

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 231/14

(11) 공개번호 특2001-0053253
(43) 공개일자 2001년06월25일

(21) 출원번호	10-2000-7014934	(87) 국제공개번호	WO 2000/01673
(22) 출원일자	2000년12월28일	(87) 국제공개일자	2000년01월13일
번역문제출일자	2000년12월28일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1999/04297		
(86) 국제출원출원일자	1999년06월21일		
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스		
	국내특허 : 캐나다 중국 체코 헝가리 이스라엘 일본 대한민국 멕시코 미국 폴란드 러시아		
(30) 우선권주장	19829616.9 1998년07월02일 독일(DE)		
(71) 출원인	바이엘 악티엔게젤샤프트 빌프리더 하이너		
	독일 데-51368 레버쿠젠		
(72) 발명자	윌러, 니콜라우스		
	독일데-40789몬하임로트도른스트라췌52		
	마츠케, 미하엘		
	독일데-42113뮐페르탈암링겔부쉬15		
(74) 대리인	장수길, 김영		

심사청구 : 없음

(54) 1-알킬-피라졸-5-카르복시산 에스테르의 제조 방법

요약

본 발명은 물 및 용매의 존재하에서 2,4-디케토카르복시산 에스테르의 엔올레이트를 N-알킬히드라지늄의 염과 반응시키는 것을 포함하는, 1-알킬-피라졸-5-카르복시산 에스테르의 제조 방법에 관한 것이다. 이 방법은 원치않는 이성질체의 형성을 최소화하면서 1-알킬-피라졸-5-카르복시산 에스테르를 저가로 쉽게 제조하는데 사용할 수 있다.

색인어

1-알킬-피라졸-5-카르복시산 에스테르, 2,4-디케토카르복시산 에스테르의 엔올레이트, N-알킬히드라지늄의 염

명세서

본 발명은 2,4-디카르복시산 에스테르의 엔올레이트 및 N-알킬히드라지늄의 염으로부터의, 1-알킬-, 특히 또한 1,3-디알킬-피라졸-5-카르복시산 에스테르의 제조 방법에 관한 것이다.

알킬화제 (예, 알킬 할라이드, 디알킬 술페이트 또는 알킬 토실레이트)를 사용하여 피라졸-3-카르복시산 에스테르를 알킬화함으로써 1-알킬-피라졸-5-카르복시산 에스테르를 제조하는 것은 이미 공지되어 있다.

즉, EP 특허 출원 공개 제463 756호 및 동 제526 004호에는 에틸 3-n-프로필-피라졸-5-카르복실레이트를 디메틸 술페이트와 반응시킴으로써 에틸 1-메틸-3-n-프로필-피라졸-5-카르복실레이트를 제조하는 방법이 기재되어 있다. 명백히, 여기서는 크로마토그래피법에 의한 복잡한 분리가 요구되는, 2개의 이성질체 N-메틸-피라졸을 포함하는 혼합물이 형성된다.

디메틸 술페이트 또는 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트를 사용하는 알킬화에 의해 에틸 3-프로필-피라졸-5-카르복실레이트로부터 에틸 1-메틸- 및 에틸 1-에틸-3-프로필-피라졸-5-카르복실레이트를 제조하는 방법은 DE 특허 출원 공개 제19 27 429호에 기재되어 있다. 공지된 문헌을 기준으로 할 때 이성질체 혼합물의 형성이 항상 가능한 것으로 간주되어 왔음에도 불구하고, 이성질체의 발생 가능성, 이들의 분리 또는 원하는 생성물의 총 수율에 대해서는 언급되어 있지 않다. 따라서, 메틸 요오다이드 및 보조 염기로서 나트륨 메톡시드를 사용하여 메틸 3,4-디메틸-피라졸-5-카르복실레이트를 메틸화시킴으로써 "반복된 정류 후"에만 이성질체로 분리될 수 있는 이성질체 트리메틸 피라졸 카르복시산 에스테르의 혼합물이 생성된다 [J.Prakt.Chem. 126, 198 (1930)]. 무수 알콜 중 에틸 브로마이드/나트륨으로 에틸 3-메틸-피라졸-5-카르복실레이트를 메틸화하면 에틸 1-에틸-3-메틸-피라졸-5-카르복실레이트 및 에틸 1-메틸-5-메틸-피라졸-3-카르복실레이트의 혼합물이 대략 1:3의 비율로, 즉 종종 원하는 1,3-디알킬 이성질체가 상당히 소량으로 형성되고, 3중 증류후에만 순수하게 수득된다 [Chem.Ber. 59, 603 (1926)].

