

Chemical structures I and II are shown. Structure I is a 2,3-dihydro-1H-imidazole ring with an R¹ group at position 1 and a methyl group at position 2. Structure II is a 2,3-dihydro-1H-imidazole ring with an R¹ group at position 1 and a hydroxymethyl group at position 2.

Згідно з методом 6, який стосується одержання 1-метил-5-гідроксипіразолу, використовується одержуваний важким і дорогим методом складний ефір 3-алкоксиакрилової кислоти. Цей складний ефір одержують взаємодією метанолу з дорогими складними ефірами пропіолової кислоти (див. Tetrahedron Lett. 1983, 24, 5209, J. Org. Chem. 1980, 45, 48, Chem. Ber. 1966, 99, 450, Chem. Lett. 1996, 9, 727-728), взаємодією дорогих важко синтезованих α, α -дихлор-діетилових ефірів зі складними ефірами бромцтової кислоти (див. Zh. Org. Khim. 1986, 22, 738), а також взаємодією складних ефірів бромцтової кислоти з триалкілформіатами (див. Bull. Soc. Chim. France 1983, N 1-2, 41-45) і відщеплюванням метанолу від складних ефірів 3,3-дилкоксипропіонової кислоти (див. DE 3701113) (одержуваних взаємодією дорогого складного ефіру пропіолової кислоти з метанолом (див. J. Org. Chem. 1976, 41, 3765), взаємодією складних ефірів 3-N-ацетил-N-алкіл-3-метокси-пропіонової кислоти з метанолом (J. Org. Chem. 1985, 50, 4157-4160, JP 60-156643), взаємодією складних ефірів акрилової кислоти з алкіамінами й ангідридом оцтової кислоти (див. J. Org. Chem. 1985, 50, 4157-4160), а також взаємодією кетену з триалкілортоформіатом (див. DK 158462), за допомогою каталізованої паладієм і одночасно міддю реакції складних ефірів акрилової кислоти з метанолом (див. DE

4100178. 8), взаємодією трихлорацетилхлориду з вінілетиловим ефіром (див. Synthesis 1988, 4, 274), взаємодією α,α,α -трихлор- β -(метокси-бутен-2-ону з метанолом (див. Synthesis 1988,4, 274) і взаємодією натрієвих солей складних ефірів 3-гідроксіакрилової кислоти зі спиртами (див. DB 3641605). Погана доступність складних ефірів 3-алкоксиакрилової кислоти робить синтез за методом 6 неекономічним. У патенті JP 189 271/86 описано, крім того, виділення 5-гідрокси-1-метилпіразолу як гідрохлориду, однак там не згадується про виділення й очищення вільної основи. Якщо ж спробувати використовувати умови реакції за JP 189 271/86 і при цьому виділяти вільну основу, матимемо дуже малий вихід, який є неекономічним для промислового одержання гідроксипіразолів.

Варіант синтезу за п. 7 має той недолік, що за ним можна одержувати виключно 3-гідроксипіразоли, а не 5-гідроксипіразоли.

Таким чином, вищенаведені методи синтезу не можна вважати задовільними за їхньою економічністю й ефективністю способами одержання 1-заміщених 5- і 3-гідроксипіразолів.

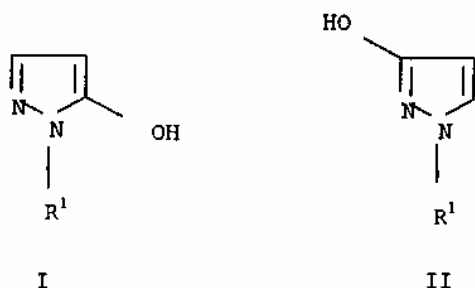
На сьогоднішній день не відомі способи, що дають змогу простою варіацією параметрів одержувати 1-заміщені як 5-, так і 3-гідроксипіразоли.

Крім того, з рівня техніки не відомі способи, що можуть виходити з простих вихідних речовин, таких, як алквініловий ефір, із метою одержання бажаних 1-заміщених 5-і 3-гідроксипіразолів.

