

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 102386

(13) C2

(51) МПК

C07C 67/343 (2006.01)

C07C 69/72 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

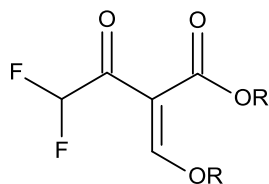
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2010 11338</p> <p>(22) Дата подання заявки: 27.02.2009</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.07.2013</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 08102197.4</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 29.02.2008</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.10.2010, Бюл.№ 20</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2013, Бюл.№ 13</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2009/052378, 27.02.2009</p>	<p>(72) Винахідник(и): Майвальд Фолькер (DE), Смідт Себастьян Пер (DE), Вольф Бернд (DE), Корадін Крістофер (DE), Цірке Томас (DE), Рак Міхаель (DE), Кайль Міхаель (DE)</p> <p>(73) Власник(и): БАСФ СЕ, D-67056 Ludwigshafen, Germany (DE)</p> <p>(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 1 854 788 A1; 14.11.2007 EP 1 997 808 A1; 03.12.2008 WO 93/11117 A1; 10.06.1993 WO 2005/123690 A1; 29.12.2005 WO 2007/115766 A1; 18.10.2007</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ АЛКІЛ-2-АЛКОКСИМЕТИЛЕН-4,4-ДИФТОР-3-ОКСОБУТИРАТІВ

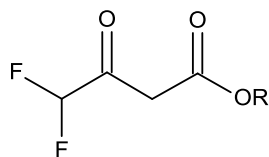
(57) Реферат:

Винахід стосується способу одержання алкіл-2-алкоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутиратів (VI)



, (VI)

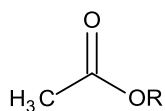
де R являє собою метил або етил,
з неочищених реакційних сумішей алкіл-4,4-дифторацетоацетатів (I)



(I)

а) взаємодії

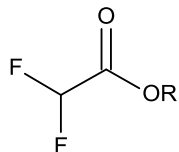
UA 102386 C2



алкілацетату, (II)

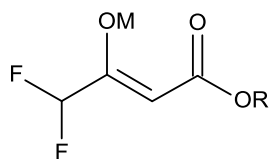
ROM алкоголяту, (III)

де М являє собою іон натрію або калію, і



алкілдіфторацетату, (IV)

без додаткового розчинника з одержанням еноляту (V)



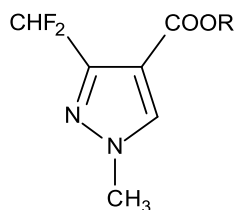
, (V)

б) вивільнення відповідного алкіл-4,4-діфторацетоацетату (I) з еноляту (V) за допомогою кислоти,

в) видалення утвореної солі з катіона М і аніона кислоти у вигляді твердої речовини, й

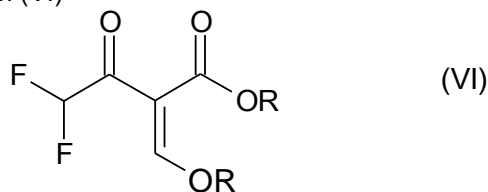
г) перетворення (I), без виділення з неочищеної реакційної суміші, в алкіл-2-алкоксиметил-4,4-діфтор-3-оксобутират (VI),

та способу одержання 1-метил-3-діфторметилпіразол-3-ікарбоксилатів VII

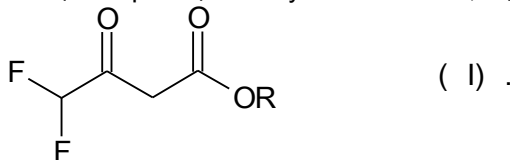


(VII).

Даний винахід стосується способу одержання алкіл 2-алкоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутиратів формули (VI)



де R представляє собою метил або етил,
з неочищених реакційних сумішей алкіл 4, 4-дифторацетоацетатів формули (I)



Що стосується приготування I, де R представляє собою етил, Y. Desirant, Bulletin de la Société Chim. Belg. 39 (1930), описана реакція суспензії етилату натрію в сухому ефірі спочатку з етил дифторацетатом і потім з етилацетатом, і вивільнення етил 4, 4-дифторацетоацетату з утвореного еноляту за допомогою 10 % водної сірчаної кислоти. Для цього процесу, у найкращому випадку, описаний вихід 65 %.

Проте, цей спосіб не дуже придатний для одержання в промисловому масштабі алкіл 2-алкоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутиратів (VI), тому що виходи для продуктів алкіл 4, 4-дифторацетоацетатів (I) є незадовільними (внаслідок того, що деяка кількість продукту втрачається при очищенні шляхом перегонки) і час реакцій 5 днів є неприпустимо довгим. Крім того, обробка простого ефіру, який використовується як розчинник, може бути несприятливою, оскільки його надзвичайно низька точка кипіння вимагає складних вимірювань для запобігання втрат за рахунок випаровування. Крім того, цей розчинник має схильність до утворення перекисів, у зв'язку із чим необхідно вживати належних заходів безпеки.

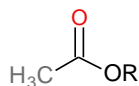
Інші способи для приготування алкіл 4, 4-дифторацетоацетатів, описані в літературі, мають недоліки, які ґрунтуються на їх дорожнечі та/або складності промислового використання, оскільки використовують гідрид натрію або діізопропіламід літію (порівн. McBee і ін., J. Am. Chem. Soc., 75, 3152-3153 (1952) і S. Jagodzinska і ін., Tetrahedron 63, 2042-2046 (2007)), або реакцію здійснюють у додатковому розчиннику (WO 2007/115766, приклад H1).

Спосіб одержання етил 2-етоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутирату описаний в WO 2005/123690 (стор. 21, абзац 2.)). Однак, сполуку-попередник етил 4, 4-дифторацетоацетат одержують відповідно до іншого методу й очищають шляхом перегонки перед подальшим перетворенням. Проте, ці високі температури негативно впливають на вихід етил 2-етоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутирату.

Таким чином, задачею даного винаходу є забезпечення промислово простого способу одержання алкіл 2-алкоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутиратів (VI).

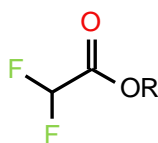
Отже, було виявлено, що алкіл 2-алкоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутирати (VI) з високими виходами одержують шляхом

а) початкового завантаження двох наступних компонентів (II), (III) і (IV)



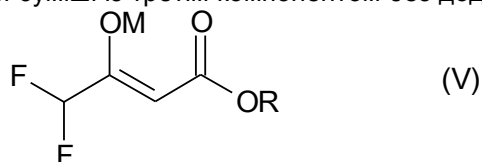
алкіл ацетат (II),

представляє собою іон $RO M$ літію, натрію алкоголят (III), де M і



алкіл дифторацетат (IV)

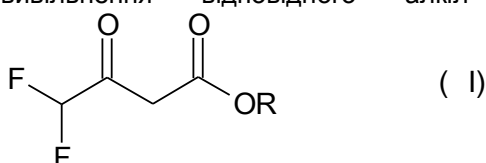
й взаємодії цієї суміші із третім компонентом без додаткового розчинника з одержанням



(V)

енولاتу формули (V)

б) вивільнення відповідного алкіл 4, 4-дифторацетоацетату формули (I)



(I)

5

з еноляту (V) за допомогою кислоти,

в) видалення утвореної солі з катіона М і аніона кислоти у вигляді твердої речовини й

г) перетворення (I), без виділення з неочищеної реакційної суміші, в алкіл 2-алкоксиметил-4,4-дифтор-3-оксобутират формули (VI).

10 Вихідні сполуки (II), (III) і (IV) є комерційно доступними або можуть бути отримані способом, відомим per se.

Переважно, алкіл ацетат (II) і алкіл дифторацетат (IV) завантажують спочатку й алкоголят (III) дозують туди.

15 Кількість алкіл ацетату (II) є такою, щоб реакційна суміш із алкоголятом (III) і алкіл дифторацетатом (IV) або приводила до утворення суспензії, яка легко перемішується, або ставала гомогенною. Сприятливо, молярне відношення алкіл ацетату (II) до алкоголяту (III) становить від 0,8:1 до 10:1, особливо від 2:1 до 4:1, більш переважно від 2,3:1 до 3:1.

Молярне відношення алкіл дифторацетату (IV) до алкіл ацетату (II) переважно становить від 1:0,8 до 1:20, особливо від 1:2 до 1:3.

20 Дозоване додавання (II), (III) і (IV) звичайно здійснюють протягом від 0,1 до 20 годин, особливо від 0,5 до 5 годин, більш переважно від 0,5 до 3 годин.

Температура реакції для стадії реакції а) звичайно становить від -20 °C аж до точки кипіння реакційної суміші, особливо від 0 до 70 °C.

