



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.07.74 (P. 173019)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 24.04.76

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 49/18

Int. Cl.² C07D 231/12

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
24 Rzeczpospolitej Polskiej

Twórcy wynalazku: Zdzisław Brzozowski, Elżbieta Pac-Pomarnacka, Barbara Dekarz

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Gdańsk (Polska)

Sposób wytwarzania 1-aminoalkilopirazoli

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania 1-aminoalkilopirazoli o ogólnym wzorze 1, w którym R, R¹ i R² oznacza niskocząsteczkowy alkil lub wodór, a n = 2 lub 3. Synteza takich związków (I) nie była dotąd dokładnie poznana, chociaż mogą one znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym.

W literaturze opisane są sposoby syntezy 1-(3-aminopropyl)-3,5-dwumetylopirazolu oraz 1-(3-aminopropyl)-5-metylopirazolu, polegające na reakcjach odpowiednich pirazoli z akrylonitrylem i późniejszej katalitycznej redukcji wodorem otrzymanych pochodnych 1-cyanoetylowych [Grandberg I. I., Kostt A.N.: Żurn. Obszcz. Cim., 31, 3700 (1961). — holenderski opis patentowy nr 6505524]. Znany jest również sposób otrzymywania 1-(2-aminoetylo)-pirazolu, oparty na redukcji 1-pirazolilo-acetamidu [Jones R.G.: J.Org.chem., 19, 1428 (1954)].

Niedogodnością tych metod jest ograniczony zakres stosowalności, a ponadto konieczność prowadzenia reakcji pod zwiększonym ciśnieniem, które w stadiach redukcji wynosi 100 atm. Okazało się, że przy zachowaniu warunków, określonych sposobem według wynalazku, można otrzymać różne 1-(aminoalkilo)-pirazole z dobrą wydajnością i w technicznie dogodny sposób przez reakcję pochodnych pirazolu o ogólnym wzorze 2, w którym R, R¹ i R² oznacza niskocząsteczkowy alkil lub wodór, z chlorowodorkami chloroalkilenoamin o ogólnym

2

wzorze 3, w którym n = 1 lub 2, stosując temperaturę 100—150°C, środowisko inertnego rozpuszczalnika organicznego oraz równomolowy nadmiar użytej pochodnej pirazolu lub dodawanej porcjami odpowiedniej aminy trzeciorzędowej w charakterze środka wyzwalającego reagującą pochodną pirazolu z powstającego ubocznie jej chlorowodorku. Reakcje te, mimo swej pozornej prostoty, w praktycznym wykonaniu mają charakter skomplikowany ze względu na możliwość przebiegu wielu reakcji ubocznych, prowadzących do cyklizacji lub polikondensacji stosowanych chloroalkilenoamin względnie ich wtórnych reakcji z utworzonymi już 1-(aminoalkilo)-pirazolami. Stwierdzono, że reakcje chlorowodorków chloroalkilenoamin z pirazolami nie przebiegają w pożądanym kierunku w obecności wiążących chlorowodór wodorotlenków i węglanów metali alkalicznych, a także w obecności dodanych jednorazowo amin trzeciorzędowych. Stwierdzono również, że prowadzenie procesu w temperaturach wyższych od 150°C ułatwia przebieg reakcji ubocznych i w konsekwencji obniża wydajność produktu głównego.

Otrzymane sposobem według wynalazku produkty reakcji wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej przez przeprowadzenie ich chlorowodorków w wolne zasady, bezpośrednio w środowisku reakcji lub po uprzednim odsączeniu, które następnie rozdziela się na podstawie różnicy rozpuszczalności w

wodnych roztworach wodorotlenków metali alkalicznych i rozpuszczalnych organicznych oraz w oparciu o różnice temperatur wrzenia.

Sposób według wynalazku wyjaśniają dokładniej poniższe przykłady.

Przykład I. Mieszanie 96 g 3,5-dwumetylopirazolu i 58 g chlorowodoru 1-amino-2-chloroetanu w 120 cm³ toluenu ogrzewa się 25 godzin w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu odsąca się osad, który po wysuszeniu wprowadza się do 100 g 20% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Wytrącony 3,5-dwumetylopirazol odsąca się i po wysuszeniu (44–46 g) zawraca się do procesu. Przesąc miesza się z 20 g wodorotlenku sodowego, odsąca się osad chlorku sodowego, a do filtratu ponownie dodaje się 20 g wodorotlenku sodowego. Wydzieloną górną warstwę organiczną oddziela się i po osuszeniu wodorotlenkiem sodowym lub potasowym poddaje się destylacji. Otrzymuje się 54 g (86% wyd.) 1-(2-aminoetylo)-3,5-dwumetylopirazolu o temperaturze wrzenia 115–117°C/20 mmHg. $n_D^{20} = 1,4930$.

