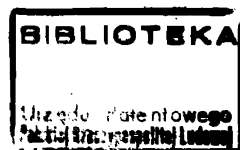


cofc 109/06



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 44123

Kl. 12 q, 13

F. Hoffmann-La Roche & Co *)

Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania podstawionych hydrazydów kwasów

Patent trwa od dnia 26 czerwca 1958 r.

Pierwszeństwo: 3 lipca 1957 r. dla zastrz. 2-5, 7-10, 12-15, 17; 11 października 1957 r. dla zastrz. 18 (Szwajcaria).

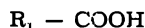
Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania podstawionych hydrazydów kwasów. o ogólnym wzorze (1):



w którym R_1 oznacza resztę fenyłową jedno, lub dwupodstawioną chlorowcem i (albo) grupę alkilową zawierającą do 4 atomów węgla, a R_2 oznacza grupę aralkilową albo zawierającą do 6 atomów węgla alicykliczną albo nasyconą alifatyczną resztę węglowodorową, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, oraz sole tych hydrazydów kwasów.

W myśl wynalazku otrzymuje się wyżej zde-

finiowane nowe hydrazydy kwasów przez kondensację kwasu, o ogólnym wzorze (2):



z podstawionym hydrazylem o ogólnym wzorze (3):



przy czym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, w obecności N,N'-dwupodstawionego karbodiimidu i ewentualnie przeprowadzenie otrzymanego wolnego hydrazidu kwasu w jego sól.

W sposobie według wynalazku kondensuje się kwas karboksylowy z podstawioną hydrazyną w obecności N,N'-dwupodstawionego karbodiimidu. Do reakcji można stosować wprost kwasy albo ich sole, np. potasowcowe. Stosowanie zdolniejszych do reakcji estrów, chlorowców, bezwodników itd. nie jest konieczne. Stosowane

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Otto Straub, Hugo Gutmann i Paul Zeller.

jako środki kondensacyjne N,N'-dwupodstawione karbodwuimidy można otrzymać np. przez traktowanie dwupodstawionych pochodnych za pomocą p-toluenosulfochloroku w pirydynie. Podczas reakcji prowadzonej w myśl wynalazku odzyskuje się odpowiednie pochodne mocznikowe. Przez stosowanie odpowiednio podstawionych karbodwuimidów otrzymuje się jako produkty uboczne pochodne mocznikowe, które można oddzielić łatwo od produktu reakcji. Jako N,N'-dwupodstawiony karbodwuimid można stosować np. N,N'-dwucyklokarbodwuimid.

Reakcję można prowadzić np. w temperaturze 0–50° C, najkorzystniej w temperaturze pokojowej albo nieco wyższej. Można stosować zarówno rozpuszczalnik organiczny, jak np. chlorek metylenu, choloroform, dioksan, czterohydrofuran, dwumetylofarmamid, acetonitryl albo też wodę.

Wynalazek obejmuje również wytwarzanie podstawionych hydrazydów kwasów na innej drodze. Można np. kondensować zdolną do reakcji pochodną kwasu o wzorze (2) jak ester, haloidek, bezwodnik albo imid ewentualnie podczas ogrzewania z podstawioną hydrazyną o wzorze (3). W myśl innego sposobu według wynalazku poddaje się hydrazyd kwasu o wzorze (2) reakcji ze związkiem karbonylowym i redukuje otrzymany hydrazon, np. przez katalityczne uwodornienie przy zastosowaniu platyny albo węgla palladowego jako katalizatora albo przez reakcję z wodorkiem litowo-glinowym. Jako związki karbonylowe można stosować np. aceton, metyloetylokoton albo benzaldehyd. Obie reakcje mogą występować równocześnie albo kolejno. Mogą przy tym ulec uwodornieniu inne zawarte w cząsteczce nienasycone grupy. Według jeszcze innego sposobu według wynalazku poddaje się hydrazyd kwasu o wzorze (2) reakcji ze związkiem karbonylowym, traktuje utworzony hydrazon związkiem Grignard'a i hydrolizuje wytworzony związek addycyjny. Jako związki Grignard'a stosuje się najkorzystniej haloidki metylo- albo etylomagnezowe.

W myśl wynalazku można wytwarzać następujące hydrazydy kwasów:

- 1-(p-chlorobenzoilo)-2-metylohydrazynę,
- 1-(p-chlorobenzoilo)-2-trzeciorzęd. butylohydrazynę,
- 1-(p-chlorobenzoilo)-2-izopropylhydrazynę,
- 1-(p-chlorobenzoilo)-2-benzylhydrazynę,
- 1-(p-chlorobenzoilo)-2-fenyletylohydrazynę,
- 1-(p-chlorobenzoilo)-2-izobutylohydrazynę,
- 1-(O-chlorobenzoilo)-2-izopropylhydrazynę,
- 1-(m-chlorobenzoilo)-2-izopropylhydrazynę,

