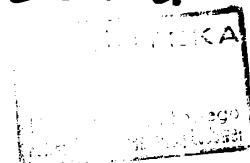
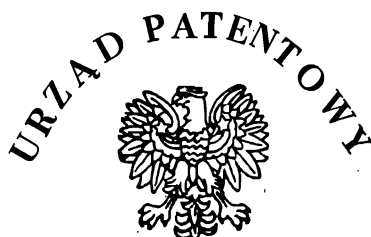


Opublikowano dnia 15 lipca 1957 r.



C07 d 4P/08

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 39853

Kl. 12 p, 8/01

Synfarma, národní podnik

Dolní Mecholupy koło Prahy, Czechosłowacja

Sposób wytwarzania 1,2-dwufenylo-3,5-dwuokso-4-alkilopirazolidyn

Patent trwa od dnia 29 czerwca 1955 r.

Pierwszeństwo: 7 lipca 1954 r. (Czechosłowacja).

1, 2-dwufenylo-3, 5-dwuoksopirazolidyny alkilowane w położeniu 4 można jak wiadomo wytwarzać przez kondensację estrów C-alkilomalonowych z hydrazobenzenem w obecności alkoholu. Dotychczas kondensację tę przeprowadzano w ten sposób, że oba składniki poddawano reakcji w obecności równoważnej ilości alkoholu. Odmianą sposobu pierwotnego było dodatkowe alkilowanie 1, 2-dwufenylo-3, 5-dwuoksopirazolidyny, otrzymanej uprzednio przez kondensację estru malonowego z hydrazobenzenem. Te obydwa sposoby są stosunkowo mało wydajne i posiadają tę wadę, że są technologicznie dość skomplikowane.

Według wynalazku uzyskano znaczne uproszczenie sposobu i zwiększenie wydajności. Wymaganą czystość produktu można łatwo osiągnąć bez stosowania specjalnych środków.

Wynalazek dotyczy nowego sposobu przeprowadzania znanej przez się kondensacji pochodnych malonowych z 1, 2-dwufenylohydrazyną (hydrazobenzenem) i znamieny jest tym, że wytwarza się najpierw mieszaninę zdolnej do

reakcji pochodnej kwasu malonowego, np. dwu-estru 1, 2-dwufenylohydrazyny i halogenku alkilu, po czym dodaje powoli alkoholu potasowca, a po zakończonej reakcji oddziela produkt w znany sposób. Reakcję można przyspieszyć przez dodanie jako katalizatora jodków alkalicznych.

Przez powolne dodawanie alkoholu osiąga się niespodziewanie prosty przebieg reakcji. Unika się po większej części tworzenia produktów ubocznych i reakcja przebiega głównie w pożądanym kierunku. Fakt ten musi być uznany jako nieoczekiwany, ponieważ na podstawie ogólnych doświadczeń można było przypuszczać, że połączenie dwóch dotąd oddzielanych stopni wytwarzania, w jeden jedyny sposób, skomplikuje mechanizm reakcji i powiększy ilość i liczbę produktów ubocznych (im więcej składników reakcji, tym więcej produktów reakcji). Okazało się jednakże, że ten uproszczony sposób daje większą wydajność i czystszy produkt końcowy. Przez stopniowe dodawanie alkoholu osiąga się to, że nigdy nie ma nadmiaru czynnej

soli alkalicznej pochodnej malonowej. Przez to unika się, z jednej strony tworzenia podwójnie podstawionych pochodnych oraz z drugiej strony powstawania eterów.

Nowy sposób jest bliżej objaśniony w poniższych przykładach.

Przykład I. W kolbie miesza się 160 g dwuetylomalonianu, 137 g bromku *n*-butylowego, 184 g hydrazobenzenu i około 0,5 g jodku sodowego. Mieszaninę ogrzewa się do około 70°C i następnie w ciągu 3 godzin, przy ciągłym mieszaniu, dodaje się porcjami roztwór alkoholany etylowego, zawierający 46 g sodu. Po tym oddestylowuje się alkohol, pozostałość rozpuszcza w wodzie i oddziela małą ilość nierozpuszczonego osadu. Wodny roztwór zakwasza się do pH = 2, osad odsącza się i przekrystalizowuje. Otrzymana 1, 2-dwufenylo-3, 5-dwuokso-4-*n*-butylo-pirazolidyna topi się w temperaturze 104–106°C. Wydajność wynosi ponad 70% wydajności teoretycznej.

Przykład II. W kolbie miesza się 160 g dwuetylomalonianu, 137 g bromku *n*-butylowego i 0,5 g jodku potasu. Następnie przepuszcza się przez mieszaninę strumień azotu i dodaje 184 g hydrazobenzenu. Po tym ogrzewa się mieszaninę pod chłodnicą zwrotną do około 70°C, po czym dodaje się powoli porcjami roztwór 56 g sodu w nadmiarze metanolu. Mieszaninę reakcyjną miesza się stale za pomocą strumienia azotu. Dodawanie metylanu sodowego trwa około 3 godzin. Następnie zastępuje się chłodnicę zwrotną zwykłą chłodnicą Liebig'a i oddestylowuje metanol. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie,

a znikomą ilość nierozpuszczalnego osadu odsącza się. Następnie wprowadza się do przesączu tak długo dwutlenek węgla, aż z roztworu nie przestanie wytrącać się osad. Wyszuszony produkt jest czysto biały, topi się w temperaturze 106°C i odpowiada wszystkim wymaganiom odnośnie czystości, stawianym lekarstwom. Dla uzyskania takiej czystości nie jest potrzebne przekrystalizowanie go. Wystarczy tylko odsączyć osad i przemyć na sączku wodą destylowaną przed tym wysyconą dwutlenkiem węgla. Wydajność wynosi 76% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1, 2-dwufenylo-3, 5-dwuokso-4-alkilopirazolidyn przez kondensację zdolnych do reakcji pochodnych kwasu malonowego z 1,2-dwufenylohydrazyną w obecności alkoholany metalu alkalicznego, znamieny tym, że najpierw przygotowuje się mieszaninę z halogenku alkilu, 1,2-dwufenylohydrazyny i niepodstawionej, zdolnej do reakcji pochodnej kwasu malonowego, a następnie przy umiarkowanym ogrzewaniu i mieszaniu, dodaje się powoli alkoholany metalu alkalicznego w celu możliwego uniknięcia tworzenia się w czasie reakcji nadmiaru reaktywnych związków metali alkalicznych, po czym po ukończeniu reakcji produkt oddziela się.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że reakcję przyspiesza się przez dodanie małej ilości jodku alkalicznego.

SYNFARMA, národní podnik
Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych