

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
9. April 2009 (09.04.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2009/043444 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation:  
C07C 227/16 (2006.01) C07C 229/30 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/007612
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
13. September 2008 (13.09.2008)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
07117232.4 26. September 2007 (26.09.2007) EP
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **BAYER CROPSCIENCE AG** [DE/DE]; Alfred-No-  
bel-Str. 50, 40789 Monheim (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **PAZENOK, Sergii**  
[UA/DE]; Wipperaue Str. 57, 42699 Solingen (DE). **LUI,**  
**Norbert** [DE/DE]; Am Geus Garten 2, 51519 Odenthal  
(DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER CROPSCIENCE**  
**AG**; Business Planning and Administration, Law and  
Patents, Patents and Licensing, Alfred-Nobel-Str. 50,  
Building 6100, 40789 Monheim (DE).

- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,  
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,  
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,  
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,  
ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,  
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,  
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING 2-DIHALOACYL-3-AMINOACRYLIC ACID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-DIHALOGENACYL-3-AMINO-ACRYLSÄURE-DERIVA-  
TEN

(57) Abstract: The present invention relates to a process for preparing hydrochloride-free 2-dihaloacyl-3-aminoacrylic esters by  
reacting acid fluorides with dialkylaminoacrylic acid derivatives.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Hydrochlorid-freien 2-Dihalo- ge-  
nacyl-3-amino-acrylsäureestern durch Umsetzung von Säurefluoriden mit Dialkylaminoacrylsäure- Derivaten.



WO 2009/043444 A1

**Verfahren zur Herstellung von 2-Dihalogenacyl-3-amino-acrylsäure-Derivaten**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Hydrochlorid-freien 2-Dihalogenacyl-3-amino-acrylsäureestern durch Umsetzung von Säurefluoriden mit Dialkylaminoacrylsäure-Derivaten.

- 5 2-Dihalogenacyl-3-amino-acrylsäureester der Formel (I) sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Dihalogenmethyl-substituierten Pyrazolylcarbonsäure-Derivaten, welche als Vorstufen von fungiziden Wirkstoffen dienen können (vgl. WO 03/070705).

- Aus *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8751-8754 ist bereits bekannt, dass man trihalogenacylierte Aminoacrylsäureester erhält, wenn man die entsprechenden Chloracroleine mit einem substituierten  
10 Amin umsetzt. Die als Ausgangsstoffe benötigten Chloracroleine werden dabei aus den entsprechenden Trihalogenacetoacetaten mittels Vilsmeier-Reaktion gewonnen. Dieses Verfahren hat zum einen den Nachteil, dass bei der Vilsmeier-Reaktion Phosphoroxidtrichlorid eingesetzt werden muss, und zum anderen die Gesamtausbeuten großtechnisch nicht zufriedenstellend sind.

- EP-A-1 000 926 lehrt, dass man Trihaloacylaminopropenoate erhält, indem man Trihalogenacetoacetate mit Dialkylformamidacetalen umsetzt. Nachteilig ist hier, dass als Nebenprodukt die deacylierte  
15 Verbindung auftritt und vom gewünschten Produkt abgetrennt werden muss, was zu zusätzlichen Kosten und Ausbeuteverlusten führt.

- WO 03/051820 lehrt, dass man 2-Perhalogenacyl-3-aminoacrylsäure-Derivate erhalten kann, indem man 3-Aminoacrylsäureester mit Perhalogenalkylcarbonsäureanhydriden umsetzt. Das beschriebene  
20 Verfahren eignet sich jedoch nicht zum Herstellen von Dihalogenacyl-substituierten Aminoacrylsäure-Derivaten, da in Anwesenheit eines  $\alpha$ -Wasserstoffs, in Gegenwart von Triethylamin, Chlorwasserstoff abgespalten wird. Die so entstehenden Dihalogenketene sind sehr instabile Verbindungen (vgl. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 816), welche zur Polymerisation neigen.

- Aus WO 2005/042468 ist bekannt, dass man 2-Perhalogenacyl-3-aminoacrylsäure-Derivate erhalten  
25 kann, indem man 3-Aminoacrylsäureester mit Säurehalogeniden in Gegenwart einer organischen Base umsetzt. Bei diesen Verfahren entstehen in equimolaren Mengen Salze, z. B. Hydrochloride, die vom dem Produkt durch Filtration oder wässrige Aufarbeitung abgetrennt werden müssen. Wird in Folge, im Zusammenhang mit der Erfindung, der Begriff „Hydrochloride“ verwendet, so sollen von dem Begriff alle durch die Reaktion mit der Base entstehenden Verunreinigungen, z.B.  
30 Hydrochloride, HCl, sonstige Salze, umfasst sein. Allein durch Filtration kann eine vollständige Abtrennung der Produkte von den Hydrochloriden jedoch nicht erfolgen, so dass gewisse Mengen der Hydrochloride im Produkt verbleiben. Auch eine wässrige Aufarbeitung ist in vielen Fällen

ungeeignet da zahlreiche 2-Perhalogenacyl-3-amino-acrylsäuren, wie zum Beispiel 2,2-Difluoracetyl-3-amino-acrylsäure, hydrolyseempfindlich sind.

