

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 32121

Kl. 12 p, 8/01

Schering A. G., Berlin

MKP w/d 49/14

Sposób wytwarzania furanowych pochodnych szeregu pirazolonowego

MS

Zgłoszono 9 maja 1939

Udzielono 19 sierpnia 1943

Pierwszeństwo: 10 maja 1938 (Niemcy)

Wiadomo, że przez kondensację estru acetylooctowego z symetrycznymi alkylofenylohydrazynami względnie z fenylhydrazynami i przez następujące potem zalkylowanie otrzymuje się pochodne pirazolonowe, znane w lecznictwie jako antipyretica.

Obecnie wykryto, że otrzymuje się szczególnie skuteczne związki tego szeregu, jeżeli pochodne kwasu furfuryloacetylooctowego, zdolne do wytwarzania z fenylhydrazyną pierścienia pirazolonowego, kondensuje się z fenylhydrazynami na pochodne pirazolonowe. W celu wytwarzania tych związków postępuje się zwykle w ten sposób, że np. ester furfuryloacetylooctowy, jak ester furfurylobenzoylooctowy, kondensuje się z fenylhydrazynami pod-

stawionymi symetrycznie resztą alkylową, np. z symetryczną metylo- albo etylofenylohydrazyną, albo też ester furfuryloacetylooctowy najpierw kondensuje się z fenylhydrazyną i otrzymany związek pirazolonowy poddaje się następnie alkylowaniu.

Zamiast estrów acylooctowych można również stosować odpowiednie amidy, anilidy albo podobne związki wolnych kwasów acylooctowych, jeżeli związki te posiadają zdolność łatwego odtwarzania z powrotem kwasu acylooctowego.

Do kondensacji można również stosować fenylhydrazyny, podstawione w reszcie fenylowej, np. chlorowcami, grupami nitrowymi, aminowymi, wodorotlenowymi, sulfonowymi, karboksylowymi lub grupami węglowodorowymi albo innymi podstawni-

kami. Reakcję według wynalazku wyjaśniono w następujących przykładach.

Przykład I. 21 g estru furfuryloacetylooctowego (wytworzonego przez redukcję ortęcią sodową w roztworze alkoholowym estru furfurylidenoacetylooctowego albo przez redukcję na drodze katalitycznej, punkt wrzenia 110—112°C pod ciśnieniem 4 mm) ogrzewa się na wrzącej kąpeli wodnej z 10,8 g fenylohydrazyny oraz z kilku kropkami alkoholu absolutnego. Po upływie krótkiego czasu zaczynają się wydzielać kropelki wody, a po dwóch godzinach produkt reakcji wykryształizowuje po roztarciu z eterem. Tak otrzymany produkt kondensacji po przekryształizowaniu z alkoholu topi się w temperaturze 131—133°C.

25,4 g otrzymanego furfurylopirazonu rozpuszcza się w 20%-owym ługu potasowym, zawierającym 11,2 g wodorotlenku potasu. Do tego mieszając i oziębiając lodem dodaje się 15,8 g siarczanu dwumetylu. Po upływie krótkiego czasu zaczyna się wydzielać olej, który po dłuższym staniu stopniowo krzepnie, a następnie topi się w temperaturze 89°C.

Przykład II. 11 g fenylometrylohydrazyny oraz 21 g estru α -furfuryloacetylooctowego mieszano najpierw w ciągu 2-ch godzin z 5 cm³ alkoholu w temperaturze 80°C, a następnie jeszcze w ciągu 2 godzin ogrzewano do temperatury 150°C. Produkt surowy rozpuszczono w benzenie, przemyto wodą i po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika przedestylowano w próżni wytworzonej za pomocą pompy olejowej. Otrzymuje się w ten sposób bezpośrednio czysty 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-furfurylo-5-pirazolon o punkcie topnienia 89—91°C.

