

373564

15 NO



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A01</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>N</u>

373564

PATENTE DE INVENCION

Le A 11 821-Sp.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 4-CIANOPIRAZOLES
1,5-DISUBSTITUIDOS.

=====

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk,
Alemania.

=====

La presente invención se refiere a un procedi-
miento no obvio para la preparación de 4-cianopirazoles
1,5-disubstituidos, algunos de los cuales son conocidos.

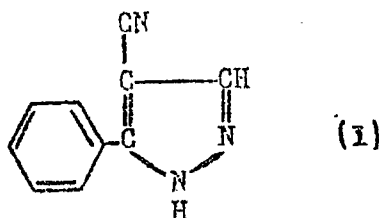
Se conoce que el 4-ciano-5-fenilpirazol de la

5. fórmula

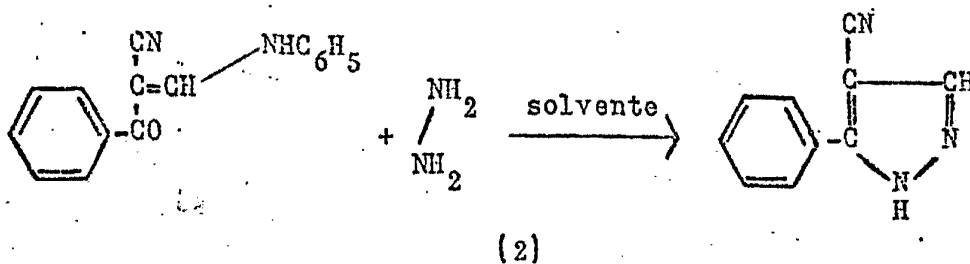
BAD ORIGINAL

15 NOV. 1969

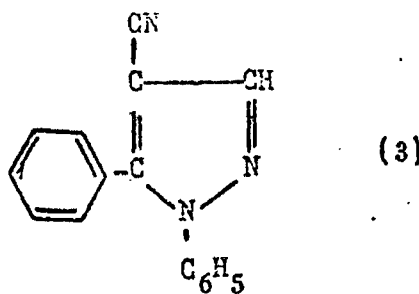
373564



se obtiene cuando se hace reaccionar anilinetilbenzoil-acetonitrilo con hidrato de hidrazina insubstituida, en presencia de un solvente (ver Am. Soc. 58, 1334-1336 (1936)):-



5. Se conoce también que cuando se hace reaccionar el anilinetilbenzoilacetonitrilo con fenilhidrazina, - esto es una hidrazina substituida, en presencia de un solvente, no se obtiene 1,5-difenil-4-cianopirazol de la fórmula

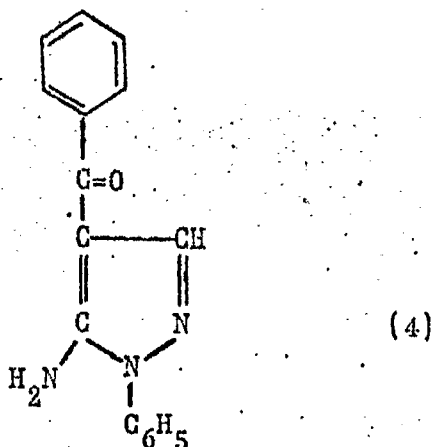


10. sino, como resultado de una forma completamente diferente - de reacción, el 1-fenil-4-benzoil-5-aminopirazol de la fórmula

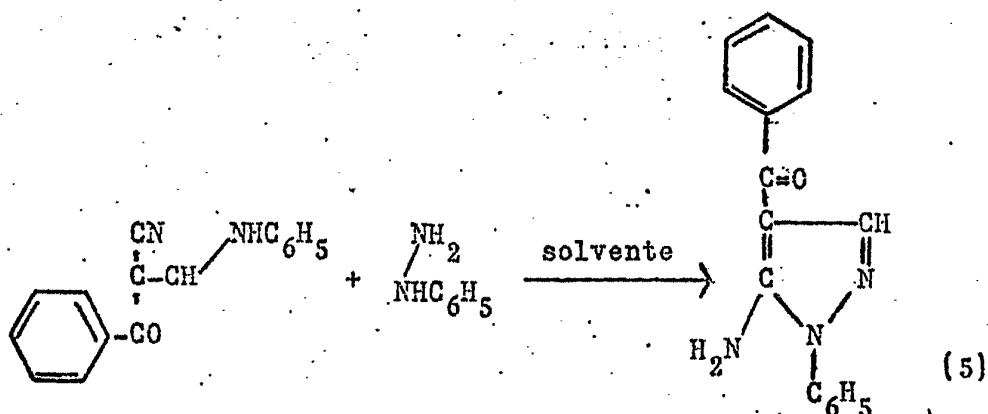
15 NOV



373564



(comparar Am. Soc. 58, 1334-1336 (1936), corregido por Tetrahedron Letters 1966 (16), 1739-1744):



5. Se conoce también (Tetrahedron Letters 1966 (16), 1739-1744), que el 1,5-difenil-4-cianopirazol se obtiene mediante condensación del cloruro de (beta-fenilhidrazida) del éster monoetilico del ácido oxálico, el cual debe primero prepararse en un procedimiento de etapas múltiples (comparar

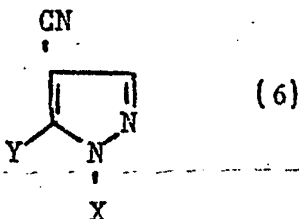
15



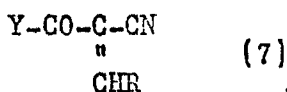
- 4 - 373564

Berichte 27, 320-322 (1894)) con gamma-cianoacetofenona para dar 1,5-difenil-3-carbetoxi-4-cianopirazol e hidrólisis subsecuente y descarboxilación.

