



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(22) Přihlášeno 13 07 87
(21) (PV 5320-87.A)

(40) Zveřejněno 15 07 88

(45) Vydáno 15 05 89

262249
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 231/12

(75)

Autor vynálezu

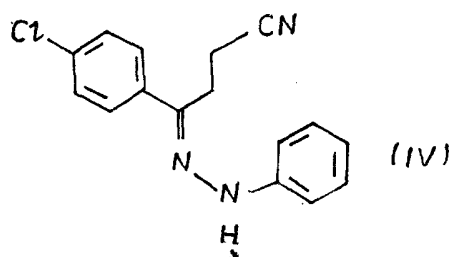
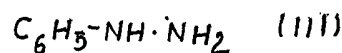
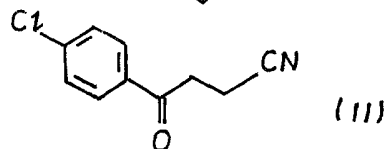
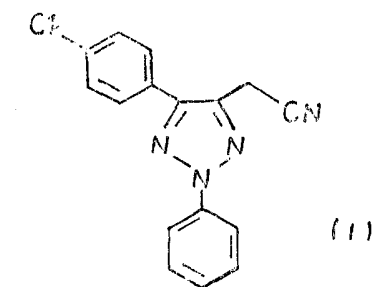
HÁJÍČEK JOSEF ing. CSc., PIHERA PAVEL,
BRŮNOVÁ BOHUMILA ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby 4-kyanmethyl-1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)pyrazolu

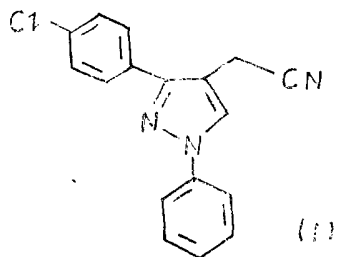
1

Sloučenina vzorce I představuje důležitý meziprodukt výroby látek s protizánětlivými účinky a připravuje se tak, že se 3-(4-chlorbenzoyl)propionitril vzorce II kondenzuje s fenyldiazinem vzorce III v přítomnosti katalytického množství kyseliny, například kyseliny octové, bez rozpouštědla při teplotě 80 až 120 °C, nebo v methanolu nebo ethanolu při teplotě 20 až 55 °C. Získaný fenyldiazon vzorce IV se potom cyklizuje působením nejméně 2 ekvivalentů chloridu fosforylu v dimethylformamidu při teplotě 60 až 95 °C.

2



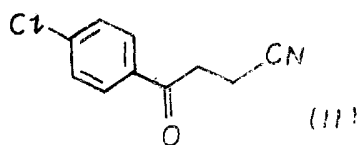
Vynález se týká způsobu výroby 4-kyan-
methyl-1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)pyrazolu
vzorce I



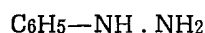
Sloučenina vzorce I je známá a předsta-
vuje důležitý meziprodukt výroby látek s
protizánětlivými účinky.

Podle postupu známého z literatury [Rai-
ner G. a spol.: *Arzneim. Forsch./Drug Res.*
31 (I), 649 (1981), belg. patent č. 755 924;
brit. patent č. 1 373 212] se sloučenina vzor-
ce I vyrábí tak, že se fenylhydrazon 4-chlor-
acetofenonu cyklizuje působením směsi
chloridu fosforylu a dimethylformamidu,
získaný 4-formyl-1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-
pyrazol se redukuje buď hydridoboritanem
sodným, nebo natrium-bis[2-methoxyetho-
xy]dihydroaluminátem na alkohol, který se
působením thionylchloridu převede na chlo-
rid a ten se nakonec podrobí substituční
reakci s kyanidem sodným. Nevýhoda to-
hoto postupu, přes obecně vysoké výtěžky,
spočívá ve velké pracnosti, použití hydrido-
vých činidel při redukci, a dráždivých a vy-
soce jedovatých látek, jako jsou thionyl-
chlorid a kyanid sodný. Podle druhého po-
stupu [belg. patent č. 755 924] se sloučeni-
na vzorce I vyrábí dehydratací příslušného
amidu. Zjevná nevýhoda v tomto případě
tkví v nutnosti nejprve pracným způsobem
vyrábět výchozí amid.