1-알킬-피라졸-5-카르복시산 에스테르의 또다른 종종 사용되는 제조 방법에는 N-알킬히드라진과 2,4-디케토카르복시산 에스테르의 반응이 포함된다. 마찬가지로, 여기서 수득되는 이성질체 혼합물은 일반적으로 종종 바람직하지 못한 이성질체를 주로 함유하는 한편, 복잡한 분리 과정을 필요로 한다. 따라서, 메틸히드라진과 에틸 2,4-디옥소펜탄카르복실레이트의 반응으로 1,5-디메틸-피라졸-3-카르복실레이트 및 상응하는 2,4-디메틸 이성질체의 1:1 혼합물이 생성된다 [Austr.J.Chem. 36, 135-147 (1983)]. 다른 저자들은 상기 반응에서 35:65의 더욱 덜바람직한 비율을 보고하였고 [Chem.Ber. 59, 1282, (1926)], 이는 비교 실험에서 확인되었다. 같은 저자들은 유사한 에테르화된 엔올, 예를 들어 O-에틸 아세톤 옥살레이트 및 메틸히드라진을 사용하여 훨씬 더 불량한 결과 (이성질체 비율 15:85)를 얻었다. 일반적으로, 이들 반응에서는 디케토 에스테르와 유리 히드라진이 사용되거나, 수산화 나트륨 또는 탄산 나트륨과 같은 염기와 히드라진이 유리되는 디케토 에스테르 (엔올레이트)의 나트륨염 및 히드라진 염이 사용된다.

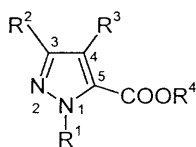
종래 기술의 제조 방법으로 수득되는 반응 혼합물은 형성된 2가지 이성질체의 증류 분리를 막는 부산물을 함유하므로, 증류에 의해 후처리될 수 없다.

본 출원인이 일찌기 제안한 바에 따라, 1-알킬-피라졸-5-카르복시산 에스테르는 용매, 예를 들어 알콜의 존재하에서 2,4-디케토카르복시산 에스테르의 엔올레이트를 N-알킬히드라지늄 염과 반응시킴으로써 제조된다 [독일 특허 출원 제19 701 277.9호]. N-알킬히드라지늄 염은 알콜의 존재하에서 산을 사용하여 알킬히드라진으로부터 제조되어야 한다. 이를 위해서, 알킬히드라진은 순수한 형태로 취급되어야 하는데, 그의 독성 및 폭발성 때문에 (문헌 [Roempp Lexikon Chemie-Version 1.3 (1997)- methylhydrazine is a rocket fuel] 참조), 안전은 특히 고가의 비용으로만 가능해진다.

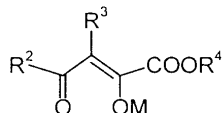
따라서, 가능한 한 이성질체가 없고 안전을 위한 고가의 비용을 요구하지 않는 1-알킬-피라졸-5-카르복시산 에스테르의 선택적인 제조를 위한 방법이 여전히 필요하다.

따라서, 본 발명은 용매 및 물의 존재하에서 화학식 I의 2,4-디케토카르복시산 에스테르의 엔올레이트를 화학식 II의 N-알킬히드라지늄 염과 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 I의 1-알킬-피라졸-5-카르복시산 에스테르의 제조 방법을 제공한다.

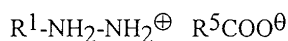
화학식 I



화학식 II



화학식 III



상기 식 중에서,

R^1 및 R^4 는 서로 독립적으로 각각 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_7 -시클로알킬 또는 임의로는 치환된 C_7-C_{12} -아랄킬을 나타내고,

R^2 및 R^3 는 서로 독립적으로 각각 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_7 -시클로알킬 또는 임의로는 치환된 C_7-C_{12} -아랄킬을 나타내고,

M은 등가의 금속 원자를 나타내고,

R^5 는 COO^{\ominus} 잔기와 함께 유기산의 음이온을 나타낸다.

C₇-C₁₂-아랄킬, 바람직하게는 벤질, 및 C₆-C₁₀-아릴 (하기 언급됨), 바람직하게는 페닐 (하기 언급됨)은 각 경우 예를 들어 할로겐 원자 및 C₁-C₄-알킬 라디칼의 군으로부터 선택된 2개 이하의 치환체를 함유할 수 있다.

화학식 II의 바람직한 디케토카르복시산 에스테르 엔올레이트는 라디칼 R² 및 R³가 서로 독립적으로 각각 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-시클로알킬 또는 임의로 치환된 벤질인 것, 및 또한 라디칼 R⁴가 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₄-알킬을 나타내는 것이다.

특히 바람직한 것은 R² 및 R⁴가 각각 C₁-C₄-알킬을 나타내고, R³가 H를 나타내는 화학식 II의 2,4-디케토카르복시산 에스테르 엔올레이트이다.

화학식 II의 화합물에서, M은 바람직하게는 1가 금속 원자 또는 등가의 2가 금속 원자를 나타낸다. 예는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘이다. 특히 바람직한 것은 나트륨, 리튬 및 마그네슘이다.

화학식 III의 바람직한 N-알킬히드라지늄 염은 R¹이 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₄-알킬 또는 임의로는 치환된 벤질을 나타내고, R⁵가 임의로는 상기 언급된 바와 같이 치환될 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆-알킬, C₃-C₇-시클로알킬, C₇-C₁₂-아랄킬 또는 C₆-C₁₀-아릴을 나타내는 것이다.

또한, R⁵는 COO⁶ 잔기와 함께 다염기성 유기산의 음이온을 나타낼 수 있다. 예는 옥살산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 아디프산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산 및 시트르산의 음이온이고, 이들은 각 경우 1가 음이온 또는 다가 음이온일 수 있다. 이러한 음이온은 1개 이상의 COO⁶ 잔기를 함유할 수 있고, 적합하다면, 추가로 또한 COOH 라디칼을 함유할 수 있다. 다염기성 유기산의 음이온의 경우, 알킬히드라진은 산을 기준으로 등몰량으로, 또는 산 기의 수에 상응하는 양으로 사용할 수 있다.

화학식 II의 디케토 에스테르 엔올레이트는 예를 들어 상응하는 순수한 분리된 2,4-디케토 에스테르로부터 알콕시드를 첨가함으로써 제조할 수 있다. 적합한 알콕시드는 예를 들어 화학식 IV에 상응하는 것이다.

화학식 IV



상기 식 중에서,

M은 화학식 II에 대해 정의된 바와 같고,

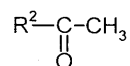
R⁶는 C₁-C₄-알킬을 나타내고,

n은 M의 원자가에 상응한다.

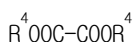
화학식 II의 디케토 에스테르 엔올레이트의 제조는 용매 중, 예를 들어 C₁-C₄-알콜 중에서 수행할 수 있다.

또한, 화학식 II의 디케토 에스테르 엔올레이트는 통상적인 방법에 따라 화학식 V의 메틸 알킬 케톤을 화학식 VI의 옥살산 에스테르와 축합함으로써 제조할 수 있다.

화학식 V



화학식 VI



상기 식 중에서,

R² 및 R⁴는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

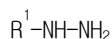
마찬가지로, 이 반응은 알콕시드, 예를 들어 화학식 IV의 알콕시드, 및 용매의 존재하에서 수행된다. 얻어진 조 반응 혼합물은 화학식 III의 N-알킬히드라지늄 염과의 반응에 직접 사용할 수 있다.