Przykład III. 1-fenylo-3-metylo-4-furfurylo-5-pirazolon. 80 g aniliny i 20 g estru α -furfuryloacetylooctowego ogrzewano w ciągu 3-ch godzin do temperatury 170°C. Następnie olej oddzielony od dwufenylo-mocznika roztarto z alkoholem i po sta-

niu w ciągu kilkunastu godzin otrzymano 5,5 g anilidu kwasu α -furfuryloacetylooctowego, który po przekryształizowaniu z octanu etylowego i ligroiny (1:2) daje przyrmatyczne igły o punkcie topnienia 118—121°C. Równocząsteczkowe ilości tego anilidu oraz fenylohydrazyny ogrzewano z małą ilością alkoholu w ciągu 5 godzin do 170°C. Produkt reakcji przedestylowano w próżni wysokiego stopnia. Część zakrzepła na czysty 1-fenylo-3-metylo-4-furfurylo-5-pirazolon.

Przykład IV. 1-tolylo-2,3-dwumetylo-4-furfurylo-5-pirazolon. 43 g estru furfuryloacetylooctowego i 25 g *p*-tolylhydrazyny oziębiając rozpuszczono w mieszaninie 50 cm³ alkoholu z 50 cm³ benzenu, następnie ogrzewano w ciągu 2-ch godzin pod chłodnicą zwrotną, pozostały olej zadano eterem i małą ilością metanolu i pozostawiono do powolnej kryształizacji. Wydzielone kryształy przemyto eterem i przekryształizowano z mieszaniny ligroiny z alkoholem (3:1); punkt topnienia kryształów 118—120°C.

15,4 g wodorotlenku potasowego rozpuszcza się w 150 cm³ wody, do tego wprowadza się 36,8 g mialko sproszkowanego 1-*p*-tolyl-3-metylo-4-furfurylopirazonu-(5), który szybko przechodzi do roztworu, a następnie podczas mieszania i oziębiania wodą z lodem wkrapla się 21 g siarczanu dwumetylu. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 30 minut w temperaturze 80°C, rozpuszcza w benzenie i przemywa alkaliami i wodą. Pozostałość po odparowaniu benzenu kryształizuje się po roztarciu z eterem. Po przekryształizowaniu z ligroiny otrzymuje się bezbarwne igły i płatki o punkcie topnienia 90—92°C.

Przykład V. 1-(*p*-nitrofenylo)-2,3-dwumetylo-4-furfurylo-5-pirazolon. 21 g estru α -furfuryloacetylooctowego i 15 g *p*-nitrofenylohydrazyny ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w 100 cm³ toluenu w ciągu 2 go-

dzin. Rozpuszczalnik oddestylowano w próżni, pozostałość roztarto z metanolem i oziębiono do 0°C. Wydzielone kryształy przekrystalizowano z metanolu z węglem zwierzęcym. Otrzymano żółtawożółte płatki o punkcie topnienia 169—170°C.

Metylowanie. 6,5 g wyżej opisanego pirazonu rozpuszczono w 75 cm³ acetonu z dodatkiem 1,35 g mialka sproszkowanego wodorotlenku potasowego, następnie w ciągu 5 minut ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, dodano 3 g siarczanu dwumetylu, przy czym barwa z głębokofioletowej przeszła w jasnobrunatną, ponownie ogrzewano w ciągu 5 minut pod chłodnicą zwrotną i wylano do wody. Część substancji zakrzepła. Otrzymany produkt surowy przekrystalizowano z metanolu z dodatkiem niewielkiej ilości węgla kostnego. Otrzymano jasnożółte igły krystaliczne 1-(*p*-nitrofenylo)-2,3-dwumetylo-4-furfurylo-5-pirazolonu o punkcie topnienia 74—76°C.

W celu przeprowadzenia 1-(*p*-nitrofenylo)-2,3-dwumetylo-4-furfurylo-5-pirazolonu w 1-(*p*-aminofenylo)-2,3-dwumetylo-4-furfurylo-5-pirazolon rozpuszczono 17,7 g w 10%-owym ługu sodowym i zadawano roztworem hydrosiarczynu, aż do całkowitego odbarwienia. Jasnożółty osad, strącony w ciągu kilkunastu godzin, przekrystalizowano z alkoholu; żółty proszek ciemnieje powoli, począwszy od temperatury 150°C; w temperaturze 200°C czernieje, a w temperaturze 260°C staje się wyraźnie plastyczny. Ostrego punktu topnienia nie zaobserwowano.