5. La presente invención provee un procedimiento para la producción de 4-cianopirazol 1,5-disustituido de la fórmula general



10. en donde X es un radical hidrocarburo alifático (posiblemente sustituido), un radical cicloalifático, un radical aralifático o un radical arilo (posiblemente sustituido), y Y es un radical arilo (posiblemente sustituido), o un radical heterocíclico, en donde se hace reaccionar un derivado de un beta-cetonitrilo de la fórmula general



15. en donde Y tiene el significado establecido antes, y R es alcoxi, alquilamino o arilamino, con una hidrazina monosustituida de la fórmula



o sales de la misma, en donde ⁴ tiene el significado anterior, en presencia de un ácido carboxílico, a una temperatura elevada.

4-3-972

15 NOV. 1942



- 5

373564

Por medio de este procedimiento, es posible preparar compuestos de la fórmula (6) en una reacción de etapa individual y con buenos rendimientos y pureza.

5. Es muy sorprendente que en la reacción de conformidad con la invención, en analogía con el esquema de la fórmula (5) no se obtengan productos de reacción del tipo de aquellos de la fórmula (4), sino que, con una reacción uniforme, justamente los productos del tipo de la fórmula (3), esto es 4-cianopirazoles 1,5-disustituidos. No podría preverse que la adición de un ácido carboxílico desviara el curso de reacción previamente conocido en una dirección completamente diferente.

10. Es significativo que la desviación del curso de reacción de uno que conduce a productos del tipo de la fórmula (4) a uno que conduce a la formación de productos del tipo de la fórmula (3) no puede ser producido cuando, en lugar de los ácidos carboxílicos utilizados de conformidad con la invención, se agregan ya sea ácidos sulfónicos o ácidos minerales. De esta manera no existe duda de que no es el valor del pH lo que es decisivo. Los ácidos carboxílicos tienen un efecto específico sobre la reacción.

15. El procedimiento de conformidad con la reacción, hace a los 4-cianopirazoles 1,5-disustituidos accesibles en una forma simple, y por lo tanto representa un enriquecimiento del arte.

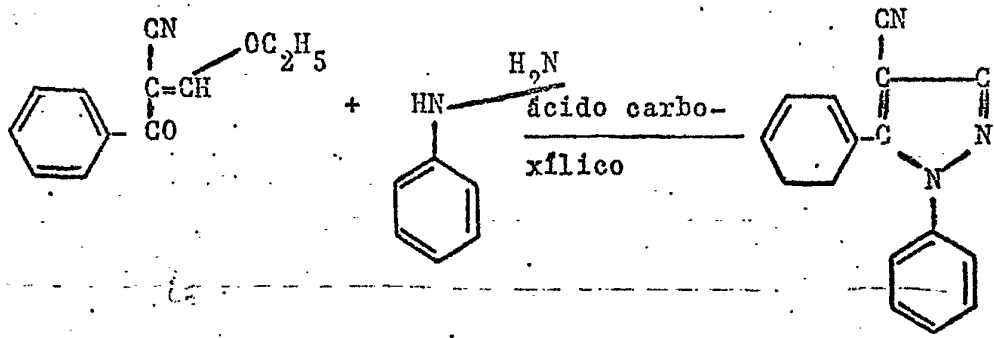
20. Si se hace un material de partida a partir de --

15 NOV. 1968



6 373564

etoximetilenbenzoilacetonitrilo y fenilhidrazina, la reacción de conformidad con la invención, puede ser representada por el siguiente esquema de fórmula:



(9)

5. Los derivados de los beta-cetonitrilos, se caracterizan claramente por la fórmula (7).

Se prefiere que Y sea fenilo, que puede estar substituido una o cuatro veces por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilmercapto inferior, trifluorometilo, nitrilo, nitro y/o sulfonamido, o es un radical heterocíclico con 5 o 6 miembros de anillo, que puede contener nitrógeno, oxígeno y/o azufre, tal como furilo, tienilo y piridilo.

