



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 59402

(13) C2

(51) 7 C07D231/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛУ

1

2

(21) 2000010365

(22) 22 06 1998

(24) 15 09 2003

(86) PCT/EP98/03814, 22 06 1998

(31) 197 26 573 1

(32) 23 06 1997

(33) DE

(46) 15 09 2000, Бюл. № 9, 2003 р

(72) Меркле Ганс Руперт, DE, Фречнер Еріх, DE

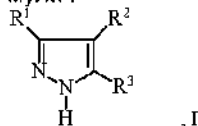
(73) БАСФ АКЦІОНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(56) EP, 0 402 722, A, 19 12 1990

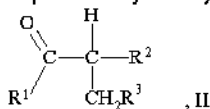
WO, 95 06036, A, 02 03 1995

EP, 0 474 037, A, 11 03 1992

(57) 1 Спосіб одержання похідних піразолу формули I



в якій

R¹ і R², незалежно один від одного, означають необов'язково заміщену C₁-C₈алкільну, C₃-C₈циклоалкільну, C₆-C₁₄арильну або феніл-C₁-C₄алкільну групи,R¹ може додатково означати водень іR³ означає водень, який відрізняється тим, що карбонільну сполуку формули IIв якій R¹, R² і R³ мають наведені вище значення,

піддають взаємодії з гідрaziном, гідразингідратом або з його кислотнo-адитивною сіллю у присутності 30-100 мас. % сірчаної кислоти і 0,05-5 мол. % йоду, відповідно сполуки, що вивільняє йод або йодистий водень, в перерахунку на гідразинову сполуку, за температури в інтервалі від 80 до 200°C, причому гідразинову і карбонільну сполуки застосовують у молярному співвідношенні 1 0,8-1 1,5

2 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що застосовують 45-90 мас. % сірчаної кислоти

3 Спосіб за п 1 або 2, який відрізняється тим, що реакцію проводять за температури в інтервалі від 110 до 170°C

4 Спосіб за будь-яким із пп 1-3, який відрізняється тим, що реакцію здійснюють при нормальному тиску

5 Спосіб за будь-яким із пп 1-4, який відрізняється тим, що воду, яка утворюється протягом реакції, видаляють з реакційної суміші

6 Спосіб за будь-яким із пп 1-5, який відрізняється тим, що застосовують карбонільну сполуку формули II, в якій R¹ має вищенаведені значення, R² означає метил, а R³ - атом водню7 Спосіб за п 6, який відрізняється тим, що одержують сполуку, в якій R¹ означає атом водню, метил, етил, н-пропіл, трет-бутил, феніл, толіл, хлорфеніл, сульфонілфеніл, сульфофеніл або нітрофеніл,R² означає метил іR³ означає атом водню

Цей винахід стосується способу одержання заміщених похідних піразолу

У публікації "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", том 22, розділи 3 і 5, описано численні можливості синтезу піразолу, як, наприклад, конденсація α, β-дикарбонільних сполук з гідразинами, взаємодія етилкарбонільної сполуки з гідразинами та конденсація ефіру гідразиноцтової кислоти з 1,2-дикетонами

Далі відомо, що 2-піразолін можна дегідрувати

з використанням хлору, ппохлоритів лужних або лужноземельних металів (заявка DE-A 3035395), за допомогою сірки або селену (заявка DE-A 3029160), або ж використовуючи водяний пероксид водню (заявка DE-A 3415385) з одержанням піразолу Крім того, відомо про такі способи одержання піразолу, як термічне дегідрування в газовій фазі 2-піразоліну в присутності паладію або платини (заявка DE-A 3209148) і термоліз N-сульфоніл-2-піразоліну (заявка DE-A