Außerdem verteuert die Anwendung einer organischen Base das Verfahren und führt zu zusätzlichen Abfällen.

- 5 Die vollständige Entfernung der Hydrochloride von den 2-Perhalogenacyl-3-aminoacrylsäureestern ist jedoch von großer synthetischer Bedeutung, da bei deren Umsetzung mit Alkylhydrazinen die Regioselektivität des Ringschlusses durch die Anwesenheit von HCl oder Hydrochloriden beeinträchtigt wird. So wurde beobachtet, dass bei Anwesenheit auch nur geringer Mengen Hydrochloride, der Anteil des unerwünschten regioisomeren 5-Haloalkyl-4-carbonsäurepyrazol  
10 überproportional wächst.

- So lehrt beispielsweise die US 5,498,624, dass 3-Difluormethyl-pyrazol-Derivate erhalten werden können, wenn man 2-(Difluoracetyl)-3-alkoxyacrylate mit Hydrazinen in protischen Lösungsmitteln umsetzt. Auch hier lassen die Ausbeuten des Verfahrens zu wünschen übrig, da zu einem hohen Prozentsatz die unerwünschten isomeren Pyrazole entstehen und bei der Isolierung des gewünschten  
15 Isomeren weitere Verluste entstehen. Die technische Anwendung eines solchen Verfahrens ist daher aus ökonomischen Gründen kaum möglich.

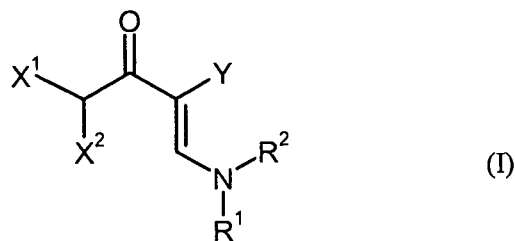
Bei der Ringschluss-Reaktion von Alkoxyacrylaten mit Hydrazinderivaten entsteht zu einem hohen Prozentsatz (bis 88 %) das nicht erwünschte 5-Haloalkyl-4-carbonsäurepyrazol (vgl. *J. Het. Chem.* 1987, 24, 693).

- 20 Die Dihalogenmethylalkoxyacrylate werden aus Dihalogenacetessigester hergestellt. Dihalogenacetessigester sind kommerziell nicht verfügbar und deren Herstellung ist technisch Anspruchsvoll, da sie beispielsweise den Einsatz von Keten erfordert. Die Verbindungen sind daher nicht in wirtschaftlicher Weise herstellbar.

- Aus WO 03/051820 ist bekannt, dass man 2-Perhalogenacyl-3-aminoacrylsäure-Derivate mit Hy-  
25 drazinen zu 3-Perhalogen-substituierten Pyrazolen umsetzen kann. Durch Verwendung eines aprotischen Lösungsmittels kann zwar die Bildung des unerwünschten Isomeren herabgesetzt werden, diese ist aber bei Anwendung auf die erfindungsgemäßen Dihalogen-Verbindungen immer noch beträchtlich.

- Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, neue und wirtschaftlichere Verfahren  
30 zur Verfügung zu stellen, durch die 2-Dihalogenacyl-3-aminoacrylsäureester, die frei von den zuvor beschriebenen Hydrochlorid-Verunreinigungen sind, mit hoher Gesamtausbeute erhalten werden können.

Die Aufgabe wurde gelöst durch ein Verfahren zum Herstellen von 2-Dihalogenacyl-3-amino-acrylsäure-Derivaten der Formel (I)



in welcher

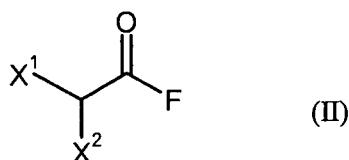
- 5  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus  $C_{1-12}$ -Alkylresten,  $C_{5-18}$ -Aryl-,  $C_{7-19}$ -Alkylaryl- oder  $C_{7-19}$ -Arylalkylresten; oder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Hetero-Atome, ausgewählt aus O, S und einer  $SO_2$ -Gruppe enthalten kann;

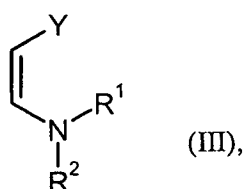
- 10 Y ausgewählt ist aus  $(C=O)OR^3$ , CN und  $(C=O)NR^4R^5$ , wobei  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus  $C_{1-12}$ -Alkylresten,  $C_{5-18}$ -Aryl-,  $C_{7-19}$ -Alkylaryl- oder  $C_{7-19}$ -Arylalkylresten und  $R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind und/oder weiteren Atomen, die ausgewählt sind aus C, N, O und S einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden können, der mit  $C_{1-6}$ -Alkylresten substituiert sein kann;

- 15  $X^1$  und  $X^2$  unabhängig voneinander für Fluor, Chlor, Brom oder Iod stehen,

durch Umsetzung von Säurefluoriden der Formel (II)



in welcher  $X^1$  und  $X^2$  die oben genannten Bedeutungen haben, mit 3-Amino-acrylsäure-Derivaten der Formel (III)



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und Y die oben genannte Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Abwesenheit von Basen erfolgt.