10. Se prefiere que R sea alcoxi con de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilamino.

14-3-072



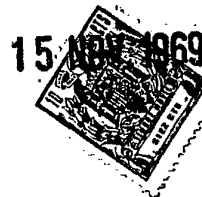
15 NOV. 1969

- 7 -

373564

- Los derivados de los cetonitrilos de la fórmula (7), son únicamente conocidos en forma parcial. Pueden prepararse fácilmente. Los beta-cetonitrilos requeridos para la preparación de estos compuestos, son también únicamente conocidos en forma parcial. Sin embargo, pueden obtenerse fácilmente en una forma conocida mediante condensación de Claisen de ésteres de ácido carboxílico adecuados, por ejemplo ésteres de ácido benzoico con acetonitrilo, en presencia de los catalizadores básicos acostumbrados, o mediante tratamiento de alfa-halógeno-cetonas, por ejemplo omega-acetofenona, con cianuros de metal alcalino. Los beta-cetonitrilos adecuados incluyen por ejemplo benzoilacetoneitrilo, o-, m- y p-clorobenzoilacetoneitrilo, p-fluorobenzoilacetoneitrilo, p-bromobenzoilacetoneitrilo, p-toluilacetoneitrilo, p-metoxibenzoilacetoneitrilo, p-trifluorometilbenzoilacetoneitrilo, m- y p-nitrobenzoilacetoneitrilo, p-cianobenzoilacetoneitrilo, p-metilmercaptobenzoilacetoneitrilo, 2,3- y 2,4-diclorobenzoilacetoneitrilo, 2,4,5-triclorobenzoilacetoneitrilo, 2,3,4,5-tetraclorobenzoilacetoneitrilo, 2,4-dinitrobenzoilacetoneitrilo, 2-cloro-4-nitrobenzoilacetoneitrilo, 2-tienoilacetoneitrilo, 2-furoilacetoneitrilo y 4-piridoilacetoneitrilo.

25. La conversión de los beta-cetonitrilos a los ésteres enólicos o enaminas de la fórmula (7), puede también llevarse a cabo por métodos conocidos, mediante la acción



- 8 373564

5. de ésteres de ácido o-fórmico, en presencia de anhídrido acético y huellas de cloruro de zinc, a temperaturas de -100 a 130°C., o mediante ebullición con una N,N'-dialquil o diarilformamidina en un solvente inerte tal como tolueno, xileno o clorobenceno.

10. Es generalmente aconsejable para el procedimiento de la invención, utilizar éteres enólicos, ya que su preparación es menos cara, y, en la ciclización del pirazol, liberan únicamente alcohol fácilmente separable, así como también agua.

Las hidrazinas utilizadas para la reacción se caracterizan claramente por la fórmula (8).

15. Se prefiere que X sea un radical hidrocarburo alifático con de 1 a 12 átomos de carbono, que puede ser saturado o insaturado, recto o ramificado; son particularmente importantes los radicales alquilo y alquenilo; estos radicales pueden estar substituidos de una a cuatro veces por hidroxilo, alcoxi, sulfonamido, nitrilo, así como también radicales heterocíclicos, tales como furanilo y tienilo; se prefiere también en la alternativa que X sea naftilo o fenilo (posiblemente substituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno, nitro, ciano y/o sulfonamido).

25. La hidrazina puede utilizarse ya sea en la forma

14-3-972

15 NOV.



- 9 373564

5. de la base libre o en la forma de una sal de ácido carboxílico. Menos aconsejable es el empleo de una sal de ácido mineral, ya que ésta debe primero antes de ser combinada con el éter enólico o enamina de la fórmula (7) ser neutralizada con una base adecuada, convenientemente acetato de sodio.

10. Como ejemplos de las hidrazinas que pueden utilizarse (la totalidad de las cuales son conocidas), pueden mencionarse en particular: metilhidrazina, etilhidrazina, n- e iso-propilhidrazina, n- e iso-butilhidrazina, n-amilhidrazina, n-dodecilhidrazina, beta-hidroxiethylhidrazina, beta-hidroxiethylhidrazina, beta-metoxiethylhidrazina, beta-cianoethylhidrazina, beta-sulfonamidoethylhidrazina, alilhidrazina, ciclohexilhidrazina, ciclohexilhidrazina, ciclohexenilhidrazina, bencilhidrazina, 4-tolilhidrazina, fenilhidrazina, 4-clorofenilhidrazina, 2,4-diclorofenilhidrazina, 2-trifluorometil-4-cloro-fenilhidrazina, 3-nitrofenilhidrazina, 2,4-dinitrofenilhidrazina, 4-trifluorometilhidrazina, 4-cianofenilhidrazina, tetrahydrofurfurilhidrazina, 2-(beta-hidrazinoetil)-piridina, N-(beta-hidrazinoetil)-piperidina y N-(beta-hidrazinoetil)morfolina.

25. Incluyen ejemplos de ácidos carboxílicos adecuados, la totalidad de los ácidos grasos con de 1 a 6 átomos de carbono, los ácidos hidroxicarboxílicos simples y los ácidos dicarboxílicos inferiores, así como también los áci-

- 10 373564

15



5. dos carboxílicos aromáticos. Pueden mencionarse en particular: ácido acético, ácido propiónico, ácido n- e isobutírico, ácido n- e isovalérico, ácido caprónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido benzóico y ácido salicílico. De éstos, es generalmente muy adecuado el ácido acético, el cual puede sin desventajas ser utilizado aún en calidad técnica.

10. Los ácidos carboxílicos líquidos se utilizan preferiblemente sin diluir. Si se desea, pueden ser diluidos (por debajo de 2 moles de ácido por mol de hidrazina) con solventes inertes (éste término incluye diluyentes), tales como solventes orgánicos, pero dicha dilución parece no producir un tratamiento previo o ventaja económica. Como diluyentes pueden mencionarse hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano, ésteres tales como acetato de etilo, e hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, cloroformo y clorobenceno, así como también agua. Los ácidos carboxílicos sólidos pueden convenientemente utilizarse en la forma de soluciones alcohólicas.

20. Las temperaturas de reacción pueden variarse dentro de una escala regularmente amplia. En general, el trabajo se lleva a cabo a de 40 a 150°C., preferiblemente

25.



373564

de 80 a 100°C.