Przykład II. Do 100 cm³ toluenu dodaje się 82 g 3(5)-metylopirazolu i 58 g chlorowodoru 1-amino-2-chloroetanu. Mieszając ogrzewa się w ciągu 20 godzin w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu odlewa się górną warstwę toluenową. Do pozostałego ciemnego oleju dodaje się roztwór 40 g wodorotlenku sodowego w 50 cm³ wody i po wymieszaniu odsąca się wydzielony osad chlorku sodowego. Uzyskany filtrat ekstrahuje się chloroformem (5×50 cm³). Połączone ekstrakty osusza się bezwodnym siarczanem magnezowym i przy normalnym ciśnieniu oddestylowuje się około 220 cm³ chloroformu. Pozostałość poddaje się destylacji frakcjonowanej pod ciśnieniem zmniejszonym. Otrzymuje się 40 g zawracanego do procesu 3(5)-metylopirazolu o temperaturze wrzenia 97–100°C/10 mmHg oraz 41 g (65,5% wyd.) 1-(2-aminoetylo)-3(5)-metylopirazolu wrzącego w temperaturze 104–106°C/10 mmHg. $n_D^{20} = 1,5056$.

Przykład III. Do 100 cm³ toluenu dodaje się 82 g 3(5)-metylopirazolu i 65 g chlorowodoru 1-amino-3-chloropropanu. Dalej postępuje się analogicznie jak w przykładzie 2. Otrzymuje się 40 g 3(5)-metylopirazolu i 48 g (69% wyd.) 1-(3-aminopropilo)-3(5)-metylopirazolu o temperaturze wrzenia 106–109°C/10 mmHg. $n_D^{20} = 1,4993$.

Przykład IV. 144 g 3,5-dwumetylopirazolu i 97,5 g chlorowodoru 1-amino-3-chloropropanu wprowadza się do 200 cm³ toluenu i mieszając ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 26 godzin. Po ochłodzeniu odsąca osad, który po wysuszeniu dodaje się do 120 cm³ 25% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Po dokładnym wymieszaniu odsąca się 3,5-dwumetylopirazol (71 g). W przesączu rozpuszcza się 30 g wodorotlenku sodowego. Wydzieloną górną warstwę surowego 1-(3-aminopropilo)-3,5-dwumetylopirazolu osusza się wodorotlenkiem sodowym i oczyszcza się przez destylację. Wydajność 99 g (86%). Temperatura wrzenia 130–131°C/15 mmHg. $n_D^{20} = 1,4990$.

Przykład V. Do 150 cm³ ksylenu dodaje się 144 g 3,5-dwumetylopirazolu i 97,5 g chlorowodoru

ku 1-amino-3-chloropropanu. Następnie intensywnie mieszając ogrzewa się w temperaturze 110°C w ciągu 26 godzin. Dalej postępuje się analogicznie jak w przykładzie 4. Otrzymuje się 72 g nawracanego do procesu 3,5-dwumetylopirazolu oraz 104 g (91% wyd.) 1-(3-aminopropilo)-3,5-dwumetylopirazolu o temperaturze wrzenia 130–131°C/15 mmHg. $n_D^{20} = 1,4989$.

Przykład VI. Proces przeprowadza się analogicznie jak podano w przykładzie 5, stosując ogrzewanie w temperaturze 135°C. Otrzymuje się 70 g 3,5-dwumetylopirazolu i 106 g (92% wyd.) 1-(3-aminopropilo)-3,5-dwumetylopirazolu o temperaturze wrzenia 130–131°C/15 mmHg. $n_D^{20} = 1,4990$.

Przykład VII. Proces przeprowadza się zgodnie z opisem podanym w przykładzie 5, zastępując stosowany tam ksylen analogiczną objętością chlorobenzenu. Otrzymuje się 70 g 3,5-dwumetylopirazolu i 98 g (85% wyd.) 1-(3-aminopropilo)-3,5-dwumetylopirazolu wrzącego w temperaturze 130–131°C/15 mmHg. $n_D^{20} = 1,4990$.

Przykład VIII. Do 200 cm³ toluenu dodaje się 96 g 3,5-dwumetylopirazolu i 130 g chlorowodoru 1-amino-3-chloropropanu. Mieszając mechanicznie całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 28 godzin, przy jednoczesnym stopniowym dodawaniu małymi porcjami 101 g trójetiloaminy pomiędzy drugą i dwudziestą godziną ogrzewania. Po ochłodzeniu do 20°C dodaje się roztwór 85 g wodorotlenku sodowego w 100 cm³ wody i w ciągu 1 godziny miesza się w zwykłej temperaturze. Następnie odsąca się osad chlorku sodowego, który przemywa się 100 cm³ chloroformu. Połączone przesącze pozostawia się do rozwarstwienia. Oddzieloną warstwę organiczną osusza się wodorotlenkiem sodowym i poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 119 g (78% wyd.) 1-(3-aminopropilo)-3,5-dwumetylopirazolu o temperaturze wrzenia 130°C/15 mmHg. $n_D^{20} = 1,4989$.

Przykład IX. Do 300 cm³ toluenu dodaje się 110 g 3,4,5-trójetiloaminy i 130 g chlorowodoru 1-amino-3-chloropropanu. Następnie postępuje się analogicznie jak w przykładzie 7. Otrzymuje się 141 g (84% wyd.) 1-(3-aminopropilo)-3,4,5-trójetiloaminy o temperaturze wrzenia 129–133°C/15 mmHg. $n_D^{20} = 1,5004$.

Przykład X. Do 60 cm³ eteru dwu-n-butylowego dodaje się 24 g 3,5-dwumetylopirazolu i 32,5 g chlorowodoru 1-amino-3-chloropropanu. Mieszając mechanicznie ogrzewa się w temperaturze 120°C w ciągu 27 godzin, przy jednoczesnym stopniowym dodawaniu małymi porcjami 25,4 g trójetiloaminy pomiędzy drugą i dwudziestą godziną ogrzewania. Po ochłodzeniu do 20°C dodaje się roztwór 20 g wodorotlenku sodowego w 20 cm³ wody. Wydzielony osad chlorku sodowego odsąca się i przemywa 20 cm³ chloroformu. Do połączonych przesączy dodaje się 20 g wodorotlenku potasowego i natychmiast po rozwarstwieniu oddzieloną warstwę organiczną poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 33 g (87% wyd.) 1-(3-aminopropilo)-3,5-dwumetylopira-

zolu o temperaturze wrzenia 130—132°C/15 mmHg. $n_D^{20} = 1,5001$.

Przykład XI. Proces przeprowadza się zgodnie z opisem podanym w przykładzie 10, stosując środowisko mezytylenu i temperaturę reakcji 135—140°C. Otrzymuje się 27 g (71%) 1-(3-aminopropyl)-3,5-dwumetylopirazolu o temperaturze wrzenia 130—132°C/15 mmHg. $n_D^{20} = 1,5000$.

Przykład XII. Proces przeprowadza się według opisu podanego w przykładzie 10, stosując środowisko wrzącego n-oktanu (120—125°C). Otrzymuje się 33 g (87% wyd.) 1-(3-aminopropyl)-3,5-dwumetylopirazolu wrzącego w temperaturze 130—132°C/15 mmHg. $n_D^{20} = 1,4999$.

Przykład XIII. Do 60 cm³ toluenu dodaje się 24 g 3,5-dwumetylopirazolu i 32,5 g chlorowodoru 1-amino-3-chloropropanu. Mieszając mechanicznie ogrzewa się w temperaturze wrzenia (111—114°C) w ciągu 28 godzin, przy jednoczesnym stopniowym dodawaniu 19,8 g pirydyny pomiędzy drugą a dwudziestą godziną ogrzewania. Dalej postępuje się analogicznie jak w przykładzie 10. Otrzymuje się 22 g (58% wyd.) 1-(3-aminopropyl)-

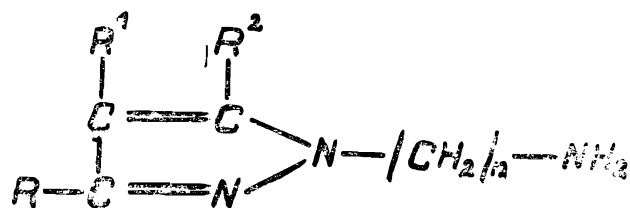
1-(3,5-dwumetylopirazolu o temperaturze wrzenia 130—132°C/15 mmHg. $n_D^{20} = 1,5000$.

Zastrzeżenia patentowe

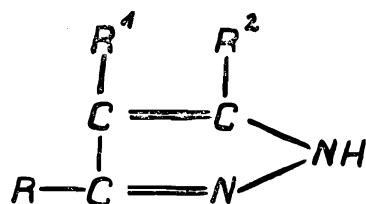
1. Sposób wytwarzania 1-(aminoalkilopirazoli o wzorze 1, w którym R, R¹ i R² oznaczają niskocząsteczkowy alkil lub wodór, **znamienny tym**, że pochodne pirazolu o wzorze 2, w którym R, R¹, R² mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z chlorowodorkami chloroalkilenoamin o wzorze 3, w którym n = 2 lub 3, w środowisku inertyjnego rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze 100—150°C.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wydzielający się w reakcji chlorowodór jest wiązany za pomocą reagującej pochodnej pirazolu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności równomolowego nadmiaru użytej pochodnej pirazolu lub dodawanej okresowo odpowiedniej aminy trzeciorzędowej której stała dysocjacji ma wartość wyższą od stałej dysocjacji reagującej pochodnej pirazolu.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

ERRATA

wiersz 13, łam 1

jest: I. I, Kostt A. N.: Zurn. Obszcz. Cim., 31, 3700
 powinno być: I. I, Kostt A.N.: Zurn. Obszcz. Chim., 31, 3700