előállítás*

##### *(3) képletű vegyület előállítása*

14,8 g (0,05 mól) 5-amino-1-[2,6-diklór-4-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolt 100 ml diklór-metánban szobahőmérsékleten keverés közben egymás után 5 ml (5,3 g/0,05 mól) 98 t%-os propionil-kloriddal, majd 5 ml (5,0 g/0,063 mól) vízmentes piridinnel elegyítünk. A reakcióhőmérséklet ekkor 40 °C-ra emelkedik. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 16 órán át keverjük szobahőmérsékleten, hozzáadunk 50 ml diklór-metánt, 100 ml vízzel, 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 100 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó szilárd anyagot kevés hexánnal mossuk és szárítjuk.

Így 12,2 g (69,3%) 5-propionamido-1-[2,6-diklór-4-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolt kapunk, op.: 125 °C.

#### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű 1-aryl-5-amino-pirazol-származékok – a képletben Ar jelentése 1–3 halogénatommal és adott esetben egy

difluor-metil- vagy trifluor-metil-csoporttal is helyettesített fenilcsoport –

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 1 mól (II) általános képletű aril-hidrazint – a képletben Ar jelentése a fentiekben megadott – 1–5 mól (III) képletű akrilnitrillel reagáltatunk első lépésben hígítószer és katalizátor jelenlétében 20 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, majd a kapott (IV) általános képletű aril-hidrazin-származékot – a képletben Ar jelentése a fentiekben megadott – adott esetben közbelső izolálás után egy második lépésben hígítószer feleslegben vett mennyiségű levegőoxigén vagy 1–5 mól nátrium-hipoklorit, mint oxidálószer és bázis jelenlétében 0 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten oxidálunk és ciklizálunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy katalizátorként etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsót, alanint vagy benzil-trimetil-ammónium-hidroxidot alkalmazunk.

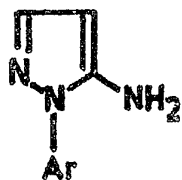
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy bázisként alkálifém-hidroxidot vagy alkálifém-alkoholátot alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első lépést 40–80 °C közötti hőmérsékleten folytatjuk le.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a második lépést 10–50 °C közötti hőmérsékleten folytatjuk le.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót egy edényben folytatjuk le.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (IV) általános képletű aril-hidrazin-származékot izoláljuk.



(I)



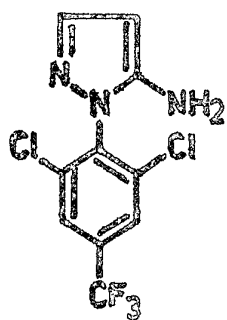
(II)



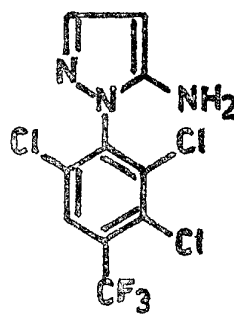
(III)



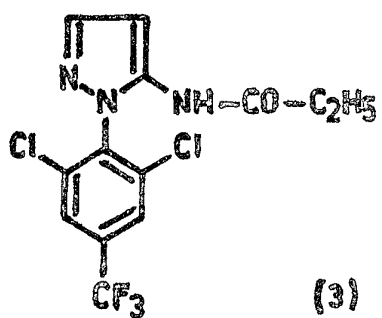
(IV)



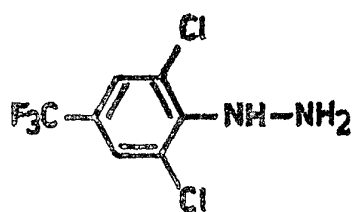
(1)



(2)

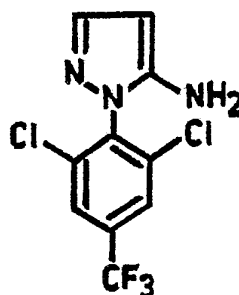
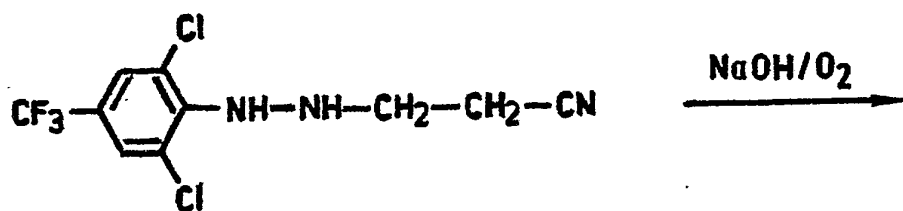
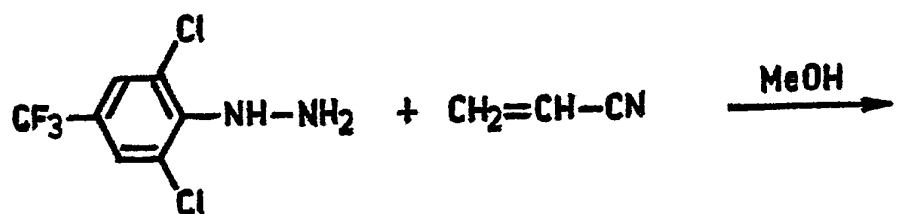


(3)



(4)

a) reakcióvázlat



b) reakcióvázlat

