



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 217 258

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 14 07 81
(21) PV 5374-81

(11)(81)

(51) Int. Cl.³ C 07 D 231/26

(40) Zveřejněno 26 02 82
(45) Vydáno 15 07 84

(75)

Autor vynálezu KUNČICKÝ JIŘÍ ing. CSc., CHOCEŇ
ČERMÁK JIŘÍ ing. CSc., SÁDLO LUBOŠ ing., ŠRÁMEK KAREL, PARDUBICE

(54) Způsob přípravy 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-isopropylamine-5-pyrazolenu

Vynález se týká způsobu přípravy 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-isopropylamine-5-pyrazolenu z 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-nitroso-5-pyrazolenu, 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-amine-5-pyrazolenu nebo jeho na amineskupině substituovaných derivátů, jako je 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-formylamine-5-pyrazolen nebo 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-sulfamine-5-pyrazolen, reakcí s acetonem a redukcí. Redukce se provádí kovovým zinkem za postupného přidávání kyseliny chlorevodíkové, přičemž koncentrace kyseliny chlorevodíkové v reakční směsi se udržuje v rozmezí 15 až 25 % hmot.

Vynález se týká způsobu přípravy 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-isopropylamino-5-pyrazolenu redukcí alkyací 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-amino-5-pyrazolenu, jeho N- substituovaných derivátů, nebo 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-nitroso-5-pyrazolenu acetenem a zinkem v kyselém prostředí.

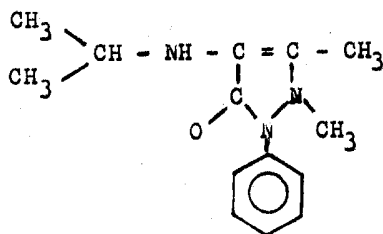
Podle současného stavu techniky jsou známy v principu dva způsoby přípravy 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-isopropylamino-5-pyrazolenu. Podle prvního způsobu se vychází z 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-nitroso-5-pyrazolenu, který se redukuje v kyselém prostředí amalgamovaným zinkem, nebo se vychází přímo z některého funkčního derivátu 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-amino-5-pyrazolenu, jako je 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-formylamino-5-pyrazolen nebo 1-fenyl-2,3-dimetyl-5-pyrazolen-4-sulfaminová kyselina. Tyto látky se v kyselém prostředí nechají zkonenzovat s acetenem a syntéza se dokončí závěrečnou redukcí, opět amalgamovaným zinkem v kyselém prostředí, výhodně v prostředí kyseliny chlorovodíkové.

Podle druhého způsobu se vychází nejlépe z příslušného 4-nitro-nebo 4-nitroso-derivátu, který se katalyticky redukuje vodíkem a ihned in situ kondenzuje s acetenem za vzniku žádaného produktu. Produkt se v obou případech izoluje extrakcí, nejlépe do octanu etylnatého a krystalizací. Nakonec se obvykle převádí srážením plynným halogenvodíkem na stabilnější hydrohalogenid, výhodně hydrochlorid.

Oba dosud známé způsoby mají některé vážné nedostatky. V prvním případě je to především obtížná práce s vysoce toxickou rtutí, která se v procesu stává i neustálou ekologickou hrozbou. V druhém případě, jinak velmi elegantním, je nedostatkem potřeba používání velkých množství drahých katalyzátorů, palladia nebo platiny. Podle údajů v literatuře se ke katalýze hydrogenace bere na 3 díly pyrazolenového derivátu jeden díl palladiového katalyzátoru, což je neúnosně mnoho. Tak velké množství katalyzátoru je zapotřebí zřejmě proto, že během reakce dochází z nerozeznávaných příčin k jeho deaktivaci.

Nyní bylo zjištěno, že redukcí při přípravě 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-isopropylamino-5-pyrazolenu lze provádět přímo zinkem v prostředí kyseliny chlorovodíkové, aniž by bylo zapotřebí připravovat jeho amalgam.

Způsob přípravy 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-isopropylamino-5-pyrazolenu vzorce



Podle tohoto vynálezu vychází z 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-nitroso-5-pyrazolenu nebo 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-amino-5-pyrazolenu nebo jeho na amineskupině substituovaných derivátů, jako je 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-formylamino-5-pyrazolen nebo 1-fenyl-2,3-dimetyl-5-pyrazolen-4-sulfaminová kyselina a acetenem. Redukce se provádí kečovým zinkem za postupného přidávání kyseliny chlorovodíkové. Postupným přidáváním kyseliny se zamezí bouřlivému vývoji vodíku.

Požadovaná optimální koncentrace kyseliny chlоровodíkové v reakční směsi závisí na kvalitě a velikosti povrchu použitého zinku a je třeba ji stanovit experimentálně. Pohybuje se v rozmezí 15 až 25 % hmot.

Předmětný postup odstraňuje nutnost používat toxickou rtuť, což vede k technologickému zjednodušení a zlevnění výroby, zlepšení hygienických podmínek práce a odstranění hlavního negativního ekologického vlivu.

1-fenyl-2,3-dimetyl-4-isopropylamino-5-pyrazolen se používá jako základní složka moderních analgetik se silnými antirevmatickými účinky.

Postup podle vynálezu je blíže objasněn v následujících příkladech.

Příklad 1

Do míchané baňky, vybavené teploměrem, zpětným chladičem s odvedem odplynu do odvodu digestoře a dávkovacím otvorem, bylo předloženo 70 ml 17 % kyseliny chlоровodíkové a vnesena první malá dávka (cca 9 g) z celkového množství 90 g 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-nitroso-5-pyrazolenu a 50 g zinku. Směs byla intenzivně míchána, přičemž teplota byla chlazením udržována na 50 °C. Jakmile se reakční směs odbarvila, byla přidána další dávka 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-nitroso-5-pyrazolenu. Rychlost redukce byla udržována v přijatelných mezích přidávky koncentrované kyseliny chlоровodíkové. Po vnesení polovičního množství 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-nitroso-5-pyrazolenu bylo společně s dalším přídavkem vneseno dalších 50 g zinku a redukce obdobným způsobem, t.j. střídavým vnášením 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-nitroso-5-pyrazolenu a koncentrované kyseliny chlоровodíkové, dovedena do konce. Celkem se k redukci spotřebuje 370 ml koncentrované kyseliny chlоровodíkové. Bezbarvá reakční směs, v níž se zinek prakticky kvantitativně rozpustil, obsahující 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-amino-5-pyrazolen v roztoku chloridu zinečnatého, byla smíšena s 200 ml acetonu a zahřívána k varu po 2 hod. Poté bylo jednorázově vneseno 80 g zinku a provedena druhá redukce pozvolným připuštěním celkem 140 ml koncentrované kyseliny chlоровodíkové. Dávkování kyseliny chlоровodíkové se dělo při teplotě varu reakční směsi, trvalo 2 hod. a po vnesení veškerého množství byla směs zredukována, jak bylo prokázáno chromatografií na tenké vrstvě. Bezbarvý roztok byl za horka zfiltrován a poté za intenzivního chlazení pomalu napuštěn do 1 000 ml koncentrovaného roztoku vodného čpavku. Vzniklý roztok byl extrahován čtyřikrát 100 ml octanu etylnatého a spojené organické vrstvy po vysušení malým množstvím síranu sodného byly zahuštěny na 200 ml. Po vychlazení na -10 °C bylo ze vzniklé suspenze krystalů izoleváno 65 g 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-isopropylamino-5-pyrazolenu, tj. 62 % teoretického množství. Produkt je bezbarvá krystalická látka, chromatograficky jednotná, s teplotou tání 81 °C. Z matečných leuhů po zahuštění bylo získáno dalších 10 g produktu, takže celkový výtěžek syntézy činil 81 %.

Příklad 2

500 ml benzenického roztoku obsahujícího 101 g 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-amino-5-pyrazolenu bylo smíšeno se 200 ml 17 % kyseliny chlоровodíkové a vodná vrstva, do níž kvantitativně 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-amino-5-pyrazolen přešel ve formě svého hydrchloridu, byla separevána. K roztoku bylo potom přidáno 150 ml acetonu a roztok byl zahříván k varu po 2 hod. Poté bylo přidáno 90 g zinku a pomalým přidáváním koncentrované kyseliny chlоровodíkové (170 ml) byl vzniklý kondenzační produkt při teplotě varu směsi zredukován. Izolací podle postupu uvedeného

v příkladu 1 bylo získáno celkově 105 g látky, která byla chromatograficky a svou teplotou tání identifikována jako 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-isopropylamine-5-pyrazolen. Bylo tedy dosaženo výtěžku 86 % produktu, vztaženo na výchozí roztok 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-amino-5-pyrazolen.

Příklad 3

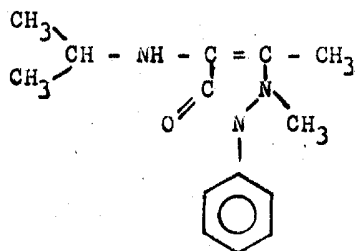
K vodnému roztoku obsahujícímu 96 g 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-formylamine-5-pyrazolenu ve 400 ml roztoku bylo přidáno 200 ml acetonu a roztok byl okyselen přidavkem 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a zahříván k varu 1 hod. Poté bylo jednorázově přidáno 80 g zinku a vzniklý isopropyliden-aminopyrazolenový derivát byl zredukován pomalým přidavkem celkem 170 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Teplota během redukce byla ponechána vystoupit k teplotě varu směsi. Po ukončení redukce byla směs zbavena zbytku zinku filtrací a produkt byl izoleván stejným způsobem jako je popsáno v příkladu 1. Bylo získáno 74 g 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-isopropylamine-5-pyrazolenu, tj. 73 % teoretického množství.

Příklad 4

Ke 400 ml vodného roztoku, obsahujícího 120 g sodné soli 1-fenyl-2,3-dimetyl-5-pyrazolen-4-sulfaminové kyseliny, jež kyselost byla nastavena na hodnotu pH = 4, bylo přidáno 150 ml acetonu a roztok byl zahřát k varu. Po dosažení teploty varu směsi bylo přidáno 100 g zinku a směs byla redukována regulovaným přidáváním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Celkem se k redukci spotřebovalo 210 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Produkt byl izoleván shodně jako je uvedeno v příkladu 1. Bylo získáno 61 g produktu identifikovaného stejně jako v příkladu 1, což je 63 % teoretického množství.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-isopropylamine-5-pyrazolenu vzorce



z 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-nitroso-5-pyrazolenu, 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-amino-5-pyrazolenu nebo jeho na amineskupině substituevaných derivátů, jako je 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-formylamine-5-pyrazolen nebo 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-sulfamine-5-pyrazolen, reakcí s acetenem a redukcí, vyznačený tím, že se redukce provádí kovovým zinkem za postupného přidávání kyseliny chlorovodíkové, přičemž koncentrace kyseliny chlorovodíkové v reakční směsi se udržuje v rozmezí 15 až 25 % hmot.