



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 40970

Kl. 12 p, 8/01

Synfarma, národní podnik

Dolní Mecholupy koło Prahy, Czechosłowacja

Sposób wytwarzania 1, 2-dwuarylo-3, 5-dwuoksopirazolidyn jedno- lub dwu podstawionych w położeniu 4

Patent trwa od dnia 18 sierpnia 1955 r.

Pierwszeństwo: 24 września 1954 r. dla zastrz. 1—3;
29 października 1954 r. dla zastrz. 4—6 (Czechosłowacja).

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania 1,2-dwuarylo—3,5-dwuoksopirazolidyn podstawionych w położeniu 4 zwykłym lub podstawionym alkiem, alkenylem lub dwoma takimi resztami.

Dotychczas, związki tego rodzaju wytwarzano przez kondensację alkilowanych estrów malonowych z 1,2-dwuarylohydrazynami lub przez dodatkowe alkilowanie nie podstawionych w położeniu 4 1,2-dwuarylo-3,5-dwuoksopirazolidyn; te ostatnie pochodne pirazolidyn wytwarza się przez kondensację nie podstawionych estrów malonowych z 1,2-dwuarylohydrazynami. Pochodne 4-cykloalkilowe dwuarylo-dwuoksopirazolidyn można wytworzyć w ten sposób, że najpierw kondensuje się cykliczny keton z niepodstawioną 1,2-dwuarylo-3,5-dwuoksopirazolidyną, a następnie powstającą pochodną cykloalkilidenową uwodornia się, przez co usuwa się podwójne wiązanie między pierścieniem pirazolidynowym w położeniu 4 i alicykliczną resztą. Największe znaczenie mają

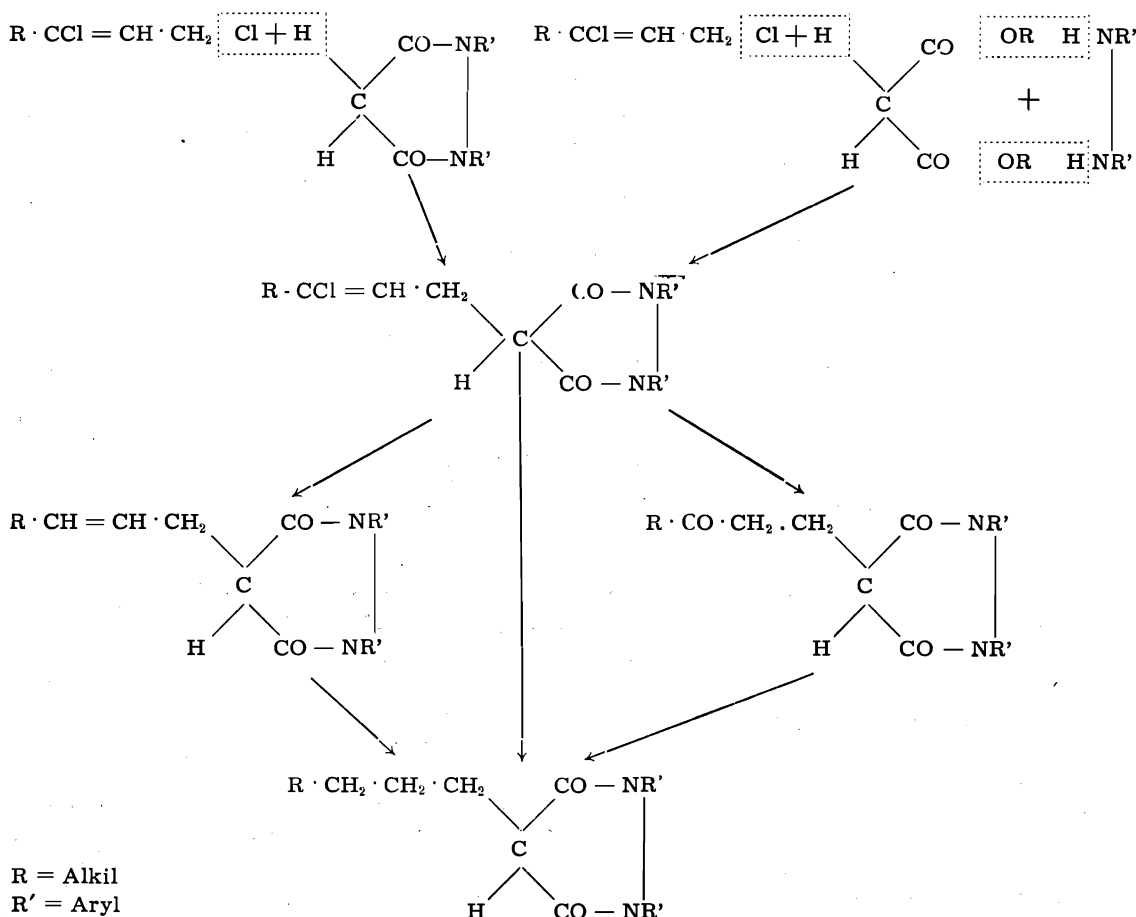
pochodne 4-alkilowe, zwłaszcza 4-n-butylo—1,2-dwufenylo—3,5-dwuoksopirazolidyna, która wykazuje wybitne właściwości analgetyczne, przeciwgorączkowe i przeciwreumatyczne. Otrzymuje się ją jak wspomniano, przez alkilowanie np. za pomocą bromku-n-butyłu, estru malonowego przed skondensowaniem go z 1,2-dwuarylohydrazyną lub gotowej 1,2-dwuarylo—3,5-dwuoksopirazolidyny. Ten znany sposób jest opisany np. w Ber. 73,822 (1940); ma on tę wadę, że na skutek szeregu stopni wytwarzania otrzymuje się małą wydajność końcowego czystego produktu. Trzeba też w zwykły sposób przygotowywać w stanie czystym bromek n-butyłu. Jest to bardzo drogi materiał wyjściowy, a właściwe alkilowanie nie przebiega zbyt zadowalająco.

