



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 217 256

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 08 07 81
(21) PV 5232-81

(11) (B1)

(51) Int. Cl. C 07 D 231/26

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

(75)

Autor vynálezu

KUNČICKÝ JIŘÍ, ing. CSc., CHOCEN
ŠRÁMEK KAREL, PARDUBICE,
VLK JOSEF, RYBITVÍ

(54) Způsob přípravy 1-fenyl-3-metyl-4-isopropyl-5-pyrazolenu

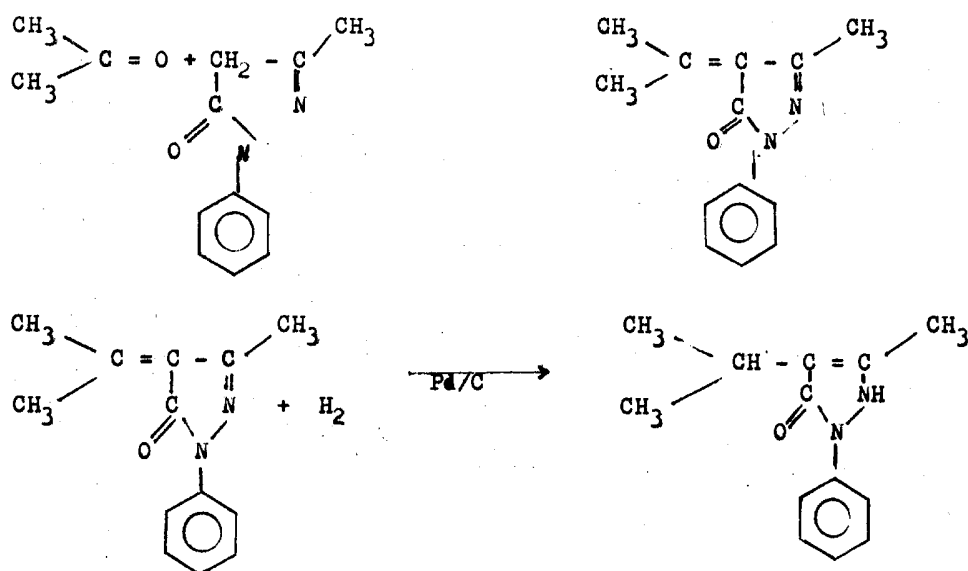
Vynález se týká způsobu přípravy 1-fenyl-3-metyl-4-isopropyl-5-pyrazolenu reakcí 1-fenyl-3-metyl-5-pyrazolenu s acetenem a hydrogenací vodíkem na palladovém katalyzátoru za přítomnosti kyseliny fosforečné nebo jejích amonných solí, které se přidávají v množství 5 až 50 % hmot, počítáno na množství použitého katalyzátoru.

1-fenyl-3-metyl-4-isopropyl-5-pyrazolen je meziproduktem pro výrobu léčiv.

Vynález se týká způsobu přípravy 1-fenyl-3-metyl-4-isopropyl-5-pyrazolenu reakcí 1-fenyl-3-metyl-5-pyrazolenu s acetonem a hydrogenací vodíkem na palladiovém katalyzátoru za přítomnosti kyseliny fosforečné nebo jejích amenných solí, jejichž přítomnost eliminuje vliv katalyzátorových jedů.

Hydrogenace vodíkem za přítomnosti kovů VIII. skupiny periodické soustavy prvků, pro jejich selektivitu potom především palladia a platiny, je proces, který nachází stále větší použití. Kladem tohoto způsobu je především ekologická čistota procesu, neboť nevytváří žádné vedlejší produkty a nečistoty. Naopak částečně inhibujícím faktorem proti ještě vyššímu rozšíření tohoto způsobu redukce je vysoká cena katalyzátorů, vyžaduje-li chemická povaha děje použití např. palladia nebo platiny. Je proto důležité, aby bylo možné použít tyto katalyzátory v co nejmenším množství vůči hydrogenované látce a aby je bylo možné používat co nejdéle. Tato kritéria vytvářejí vysoké nároky na kvalitu vstupních komponent, které nesmí obsahovat látky, které svou chemickou povahou nebo fyzikálně-chemickými vlastnostmi způsobují ztrátu životnosti nebo úplnou ztrátu katalytické aktivity katalyzátorů. To však zhusta nebývá splněno a tak přítomnost katalyzátorových jedů v surovinách bývá mnohdy nepřekonatelnou překážkou zavedení tohoto moderního procesu.

