SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(21) Číslo prihlášky: 2862-90

(22) Dátum podania: 08.06.90

(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 39 18 979.1

(32) Dátum priority: 10.06.89

(33) Krajina priority: DE

(40) Dátum zverejnenia: 09.04.97

(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: 09.04.97

(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

278414

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[6] :

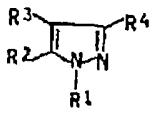
C 07D 231/12

(73) Majiteľ patentu: BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, DE;

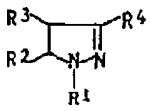
(72) Pôvodca vynálezu: Merkle Hans Rupert, Dr., Ludwigshafen, DE;
Fretschner Erich, Neckarsteinach, DE;

(54) Názov vynálezu: **Spôsob výroby pyrazolov**

(57) Anotácia:
Opisuje sa spôsob výroby pyrazolov všeobecného vzorca (I), v ktorom R^1, R^2, R^3 a R^4 znamenajú atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu a/alebo arylovú skupinu; dehydrogenáciou pyrazolínov všeobecného vzorca (II), v ktorom R^1, R^2, R^3 a R^4 majú uvedený význam, ktorý spočíva v tom, že sa reakcia vykonáva pôsobením hmotnostne 30 až 99 % kyseliny sírovej v prítomnosti jódu, jodovodíka, jodidu kovu, anorganického jodnanu, joditu, jodičnanu alebo jodistanu, alebo alkyljodidu v množstve od 0,01 do 10 molárnych ekvivalentov k pyrazolínu, pri teplote od 50 do 250°C.



(I)



(II)

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu výroby pyrazolu a jeho derivátov.

Doterajší stav techniky

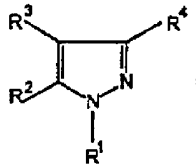
Je známe, že sa 2-pyrazolín dehydrogenuje chlórom, chlórnanmi alkalických kovov alebo chlórnanmi kovov alkalických zemín (porov. DE-A 30 35 395), sírou alebo selénom (porov. DE-A30 29 160), alebo vodným roztokom peroxidu vodíka (porov. DE-A 34 15 385) na pyrazol. Ďalej je známa tepelná dehydrogenácia 2-pyrazolínu v plynnej fáze na paládiových alebo platinových katalyzátoroch (porov. DE-A 32 09 148), ako aj termolýza N-sulfonyl-2-pyrazolínu na pyrazol (porov. DE-A 30 35 394).

Tieto postupy sú však technicky neuspokojivé, či už preto, že sa používa veľmi veľa agresívnych oxidačných činidiel alebo drahých katalyzátorov, alebo preto, že táto výroba je spojená so vznikom jedovatých vedľajších produktov, ako je sírovodík a selenovodík a ďalej preto, že nie sú vhodné na výrobu N-substituovaných pyrazolov.

Úlohou predloženého vynálezu bolo teda urobiť pyrazol a jeho deriváty dostupnými, technicky jednoduchším a hospodárnejším spôsobom.

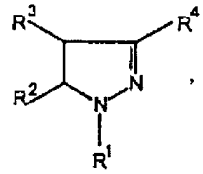
Podstata vynálezu

Predmetom tohto vynálezu je nový spôsob výroby pyrazolov všeobecného vzorca



v ktorom

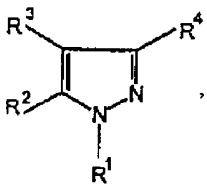
R^1, R^2, R^3 a R^4 znamenajú atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu a/alebo arylovú skupinu z pyrazolínov všeobecného vzorca



v ktorom

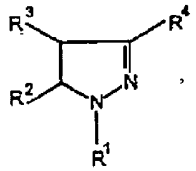
R^1, R^2, R^3 a R^4 majú už uvedený význam.

V súlade s definovaným cieľom bol nájdený spôsob výroby pyrazolov (alebo derivátov pyrazolov) všeobecného vzorca



v ktorom

R^1, R^2, R^3 a R^4 znamenajú atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu a/alebo arylovú skupinu, dehydrogenáciou pyrazolínov všeobecného vzorca



v ktorom

R^1, R^2, R^3 a R^4 majú uvedený význam,

ktorý spočíva v tom, že sa reakcia vykonáva pôsobením hmotnostne 30 % až 99 % kyseliny sírovej v prítomnosti jódu, jodovodíka, jodidu kovu, anorganického jodnanu, jodidu, jodičnanu alebo jodistanu, alebo alkyljodidu pri teplote v rozsahu od 50 do 250 °C.