#### Allgemeine Definitionen

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Halogene (X), soweit nicht  
5 anders definiert, solche Elemente, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom und Iod, wobei Fluor, Chlor und Brom bevorzugt und Fluor und Chlor besonders bevorzugt verwendet werden.

Gegebenenfalls substituierte Gruppen können einfach oder mehrfach substituiert sein, wobei bei Mehrfachsubstitutionen die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

10 Mit einem oder mehreren Halogenatomen (-X) substituierte Alkyl-Gruppen sind beispielsweise ausgewählt aus Trifluormethyl ( $CF_3$ ), Difluormethyl ( $CHF_2$ ),  $CF_3CH_2$ ,  $ClCH_2$ ,  $CF_3CCl_2$ ,  $CF_3CHF$ .

Alkyl-Gruppen sind im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung, soweit nicht abweichend definiert, lineare, verzweigte oder ringförmige gesättigte Kohlenwasserstoff-Gruppen.

Die Definition  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl umfasst den größten hierin definierten Bereich für einen Alkyl-  
15 Gruppe. Im Einzelnen umfasst diese Definition beispielsweise die Bedeutungen Methyl, Ethyl, n-, iso-Propyl, n-, iso-, sec- und t-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, 1,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, n-Heptyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl.

Alkenyl-Gruppen sind im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung, soweit nicht  
20 abweichend definiert, lineare, verzweigte oder ringförmige Kohlenwasserstoff-Gruppen, die wenigstens eine einfache Unsättigung (Doppelbindung) enthalten.

Die Definition  $C_2$ - $C_{12}$ -Alkenyl umfasst den größten hierin definierten Bereich für einen Alkenyl-Gruppe. Im Einzelnen umfasst diese Definition beispielsweise die Bedeutungen Vinyl; Allyl (2-Propenyl), Isopropenyl (1-Methylethenyl); But-1-enyl (Crotyl), But-2-enyl, But-3-enyl; Hex-1-enyl, Hex-2-enyl, Hex-3-enyl, Hex-4-enyl, Hex-5-enyl; Hept-1-enyl, Hept-2-enyl, Hept-3-enyl,  
25 Hept-4-enyl, Hept-5-enyl, Hept-6-enyl; Oct-1-enyl, Oct-2-enyl, Oct-3-enyl, Oct-4-enyl, Oct-5-enyl, Oct-6-enyl, Oct-7-enyl; Non-1-enyl, Non-2-enyl, Non-3-enyl, Non-4-enyl, Non-5-enyl, Non-6-enyl, Non-7-enyl, Non-8-enyl; Dec-1-enyl, Dec-2-enyl, Dec-3-enyl, Dec-4-enyl, Dec-5-enyl, Dec-6-enyl, Dec-7-enyl, Dec-8-enyl, Dec-9-enyl; Undec-1-enyl, Undec-2-enyl, Undec-3-enyl, Undec-4-enyl, Undec-5-enyl, Undec-6-enyl, Undec-7-enyl, Undec-8-enyl, Undec-9-enyl, Undec-10-enyl; Dodec-  
30 1-enyl, Dodec-2-enyl, Dodec-3-enyl, Dodec-4-enyl, Dodec-5-enyl, Dodec-6-enyl, Dodec-7-enyl, Dodec-8-enyl, Dodec-9-enyl, Dodec-10-enyl, Dodec-11-enyl; Buta-1,3-dienyl, Penta-1,3-dienyl.

Alkynyl-Gruppen sind im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung, soweit nicht abweichend definiert, lineare, verzweigte oder ringförmige Kohlenwasserstoff-Gruppen, die wenigstens eine zweifache Unsättigung (Dreifachbindung) enthalten.

- Die Definition  $C_2-C_{12}$ -Alkynyl umfasst den größten hierin definierten Bereich für einen Alkynyl-Gruppe. Im Einzelnen umfasst diese Definition beispielsweise die Bedeutungen Ethynyl (Acetylenyl); Prop-1-ynyl und Prop-2-ynyl.

Aryl-Gruppen sind im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung, soweit nicht abweichend definiert, aromatische Kohlenwasserstoff-Gruppen, die ein, zwei oder mehrere Heteroatome, die ausgewählt sind aus O, N, P und S aufweisen können.

- Die Definition  $C_{5-18}$ -Aryl umfasst den größten hierin definierten Bereich für einen Aryl-Gruppe mit 5 bis 18 Atomen. Im Einzelnen umfasst diese Definition beispielsweise die Bedeutungen Cyclopentadienyl, Phenyl, Cycloheptatrienyl, Cyclooctatetraenyl, Naphthyl und Anthracenyl.