화학식 V의 메틸 알킬 케톤의 화학식 VI의 옥살산 에스테르와의 반응 및 화학식 III의 N-알킬히드라지늄 염과의 추가 반응에 적합한 용매는 예를 들어 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올 및 n-, i-, s- 및 t-부탄올과 같은 알콜이다. 화학식 IV의 알콕시드는 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속 M을 화학식 IV의 알콕시드에 상응하는 알콜에 용해시킴으로써 제조될 수 있다.

물은 유리하게는 화학식 III의 히드라지늄 염과 함께 또는 후속적으로 반응 혼합물에 도입된다.

화학식 III의 히드라지늄 염은 예를 들어 화학식 VII의 알킬히드라진을 화학식 VIII의 카르복시산과 혼합함으로써 제조할 수 있다.

화학식 VII



화학식 VIII



상기 식 중에서,

R^1 은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고,

R^5 는 화학식 III에 대해 정의된 바와 같다.

적합하다면, 반응은 용매, 예를 들어 알코올을 첨가하여 수행할 수 있다.

반응은 (예를 들어 화학식 VII의) 알킬히드라진 수용액을 (예를 들어 화학식 VIII의) 카르복시산과 반응 시킴으로써 수득되는 화학식 III의 히드라지늄 염 용액을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다. 이러한 방식으로, 순수한 알킬히드라진의 취급을 피할 수 있고, 순수한 알킬히드라진을 취급할 때 요구되는 안전을 위한 고가의 비용이 필요치 않게 된다. 이러한 방식으로, 1-알킬-피라졸-5-카르복시산 에스테르가 상당히 더 경제적으로 제조될 수 있다.

화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 II의 엔올레이트 및 화학식 III의 N-알킬히드라지늄 염은 모두 유리하게는 제조시 수득되는 알코올 또는 수용액 형태로 혼합된다. 침전되는 경향이 있는 엔올레이트 또는 N-알킬히드라지늄 염의 분획은 가열 및(또는) 추가 용매 및(또는) 물을 첨가함으로써 다시 용해되거나 용액 중에 보유될 수 있다. 예를 들어, 알코올 엔올레이트 용액이 먼저 충전된 N-알킬히드라지늄 염 수용액에 첨가될 수 있거나, 반대로 N-알킬히드라지늄 염 수용액이 먼저 충전된 알코올 엔올레이트 용액에 첨가될 수 있다.

사용된 용매 및 물의 총량은 일반적으로 교반가능한 현탁액 또는 용액으로 존재하도록 선택된다. 반응 혼합물 1몰 당 용매와 물의 총량은 예를 들어 100 내지 2000 mL이다. 상기 양은 바람직하게는 200 내지 1000 mL, 특히 바람직하게는 250 내지 500 mL이다. 용매와 물의 총량에는 물이 예를 들어 10 내지 60 중량%, 바람직하게는 15 내지 40 중량%로 포함될 수 있다.

화학식 II의 디케토 에스테르 엔올레이트의 화학식 III의 N-알킬히드라지늄 염과의 반응을 위한 물비는 넓은 범위 내에서 변할 수 있고, 예를 들어 5:1 내지 1:5이다. 바람직한 실시형태에서, 화학식 II의 디케토 에스테르 엔올레이트 및 화학식 III의 N-알킬히드라지늄 염은 대략적으로 등몰량, 예를 들어 화학식 III의 N-알킬히드라지늄 염 1몰 당 화학식 II의 디케토 에스테르 엔올레이트 0.9 내지 1.1 몰로 반응시킨다.

또한, 디케토 에스테르 엔올레이트의 제조를 위한 알콕시드의 양은 넓은 범위 내에서 다양할 수 있다. 등몰량 이상이 바람직하다.

디케토 에스테르가 상기 설명된 바와 같은 이전 단계에서 화학식 V의 케톤 및 화학식 VI의 옥살산 에스테르로부터 제조되는 경우, 이들의 몰비도 또한 다양할 수 있다. 반응은 예를 들어 각 경우 화학식 VI의 옥살산 에스테르 및 화학식 IV의 알콕시드를 기준으로 화학식 V의 케톤 1몰% 이상 10 몰% 미만으로 약간 적은 양으로써 수행된다. 화학식 VI의 옥살산 에스테르 및 화학식 IV의 알콕시드는 각각 다른 화합물과 대략 동일한 몰량으로 사용하는 것이 바람직하다. 따라서, 예를 들어 물비는 화학식 V의 케톤 0.9 내지 0.99 몰 대 화학식 VI의 옥살산 에스테르 0.9 내지 1.1 몰 대 화학식 IV의 알콕시드 0.9 내지 1.1 몰이다.