5. Cuando se lleva a cabo el procedimiento de conformidad con la invención, es conveniente proveer una mol del éster enólico o enamina de beta-cetonitrilo de la fórmula (7) disuelto o suspendido en ácido acético, preferiblemente una cantidad cinco o diez veces mayor de ácido acético de calidad técnica, agregando por lo menos una mol, preferiblemente alrededor de 1.1 moles de la hidrazina de la fórmula (8) (posiblemente disuelta en un solvente adecuado), con agitación y enfriamiento, en una forma tal que la temperatura en el recipiente de reacción no se eleve sobre 20°C., y después calentando lentamente a 80-100°C., agitando adicionalmente después a esta temperatura durante 1 a 2 horas y, finalmente, evaporando substancialmente la totalidad de la materia volátil, por ejemplo en un vacío a temperaturas de baño hasta de 100°C., después de lo cual la mezcla de reacción frecuentemente solidifica en una suspensión de cristales.
- 10.
- 15.

20. Cuando se utilizan materiales de partida puros, pueden obtenerse así productos muy puros, aún en un rendimiento prácticamente cuantitativo.

25. Para producir una preparación de calidad analítica, el producto crudo puede recristalizarse una o dos veces en un solvente adecuado, especialmente un alcohol infe-

15 NOV. 1989



- 12 - 373564

rior o benceno/éter de petróleo; sin embargo, esta operación involucra pérdidas más o menos grandes en el rendimiento, debido a la fácil solubilidad de estas sustancias. Ocasionalmente, los productos crudos no muestran tendencia a cristalizar. Entonces es aconsejable una purificación -
5. por destilación en un vacío elevado.

Los 4-cianopirazoles 1,5-disustituidos, pueden utilizarse como intermediarios para la preparación de agentes de protección de cultivo.

10. Además, estos pirazoles por sí mismos, exhiben una actividad fungitóxica contra hongos fitopatogénicos. Pueden por lo tanto utilizarse como agentes fungitóxicos en la protección de cultivo, para el control de hongos fitopatogénicos de las clases más diversas de hongos tales
15. como Archimycetes, Phycomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes y Fungi Imperfecti.

Preferiblemente, se utilizan contra hongos parasíticos sobre las partes de las plantas que sobresalen de la tierra.

20. La aplicación de los compuestos activos, puede tener lugar en la forma que es usual para los agentes fungitóxicos.

La efectividad fungitóxica de estos pirazoles - puede verse a partir del siguiente ejemplo A.

25. Las sustancias muestran además una actividad antimicrobiana en la desinfección industrial. Para un uso po-



- 13 373564

sible adicional de las sustancias obtenibles de conformidad con la invención, comparar con la Solicitud de Patente Alemana de la misma fecha de presentación (Le A 11 860).

EJEMPLO A

5.

Prueba de desarrollo de micelio.

Medio nutritivo utilizado:

20 partes en peso de agar-agar/pulverizado

30 partes en peso de extracto de malta

950 partes en peso de agua destilada

10.

Proporción de solvente a medio nutritivo:

2 partes en peso de acetona

100 partes en peso de medio nutritivo de agar.

15.

La cantidad de compuesto activo requerida para la concentración deseada de compuesto activo en el medio nutritivo, se mezcla con la cantidad establecida de solvente. El concentrado se mezcla concienzudamente en la proporción establecida con el medio nutritivo líquido, (el cual se ha enfriado a 42°C.) y después se vierte en cajas Petri de 9 cm. de diámetro. Se establecen también cajas de control a las cuales no se ha agregado la preparación.

20.

Cuando el medio nutritivo se ha enfriado y solidificado, las cajas se inóculan con las especies de hongos establecidas en el cuadro, y se incuban a aproximadamente 21°C.

25.

La valoración se lleva a cabo después de 4-10 días,



- 14 373564

dependiendo de la velocidad de desarrollo de los hongos. Cuando la valoración se lleva a cabo, el desarrollo radial del micelio en los medios nutritivos tratados, se compara con el desarrollo en los medios nutritivos de control. En 5. la valoración del desarrollo del hongo, se utilizan los siguientes valores característicos:

- 0 hongos sin desarrollo
- 1 inhibición muy fuerte de desarrollo
- 10. 2 inhibición media de desarrollo
- 3 inhibición ligera de desarrollo
- 4 desarrollo igual a aquel del control no tratado

Los compuestos activos, sus concentraciones y los resultados obtenidos, pueden verse a partir del siguiente 15. cuadro:

15 NOV



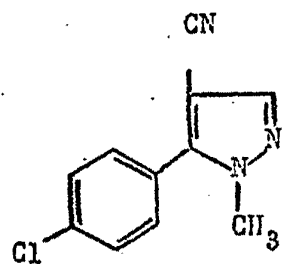
- 15 -

373564

CUADRO

Prueba de desarrollo de micelio

Compuestos activos	Concentración de compuesto activo ppm.	Cochliobolus miyabeanus	Fusarium dienthi
--------------------	--	-------------------------	------------------



(10)

50

2

2



15 NOV 1964

373564

de micelio

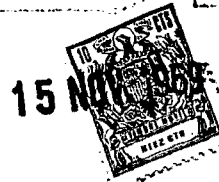
Cochliobo-
los miyabeanus

Fuserium
dianthi

Pellicula
ris
sesezii

Hongos

Vertici-
llium
elboetrum



- 16 373564

5. Para probar la constitución del producto de reacción, éste se hidrolizó calentando durante varias horas, con solución alcohólica en exceso de hidróxido de potasio (5%) a 160°C. en un autoclave para dar ácido carboxílico, y éste se descarboxiló térmicamente en presencia de polvo de cobre.