Według wynalazku postępuje się w ten sposób, że działa się chlorowcowanymi alkenami o co najmniej jednym atomie chlorowca przy pojedynczo związanym atomie węgla, i o co najmniej jednym atomie chlorowca przy po-

dwójnie związanym atomie węgla, na 1,2-dwu-arylo—3,5-dwuoksopirazolidynę lub na wyjściowy ester malonowy, po czym otrzymaną 4-chlorowcoalkenilo—1,2-dwuarylo—3,5-dwuoksopirazolidynę lub ester malonowy traktuje

się środkami redukującymi albo bezpośrednio, albo po przeprowadzeniu w odpowiednią pochodną 4-alkanonilową.

Ten nowy sposób można przedstawić za pomocą następujących schematów:



Jako wielochlorowcowane alkeny nadają się zwłaszcza 1,3-dwuchlorobuten—2, 1,3-dwuchloroheksadien—3,5 lub trójchlorohekseny. Substancje te można łatwo otrzymać z odpadów przy wytwarzaniu chloroprenu. 1,3 dwuchlorobuten-2 tworzy się jako produkt uboczny przy działaniu chlorowodem na monowinyloacetylen, 1,3-dwuchloroheksadien—3,5 i trójchlorohekseny można uzyskać przez działanie chlorowodem na dwuwinyloacetylen. Dwuwinyloacetylen powstaje jako produkt uboczny przy wytwarzaniu monowinyloacetylenu. Te wielochlorowcoalkeny lub dieny są nie tylko tańsze, lecz także są czynniejsze od poszczególnych chlorowcoalkanów, tak że kondensacja polegająca na wprowadzeniu reszty chlorowcoalkenylowej przebiega łatwo i z dobrą wydajno-

cią. Największe znaczenie ma 1,3-dwuchlorobuten-2, który łatwo uzyskuje się przez destylację pozostałości otrzymywanej przy fabrykacji chloroprenu i może być wyzyskany do wytwarzania cennej 4-butylo—1,2-dwufenylo—3,5-dwuoksopirazolidyny.