- Arylalkyl-Gruppen (Aralkyl-Gruppen) sind im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung, soweit nicht abweichend definiert, durch Aryl-Gruppen substituierte Alkyl-Gruppen, die eine  $C_{1-8}$ -Alkylenkette aufweisen können und im Arylgerüst ein oder mehrere Heteroatome, die ausgewählt sind aus O, N, P und S aufweisen können.

Die Definition  $C_{7-19}$ -Aralkyl-Gruppe umfasst den größten hierin definierten Bereich für einen Arylalkyl-Gruppe mit insgesamt 7 bis 19 Atomen in Gerüst und Alkylenkette. Im Einzelnen umfasst diese Definition beispielsweise die Bedeutungen Benzyl- und Phenylethyl.

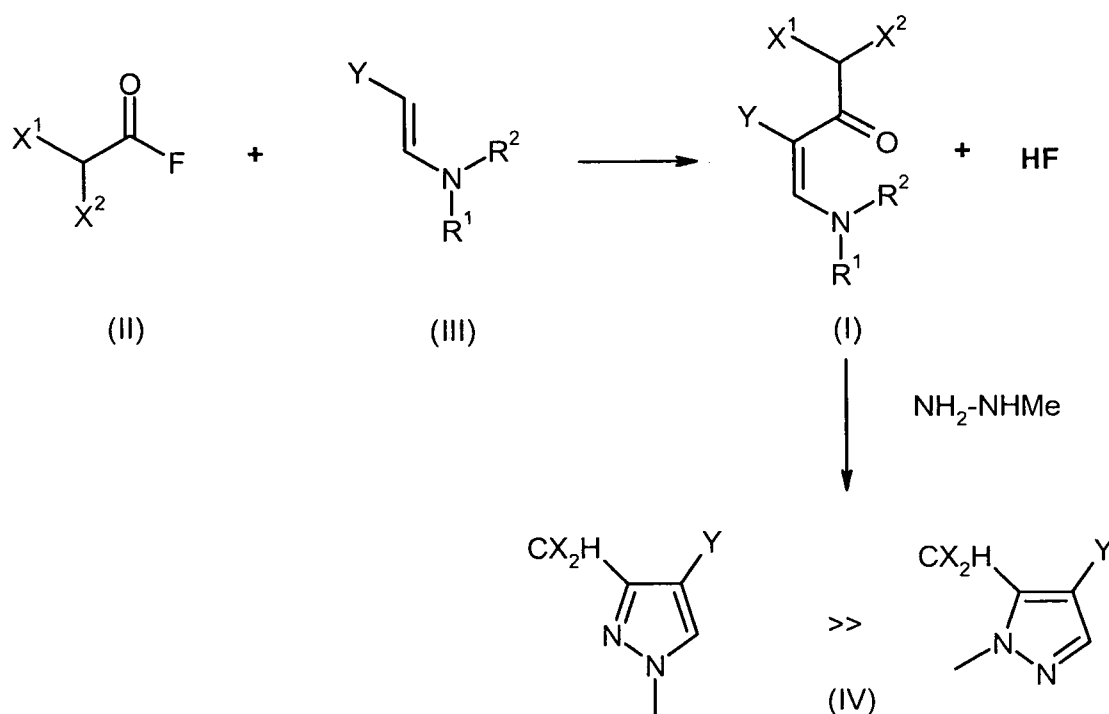
- Alkylaryl-Gruppen (Alkaryl-Gruppen) sind im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung, soweit nicht abweichend definiert, durch Alkyl-Gruppen substituierte Aryl-Gruppen, die eine  $C_{1-8}$ -Alkylenkette aufweisen können und im Arylgerüst ein oder mehrere Heteroatome, die ausgewählt sind aus O, N, P und S aufweisen können.

- Die Definition  $C_{7-19}$ -Alkylaryl-Gruppe umfasst den größten hierin definierten Bereich für einen Alkylaryl-Gruppe mit insgesamt 7 bis 19 Atomen in Gerüst und Alkylenkette. Im Einzelnen umfasst diese Definition beispielsweise die Bedeutungen Toly, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gegebenenfalls als Mischungen verschiedener möglicher isomerer Formen, insbesondere von Stereoisomeren, wie z.B. E- und Z-, threo- und erythro-, sowie optischen Isomeren, gegebenenfalls aber auch von Tautomeren vorliegen. Es werden sowohl die E- als auch die Z-Isomeren, wie auch die threo- und erythro-, sowie die

optischen Isomeren, beliebige Mischungen dieser Isomeren, sowie die möglichen tautomeren Formen offenbart und beansprucht.