10. Se formó un líquido cromatográficamente homogéneo al gas de un p.e de 126-127°C. con un olor similar a aquel de la piridina, el cual es idéntico al 1-metil-5-fenilpirazol preparado de conformidad con otra serie de instrucciones (K.v. Auwerts y W. Schmidt, Ber. 58, 528-543 (1925)).

El etoximetilenbenzoilacetonitrilo utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

15. Se calienta a 110-120°C. una mezcla de 100 g. de benzoilacetonitrilo, 125 g. de éster etílico de ácido o-fórmico, 175 g. de anhídrido acético y 1-3 g. de $ZnCl_2$, por medio de un baño de aceite, y toda la materia volátil se destila a esta escala de temperatura, a presión normal. Cuando no pasa más destilado, se efectúa el enfriamiento a 70-20. 80°C., y los residuos de éster de ácido fórmico y anhídrido acético, se impulsan tan completamente como sea posible en un vacío de chorro de agua. El residuo café, oleoso, se tritura con éter, con enfriamiento con hielo, hasta que la masa total se ha cristalizado. La suspensión de cristales 25. se filtra con succión; se lava con alcohol frío (-10°C), y

15 NOV

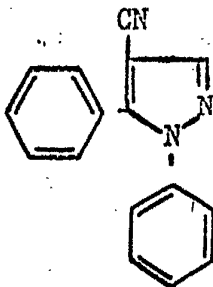


373564

se recristaliza en un poco de alcohol.

Se obtienen de esta manera aproximadamente 70 g. de etoximetilenbenzoilacetonitrilo de color amarillento, el cual es lo suficientemente puro para reacciones ulteriores. Una preparación purificada mediante destilación al alto -- vacío y recristalización subsecuente en alcohol es completamente incolora y funde a 70-72°C.

EJEMPLO 2



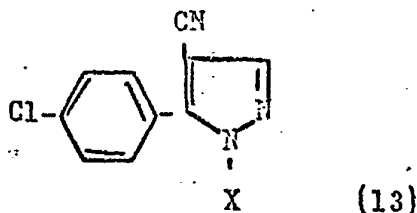
(12)

10. Se agregan gota a gota 12 g. (aproximadamente - 0.11 moles) de fenilhidrazina a por debajo de 20°C., a una mezcla de 24.8 g. (0.10 moles) de anilinetilbenzoilacetonitrilo y 200 ml. de ácido acético glacial, y la agitación se efectúa después durante 2 horas a 80°C. Después de la evaporación del ácido acético, el residuo se trata con
15. cloruro de metileno y ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica secada sobre CaCl_2 se evapora a sequedad, y el residuo se recristaliza en alcohol. Se obtienen de esta manera 20.5 g. de 1-5-difenil-4-cianopirazol, en la forma de
20. un polvo cristalino incoloro de un pH de 100-101°C. Estos

15 NOV 1969

particulares coinciden con la literatura.

EJEMPLO 3





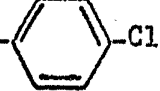
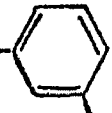
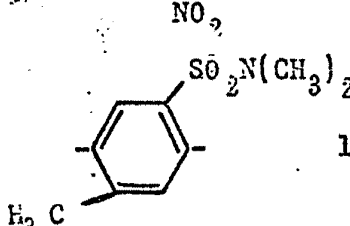
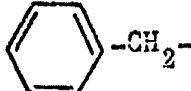
- Los compuestos de la fórmula general (13) se obtienen cuando se hace reaccionar una mezcla de 23.6 g. (0.10 moles) de etoximetilen-(p-clorobenzoyl)-acetonitrilo de un p.f. de 102-105°C., y 150-200 ml. de ácido acético glacial, según se describió en el ejemplo 1, con por lo menos 0.11 moles de cualquier hidrazina mono-substituida deseada. Después de la evaporación del solvente al vacío, el producto de reacción solidifica en la mayoría de los casos a una suspensión de cristales que se filtra en frío con succión, y posiblemente se recrystaliza en un solvente adecuado.

- Si el producto crudo carece de la tendencia a cristalizar, la purificación tiene lugar mediante destilación en un vacío elevado. En el siguiente cuadro, se enlista un número de representativos típicos de los 4-cianopirazoles así obtenidos.



15 NOV. 1969

373564

Serie No.	X	p.f. (°C)	p.e. (°C)	Solvente para recristalización
(14)	-CH ₃	112-114	-	Alcohol
(15)	-C ₂ H ₅	114-117	-	Alcohol
(16)	n-C ₃ H ₇	61-62	-	Benceno/éster de petróleo.
(17)	i-C ₃ H ₇	104-105	-	Alcohol
(18)	n-C ₄ H ₉	76-78	-	Benceno/éster de petróleo
(19)	-C ₁₂ H ₂₅	Aceite	185-190 (0.001 mm)	-
(20)	-CH ₂ CH ₂ CN	114	-	Alcohol
(21)		129-130	-	Alcohol
(22)		86-87	-	Alcohol
(23)		144-145	-	Alcohol
(24)		144-146	-	Alcohol
(25)		185-186	-	Dimetilformamida/metanol
(26)		Aceite	170-175 (0.001 mm)	-

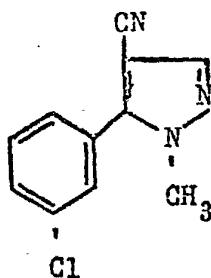


373564

El etoximetilen-(p-clorobenzoil)-acetonitrilo utilizado como material de partida, puede obtenerse como el compuesto (insustituido en el radical fenilo) descrito en el ejemplo 1, por reacción de p-clorobenzoilacetonitrilo con éster de ácido o-fórmico/anhídrido acético.