25 Реакцію можна здійснювати при стандартному тиску або при незначно підвищеному або зниженому тиску. Звичайно, застосовують стандартний тиск.

Алкіл 4, 4-дифторацетоацетат (I) вивільняють із еноляту (V) у присутності кислоти, такої як соляна кислота, бромистий водень, йодистий водень, сірчана кислота, мурашина кислота, оцтова кислота, щавлева кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, або п-толуолсульфонова кислота, кращою є соляна кислота, зокрема газоподібна соляна кислота.

30 Відповідно до даного винаходу, вивільнення алкіл 4, 4-дифторацетоацетату (I) з еноляту (V) здійснюють у безводній кислоті або в кислоті тільки з невеликою кількістю води.

Під невеликою кількістю води розуміють кількість від приблизно 0,5 г до 5 г води на моль використовуваного алкіл дифторацетату (IV).

35 У цій процедурі, може бути сприятливим видалення неорганічної солі, утвореної з катіона М і аніона кислоти при здійсненні нейтралізації перед подальшою обробкою I), наприклад, за допомогою методів фільтрації. Що стосується фільтрації солі, то особливо сприятливою процедурою є здійснення в присутності невеликої кількості води (наприклад, коли вводять HCl газ або коли використовують кислоту з невеликою кількістю води, таку як конц. сірчана кислота). Звичайно це приводить до істотного зменшення часу фільтрації, що може бути надзвичайно

40

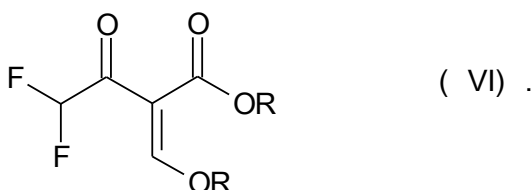
сприятливим при здійсненні процедури в промисловому масштабі.

Проте, більших кількостей води слід уникати, якщо не передбачене наступне видалення водної фази, оскільки вода буде викликати складності при перетворенні (I) в (VI) або буде приводити до підвищеного витрачання вихідних матеріалів (ортоефіру й ангідриду).

Сама кількість кислоти не є особливо важливою. У цілому, використовують від 0,7 до 5 моль кислоти на моль використовуваного алкоголяту (III), переважно від 0,8 до 2 моль кислоти на моль (III), більш переважно від 0,9 до 1,3 моль кислоти на моль (III).

Вивільнення (I) з (V) за допомогою кислоти (стадія б)) звичайно здійснюють при температурі від -10 до 50 °С, особливо від 5 до 30 °С, і при стандартному тиску або незначно підвищеному тиску, аж до прибл. 3 бар.

Відповідно до способу згідно із даним винаходом, алкіл 4, 4-дифторацетоацетат (I), в алкіл ацетаті (II) після видалення неорганічної солі й без очищення, піддають прямій реакції з ортоєфіром ($\text{HC}(\text{OR})_3$) і оцтовим ангідридом з одержанням алкіл 2-алкоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутирату (VI)



15

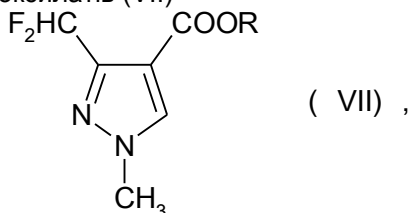
Перетворення (I) в алкіл 2-алкоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутират (VI) звичайно здійснюють при температурі від 25 до 150 °С і при стандартному тиску або незначно підвищеному тиску аж до прибл. 3 бар, особливо при температурі від 90 до 115 °С та стандартному тиску.

Молярне відношення ортоєфіру до алкіл 4, 4-дифторацетоацетату (I) становить переважно від 1:1 до 3:1, особливо, від 1,5:1 до 1,9:1.

При розрахунках кількості оцтового ангідриду, необхідного для повного перетворення, додатково необхідно враховувати спирт, утворений з алкоголяту (III).

Звичайно, кількість оцтового ангідриду становить від 2 до 8 моль на моль алкіл 4, 4-дифторацетоацетату (I).

Продукти процесу (VI) є цінними проміжними сполуками для приготування 1-метил-3-дифторметилпіразол-4-ілкарбоксилатів (VII)



які одержують, наприклад, шляхом циклізації (VI) з метилгідрaziном (див. US 5,093,347, приклад 1). 1-метил-3-дифторметилпіразол-4-ілкарбоксилати, у свою чергу, є важливими вихідними речовинами для одержання фунгіцидно активних піразол-4-ілкарбоксамідів.