(13) C2

(11) 59402

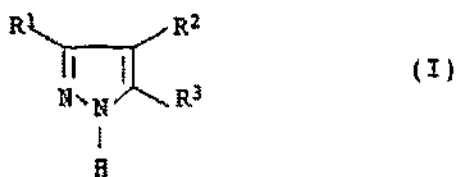
(19) UA

3035394) Крім того, в ряді публікацій описано дегідрування 2-піразолінів у сірчаній кислоті, що здійснюється в присутності сполук йоду. Відповідно до європейської заявки EP 0474037, піразолін одержують *in situ* з необов'язково заміщеного гідразину і бут-2-ендіолу-(1,4), бут-1-ендіолу-(3,4) або етілалкілкарбінолу. У міжнародній заявці WO 95/06036 пропонується спочатку з необов'язково заміщеного гідразину й ненасиченої α,(3-карбонільної сполуки, одержати піразолін і потім, після змішування із сірчаною кислотою та йодним каталізатором, здійснити дегідрування. Згідно з європейською заявкою EP 0402722, піразолін одержують попередньо або *in situ* з необов'язково заміщеного піразоліну і гліцерину, акролеїну або вінілалкілкетону чи β-гідроксиетилалкілкетону.

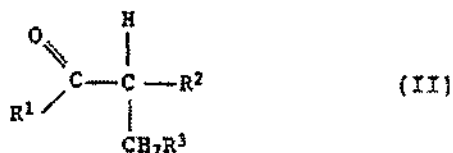
Однак усі вищезгадані способи виявилися незадовільними з технологічного погляду, а саме під час їхнього здійснення виникає потреба використати вкрай агресивні окислювачі або дорогі каталізатори, упродовж цього процесу утворюються отруйні побічні продукти, такі, як сірководень і селеноводень, а також, що не менш важливо, одержання застосовуваних у них сполук пов'язано зі значними проблемами.

З урахуванням вищезазначеного, мета даного винаходу - розробити технологічно простіший та економічніший спосіб одержання похідних піразолу формули I

Несподівано було встановлено, що це можна зробити, використовуючи спосіб одержання похідних піразолу формули I



в якій R^1 , R^2 і R^3 , незалежно одна від одної, означають атом водню або необов'язково заміщену алкільну, циклоалкільну, арильну або аралкільну групи. Цей спосіб відрізняється тим, що карбонільну сполуку формули II



в якій R^1 , R^2 і R^3 мають вищезазначені значення, піддають взаємодії з гідрaziном, гідразингідратом або із його кислотнo-адитивною сіллю в присутності сірчаної кислоти та йоду або сполуки, що вивільняє йод або йодистий водень.

У способі за цим винаходом можуть використовуватися карбонільні сполуки загальної формули II, в якій R^1 , R^2 і R^3 , незалежно одна від одної, мають значення, вибрані з групи, куди входить атом водню, прямоп'янутий або розгалужений алкіл, такий, як C_1 - C_8 алкіл, насамперед C_1 - C_4 алкіл, такий, як метил, етил, пропіл, 1-

метилетил, бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл і 1,1-диметилетил, C_3 - C_8 циклоалкіл, такий, як насамперед циклопентил, циклогексил і циклогептил, C_6 - C_{14} арил, такий передусім, як феніл, аралкіл, такий насамперед, як феніл- C_1 - C_4 алкіл, причому алкільний залишок має значення відповідно до вищевказаної розшифровки, наприклад, бензил і 2-фенілетил, і також означають відповідні органічні радикали, заміщені одним або кількома атомами галогену, такого, як фтор, хлор, бром чи йод, нитро-, сульфо- або сульфокислотними групами, такими перш за все, як хлорфеніл, нітрофеніл чи толіл.

У способі за даним винаходом бажано використовувати карбонільні сполуки загальної формули II, в якій R^2 не означає водень. Насамперед R^2 означає метил, R^3 означає передовсім атом водню. Найбажанішими значеннями R^2 і R^3 є відповідно метил і водень. Окрім зазначених, перевагу віддають також сполукам загальної формули II, в якій R^1 означає водень, метил, етил, н-пропіл, трет-бутил, феніл, о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п-нітрофеніл, о-, м- або п-сульфогеніл чи о-, м- або п-сульфонілфеніл.