5. Después de recristalizarse dos veces en alcohol, funde a 102-105°C. y es un poco inestable.

EJEMPLO 4



10. Se hace reaccionar una mezcla de 23.6 g. (0.10 moles) de etoximetilen-(m-clorobenzoil)-acetonitrilo (p.e. 170-172°C./0.15 mm. de Hg), y 175 ml. de ácido propiónico, según se describió en el ejemplo 1, con 5.1 g. (0.11 moles) de metilhidrazina. Después de la evaporación completa del

15. solvente al vacío, permanece un aceite viscoso, el cual, cuando se tritura con un poco de alcohol cristaliza. La suspensión de cristales bien fría, se filtra con succión, se lava con un poco de alcohol enfriado con hielo y se disuelve en caliente, en alcohol. Después de clarificación

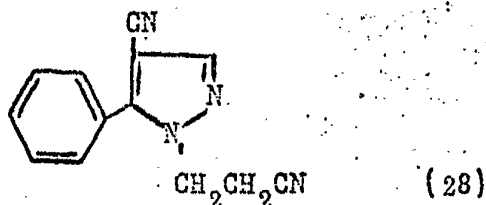
20. con carbón, el 1-metil-4-ciano-5-m-clorofenilpirazol, cris-

373564

15 NOV 1969

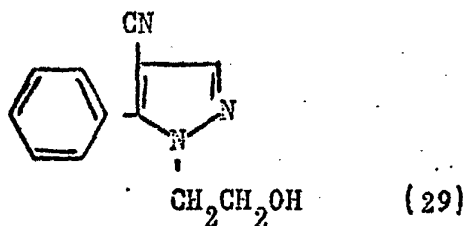
taliza en prismas resplandecientes incoloros, de un p.f. de 110-112°C. El rendimiento es de 20-22 g.

EJEMPLO 5



5. Se agregan gota a gota 10.7 g. (0.11 moles) de cianoetilhidrazina, con agitación y enfriamiento a una mezcla de 20.1 g. (0.10 moles) de etoximetilbenzoilacetónitrilo en 150 ml. de ácido acético. Después de agitar durante 2 horas a 80°C., se efectúa la elaboración según se describió en el ejemplo 4. Se obtienen 15.5 g. de cristales incoloros (muy fácilmente solubles en alcohol) de 1-(beta-cianoetil)-4-ciano-5-fenilpirazol; son muy fácilmente solubles en alcohol. P.f.: 120-122°C. El licor madre alcohólico puede, ser concentrado al vacío a fin de mejorar el rendimiento. Después se obtienen también 2-3 g. de producto menos puro.
- 10.
- 15.

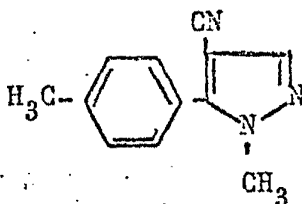
EJEMPLO 6



23
373564



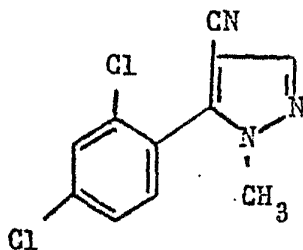
EJEMPLO 8



(31)

- Se hace reaccionar una solución de 21.5 g. (0.10 moles) de etoximetilen-(p-toluil)acetonitrilo en 175 ml. de dioxano y 18 g. (0.30 moles) de ácido acético, como en el ejemplo 1 con 5 g. (0.11 moles) de metilhidrazina. El residuo que permanece después de la evaporación de la mezcla solvente se disuelve con un poco de alcohol, a partir del cual se separa una solución de 1-metil-4-ciano 5-(p-tolil)-pirazol, en cristales casi incoloros de un p.f. de 61-62°C., mediante adición cuidadosa de agua, mientras se frota con una barra de vidrio. El rendimiento es de 13.5 g.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 9

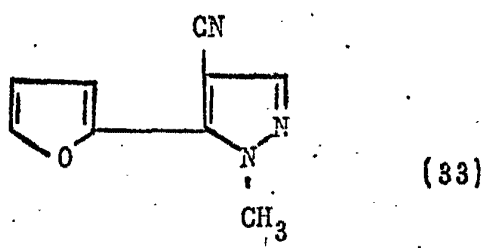


(32)

Se hacen reaccionar 27.0 g (0.10 moles) de etoximetilen-(2,4-diclorobenzoil)-acetonitrilo en 125 ml. de ácido n-butírico, según se describió en el ejemplo 1, con 5 g.

5. (0.11 moles) de metilhidrazina. El residuo oleoso de la evaporación se frota con un poco de alcohol, después de lo cual éste solidifica en una suspensión espesa de cristales. Después de recristalización en alcohol, se obtienen 24 g. de 1-metil-4-ciano-5-(2,4-diclorofenil)-pirazol en la forma de cristales incoloros de un p.f. de 100-102°C.