- Es wurde festgestellt, dass nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten 2-Dihalogenacyl-3-dialkylamino-acrylsäure-Derivate, die frei von Hydrochlorid Verunreinigungen sind, mit hohen Ausbeuten und Selektivitäten (Verhältnis 3-Dihalogenmethyl-2H-pyrazol-4-carbonsäure-Derivate << 3-Dihalogenmethyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure-Derivate) umgesetzt werden können. Die Gesamtreaktion folgt dem allgemeinen Reaktionsschema 1.

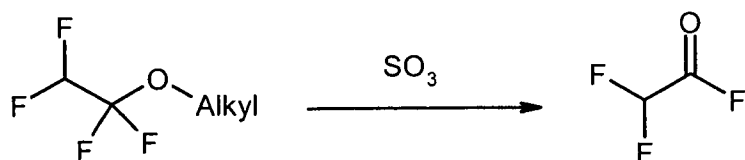


**Schema 1**

## 10 Säurefluoride (II)

Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens als Ausgangsstoffe verwendeten Säurefluoride sind durch die Formel (II) allgemein definiert. In Formel (II) stehen die Reste  $X^1$  und  $X^2$  unabhängig voneinander für Fluor, Chlor, Brom und Jod vorzugsweise für Fluor, Chlor und Brom, besonders bevorzugt sind beide Gruppen Fluor.

- 15 Säurefluoride der Formel (II) sind bekannte Syntheschemikalien und können zum Beispiel auf einfache Weise aus Tetrafluorethylmethylethern, gemäß Schema III, hergestellt werden (D. England, J.Org.Chem. 1984, 49, 4007-4008).



### Schema III

#### Dialkylaminoacrylsäure-Derivate (III)

Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens als Ausgangsstoffe verwendeten  
 5 Dialkylaminoacrylsäure-Derivate sind durch die Formel (III) allgemein definiert. In dieser Formel können

$R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander ausgewählt sein aus  $C_{1-12}$ -Alkylresten,  $C_{5-18}$ -Aryl-,  $C_{7-19}$ -Alkylaryl- oder  $C_{7-19}$ -Arylalkylresten, oder

10  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Hetero-Atome, ausgewählt aus O, S und einer  $\text{SO}_2$ -Gruppe enthalten kann,

Y ausgewählt sein aus Carbonsäureestergruppen  $((\text{C}=\text{O})\text{OR}^3)$ , Nitrilgruppen (CN) und  
 Amidgruppen  $((\text{C}=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5)$ , wobei  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig von einander ausgewählt  
 15 sind aus  $C_{1-12}$ -Alkylresten,  $C_{5-18}$ -Aryl-,  $C_{7-19}$ -Alkylaryl- oder  $C_{7-19}$ -Arylalkylresten und  $R^4$   
 und  $R^5$  gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind und/oder weiteren Atomen,  
 die ausgewählt sind aus C, N, O und S einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden  
 können, der mit  $C_{1-6}$ -Alkylresten substituiert sein kann.

Vorzugsweise können

$R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander ausgewählt sein aus Methyl, Ethyl, n-Propyl oder iso-Propyl,

20  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidiny- oder  
 Pyrrolidiny-Ring bilden,

Y ausgewählt sein aus  $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^3$ , wobei  $R^3$  ausgewählt ist aus Methyl, Ethyl, n-Propyl oder  
 iso-Propyl.

Besonders bevorzugt können

25  $R^1$  und  $R^2$  Methyl sein und

Y  $-(\text{C}=\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$  sein.

Dialkylaminoacrylsäureester der Formel (III) sind bekannte Syntheschemikalien und kommerziell erhältlich.

- Beispiele für erfindungsgemäß geeignete Dialkylaminoacrylsäureester sind 3-(N,N-Dimethylamino)-acrylsäuremethylester, 3-(N,N-Dimethylamino)-acrylsäureethylester, 3-(N,N-Diethylamino)-acrylsäureethylester, 3-(N,N-Dimethylamino)-acrylsäurenitril, 3-(N,N-Dimethylamino)-acrylsäuredimethylamid und 3-(N,N-Dimethylamino)-acrylsäurediethylamid wobei 3-(N,N-Dimethylamino)-acrylsäureethylester besonders bevorzugt ist.

Verfahren zur Herstellung von Dialkylaminoacrylsäureestern sind im Stand der Technik, beispielsweise in EP-A-0 608 725, vorbeschrieben.

- 10 Verfahren zur Herstellung von Dialkylaminoacrylnitrilen sind im Stand der Technik, beispielsweise von Rene *et al* in Synthesis (1986), (5), 419-420 beschrieben.

Die Dialkylaminoacrylsäure-Derivate können, falls notwendig, beispielsweise destillativ gereinigt werden. Dies ist im Allgemeinen jedoch im Zusammenhang mit der erfindungsgemäßen Reaktion nicht erforderlich.

- 15 Das molare Verhältnis von Dialkylaminoacrylsäure-Derivate (III) zu eingesetzten Säurefluoriden (II) kann beispielsweise 0,5 bis 3, bevorzugt 0,8 bis 2, besonders bevorzugt 1,0 bis 1,5 betragen.

- Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise in einem organischen Verdünnungs-/Lösungsmittels durchgeführt. Besonders eignen sich hierzu beispielsweise aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Petrolether, n-Hexan, n-Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol oder Decalin, und halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlorethan oder Trichlorethan. Besonders bevorzugt verwendet man Toluol, Xylol, Chlorbenzol, n-Hexan, Cyclohexan oder Methylcyclohexan, ganz besonders bevorzugt Toluol, Chlorbenzol, Acetonitril oder Xylol, Nitrile, Amide, Ether.

- 25 Das erfindungsgemäße Verfahren wird in Abwesenheit von Basen, d.h. ohne Zugabe von einer oder mehreren Basen durchgeführt. „Base“ kann im Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Verfahren jede anorganischen oder organischen Base sein.

- Beispiele für organische Basen sind tertiäre Stickstoffbasen, wie z.B. tertiäre Amine, substituierte oder unsubstituierte Pyridine und substituierte oder unsubstituierte Chinoline, Triethylamin, Trimethylamin, Diisopropylethylamin, Tri-n-propylamin, Tri-n-butylamin, Tri-n-hexylamin, Tricyclohexylamin, N-Methyl-cyclohexylamin, N-Methylpyrrolidin, N-Methylpiperidin, N-Ethylpiperidin, N,N-Dimethylanilin, N-Methylmorpholin, Pyridin, 2-, 3-, 4-Picolin, 2-Methyl-5-

ethyl-pyridin, 2,6-Lutidin, 2,4,6-Collidin, 4-Dimethylaminopyridin, Chinolin, Chinaldin, N,N,N,N-Tetramethylethyldiamin, N,N-Dimethyl-1,4-diazacyclohexan, N,N-Di-ethyl-1,4-diazacyclohexan, 1,8-Bis-(Dimethylamino)naphthalin, Diazabicyclooctan (DABCO), Diazabicyclononan (DBN) und Diazabicycloundecan (DBU).

- 5 Beispiele für anorganische Basen sind Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxyde, Hydrogencarbonate oder Carbonate und sonstige anorganische wässrige Basen, bevorzugt sind z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid, Calciumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und Natriumacetat.

- 10 Um die Bildung von Salzen, z. B. von Hydrochloriden, zu vermeiden, wird das Verfahren in Abwesenheit von Basen durchgeführt. Dies bedeutet, dass besonders bevorzugt keine Basen in der Reaktionsmischung vorhanden sind. In der Praxis werden sich Spuren von Basen, die als Verunreinigungen anwesend sind, nicht vermeiden lassen. Basenfrei bedeutet daher, dass der Anteil von Basen in der Reaktionsmischung nicht größer als 1%, vorzugsweise nicht größer als 0,1 % besonders bevorzugt nicht größer als 0,01% bezogen auf die Reaktionsmischung ist.

- 15 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens muss innerhalb eines relativ geringen Temperaturbereichs gearbeitet werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen von -50 bis 100°C, vorzugsweise -20°C bis +50°C, besonders bevorzugt bei Temperaturen von -10°C bis +45°C.

- 20 Das erfindungsgemäße Verfahren wird im Allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, unter erhöhtem Druck zu arbeiten, z. B. wenn das leicht flüchtige Difluoracetylfluorid eingesetzt wird. Erhöhter Druck bedeutet in diesem Zusammenhang 0,1 bis 5 bar, vorzugsweise 0,15 bis 4 bar, besonders bevorzugt 0,2 bis 1 bar.

Die Reaktionszeit ist nicht kritisch und kann in Abhängigkeit von der Ansatzgröße in einem größeren Bereich gewählt werden. Grundsätzlich liegt die Reaktionszeit im Bereich von 30 Minuten bis zu 4 h, vorzugsweise zwischen 45 min und 2 h.

- 25 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) setzt man auf 1 Mol Säurefluorid der Formel (II) im Allgemeinen zwischen 0.5 Mol und 3 Mol, vorzugsweise zwischen 0.5 Mol und 1.5 Mol, besonders bevorzugt zwischen 0,9 Mol und 1,0 Mol eines Dialkylaminoacrylsäure-Derivats der Formel (III) ein.

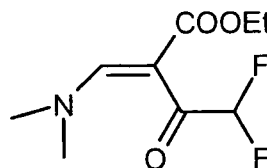
- 30 Nach beendeter Reaktion kann das Reaktionsgemisch grundsätzlich ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktionsstufe (Pyrazolsynthese) eingesetzt werden. Es ist als überraschend anzusehen das HF oder HF-Salze die Regioselektivität der Cyclisierung mit Alkylhydrazinen, insbesondere im Vergleich zu HCl oder den entsprechenden Hydrochloriden, nicht beeinträchtigen. Folglich kann das

Verfahren ohne zwischenzeitliche Isolierung der 3-Dihalogenmethyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure-Derivate der Formel (I) als Eintopf-Reaktion durchgeführt werden.