У способі за цим винаходом найперше слід використовувати такі карбонільні сполуки: ізобутиральдегід, метилізопропілкетон (2-метилбутанон-3), етилізопропілкетон (2-метилпента-нон-3), н-пропілізопропілкетон (2-метилгексанон-3), ізопропіл-трет-бутилкетон, фенілізопропілкетон, толілізопропілкетон, хлорфенілізопропілкетон, нітрофенілізопропілкетон, сульфогенілізопропілкетон і сульфонілфенілізопропілкетон.

У функції другого компонента реакції використовують гідразин. При цьому можна застосовувати як вільну основу гідразину, так і його гідрати чи кислотнo-адитивні солі з мінеральними кислотами, такі, наприклад, як гідразинові солі сірчаної кислоти, соляної кислоти або фосфорної кислоти. Оскільки під час застосування нерозчинних у реакційному середовищі солей може мати місце зниження продуктивності, бажано використовувати гідрат або вільну основу.

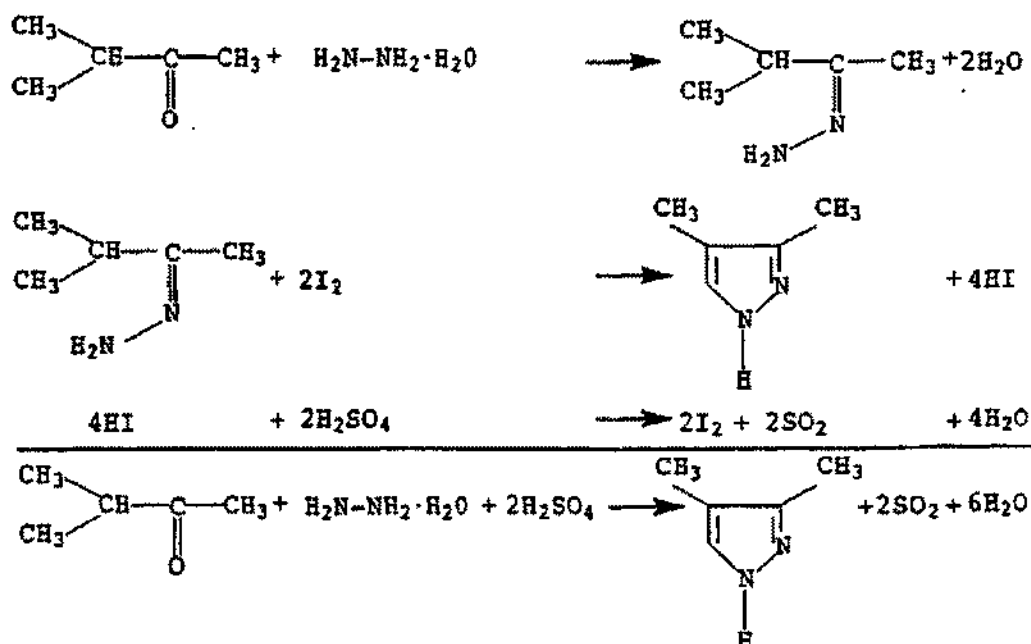
У способі за даним винаходом сірчану кислоту використовують як розріджувач, агент конденсації та окислювач. Бажано, щоб її концентрація не виходила поза межі 30 - 100мас%, у найкращому варіанті - 45 - 90мас%.

Якщо необхідно, можна використовувати інертні органічні розчинники, такі, як хлоровані вуглеводні, наприклад, дихлоретан, які діють у функції додаткових розріджувачів.

Як каталізатори, поряд з елементарним йодом, можна застосовувати також йодні сполуки, такі, як йодистий водень, йодиди лужних і лужноземельних металів, такі, як йодид літію, йодид натрію, йодид калію, йодид цезію, йодид магнію і йодид кальцію, а також інші йодиди металів. Крім того, придатні також інші неорганічні йодні сполуки, такі, як гіпойодити, йодити, йодати і періодати лужних або лужноземельних металів чи органічні сполуки йоду, такі, як алкілйодиди, наприклад, метилйодид. Йод або йодну сполуку застосовують у цій реакції, як правило, у кількості від 0,01 до 10мол%, найбажаніше від 0,05 до 5мол% на моль гідразину.