Tento postup je pravdepodobne založený na princípe, že jód pôsobí ako dehydrogenačné činidlo a v priebehu reakcie prechádza na jodovodík. Jodovodík sa dá potom oxidovať kyselinou sírovou znovu na jód, čím sa vysvetľuje, že sa pri tejto reakcii vystačí s katalytickými množstvami jódu, prípadne zlúčeninami jódu.

Jód alebo iná zlúčenina jódu, už charakterizovaná, sa pri tejto reakcii používa všeobecne v množstve od 0,01 do 10 % molárnych, na 1 mol pyrazolínu, výhodne v množstve od 0,05 až do 5 % molárnych a najmä od 0,1 až do 2 % molárnych na 1 mol pyrazolínu.

Pokiaľ sa pri tomto postupe použije zlúčenina jódu, možno predpokladať, že sa z tejto zlúčeniny najprv vytvorí jód a potom pokračuje naznačený cyklus.

Z uvedeného katalytického cyklu vyplýva, že kyselina sírová pôsobí ako oxidačné činidlo na jodovodík a má byť prítomná v zodpovedajúcej koncentrácii, ktorá nie je menšia ako 30 % hmotnostných, výhodne v koncentrácii od 45 do 95 % hmotnostných. Zodpovedajúca koncentrácia kyseliny sírovej sa môže v reakčných podmienkach dosiahnuť tiež tým, že sa z reakčnej zmesi priebežne odstraňuje nadbytočná voda.

Vedľa elementárneho jódu sú vhodné ako katalyzátory tiež zlúčeniny jódu, ako jodovodík, jodidy alkalických kovov a jodidy kovov alkalických zemín, ako jodid lítny, jodid sodný, jodid draselný, jodid cézny, jodid horečnatý a jodid vápenatý, ako aj ostatné jodidy kovov, používať sa však môžu tiež ďalšie anorganické zlúčeniny jódu, ako jodnany kovov alkalických zemín a jodnany alkalických kovov, ako aj zodpovedajúce jodidy, jodičnany a jodistany alebo organické zlúčeniny jódu, ako alkyljodidy, napríklad metyljodid.

Dehydrogenácia sa uskutočňuje všeobecne pri atmosférickom tlaku pri teplotách od 50 do 250 °C, výhodne pri teplotách od 70 do 200 °C, najmä pri teplotách od 90 do 180 °C.

Reakciu je tiež možné uskutočňovať pri zvýšenom tlaku pri nízkej koncentrácii kyseliny sírovej alebo pri príslušne zvýšenej teplote, prípadne pri zníženom tlaku vo viac koncentrovanej kyseline sírovej, alebo pri príslušne nižšej teplote.

Reakcia sa všeobecne uskutočňuje tak, že sa v reakčnej nádobe uvedú do styku všetky reakčné zložky a potom sa zmes spoločne zahrieva na reakčnú teplotu. Je však tiež možné privádzať reakčné zložky oddelene alebo vo forme zmesi do vopred predohriatej reakčnej

nádoby, alebo časť reakčných zložiek predložiť pri reakčnej teplote a pridať ďalšiu reakčnú zložku, prípadne ďalšie reakčné zložky.

Oddestilovaná voda, odoberaná z reakcie, obsahuje väčšiu časť použitého jodidu vo forme jodovodíka, ktorý sa môže znova vracať späť do reakčnej zmesi. Po ochladení reakčnej zmesi kryštalizuje derivát pyrazolu vo forme soli s kyselinou sírovou.

Pre spracovanie sa získaná reakčná zmes neutralizuje, napríklad hydroxidom sodným, amoniakom alebo inými anorganickými alebo organickými zásadami, a neutrálna zmes sa niekoľkokrát extrahuje inertnými organickými, s vodou nemiešateľnými rozpúšťadlami. Po vysušení organického extraktu a po odparení do sucha sa získajú zodpovedajúce pyrazoly v 85 až 95 % čistote. Takto získané deriváty sa pre zlepšenie čistoty destilujú, alebo sa môžu čistiť prekryštalizovaním.

