



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195806

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 231/08

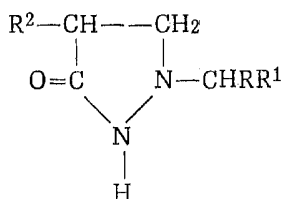
- (22) Přihlášeno 07 01 69
(21) (PV 92-69)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 01 68
(WP 12 p/129 481)
Německá demokratická republika
(40) Zveřejněno 29 06 79
(45) Vydáno 15 06 82

(75)
Autor vynálezu DORN HELMUT dr. a OTTO ALBRECHT, BERLÍN (NDR)

[54] Způsob výroby 3-pyrazolidinonů substituovaných v poloze 1

1

Vynález se týká způsobu výroby 3-pyrazolidinonů substituovaných v poloze 1 obecného vzorce I



(I),

kde znamená

R atom vodíku nebo methylovou skupinu,
R¹ methylovou, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou chlorem, methoxylovou, dimethylaminovou nebo bis-(2-chlorethyl)aminovou skupinou, dále značí polyhydroxyalkylový zbytek s 5 nebo 6 atomy uhlíku a 4 nebo 5 hydroxylovými skupinami nebo furfurylovou skupinu nebo skupinu

—CHRR¹ značí cykloalkylový zbytek s 5 nebo 6 atomy uhlíku a

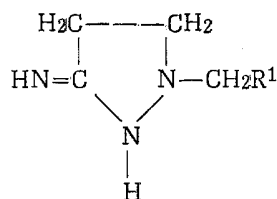
R² atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Z 3-pyrazolidinonů substituovaných v poloze 1 obecného vzorce I bylo až dosud vyrobeno jen několik sloučenin, neboť dva zná-

2

mé způsoby syntézy jsou nákladné a neuspokojivé.

První z dosud známých způsobů výroby 3-pyrazolidinonů substituovaných v poloze 1 je kyselá hydrolýza odpovídajících 3-iminopyrazolidinů obecného vzorce III



(III),

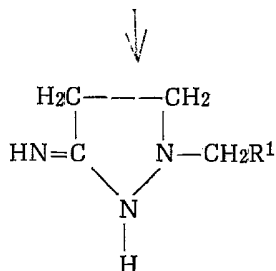
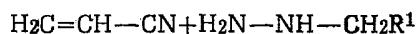
kde

R¹ značí atom vodíku, fenylovou nebo benzylovou skupinu (H. Dorn, A. Zubek a G. Hilgetag, Chem. Ber. **98**, 3377 (1965); G. F. Duffin a J. D. Kendall, J. Chem. Soc. (London) **1965**, 408; brit. pat. spisy 679 677 a 679 678; C. A. **48**, 736 (1954), které se vyrobí kyanoethylací odpovídajících monosubstituovaných hydrazinů obecného vzorce II



kde

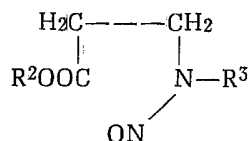
R¹ má shora uvedený význam, podle schématu



(II),

Rozhodujícím nedostatkem uvedeného způsobu je, že monosubstituované hydraziny obecného vzorce II, používané jako výchozí látky pro sloučeniny obecného vzorce III, jsou přístupny pouze náročnými, drahými syntézami. Dalším nedostatkem, významným hlavně pro technické syntézy, je skutečnost, že se hydrolýza 3-iminopyrazolidinu obecného vzorce III na pyrazolidinony obecného vzorce I provádí několikahodinovým zahříváním v 30 až 50% kyselině sírové.

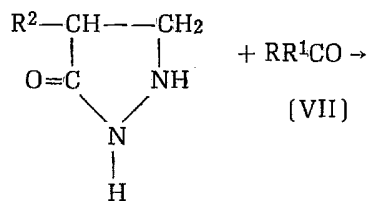
Druhým známým způsobem výroby 3-pyrazolidinonů substituovaných v poloze 1 je redukce vhodné N-substituovaných esterů kyseliny N-nitroso- β -aminopropionové obecného vzorce IV



(IV),

kde značí

R^2 methylovou nebo ethylovou skupinu a R^3 arylovou nebo cyklohexylovou skupinu, přičemž se zároveň provádí cyklizace na látky obecného vzorce I. Posléze uvedený způsob byl popsán na příkladu N-nitrosoderivátů různých esterů kyseliny (β -arylamino)-propionové, přičemž se redukce prováděla buď amalgamem hliníku [C. Harries a G. Loth, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 513 (1896)] nebo zinkovým prachem v kyselině octové [autor. osvědčení SSSR č. 129 659 C. A. **1964**, 2302; R. B. Šurin, O. E. Lišenek, V. L. Abritalin a N. I. Simonova, J. obšč. chim. **31**, 2758 (1961), C. A. **56**, 10128 (1962)].



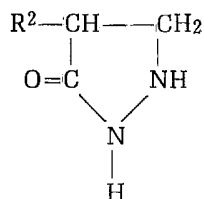
(VII)

(V)

Tímto způsobem se získají bez zvláštní technické náročnosti v dobrých výtěžcích pouze 1-aryl-3-pyrazolidinony, které nejsou předmětem vynálezu. Mají-li se tímto způsobem vyrobit 3-pyrazolidinony substituované v poloze 1 obecného vzorce I, dochází při posledním stupni ke značným technickým potížím, neboť pyrazolidinony, vznikající vedle jiných produktů, se musí extrahovat z kyselých vodných roztoků, v nichž jsou přítomny ve formě soli. Kromě toho má tento způsob jako obecný ten nedostatek, že po získání esterů kyseliny β -aminopropionové, sloužících jako výchozí látky, jsou nezbytné aminy R^3-NH_2 .

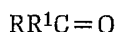
Účelem vynálezu je nalézt jednoduchou, technicky proveditelnou a obecně použitelnou syntézu 3-pyrazolidinonů substituovaných v poloze 1 obecného vzorce I, která jako výchozí látky nepotřebuje ani monosubstituované hydraziny obecného vzorce II ani aminy R^3-NH_2 .

Podle vynálezu se 3-pyrazolidinony substituované v poloze 1 obecného vzorce I vyrábějí tím způsobem, že se 3-pyrazolidinon obecného vzorce V



(V),

R^2 má stejný význam jako v obecném vzorci I, nebo jeho sůl uvede v reakci s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce VII

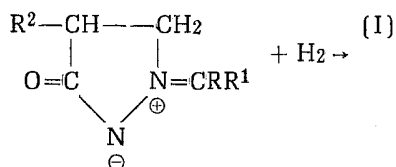


(VII),

kde

R a R^1 mají stejný význam jako v obecném vzorci I, za vzniku odpovídajícího azomethiniminu a tento se hydrogenuje ve vhodném polárním rozpouštědle, například vodě, methanolu, ethanolu nebo methylglykolu, v přítomnosti kovového katalyzátoru, například Adamsovy platiny, až do pohlcení jednoho molu vodíku.

Reakce probíhá podle následující rovnice:



(I)

azomethinin (VI)

Jako výchozí sloučeniny jsou vhodné 3-pyrazolidinony obecného vzorce V (kde $R^2=H$) snadno přístupné z akrylonitrilu a hydrazinu [pat. spis DD 54 697] a alkylderiváty obecného vzorce V (kde R^2 =methylová skupina) vyrobitelné z esterů α,β -nenasyčených karboxylových kyselin a hydrazinů známým způsobem nebo jejich soli a jako druhá složka libovolné sloučeniny s aldehydickými nebo ketoskupinami, například aromatický nebo heterocyklický aldehyd, cukr nebo libovolný keton.

Azomethiniminy obecného vzorce VI jsou novou třídou látek, vznikajících většinou za exotermických reakcí při smísení látek, s výhodou v molárním poměru 1:1, a to překvapivě snadno a s vysokými výtěžky. Všeobecně jsou krystalické a dají se s výhodou překrystalovat z alkoholů nebo dioxanu.

Hydrogenace azomethiniminů se provádí překvapivě snadno již za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti nebo mírně zvýšené teplotě, přičemž požadované produkty vznikají téměř s kvantitativním výtěžkem a mohou se izolovat jednoduchým způsobem oddestilováním použitého rozpouštědla.