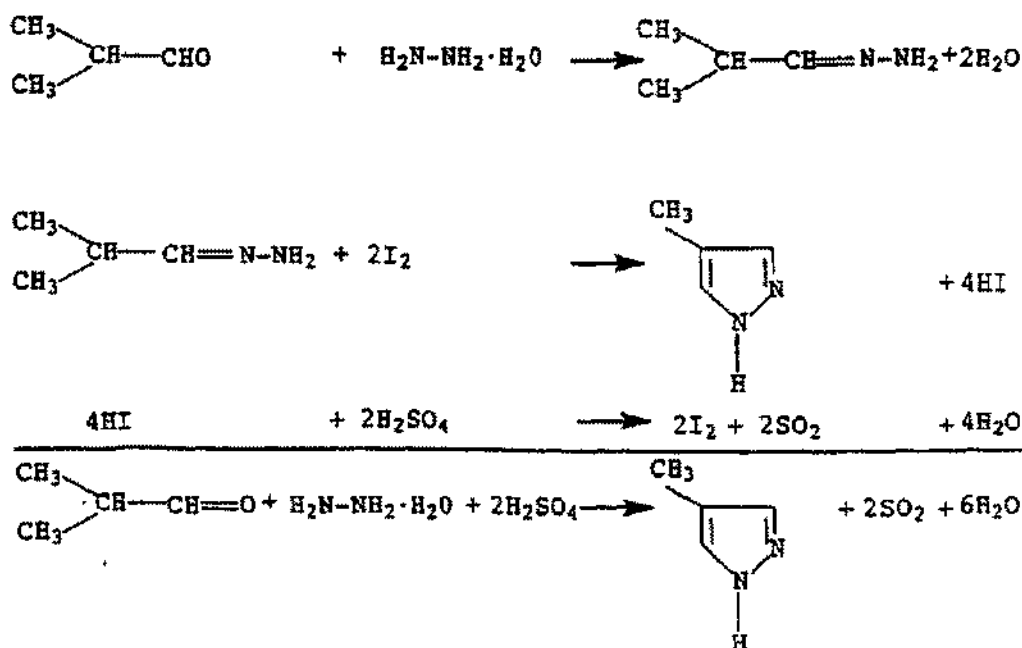
Цю реакцію, що здійснюється з використанням гідазингідрату й метилізопропілкетону, а також

йодистого водню у функції катализатора, можна проілюструвати такою схемою



Якщо у функції карбонільної сполуки використовується ізобутиральдегід, а як катализатори -

гідазингідрат і йодистий водень, цей спосіб можна звести до такої схеми реакції



Реакцію доцільно проводити таким чином, щоб забезпечити успішну взаємодію 1 моля гідазинової сполуки з 0,5 - 2 молями, у найкращому варіанті 0,8 - 1,5 моля, карбонільної сполуки формули II у сірчаній кислоті в присутності каталітичних кількостей йодної сполуки і щоб при цьому можна було б частково видаляти з реакційної суміші як воду, що вже утворилася, так і таку, що додатково утворюється в ході реакції. Воду бажано видаляти шляхом перегонки, наприклад,

при нормальному тиску, тобто при тиску, що дорівнює приблизно 1 атмосфері. Температура реакції має бути в діапазоні від 50 до 250°C, бажано від 80 до 200°C, у найкращому варіанті - від 110 до 170°C. Зазвичай реакцію проводять за нормального тиску. Можливі й варіанти, коли реакцію проводять при підвищеному тиску або за відповідно підвищеної температури в сірчаній кислоті зі зниженою концентрацією, або за зниженого тиску чи низької температури в сірчаній кислоті з під-

вищеною концентрацією

Реакцію можна здійснювати у такий спосіб або всі компоненти завантажують одночасно в реакційну посудину і нагрівають до потрібної температури, або реагенти завантажують у попередньо нагріту до відповідної температури реакційну посудину у формі суміші чи нарізно, або частину реагентів завантажують у посудину за визначеної температури, а залишок уводять під час реакції. Сірчану кислоту можна також завантажувати у реакційну посудину як окремо, так і в сполучі з гідразином.