Ілюстративні приклади:

Приклад 1

а) Етил 4, 4-дифторацетоацетат (вивільняли з еноляту з газоподібною соляною кислотою в присутності невеликої кількості води)

733,1 г (8,32 моль) етилацетату й 397,6 г (3,2 моль) етил дифторацетату (99,9 %) спочатку завантажували при 25 °С і 238,7 г (3,437 моль) етилату натрію (98 %) дозували при температурі від 25 до 65 °С при перемішуванні протягом 1,3 години. Після цього, реакційну суміш перемішували при 65 °С додатково протягом 2 годин і потім охолоджували до 25 °С.

До отриманого розчину, додавали 8 г (0,444 моль) води. Потім, при температурі від 25 до 31 °С, 160,5 г (4,40 моль) HCl газ вводили протягом 2 годин, при цьому утворювалася суспензія (осадження хлориду натрію). Після цього, невелику кількість (133,2 г) низькокиплячих сполук (133,2 г; етанол, етилацетат; надлишок HCl) видаляли шляхом перегонки (внутрішня температура: 25-34 °С; тиск: 150 мбар). Осаджений хлорид натрію відфільтровували й тверду речовину чотири рази промивали за допомогою 360 г етилацетату.

Отриманий фільтрат (2171 г) містив 22,6 % за вагою цінного бажаного продукту (ГХ аналіз, кількісне визначення із внутрішнім стандартом).

Вихід, на підставі використовуваного етил дифторацетату, становив 92,4 %.

б) Перетворення етил 4, 4-дифторацетоацетату в етил 2-етоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутират

2274,9 г оцтового ангідриду (22,08 моль) спочатку завантажували в перемішувану посудину й нагрівали до 110 °С. Протягом 2 годин, дозували паралельно 2171 г розчин етил 4, 4-дифторацетоацетату із прикладу синтезу 1а) (22,6 % розчин в етанолі/етилацетаті) і 822,7 г (5,44 моль) триетил ортоформіату (98 %). Після введення приблизно протягом півгодини, починали нагрівання в колбі зі зворотним холодильником. Після закінчення дозованого додавання, внутрішня температура становила 95 °С. Суміш перемішували при температурі флегми додатково протягом 7 годин і потім охолоджували до 25 °С. При тиску 150 мбар, низькокиплячі сполуки (етилацетат, оцтову кислоту, оцтовий ангідрид, триетил ортоформіат) відганяли при внутрішній температурі 40-90 °С. Для завершення видалення, тиск знижували до 5 мбар при 90 °С, і після цього дистиляційний осад на дні перемішували при 95 °С/5 мбар протягом 0,5 години. Отриманий при перегонці залишок (658,8 г) містив 95,5 % за вагою бажаного етил 2-етоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутирату. Це відповідало сумарному виходу для двох стадій синтезу 88,5 %, виходячи з використовуваного етил дифторацетату, у прикладі здійснення 1а).

Приклад 2

Етил 4, 4-дифторацетоацетат (вивільняли з єноляту з газоподібною соляною кислотою)

141,2 г (1,6 моль) етилацетату спочатку завантажували при 25 °С і додавали 45,9 г (0,66 моль) етилату натрію (98 %) при перемішуванні. Після охолодження суспензії до 5 °С, дозували 76,7 г (0,6 моль) етил дифторацетату (97 %) при внутрішній температурі при температурі від 5 до 13 °С протягом 2,83 годин. Після цього, реакційну суміш нагрівали до 65 °С, перемішували при цій температурі додатково протягом 2 годин і потім охолоджували до 20 °С (264,3 г розчину).

При температурі від 21 до 31 °С, 26,5 г (0,726 моль) HCl газу вводили протягом 30 хвилин, при цьому утворювалася суспензія (осадження хлориду натрію). До суспензії додавали 51,2 г етилацетату й потім 21,2 г низькокиплячих сполук відганяли при внутрішній температурі 31 °С і тиску 150 мбар (видалення надлишку соляної кислоти). Після додавання 5 г кізельгуру (для фільтрації), осаджений хлорид натрію відфільтровували й тверду речовину промивали етилацетатом. Отриманий фільтрат (438 г) містив 20,9 % за вагою цінного бажаного продукту (ГХ аналіз, кількісне визначення із внутрішнім стандартом).