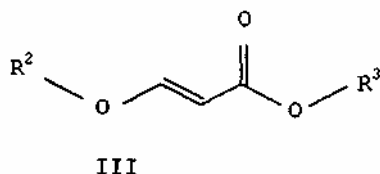
Метою даного винаходу є розроблення способу, за яким зміною параметрів способу можна одержувати 1-заміщені 5-гідроксипіразоли і/або 3-гідроксипіразоли.

Іншою метою даного винаходу є розроблення способу одержання 1-заміщених 5-гідроксипіразолів і/або 3-гідроксипіразолів із легко отримуваних вихідних компонентів, який не має вищенаведених недоліків.

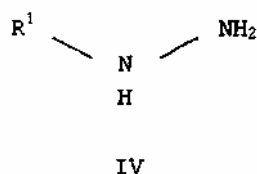
Несподіваним чином це завдання вирішується методом одержання 1-заміщених 5- і/або 3-гідроксипіразолів формул I і II,



де R^1 означає C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл або C_1 - C_4 алкокси, причому ці групи можна замінити галогеном, C_1 - C_4 алкокси, фенокси, C_1 - C_6 алкоксикарбонілом, C_1 - C_6 алкілтіокарбонілом або циклічною системою з 3-14 атомами циклу, який полягає в тому, що складний алкіловий ефір 3-алкоксиакрилової кислоти формули III,



де R^2, R^3 незалежно одне від одного означають C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 -циклоалкіл, піддають взаємодії з гідразином формули IV



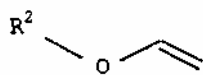
де R^1 має вищенаведене значення,

а) з одержанням (якщо рН дорівнює 6-11) 5-гідроксипіразолів формули I, або

б) з одержанням (якщо рН дорівнює 11-14) 3-гідроксипіразолів формули II.

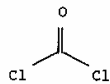
Крім того, було розроблено спосіб, який виходить з легкодоступних алквінілових ефірів, при цьому одержують складний алкіловий ефір 3-алкоксиакрилової кислоти формули III таким чином:

в) алквініловий ефір загальної формули V,

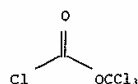


V

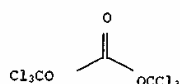
де R^2 має наведені в п. 1 формули винаходу значення, піддають взаємодії з фосгеном VIa, "дифосгеном" VIb або "трифосгеном" VIc



VIa

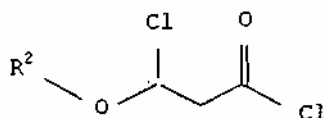


VIb



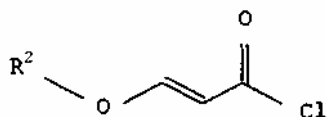
VIc

з одержанням хлорангідридів формули VII



VII

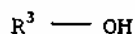
г) отримані хлорангідриди переводять елімінуванням хлороводню у відповідний хлорангідрид 3-алкоксіакрилової кислоти формули VIII



VIII

i

д) отриманий хлорангідрид етерифікують спиртом формули IX



IX

де R^3 має наведене в п. 1 формули винаходу значення, у відповідні складні алкілові ефіри 3-алкоксіакрилової кислоти формули III.

Несподіваною і новою при здійсненні цього способу є можливість одержання, за вибором, 5- або 3-гідроксипіразолів формули I, відповідно II, при належному виборі умов взаємодії, а також можливість застосування легкодоступних вихідних сполук.

Бажані форми здійснення способу за даним винаходом впливають із залежних пунктів формули та з нижченаведеного опису.

Стадія а):

При взаємодії складного алкілового ефіру 3-алкоксіакрилової кислоти формули III з гідразинами формули IV для одержання 1-заміщених 5-гідрокси-піразолів один із двох реагентів подають у придатний розчинник і додають другий реагент при температурі між -30°C і 100°C . Значення pH додаванням основи тримають на рівні 7-11, бажано на 8-11, а в оптимальному варіанті - на 9-11. Придатною основою є, наприклад, гідроксиди лужного і лужноземельного металу, такі, як гідроксид натрію і гідроксид калію, а також трет.-аміни.