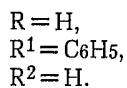
Další zjednodušení způsobu podle vynálezu je možné tím, že se azomethiniminy hydrogenují přímo v reakční směsi, to znamená bez předcházející izolace.

3-pyrazolidinony substituované v poloze 1 obecného vzorce I, dobře přístupné způsobem podle vynálezu, jsou zajímavé jako přísady pro fotografické vývojky a jako cenné mezi produkty pro syntézu léčiv.

Způsob podle vynálezu je dále blíže objasněn příklady provedení.

Příklad 1

Do roztoku 17,2 g (0,20 molu) 3-pyrazolidinonu v 10 ml methanolu se vmísí 22,3 g (0,21 molu) benzaldehydu, přičemž se reakční směs spontánně zahřeje. Po dvouhodinovém stání se odsaje krystalický azomethinimin obecného vzorce VI, kde



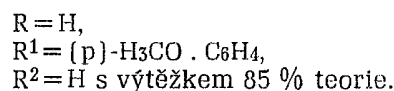
Výtěžek je 86 % teorie. Může se promývat etherem a vysušit při 60 až 80 °C. Krystaluje z ethanolu v bezbarvých lístích o teplotě tání 205 až 208 °C. V infračerveném spektru v bromidu draselném se objevuje valenční kmitání vazby $C=N^{\oplus}$ ve vlnovém pásmu 1680/1655 cm^{-1} , kmity skupiny CO ve vlnovém pásmu 1600 cm^{-1} .

13,9 g shora uvedeného azomethiniminu se hydrogenuje ve 100 ml methanolu za přídavku 70 mg Adamsovy platiny při 20 °C a za atmosférického tlaku až do ukončení pohlcování vodíku (65 minut). Po odsátí katalyzátoru a oddestilování rozpouštědla zbyde 1-benzylpyrazolidin-3-on s výtěžkem 100 % teorie. Může se překrystalovat z di-n-butyl-etheru. T. t. 86 až 87 °C.

V infračerveném spektru v chloroformu se objevuje kmitání skupiny CO ve vlnovém pásmu 1700 cm^{-1} .

Příklad 2

Analogicky jako v příkladu 1 se ze 12,9 g (0,150 molu) 3-pyrazolidinonu, 4 ml methanolu a 22,4 g (0,165 molu) anisaldehydu vyrobí krystalický azomethinimin obecného vzorce VI, kde

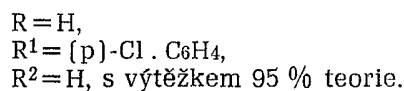


Může se překrystalovat z ethanolu. T. t. 187 až 189 °C. V infračerveném spektru v chloroformu se objevuje valenční kmitání vazby $C=N^{\oplus}$ ve vlnovém pásmu 1687/1667 cm^{-1} , kmitání skupiny CO v pásmu 1610 cm^{-1} .

12,3 g tohoto azomethiniminu ve 100 ml methanolu se hydrogenuje za přídavku 60 miligramů platinového katalyzátoru při 20 stupních Celsia a atmosférického tlaku až do ukončení pohlcování vodíku (85 minut) a vznikne analogicky jako v příkladu 1 se 100 procentním výtěžkem 1-(4-methoxybenzyl)-pyrazolidin-3-on o teplotě tání 57 až 58 °C. V infračerveném spektru v chloroformu se objevuje kmitání skupiny CO ve vlnovém pásmu 1695 cm^{-1} .

Příklad 3

Analogicky jako v příkladu 1 se z 8,60 g (0,100 molu) 3-pyrazolidinonu ve 2 ml methanolu a 14,7 g (0,105 molu) 4-chlorbenzaldehydu vyrobí krystalický azomethinimin obecného vzorce VI, kde



Může se překrystalovat z ethanolu; t. t. 214 až 217 °C. V infračerveném spektru v bromidu draselném se objevuje valenční kmitání vazby $C=N^{\oplus}$ ve vlnovém pásmu 1675/1660 cm^{-1} , kmitání skupiny CO ve vlnovém pásmu 1600 cm^{-1} .