Podstata způsobu výroby podle vynálezu
spočívá v tom, že se 3-(4-chlorbenzoyl)-
propionitril vzorce II

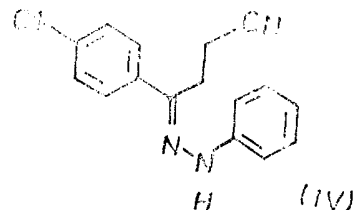


kondenzuje s fenylhydrazinem vzorce III



(III)

v přítomnosti H^+ jako katalyzátoru při tep-
lotě 80 až 120 °C, a získaný fenylhydrazon
3-(4-chlorbenzoyl)propionitrilu vzorce IV



se cyklizuje působením chloridu fosforylu,
v množství nejméně 2 ekvivalentů, v dime-
thylformamidu při teplotě 60 až 95 °C.

Při kondenzaci látky vzorce II s látkou
vzorce III se jako zdroje H^+ používá kysel-
iny octové, mravenčí nebo chlorovodíkové.
Tato reakce se provádí bez rozpouštědla
nebo stejně úspěšně v prostředí polárního
organického rozpouštědla, jako ethanolu,
methanolu nebo acetonitrilu, při teplotě 20
až 55 °C.

Při cyklizaci sloučeniny vzorce IV, která
je nová, působením chloridu fosforylu se
dimethylformamid neuplatňuje pouze jako
rozpouštědlo. Jeho reakcí s chloridem fos-
forylu totiž vzniká vlastní cyklizační činid-
lo, silně elektrofilní iminiová sůl.

Bylo zjištěno, že sloučeninu vzorce I je
možno vyrábět méně pracným postupem,
který je snadno realizovatelný i v techno-
logickém měřítku. Navíc byla odstraněna
práce s vysoce jedovatým kyanidem sodným
a drahými hydridovými činidly.

Následující příklady provedení ilustrují,
avšak nikterak neomezuji, obecnost způso-
bu výroby podle vynálezu.

Příklad 1

a) Fenylhydrazon 3-(4-chlorbenzoyl)- propionitrilu (IV)

Ke směsi 50 g (0,258 molu) 3-(4-chlor-
benzoyl)propionitrilu (II) a 27,9 g (0,258
molu) fenylhydrazinu (III) se při teplotě
80 °C přidá 0,75 ml kyseliny octové a reakč-
ní směs se zahřívá 20 minut na 110 °C. Ke
krystalické směsi se po zchladnutí na 60 °C
přidá 100 ml ethanolu nebo methanolu,
ochladí se na teplotu 20 °C a udržuje se
při této teplotě 1 hodinu. Krystaly se po-
tom odsají a promyjí 10 ml téhož rozpouš-
tédla. Získá se 68,3 g (93,3 %) krystalické-
ho produktu, obsahujícího jednu nečistotu
v množství cca 5 %, vyhovující kvality pro
následující cyklizaci. Rekrystalizací ze smě-
si acetonu a hexanu je možno tuto nečisto-
tu odstranit. Teplota tání je 197 až 200 °C.

b) 4-kyanmethyl-1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)-pyrazol (I)

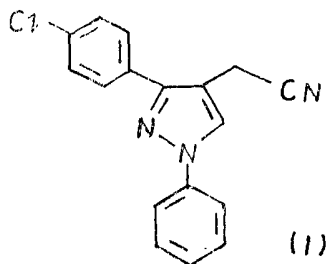
K 10 ml suchého dimethylformamidu se při teplotě 15 až 20 °C přikape za míchání během 5 minut 3,24 g (21,1 mmolu) chloridu fosforylu, roztok se míchá 15 minut při teplotě 20 °C a přidá se najednou 2,0 g (7 mmolů) fenyldrazonu 3-(4-chlorbenzoyl)propionitrilu (IV). Směs se zahřeje na teplotu 80 °C a udržuje za míchání při této teplotě 2,5 hod. Směs se ochladí, přidá se 40 ml vody a 50 ml etheru a po protřepání se organická fáze oddělí. Vodná fáze se extrahuje 15 ml etheru. Spojené výtřeby se promyjí vodou (20 ml) a solankou (15 ml), a po vysušení síranem sodným se odpaří na rotační vakuové odparce. Odparek se krystaluje z ethanolu nebo methanolu. Získá se 0,79 g krystalů s teplotou tání 122 až 124 °C. Výtěžek odpovídá 38,6 % teoretického množství.

Příklad 2

K roztoku 5,0 g (25,8 mmolu) 3-(4-chlorbenzoyl)propionitrilu (II) v 25 ml ethanolu se při teplotě 35 °C přidá 2,79 g (25,8 mmolu) fenyldrazinu (III) a 5 kapek kyseliny octové. Reakční směs se zahřívá 1 hodinu na teplotu 55 °C a potom se ochladí. Po stání 1 hod. při 20 °C se vyloučené krystaly odsají a matečné louhy se zahustí na 1/3 původního objemu. Vyloučené krystaly se spojí a vysuší za teploty laboratoře. Získá se 89,1 % (6,5 g) fenyldrazonu 3-(4-chlorbenzoyl)propionitrilu (IV), který obsahuje tutéž nečistotu jako produkt z příkladu 1a, v množství 6,5 %.

Příklad 3

Postupem podle příkladu 1b s tím rozdílem, že se použije 2 ekvivalentů chloridu fosforylu, se získá nitril vzorce I ve výtěžku 20,4 %.



vyznačující se tím, že se 3-(4-chlorbenzoyl)propionitril vzorce II

Příklad 4

Postupem podle příkladu 1b s tím rozdílem, že se kondenzace provádí při teplotě 60 °C, se připraví nitril vzorce I ve výtěžku 28,7 %.

Příklad 5

Postupem podle příkladu 1b s tím, že se kondenzace provádí při teplotě 95 °C, se získá nitril vzorce I ve výtěžku 37 %.

Příklad 6

Postupem podle příkladu 1a s tím rozdílem, že se místo kyseliny octové použije kyseliny mravenčí nebo koncentrované kyseliny chlorovodíkové, se získá fenyldrazon vzorce IV ve výtěžku 89 %.

Příklad 7

Postupem podle příkladu 1a s tím rozdílem, že se reakce provádí při teplotě 80 °C po dobu 1 hodiny, nebo při teplotě 120 °C po dobu 15 minut, se připraví fenyldrazon vzorce IV ve výtěžku 92 %.

Příklad 8

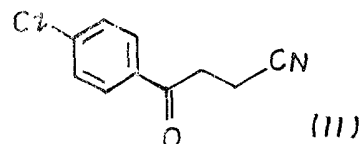
Postupem podle příkladu 2 s tím rozdílem, že se reakce provádí při teplotě 20 °C po dobu 24 hodin a místo ethanolu se použije methanolu nebo acetonitrilu, se získá 79 procent fenyldrazonu IV.

Příklad 9

Postupem podle příkladu 2 s tím rozdílem, že se místo kyseliny octové použije kyseliny mravenčí nebo kyseliny chlorovodíkové koncentrované, se získá fenyldrazon vzorce IV ve výtěžku 86,7 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 4-kyanmethyl-1-fenyl-3-(4-chlorfenyl)pyrazolu vzorce I



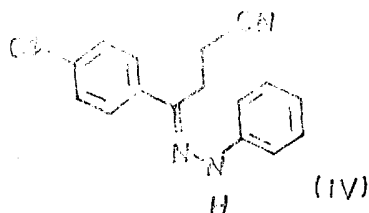
kondenzuje s fenyldrazinem vzorce III



(III)

v přítomnosti H^+ jako katalyzátoru při tep-

lotě 80 až 120 °C, a získaný fenyldiazon
3-(4-chlorbenzoyl)propionitrilu vzorce IV



se cyklizuje působením chloridu fosforylu, v množství nejméně 2 ekvivalentů, v dimethylformamidu při teplotě 60 až 95 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako zdroje H^+ používá kyseliny octové, mravenčí nebo chlorovodíkové.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se reakce látky vzorce II s látkou vzorce III provádí v prostředí polárního organického rozpouštědla, jako ethanolu, methanolu nebo acetonitrilu, při teplotě 20 až 55 °C.