Як основу в бажаному варіанті використовують гідроксиди лужного і лужноземельного металу, такі, як гідроксид натрію і гідроксид калію. Молярне співвідношення складного алкілового ефіру 3-алкоксіакрилової кислоти формули III до гідразинів формули IV становить від 1:1 до 1:10, бажано від 1:1 до 1:8. Це співвідношення можна знижувати додаванням основи від значення 1:10 до значення 1:1.

Згідно з бажаним варіантом здійснення даного методу, до розчинника додають краплями гідразин формули IV і складний алкіловий ефір 3-алкоксіакрилової кислоти формули III одночасно протягом часового періоду від 10 хвилин до 10 годин, бажано протягом 1-4 годин. Особлива перевага такого паралельного дозування полягає в тім, що завдяки йому без додавання основи можна утримувати постійним значення pH протягом прибіл. 10 годин. Дотримання такого значення pH є необхідним для регіоселективності реакції. Наприклад, при дотримуванні значення pH на рівні 10, можна одержати співвідношення регіоізомерів сполук I: II більше ніж 300 : 1.

Сприятливим є зниження температури після певного часу реакції і поповнення реакції при відповідно більш низькій температурі.

Придатними розчинниками або розріджувачами є, наприклад, вода, аліфатичні вуглеводні, такі, як пентан, гексан, циклогексан і петролейний ефір, ароматичні вуглеводні, такі, як толуол, о-, г- і п-ксиліл, галогеновані вуглеводні, такі, як метиленхлорид, хлороформ і хлорбензол, спирти, такі, як метанол і етанол, а також ефіри,

такі, як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, трет.-бутилметиловий ефір, діоксан, анізол і тетрагідрофуран, і нітрили, такі, як ацетонітрил і пропіонітрил. Також можна застосовувати суміші наведених розчинників.

Бажаними розчинниками є, наприклад, вода, такі спирти, як метанол і етанол, такі ефіри, як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, трет.-бутилметиловий ефір, діоксан, анізол, діетиленглікольдіалкіловий ефір і тетрагідрофуран, а також їхні суміші.

Гідразини формули IV можна застосовувати у вигляді речовини як такої, а також у вигляді наявних у продажу розчинів.

Стадія б):

При взаємодії складного алкілового ефіру 3-алкоксіакрилової кислоти формули III з гідразинами IV з одержанням 1-заміщених 3-гідрокси-піразолів формули II працюють таким чином: гідразин IV подають у придатний розчинник і при температурі від -30°C до 100°C , бажано при $10-40^{\circ}\text{C}$, протягом часового періоду від 10 хвилин до 10 годин, у бажаному варіанті протягом 1-4 годин, додають складний алкіловий ефір 3-алкоксіакрилової кислоти VII. Значення pH при цьому утримують на рівні 11-14, бажано 12-13, а в оптимальному варіанті 12, додаванням основи. Установивши pH на наведене останнім значення, можна отримати 1-заміщені 3-гідрокси-піразоли формули II з високою регіоселективністю. Придатними основами є гідроксиди лужних і лужноземельних металів, такі, як гідроксид натрію і калію і трет.аміни. Бажаними основами є гідроксиди лужних і лужноземельних металів. Придатними розчинниками є розчинники, наведені для стадії а).

Стадія в):

Вихідним пунктом загального способу за даним винаходом є алквінілові ефіри формули V, які спочатку піддають взаємодії при температурі від -78°C до 100°C , бажано від -10° до 80° , а в оптимальному варіанті від 20°C до 60°C , із хлорангідридом формули VIa, VIb або VIc, з одержанням відповідного хлорангідриду формули VII.

Взаємодію можна здійснювати без застосування розчинників, відповідно, розріджувачів, якщо реагенти при температурі взаємодії є рідкими. Однак, є також можливість проведення реакції взаємодії в апротонному розчиннику або розріджувачі.