Przykład VI. 1-(*p*-bromofenylo)-2,3-dwumetylo-4-furfurylo-5-pirazolon. 12,5 g estru α -furfuryloacetylooctowego i 10 g *p*-bromofenylohydrazyny zadano 10 cm³ alkoholu i ogrzewano w ciągu 3-ch godzin na kąpieli wodnej. Masa, która po ostygnięciu zawiera dużo kryształów, stała się po przemyciu eterem czysto białą, a po przekrystalizowaniu z alkoholu otrzymano

czworoboczne bezbarwne płaskie słupy o punkcie topnienia 170—172°C.

6,6 g tak otrzymanego 1-(*p*-bromofenylo)-(-3-metylo-4-furfurylo)pirazonu wstrząsano w 25 cm³ acetonu z dodatkiem 1,12 g mialka sproszkowanego wodorotlenku potasowego, aż do rozpuszczenia, zadano 2,8 g siarczanu dwumetylu i w ciągu 5 minut ogrzewano pod chłodnicą zwrotną. Przeróbka jak wyżej. Z mieszaniny ligroiny z eterem wykryształizował 1-(*p*-bromofenylo)-2,3-dwumetylo-4-furfurylo-5-pirazolon w postaci bezbarwnych blaszek o punkcie topnienia 103—105°C.

Przykład VII. 1-(*p*-sulfofenylo)-3-metylo-4-furfurylo-5-pirazolon. 38 g kwasu fenylohydrazyno-4-sulfonowego dokładnie zobojętniono roztworem sody, dopełniono roztwór do 300 cm³, dodano 42 g estru α -furfuryloacetylooctowego i mieszało w ciągu 2-ch godzin w temperaturze 60°C, następnie oziębiono, zakwaszono kwasem solnym do reakcji kwaśnej wobec papierka kongo i wodnistą ciecz zdekantowano z wydzielonego oleju. Olej przemyty wielokrotnie wodą po oziębieniu i roztarciu przekształcił się w brunatny proszek, który przekrystalizowano z gorącej wody. Otrzymane kryształy nie wykazują punktu topnienia.

Przykład VIII. 1-(*p*-acetoamidofenylo)-3-metylo-4-furfurylo-5-pirazolon. 10 g chlorowodoru *p*-acetoaminofenylohydrazyny miesza się w ciągu kilkunastu godzin z 8 cm³ estru α -furfuryloacetylooctowego w 100 cm³ wody z dodatkiem 1 cm³ stężonego kwasu siarkowego, po czym wydzielił się olej, który rozpuszcza się w metanolu i kolejno wytrąca eterem. Druga frakcja częściowo wykryształizowała; wydzielony biały proszek przekrystalizowano z alkoholu otrzymując produkt w postaci drobnych białych gwiazdek o punkcie topnienia 244—246°C.

Przykład IX. 1,3-dwufenylo-4-furfurylo-5-pirazolon. 13,6 g estru α -furfuryloben-

zoylooctowego (otrzymanego przez redukcję estru α -furfurylidenobenzoylooctowego; punkt wrzenia pod ciśnieniem 3 mm 168—172°C) oraz 5,4 g fenylohydrazyny ogrzewano w ciągu 2-ch godzin do temperatury 80°C z 4 cm³ alkoholu, roztarto z eterem i wydzieloną papkę krystaliczną przekrystalizowano z alkoholu. Otrzymano pryzmatyczne igły o punkcie topnienia 136—138°C.

Przykład X. 1-(*p*-tolylo-)-3-fenylo-4-furfurylo-5-pirazolon. 27 g estru α -furfurylobenzoylooctowego i 12 g *p*-tolylohydrazyny ogrzewano w ciągu 2 godzin do temperatury 80°C z 30 cm³ benzenu. Z czarnej zawartości kolby po roztarciu z eterem otrzymano kryształy, które po kilkukrotnym przekrystalizowaniu z alkoholu dały bezbarwne igły o punkcie topnienia 135—137°C.