4,17 g shora uvedeného azomethiniminu se hydrogenuje analogicky jako v příkladu 1 (35 minut) a získá se 1-(4-chlorbenzyl)pyrazolidin-3-on o t. t. 105 až 106 °C se 100% výtěžkem. V infračerveném spektru v chloroformu se objevuje kmitání skupiny CO ve vlnovém pásmu 1695 cm^{-1} .

Příklad 4

K roztoku 8,61 g (0,100 molu) 3-pyrazolidinonu v 10 ml methanolu se přidá teplý roztok 15,68 g (0,105 molu) 4-dimethylaminobenzaldehydu ve 40 ml methanolu, potom se zahřívá 3 minuty k varu. Po ochlazení a

dvouhodinovém stání se odsaje červený azomethinimin obecného vzorce VI, kde

$R = H$,
 $R^1 = (p)-(H_3C)_2N \cdot C_6H_4$,
 $R^2 = H$, promyje malým množstvím ethanolu a vysuší při 80 °C.

Výtěžek činí 92 % teorie. Může se překrystalovat z methanolu; t. t. 243 až 246 °C. V infračerveném spektru v bromidu draselném se objevuje valenční kmitání vazby $C=N^+$ ve vlnovém pásmu 1665/1648 cm^{-1} , kmitání skupiny CO v pásmu 1603 cm^{-1} .

4,35 g shora uvedeného azomethiniminu se hydrogenuje analogicky jako v příkladu 1 (60 minut) a vznikne 100 % teorie 1-(4-dimethylaminobenzyl)pyrazolidin-3-onu o t. t. 126 až 127 °C. Může se překrystalovat ze směsi benzenu a cyklohexanu (1:1). V infračerveném spektru v chloroformu se objevuje kmitání skupiny CO ve vlnovém pásmu 1694 cm^{-1} .

Příklad 5

K 8,61 g (0,100 molu) 3-pyrazolidinonu v 10 ml methanolu se přidá 25,8 g (0,105 molu) 4-[N,N-bis-(2-chlorethyl)-amino]benzaldehydu ve 30 ml teplého methanolu, poté se zahřívá 3 minuty k varu. Po několikahodinovém stání se část rozpouštědla oddestiluje a azomethinimin obecného vzorce VI, kde

$R = H$,
 $R^1 = (p)-(ClCH_2CH_2)_2NC_6H_4$,
 $R^2 = H$, se vysráží přidavkem etheru nebo benzenu.

Výtěžek 83 % teorie. Může se překrystalovat z dioxanu nebo chlorbenzenu; t. t. 153 až 156 °C. V infračerveném spektru v bromidu draselném se objevuje valenční kmitání vazby $C=N^+$ ve vlnovém pásmu 1666/1657 cm^{-1} , kmitání skupiny CO v pásmu 1603 cm^{-1} .

6,3 g shora uvedeného azomethiniminu se hydrogenuje v 50 ml methanolu za přídavku 40 mg Adamsovy platiny při 20 °C za atmosférického tlaku až do pohlcení 1 molu vodíku na 1 mol azomethiniminu (8 hodin). Po odsátí katalyzátoru a oddestilování rozpouštědla se získá 100 % teorie 1-[4-[N,N-bis-(2-chlorethyl)-amino]-benzyl]pyrazolidin-3-onu. Rozpuštěním ekvimolárních množství posléze uvedené sloučeniny a například kyseliny šťavelové v ethanolu se získá krystalický šťavelan o t. t. 175 až 177 °C.

Příklad 6

10,01 g (0,100 molu) 4-methylpyrazolidin-3-onu a 11,14 g (0,105 molu) benzaldehydu se smísí, přičemž dojde ke spontánnímu ohřátí. Po několikahodinovém stání se získá 90 % teorie krystalického azomethiniminu obecného vzorce VI, kde

$R = H$,
 $R^1 = C_6H_5$,
 $R^2 = CH_3$.