Придатними розчинниками або розріджувачами є аліфатичні вуглеводні, такі, як пентан, гексан, циклогексан і петролейний ефір, ароматичні вуглеводні, такі, як толуол, о-, г- і п-ксиліл, галогеновані вуглеводні, такі, як метиленхлорид, хлороформ і хлорбензол, а також ефіри, такі, як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, трет.-бутилметиловий ефір, діоксан, анізол і тетрагідрофуран, і нітрили, такі, як ацетонітрил і пропіонітрил. Можна також застосовувати суміші наведених розчинників.

Особливо бажаним є здійснення реакції взаємодії без розчинника або ж у таких ароматичних вуглеводнях, як толуол.

Реагенти формул V і VI взагалі піддають взаємодії у співвідношенні від 0,1:1 до 1:1 моль VA/la, VIb, відповідно, VIc, бажано від 0,2:1 до 0,8:1 моль V/VIa, VIb, відповідно, VIc, а в оптимальному варіанті від 0,4:1 до 0,6:1 моль VA/la, VIb, відповідно, VIc.

У зв'язку з тим, що галогеніди VI, а також утворений хлорангідрид VII є чутливими до вологості, рекомендується проводити реакцію взаємодії з виключенням води в атмосфері захисного газу (азоту або іншого інертного газу).

У випадку взаємодії сполуки V із сполукою VIb, відповідно, VIc може давати перевагу прискорення реакції додаванням каталітичної кількості вторинного аміну, такого, як триетиламін і піридин.

Стадія г):

Отриманий у такий спосіб хлорангідрид VII відщеплює при температурі від 30°C до 80°C хлороводень (HCl), при цьому утворюється відповідний 3-алкоксіакрилхлорангідрид VIII.

Для цієї стадії перетворення може давати перевагу видалення утвореного хлороводню з реакційної суміші, наприклад, незначним зниженням тиску або пропущенням через реакційну суміш або через реакційну ємність інертного газу.

Надлишковий хлорид формули VIa, VIb, відповідно, VIc можна рециркулювати знову на синтез, і в будь-якому випадку його треба відокремлювати для забезпечення виділення чистого цільового продукту. Останнє є дійсним також і для каталізаторів, які, можливо, будуть використовуватися.

Отримані в такий спосіб сирові 3-алкоксіакрилхлорангідриди формули VIII можна виділяти дистиляцією або ректифікацією в чистому вигляді.

Їх можна також безпосередньо, без подальшого очищення, переводити у відповідні складні алкілові ефіри 3-алкоксіакрилової кислоти формули III.

Стадія д):

При етерифікації хлорангідридів формули VIII працюють таким чином: до хлорангідриду VIII додають краплями спирт IX при температурі від -20°C до 80°C , бажано від 0°C до 50°C протягом 0,5 - 8 годин, у бажаному варіанті протягом 1-6 годин, і отриманий складний алкіловий ефір 3-алкоксіакрилової кислоти III очищують постійною або переривчастою дистиляцією або ректифікацією.

Також є можливим проведення реакції взаємодії в апротонному розчиннику або розріджувачі. Придатними розчинниками або розріджувачами є аліфатичні вуглеводні, такі, як пентан, гексан, циклогексан і петролейний ефір, ароматичні вуглеводні, такі, як толуол, о-, г- і п-ксиліл, галогеновані вуглеводні, такі, як метиленхлорид, хлороформ і хлорбензол, спирти, такі, як метанол і етанол, а також ефіри, такі, як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, трет.-бутилметиловий ефір, діоксан, анізол і тетрагідрофуран, і нітрили, такі, як ацетонітрил і пропіонітрил. Також можна використовувати суміші наведених розчинників.

Рекомендується проводити реакцію в присутності реагентів, що зв'язують хлороводень, наприклад, таких, як піридин. Зрозуміло, що такі реагенти можна використовувати як розчинники.