Selektywną redukcję lub uwodornianie wymienionych chlorowcoalkenylopirazolidyn można przeprowadzać w ten sposób, że albo odszczepia się tylko chlorowec albo usuwa się także równocześnie podwójne wiązanie. W pierwszym przypadku powstaje odpowiednia pochodna alkenylowa, w drugim przypadku alkiłowa pochodna dwuarylodwuoksopirazolidyny. Selekttywne odszczepianie chlorowca można np. przeprowadzić przez uwodornianie w zwykłej temperaturze i pod ciśnieniem atmosferycz-

nym przy zastosowaniu palladu jako katalizatora. Stosowanie niklu Raneya lub innych katalizatorów uwodorniania prowadzi natomiast do n-alkilo-pochodnych.

Redukcję można przeprowadzić także bez doprowadzania z zewnątrz gazowego wodoru, jeżeli zastosować odpowiednie stałe lub ciekłe środki redukujące, np. metaliczny sód lub glin w środowisku alkoholowym lub wodnym (środowisko alkaliczne). Można stosować także odpowiednie stopy metali. Również w tych przypadkach można otrzymać albo pochodne alkenyloowe albo alkilowe. Za pomocą sodu (w postaci alkoholu sodowego) usuwa się tylko chlorowec, zaś glin lub jego stopy redukują także podwójne wiązanie, przy czym pierścień aromatyczny pozostaje nienaruszony. Redukcja pochodnych alkanonylowych może nastąpić za pomocą zwykłych środków, służących do usuwania grupy okso.

Sposób według wynalazku wyjaśniają bliżej przytoczone w dalszym ciągu przykłady.

Przykład I. 24,8 części wagowych 1,2-dwufenylo-3,5-dwuoksopirazolidyny rozpuszcza się w rozcieńczonym ługu, zawierającym równoważną ilość NaOH i następnie powoli mieszając wkrapla 12,5 części wagowych 1,3-dwuchlorobutenu-2. Po zakończeniu dodawania dwuchlorobutenu mieszaninę miesza się nadal w ciągu 15 minut utrzymując temperaturę 20–50°C. Następnie mieszaninę chłodzi się i wytrząsa z benzenem lub innym nie łączącym się z wodą rozpuszczalnikiem. Część wodną, zawierającą sól sodową produktu oddziela się, odbarwia za pomocą węgla aktywowanego i zakwasza wobec kongo kwasem nieorganicznym lub organicznym. Otrzymuje się 1,2-dwufenylo-3,5-dwuokso-4-γ-chlorokrotylopiirazolidynę, która po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu etanolu lub acetonu tworzy bezbarwne igły i topi się w temperaturze 167–168°C (popr.).

5 części wagowych tej pochodnej chlorokrotylowej rozpuszcza się w ługu przygotowanym z 200 części wody i 2 części wodorotlenku sodowego. Następnie dodaje się 1 część niklu Raneya i uwodornia pod ciśnieniem atmosferycznym aż do zużycia teoretycznej ilości wodoru. Po ukończeniu reakcji odsąca się katalizator, a z wodnego roztworu soli sodowej wytrąca się przez dodanie kwasu 4-n-butylo-1,2-dwufenylo-3,5-dwuoksopirazolidynę o temperaturze topnienia 105°C.

Przykład II. 24,8 części wagowych dwuetylowego estru kwasu γ-chlorokrotylomalonowe-

go, otrzymanego przez kondensację estru malonowego z 1,3-dwuchlorobutenem-2, dodaje się do roztworu 2,53 części wagowych sodu w 65 częściach wagowych absolutnego alkoholu etylowego i 18,4 części wagowych hydrazobenzenu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia przy jednoczesnym oddestylowywaniu alkoholu etylowego, przy czym temperatura powoli się podnosi. Po około 5 godzinach kondensacja jest zakończona. Mieszaninę, po jej rozcieńczeniu 100 częściami wody, przerabia się dalej, podobnie jak w przykładzie I.