화학식 VII의 알킬히드라진, 바람직하게는 화학식 III의 알킬히드라진의 수용액, 및 화학식 VIII의 카르복시산으로부터 화학식 III의 N-알킬히드라지늄 염을 제조할 때, 충전된 2가지 물질의 물비는 넓은 한계 내에서 다양할 수 있다. 알킬히드라진 1몰 당 산 1 내지 1.5 몰을 사용하는 것이 바람직하다. 알킬히드라진 및 카르복시산 등몰량을 사용하는 것이 특히 바람직하다.

화학식 IV의 알콕시드가 과량 존재하는 경우, 화학식 VIII의 카르복시산을 과량 사용하는 것이 유리하다. 그 다음, 이러한 알콕시드 과량은 산 과량으로 중화시킬 수 있다.

화학식 II 및 III의 반응 성분의 반응을 위한 반응 온도는 예를 들어 -20 내지 +100 °C, 바람직하게는 0 내지 80 °C, 특히 바람직하게는 20 내지 50 °C이다. 또한, 반응 성분들이 혼합된 후 교반을 계속할 때의 온도에도 적용된다.

반응 시간 (반응 성분들의 혼합+반응 성분들이 혼합된 후 반응 혼합물의 교반)은 예를 들어 0.5 내지 12 시간, 바람직하게는 1 내지 8시간, 특히 바람직하게는 2 내지 5시간이다. 본 발명에 따른 방법에서는 상기 화학식 II의 화합물들을 사용하는 것이 바람직하다:

나트륨, 리튬, 칼륨 또는 마그네슘 엔올레이트로서 에틸 2,4-디케토펜탄카르복실레이트, 에틸 2,4-디케토헥산카르복실레이트, 에틸 2,4-디케토평탄카르복실레이트, 에틸 2,4-디케토옥탄카르복실레이트 및 에틸 2,4-디케토-3-에틸펜탄카르복실레이트 (각 경우 그의 나트륨, 리튬, 마그네슘 또는 칼륨 엔올레이트 염의 형태임) 및 마찬가지로 상기 언급된 엔올레이트 염 형태의 상기 언급된 디케토카르복시산의 메틸, n-프로

필, i-프로필 및 n-, i-, s- 및 t-부틸 에스테르.

화합식 III의 바람직한 N-알킬히드라지늄 염은 메틸히드라지늄 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 이소부티레이트, 벤조에이트, 옥살레이트 및 숙시네이트, N-프로필히드라지늄 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 이소부티레이트 및 벤조에이트, 메틸히드라지늄 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, i-부티레이트, 벤조에이트, 옥살레이트 및 숙시네이트, 및 또한 i-프로필-, n-부틸-, t-부틸-, 벤질- 및 N-펜틸히드라진의 상기 언급된 카르복시산 음이온과의 히드라지늄 염이다.

에틸 2,4-디케토헵탄카르복실레이트 나트륨 염의 메틸히드라지늄 포르메이트와의 반응예를 사용하여 설명되는 본 발명에 따른 방법의 일반적인 실시형태는 하기와 같다:

에틸 2,4-디케토헵탄카르복실레이트의 나트륨 염은 보조 염기로서 나트륨 에톡시드를 사용하여 에탄올 중 2-펜타논 및 옥살산 에스테르로부터 공지된 방법 (예를 들어 문헌 [Organikum, 19th Ed. p.490 (1993)] 참조)과 유사하게 제조된다. 이 용액을 50 °C에서 유지하여 엔올레이트의 침전을 막고, (메틸히드라진을 우선 물에 넣고, 아세트산을 적가하여) 미리 제조된 메틸히드라지늄 포르메이트 수용액에 1시간에 걸쳐서 첨가하였다. 적합한 시간 동안 교반을 계속하고, 과잉의 에탄올을 증류 제거하고, 혼합물을 톨루엔, 및 적합하게는 추가의 물과 혼합한다. 상 분리를 향상시키기 위해, 적합하게는 적합한 계면활성제, 예를 들어 알칸술포네이트를 첨가하고(하거나) 예를 들어 염을 첨가함으로써 수성상 중 이온 농도를 증가시킬 수 있다. 톨루엔 상을 분리 제거하고, 수성상은 톨루엔으로 2회 이상 추출하고, 합한 유기상은 물로 재추출하였다. 물은 적합하게는 산 및(또는) 염을 함유할 수 있다. 톨루엔 중 조 피라졸의 용액은 용매를 증류 제거함으로써 농축시키고, 잔류물은 감압하에 분별 증류한다. 2개의 이성질체 피라졸은 분리에 고비용이 전혀 들지 않으면서 순수한 형태로 분리될 수 있다.

물의 존재하에서도 N-알킬피라졸의 제조를 위해 N-알킬히드라지늄 염을 사용하면 입체선택성에 유리한 효과를 미친다는 것은 매우 놀라운 일이다. 종래의 기술에 따라, 카르복시기로부터 떨어져 있는 질소에 알킬 라디칼을 갖는 원치않는 이성질체는 유리 알킬히드라진 (자체로 또는 알칼리 금속 수용액에 의해 그의 염으로부터 유리되어 사용되는 가는 중요하지 않음)이 사용되는 경우 바람직하게 형성되나, 화합식 III의 N-알킬히드라지늄 염은 바람직하게는 알킬기가 피라졸 중 카르보닐기에 가장 근접한 질소에 위치한 원하는 이성질체 I을 제공한다. 놀랍게도, 순수한 알킬히드라진의 취급에 드는 고비용은 본 발명에 따라 물이 존재함으로써 막을 수 있고, 그럼에도 원하는 이성질체가 다량 수득된다.

화합식 I의 1-알킬-피라졸-5-카르복시산 에스테르는 혈관활성 및(또는) 진경 작용을 갖는 제약학적 활성 화합물 제조에 있어 (유럽 특허 출원 공개 제463 756호, 동 제526 004호 및 독일 특허 출원 공개 제19 27 429호 참조), 및 또한 살충 및 진드기 살충 작용을 갖는 살충제 제조에 있어 (일본 특허 출원 공개 제89-114 466호) 유용한 중간체이다.

실시예

에틸 1-메틸-3-n-프로필피라졸-5-카르복실레이트

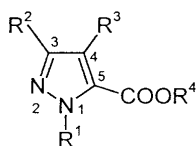
1 l 들이 4구 플라스크에, 디에틸 옥살레이트 146.1 g을 먼저 충전시키고, 펜탄-2-온 86.1 g 및 에탄올 3g을 첨가하였다. 교반하면서, 나트륨 에톡시드 20 중량% 농도 용액 340.3 g을 25 내지 40 °C에서 1시간 동안 계량도입하고, 추가 피널을 에탄올 3g으로 세정하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 1시간에 이어서 80 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 50 °C로 냉각하였다. 반응 혼합물을 교반하는 동안, 메틸히드라진 40 중량% 농도 수용액 126.7 g을 다른 플라스크에 먼저 충전시키고, 이에 아세트산 66 g을 5 내지 30 °C에서 1시간 동안 적가한 후, 혼합물을 0 °C로 냉각하였다. 50 °C로 유지된 상기와 같이 제조된 에틸 2,4-디케토헵타노에이트 엔올레이트 용액을 반응 혼합물의 온도가 0 내지 10 °C에서 유지되고, 에틸 2,4-디케토헵타노에이트 엔올레이트 용액의 온도가 대략 50 °C에서 유지되도록 상기 혼합물에 2시간 동안 적가하였다. 추가 피널을 에탄올 3g으로 세정하였다. 이어서 바닥 온도가 88 °C에 도달할 때까지 용매를 증류 제거하였다. 바닥을 냉각시키고, 톨루엔 300 ml, 물 500 ml, 메조라트 (Mersolat: 등록상표) H 30 45 g 및 염화 나트륨 20 g과 교반하면서 혼합하였다. 수성상을 분리 제거하고, 톨루엔 100 ml로 세정하였다. 유기상을 모아서, 10 중량% 농도 황산 210 g 및 염화 나트륨 10 중량% 농도 용액 200 ml로 세척한 후, 바닥 온도가 70 °C에 도달할 때까지 60 mbar에서 농축하였다. 이리하여 에틸 1-메틸-3-n-프로필피라졸-5-카르복실레이트 54.2 중량% 및 "톨린 이성질체"인 에틸 1-메틸-5-n-프로필피라졸-3-카르복실레이트 19.5 중량%로 구성된 갈색 오일 211 g을 얻었고, 이는 원하는 화합물 58.3%의 수율에 상응한다.

