
Octrooiraad



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8800803**

Nederland

⑲ NL

- ⑤④ **Werkwijze voor de bereiding van zuivere
1-fenyl-3-carbalkyloxy-5-hydroxypyrazolen.**
- ⑤① Int.Cl.: C07D 231/22.
- ⑦① Aanvrager: Chemie Linz Gesellschaft m.b.H. te Linz, Oostenrijk.
- ⑦④ Gem.: Ir. Th.A.H.J. Smulders c.s.
Vereenigde Octroobureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②① Aanvraag Nr. 8800803.
- ②② Ingediend 30 maart 1988.
- ③② Voorrang vanaf 8 april 1987.
- ③③ Land van voorrang: Bondsrepubliek Duitsland (DE).
- ③① Nummer van de voorrangsaanvraag: P 3711878 .
- ⑥② --

-
- ④③ Ter inzage gelegd 1 november 1988.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Werkwijze voor de bereiding van zuivere 1-fenyl-3-carbalkyloxy-5-hydroxypyrazolen.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van zuivere 1-fenyl-3-carbalkyloxy-5-hydroxypyrazolen.

In het Amerikaanse octrooischrift 2.457.823 worden verschillende hydroxypyrazolen, aldaar in hun tautomere vorm als pyrazolonen aangeduid, beschreven. Deze vinden toepassing als azo-kleurstoffen en de bereiding ervan vindt plaats volgens het schema A, opgenomen in het formuleblad. Daarbij worden de tussentrappen III en IA niet geïsoleerd. Volgens deze methode kunnen echter alleen die azo-kleurstoffen met de algemene formule 4 bereid worden, waarin de substituent R_1 zowel in de 1-positie als in de 4-positie van de ring dezelfde betekenis heeft. Als azo-kleurstoffen bereid moeten worden die verschillende resten R_1 in de 1- en 4-plaats bezitten, dan is het noodzakelijk de verbindingen met de algemene formule 1A te isoleren.

Dit is beschreven in het Britse octrooischrift 585.780. In dit octrooischrift wordt een werkwijze beschreven voor het bereiden van hydroxypyrazolen met de algemene formule 1A, onder andere ook de bereiding van 1-fenyl-3-carbalkyloxy-5-hydroxy-pyrazool door omzetting van acetylbarnsteenzurester met diazoniumzouten in een basisch medium.

Bij het nawerken van deze voorbeelden bleek echter dat de opbrengsten slechts ongeveer 20 % bedroegen, terwijl in de publicatie zelf geen opbrengsten aangegeven zijn. In het Britse octrooischrift 585.780 zelf wordt aangeduid dat bijprodukten ontstaan, zoals bijvoorbeeld de azo-kleurstof met de algemene formule 4 waarvan afgefiltreerd moet worden. Ook toont een vergelijking van de aldaar aangegeven smeltpunten met de smeltpunten van de zuivere verbindingen, dat ondanks omkristalliseren het produkt verontreinigd is. Zo wordt in het Britse octrooischrift 585.780 het smeltpunt van 1-fenyl-3-carbalkyloxy-5-hydroxypyrazool aangegeven als 180°C, terwijl het smeltpunt van de zuivere verbinding 183 - 184°C bedraagt.

Zoals blijkt uit het genoemde Britse octrooischrift zijn er twee mogelijkheden om de omzetting uit te voeren. Deze wordt ofwel a) in aanwezigheid van zwakke basen zoals natriumacetaat of pyridine, en ter voltooiing van de reactie met een sterke base, zoals bijvoorbeeld natriumcarbonaat of natronloog doorgevoerd, waarbij echter een organisch oplosmiddel toegepast moet worden, of b) volledig in aanwezigheid van

8800803

een sterke base, zoals bijvoorbeeld natronloog uitgevoerd.

Verrassenderwijze werd nu gevonden, dat de reactie noch met een sterke base noch met een zwakke en aansluitend met een sterke base en een organisch oplosmiddel doorgevoerd mag worden, als het produkt in
5 een voor een technische werkwijze geschikte opbrengst, bij gelijktijdig hoge reinheid verkregen moet worden. Veel meer kan zuiver 1-fenyl-3-carbalkyloxy-5-hydroxypyrazool slechts dan in hoge opbrengst verkregen worden, als de reactie in twee deelstappen uitgevoerd wordt, waarbij de omzetting tot hydrazon met de algemene formule 3 in aanwezigheid van
10 een waterige oplossing van een base met een pK_B van +3,6 tot -1,5 plaats vindt en de ringsluiting tot hydroxypyrazool met de algemene formule 1A in aanwezigheid van een wat zwakkere base, namelijk in aanwezigheid van ammoniak onder voortdurend constant houden van de pH-waarde uitgevoerd wordt. Een organisch oplosmiddel wordt daarbij niet toegepast.

