



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99294** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 231/14 (2006.01)

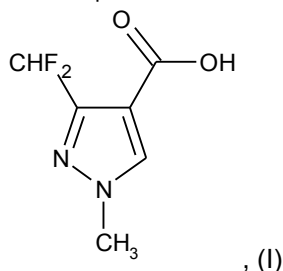
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2009 13319	(72) Винахідник(и):	Жіордано Фанні (FR/CH), Феттігер Томас (CH), Вісс Йюрг Густав (CH), Ван Лінхуа (US)
(22) Дата подання заявки:	13.05.2008	(73) Власник(и):	СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel, Switzerland (CH), СІНГЕНТА ЛІМІТЕД, European Regional Centre, Priestley Road, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YH, United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.08.2012	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	07010770.1, 0718787.5	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2005/123690 A, 29.12.2005 WO 2006/090778 A, 31.08.2006 WO 2005/003077 A, 13.01.2005 WO 2005/042468 A, 12.05.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	31.05.2007, 26.09.2007		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, GB		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.03.2010, Бюл.№ 6		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.08.2012, Бюл.№ 15		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2008/003841, 13.05.2008		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПІРАЗОЛІВ

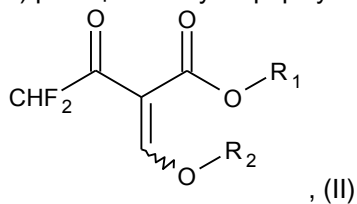
(57) Реферат:

У заявці описаний спосіб одержання сполуки формули I



який включає

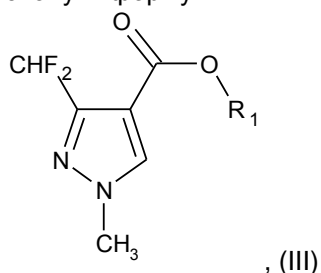
а) реакцію сполуки формули II



UA 99294 C2

в якій R_1 і R_2 обидва незалежно означають C_1 - C_6 -алкіл, з метилгіدразином у присутності води і органічного розчинника, що не змішується з водою, який інертний у реакціях омилення, з одержанням

сполуки формули III



в якій R_1 є таким, як визначено для формули I; і

- b) омилення зазначеної сполуки *in situ*, що приводить до утворення сполуки формули I шляхом
 - b1) додавання основи з утворенням аніона сполуки формули I і подальшого додавання кислоти з утворенням сполуки формули I; або
 - b2) додавання кислоти з утворенням сполуки формули I.

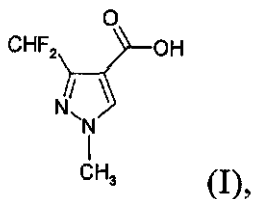
Даний винахід стосується способу одержання 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, яка застосовується в якості проміжного продукту для одержання фунгіциду.

Вказану 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонову кислоту (сполука формули I) можна використовувати для одержання фунгіцидів, яке описано, наприклад, у WO 03/74491, WO 04/35589, WO 03/70705, WO 07/17450, WO 06/120219 та WO 06/87343.

Фунгіциди зазвичай випускають у великих кількостях. Наприклад, фунгіцид хлороталоніл в 2005 випустили у кількості, що становить понад 23000 метричних тонн.

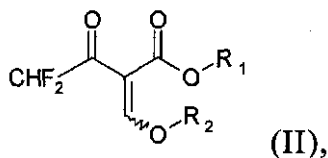
Тому в основу даного винаходу була покладена задача розробки нового способу одержання 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, який дозволяє одержати вказану сполуку з високою регіоселективністю (щодо двох ізомерів, 3-дифторметил- і 5-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти), з високими виходами і при хорошій якості економічно привабливим і легким у здійсненні чином.

Тому даний винахід стосується способу одержання сполуки формули I



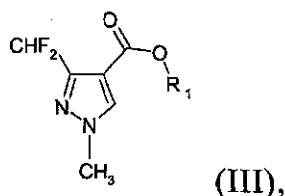
який включає

а) реакцію сполуки формули II



в якій R₁ і R₂ обидва незалежно означають C₁-C₆-алкіл,

з метилгідазином у присутності води і органічного розчинника, що не змішується з водою, який інертний у реакціях омилення, з одержанням сполуки формули III



в якій R₁ є таким, як визначено для формули I; і

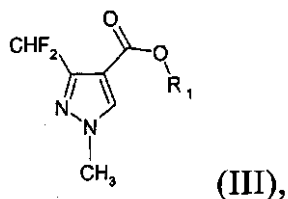
б) омилення зазначеної сполуки in situ, що приводить до утворення сполуки формули I шляхом

b1) додавання основи з утворенням аніону сполуки формули I і подальшого додавання кислоти з утворенням сполуки формули I; або

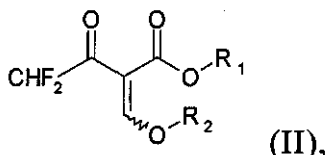
b2) додавання кислоти з утворенням сполуки формули I.

Спосіб одержання проміжної сполуки формули III відомий з WO06/090778.

Даний винахід стосується поліпшеної стадії а) способу, тобто одержання проміжної сполуки формули III. Тому даний винахід стосується способу одержання сполуки формули III



в якій R₁ означає C₁-C₆-алкіл, який включає реакцію сполуки формули II



в якій R_1 і R_2 обидва незалежно означають C_1 - C_6 -алкіл, з метилгідразиним у присутності води і органічного розчинника, що не змішується з водою, при відсутності основи.

Алкільні групи, зазначені в наведених вище визначеннях замісників, можуть мати лінійний або розгалужений ланцюг і являють собою, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил або трет-бутил, бажано - метил або етил.

Сполуки формули II існують у вигляді двох ізомерів відносно подвійного зв'язку, заміщеного алкоксигрупою $-O-R_2$: E- і Z-ізомеру. Обидва ізомери або їх суміші можна використовувати у способах, пропонувані у даному винаході.

У бажаних способах метилгідразин вводять у реакцію на стадії а) способу із сполуками формули II, в якій R_1 і R_2 обидва означають етил.

Стадія а) способу:

На стадії а) метилгідразин можна використовувати в еквімолярних кількостях, в субеквімолярних кількостях або у надлишку щодо сполук формули II, метилгідразин бажано використовувати в еквімолярних кількостях. Таким чином, молярне співвідношення метилгідразин:сполука формули II бажано складає від 1:0,8 до 1:1,2.

В одному варіанті здійснення даного винаходу метилгідразин використовують у вигляді водного розчину, такого як водний розчин 35% (мас./мас.) або 40% (мас./мас.).

Органічний розчинник, що використовується на стадії а), інертний у реакціях омилення, оскільки зазначений розчинник міститься і на стадії омилення б).

Органічний розчинник, що використовується на стадії а), не змішується з водою. У контексті даного винаходу "не змішується з водою" означає, що коли органічний розчинник змішують з водою за умови проведення способу, пропонуваного у даному винаході, утворюються дві окремі рідкі фази.

Бажаними органічними розчинниками є необов'язково галогеновані ароматичні вуглеводні розчинники, кетонні розчинники, необов'язково галогеновані вуглеводневі розчинники або прості ефірні розчинники. У зазначеному визначенні галогеном зазвичай є фтор, хлор, бром і/або йод, бажано - фтор, бром і/або хлор.

Бажаними "необов'язково галогенованими ароматичними вуглеводневими розчинниками" є бензол, толуол, ксилол, хлорбензол і дихлорбензол; більш бажаними є толуол і ксилол; найбільш бажаним є ксилол.

Бажаним "кетонним розчинником" є метилізобутилкетон. Бажаними "необов'язково галогенованими вуглеводневими розчинниками" є пентан, гексан, октан, циклогексану, хлороформ і тетрахлорид вуглецю; більш бажаним є циклогексан. Бажаним "простим ефірним розчинником" є діоксан.

Бажаними органічними розчинниками є необов'язково галогеновані ароматичні вуглеводневі розчинники та/або кетонні розчинники; більш бажаними є ароматичні вуглеводневі розчинники та/або кетонні розчинники. В одному варіанті здійснення даного винаходу органічним розчинником є ароматичний вуглеводневий розчинник, бажано - ксилол. В одному варіанті здійснення даного винаходу органічним розчинником є метилізобутилкетон.

Сполуки формули II є відомими або їх можна одержати за методиками, аналогічними відомим із літератури. Наприклад, такі сполуки можна одержати з ефірів 3-оксо-карбонової кислоти, на яких вони засновані, як це описано у WO 93/11117.

Стадію а) способу бажано проводять при температурі у діапазоні від -20 до 50 $^{\circ}\text{C}$, бажано - від 0 до 50 $^{\circ}\text{C}$, бажано - від 10 до 25 $^{\circ}\text{C}$.

Тривалість проведення реакції на стадії а) способу зазвичай складає від 15 хвилин до 48 годин, бажано - від 15 хв до 18 год, більш бажано - від 15 хв до 5 год або від 1 до 5 год. Вказану стадію можна проводити при нормальному, підвищеному або зниженому тиску. В одному варіанті здійснення вказану стадію проводять при нормальному тиску.

В одному варіанті здійснення на стадії а) способу використовують основу. Основу бажано вибирати з числа неорганічних основ, таких як гідроксиди, наприклад, LiOH, NaOH або KOH. Основами, яким надається перевага, є гідроксиди, такі як NaOH або KOH; особливо бажаним є NaOH.

Якщо на стадії а) способу використовують основу, то бажано на початку реакції додають принаймні 1 еквівалент води на 1 еквівалент сполук формули II; більш бажано - додають принаймні 10 еквівалентів води, ще більш бажано - додають від 10 до 30 еквівалентів води.

Якщо на стадії а) способу використовують основу, то молярне співвідношення кількості води, доданої на початку реакції, і кількості органічного розчинника становить бажано - від 20:1 до 1:20; більш бажано - від 10:1 до 1:10. В одному варіанті здійснення вказане молярне співвідношення складає від 10:1 до 1:1. Це молярне співвідношення у контексті даного винаходу не включає воду, що утворилася за рахунок використання сполук формули II у реакції конденсації на стадії а). Максимально може утворитися 1 еквівалент води на 1 еквівалент сполук формули II

Приклад проведення стадії а) з використанням основи включає:

- приготування водного розчину, що містить метилгідразин і основу,
- приготування розчину сполуки формули II в органічному розчиннику, і
- змішування обох розчинів.

У зазначеному варіанті здійснення водний розчин, що містить метилгідразин і основу, можна додати до розчину сполуки формули II в органічному розчиннику або навпаки. В одному варіанті здійснення розчин сполуки формули II в органічному розчиннику додають до водного розчину, що містить метилгідразин і основу.

Багато, якщо основа міститься на стадії а) у кількості, що становить 0,1 до 0,5 еквівалентів на 1 еквівалент сполук формули II, що використовуються.

В іншому бажаному варіанті здійснення спосіб а) проводять без додавання основи. У цьому варіанті здійснення бажано, щоб молярне співвідношення метилгідразин:сполука формули II складало від 1:0,8 до 1:1,2, бажано - 1:1. Молярне співвідношення кількості метилгідразину до кількості органічного розчинника бажано складає від 1:1 до 1:20, більш бажано - від 1:1 до 1:5, ще більш бажано - від 1:1 до 1:2. Масове співвідношення кількості метилгідразину до кількості органічного розчинника бажано складає від 1:1 до 1:20, більш бажано - від 1:1 до 1:5, ще більш бажано - від 1:1 до 1:1,5. Молярне співвідношення кількості сполуки формули II до кількості органічного розчинника бажано складає від 1:1 до 1:20, більш бажано - від 1:1 до 1:5, ще більш бажано - від 1:2 до 1:4. Масове співвідношення кількості сполуки формули II до кількості органічного розчинника бажано складає від 1:1 до 1:20, більш бажано - від 1:1 до 1:5, ще більш бажано - від 1:1 до 1:2.

У цьому варіанті здійснення бажано проводити спосіб при температурі від -20 до 50 °C, більш бажано - від 0 до 50 °C, ще більш бажано - від 0 до 25 °C і особливо бажано - 10-25 °C.

Якщо на стадії а) основу не використовують, то додавати додаткову кількість води необов'язково, якщо використовується водний розчин метилгідразину, такий як 35% (мас/мас.) або 40% (мас/мас). Проте, якщо в якості вихідної речовини використовують 40% мас./мас. розчин метилгідразину, то бажано додати кількість води, достатню для розведення розчину метилгідразину до 35% мас./мас.

Прикладом стадії а) в цьому варіанті здійснення є стадія способу, що включає:

- приготування розчину, який містить метилгідразин у воді і органічному розчиннику,
- приготування розчину сполуки формули II в органічному розчиннику, і
- змішування обох розчинів,

У зазначеному варіанті здійснення розчин, що містить метилгідразин, можна додати до розчину сполуки формули II в органічному розчиннику або навпаки. В одному варіанті здійснення розчин сполуки формули II в органічному розчиннику додають до розчину, який містить метилгідразин.

Стадія b) способу:

Стадію b), омилення, проводять безпосередньо після стадії а) без виділення сполук формули II (сполуки формули II використовують *in situ*). Це є важливою перевагою способу, пропонуваного у даному винаході, що призводить до значного скорочення витрат, особливо з урахуванням великомасштабного виробництва фунгіцидів. У контексті даного винаходу стадію b) можна проводити, як це описано для стадії b1) (лужне омилення) або для стадії b2) (кислотне омилення).

Стадія b1) способу:

Стадію b1) можна розділити на дві під стадії: i) утворення аніону сполуки формули I ("аніон") шляхом додавання основи і ii) утворення сполуки формули I ("вільна кислота") шляхом подальшого додавання кислоти.

Основу бажано вибирати з числа неорганічних основ, таких як гідроксиди, наприклад, LiOH, NaOH або KOH. Основами, яким надається перевага, є гідроксиди, такі як NaOH або KOH; особливо бажаним є NaOH.

Кількість основи, що підходить для утворення аніону, становить, наприклад, принаймні 1 еквівалент на 1 еквівалент сполук формули II, що використовуються на стадії а), бажано - від 1 до 5 еквівалентів; більш бажано - від 1 до 3 еквівалентів.

Утворення аніона бажано проводять при температурі в діапазоні від 40 до 100°C, бажано - від 40 до 70 °C. Загальна тривалість проведення реакції утворення аніону зазвичай складає від 15 хвилин до 48 годин, бажано - від 15 хв до 18 год, більш бажано - від 15 хв до 5 год або 1 до 5 год. Зазначене утворення аніона можна проводити при нормальному, підвищеному або

зниженому тиску, бажано - при нормальному тиску.

В одному варіанті здійснення даного винаходу основа вже міститься на стадії а). Зазначена основа зазвичай є такою ж, як та, що використовується пізніше для утворення аніону на стадії b1) і бажано являє собою гідроксид,

такий як NaOH або KOH (особливо бажано - NaOH). Прикладом стадії а) у цьому варіанті здійснення є стадія способу, що включає:

- приготування водного розчину, що містить метилгідразин і основу,
- приготування розчину сполуки формули II в органічному розчиннику, і
- змішування обох розчинів.

У зазначеному варіанті здійснення водний розчин, що містить метилгідразин і основу, можна додати до розчину сполуки формули II в органічному розчиннику або навпаки. В одному варіанті здійснення розчин сполуки формули II в органічному розчиннику додають до водного розчину, що містить метилгідразин і основу.

Багато, якщо основа міститься на стадії а) у кількості, що становить 0,1 до 0,5 еквівалентів на 1 еквівалент сполук формули II, що використовуються, і додаткову кількість основи додають для утворення аніону, так що після цього повна кількість основи, що міститься, становить не менш 1 еквівалента на 1 еквівалент сполук формули II, бажано - від 1 до 5 еквівалентів; більш бажано - від 1 до 3 еквівалентів. В одному варіанті здійснення на стадії а) міститься приблизно 0,2 еквівалента на 1 еквівалент сполук формули II.

Після утворення аніону вказаний аніон зазвичай міститься у водній фазі реакційної суміші. У бажаному варіанті здійснення даного винаходу водну фазу зазвичай відділяють від органічної фази до додавання кислоти.

В одному варіанті здійснення даного винаходу додають кислоту для встановлення значення рН водної фази, рівного 7 або нижче, бажано - 6 або нижче, більш бажано - 5 або нижче.

Відповідними кислотами є неорганічні кислоти, такі як хлористоводнева кислота або сірчана кислота; або органічні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота або пропіонова кислота. Перевага надається неорганічним кислотам і особлива перевага надається хлористоводневій кислоті.

Кислоту додають бажано при температурі в діапазоні від 50 до 95 °C, бажано - від 80 до 95 °C.

Загальна тривалість проведення реакції утворення вільної кислоти звичайно становить від 15 хв до 48 год, бажано - від 15 хв до 18 год, більш бажано - від 15 хв до 5 год або від 1 до 5 год. Зазначене утворення вільної кислоти можна проводити при нормальному, підвищеному або зниженому тиску, бажано - при нормальному тиску.

В іншому важливому варіанті здійснення даного винаходу на стадії а) основу не використовують і для проведення стадії b1) необхідно додати основу. Основа бажано представляє собою гідроксид, такий як NaOH або KOH (особливо бажано - NaOH). Прикладом стадії а) в цьому варіанті здійснення є стадія способу, що включає:

- приготування розчину, який містить метилгідразин у воді і органічному розчиннику,
- приготування розчину сполуки формули II в органічному розчиннику, і
- змішування обох розчинів.

У зазначеному варіанті здійснення розчин, що містить метилгідразин можна додати до розчину сполуки формули II в органічному розчиннику або навпаки. В одному варіанті здійснення розчин сполуки формули II в органічному розчиннику додають до розчину, який містить метилгідразин.

Основу додають для утворення аніону, так що після цього повна кількість основи, що міститься, становить не менш 1 еквівалента на 1 еквівалент сполук формули II, бажано - від 1 до 5 еквівалентів; більш бажано - від 1 до 3 еквівалентів.

Після утворення аніону вказаний аніон зазвичай міститься у водній фазі реакційної суміші. У бажаному варіанті здійснення даного винаходу водну фазу зазвичай відділяють від органічної фази до додавання кислоти.

В одному варіанті здійснення даного винаходу додають кислоту для встановлення значення рН водної фази, рівного 7 або нижче, бажано - 6 або нижче, більш бажано - 5 або нижче.

Відповідними кислотами є неорганічні кислоти, такі як хлористоводнева кислота або сірчана кислота; або органічні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота або пропіонова

кислота. Перевага надається неорганічним кислотам і особлива перевага надається хлористоводневій кислоті.

Кислоту додають бажано при температурі в діапазоні від 50 до 95°C, бажано - від 80 до 95 °C.

5 Загальна тривалість проведення реакції утворення вільної кислоти звичайно становить від 15 хв до 48 год, бажано - від 15 хв до 18 год, більш бажано - від 15 хв до 5 год або від 1 до 5 год. Зазначене утворення вільної кислоти можна проводити при нормальному, підвищеному або зниженому тиску, бажано - при нормальному тиску.

Стадія b2) способу:

10 На стадії b2) способу сполука формули I ("вільна кислота") утворюється безпосередньо шляхом кислотного омилення.

Кислотою, що використовується на стадії b2) зазвичай є неорганічна кислота, така як хлористоводнева кислота або сірчана кислота; або органічна кислота, така як мурашина кислота, оцтова кислота або пропіонова кислота. Перевага надається неорганічним кислотам і особлива перевага надається хлористоводневій кислоті.

15 Бажана кількість кислоти становить не менше 0,01 еквівалента на 1 еквівалент сполук формули II, що використовуються на стадії a), більш бажано - від 0,01 до 5 еквівалентів; ще більш бажано - від 1 до 5 еквівалентів, найбільш бажано - від 1 до 3 еквівалентів.

20 Утворення вільної кислоти бажано проводять при температурі у діапазоні від 40 до 100°C, бажано - від 40 до 60 °C. Загальна тривалість проведення реакції звичайно складає від 15 хвилин до 48 годин, бажано - від 15 хв до 18 год, більш бажано - від 15 хв до 5 год або 1 до 5 год. Зазначене утворення вільної кислоти можна проводити при нормальному, підвищеному або зниженому тиску, бажано - при нормальному тиску.

25 Оскільки сполука формули II зазвичай міститься в органічній фазі після стадії a), у бажаному варіанті здійснення даного винаходу органічну фазу відокремлюють від водної фази до додавання кислоти на стадії b2).

Виділення сполуки формули I після проведення стадії b1) або b2) способу:

При типових умовах проведення способу, описаних вище, сполуки формули I осідають і їх можна легко виділити після проведення стадії b1) або

30 b2) способу. Зазвичай це виконують шляхом охолодження після фільтрування.

Даний винахід стосується способу одержання сполук формули I з високим виходом, з високим ступенем регіоселективності і при низьких витратах.

Іншою перевагою даного винаходу є те, що метилгідрозин можна використовувати у розведений у воді формі, що менш небезпечно, ніж використання метилгідрозину в основному у чистій формі. Ця перевага робить даний винахід особливо корисним для великомасштабного виробництва в агрохімічній промисловості.

Даний винахід ілюструється наведеними нижче прикладами:

Приклад P1: Одержання 3-дифторметил-1 -метил- 1H-піразол-4-карбонової кислоти з використанням стадій a) і b1) способу у ксилолі:

40 Стадія a) способу:

300 ммоль Метилгідрозину (у вигляді 35% (мас./мас.) водного розчину) і 60 ммоль NaOH (у вигляді 30% (мас./мас.) водного розчину) розчиняють у 75 г води (повна кількість води складає 19,7 еквівалента на 1 еквівалент сполуки формули II). Розчин етилового ефіру 2-[1-етоксимет-(2)-іліден]-4,4-дифтор-3-оксомасляної кислоти у 90 г ксилолу (2,8 еквівалента на 1 еквівалент сполуки формули II) додають протягом 30 хв при 15 °C. Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв при 25 °C.

Стадія b1) способу:

Додають 450 ммоль NaOH (у вигляді 30% (мас./мас.) водного розчину) і реакційну суміш перемішують протягом 45 хв при 65°C.

50 Водну фазу відокремлюють від органічної фази при 65 °C і додають до розчину 50 г води і 570 ммоль HCl (у вигляді 32% (мас./мас.) розчину), який попередньо нагрівають до 95 °C. Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв при 95 °C і утворюється осад.

Виділення 3-дифторметил-1 -метил-1 H-піразол-4-карбонової кислоти:

55 Суспензію охолоджують до 25 °C протягом 3 год і осад збирають фільтруванням, двічі промивають за допомогою 75 г води при температурі 0°C і сушать при 60 °C у вакуумі. 3-Дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонову кислоту одержують у вигляді білих кристалів (температура плавлення: 204 °C; вихід: 88%; співвідношення бажаний/небажаний ізомер: 99.99 : 0,01). "Бажаний ізомер" являє собою 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонову кислоту; "небажаний ізомер" являє собою 5-дифторметил-1 -метил- 1H-піразол-4-карбонову кислоту.

Приклад Р2: Одержання 3-дифторметил-1-метил-Ш-піразол-4-карбонової кислоти з використанням стадій а) і b1 способу)

У прикладі Р2 досліджують різні розчинники. Крім використання різних розчинників всі інші умови проведення реакції є такими, як описано вище у прикладі Р1. Виходи і регіоселективність визначають на стадії аніону сполуки формули I у водному розчині, тобто після відділення водної фази і до додавання зазначеної водної фази до розчину HCl. У прикладі 2 кількість лужного розчину на стадії а) замінюють водою. У порівняльному прикладі C1 (без використання органічних розчинників) кількість органічного розчинника на стадії а) замінюють водою і етиловий ефір 2-[1-етоксимет-(Z)-іліден]-4,4-дифтор-3-оксомасляної кислоти додають у чистому вигляді. У порівняльному прикладі C2 використовують органічний розчинник, що змішується з водою - етанол.

Приклад №	Розчинник	Основа, що міститься на стадії а)	Вихід	Співвідношення бажаний/небажаний ізомер
1	Ксилол	NaOH	94%	97:3
2	Ксилол	-	84%	89:11
3	Толуол	NaOH	94%	97:3
4	Хлорбензол	NaOH	87%	95:5
5	Метилізобутилкетон	NaOH	90%	97:3
6	Циклогексан	NaOH	86%	91:9
7	Діоксан	NaOH	78%	91:9
C1	-	NaOH	75%	85:15
C2	Етанол	NaOH	74%	80:20

Приклад Р3: Одержання етил-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбоксилату без використання основи

Готують 0,25 моля 40% розчину метилгідазину, розведеного у 50,0 г ксилолу і 4,7 г води. Розчин етилового ефіру 0,25 моля 2-[1-Етоксимет-(2)-іліден]-4,4-дифтор-3-оксомасляної кислоти у 100,0 г ксилолу додають до метилгідазину у протягом 30-60 хвилин при температурі 20 - 25 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. Фази реакційної маси розділяють.

Приклад Р4: Одержання 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти

До органічної фази, одержаної у прикладі Р3, додають 19 г води і 0,51 моля NaOH 30% і нагрівають до 60-65 °С. Реакційну масу перемішують протягом 45 хв при 60-65°С. Фази реакційної суміші поділяють при 60-65°С. Лужну водну фазу (фазу продукту) додають до розчину 20,0 г води і 0,54 моля HCl 32% при 80-85 °С. Реакційну масу перемішують протягом 5-10 хв при 80-85 °С. Суспензію охолоджують від 80-85 до 0-5 °С. Суспензію фільтрують і кристали промивають двічі промивають за допомогою 42,5 г води (0°С, витиснювальна промивка). Продукт сушать при 60 °С при зниженому тиску.

Інші приклади подані нижче у таблиці. За винятком зазначених випадків реагенти та умови є такими ж, як у прикладах Р3 і Р4. Використовують 35% метилгідазин і додаткову кількість води не додають. Співвідношення мас./мас. Ксилол : метилгідазин становить 60:40 і співвідношення мас./мас. кількості ксилолу до кількості етилового ефіру 2-[1-етоксимет-(2)-іліден]-4,4-дифтор-3-оксомасляної кислоти становить 63:37.

Приклад №	Температура	Вихід	Співвідношення бажаний/небажаний ізомер
11	-15°С	83	95/5
12	5°С	84	96/4
13	25°С	86	95/5
C3	60°С	76	91/9

Інші приклади подані нижче в таблиці. За винятком зазначених випадків реагентита умови є такими ж, як в прикладах Р3 і Р4.

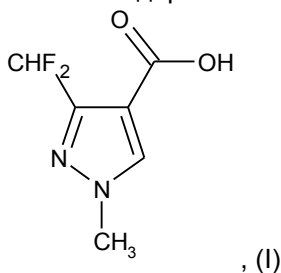
Приклад №	Масове співвідношення ксилол/метилгідазин 35%	Масове співвідношення ксилол/сполука формули II	Температура	Вихід	Співвідношення бажаний/небажаний ізомер
14	60/40	63/37	10 °С	87	95/5
15	70/30	71/29	8 °С	87	96/6
16	-/100	79/21	10 °С	81	95/5

Приклад №	Масове співвідношення ксилол/метилгідрозин 35%	Масове співвідношення ксилол/сполука формули II	Температура	Вихід	Співвідношення бажаний/небажаний ізомер
17	-/100	72/28	10 °C	80	93/7
18	-/100	55/45	15 °C		88/12
19	-/100	-/100	15 °C		80/20

ФОРМУЛА ВНАХОДУ

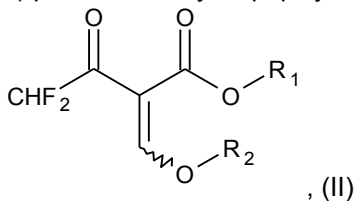
5

1. Спосіб одержання сполуки формули I



який включає

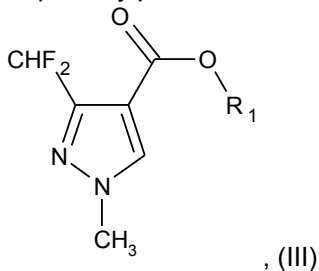
а) реакцію сполуки формули II



10

в якій R₁ і R₂ обидва незалежно означають C₁-C₆-алкіл,

з метилгідрозиним у присутності води і органічного розчинника, що не змішується з водою, який інертний у реакціях омилення, з одержанням сполуки формули III



15

в якій R₁ є таким, як визначено для формули II; і

b) омилення зазначеної сполуки *in situ*, що приводить до утворення сполуки формули I, шляхом b1) додавання основи з утворенням аніона сполуки формули I і подальшого додавання кислоти з утворенням сполуки формули I; або

b2) додавання кислоти з утворенням сполуки формули I.

20

2. Спосіб за п. 1, в якому R₁ і R₂ обидва означають етил.

3. Спосіб за п. 1 або п. 2, в якому органічним розчинником є необов'язково галогенований ароматичний вуглеводневий розчинник, кетонний розчинник, необов'язково галогенований вуглеводневий розчинник або простий ефірний розчинник.

4. Спосіб за п. 3, в якому органічним розчинником є ароматичний вуглеводневий розчинник.

25

5. Спосіб за п. 4, в якому органічним розчинником є ксилол.

6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому сполуку формули III омилюють шляхом b1) додавання основи з утворенням аніона сполуки формули I і подальшого додавання кислоти з утворенням сполуки формули I.

7. Спосіб за п. 6, в якому водну фазу відокремлюють до додавання кислоти.

30

8. Спосіб за п. 6, в якому стадію а) проводять при температурі реакції, яка дорівнює від -20 до 50 °C, і стадію b1) проводять при температурі реакції, яка дорівнює від 50 до 100 °C.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, в якому сполуку формули III омилують шляхом b2) додавання кислоти з утворенням сполуки формули I.
10. Спосіб за п. 9, в якому кислоту використовують у кількості, що становить не менше 0,01 еквівалента на 1 еквівалент сполук формули II, що використовують на стадії а).
- 5 11. Спосіб за п. 9, у якому органічну фазу відокремлюють до додавання кислоти і в якому кислоту додають до зазначеної органічної фази.
12. Спосіб за п. 11, в якому стадію а) проводять при температурі реакції, яка дорівнює від -20 до 50 °С, і стадію b2) проводять при температурі реакції, яка дорівнює від 50 до 100 °С.
13. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому на стадії а) не додають основу.
- 10 14. Спосіб за п. 13, в якому стадію а) проводять з використанням молярного співвідношення метилгідразин:сполука формули II, що становить від 1:0,8 до 1:1,2.
15. Спосіб за п. 13 або 14, в якому стадію а) проводять при температурі реакції, яка дорівнює від -20 до 50 °С.
16. Спосіб за будь-яким з пп. 13-15, в якому стадію а) проводять з використанням співвідношення кількості метилгідразину і кількості органічного розчинника, що становить від 1:1 до 1:20.
- 15 17. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, в якому на стадії а) додатково присутня основа.
18. Спосіб за п. 17, в якому на стадії а) способу на початку реакції додають принаймні 1 еквівалент води на 1 еквівалент сполук формули II.
- 20 19. Спосіб за п. 18, в якому молярне співвідношення кількості води, доданої на початку реакції, і кількості органічного розчинника становить від 20:1 до 1:20.
20. Спосіб за п. 17, в якому на стадії а) присутній гідроксид, і в якому сполуку формули III омилують шляхом b1) додавання гідроксиду з утворенням аніона сполуки формули I і подальшого додавання кислоти з утворенням сполуки формули I.
- 25 21. Спосіб за п. 20, в якому на стадії а) гідроксид присутній у кількості, що становить 0,1 до 0,5 еквівалента на 1 еквівалент сполук формули II, і на стадії b1) додають гідроксид, так що повна кількість гідроксиду, що присутній, становить не менше 1 еквівалента на 1 еквівалент сполук формули II, що використовують.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601