(57) 청구의 범위

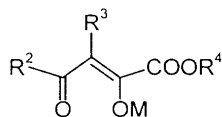
청구항 1

용매 및 물의 존재하에서 화합식 II의 2,4-디케토카르복시산 에스테르의 엔올레이트를 화합식 III의 N-알킬히드라지늄 염과 반응시키는 것을 포함하는, 화합식 I의 1-알킬-피라졸-5-카르복시산 에스테르의 제조 방법.

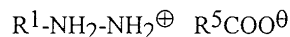
< 화합식 I >



< 화학식 II >



< 화학식 III >



상기 식 중에서,

R^1 및 R^4 는 서로 독립적으로 각각 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_7 -시클로알킬 또는 임의로는 치환된 C_7-C_{12} -아랄킬을 나타내고,

R^2 및 R^3 는 서로 독립적으로 각각 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_7 -시클로알킬 또는 임의로는 치환된 C_7-C_{12} -아랄킬을 나타내고,

M은 등가의 금속 원자를 나타내고,

R^5 는 COO^{\ominus} 잔기와 함께 유기산의 음이온을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 II의 디케토카르복시산 에스테르 엔올레이트가 라디칼 R^2 및 R^3 는 서로 독립적으로 각각 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_4 -알킬, C_3-C_6 -시클로알킬 또는 임의로 치환된 벤질인 것, 및 또한 라디칼 R^4 는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_4 -알킬을 나타내고, M은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 마그네슘을 나타내는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 III의 N-알킬히드라지늄 염이 R^1 은 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_4 -알킬 또는 임의로는 치환된 벤질을 나타내고, R^5 는 임의로는 치환될 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_7 -시클로알킬, C_7-C_{12} -아랄킬 또는 C_6-C_{10} -아릴을 나타내는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 III에서 R^5 가 COO^{\ominus} 잔기와 함께 옥살산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 아디프산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산 또는 시트르산과 같은 다염기성 유기산의 음이온을 나타내는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 물이 화학식 III의 N-알킬히드라지늄 염과 함께 또는 후속적으로 반응 혼합물에 도입되는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 알킬히드라진 수용액을 카르복시산과 반응시킴으로써 수득되는 화학식 III의 N-알킬히드라지늄 염 용액을 사용하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 II의 디케토 에스테르 엔올레이트를 상응하는 순수한 분리된 2,4-디케토 에스테르로부터 용매의 존재하에서 알콕시드를 첨가함으로써 제조하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 반응 혼합물 1몰 당 용매 또는 물 100 내지 2000 mL가 존재하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 화학식 II의 디케토 에스테르 엔올레이트의 N-알킬히드라지늄 염과의 반응을 위한 물비가 5:1 내지 1:50이되고, 디케토 에스테르 엔올레이트의 제조를 위한 알코올의 양이 등몰량 이상이고, 물비는 화학식 V의 케톤 0.9 내지 0.99 몰 대 화학식 VI의 옥살산 에스테르 0.9 내지 1.1 몰 대 화학식 IV의 알콕시드 0.9 내지 1.1 몰%인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 화학식 II 및 III의 반응 성분의 반응을 위한 반응 온도가 -20 내지 +100 °C이고, 반응 시간이 0.5 내지 12 시간인 방법.