Může se překrystalovat z benzenu; t. t. 139 až 141 °C. V infračerveném spektru v bromidu draselném se objevuje valenční kmitání vazby $C=N^+$ ve vlnovém pásmu 1668 cm^{-1} , kmitání skupiny CO v pásmu 1569 cm^{-1} .

3,4 g shora uvedeného azomethiniminu se hydrogenuje ve 20 ml methanolu za přídavku 30 mg platinového katalyzátoru při 20 °C za atmosférického tlaku až do ukončení pohlcování vodíku (75 minut). Po odstranění katalyzátoru a rozpouštědla se získá 100 % teorie 1-benzyl-4-methylpyrazolidin-3-onu.

Může se destilovat za sníženého tlaku nebo překrystalovat z cyklohexanonu; t. t. 120 °C při 1,33 Pa, t. t. 72 až 72,5 °C. V infračerveném spektru v chloroformu se objevuje kmitání skupiny CO ve vlnovém pásmu 1698 cm^{-1} .

Příklad 7

Analogicky jako v příkladu 1 se z 3,20 g (0,037 molu) 3-pyrazolidinonu v 5 ml methanolu a 3,75 g (0,039 molu) furalu vyrobí azomethinimin obecného vzorce VI, kde

$R = H$,
 $R^1 = \text{furfuryl}$,
 $R^2 = H$, s výtěžkem 86 % teorie.

Může se překrystalovat z ethanolu a vysušit při 80 °C. T. t. 213 až 216 °C. V infračerveném spektru v bromidu draselném se objevuje valenční kmitání vazby $C=N^+$ ve vlnovém pásmu 1678/1658 cm^{-1} , kmitání skupiny CO v pásmu 1604 cm^{-1} . Hydrogenuje se analogicky jako v příkladu 1, přičemž se získá s výtěžkem 100 % teorie 1-furfurylpyrazolidin-3-on; t. t. 46 až 48 °C. V infračerveném spektru v chloroformu se objevuje kmitání skupiny CO ve vlnovém pásmu 1688 cm^{-1} .

Příklad 8

Smísí se 17,8 g (0,207 molu) 3-pyrazolidinonu a 12,6 g (0,217 molu) acetonu, přičemž dojde ke spontánnímu zahřátí. Hmota, krystalizující při vychladnutí, se promísí s etherem nebo benzenem a odsaje. Může se vysušit nad vysoušedlem, například P_4O_{10} , a může se také překrystalovat z methylenchloridu nebo isopropanolu; t. t. 127 až 132 °C. Azomethinimin obecného vzorce VI, kde $R = R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, se získá s výtěžkem 92 % teorie. V infračerveném spektru v bromidu draselném se objevuje valenční kmitání vazby $C=N^+$ ve vlnovém pásmu 1665 cm^{-1} , kmitání skupiny CO ve vlnovém pásmu 1600 cm^{-1} . Pro následující hydrogenaci není nutné provádět u azomethiniminu uvedeného v tomto příkladu a v příkladech 1 až 7 přečištění.

7,6 g shora uvedeného azomethiniminu se

hydrogenuje v 50 ml methanolu za přídavku 50 mg Adamsovy platiny při 20 °C a atmosférickém tlaku až do ukončení pohlcování vodíku (100 minut). Po odstranění katalyzátoru a rozpouštědla se získá s výtěžkem 100 procent teorie 1-isopropylpyrazolidin-3-on o t. t. 80 až 81 °C. Může se překrystalovat z etheru nebo ze směsi benzenu a cyklohexanu (1:1) nebo destilovat za sníženého tlaku. Teplota varu 1-isopropylpyrazolidin-3-onu činí při 120 Pa 106 °C. V infračerveném spektru v chloroformu se objevuje kmitání skupiny CO v pásmu 1700 cm⁻¹.

Příklad 9

Analogicky jako v příkladu 8 se z 8,10 g (0,094 molu) 3-pyrazolidinonu a 9,70 g (0,099 molu) cyklohexanonu výrobí s výtěžkem 95 procent teorie azomethiniminu obecného vzorce VI, kde

skupina = CRR¹ = cyklohexyliden,
R² = H.

Může se překrystalovat z dioxanu; t. t. 155 až 160 °C. V infračerveném spektru v bromidu draselném se objevuje valenční kmitání vazby C=N⁺ ve vlnovém pásmu 1660 cm⁻¹, kmitání skupiny CO v pásmu 1605 cm⁻¹.

10,0 g shora uvedeného azomethiniminu se hydrogenuje v 50 ml methanolu za přídavku 60 mg platinového katalyzátoru při 27 až 30 °C za atmosférického tlaku až do ukončení pohlcování vodíku (3 hodiny). Po odstranění katalyzátoru a rozpouštědla se získá s výtěžkem 100 % teorie 1-cyklohexylpy-

razolidin-3-on o t. t. 90 až 91 °C. V infračerveném spektru v chloroformu se objevuje kmitání skupiny CO v pásmu 1698 cm⁻¹.

Jiná forma provedení příkladu 9 spočívá v tom, že se 3-pyrazolidinon a cyklohexanon uvedou v reakci v udaném molárním poměru a získaná reakční směs se podrobí přímo hydrogenaci.

Příklad 10

1,72 g (0,020 molu) 3-pyrazolidinonu a 3,79 g (0,021 molu) D-galaktosy se udržuje v 50 ml methanolu 2 hodiny ve varu, potom se rozpouštědlo oddestiluje. Azomethinimin o-

becného vzorce VI, kde

R = H,

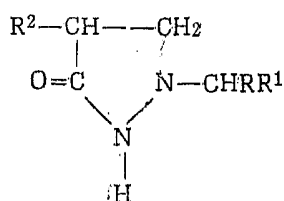
R¹ = -(CHOH)₄CH₂OH,

R² = H,

získaný jako pevný zbytek se rozpustí ve 40 mililitrech methanolu a za přídavku jedné kapky kyseliny octové nebo malého množství kyselého iontoměniče a 30 mg platinového katalyzátoru se hydrogenuje při 35 až 40 °C za atmosférického tlaku. Přitom se pozvolna vysráží 1-[3-oxopyrazolidinyl-(1)]-1-desoxy-D-dulcit. Tento se odsaje spolu s katalyzátorem, promyje methanolem a vroucí vodou, ve které se rozpustí a tak oddělí od katalyzátoru. Může se překrystalovat z vody nebo ze směsi methanolu a vody; t. t. 223 až 224,5 °C. V infračerveném spektru v bromidu draselném se objevuje kmitání skupiny CO v pásmu 1672 cm⁻¹.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby pyrazolidinonů substituo-
vaných v poloze 1 obecného vzorce I



(I),

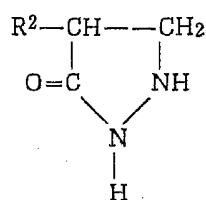
kde znamená

R atom vodíku nebo methylovou skupinu,
R¹ methylovou, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou chlorem, methoxylovou skupinou, dimethylaminovou skupinou nebo bis-(2-chlorethyl)aminoskupinou, dále značí polyhydroxyalkylový zbytek s 5 nebo 6 atomy uhlíku a 4 nebo 5 hydroxylovými skupinami nebo furfurylovou skupinu, nebo skupina

---CHRR¹ značí cykloalkylový zbytek s 5 nebo 6 atomy uhlíku a

R² atom vodíku nebo methylovou skupinu,

vyznačující se tím, že se 3-pyrazolidinon obecného vzorce V



(V),

kde

R² má shora uvedený význam, nebo jeho sůl uvede v reakci s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce VII

RR¹C = O

(VII),

kde

R a R¹ mají shora uvedený význam, za vzniku odpovídajícího azomethiniminu a tento se hydrogenuje ve vhodném polárním rozpouštědle, například vodě, methanolu, etha-

nolu nebo methylglykolu, v přítomnosti kovového katalyzátoru, například Adamsovy platiny, až do pohlcení jednoho molu vodíku.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se vzniklý azomethinimin hydrogenuje přímo v reakční směsi.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2 vyznačený tím, že se reakce 3-pyrazolidinonu obecného vzorce V s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce VII provádí v rozpouštědle, s výhodou vodě, methanolu, ethanolu nebo methylglykolu.