Вихід (виходячи з використовуваного етил дифторацетату) становив 91,9 %.

Приклад 3

Етил 2-етоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутират

427,8 г оцтового ангідриду (4,15 моль) спочатку завантажували в перемішувану посудину й нагрівали до 110 °С. Протягом 2 годин, дозували 438 г неочищеного етил 4, 4-дифторацетоацетату із прикладу синтезу 2 (20,9 % розчин в етанолі/етилацетаті) і 145,3 г (0,96 моль) триетил ортоформіату паралельно. Після введення приблизно протягом півгодини, починали нагрівання в колбі зі зворотним холодильником при 106 °С. Після закінчення дозованого додавання, внутрішня температура становила 94 °С. Суміш перемішували при температурі флегми додатково протягом 6 годин і потім охолоджували до 25 °С. При тиску 150 мбар, низькокиплячі сполуки (етилацетат, оцтову кислоту, оцтовий ангідрид, триетил ортоформіат) відганяли при внутрішній температурі 40-90 °С. Для завершення видалення, тиск знижували до 10 мбар при 90 °С, і після цього дистиляційний осад на дні перемішували при 95 °С/10 мбар протягом 1 години. Залишок після перегонки (125,7 г) містив 89,7 % за вагою бажаного етил 2-етоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутирату. Це відповідало сумарному виходу для двох стадій синтезу 84,6 %, виходячи з використовуваного етил дифторацетату, у прикладі здійснення 2.

Приклад 4

Етил 4, 4-дифторацетоацетат (вивільняли з єноляту з метансульфоновою кислотою)

47,06 г (0,533 моль) етилацетату спочатку завантажували при 25 °С і додавали 15,3 г (0,22 моль) етилату натрію (98 %) при перемішуванні. Після охолодження суспензії до 5 °С, дозували 25,6 г (0,2 моль) етил дифторацетату (97 %) при внутрішній температурі при температурі від 5 до 13 °С протягом 2,83 годин. Після цього, реакційну суміш нагрівали до 65 °С, перемішували при цій температурі додатково протягом 2 годин і потім охолоджували до 20 °С (88,1 г розчину).

При температурі від 20 до 30 °С, по краплях додавали 21,2 г (0,22 моль) метансульфонової кислоти протягом 40 хвилин, при цьому утворювалася густа суспензія (осадження метилсульфонату натрію). Для розведення суспензії, додавали 60 мл етилацетату. Тверду речовину відфільтровували й два рази промивали етилацетатом. Фільтрат (209,2 г) містив

13,9 % за вагою цінного бажаного продукту (ГХ аналіз: кількісне визначення із внутрішнім стандартом). Вихід (виходячи з використовуваного етил дифторацетату) становив 87,6 %.

Приклад 5

Етил 4, 4-дифторацетоацетат (вивільняли з єноляту із сірчаною кислотою (98 %))

5 45,9 г (0,53 моль) етилацетату спочатку завантажували при 25 °С і додавали 14,96 г (0,22 моль) етилату натрію (98 %) при перемішуванні. Після охолодження суспензії до 5 °С, дозували 24,9 г (0,2 моль) етил дифторацетату (99,88 %) при внутрішній температурі від 10 до 25 °С протягом 2,0 годин. Після цього, реакційну суміш нагрівали до 65 °С, перемішували при цій температурі додатково протягом 2 годин і потім охолоджували до 20 °С.

10 20,4 г (0,2 моль) сірчаної кислоти (98 %, що містить 2 % води) дозували в розчин (85,6 г) при температурі від 20 до 25 °С протягом 20 хвилин, при цьому утворювалася густа суспензія (осадження гідросульфату натрію). Осаджену сіль також відфільтровували й тверду речовину промивали етилацетатом. Фільтрат (166,1 г) містив 19,1 % за вагою цінного бажаного продукту (ГХ аналіз, кількісне визначення із внутрішнім стандартом). Вихід (виходячи з

15 використовуваного етил дифторацетату) становив 95,6 %.

Приклад 6

Етил 4, 4-дифторацетоацетат (вивільняли з єноляту з мурашиною кислотою)

20 47,06 г (0,533 моль) етилацетату спочатку завантажували при 25 °С і додавали 15,3 г (0,22 моль) етилату натрію (98 %) при перемішуванні. Після охолодження суспензії до 5 °С, дозували 25,6 г (0,2 моль) етил дифторацетату (97 %) при внутрішній температурі при температурі від 5 до 13 °С протягом 2,83 годин. Після цього, реакційну суміш нагрівали до 65 °С, перемішували при цій температурі додатково протягом 2 годин і потім охолоджували до 20 °С (88,1 г розчину).

25 При температурі 20 °С, по краплях додавали 10,3 г (0,22 моль) мурашиної кислоти протягом 40 хвилин при цьому утворювалася суспензія (осадження форміату натрію). Суміш перемішували при 25 °С додатково протягом години. Осаджену тверду речовину відфільтровували й промивали етилацетатом. Отриманий фільтрат (160,6 г) містив 18 % за вагою цінного бажаного продукту (ГХ аналіз, кількісне визначення із внутрішнім стандартом). Вихід (виходячи з використовуваного етил дифторацетату) становив 87,1 %.

Приклад 7

Етил 4, 4-дифторацетоацетат (вивільняли з єноляту з газоподібною соляною кислотою в присутності невеликої кількості води)

35 137,8 г (1,56 моль) етилацетату спочатку завантажували при 25 °С і додавали 44,9 г (0,65 моль) етилату натрію (98 %) при перемішуванні. Після охолодження суспензії до 5 °С, дозували 74,8 г (0,6 моль) етил дифторацетату (99,88 %) при внутрішній температурі від 10 до 25 °С протягом 2,0 годин. Після цього, реакційну суміш нагрівали до 65 °С, перемішували при цій температурі додатково протягом 2 годин і потім охолоджували до 20 °С (256,8 г розчину).

40 До розчину додавали 0,3 г води (256,8 г) і потім 27,7 г (0,759 моль) HCl газу вносили при температурі від 21 до 31 °С протягом 30 хвилин, при цьому утворювалася суспензія (осадження хлориду натрію). До суспензії додавали 22,1 г етилацетату й потім 14,2 г низькокиплячих сполук (видалення надлишку HCl) відганяли при внутрішній температурі 33 °С і тиску 150 мбар. Осаджений хлорид натрію відфільтровували й тверду речовину промивали етилацетатом. Отриманий фільтрат (356,3 г) містив 26,6 % за вагою цінного бажаного продукту (ГХ аналіз, кількісне визначення із внутрішнім стандартом).

45 Вихід (виходячи з використовуваного етил дифторацетату) становив 94,6 %.

Приклад 8

Етил 2-етоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутират

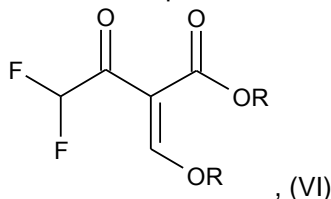
50 365,2 г оцтового ангідриду (3,54 моль) спочатку завантажували в перемішувану посудину й нагрівали до 110 °С. Протягом 2 годин, дозували 356,3 г неочищеного етил 4, 4-дифторацетоацетату із прикладу синтезу 7 (26,5 % розчин етил 4, 4-дифторацетоацетату в етанолі/етилацетаті) і 154,4 г (1,02 моль) триетил ортоформіату паралельно. Після введення приблизно протягом півгодини, починали нагрівання в колбі зі зворотним холодильником при 106 °С. Після закінчення дозованого додавання, внутрішня температура становила 92 °С. Суміш перемішували додатково протягом 5 годин при нагріванні в колбі зі зворотним холодильником і потім охолоджували до 25 °С. При тиску 150 мбар, низькокиплячі сполуки (етилацетат, оцтову кислоту, оцтовий ангідрид, триетил ортоформіат) відганяли при внутрішній температурі 40-90 °С. Для завершення видалення, тиск знижували до 5 мбар при 90 °С, і після цього дистильційний осад на дні перемішували при 95 °С/5 мбар протягом 1 години. Отриманий при перегонці залишок (127,5 г) містив 90,7 % за вагою бажаного етил 2-етоксиметилен-4,4-дифтор-

3-оксобутирату. Це відповідало сумарному виходу для двох стадій синтезу 86,6 % (виходячи з використовуваного етил дифторацетату в прикладі здійснення 7).

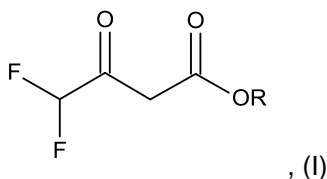
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Спосіб одержання алкіл-2-алкоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутирату формули (VI)



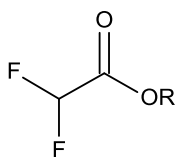
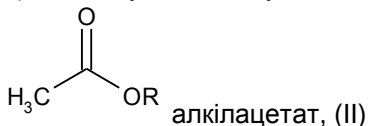
де R являє собою метил або етил,
з неочищених реакційних сумішей алкіл-4,4-дифторацетоацетатів (I)



10

за яким

а) спочатку завантажують два наступні компоненти (II) і (IV)



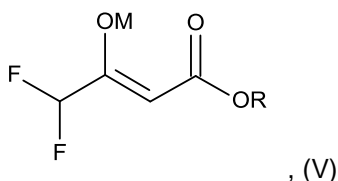
15

й проводять взаємодію цієї суміші із третім компонентом (III)

ROM алкоголятом, (III)

де M являє собою іон літію, натрію або калію,
з утворенням еноляту формули (V)

20



б) вивільняють відповідний алкіл-4,4-дифторацетоацетат формули (I) з еноляту (V) за допомогою кислоти,

в) видаляють утворену з катіона M і аніона кислоти сіль у вигляді твердої речовини, й

25

г) перетворюють (I), без виділення з неочищеної реакційної суміші, в алкіл-2-алкоксиметилен-4,4-дифтор-3-оксобутират формули (VI).

2. Спосіб відповідно до пункту 1, де стадію способу а) здійснюють шляхом початкового завантаження алкілацетату (II) і алкілдифторацетату (IV) і дозування туди алкоголяту (III).

3. Спосіб відповідно до пункту 1, де (I) вивільняють із (V) за відсутності води або в присутності невеликої кількості води.

30

4. Спосіб відповідно до пункту 1, де кислота, яку використовують для вивільнення (I) з (V) на стадії способу б), являє собою соляну кислоту, бромистий водень, йодистий водень, сірчану кислоту, мурашину кислоту, оцтову кислоту, щавлеву кислоту, лимонну кислоту, метансульфонову кислоту або п-толуолсульфонову кислоту.

35

5. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-4, де вивільнення (I) з (V) на стадії способу б) здійснюють у присутності невеликої кількості води.

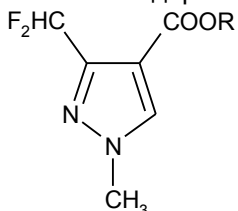
6. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-4, де молярне відношення алкілацетату (II) до алкоголяту (III) становить від 0,8:1 до 10:1.

7. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-4, де молярне відношення алкілдифторацетату (IV) до алкілацетату (II) становить від 1:0,8 до 1:20.

5 8. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-4, де молярне відношення алкоголяту (III) до кислоти становить від 1:0,7 до 1:5.

9. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-4, де температура реакції для реакції (II), (III) і (IV) становить від -20 °С аж до 70 °С.

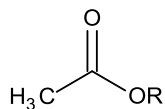
10. Спосіб одержання 1-метил-3-дифторметилпіразол-3-ілкарбоксилатів формули VII



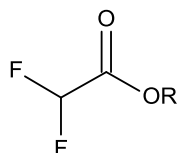
10 , (VII)

де R являє собою метил або етил, за яким

а) спочатку завантажують два наступні компоненти (II) і (IV)



алкілацетат, (II)

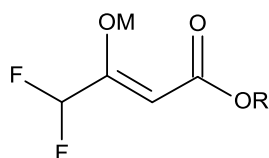


алкілдифторацетат, (IV)

15 й проводять взаємодію цієї суміші з третім компонентом

ROM алкоголятом, (III)

20 де M являє собою іон літію, натрію або калію, і з утворенням еноляту формули (V)

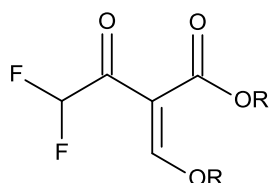


, (V)

б) вивільняють відповідний алкіл-4,4-дифторацетоацетат формули (I) з еноляту (V) за допомогою кислоти,

25 в) видаляють утворену з катіона M і аніона кислоти сіль у вигляді твердої речовини,

г) перетворюють (I), без виділення з неочищеної реакційної суміші, в алкіл-2-алкоксиметил-4,4-дифтор-3-оксобутират формули (VI)



, (VI)

та

30 д) циклізують сполуку формули (VI) з утворенням сполуки формули VII.

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