Потрібної температури реакції бажано досягати під час відгону води. Початок утворення піразолу визначають, виходячи з утворення діоксиду сірки. Під час абсорбції ідким натром діоксид сірки забезпечує одержання молярних кількостей розчину гідросульфату натрію з високим ступенем чистоти. У відігнаній воді міститься більша частина використовуваного йодиду у формі йодистого водню, який можна повернути до процесу.

Наступне перероблення реакційної суміші з метою виділення піразолу здійснюють відомими методами. Щоб провести цю операцію, темно-брунатну реакційну суміш бажано нейтралізувати, наприклад, ідким натром, аміаком або якими-небудь іншими неорганічними основами. Для виділення піразолу нейтралізовану реакційну суміш, наприклад, декілька разів екстрагують за допомогою відповідного розчинника. Як такий розчинник, серед інших, придатні ізобутанол, хлоровані вуглеводні або тетрагідрофуран. Провівши сушіння й упарювання досуха екстракційного розчину, одержують відповідні піразоли зі ступенем чистоти 80 - 90%. Щоб підвищити ступінь чистоти, ці сирові продукти можна піддавати перегонці або перекристалізації. Нейтралізовану реакційну суміш можна переробляти також шляхом перегонки, здійснюючи при цьому відгін води і чистого піразолу й одержуючи у формі залишку від перегонки забруднений органічними побічними продуктами сульфат натрію (або сульфат амонію). Під час нейтралізації з використанням аміаку в кубовому погоні дистиляції одержують сульфат, що містить забруднювальні домішки сульфату амонію, який окисаційним шляхом можна розщепити на азот і діоксид сірки. Якщо провести реакцію останнього з SO_2 , він повторно перетвориться на сірчану кислоту.

Запропонований спосіб можна здійснювати у безперервному або періодичному режимі, не піддаючи тиску, під тиском або при не набагато підвищеному тиску.

Піразольні сполуки формули I, що одержуються з використанням способу за даним винаходом, являють собою похідні речовини для органічного синтезу, наприклад, фармацевтичних продуктів і засобів захисту рослин. Найкраще, якщо із застосуванням способу згідно з цим винаходом одержують такі сполуки: 4-метилпіразол, 3,4-диметилпіразол, 3-етил-4-метилпіразол, 3-н-пропіл-4-метилпіразол, 3-трет-бутил-4-метилпіразол, 3-феніл-4-метилпіразол, 3-топіл-4-метилпіразол, 3-хлорфешл-4-метилпіразол і 3-нітрофешл-4-метилпіразол.

Подані нижче приклади наведено для унаочнення способу за даним винаходом.

Приклади

Приклад 1. Одержання 3,4-диметилпіразолу (сполука формули I, в якій R^1 означає метил, R^2 також означає метил і R^3 означає водень).

У суспензію з 560г (4,0моля) 70%-ної сірчаної кислоти, 62,5г (1,0моля) 80%-ного гідразингідрату й 1г (6,67ммоль) йодиду натрію за початкової температури 120°C протягом 3 годин краплями додають 111,8г (1,3 моля) 3-метил-2-бутанону, у процесі введення якого температура реакції знижується до 110°C. На момент завершення цього процесу, за рахунок відгону 210мл води протягом 2 годин, температура підвищується до 130°C. За цієї температури суміш перемішують протягом 30 хвилин. Наприкінці процесу додавання відігнаних 210мл води за температури 100°C суміш охолоджують і, вводячи 655г (4,1моля) 25%-го ідкого натру, досягають того, що її водневий показник стабілізується на 9. Після екстракції ізобутанолом органічну фазу концентрують і далі проводять перегонку у вакуумі. У результаті одержують 79,9 г 99,2%-ного 3,4-диметилпіразолу. Теоретично це буде 82,6%, $t_{\text{кип}}$ 90°C (при тиску 5 мбар). Ідентифікацію отриманого продукту проводили на основі фізико-хімічних даних.

Приклад 2. Одержання 3-феніл-4-метилпіразолу (сполука формули I, в якій R^1 означає феніл, R^2 означає метил і R^3 - водень).

У суспензію з 490г (3,0моля) 60%-ної сірчаної кислоти, 31,25г (0,5моля) 80%-ного гідразингідрату й 0,5г (3,33ммоль) йодиду натрію за температури 125°C протягом 2 годин краплями додають 74,8г (0,505моля) ізопропілфенілкетону. Після перемішування протягом однієї години при 125°C, за рахунок відгону 155мл води, температуру доводять до 140°C. Здійснивши охолодження реакційної суміші, до неї вводять 640г (4,0моля) ідкого натру, стабілізуючи таким чином її водневий показник на позначці 7,5. Після фільтрації й сушіння залишок на фільтрі перекристалізовують з етанолу. У результаті одержують 69,2г світло-коричневих кристалів 97%-ного (визначено за допомогою ЖХВР) 3-феніл-4-метилпіразолу із $t_{\text{кип}}$ 115°C. Теоретично це буде 85%. Ідентифікацію отриманого продукту здійснювали на основі фізико-хімічних даних.

Приклад 3. Одержання 4-метилпіразолу (сполука формули I, в якій R^1 означає водень, R^2 означає метил і R^3 також означає водень).

У суспензію з 560г (4,0моля) 70%-ної сірчаної кислоти й 62,5г (1,0моля) 80%-ного гідразингідрату додають 1,0г (6,67ммоль) йодиду натрію і за температури 125°C протягом 2 годин за допомогою дозувального насоса під поверхню суспензії накачують 86,4г (1,2моля) ізобутиральдегіду. У процесі додавання ізобутиральдегіду і протягом максимум 100 хвилин після його завершення відганяють, загалом беручи, 175мл води. Наприкінці відгону температура реакційної суміші підвищується до 135°C. Здійснивши охолодження, шляхом уведення 820г (5,125ммоль) 25%-ного ідкого натру водневий показник реакційного розчину стабілізують на позначці 8,6 і проводять екстракцію ізобутанолом. Усі екстракти разом концент-

рують за допомогою ротаційного випарника до того моменту, коли їхня кількість дорівнюватиме 82г і потім здійснюють перегонку 82% основного погону (кип 82°C при тиску 7 мбар, 49г) являють собою 4-метилпіразол, що ідентифікували шляхом порівняння з еталонним матеріалом. Теоретично це буде 49%.

Приклад 4 Одержання 3-етил-4-метилпіразолу (сполука формули I, в якій R¹ означає етил, R² означає метил і R³ означає водень)

У суспензію з 280г (2,0моля) 70%-ної сірчаної кислоти, 12,5г (0,25моля) 100%-ного пдразингд-рату і 0,5г (3,33ммоля) йодиду натрію за температури 125°C додають краплями 27,5г (0,275моля) 2-метил-3-пентанону. Наприкінці цього процесу температуру протягом однієї годи-

ни підвищують до 110°C. За цієї температури суміш перемішують протягом 6 годин. Потім реакційну суміш охолоджують і, вводячи 480г (3,0 моля) 25%-ного ідкого натру, її водневий показник стабілізують на позначці 9. Здійснивши екстракцію ізобутанолом, органічну фазу концентрують і потім проводять перегонку у вакуумі. У результаті одержують 18,5г 95%-ного (визначено за допомогою ЖХВР) 3-етил-4-метилпіразолу з т.кип 90°C при тиску 5 мбар. Теоретично це буде 63,9%. Ідентифікацію отриманого продукту здійснювали, порівнюючи його фізико-хімічні дані з еталонним матеріалом.