З урахуванням мети застосування 1-заміщених 5- і/або 3-гідроксипіразолів загальних формул I і II, як замісники можна використовувати такі радикали:

R¹

C₁-C₄алкіл, такий, як метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил, бутіл, 1-метил-пропіл, 2-метилпропіл і 1,1-диметилетил;

C₁-C₆алкіл, такий, як вищенаведений C₁-C₄алкіл, а також пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропіл, 1-етил-пропіл, гексил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 1,1,2-триметилпропіл, 1-етил-1-метилпропіл і 1-етил-3-метилпропіл;

особливо метил, етил, 1-метилетил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1,1-диметилетил і 1,1-диметилпропіл;

C₂-C₆алкеніл, такий, як 2-пропеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1-метил-2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-метил-2-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл, 1-метил-3-бутеніл, 2-метил-4-бутеніл, 3-метил-3-бутеніл, 1,1-диметил-2-пропеніл, 1,2-диметил-2-пропеніл, 1-етил-2-пропеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл, 1-метил-2-пентеніл, 2-метил-2-пентеніл, 3-метил-2-пентеніл, 4-метил-2-пентеніл, 1-метил-3-пентеніл, 2-метил-3-пентеніл, 3-метил-3-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-метил-4-пентеніл, 2-метил-4-пентеніл, 3-метил-4-пентеніл, 4-метил-4-пентеніл, 1,1-диметил-2-бутеніл, 1,1-диметил-3-бутеніл, 1,2-диметил-2-бутеніл, 1,3-диметил-3-бутеніл, 2,2-диметил-3-бутеніл, 2,3-диметил-2-бутеніл, 2,3-диметил-3-бутеніл, 1-етил-2-бутеніл, 1-етил-3-бутеніл, 2-етил-2-бутеніл, 2-етил-3-бутеніл, 1,1,2-триметил-2-пропеніл, 1-етил-1-метил-2-пропеніл і етил-2-метил-2-пропеніл,

особливо 1-метил-2-пропеніл, 1-метил-2-бутеніл, 1,1-диметил-2-пропеніл і 1,1-диметил-2-бутеніл;

C₂-C₆алкініл, такий, як пропаргіл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-метил-3-бутиніл, 2-метил-3-бутиніл, 1-метил-2-бутиніл, 1,1-диметил-2-пропініл, 1-етил-2-пропініл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл, 1-метил-2-пентиніл, 1-метил-3-пентиніл, 1-метил-4-пентиніл, 3-метил-4-пентиніл, 4-метил-2-пентиніл, 1,1-диметил-2-бутиніл, 1,1-диметил-3-бутиніл, 1,2-диметил-3-бутиніл, 2,2-диметил-3-бутиніл, 1-етил-2-бутиніл, 1-етил-3-бутиніл, 2-етил-3-бутиніл і 1-етил-1-метил-2-пропініл;

C₃-C₆циклоалкіл, як, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил,

особливо циклопропіл і циклогексил;

C₁-C₄алкокси, як, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, 1-метилетокси, н-бутокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси і 1,1-диметилетокси,

особливо C₁-C₃алкокси, як, наприклад, метокси, етокси і пропокси;

причому ці групи необов'язково можна заміщати одним, максимально п'ятьма атомами галогену, такими, як фтор, хлор, бром і йод, бажано фтор і хлор, групами C₁-C₄алкокси, фенокси, C₁-C₆-алкокси-карбоніл, C₁-C₆-алкілтіокарбоніл або циклічною системою з 3-14 кільцевими атомами, причому замісники мають такі значення:

C₁-C₆алкоксикарбоніл, такий, як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, 1-метилетоксикарбоніл, н-бутоксикарбоніл, 1-метилпропоксикарбоніл, 2-метилпропоксикарбоніл і 1,1-диметилетоксикарбоніл, особливо метоксикарбоніл;

C₁-C₆алкілтіокарбоніл, такий, як метилтіокарбоніл, етилтіокарбоніл н-пропілтіокарбоніл, особливо метилтіокарбоніл.