Příprava 1-fenyl-3-metyl-4-isopropyl-5-pyrazolenu reakcí 1-fenyl-3-metyl-5-pyrazolenu s acetonem a redukcí vodíkem na palladiovém katalyzátoru probíhá podle následujícího schématu:

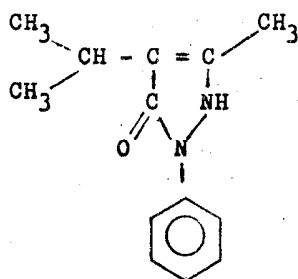


První reakce, kondenzace acetonu s metylenovou skupinou pyrazolenu, probíhá snadno a kvantitativně během vyhřátí směsi na reakční teplotu hydrogenace, která činí 90 °C, takže reakční směs se chová, jako by se předkládal k hydrogenaci přímo 1-fenyl-3-metyl-4-isopropylidenpyrazolen. Při hydrogenační alkylaci řady komerčních vzorků 1-fenyl-3-metylpyrazolenu však bylo zjištěno, že 50 % vzorků branych z různých šarží se k hydrogenaci neohodí, protože palladiový katalyzátor ztrácí aktivitu vlivem nečistot v surovině, která je jinak svou kvalitou na dobré úrovni. Koncentrace nečistot byla tak nízká, že se nepodařilo

stanovit povahu katalyzátorových jedů a vhodnost k hydrogenaci se nepodařilo dále do korelace ani s žádnou fyzikální vlastností suroviny, jako je obsah hlavní složky, obsah kovů, teplota tání nebo světelná propustnost roztoku.

Nyní bylo zjištěno, že přidává-li se do reakční směsi při hydrogenaci za přítomnosti palladiového katalyzátoru malé množství kyseliny fosforečné nebo její amonné soli, odstraní se nejen negativní vliv katalyzátorových jedů ze skupiny rozpustných těžkých kovů, ale i vliv katalyzátorových jedů, jejichž chemickou povahu se zatím nepodařilo nalézt.

Tento poznatek je využit při způsobu přípravy 1-fenyl-3-metyl-4-isopropyl-5-pyrazolenu vzorce



podle vynálezu. Nový způsob spočívá v reakci 1-fenyl-3-metyl-5-pyrazolenu s acetenem a současně hydrogenaci vodíkem za přítomnosti palladiového katalyzátoru na inertním nosiči. Reakce se provádějí v přítomnosti kyseliny fosforečné nebo její amonné soli, která se přidává v množství 5 až 50 % hmot., počítáno na množství použitého katalyzátoru.

Přídavek kyseliny fosforečné nebo její amonné soli umožňuje nejen využití jinak nevyhovujících typů 1-fenyl-3-metylpyrazolenu, ale přispívá i ke značnému urychlení reakce u typů vyhovujících.

Předpokládaným mechanismem působení kyseliny fosforečné a fosforečnanů je srážení rozpustných solí těžkých kovů hypoteticky přítomných v surovině ve velmi malých množstvích a svým synergickým efektem deaktivujících katalyzátor. Mechanismus však může být i jiný.

S využitím popsaného vynálezu lze tedy nejen bez technologického rizika využívat 1-fenyl-3-metylpyrazolen k dalším syntetickým reakcím, jejichž součástí je katalytická hydrogenace, ale zároveň snížit spotřebu katalyzátoru a tedy výrobu dále ekonomizovat.

Z 1-fenyl-3-metyl-4-isopropyl-5-pyrazolenu lze metylací připravit 1-fenyl-2,3-dimetyl-4-isopropyl-5-pyrazolen, důležité léčivo ze skupiny analgetik a antirevmatik.

Způsob podle vynálezu je blíže osvětlen v následujících příkladech.