Onderwerp van de uitvinding is derhalve een werkwijze voor het
15 bereiden van zuiver 1-fenyl-3-carbalkyloxy-5-hydroxypyrazool met de algemene formule 1 van het formuleblad, waarin R methyl of ethyl betekent, gekenmerkt, doordat acetylbarnsteenzuurester met de algemene formule 2 van het formuleblad, waarin R de bovenaangegeven betekenis heeft, onder
20 gelijktijdige toevoeging van fenyl diazoniumchloride, en een waterige oplossing van een base met een pK_B -waarde van +3,6 tot -1,5 bij een pH-waarde van 4 tot 9 in fenylhydrazon met de algemene formule 3A van het formuleblad waarin R de boven gegeven betekenis heeft, omgezet
wordt, en vervolgens onder verwarmen en toevoeging van ammoniak bij een
25 pH-waarde van 7 tot 9,5 tot ammoniumzout van hydroxypyrazool met de algemene formule 1 omgezet wordt, waaruit door toevoeging van zuur het hydroxypyrazool met de algemene formule 1 geïsoleerd wordt.

De werkwijze volgens de uitvinding wordt in een arbeidsgang in twee deeltrappen uitgevoerd. Daarbij wordt het type van de base aan de
30 deeltrap aangepast, en de pH-waarde nauwkeurig geregeld, waardoor nevenreacties vermeden worden.

In de eerste deeltrap vindt de koppeling van een acetylbarnsteenzuurester met de algemene formule 2 met fenyl diazoniumchloride plaats, waarbij de acetylrest afgesplitst wordt en het overeenkomstige fenyl-
35 hydrazon met de algemene formule 3 verkregen wordt. De koppeling vindt plaats in aanwezigheid van een base met een pK_B van +3,6 tot -1,5.

. 880 0803

Dergelijke basen zijn bijvoorbeeld natrium- of kaliumcarbonaat, met een pK_B van +3,6 of natron- of kaliloog met een pK_B die, afhankelijk van de specifieke activiteit, ook negatieve waarde tot -1,5 kan bereiken.

De omzetting vindt plaats bij een pH-waarde van ongeveer 4 tot 9, waarbij het gebied van 7,0 tot 8,5 meer in het bijzonder de voorkeur heeft. Bij deze pH-waarde vindt de koppeling zo snel plaats, dat de tegelijk met het diazoniumchloride toegevoegde base onmiddellijk verbruikt wordt, en praktisch zo goed als geen overmaat aan base voorhanden is. Daardoor wordt een omzetting van het diazoniumzout en een verontreiniging van het gevormde fenyldiazon vermeden. Bij een hogere pH-waarde nemen de nevenreacties de overhand, bij een lagere pH-waarde verloopt de reactie te langzaam. De temperatuur wordt daarbij bij voorkeur op ongeveer 10 - 30°C, meer in het bijzonder op ongeveer 20 - 25°C gehouden.

Volgens een voorkeursuitvoeringsvorm wordt het acetylbarnsteenzuurester met de algemene formule 2 in water geëmulgeerd en binnen 1 tot 2 uur gelijktijdig een waterige diazoniumchloride oplossing en een waterige soda-oplossing, die bij voorkeur 10 - 30 %ig is, op die manier toegevoegd, dat een pH-waarde van ongeveer 7,9 tot 8,1 in stand gehouden wordt.