C₁-C₄галогеналкіл означає вищенаведений C₁-C₄-алкільний залишок, який можна частково або повністю замінити фтором, хлором, бромом і/або йодом, а саме, наприклад, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлор-фторметил, хлордифторметил, 2-фторетил, 2-хлоретил, 2-бромметил, 2-йодтил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 2-хлор-2-фторетил, 2-хлор-2,2-дифторетил, 2,2-дихлор-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил, пентафторетил, 2-фторпропіл, 3-фторпропіл, 2,2-дифторпропіл, 2,3-дифторпропіл, 2-хлорпропіл, 3-хлорпропіл, 2,3-дихлорпропіл, 2-бромпропіл, 3-бромпропіл, 3,3,3-трифторпропіл, 3,3,3-трихлорпропіл, 2,2,3,3,3-пентафторпропіл, гептафторпропіл, 1-(фторметил)-2-фторетил, 1-(хлорметил)-2-хлоретил, 1-(бромметил)-2-бромметил, 4-фторбутил, 4-хлорбутил, 4-бромбутил і наофторбутил;

Циклічна система з 3 - 14 атомами означає, наприклад, такі групи: C₃-C₁₄циклоалкіл, C₃-C₁₄циклоалкеніл, ароматичні групи, такі, як феніл, нафтил, а також їхні частково гідровані похідні. Далі циклічні системи можуть являти собою гетероциклічні системи, у яких один, два або три атоми вуглецю можна замінити гетероатомами, такими, як, наприклад, O, N, S. Взагалі, циклічні системи можна гідрувати ароматично частково або повністю. Циклічні системи можна заміщати будь-яким чином. У функції замісників можна використовувати, наприклад, C₁-C₆алкіл, C₁-C₄алогеналкіл, C₁-C₄алкокси, галоген, ціано, нітро, гідроксил, тіоніл, сульфоксил, сульфоніл, C₁-C₄алкілсульфоніл, аміно, C₁-C₄алкіламіно і ди-C₁-C₄алкіламіно.

Переважа надається циклічним системам із групи, яка включає C₁-C₆циклоалкіл, феніл, п'яти - шестичленний, гетероциклічний, насичений або ненасичений залишок, що містить від одного до трьох гетероатомів із групи з умістом O, N і S, які можна замінити вищенаведеним способом.

Більш бажаними є C₁-C₆циклоалкіл і феніл, які можна замінити вищенаведеним способом.

Особлива перевага надається такій циклічній системі, як феніл, який можна замінити вищенаведеним способом.

R², R³ означають, незалежно одне від одного, вищенаведений C₁-C₆алкіл або C₃-C₆циклоалкіл, у бажаному варіанті C₁-C₆алкіл.

Приклади

Приклад 1

Хлоридангідрид 3-етоксіакрилової кислоти

У розчин із 72г (1моль) етилвінілового ефіру в 100г толуолу вводять 110г (1,1моля) фосгену при 35°C протягом 1,5 години. Після цього реакційну суміш перемішують протягом 4 годин при 60°C. Протягом усього експерименту фосген і етилвініловий ефір реконденсують у реакційну суміш за допомогою охолодження сухим льодом із температурою -78°C. Після цього з розчину видаляють фосген відгоном легких фракцій при кімнатній температурі, а також дистиляцією відганяють розчинник. Після дистиляції у вакуумі при 36°C/0,4мбар одержують 88г (66%) цільового продукту.

Приклад 2

Хлорангідрид 3-ізобутоксіакрилової кислоти

100г (1моль) ізобутилвінілового ефіру подають у 2-літрову мішалку і нагрівають до 50-55°C. Після цього вводять 1024г (10,4моля) фосгену протягом 21 години, і 900г (9молів) ізобутилвінілового ефіру додають краплями протягом 19 годин. Іще через 0,5 години реакційну суміш нагрівають при відгоні легких фракцій азотом до 80°C з метою відщеплення хлороводню. Після цього відганяють дистиляцією низькокиплячу фракцію за допомогою колони Вігро в 15см, і залишок піддають газохроматографічному аналізу. Одержують 1551г (80%) сирового хлорангідриду ізобутоксіакрилової кислоти (розрах.100%).