Postup podľa vynálezu je vhodný na výrobu pyrazolu a substituovaných pyrazolov, už vymedzených, zo zodpovedajúcich pyrazolínov. Charakter substituentov hrá podľa doterajších poznatkov len nepatrnú úlohu.

Výhodne ako zvyšky R^1 až R^4 prichádzajú okrem atómu vodíka do úvahy tiež až tri z týchto skupín :

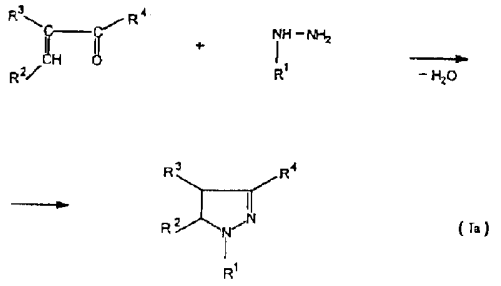
alkylová skupina s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, ako metylová, etylová, propylová, 1-metyletylová, butylová, 1-metylpropylová, 2-metylpropylová a 1,1-dimetylety-lová skupina,

cykloalkylová skupina s 3 až 8 atómami uhlíka, ako najmä cyklopentylová, cyklohexylová a cykloheptylová skupina,

arylalkylová skupina, ako najmä fenylovou skupinou substituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, tak ako je definovaná a

arylová, najmä fenylová skupina.

Pyrazolíny, ktoré slúžia ako východiskové látky, sú známe zlúčeniny, alebo sa dajú získať podľa známych metód, pričom sa odporúča kondenzácia zlúčeniny so štruktúrou akroleínu, prípadne vinylalkylketónu a hydrazínu (porov. Behr a kol., The Chemistry of Heterocyclic Compounds, zv. 22, kapitola 7 a DE-A 34 23 930), ako naznačuje nasledujúca schéma:



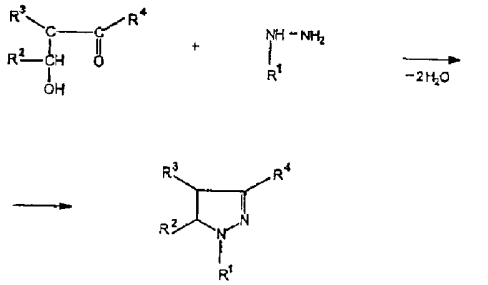
(Ia)

Táto kondenzácia sa uskutočňuje obvykle v inertnom organickom rozpúšťadle alebo vo vodnom roztoku v prítomnosti zásady alebo kyselín.

S ohľadom na tento nový postup je obzvlášť výhodné uskutočňovať už túto kondenzačnú reakciu v prítomnosti kyseliny sírovej, pričom sa pridáva ako dehydrogenačný katalyzátor jód, prípadne zlúčenina jódu a medziprodukt 2-pyrazolínu sa neizoluje.

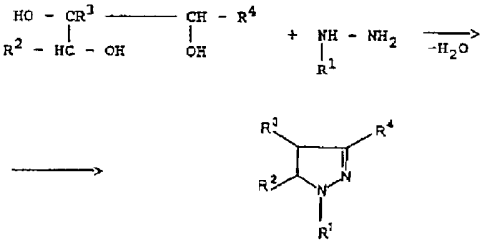
Reakcia sa uskutočňuje účelne v tomto prípade tak, že sa nechá reagovať 0,65 až 1,25 mólu akroleín/vinylalkylketón-derivátu s 1 mólom hydrazínu v naznačených podmienkach v kyseline sírovej v prítomnosti jódu, prípadne zlúčeniny jódu.

Namiesto vinylalkylketónov sa môžu používať tiež ich prekurzory, napríklad (β-hydroxy)etylalkylketóny, ako naznačuje nasledujúca reakčná schéma :



Je tiež možné pripravovať samotné (β-hydroxy)etylketóny in situ, napríklad z acetónu a formaldehydu.

Ďalšia možnosť výroby 2-pyrazolínov spočíva v reakcii zlúčeniny so štruktúrou glycerolu a zodpovedajúceho hydrazínu, ako naznačuje nasledujúca reakčná schéma :



Ako už bolo opísané pre kondenzáciu akroleín/vinylalkylketónderivátu s derivátmi hydrazínu, kondenzáciu zlúčenín so štruktúrou glycerolu s derivátmi hydrazínu je možné tiež uskutočňovať v kyseline sírovej v prítomnosti jódu, prípadne zlúčeniny jódu, pričom sa pri vhodných reakčných teplotách priamo dehydrogenuje medziprodukt 2-pyrazolínu.

Vynález bližšie objasňujú, ale v žiadnom smere neobmedzujú nasledujúce príklady.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1
Reakcia 2-pyrazolínu na pyrazol

K 270 g 80 % (percentá hmotnostné) kyseliny sírovej sa počas 90 minút pridá pri teplote 155 °C zmes 145,8 g 48 % (percentá hmotnostné) vodného roztoku pyrazolínu (1 mol) a 2 g jodidu sodného (0,0134 mol). Oddestilovaním vody sa teplota reakčnej zmesi udržiava na 155 °C. Po úplnom pridaní sa zmes poncchá ďalších 30 minút pri teplote 155 °C a potom sa ochladí na 60 °C.

Takto získaná reakčná zmes sa zneutralizuje 20 % roztokom hydroxidu sodného. Pyrazol sa získa extrakciou reakčnej zmesi inertným, s vodou nemiešateľným organickým rozpúšťadlom, obvyklým spôsobom.

Výťažok je 69,5 g (95,2 %) pevnej látky s čistotou 93,1 % (podľa plynovej chromatografie).

Príklad 2

Všeobecný pracovný predpis na výrobu pyrazolov z hydrazínov a akroleínov, vinylalkylketónov, prípadne (β-hydroxy)etylalkylketónov alebo glycerolov.

2.1 K n g c % (percentá hmotnostné) kyseliny sírovej sa počas chladenia súčasne alebo postupne pridá hydrazínhydrát alebo hydrazín vzorca H_2N-NHR^1 (A-3), akroleín/vinylalkylketón vzorca R^2-CH=CR^3-CO-R^4 (A-1), prípadne (β-hydroxy)etylalkylketón vzorca R^2-CH(OH)-CR^3(H)-CO-R^4 (A-1*), prípadne glycerol R^2-CH(OH)-CR^3(OH)CH(OH)-R^4 (A-2) a a molárnych percent zlúčeniny jódu (Kat.), vztiahnuté na použitý hydrazín. Takto získaná zmes sa potom zahrieva t hodín pri destilačnom odstraňovaní vody na teplotu T °C.

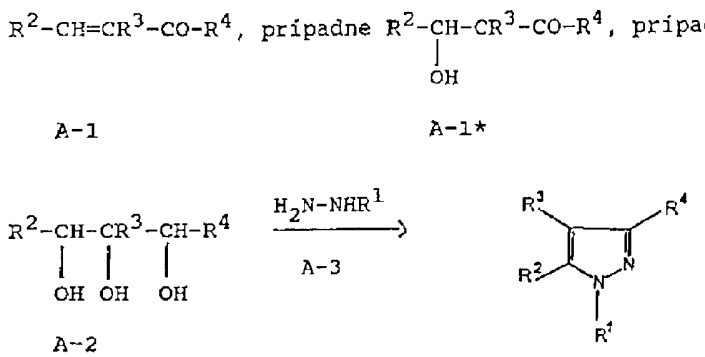
Po zvyčajnom spracovaní sa získa y % pyrazolu, vztiahnuté na použitý hydrazín, prípadne jeho derivát.

2.2 K n g c % (percentá hmotnostné) kyseliny sírovej sa pri teplote T °C súčasne alebo postupne pridá akroleín/vinylalkylketón (A-1), prípadne (β-hydroxy)-etylalkylketón vzorca R^2-CH(OH)-CR^3(H)-CO-R^4 (A-1*), prípadne glycerol (A-2), hydrazínhydrát alebo hydrazín (A-3) a a molárnych % zlúčeniny jódu (Kat.), vztiahnuté na použitý hydrazín. Po t hodinách celkového reakčného času (pridávanie a dodatočné miešanie) sa reakčná zmes spracuje zvyčajným spôsobom.