EJEMPLO 10



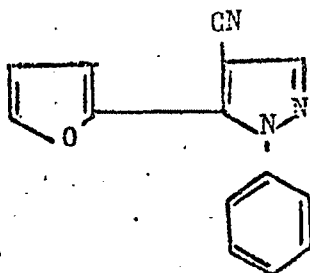
10. Se agregan gota a gota 5 g. (0.11 moles) de metilhidrazina, por debajo de 25°C., a una solución de 19.1 g. (0.10 moles) de etoximetilen-(2-furil)-acetonitrilo en 300 ml. de alcohol que contiene también 27 g. (0.10 moles) de ácido oxálico. Después de ebullición bajo reflujo durante 2 horas, la mezcla se concentra grandemente en un vacío, y el residuo se disuelve en cloruro de metileno. La solución se extrae con una solución de NaHCO₃, se seca sobre Na₂SO₄, y se evapora en un vacío. El residuo se recristaliza en un poco de alcohol. Se obtienen de esta manera 14.5 g. de --

15. cristales incoloros de 1-metil-4-ciano-5-(2-furil)-pirazol que funde a 66-67°C.

- 25 373564



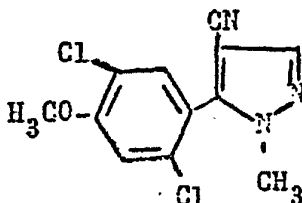
EJEMPLO 11.



(34)

5. Se introducen 16 g. (0.11 moles) de clorhidrato de fenilhidrazina, por debajo de 25°C., a una mezcla de 19.1 g. (0.10 moles) de etoximetilen-(2-furil)-acetonitrilo, 9 g. (0.11 moles) de acetato de sodio y 150 ml. de ácido acético glacial. La agitación se continúa después durante 2 horas a 80°C., el ácido acético se evapora después grandemente en un vacío, y el residuo se trata con cloruro de metileno y agua. El residuo de evaporación de la fase orgánica se frota con alcohol. Se obtienen de esta manera 21 g. de 1-fenil-4-ciano-5-(2-furil)-pirazol, el cual después de recristalización en un poco de alcohol, funde en forma constante a 131-135 °C.

EJEMPLO 12



(35)

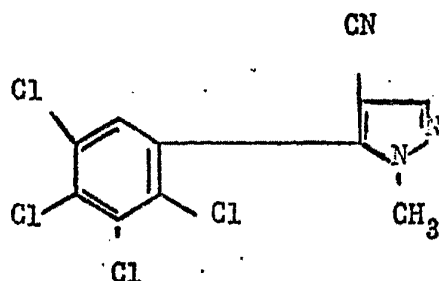


5. Se hace reaccionar una mezcla de 30.0 g. (0.10 moles) de etoximetilen-(2,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-acetoni-trilo y 200 ml. de ácido acético de calidad técnica, según se describió en el ejemplo 1, con 5.0 g. (0.11 moles) de metilhidrazina. La suspensión de cristales obtenida por la concentración en un vacío, se filtra con succión, se lava con metanol, y se seca.

Rendimiento: 27.5g.

10. Para purificación, el producto se disuelve en dimetilformamida y se agrega metanol. El 1-metil-4-ciano-5-(2,5-dicloro-4-metoxifenil)-pirazol precipita en la forma de cristales resplandecientes incoloros de un p.f. de 208-210°C.

EJEMPLO 13

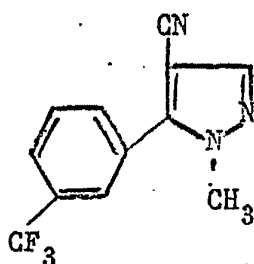


15. Se hace reaccionar una mezcla de 33.9 g. (0.10 moles) de etoximetilen-(2,3,4-tetraclorobenzoil)acetoni-trilo en 200 ml. de ácido acético glacial, según se describió en el ejemplo 4, con 5.0 g. (0.11 moles) de metilhidrazina. Después de una elaboración análoga, se obtie-



nen, mediante recristalización en alcohol 23.5 g. de 1-metil-4-ciano-5-(2,3,4,5-tetraclorofenil)-pirazol, de un p.f. de 203-204°C.

EJEMPLO 14



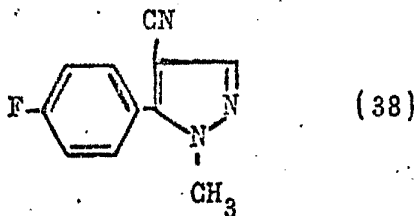
(37)

- Se convierten 21.3 g. (0.10 moles) de m-trifluorometilbenzoilacetonitrilo de un p.f. de 58°C., según se describió en el ejemplo 1, con éster de ácido o-fórmico y anhídrido acético, para dar el éster enólico, el cual se obtiene como un aceite viscoso. Este se disuelve en 175 ml. de ácido acético, y se hace reaccionar con 5 g. (0.11 moles) de metilhidrazina, siguiéndose el mismo procedimiento que en el ejemplo 4.

- Se obtienen en esta forma, después de recristalización en alcohol, 16 g. de 1-metil-4-ciano-5-(m-trifluorometil)fenil-pirazol, en la forma de agujas incoloras, hermosas, de un p.f de 124-125°C.