Приклад 3

Хлорангідрид 3-циклогексилоксіакрилової кислоти

У мішалці з апаратурою для охолодження до -78°C конденсують 50г (0,5моля) фосгену. Після цього протягом 3 годин додають краплями 50,5г (0,4моля) циклогексилвінілового ефіру при 20°C. Потім реакційну суміш перемішують протягом 5 годин при 50°C. Надлишковий фосген відганяють введенням азоту, і сировий продукт дистилюють. При 110°C/2,5мбар одержують 66,4 г (88 %) цільового продукту.

Приклад 4

Складний ізобутиловий ефір ізобутоксіакрилової кислоти

У мішалку місткістю 500мл подають 100г (1,0моль) ізобутилвінілового ефіру і нагрівають до 50-55°C. Після цього в реакційну суміш водять 113г (1,15моля) фосгену протягом 11 годин. Через 1,5 години реакції з реакційної суміші при 50-55°C відганяють фосген уведенням азоту. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають краплями 60,7г (0,82ммоля) ізо-бутанолу. Після закінчення подачі ізо-бутанолу отриману реакційну суміш ректифікують. Одержують 150,4г (75%) складного ізо-бутилового ефіру 3-ізобутоксіакрилової кислоти з Т.кип. 97°C при 2,5мбар.

Приклад 5

5-гідрокси-1-метилпіразол зі складного метилового ефіру 3-метоксіакрилової кислоти і монометилгідазину (35%)

У колбі місткістю 250мл до 70г метанолу при 25°C одночасно додають 106,2г (0,808 моля) 35%-го водяного монометилгідазину і 47,82г (0,404 моля) складного метилового ефіру 3-метоксі акрилової кислоти протягом 25 хвилин. Після перемішування протягом 2 годин при 25°C реакційну суміш піддають газовій хроматографії. Вихід становить 95% при конверсії в 100% (у перерахунку на складний метиловий ефір 3-метоксіакрилової кислоти). Співвідношення ізомерів: (5-гідроксіізомер: 3-гідроксіізомер) $\geq 200:1$

Приклад 6

5-гідрокси-1-метилпіразол зі складного бутилового ефіру 3-ізобутоксіакрилової кислоти і монометилгідазину (35 %)

У реакторі місткістю в 0,75л до 202г метанолу подають при 25°C одночасно 287,5г (2,18 моля) 35%-го водяного монометилгідазину і 175,2г (0,875моля) складного ізобутилового ефіру 3-ізобутоксіакрилової кислоти протягом 1, 5 години. Через 6,75 годин перемішування при 25°C реакційну суміш піддають газохроматографічному аналізу. Вихід становить 88% при 98% конверсії (у перерахунку на складний бутиловий ефір ізобутоксіакрилової кислоти), співвідношення ізомерів: (5-гідроксіізомер : 3-гідроксіізомер) $\geq 300:1$

Приклад 7

3-гідрокси-1-метилпіразол зі складного метилового ефіру 3-метоксіакрилової кислоти і монометилгідазину (35%)

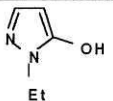
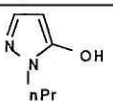
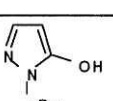
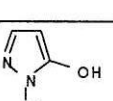
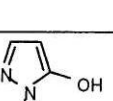
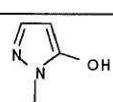
У колбу місткістю 250мл подають 70г метанолу і 60,5г (0,46моля) 35%-го водяного монометилгідазину при 25°C. Протягом 25 хвилин при тій же температурі додають 47,8г (0,40моля) складного метилового ефіру 3-метоксіакрилової кислоти. Шляхом паралельної подачі 17%-го водяного розчину NaOH установлюють рівень рН реакційної суміші під час додавання складного метилового ефіру метоксіакрилової кислоти і під час наступного перемішування протягом 6 годин на значення 12. У цей проміжок часу витрачають 97,5г розчину NaOH. Вихід становить 75% при 100% конверсії.