2.3 K n g c % (percentá hmotnostné) kyseliny sírovej sa pri chladení súčasne alebo postupne pridá hydrazínhydrát alebo hydrazín (A-3) a a molárnych % zlúčeniny jódu (Kat.), vztiahnuté na použitý hydrazín. Takto získaná zmes sa zahrieva na teplotu T °C a pri tejto teplote sa pridá akroleín/vinylalkylketón, prípadne (β-hydroxy)etylalkylketón vzorca R^2-CH-(OH)-CR^3(OH)-CR^3(H)-CO-R^4 (A-1*), prípadne glycerol (A-2). Po t hodinách reakčného času (pridávania A-1*, A-1, prípadne A-2 a po dodatočnom miešaní) sa zmes spracuje zvyčajným spôsobom.

Podrobnosti o vykonaných pokusoch sú zrejmé z nasledujúcej tabuľky.

Tabuľka



príklad č.	A-1 popr. A-2 R^2	R^3	R^4	mol	A-3 R^1	mol	H_2SO_4/H_2O n[g][c]	c	Kat. typ	a[c]	t[h]	T['C]	pyrazol y[%][c]	R^1	R^2	R^3	R^4	variant postupu
2[b]	H	H	H	1,1	H	1,0	449,6	47,9	NaJ	1,34	4,5	145-155	86,6	H	H	H	H	2.1
3[b]	H	H	H	1,1	H	1,0	269,6	80,0	NaJ	0,67	2,5	155	91,8	H	H	H	H	2.2
4[a]	H	H	H	1,2	H	1,0	410	70,2	NaJ	0,67	3,0	120	76,7	H	H	H	H	2.3
5[a]	H	H	H	1,2	H	1,0	392,2	50,0	NaJ	0,67	2,5	155	82,0	H	H	H	H	2.1
6[b]	H	H	H	1,1	H	1,0	431,2	50,0	$NaJO_3$	0,66	4,0	155	80,8	H	H	H	H	2.1
7[b]	H	H	H	1,1	H	1,0	431,2	50,0	CH_3J	0,7	4,0	155	19,7	H	H	H	H	2.1
8[b]	H	H	H	1,1	H	1,0	269,6	80,0	HJ	0,66	2,5	155	82,3	H	H	H	H	2.2
9[b]	H	H	H	1,1	H	1,0	431,2	50,0	J_2	0,17	2,0	155	78,5	H	H	H	H	2.2
10[a]	H	H	H	1,2	CH_3	1,0	420,2	70,0	NaJ	1,34	2,0	118	57,1	CH_3	H	H	H	2.3
11[a]	H	CH_3	H	2,4	H	2,0	410,0	70,2	NaJ	0,67	3,0	115-130	85,4	H	H	CH_3	H	2.3
12[a]	CH_3	H	H	1,2	H	1,0	410,0	70,2	NaJ	0,67	3,0	115-130	75,6	H	CH_3	H	H	2.3
13[a]	H	H	CH_3	1,17	H	1,0	410,0	70,2	NaJ	0,67	2,5	115-130	91,2	H	H	H	CH_3	2.3
14[a]	H	CH_3	H	1,2	CH_3	1,0	410,0	70,2	NaJ	0,67	3,0	130	59,4	CH_3	H	CH_3	H	2.3
15[a]*	H	H	CH_3	1,1	H	1,0	431,2	50,0	NaJ	0,67	3,0	100-155	79,5	H	H	H	CH_3	2.3

Poznámky: [a] z A-1, [b] z A-2, [a]* z A-1*, [c] vztiahnuté na 1 mol A-3

Príklad 15

Výroba 3-metylpyrazolu z 3-ketobután-1-olu

K 431,2 g 50 % kyseliny sírovej sa počas 15 minút pridá pri teplote miestnosti 50 g (1 mol) hydrazínhydrátu a 1 g jodidu sodného. Potom sa zmes zahrieva na 100 °C a počas 60 minút sa k nej nechá prikvapkať roztok 193,6 g (1,1 mol) 50 % vodného 3-ketobután-1--olu. Oddestilovaním vody bola až do konca pridávania udržiavaná reakčná teplota na 155 °C, potom sa zmes miešala 60 minút pri uvedenej teplote. Celkom sa oddestiluje 350 g vody.

Po ochladení na teplotu 70 °C sa zmes neutralizuje 15 % hydroxidom sodným a extrahuje sa 1,2-dichlóretánom. Spojené organické extrakty sa vysušia síranom sodným, sfiltrujú sa a odparia na rotačnej odparke. Získa sa 90,4 g tmavohnedého oleja, z ktorého sa destiláciou vo vákuu získa 65,2 g 3-metyl-pyrazolu s teplotou varu 108 °C/4666 Pa. Tento produkt je na základe porovnania analýzy plynovou chromatografiou zhodný s autentickým materiálom.