- Selbst wenn die Reaktion in Gegenwart einer Base durchgeführt wird, ist die Entfernung von HF-Salzen ebenso nicht notwendig. Folglich kann die Umsetzung mit den Alkylhydrazinen, vorzugsweise mit Methylhydrazin, ebenfalls ohne Ausbeuteverluste durchgeführt werden.
- 5

## Herstellungsbeispiele

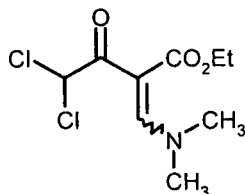
### Beispiel 1



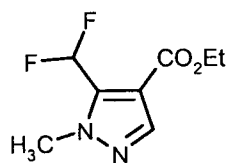
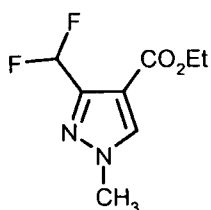
- 71.6 g (0.5 mol) Dimethylaminoacrylsäureethylester werden in 150 ml Toluol gelöst und die Mischung auf 0°C gekühlt. Anschließend werden innerhalb von 30-40 min bei 0-3°C 50 g (0.5 mol) Difluoracetylfluorid unter Rühren in die Lösung eingeleitet. Nach 3 h Rühren bei 0-3°C wird die Mischung auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum (10 mbar) werden 105 g (95 % der Theorie) 2-(Difluoracetyl)-3-(dimethylamino)-acrylsäureethylester in einer Reinheit von 98 Fl.-% (GC Analyse) erhalten.
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.88 (s, 1H), 6.47, 6.61 und 6.74 (t, 1H), 4.13-4.19 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.25-1.28 (t, 3H) ppm.

### Beispiel 2

- 71.6 g (0.5 mol) Dimethylaminoacrylsäureethylester werden in 150 ml Toluol gelöst, mit 0.5 mol Triethylamin versetzt und die Mischung auf 0°C gekühlt. Anschließend werden innerhalb von 30-40 min bei 0-3°C 50 g (0.5 mol) Difluoracetylfluorid unter Rühren in die Lösung eingeleitet. Nach 3 h Rühren bei 0-3°C wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum (10 mbar) werden 108 g (98 % der Theorie) 2-(Difluoracetyl)-3-(dimethylamino)-acrylsäureethylester in einer Reinheit von 98 Fl.-% (GC Analyse) erhalten.
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.88 (s, 1H), 6.47, 6.61 und 6.74 (t, 1H), 4.13-4.19 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.25-1.28 (t, 3H) ppm.

**Beispiel 3**

- 71.6 g (0.5 mol) Dimethylaminoacrylsäureethylester werden in 150 ml Toluol gelöst und unter Rühren bei 0-3°C zu einer Lösung von 73.7 g (0.5 mol) Dichloracetylfluorid getropft. Nach 3 h Rühren bei 0-3°C wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum (10 mbar) erhält man 114 g (90 % der Theorie) des 2-(Dichloracetyl)-3-(dimethylamino)-acrylsäureethylesters. (Fp. 71-72°C).

**Beispiel 4**

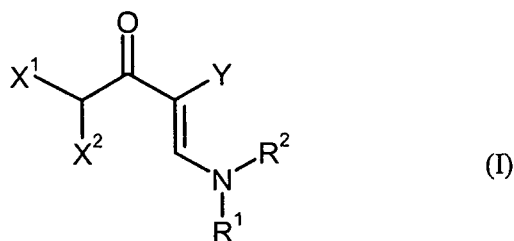
unerwünschtes Isomer

- 71.6 g (0.5 mol) Dimethylaminoacrylsäureethylester werden in 150 ml Toluol gelöst. Nach dem Abkühlen der Mischung auf 0°C, leitet man unter Rühren innerhalb von 30-40 min bei 0-3°C 50 g (0.5 mol) Difluoracetylfluorid in die Lösung ein. Im Anschluss daran wird die Mischung 3 h bei 0-3°C gerührt dann auf -20°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 26.4 g Methylhydrazin langsam zugetropft. Anschließend wird die Mischung weitere 3 h bei 0°C gerührt, auf Raumtemperatur aufgewärmt und abschließend 1 h bei 20-25°C gerührt.

- Nach Zugabe von 500 ml Wasser wird die Toluolphase abgetrennt und die Wasserphase noch zweimal mit je 100 ml Toluol extrahiert. Nach dem Einengen der vereinigten Toluolphasen erhält man 3-(Difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester (Ausbeute 89% der Theorie) im Gemisch mit dem unerwünschten Isomeren [5-(Difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester] im Verhältnis von 91 : 9 (GC/MS-Analytik). Durch Waschen mit Hexan kann das unerwünschte Isomer vollständig entfernt werden. Ausbeute 85 %.