Przykład XI. 1-(*p*-nitrofenylo-)-3-fenylo-4-furfurylo-5-pirazolon. 9,2 g *p*-nitrofenylohydrazyny i 16,1 g estru α -furfurylobenzoylooctowego ogrzewano ze 100 cm³ toluenu w ciągu 2-ch godzin na kąpieli wodnej. Rozpuszczalnik odparowano, pozostałość roztarto z eterem i po dłuższym staniu w niskiej temperaturze otrzymano brudny produkt surowy, który po kilkukrotnej krystalizacji z alkoholu dał jasnożółte kryształy o punkcie topnienia 203—205°C.

Przykład XII. 1-(*p*-bromofenylo-)-2-metylo-3-fenylo-4-furfurylo-5-pirazolon. 9 g estru α -furfuryloacetylooctowego i 6 g *p*-bromofenylohydrazyny ogrzewano w 30 cm³ toluenu w ciągu 2-ch godzin na kąpieli wodnej. Przeróbka, jak zwykle. Z alkoholu z węglem zwierzęcym wykrystalizował się wtedy w wielkich bezbarwnych blaszkach o punkcie topnienia 173,5—175°C 1-(*p*-bromofenylo-)-3-metylo-4-furfurylo-5-pirazolon. 2,7 g tego pirazonu, 1,2 g jodku metylu i 5 cm³ metanolu ogrzewano w ciągu 6 godzin w rurze bombowej do temperatury 100°C; powstały olej przedestylowa-

wano pod ciśnieniem 3 mm i otrzymano w ten sposób bezpośrednio bezbarwne kryształy o punkcie topnienia 191—193°C.

Przykład XIII. 1-fenylo-2-metylo-3-furoylo-4-furfurylo-5-pirazolon. 60,8 g estru etylowego kwasu furoylooctowego (punkt wrzenia pod ciśnieniem 14 mm 145—147°C) ogrzewano w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną do temperatury 155—160°C z równoważnymi ilościami furfurołu (32,1 g) oraz bezwodnika octowego (34 g). Po oddestylowaniu składników, które nie weszły w reakcję, przedestylował się, jako produkt główny, ester α -furfurylidenofuroylooctowy, jako gęsty żółty olej o punkcie wrzenia 206—214°C pod ciśnieniem 6 mm. 35 g tego estru rozpuszczono w 100 cm³ metanolu pro analizi i uwodorniono w obecności niklu Raney'a, jako katalizatora. Po pochłonięciu 3,3 litra wodoru w temperaturze 22°C pod ciśnieniem 763 mm (obliczono 3,2 litra) przerwano redukcję, a produkt reakcji przedestylowano. Otrzymano 21 g estru etylowego kwasu α -furfurylofuroylooctowego w postaci prawie bezbarwnego oleju o punkcie wrzenia 196—202°C pod ciśnieniem 15 mm. Niedogon pozostał jako żywica, której nie udało się przedestylować.

13,5 g estru etylowego kwasu α -furfurylofuroylooctowego ogrzewano w ciągu godziny na kąpieli wodnej pod chłodnicą zwrotną z 5,6 g fenylohydrazyny i 10 cm³ alkoholu, następnie alkohol odparowano, a oleistą pozostałość ogrzewano na kąpieli olejowej do temperatury 140°C. Następujące natychmiast odszczepianie alkoholu skończyło się po 20 minutach. Oleisty produkt reakcji rozpuszczono w benzenie, wstrząśnięto z 5%-owym ługiem sodowym i zasadową ciecz słabo zakwaszono kwasem octowym. Strąconą jasnobrunatną substancję rozpuszczono w benzenie, wysuszono siarczanem sodu, a szklistą pozostałość (o punkcie topnienia 108—112°C) po od-

destylowaniu benzenu zmetylowano bezpośrednio bez dalszego oczyszczania w sposób następujący. 4,5 g 1-fenyl-3-furylo-4-furfurylo-5-pirazolonu rozpuszczono w 10 cm³ metanolu, do tego dodano roztwór 1,7 g wodorotlenku potasowego w 10 cm³ wody, a następnie do całości wkroplono 2,2 g siarczanu dwumetylu. Strącony olej rozpuszczono w benzenie, wysuszono siarczanem sodu i przedestylowano oleistą pozostałość, otrzymaną po odparowaniu benzenu. W temperaturze wrzenia 265—271°C pod ciśnieniem 8 mm przechodzi bezbarwny olej, który krystalizuje samorzutnie, a z alkoholu wypada w postaci igieł o punkcie topnienia 144°C. Przez nasycenie roztworu benzenowego chlorowodorem otrzymano chlorowodorek.

Przykład XIV. 1-(4'-etoksyfenyl-2,3-dwumetylo-4-furfurylopirazon)-(5). 45,5 g 4-etoksyfenylohydrazyny ogrzewano z 63 g estru α -furfuryloacetylooctowego i 150 cm³ alkoholu w ciągu godziny na kąpieli parowej pod chłodnicą zwrotną, oddestylowano alkohol i ogrzewano oleistą pozostałość w ciągu 20 minut do temperatury 140°C. Produkt reakcji, rozpuszczony w benzenie, wyługowano 5%-owym ługiem sodowym, i wyciąg zakwaszono kwasem octowym. Strącony pirazon przekrystalizowano z mieszaniny octanu etylowego z benzenem (1:1). Otrzymano bezbarwne słupy o punkcie topnienia 102—104°C.

26 g tak otrzymanego 1-(4'-etoksyfenyl-3-metylo-4-furfurylopirazonu)-(5) rozpuszczono w 100 cm³ 10%-owego ługu potasowego, następnie podczas mieszania i oziębiania dodano 13,3 g siarczanu dwumetylu, mieszano w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej i w ciągu dalszych 30 minut w temperaturze 80°C i przerbiono, jak wyżej. Produkt surowy przedestylowano. Pod ciśnieniem 1,5 mm w temperaturze 240—246°C przeszedł bezbarwny olej, który szybko krystalizował. Z li-

groiny otrzymano igły o punkcie topnienia 91—93°.

Przykład XV. 1-cykloheksylo-2,3-dwumetylo-4-furfurylopirazon-(5). Do 25,5 g cykloheksylohydrazyny, rozpuszczonej w 20 cm³ wody, wkroplono mieszaninę 65 cm³ stężonego kwasu solnego i 40 cm³ wody. Do mocno mieszanego roztworu wkroplono 47 g estru α -furfuryloacetylooctowego, po upływie 45 minut dodano 31 g octanu sodowego (reakcja staje się kwaśna wobec papierka kongo) i mieszano jeszcze godzinę w temperaturze 70°C. Po staniu w ciągu kilkunastu godzin mieszaninę dokładnie zobojętniono, wyługowano benzenem i przedestylowano pozostałość po odparowaniu benzenu. Otrzymano frakcję wrzącą pod ciśnieniem 1,5 mm w temperaturze 170—190°C, frakcja ta wykryształizowała. Po przekrystalizowaniu jej z małej ilości alkoholu otrzymuje się słupy o punkcie topnienia 142°C.

18 g tak otrzymanego 1-cykloheksylo-3-metylo-4-furfurylopirazonu-(5) rozpuszczono w 80 cm³ 10%-owego ługu potasowego i zmetylowano za pomocą 10,4 g siarczynu dwumetylu, jak opisano powyżej. Produkt reakcji, nierozpuszczalny w alkaliach, przedestylowano. Pod ciśnieniem 1,5 mm w temperaturze 174—186°C przedestylował olej, który po silnym oziębieniu zakrzepł tworząc bezbarwne słupy o punkcie topnienia 45—48°C.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania furanowych pochodnych szeregu pirazonowego, znamienny tym, że pochodne kwasu furfuryloacetylooctowego, zdolne do wytwarzania z fenylhydrazynami pierścienia pirazonowego, kondensuje się z fenylhydrazynami i otrzymane związki pirazonowe ewentualnie alkyluje zwykłymi metodami.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako pochodne kwasy furfurylo-

acylopirazolonowego stosuje się estry kwasu furfuryloacetylooctowego, zwłaszcza estry kwasu furfuryloacetylooctowego.

3. Sposób według zastrz. 1—2, znamienny tym, że ester furfuryloacetylooctowy kondensuje się z fenylohydrazyną,

a otrzymaną pochodną pirazolonową metyluje się siarczanem dwumetylu w roztworze alkalicznym.

S c h e r i n g A. G.

Zastępca: M. Skrzypkowski
rzecznik patentowy