Příklad 1

Do 1,5 litrového autoklávu, vybaveného míchačem vykonávajícím 63 závitů za minutu, přiveden vodíku z ekalibrovaneho tlakového zásobníku s regulací přívodu vodíku automatickým zařízením a vyhřívaneho pomocí kapaliny proudící v termostatizovaném obvodu, bylo předloženo 100 g 1-fenyl-3-metylpyrazolenu o obsahu účinné látky 99,1 %, teplotě tání

127,7 °C, označeného číslem operace 729. Preparát obsahoval ionty Cu, Ca, Mg, Si, Al, Pb, Fe, stanovené spektrofotometricky v celkové koncentraci menší než 0,01 %. Dále bylo přidáno 650 ml acetonu a 1,3 g palladiového katalyzátoru obsahujícího 3 % palladia na aktivním uhlí ve 40% vodné pastě. Autokláv byl uzavřen, prepláchnut dusíkem, poté vodíkem, a tlak vodíku byl ustaven na 0,5 MPa. Na této hodnotě potom byl tlak automaticky udržován regulačním systémem. Směs byla vyhřátá na reakční teplotu 90 °C a průběh reakce byl sledován pomocí poklesu tlaku vodíku v zásebníku, z něhož byl vodík doplňován do autoklávu. Za 180 minut po dosažení reakční teploty odpovídal pokles tlaku úbytku stechiometrického množství vodíku a dále již neklesal. Bylo tedy za tuto dobu dosaženo 100% konverze hydrogenace. Průběh reakce byl potvrzen po vyjmutí reakční směsi z autoklávu a izolaci produktu krystalizací chromatografickým stanovením na tenké vrstvě. Produkt byl jednotná látka shodná se standardem o teplotě tání 118 °C.

Příklad 2

Pokus popsáný v příkladu 1 byl opakován s tím rozdílem, že do 1-fenyl-3-metylpyrazolenu ze stejné operace jako v příkladu 1 bylo přidáno 0,2 g $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ rozpuštěného ve 2 ml vody. Reakce byla v tomto případě ukončena za 30 minut po dosažení reakční teploty 90 °C.

Příklad 3

Pokus popsáný v příkladu 1 byl opakován s tím, že k reakci bylo vzato 100 g 1-fenyl-3-metylpyrazolenu stejného původu, ale z jiné operace, označené číslem 734. Pyrazolen obsahoval 99,50 % hlavní složky, měl teplotu tání 127,6 °C a obsahoval v součtu méně než 0,01 % kovů vypsanych v příkladu 1. Po šesti hodinách míchání reakční směsi za standardních podmínek reakce (tlak 0,5 MPa; 90 °C) reakce ani zčásti neproběhla.

Příklad 4

Pokus popsáný v příkladu 3 byl opakován, k 1-fenyl-3-metylpyrazolenu však bylo přidáno před reakcí 0,4 g $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ rozpuštěného ve 2 ml vody. Hydrogenace byla ukončena po 210 minutách po dosažení reakční teploty. Kvalita produktu byla posouzena stejným způsobem jako je popsáno v příkladu 1 a byla shodná s produktem získaným v pokusu podle příkladu 1.

Příklad 5

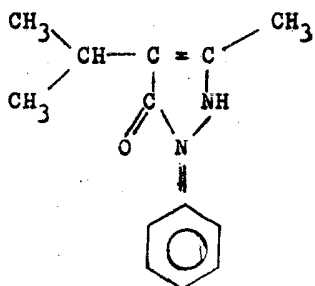
Pokus popsáný v příkladu 3 byl opakován s tím rozdílem, že odvážené množství 100 g 1-fenyl-3-metylpyrazolenu bylo suspendováno ve 100 g 0,5% $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$. Suspenze byla zfiltrována a bez sušení vzata k reakci. 100% konverze byla dosažena 220 minut po vyhřátí směsi na 90 °C.

Příklad 6

Pokus popsáný v příkladu 5 byl opakován. K promytí 1-fenyl-3-metylpyrazolenu však byl vzat 0,3% roztok kyseliny fosforečné. Hydrogenace proběhla za 240 minut. Reakční produkt byl identifikován jako shodný s produktem získaným podle příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 1-fenyl-3-metyl-4-isopropyl-5-pyrazolenu vzorce



reakce 1-fenyl-3-metyl-5-pyrazolenu s acetenem a hydrogenací vodíkem za přítomnosti palladiového katalyzátoru na inertním pevném nosiči, vyznačený tím, že se reakce provádí v přítomnosti kyseliny fosforečné nebo její amonné soli, které se přidávají v množství 5 až 50 % hmot. počítáno na množství použitého katalyzátoru.