Zonder het in de eerste trap gevormde fenyldiazon met de algemene formule 3 te isoleren vindt in de tweede deeltrap de ringsluiting tot hydroxypyrazool plaats door verwarmen en toevoeging van ammoniak, waarbij de pH-waarde ongeveer tussen 7,0 en 9,5, bij voorkeur tussen 8,0 en 8,5 gehouden wordt. Daarbij vormt zich het ammoniumzout van het hydroxypyrazool met de algemene formule 1, zonder dat nevenreacties verlopen. Het ammoniumzout kan door toevoeging van waterige ammoniak met verschillende concentraties, bijvoorbeeld 20 tot 30 %ig, of ook door toevoeren van gasvormige ammoniak verkregen worden. De toevoeging van het ammoniak vindt continu in die mate plaats, dat zich het ammoniumzout van het hydroxypyrazool vormt. Het einde van de reactie wordt door een toename van de pH-waarde aangeduid. De ringsluiting vindt plaats bij een temperatuur van ongeveer 40 - 80°C, bij voorkeur bij ongeveer 55 - 65°C.

Uit het ammoniumzout wordt het hydroxypyrazool met de algemene formule 1 bevrijd. De bevrijding vindt plaats door toevoeging van een

zuur, in het bijzonder door het toevoegen van minerale zuren, zoals bijvoorbeeld zoutzuur.

Het produkt wordt daarbij in een opbrengst van ten minste 94 % verkregen en bezit een zuiverheid van 99,5 %.

5 Het kan voor de bereiding van zuivere azo-kleurstoffen toegepast worden, die zowel symmetrisch (de substituenten R_1 van de ring in positie 1 en 4 in de algemene formule 4 zijn hetzelfde), alsook asymmetrisch (de substituenten R_1 van de ring in de posities 1 en 4 in de algemene formule 4 zijn verschillend) opgebouwd kunnen zijn.

10 Voorbeeld I.

a) Fenyldiazoniumchloride

93,1 g (1 mol) aniline wordt in 250 ml water en 557 ml 35 %ig zoutzuur voorgelegd, en bij 0°C met een oplossing van 69 g (1 mol) natriumnitriet in 250 ml water onder roeren gemengd.

15 b) Barnsteenzuurdiëthylesterfenylhydrazon.

216 g (1 mol) acetylbarnsteenzuurdiëthylester werd in 300 ml water geëmulgeerd en bij 20 tot 25°C in een periode van 1,5 uur met de onder a) beschreven fenyldiazoniumchloride oplossing gemengd.

20 Tegelijkertijd werd een waterige, 20 %ige soda-oplossing op die manier toegevoegd dat een pH-waarde van 8,0 gehandhaafd werd.

c) 1-fenyl-3-carbomethoxy-5-hydroxypyrazool.

De onder b) verkregen emulsie werd op 60 °C verwarmd en continu gemengd met een 25 %ig waterige ammoniak oplossing, zodat een pH-waarde van 8,2 tot 8,4 gehandhaafd werd. Het gevormde ammoniumzout van

25 1-fenyl-3-carbomethoxy-5-hydroxypyrazool werd na het affiltreren van sporen onopgeloste materialen door toevoeging van zoutzuur neergeslagen, gefiltreerd, met water gewassen en gedroogd.

Opbrengst: 220 g (95 %); smeltpunt: 183 - 184°C; Zuiverheid: 99,5 % (potentiometrische bromaatitratie).

30 Voorbeeld II.

Uitgaande van 188 g (1 mol) acetylbarnsteenzuur dimethylester wordt op dezelfde wijze als in voorbeeld I het 1-fenyl-3-carbomethoxy-5-hydroxypyrazool bereid.

35 Opbrengst: 205 g (94 %) Smeltpunt: 197 - 198 °C; Zuiverheid: 99,5 % (potentiometrische bromaatitratie).

. 8800003

C O N C L U S I E S:

1. Werkwijze voor de bereiding van zuiver 1-fenyl-3-carbalkyloxy-5-hydroxypyrazolen met de algemene formule 1 van het formuleblad, waarin R methyl of ethyl betekent, met het kenmerk, dat acetylbarnsteemzuer-ester met de algemene formule 2 van het formuleblad, waarin R de boven
5 gegeven betekenis heeft, onder gelijktijdige toevoeging van fenyl-diazoniumchloride en een waterige oplossing van een base met een pK_B -waarde van +3,6 tot -1,5 bij een pH-waarde van 4 tot 9 fenylhydrazon met de algemene formule 3a van het formuleblad omgezet wordt, waarin R de
10 boven gegeven betekenis heeft, dat afsluitend onder verwarmen en onder toevoeging van ammoniak bij een pH-waarde van 7 tot 9,5 tot het ammoniumzout van het hydroxypyrazool met de algemene formule 1 omgezet wordt, waaruit door toevoeging van zuur het hydroxypyrazool met de algemene formule 1 verkregen wordt.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men de
15 acetylbarnsteenzuurester met de algemene formule 2 met fenyl-diazoniumchloride en een waterige 10 tot 30 %ige soda-oplossing omzet.
3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat bij de bereiding van het fenylhydrazon met de algemene formule 3a een pH-waarde van 7 tot 8,5 aangehouden wordt.
- 20 4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat bij de bereiding van het fenylhydrazon met de algemene formule 3a een pH-waarde van 7,9 tot 8,1 aangehouden wordt.
5. Werkwijze volgens één der conclusies 1 - 4, met het kenmerk, dat bij de bereiding van het fenylhydrazon met de algemene formule 3a een
25 temperatuur van 10 - 30°C aangehouden wordt.
6. Werkwijze volgens één der conclusies 1 - 5, met het kenmerk, dat de ringsluiting tot het ammoniumzout van het hydroxypyrazool met de algemene formule 1 door toevoeging van 20 tot 30 %ig waterig ammoniak plaats vindt.
7. Werkwijze volgens één der conclusies 1 - 6, met het kenmerk, dat de ringsluiting tot het ammoniumzout van het hydroxypyrazool met de algemene formule 1 bij een temperatuur van 40 - 80°C plaats vindt.

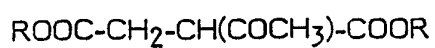
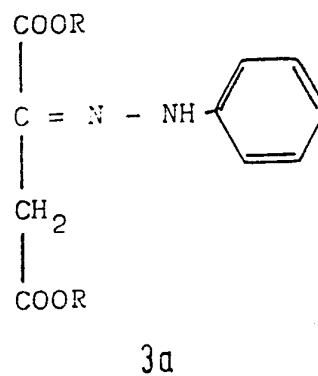
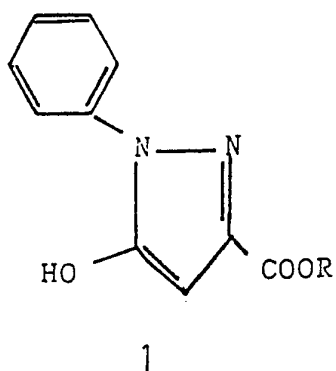
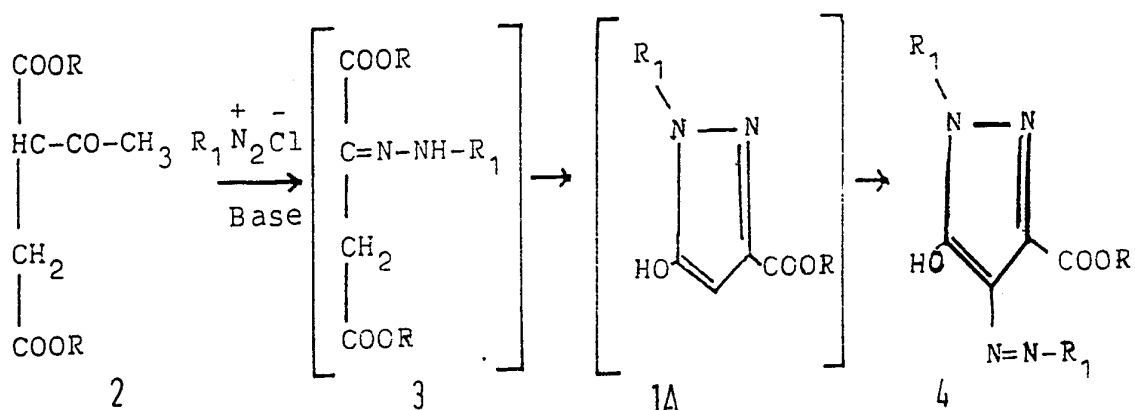
. 8800803

8. Werkwijze volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat de ringsluiting tot het ammoniumzout van het hydroxypyrazool met de algemene formule 1 bij een temperatuur van 55 tot 65°C plaats vindt.

9. Werkwijze volgens één der conclusies 1- 8, met het kenmerk, dat
5 de ringsluiting tot het ammoniumzout van het hydroxypyrazool met de algemene formule 1 bij een pH-waarde van 8 tot 8,5 plaats vindt.

. 8800803

SCHEMA A



2

880 0300