

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

269 617

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 231/12

(21) PV 8338-88.P

(22) Přihlášeno 15 12 88

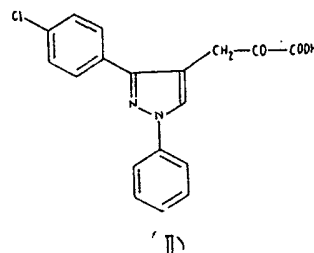
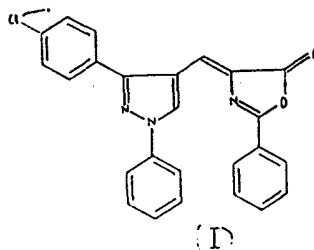
(40) Zveřejněno 12 09 89

(45) Vydáno 05 02 91

(75) Autor vynálezu SLOUKA JAN doc. RNDr. CSc., OLMOUC

(54) 3-/1-Fenyl-3-(4-chlorfenyl)-4-pyrazolyl/-
pyrohroznová kyselina a způsoby její přípravy

(57) 3-/1-Fenyl-3-(4-chlorfenyl)-4-pyrazolyl/-pyrohroznová kyselina vzorce II slouží jako meziprodukt při syntéze ionozolaců. Způsob přípravy kyseliny vzorce II spočívá v kondenzaci 1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-pyrazol-4-karbaldehydu s kys. hippurovou v prostředí acetanhydridu za přítomnosti octanu sodného za vzniku odpovídajícího azlaktonu vzorce I, který se podrobí kyselé hydrolýze. Sloučeninu vzorce II lze získat i kyselou hydrolýzou 2-acetylamino-3-/1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-4-pyrazolyl/-akrylové kyseliny.



Vynález se týká 3-/1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-4-pyrazolyl/-pyrohroznové kyseliny vzorce II. Uvedená sloučenina je blízkým analogem antipyretika lonazolacu, na který ji lze snadno převést oxidativní dekarboxylací.

Syntéza ketokyseliny vzorce II spočívá v kyselé hydrolýze 2-fenyl-4-/1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-4-pyrazolylmethylen/-oxazolin-5-onu vzorce I uskutečněné varem ve směsi kyseliny chlorovodíkové s kyselinou octovou.

Výchozí sloučenina azlaktonu vzorce I se v dobrém výtěžku získá kondenzací 1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-pyrazol-4-karbaldehydu s kyselinou hippurovou v prostředí acetanhydridu za přítomnosti octanu sodného.

Ještě pohodlnější cestou vedoucí ke ketokyselině vzorce II je analogicky provedená kyselé hydrolýza 2-acetylamino-3-/1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-4-pyrazolyl/-akrylové kyseliny.

Způsob přípravy sloučenin vzorců II a I vyplývá z následujících příkladů.

Příklad 1

2-Fenyl-4-/1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-4-pyrazolylmethylen/-oxazolin-5-on (I)

Směs 2,90 g (10,26 mmol) 2-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-4-pyrazolkarbaldehydu, 1,80 g (10,05 mmol) kyseliny hippurové, 500 mg (6,10 mmol) octanu sodného a 6,0 ml acetanhydridu byla zahřáta do vzniku roztoku a pak ještě 2 h na vroucí vodní lázni. Reakční směs byla pak rozmíchána s 10 ml vody, po rozložení přebytečného acetanhydridu byla krystalická látka odsáta, promyta malým množstvím 10% vodným roztokem kys. octové, vodou a vysušena. Výtěžek činí 3,96 g (91,91 %). Po rekrystalizaci z toluenu žluté krystalky t.t. 215 až 217 °C. Pro $C_{25}H_{16}ClN_3O_2$ (425,89) vypočteno: 70,51 % C; 3,79 % H; 9,87 % N; nalezeno: 70,37 % C; 3,84 % H; 9,77 % N.

V IČ spektru (v KBr) se objevuje pás karbonylové skupiny při 1785 cm^{-1} .

Příklad 2

3-/1-Fenyl-3-(4-chlorfenyl)-4-pyrazolyl/-pyrohroznová kyselina (II)

a) Hydrolýzou azlaktonu vzorce I: K roztoku 430 mg (1,01 mmol) azlaktonu I v 80 ml vroucí kys. octové byl za míchání po částech přidán roztok 110 ml 37% HCl a 90 ml vody a vzniklá suspenze byla 30 h vařena pod zpětným chladičem. Reakční směs byla pak za horka přefiltrována, zředěna 250 ml vody a ochlazená. Krystalická látka byla druhého dne odsáta, promyta vodou a vysušena. Výtěžek činí 240 mg (69,75 %). Po rekrystalizaci ze směsi ethanolu s vodou t.t. 221 až 223 °C.

b) Hydrolýzou 2-acetylamino-3-/1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-4-pyrazolyl/-akrylové kyseliny: K roztoku 385 mg (1,01 mmol) jmenované sloučeniny (jejíž příprava je uvedena v popise vynálezu k čs. autorskému osvědčení č. 267 956 (PV 2956-88) v 40 ml vroucí kyselině octové byla za míchání přidána směs 65 ml 37% HCl a 70 ml vody a vzniklá suspenze byla 18 h vařena pod zpětným chladičem. Pak byla reakční směs za horka přefiltrována a ochlazená. Krystalická látka byla druhého dne odsáta, promyta vodou a vysušena. Výtěžek činí 245 mg (71,30 %). Po rekrystalizaci ze směsi ethanol - voda t.t. 221 až 223 °C. Pro $C_{18}H_{13}N_2O_3Cl$ (340,78) vypočteno: 63,14 % C; 3,85 % H; 8,21 % N; nalezeno: 63,24 % C; 3,75 % H; 8,30 % N. V IČ spektru se pás karbonylové vibrace projevuje při 1688 cm^{-1} (v KBr).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 3-/1-Fenyl-3-(4-chlorfenyl)-4-pyrazolyl/-pyrohroznová kyseliny vzorce II.
2. Způsob přípravy kyseliny podle bodu 1 vzorce II, vyznačující se tím, že se podrobí kyselé hydrolýze 2-acetylamino-3-/1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-4-pyrazolyl/-akrylové kyseliny varem ve směsi kyseliny chlorovodíkové a kyseliny octové ve hmot. poměru 1,5 až 2,5:1.

3. Způsob přípravy kyseliny podle bodu 1 vzorce II, vyznačující se tím, že se kondenzuje 1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-pyrazol-4-karbaldehyd s kyselinou hippurovou v acetanhydridu za přítomnosti natriumacetátu a vzniklý azlakton vzorce I se kyselou hydrolýzou varem ve směsi kyseliny chlorovodíkové a kyseliny octové v hmot. poměru 1,5 až 2,5:1 převede na kyselinu vzorce II.