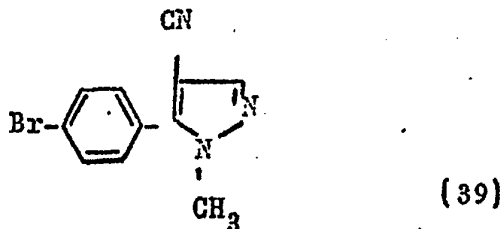
EJEMPLO 15



5. Se agregan 30 g. (0.25 moles) de ácido acético acuoso al 50%, a una mezcla de 21.9 g. (0.10 moles) de etoximetilen-p-fluoro-benzoilacetonitrilo y 150 ml. de alcohol, y después se hacen reaccionar según se describió en el ejemplo 1, con 5 g. (0.11 moles) de metilhidrazina. Después de la evaporación de la mezcla solvente, permanece un residuo sólido que se recristaliza en un poco de alcohol. Se obtienen de esta manera 18 g. de 1-metil-4-ciano-5-(p-fluorofenil)pirazol en la forma de prismas resplandecientes incoloros, de un p.f. de 125-127°C.

10.

EJEMPLO 16



15. Se introducen en porciones 28 g. de etoximetilen-5-p-bromobenzoilacetonitrilo con enfriamiento, a una mezcla de 150 ml. de ácido acético y 7 g. (aproximadamente 0.15 moles) de metilhidrazina. Después de calentar a 80°C. durante 2 horas, se efectúa en un vacío la evaporación a sequedad.



29 373564

Mediante recristalización del residuo cristalino, sólido, se obtuvieron 23 g. de 1-metil-4-ciano-5-(p-bromofenil)-pirazol en la forma de cristales incoloros de un p.f. de 133-135°C.

5.

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realiarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle

10.

en cuanto no alteren supríncipio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada con el nº P 18 09 386. 2 de 16 de noviembre de 1.968, escogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor,

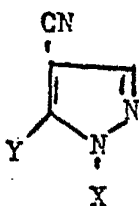
15.

siendo lo que constituye la esebcis del referido invento y por lo que se solicite una Patente de Invención por 20 años sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 4-CIANO PIRAZOLES 1,5-DISUBSTITUIDOS; caracterizándose por lo siguiente:

20.

1.- Procedimiento para la obtención de 4-cianopirazoles 1,5-disubstituidos de la fórmula general

25.

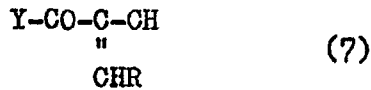


(6)



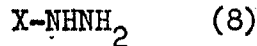
5.

en donde X es un radical hidrocarburo alifático, en caso dado substituido, un radical cicloalifático, un radical aralifático, o un radical arilo en caso dado substituido y Y es un radical arilo, en caso dado substituido o un radical heterocíclico, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de un beta-cetonitrilo de la fórmula general



10.

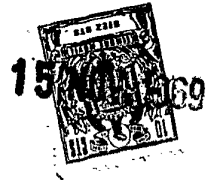
en donde Y tiene el significado establecido antes, y R es alcoxi, alquilemino o arilemino, con una hidrazina monosubstituida de la fórmula



o una sal de la misma, en donde X tiene el significado establecido antes, en presencia de un ácido carboxílico a una temperatura elevada.

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X es un radical hidrocarburo alifático con de 1 a 12 átomos de carbono, que puede estar substituido de una a cuatro veces por hidroxilo, alcoxi, sulfonemido, nitrilo o un radical heterocíclico o fenilo o naf-



- tilo, que puede estar substituido por alquilo inferior, alcoxi, inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno, nitro, ciano y/o sulfonamido; Y es fenilo, el cual puede estar substituido de 1 a 4 veces por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilmercapto inferior, trifluorometilo, nitrilo, nitro y/o sulfonamido, o un radical heterociclico con 5 o 6 miembros de anillo; y R es alcoxi con de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con de 1 a 4 átomos de carbono o fenilamino.
5. 10.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el derivado de beta-cetonitrilo se derive de uno de los beta-cetonitrilos mencionados en la presente con anterioridad.

15. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el derivado de beta-cetonitrilo es un éter enólico.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la hidrazina se utiliza en la forma de la base libre o una sal de ácido carboxílico.

20.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el ácido carboxílico, en cuya presencia se lleva a cabo la reacción, es uno con de 1 a 6 átomos de carbono.

25. 7.- Procedimiento según la reivindicación 6,

100-972



15 NOV. 1965

- 32 - 373564

caracterizado porque el ácido carboxílico es ácido acético.

5. 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el ácido carboxílico en cuya presencia se lleva a cabo la reacción, está en mezcla con un solvente inerte.

9.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a de 40 a 150°C.

10. 10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a de 80 a 100°C.

15. 11.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque un equivalente molar del derivado de beta-cetonitrilo se disuelve o se suspende en ácido acético, por lo menos se agrega un equivalente molar de la hidrazina con agitación y enfriamiento, de manera que la temperatura no excede de 20°C., la mezcla se calienta lentamente a de 80 a 100°C, y se agita a dicha temperatura durante de una a dos horas, y se evapora substancialmente la totalidad de la materia volátil hasta 100 °C.

20. 12.- Procedimiento para la obtención de 4-cienopirazoles 1,5-disustituidos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

- 33 -

373564



Este Memoria consta de 33 hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid,

15 NOV. 1969

FARBENFABRIKEN/BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

GOMEZ ACEBO Y MODEY
Firmado: F. Hernández Rallo