**Patentansprüche**

1. Verfahren zum Herstellen von 2-Dihalogenacyl-3-amino-acrylsäureestern der Formel (I)



in welcher

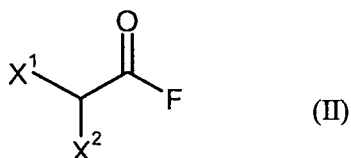
- 5         $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus  $C_{1-12}$ -Alkylresten,  $C_{5-18}$ -Aryl-,  $C_{7-19}$ -Alkylaryl- oder  $C_{7-19}$ -Arylalkylresten, oder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Hetero-Atome, ausgewählt aus O, S und einer  $SO_2$ -Gruppe enthalten kann,

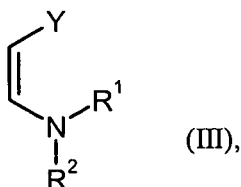
- 10        Y ausgewählt ist aus  $(C=O)OR^3$ , CN und  $(C=O)NR^4R^5$ , wobei  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig von einander ausgewählt sind aus  $C_{1-12}$ -Alkylresten,  $C_{5-18}$ -Aryl-,  $C_{7-19}$ -Alkylaryl- oder  $C_{7-19}$ -Arylalkylresten und  $R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind und/oder weiteren Atomen, die ausgewählt sind aus C, N, O und S einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden können, der mit
- 15         $C_{1-6}$ -Alkylresten substituiert sein kann; und

$X^1$  und  $X^2$  unabhängig voneinander für Fluor, Chlor, Brom und Iod stehen,

durch Umsetzung von Säurefluoriden der Formel (II)



in welcher  $X^1$  und  $X^2$  die oben genannten Bedeutungen haben, mit 3-Amino-acrylsäure-Derivaten der Formel (III)



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und Y die oben genannte Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Abwesenheit von Basen erfolgt.

5     2.     Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei

$R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Methyl, Ethyl, n-Propyl oder iso-Propyl, oder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidiny- oder Pyrolidiny-Ring bilden,

10     Y            ausgewählt ist aus  $(C=O)OR^3$ , wobei  $R^3$  ausgewählt ist aus Methyl, Ethyl, n-Propyl oder iso-Propyl.

$X^1$  und  $X^2$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Fluor, Chlor und Brom.

3.     Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei

15      $R^1$  und  $R^2$  Methyl sind,

Y             $(C=O)OC_2H_5$  ist und

$X^1$  und  $X^2$  beide Fluor sind.

4.     Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Dialkylaminoacrylsäure-Derivate  
20     ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 3-(N,N-Dimethylamino)-acrylsäuremethylester, 3-(N,N-Dimethylamino)-acrylsäureethylester, 3-(N,N-Diethylamino)-acrylsäureethylester, 3-(N,N-Dimethylamino)-acrylsäurenitril, 3-(N,N-Dimethylamino)-acrylsäuredimethylamid und 3-(N,N-Dimethylamino)-acrylsäurediethylamid.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel erfolgt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/007612

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. C07C227/16 C07C229/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                   | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2005/042468 A (BAYER CROPSOURCE AG [DE]; LANTZSCH REINHARD [DE]; JOERGES WOLFGANG [D] 12 May 2005 (2005-05-12) cited in the application example 1 | 1-5                   |

☐

Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the International filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

13 November 2008

Date of mailing of the International search report

21/11/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kleidernigg, Oliver

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/007612

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2005042468 A                           | 12-05-2005          | BR PI0415855 A             | 09-01-2007          |
|                                           |                     | CN 1871204 A               | 29-11-2006          |
|                                           |                     | DE 10349500 A1             | 02-06-2005          |
|                                           |                     | EP 1678119 A1              | 12-07-2006          |
|                                           |                     | JP 2007509850 T            | 19-04-2007          |
|                                           |                     | KR 20060109901 A           | 23-10-2006          |
|                                           |                     | MX PA06004339 A            | 05-06-2006          |
|                                           |                     | US 2006252944 A1           | 09-11-2006          |

---

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/007612

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
INV. C07C227/16 C07C229/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
C07C

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                                                  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| X          | WO 2005/042468 A (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; LANTZSCH REINHARD [DE]; JOERGES WOLFGANG [D] 12. Mai 2005 (2005-05-12) in der Anmeldung erwähnt<br>Beispiel 1<br>----- | 1-5                |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. November 2008

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/11/2008

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kleidernigg, Oliver

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/007612

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 2005042468 A                                    | 12-05-2005                    | BR PI0415855 A                    | 09-01-2007                    |
|                                                    |                               | CN 1871204 A                      | 29-11-2006                    |
|                                                    |                               | DE 10349500 A1                    | 02-06-2005                    |
|                                                    |                               | EP 1678119 A1                     | 12-07-2006                    |
|                                                    |                               | JP 2007509850 T                   | 19-04-2007                    |
|                                                    |                               | KR 20060109901 A                  | 23-10-2006                    |
|                                                    |                               | MX PA06004339 A                   | 05-06-2006                    |
|                                                    |                               | US 2006252944 A1                  | 09-11-2006                    |
| <hr/>                                              |                               |                                   |                               |