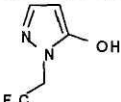
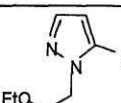
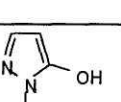

Співвідношення ізомерів: (3-гідроксіізомер: 5-гідроксіізомер) $\geq 15:1$

Приклад 8

1-етоксикарбонілметил-5-гідроксипіразол зі складного метилового ефіру 3-метоксіакрилової кислоти і гідрохлориду складного етилового ефіру гідазиноцтової кислоти

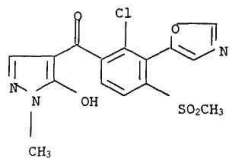
У круглу 2-літрову колбу при 25°C подають 85,5г (0,55моля) гідрохлориду складного етилового ефіру гідазиноцтової кислоти в 770мл етанолу. Протягом 1,25 години при 60-65°C додають 63,8г (0,55моля) складного метилового ефіру 3-метоксіакрилової кислоти. Після цього реакційну суміш нагрівають протягом 2 годин до температури кипіння зі зворотним холодильником, і потім установлюють розчином метанол Na-метилату на значення рН 5. Потім реакційну суміш піддають газовому хроматографічному аналізу. Вихід становить 85% при конверсії в 100%. Згідно з вищенаведеними способами одержують такі сполуки.

Хім. структура	Фізичні дані; дані з ^1H -ЯМР
	Т пл. 94°C. ^1H -ЯМР (d6-ДМСО): 1.3 (t, 3 H), 3.9 (q, 2 H), 5.3 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 10.4 (br., 1 H).
	Кр. (1 мбар): 114°C. ^1H -ЯМР (d6-ДМСО): 0.8 (t, 3 H), 1.6 (m, 2 H), 3.7 (t, 2 H), 5.3 (d, 1 H), 7.0 (d, 1 H).
	Кр. (0.5 мбар): 107-108°C. ^1H -ЯМР (d6-DMSO): 0.9 (t, 3 H), 1.2 (m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 3.8 (t, 2 H), 5.2 (d, 1 H), 7.0 (d, 1 H), 9.1 (br., 1 H).
	Кр. (2 мбар): 135°C. ^1H -ЯМР (d6-DMSO): 0.9 (d, 6 H), 2.1 (sept., 1 H), 3.5 (d, 2 H), 5.2 (d, 1 H), 7.0 (d, 1 H), 10.6 (br., 1 H).
	^1H -ЯМР (d6-DMSO): 1.5 (s, 9 H), 5.3 (d, 1 H), 7.0 (d, 1 H), 10.6 (br., 1 H).
	^1H -ЯМР (d6-ДМСО): 5.1 (s, 2 H), 5.3 (s, 1 H), 7.1-7.3 (m, 6 H), 11.1 (br., 1 H).

	^1H -ЯМР (d6-ДМСО): 4.7 (q, 2 H), 5.4 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 11.4 (br., 1 H).
	^1H -ЯМР (d6-ДМСО): 1.2 (t, 2 H), 4.1 (q, 2 H), 4.7 (s, 2 H), 5.3 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 11.2 (br., 1 H).
	^1H -ЯМР (d6-ДМСО): 1.0 (t, 6 H), 3.3 (m, 2 H), 3.6 (m, 2 H), 3.9 (d, 2 H), 4.7 (t, 1 H), 5.3 (d, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 11.0 (br., 1 H).
	^1H -ЯМР (d6-ДМСО): 1.1 (t, 6 H), 1.9 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3.6 (m, 2 H), 3.9 (m, 2 H), 4.5 (m, 1 H), 5.3 (d, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 11.0 (br., 1 H).

Отримані способом за даним винаходом 1-заміщені 5- або 3-гідрокси-піразоли є цінними продуктами для

одержання, наприклад, таких засобів захисту рослин, як гербіциди. Відомими з WO 96/26206 гербіцидами є, наприклад, такі



або