Príklad 16

K 431,2 g (2,2 mol) 50 % kyseliny sírovej sa prikvapká 50 g (1 mol) hydrazínhydrátu, pričom sa reakčná teplota zvýši na 90 °C. Po pridaní 1 g jodidu sodného sa prikvapká v priebehu 30 minút pri teplote 90 °C roztok 90,4 g (1,1 mol) 36,5 % roztoku formaldehydu v 63,8 g (1,1 mol) acetónu. Reakčná teplota sa zvýši v priebehu 60 minút pri oddestilovávaní vody na 153 °C a potom sa zmes mieša ďalších 45 minút pri uvedenej teplote. Celkom sa oddestiluje 330 g vody.

Po neutralizácii 25 % roztokom hydroxidu sodného sa uskutoční extrakcia 1,2-dichlóretánom. Spojené 1,2-dichlóretánové extrakty sa vysušia a odparia sa. Získa sa 28 g hnedého oleja, ktorého plynový chromatogram vykazuje na 80 % plochy 3-metylpyrazol.

Príklad 17

Výroba 3,5-difenylpyrazolu

K 653,3 g hmotnostne 60 % (4 mol) kyseliny sírovej sa pridá 50 g (1 mol) hydrazínhydrátu, 1 g (6,7 mmol) jodidu sodného a potom 224 g (1 mol) benzylacetofenónu. Zmes sa varí pod spätným chladičom počas 4 hodín (pri teplote 110 až 120 °C) a po ochladení reakčnej zmesi sa počas miešania pridá 960 g hmotnostne 25 % (6 mol) roztoku hydroxidu sodného. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a premyje vodou. Po vysušení zostane 215,5 g 3,5-difenylpyrazolu s čistotou 98 %, ktorý má teplotu topenia 198 až 200 °C.

Príklad 18

Výroba 5-fenylpyrazolu

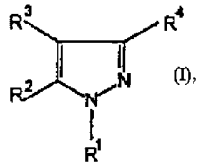
K 143,7 g hmotnostne 60 % (0,88 mol) kyseliny sírovej sa pridá 20 g (0,4 mol) hydrazínhydrátu a 0,5 g (3,3 mmol) jodidu sodného. Táto zmes sa udržiava pri teplote 120 °C počas 30 minút a potom sa do nej vnesie 55,4 g (0,42 mol) aldehydu škoricového. Reakčná teplota sa pomaly zvýši na 130 °C a táto teplota sa udržiava ešte v priebehu 30 minút. Pritom sa oddestiluje 65 g vody.

Po ochladení sa reakčná zmes počas miešania uvedie do styku s 1000 ml vody a 134,4 g hmotnostne 25 % (0,84 mol) roztoku hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa trikrát extrahuje dichlórmetánom a spojené dichlórmetánové extrakty sa vysušia bezvodým síranom sodným.

Po odstránení sušiaceho prostriedku, odparení rozpúšťadla a po rekryštalizácii z cyklohexánu sa získa 29,7 g 5--fenylpyrazolu, ktorý má teplotu topenia 97 °C.

PATENTOVÉ NÁROKY

Spôsob výroby pyrazolov všeobecného vzorca (I)

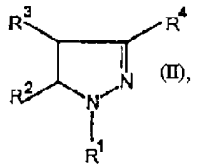


(I),

v ktorom

R^1, R^2, R^3 a R^4 znamenajú atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu a/alebo arylovú skupinu,

dehydrogenáciou pyrazolínov všeobecného vzorca (II)



(II),

v ktorom

R^1, R^2, R^3 a R^4 majú uvedený význam, **vyznačujúci sa tým**, že sa reakcia vykonáva pôsobením 30 až 99 % hmotnostných kyseliny sírovej v prítomnosti jódu, jodovodíka, jodidu kovu, anorganického jodnanu, jodidu, jodičnanu alebo jodistanu, alebo alkyljodidu v množstve od 0,01 do 10 molárnych ekvivalentov, vztiahnuté na pyrazolín, pri teplote od 50 do 250 °C.

Koniec dokumentu