5 części otrzymanej w ten sposób 4-γ-chlorokrotylo-1,2-dwufenylo-3,5-dwuoksopirazolidyny rozpuszcza się w 500 częściach wagowych alkoholu etylowego. Do roztworu dodaje się 0,5 części wagowej katalizatora, stanowiącego pallad osadzony na węglanie potasowym, i uwodornia pod ciśnieniem atmosferycznym aż do zużycia ilości wodoru potrzebnej do usunięcia chloru przy podwójnym wiązaniu.

Po oddestylowaniu alkoholu etylowego rozpuszcza się pozostałość w rozcieńczonym ługu alkalicznym, przesącza i przesącz traktuje kwasem solnym. Wytworzony osad odsąca się. Po przekrystalizowaniu otrzymana 4-butenylo (2)-1,2-dwufenylo-3,5-dwuoksopirazolidyna topi się w temperaturze 123°C.

Przykład III. Do mieszaniny składającej się z 18,4 części wagowych hydrazobenzenu, 16 części wagowych dwuetylowego estru kwasu malonowego i 12,5 części wagowych 1,3-dwuchlorobutenu-2 dodaje się kroplami roztwór 4,84 części wagowych sodu w 120 częściach wagowych bezwodnego alkoholu etylowego. Roztwór etylanu sodowego dodaje się w temperaturze normalnej lub podwyższonej; najkorzystniej około 70°C. Po zakończeniu wkraplania roztworu etylanu sodowego mieszaninę gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym oddestylowuje się alkohol etylowy. Papkowatą pozostałość rozcieńcza się wodą i dalej przerabia według danych z przykładu I.

1 część wagową otrzymanego związku, który jest identyczny z otrzymanym według przykładów I i II, rozpuszcza się na łaźni wodnej w 15 częściach wagowych dioksanu i 50 częściach wagowych n-butanolu, po czym w ciągu 1/2 godziny dodaje się 2 części wagowe sodu. Po zakończeniu reakcji i po ochłodzeniu dodaje się 75 części wagowych wody i wstrząsa mieszaninę z benzenem; wodną część traktuje się stężonym kwasem solnym i odsąca powstały osad. Po przekrystalizowaniu otrzy-

muje się 4-butenylo(2)-3,5-dwuokso-1,2-dwufenylopirazolidynę w postaci kryształków—igieł o temperaturze topnienia 128°C.

Przykład IV. 5 części wagowych 4-γ-chlorokrotylo - 3,5-dwuokso-1,2-dwufenylopirazolidyny otrzymanej według przykładu I, rozpuszcza się w ługu utworzonym z 25 części wagowych NaOH i 150 części wody. W temperaturze około 70°C i przy ustawicznym mieszaniu dodaje się w ciągu 40 minut dokładnie sproszkowanego stopu glinowoniklowego (stop Raneya) w ilości 6 części wagowych. Po ochłodzeniu odsąca się osad niklu i z przesączu wytrąca się osad przez dodanie stężonego kwasu solnego. Nikiel na sączku dwukrotnie przemycia się rozcieńczonym ługiem sodowym i przesącze po zakwaszeniu dołącza się do głównej części. Wytrącony surowy produkt odsąca się, rozpuszcza gotując w nadmiarze metanolu, usuwa przez odsączenie nieorganiczne domieszki, a z przesączu wytrąca osad wodą na ciepło. Wytrąca się krystaliczna 4-n-butylo-3,5-dwuokso-1,2-dwufenylopirazolidyna o temperaturze topnienia 105°C.

Przykład V. Z 4-γ-chlorokrotylo-1,2-dwufenylo-3,5-dwuokso-1,2-dwufenylopirazolidyny otrzymanej według przykładu I, wytwarza się przez działanie stężonym kwasem siarkowym aż do ustania wydzielania się chlorowodoru i przez rozkład wodą produktu pośredniego, 4-butanonylo(2)-1,2-dwufenylo-3,5-dwuokso-1,2-dwufenylopirazolidynę. 7,5 części wagowych tej substancji miesza się z 7 częściami wagowymi wodorotlenku potasowego, 70 częściami wagowymi diuetylenoglikolu i 5 częściami wagowymi wodzianu hydrazyny (prawie 100%-owy). Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym chłodnicę zwrotną zamienia się na zwykłą chłodnicę Liebiga. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika, pozostałość podgrzewa się do temperatury 195—200°C i utrzymuje ją w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu wlewa się mieszaninę do 500 części wody i wstrząsa z benzenem (3 razy po 250 części). Z wodnej części, po odbarwieniu jej węglem aktywowanym, wytrąca się kwasem solnym osad. Otrzymana w ten sposób 4-n-butylo-3,5-dwuokso-1,2-dwufenylopirazolidyna topi się po przekryształowaniu w temperaturze 105°C.

Oprócz pojedynczo podstawionych 1,2-dwu-arylo-3,5-dwuokso-1,2-dwufenylopirazolidyn można w podobny sposób wytwarzać 4,4-dwualkylo- lub 4,4-dwualkenylo- pochodne. W tym celu stosuje się jako materiał wyjściowy odpowiednie zwią-

ki bis-chlorowcoalkenylo-owe, np. diuetylowy ester kwasu bis- (γ-chlorokrotylo)-malonowego lub wytworzone z niego pochodne diu-arylo-3,5-dwuokso-1,2-dwufenylopirazolidyny, posiadające w położeniu 4 dwie grupy chlorowcoalkenylo-owe.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1,2-dwu-arylo-3,5-dwuokso-1,2-dwufenylopirazolidyn jedno- lub dwu podstawionych w położeniu 4, znamieny tym, że działa się chlorowcowanymi alkenami, posiadającymi co najmniej jeden atom chlorowca przy atomie węgla o wiązaniu pojedynczym i co najmniej jeden atom chlorowca przy atomie węgla o wiązaniu podwójnym, na 1,2-dwu-arylo-3,5-dwuokso-1,2-dwufenylopirazolidynę o co najmniej jednym dającym się podstawić atomie wodoru w położeniu 4, lub na wyjściowe związki malonowe o co najmniej jednym atomie wodoru przy środkowym atomie węgla, po czym otrzymaną 4-chlorowcoalkenylo-1,2-dwu-arylo-3,5-dwuokso-1,2-dwufenylopirazolidynę albo bis-(4,4-chlorowcoalkenylo)-1,2-dwu-arylo-3,5-dwuokso-1,2-dwufenylopirazolidynę traktuje się, bądź bezpośrednio, bądź po przeprowadzeniu w odpowiednią pochodną 4-alkanonylową, środkami redukującymi.
2. Sposób według zastr. 1, znamieny tym, że stosując łagodne warunki redukuje się tylko atom chlorowca z wytworzeniem 4-alkenylo-1,2-dwu-arylo-3,5-dwuokso-1,2-dwufenylopirazolidyny lub odpowiedniej pochodnej dwualkenylo-owej.
3. Sposób według zastr. 1 i 2, znamieny tym, że jako łagodny środek redukujący stosuje się wodór w umiarkowanej temperaturze w obecności palladu jako katalizatora.
4. Sposób według zastr. 1 i 2 znamieny tym, że jako łagodny środek redukujący stosuje się metal alkaliczny w środowisku alkoholowym.
5. Sposób według zastr. 1, znamieny tym, że resztę chlorowcoalkenylo-ową przeprowadza się w znany sposób za pomocą stężonego kwasu siarkowego i wody w resztę alkanonylową i tę ostatnią redukuje na alkil.
6. Sposób według zastr. 1 i 5, znamieny tym, że stosuje się do redukcji glin lub stop glinowy w środowisku alkalicznym.

SYNFARMA, narodni podnik

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych