



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93860 (13) C2
(51) МПК
C07D 231/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

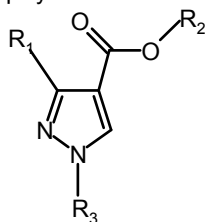
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПІРАЗОЛІВ, СПОСІБ РЕГІОСЕЛЕКТИВНОГО АЛКІЛУВАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ФОСФАТУ АБО ФОСФОНАТУ У СПОСОБІ

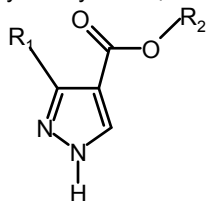
1

(21) a200705360
(22) 19.10.2005
(24) 25.03.2011
(86) PCT/EP2005/011232, 19.10.2005
(31) 1750/04
(32) 21.10.2004
(33) CH
(46) 25.03.2011, Бюл.№ 6, 2011 р.
(72) ВАЛЬТЕР ХАРАЛЬД, DE/CH, КОРСІ КАМІЛЛА, IT/CH, ЕРЕНФРОЙНД ЙОЗЕФ, AT/CH, ЛАМБЕРТ КЛЕМЕНС, DE/CH, ТОБЛЕР ХАНС, CH
(73) СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, CH
(56) WO 95250099 A1, 21.09.1995
JP 2000044541 A, 15.02.2000
Paquette L.A. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. - 1995. - Vol. 7. - P. 5216-5217
Yamauchi K. et al. Esters of Phosphorus Oxy-acids as Alkylating Agents. Part II // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. - 1973. - Vol. 21. - P. 2506-2508
US 5523280 A, 04.06.1996
(57) 1. Спосіб одержання заміщеного піразолу формули I



(I)

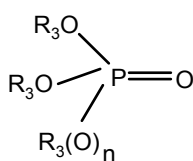
у якій R₁ означає C₁-C₄галогеналкіл; R₂ означає C₁-C₆алкіл і R₃ означає метил або етил, у якому заміщений піразол формули II



(II)

у якій R₁ і R₂ є такими, як визначено для формули I, вводять у реакцію з фосфатом або фосфонатом формули III

2

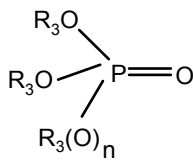


(III)

у якій R₃ є таким, як визначено для формули I, і n дорівнює 0 або 1.

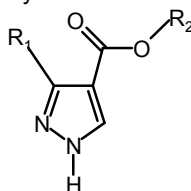
2. Спосіб за п. 1, у якому реакцію проводять без додавання розчинника.

3. Застосування фосфату або фосфонату формули III



(III)

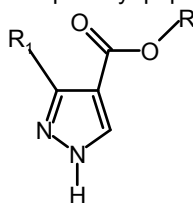
у якій R₃ є таким, як визначено в п. 1, для регіоселективного алкілування заміщеного піразолу формули II



(II)

у якій R₁ і R₂ є такими, як визначено в п. 1.

4. Спосіб регіоселективного алкілування заміщеного піразолу формули II



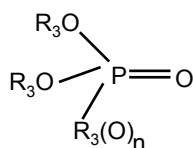
(II)

у якій R₁ і R₂ є такими, як визначено в п. 1, у якому як алкілувальний реагент застосовують фосфат або фосфонат формули III

(13) C2

(11) 93860

(19) UA



(III)

у якій R_3 є таким, як визначено в п. 1.

Даний винахід стосується способу регіоселективного N-алкілювання заміщених піразолів і застосування триалкілфосфатів або триалкілфосфонатів для регіоселективного N-алкілювання заміщених піразолів.

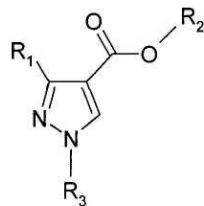
N-Алкіловані заміщені піразоли, наприклад, етиловий ефір 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти, є цінними проміжними продуктами для одержання фунгіцидів, як це описано, наприклад, в WO 03/074491.

Відповідно до WO 95/25099, N-алкіловані заміщені піразоли можна одержати за реакцією відповідних заміщених піразолів з алкілгалогенідами у лужному середовищі. Однак застосування алкілгалогенідів для N-алкілювання заміщених піразолів є складним внаслідок їх токсичності. Крім того, ці сполуки є дорогими й на додаток до цього характеризуються лише низькою регіоселективністю відносно двох атомів азоту піразольного кільця. Із цих причин такий спосіб є зовсім непридатним для великомасштабного виробництва N-алкілованих заміщених піразолів.

Відповідно до JP-2000-044541 N-алкіловані заміщені піразоли можна одержати за реакцією відповідних заміщених піразолів з діалкіловими ефірами карбонової кислоти з додаванням основи. Застосування діалкілових ефірів карбонової кислоти небажане, оскільки ці сполуки мають низьку реакційну здатність і тому звичайно необхідно підвищити реакційну здатність заміщених піразолів шляхом додавання основи. Крім того, регіоселективність такого N-алкілювання звичайно залежить від хімічної природи замісників піразольного кільця, так що N-алкілювання з використанням діалкілових ефірів карбонової кислоти в деяких випадках характеризується незадовільною регіоселективністю.

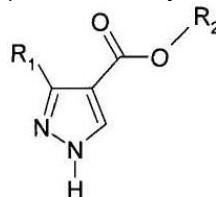
Тому задачею даного винаходу є розробка нового способу одержання N-алкілованих заміщених піразолів, у якому виключені недоліки відомих способів, відзначені вище, і який дає можливість одержувати ці сполуки з високими виходами й при гарній якості та економічно ефективним і простим у здійсненні шляхом.

Відповідно до цього даний винахід стосується способу одержання сполук формули I



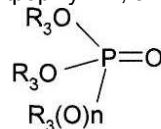
(I),

у якій R_1 означає C_1 - C_4 галогеналкіл; R_2 означає C_1 - C_6 алкіл і R_3 означає метил або етил, за реакцією сполуки формули II



(II),

у якій замісники є такими, як визначено для формули I, зі сполукою формули III



(III),

у якій R_3 є таким, як визначено для формули I, і n дорівнює 0 або 1.

Алкільні групи 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, краще - метил або етил. Галогеном звичайно є фтор, хлор, бром або йод, краще - фтор. C_1 - C_4 Галогеналкільні групи утворені із зазначених C_1 - C_4 алкільних груп і переважно означають дифторметил або трифторметил.

Спосіб, пропонований у даному винаході, переважно придатний для одержання сполук формули I, у якій

R_1 означає дифторметил або трифторметил;

R_2 означає метил або етил і/або

R_3 означає метил.

Спосіб, пропонований у даному винаході, є особливо придатним для одержання сполук формули I, у якій R_1 означає дифторметил.

Спосіб, пропонований у даному винаході, є особливо придатним для одержання сполук формули I, у якій R_1 означає дифторметил; R_2 означає етил і R_3 означає метил.

Спосіб, пропонований у даному винаході, також є особливо придатним для одержання сполук формули I, у якій R_1 означає трифторметил; R_2 означає етил і R_3 означає метил.

У кращих способах сполуки формули II вводять у реакцію зі сполуками формули III, у якій n дорівнює 1.

В особливо кращих способах сполуки формули II вводять у реакцію зі сполуками формули III, у якій n дорівнює 1 і R_3 означає метил.

Реакцію, пропоновану в даному винаході, переважно проводити в температурному діапазоні від 100 до 200°C, краще - від 150 до 200°C.

Реакцію, пропонувану в даному винаході, можна проводити в безводному інертному розчиннику. Придатними розчинниками є, наприклад, ксилол, мезитилен, трет-бутилбензол, хлорбензол, 1,2-дихлорбензол, декалін, дибутиловий ефір, дипентиловий ефір, дифеніловий ефір і анізол. Реакцію, пропонувану в даному винаході, краще проводити без розчинника.

У реакціях, пропонуваних у даному винаході, сполуки формули III використовують в еквімолярних кількостях або в надлишку відносно сполук формули II, переважно - у надлишку до 30-кратного, більш краще - у надлишку до 10-кратного, ще більш краще - у надлишку від 2-кратного до 8-кратного.

Спосіб, пропонуваний у даному винаході, є особливо придатним для одержання сполук формули I у якій R_1 означає дифторметил, R_2 означає етил і R_3 означає метил, за реакцією сполуки формули II у якій R_1 означає дифторметил і R_2 означає етил, зі сполукою формули III у якій R_3 означає метил і n дорівнює 1, у температурному діапазоні від 150 до 200°C, без розчинника, сполуки формули III використовують у надлишку від 2-кратного до 8-кратного відносно сполуки формули II.

Сполуки формули II є відомими або їх можна одержати за методиками, аналогічними відомим з літератури. Наприклад, такі сполуки можна одержати з ефірів 3-оксокарбонової кислоти, на яких вони основані, за допомогою двостадійного синтезу по реакції із триметилортоформіатом з наступною реакцією з гіdraзином. Такі реакції описані, наприклад, в JP-2000-044541. Інший шлях синтезу для одержання сполук формули II описаний в JP-2001-322983, у якій, наприклад, етиловий ефір 3-трифторметил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержують виходячи з етилового ефіру 3-хлор-4,4,4-трифтор-2-форміл-2-бутенової кислоти за реакцією з гіdraзином.

Сполуки формули III відомі як алкілувальні реагенти і є у продажу. Наприклад, N-алкілювання незаміщених азотовмісних гетероциклів описано в публікації Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 21, 2506-2508 (1973) і в Bulletin of the Chemical Society of Japan, 50, 1510-1512 (1977). Немає вказівок на алкілувальні реагенти, які проявляють регіоселективність при N-алкілюванні піразолів.

Даний винахід також стосується застосування сполук формули III для регіоселективного алкілювання сполук формули II.

Даний винахід також стосується способу регіоселективного алкілювання сполук формули II, у якому сполука формули III застосовується як алкілувальний реагент.

Даний винахід ілюструється за допомогою наведених нижче прикладів.

Приклад P1: Одержання етилового ефіру 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти:

Суміш 5,7 г етилового ефіру 3-дифторметил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (30 ммоль) і 25 мл триметилфосфату (214 ммоль) перемішують при температурі, що дорівнює 180°C, протягом 18 год. Потім додають 250 мл суміші води з льодом. Одержаний продукт реакції фільтрують, промивають водою й розчиняють в 50 мл етилацетату. Органічну фазу промивають за допомогою 50 мл насиченого розчину хлориду натрію й сушать над сульфатом натрію та концентрують випарюванням. Одержують 3,9 г (64 % від теоретичного значення) етилового ефіру 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти у вигляді кристалів (температура плавлення 59-60°C).

Приклад P2: Одержання етилового ефіру 3-трифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти:

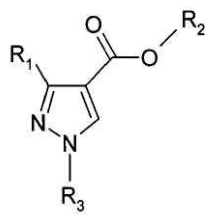
Суміш 4,16 г етилового ефіру 3-трифторметил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (20 ммоль) і 10 мл триметилфосфату (86,4 ммоль) перемішують при температурі, що дорівнює 180°C, протягом 16 год. Потім додають 200 мл суміші води з льодом. Одержаний продукт реакції фільтрують, промивають водою та розчиняють в 50 мл етилацетату. Органічну фазу двічі промивають порціями по 50 мл насиченого розчину хлориду натрію й сушать над сульфатом натрію й концентрують випарюванням. Одержують 4,0 г (90 % від теоретичного значення) етилового ефіру 3-трифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти у вигляді кристалів (температура плавлення 55-57°C).

Приклад P3: Одержання етилового ефіру 3-трифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти:

Суміш 2,08 г етилового ефіру 3-трифторметил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (10 ммоль) і 2,3 мл триметилфосфату (20 ммоль) перемішують при температурі, що дорівнює 180°C, протягом 16 год. Потім додають 200 мл суміші води з льодом. Одержаний продукт реакції фільтрують, промивають водою та розчиняють в 50 мл етилацетату. Органічну фазу двічі промивають порціями по 50 мл насиченого розчину хлориду натрію й сушать над сульфатом натрію та концентрують випарюванням. Одержують 1,9 г (86 % від теоретичного значення) етилового ефіру 3-трифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти у вигляді кристалів (температура плавлення 55-57°C).

Відповідно до наведених вище прикладів можна одержати наступні сполуки формули I:

Таблиця 1: Сполуки формули I



Сполука №	R ₁	R ₂	R ₃
A1	CF ₂ H	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A2	CF ₂ H	CH ₃	CH ₃
A3	CF ₂ H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A4	CF ₂ H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
A5	CF ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A6	CF ₃	CH ₃	CH ₃
A7	CF ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A8	CF ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃

У контексті даного винаходу заміщені піразоли можна алкілювати регульованим чином з високим виходом, з високим ступенем регіоселективності й при низьких витратах.

Іншою перевагою даного винаходу є те, що заміщені піразоли можна алкілювати без додавання основ.

Вихідні речовини для способу, пропонованого в даному винаході, відрізняються доступністю та легкістю роботи з ними, а також є недорогими.

У кращому варіанті здійснення даного винаходу спосіб здійснюють без розчинника, такий варіант здійснення є особливо економічним варіантом способу, пропонованого в даному винаході.