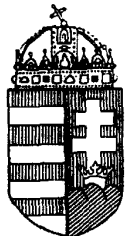


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201 022 B

(22) Bejelentés napja: 1988.09.02.

(21) 4544/88

(33) DE

(32) 1987.09.04.

(31) P 37 29 598.5

(51) Int Cl⁵

C 07 D 231/14

(41) (42) Közzététel napja: 1989.06.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1990.09.28. SZKV/1990.09.

(72) Feltalálók:

dr. Sohn Erich, Gersthofen,

dr. Kunstmann Rudolf, Aystetten (DE)

(73) Szabadalmaz:

Hoechst AG, Frankfurt/Main (DE)

(54) ELJÁRÁS 1-ARIL-PIRAZOL-3-KARBONSAV-ÉSZTER-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű 1-aril-pirazol-3-karbonsav-észterek. A képletben

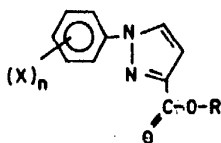
X jelentése egymástól függetlenül halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxycsoport vagy 3 halogénatommal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos

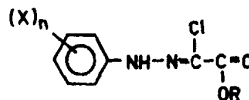
alkilcsoport és

n értéke 1 és 4 közötti egész szám.

Az új eljárás szerint (II) általános képletű klór-hidrazonokat — a képletben X, n és R jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben — norbornadiénnel reagáltatnak szobahőmérséklet és 180 °C közötti hőmérsékleten, oldószer és adott esetben segédanyag jelenlétében.



(I)



(II)

A leírás terjedelme: 4 oldal, 1 ábra

HU 201 022 B

A találmány tárgya eljárás 1-aril-pirazol-3-karbonsav-észter-származékok előállítására.

Az (I) általános képletű 1-aril-pirazol-3-karbonsav-észterek nagyhatású antidótumok herbicid készítményekben (3.633.840. számú német szövetségi köztársasági közzétételi irat). Az ott ismertetett eljárás szerint ezeket a pirazolokat fenil-hidrazinok és 2-etoxi-2-oxo-but-3-én-sav-észterek gyűrűzáró reakcióival állítják elő. Ekkor a kívánt 3-pirazol-karbonsav-észter a megfelelő 5-pirazol-karbonsav-észterrel együtt keverékként keletkezik. Ezért szükség van egy költséges izomerelválasztásra. Azon kívül a nemkívánatos melléktermék elhelyezéséről is gondoskodni kell. Az eljárásnak tehát jelentős technikai hátrányai vannak.

Ismeretes továbbá, hogy pirazolokat elő lehet állítani 1,3-dipoláris cikloaddícióval is. Így fenil-szidonból acetilénnel pirazol állítható elő (1.261.125. számú német szövetségi köztársasági közzétételi irat). Ennél a reakciónál is azonban izomerkeverék keletkezik (a 3- és a 4-pirazol-karbonsav-észterek keveréke).

3-Pirazol-karbonsav-észterek szelektív szintézisét csupán a következő körülményes, többlépcsős szintézissel írták le.

N-fenil-C-acetil-nitril-imint norbornadiénnel pirazolino-norbornénné ciklokondenzálnak, végül aromássá teszik és így 3-acetil-pirazol keletkezik, majd $J_2/NaOH$ -val savvá lebontják (R. Huisgen és munkatársai: Chem. Ber. 101, 536–551/1968/). Észterezéssel kapják végül a kívánt terméket.

A találmány szerinti eljárással 3-pirazol-karbonsav-észterek előállítására az ismert eljárásokkal együttjáró hátrányok kiküszöbölhetők.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy N-fenil-C-alkoxi-karbonil-nitrilimine és norbornadién reakciójával az (I) általános képletű vegyületek szelektív módon, magas kitermeléssel állíthatók elő.

A találmány tárgya tehát eljárás (I) általános képletű 1-aril-pirazol-3-karbonsav-észterek előállítására — a képletben

X jelentése egymástól függetlenül halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport és

n értéke 1 és 4 közötti egész szám — oly módon, hogy egy (II) általános képletű klór-hidrazont — a képletben X, R és n jelentése az (I) képletben megadott — inert szerves oldószerben, előnyösen toluolban, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfidban, adott esetben — a (II) általános képletű vegyülethez viszonyított — 1–10 mól szerves vagy szervetlen segédanyag, előnyösen trietil-amin, piridin, $NaHCO_3$, K_2CO_3 vagy $KHCO_3$ jelenlétében, szobahőmérséklet és $180^\circ C$ közötti hőmérsékleten (III) képletű norbornadiénnel reagáltatunk.

Fenil-alkoxi-karbonil-nitrilimine elektrongazdag kettős kötással rendelkező vegyületekkel való reakciója már korábban is ismeretes volt, például reakció ciklusos enaminnal (Fusco és munkatársai: Gazz. Chim. Ital, 91, 1233/1961/) vagy bisz-morforin-etán-vegyületekkel (synthesis 1967 584/685). Szimmetrikus etén-vegyületekkel azonban a kívánt

termék csak igen alacsony kitermeléssel volt előállítható.

Ezért nem volt várható, hogy az N-fenil-C-alkoxi-karbonil-nitrilimine polarizálatlan elektronszegény kettős kötással rendelkező vegyületekkel, például a norbornadiénnel ilyen kitűnő kitermeléssel reagálnak.

A találmány szerinti eljárást előnyösen alkalmazzuk olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése halogénatom, 1-es helyzetben halogénatommal háromszorosan helyettesített alkilcsoport és

n értéke 1, 2 vagy 3.

Halogénatommal helyettesített alkilcsoporton előnyösen a $-CF_3$ csoportot értjük.

A (II) és (III) általános képletű vegyület oldószer nélkül is reagáltatható, előnyösen azonban a reakciót inert szerves oldószerben, például benzolban, toluolban, xilolban, klór-benzolban, mono-, di- vagy trietilén-glikol-éterben, dimetil-formamidban, dimetil-szulfidban, N-metil-pirrolidinban vagy piridinben végezzük.

Az eljárást előnyösen szerves vagy szervetlen segédanyag jelenlétében végezzük, ilyen például a trialkil-amin, piridin, alkálifém-karbonát vagy alkálifém-hidrogén-karbonát, alkáliföldfém-karbonát vagy alkáliföldfém-karbonát, alkáliföldfém-karbonát vagy alkáliföldfém-hidrogén-karbonát vagy alkáliföldfém-hidroxid, vagy alkálifém-alkoholát.

A bázist célszerűen feleslegben alkalmazzuk, előnyösen 1 mól (II) általános képletű vegyülethez 1–10 mól segédanyagot alkalmazunk.

A norbornadiént is célszerűen legfeljebb 20-szor feleslegben alkalmazzuk, általában 1 mól (II) általános képletű vegyülethez 5–15 mólt alkalmazunk. Az eljárást szobahőmérséklet és $180^\circ C$ közötti hőmérsékleten végezzük. A reakció során először a (IV) általános képletű közbenső termék keletkezik, amelyből további melegítésre keletkezik a végtermék. Ha a reakciót először viszonylag alacsony hőmérsékleten (szobahőmérséklet és $80^\circ C$ között) végezzük, akkor oldható segédanyag hozzáadásával a (IV) általános képletű közbenső termék izolálható.

A (IV) általános képletű közbenső termék további hasításához a reakció hőmérsékletét 60 – $180^\circ C$ -ra, előnyösen 70 – $160^\circ C$ -ra kell emelni. A (II) általános képletű klór-hidrazonok a szokásos eljárásokkal előállíthatók. Például előállíthatók a megfelelő anilinekból diazotálással és 2-klór-acet-ecetszterrel való kapcsolással.

Az ennél a szintézisnél kapott klór-hidrazonokat előzetes tisztítás nélkül közvetlenül az oldószer hozzáadása után norbornadiénnel ciklokondenzáltatjuk.

A következőkben néhány példán keresztül közelebbről is bemutatjuk a találmányt.

1. Előállítási példák

1. példa

1-(2,4-Diklór-fenil)-pirazol-3-karbonsav-etilészter
14,8 g (0,05 mól) 2-klór-glioxilsav-etilészter-2,4-

diklór-fenil-hidrazont (IIa) 50 ml toluolban 50 ml norbornadiénnel és 20 ml trietil-aminnal 1 órán keresztül 70 °C-on kevertetünk. Lehűlés után a csapadékról az oldószert leszívjuk, a csapadékot 20 ml toluollal mossuk és a toluolfázist vízsugárszivattyúval szárazra pároljuk. A maradékot gradiens oldószerezrel (petroléter /40–70°/ — tiszta etil-acetát) szilikagélén kromatografáljuk. 14,5 g színtelen olajat kapunk. A kitermelés az elméleti 82%-a. A termék azonosítását NMR-spektroszkópiával végezzük. Az így előállított 1-(2,4-diklór-fenil)-3-etoxi-karbonil-pirazol[2.2.1]biciklo-heptén-ből 3,5 g-ot (0,01 mól) 3 órán keresztül vízsugárszivattyúval előállított vákuumban 150 °C-ra melegítünk és lehűtés után petroléterből átkristályosítjuk. Így 2,6 g terméket kapunk tük formájában. Olvadáspont 88–90 °C. Kitermelés: az elméleti 88%-a.

2. példa

1-(2,4-Diklór-fenil)-pirazol-3-karbonsav-etilészter

29,6 g (0,1 mól) 2-klór-glioxilsav-etilészter-2,4-diklór-fenil-hidrazon 100 ml toluollal készített oldatát 50 ml norbornadiénnel és 40 ml trietil-aminnal egy órán keresztül 70 °C-on kevertetjük. Lehűtés után a csapadékról az oldószert leszívjuk, azt 30 ml toluollal mossuk és az egyesített toluolos fázisokat vízsugárszivattyúval lepároljuk. A maradékot 3 órán keresztül vízsugárszivattyúval előállított vákuumban 160 °C-ra melegítjük, majd lehűtés után 150 ml ecetsav-etilészter és 100 ml víz keverékével felvesszük, 100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vízsugárszivattyúval szárazra pároljuk. Oszlopkromatográfia után 25,6 g kívánt terméket kapunk. Kitermelés: az elméleti 90%-a. A kristályok olvadáspontja 88–90 °C.

3. példa

1-(2,4-Diklór-fenil)-pirazol-3-karbonsav-etilészter

14,8 g (IIa)-t 100 ml toluolban 50 ml norbornadiénnel és 30 ml piridinnel 40 órán keresztül 100 °C-on kevertetjük. Lehűtés után vízsugárszivattyúval szárazra pároljuk és a 2. példában leírt módon feldolgozzuk. Így 4,3 g kristályt kapunk. Kitermelés: az elméleti 30%-a. Olvadáspont: 88–89 °C.

4. példa

1-(2,4-Diklór-fenil)-pirazol-3-karbonsav-metilészter

14,6 g (0,05 mól) 2-klór-glioxilsav-metilészter-2,4-diklór-fenil-hidrazont 100 ml toluolban 50 ml norbornadiénnel és 10 g NaHCO₃-nal 24 órán keresztül 70 °C-on kevertetjük. Lehűtés után az elegyet a 2. példában leírt módon dolgozzuk fel. 6,2 g kristályos terméket kapunk. Kitermelés: az elméleti 46%-a. Olvadáspont: 105–107 °C.

5. példa

1-(2,4-Diklór-fenil)-pirazol-3-karbonsav-etilészter

5,9 g (0,020 mól) (IIa) vegyületet 50 ml dimetil-formamidban 20 ml norbornadiénnel és 5 g NaHCO₃-mal 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetünk. A kapott csapadékról az oldószert leszívjuk és 20 ml dimetil-formamiddal mossuk. A szűrletet vízsugárszivattyúval szárazra pároljuk és a kapott maradékot 3 órán keresztül 160 °C-ra melegítjük. Oszlopkromatográfia után (szilikagélén, oldószerként petroléter /30–70°-os/ — etil-acetát gradienst alkalmazva) 4,6 g kristályos terméket kapunk. Kitermelés: az elméleti 81%-a. Olvadáspont: 88–90 °C.

6. példa

1-(2,4-Diklór-fenil)-pirazol-3-karbonsav-etilészter

5,9 g (0,02 mól) (IIa) terméket 50 ml dimetil-formamidban 100 °C-on 20 ml norbornadiénnel és 6 g K₂CO₃-mal 8 órán keresztül kevertetünk. Lehűtés után a csapadékról az oldószert leszívjuk és azt 20 ml dimetil-formamiddal mossuk. A szűrletet vízsugárszivattyúval szárazra pároljuk, majd az 5. példában leírt kromatografálást végezzük. 2,1 g kristályos terméket kapunk. Kitermelés: az elméleti 37%-a. Olvadáspont: 88–90 °C.

7. példa

1-(2,4-Diklór-fenil)-pirazol-3-karbonsav-etilészter

5,9 g (0,02 mól) (IIa) terméket 50 ml dimetil-formamidban 20 ml norbornadiénnel 40 órán keresztül 140 °C-on kevertetünk. Az oldószert vízsugárszivattyúval leszívjuk és szilikagélén kromatografálást végzünk. 1,9 g kristályt kapunk. Kitermelés: az elméleti 33%-a. Olvadáspont: 88–90 °C.

8. példa

1-(2,4-Diklór-fenil)-pirazol-3-karbonsav-etilészter

5,9 g (0,02 mól) (IIa) vegyületet 40 ml dimetil-szulfoxidban 20 ml norbornadiénnel és 6 g KHCO₃-mal 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetünk, majd 3 órán keresztül 150 °C-on kevertetünk. A reakcióelegyet 100 ml vízre öntjük és az oldószert a csapadékról leszívjuk. Oszlopkromatográfia után 4,7 g kristályos terméket kapunk. Kitermelés: az elméleti 82%-a. Olvadáspont: 88–90 °C.

Analóg módon állítjuk elő a 9–17. példa (I) általános képletű észtereit a megfelelő kiindulási anyagokból. Az eredményeket az 1. táblázatban tüntetjük fel.

1. táblázat

Pld.sz.	X _n	R	Op. (°C)	Kitermelés (%)	Analóg pld.sz.	n ²⁰
9.	2,4-Br ₂	C ₂ H ₅	103–5	68	1	
10.	4-O-n-C ₄ H ₉ -2-CF ₃	C ₂ H ₅	28–32	78	2	
11.	4-CH ₃ O	C ₂ H ₅	olaj	71	1	1,5642
12.	3-Cl-2,6-(C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅	olaj	64	1	
13.	4-F-3-CF ₃	C ₂ H ₅	24–29	73	5	
14.	2-Cl-4-CF ₃	C ₂ H ₅	38–41	78	8	
15.	2,4-FD-3,5-Cl ₂	C ₂ H ₅	olaj	61	1	1,5215
16.	4-Cl-2-F-5-OCH ₃	C ₂ H ₅	90–92	79	2	
17.	2,6-(C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅	olaj	72	1	1,5420

18. példa

1-(2,4-Diklór-fenil)-pirazol-3-karbonsav

5,9 g (0,02 mól) (IIa) vegyületet 100 ml toluolban hűtés közben 20 ml norbornadiénnel és 10 g kálium-hidroxid porral reagáltatunk és 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A szerves fázist 50 ml híg sósavval mossuk, majd szárítjuk és vízsugárszivattyúval szárazra pároljuk. A kapott viszkózus olajat 3 órán keresztül vízsugárszivattyúval előállított vákuumban 160 °C-ra melegítjük, majd lehűtés után etanolból átkristályosítjuk. 3,2 g kristályos terméket kapunk. Kitermelés: az elméleti 62%-a.

Olvadáspont: 177–180 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 1-aril-pirazol-3-karbonsav-észterek előállítására — a képletben

X jelentése egymástól függetlenül halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxycsoport vagy 3 halogénatommal helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport és

n értéke 1 és 4 közötti egész szám — azzal jelle-

20

25

30

35

40

45

mezve, hogy egy (II) általános képletű klór-hidrazont — a képletben X, R és n jelentése az (I) képletben megadott — inert szerves oldószerben, előnyösen toluolban, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban, adott esetben — a (II) általános képletű vegyülethez viszonyított — 1–10 mól szerves vagy szervetlen segédanyag, előnyösen trietilamin, piridin, NaHCO₃, K₂CO₃ vagy KHCO₃ jelenlétében, szobahőmérséklet és 180 °C közötti hőmérsékleten (III) képletű norbornadiénnel reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (II) általános képletű klór-hidrazont alkalmazunk, amelynek képletében

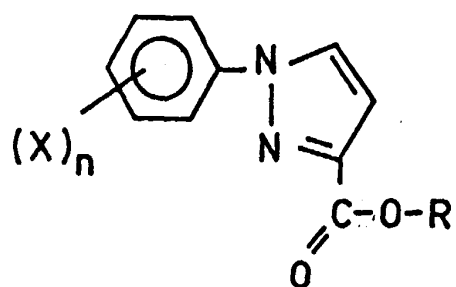
R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése halogénatom, 1-es helyzetben halogénatommal háromszorosan helyettesített alkilcsoport és

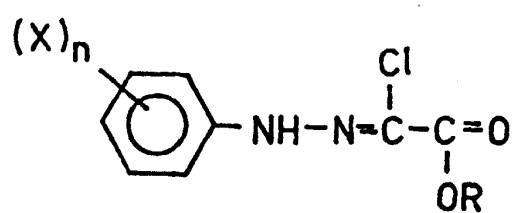
n értéke 1, 2 vagy 3.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az eljárást először 0 és 80 °C közötti, végül 80 és 160 °C közötti hőmérsékleten véghezvük.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 1 mól (II) általános képletű komponenshez 1–20 mól norbornadiént alkalmazunk.



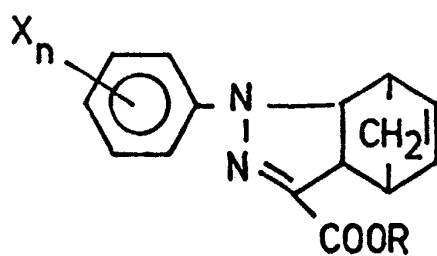
(I)



(II)



(III)



(IV)