- 1-(3,4-dwuchlorobenzoilo)-2-izopropylhydrazynę,
- 1-(2,5-dwuchlorobenzoilo)-2-izopropylhydrazynę,
- 1-(p-bromobenzoilo)-2-izopropylhydrazynę,
- 1-(p-toluilo)-2-izopropylhydrazynę,
- 1-(p-toluilo)-2-benzylhydrazynę,
- 1-(p-toluilo)-2-izobutylohydrazynę,
- 1-(p-izopropylbenzoilo)-2-izopropylhydrazynę,
- 1-(p-izopropylbenzoilo)-2-fenyletylohydrazynę,
- 1-(O-toluilo)-2-benzylhydrazynę,
- 1-(O-toluilo)-2-trzeciorzęd. butylohydrazynę,
- 1-(O-toluilo)-2-izopropylhydrazynę,
- 1-(3,4-dwumetylobenzoilo)-2-izopropylhydrazynę,
- 1-(2,5-dwumetylobenzoilo)-2-benzylhydrazynę,
- 1-(2,5-dwumetylobenzoilo)-2-drugorzęd. butylohydrazynę,

Pod względem farmakologicznym szczególną wartość posiadają te hydrazydy kwasów, w których R_1 oznacza resztę fenyłową podstawioną atomem chlorowca, zwłaszcza resztę p-chlorofenyłową, R_2 oznacza resztę izopropylową albo benzylową.

Otrzymywane zgodnie z wynalazkiem podstawione hydrazydy kwasów tworzą dobrze zdefiniowane sole zarówno z kwasami nieorganicznymi, jak również z kwasami organicznymi, np. z kwasami chlorowcowodorowymi, jak chlorowodorem, bromowodorem, jodowodorem, innymi kwasami nieorganicznymi, jak kwas siarkowy, fosforowy, azotowy i z organicznymi kwasami, jak kwas winowy, cytrynowy, kwas kamforosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas salicylowy, kwas askorbinowy, maleinowy, migdałowy itd. Sole addycyjne z kwasami otrzymuje się najlepiej działając na pochodne hydrazyny, w obojętnym rozpuszczalniku, nadmiarem odpowiedniego kwasu.

Otrzymywane sposobem według wynalazku podstawione hydrazydy kwasów oraz ich sole hamują działanie monoaminooksydazy, niektóre z nich odznaczają się wybitnym działaniem przeciwdepresyjnym i powodują zwiększenie ciężaru w przypadkach kacheksji.

Przykład I. 15 g kwasu 3,4-dwumetylobenzoowego i 10,1 g trójetiloaminy miesza się w 200 ml acetonitrylu z 11 g chlorowodoru izopropylhydrazyny w ciągu 1 godziny, po czym dodaje się 20,6 g N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimidu. Następnie miesza się jeszcze 3–4 godziny w temperaturze 25–30° C. Następnie odessa się dwucykloheksylomocznik i przesącz zagęszcza w próżni. Pozostałość rozciera się eterem, przy czym pozostaje nierozpuszczony chlorowodorek trójetiloaminy. Roztwór eterowy wstrząsa się wpraw z małą ilością roztworu kwaś-

nego węglanu sodowego, usuwając nieprzereagowany kwas 3,4-dwumetylobenzoesowy. Następnie wytrząsa się z rozcieńczonym kwasem solnym, przy czym wytworzona 1-(3,4-dwumetylobenzoilo)-2-izopropylodwuwymidyna przechodzi jako chlorowodurek do fazy wodnej. Następnie nastawia się wartość pH fazy wodnej za pomocą wodorotlenku sodowego na 7–8. Przez ekstrakcję eterem i odparowanie rozpuszczalnika otrzymuje się surowy produkt kondensacji, który oczyszcza się przez krystalizację. Tak otrzymaną 1-(3,4-dwumetylobenzoilo)-2-izopropylodwuwymidynę topnie w temperaturze 104–135°C.

Przykład II. 7,4 g izopropylodwuwymidyny w 20 ml acetonitrylu dodaje się mieszając w temperaturze pokojowej do zawiesiny 15,6 g kwasu n-chlorobenzoesowego w 150 ml acetonitrylu, przy czym następuje rozpuszczenie. Następnie wkrapla się 20,6 g N,N'-dwucykloheksylokarbodwuwymidu w 30 ml acetonitrylu mieszając w ciągu 20 minut, temperatura nieco wzrasta i równocześnie zaczyna wytrącać się dwucykloheksylo-mocznik. Po 2-godzinym dalszym mieszanii odsysa się osad, przesącz zagęszcza do sucha w próżni, pozostałość rozpuszcza się w 400 ml eteru, odsącza od części nierozpuszczonej, wytrząsa roztwór eterowy z 130 ml 1-n kwasu solnego, nastawia wodny roztwór na odczyn słaboalkaliczny stężonym amoniakiem, wytrząsa z eterem, suszy wyciąg eterowy nad siarczanem sodowym i odparowuje, a pozostałość przekrystalizowuje kilkakrotnie w mieszaninie eteru naftowego i estru octowego. Tak otrzymana czysta 1-(m-chlorobenzoilo)-2-izopropylodwuwymidyna topnieje w temperaturze 128,5–131,5°C.

Przykład III. Do zawiesiny 31,3 g kwasu p-chlorobenzoesowego w 1500 ml chlorku metylenu dodaje się mieszając w temperaturze pokojowej 11 g metylohydrazyny, po czym do otrzymanego roztworu dodaje się w temperaturze 35°C w ciągu 15 minut roztwór 41 g N,N'-dwucykloheksylokarbodwuwymidu w 150 ml chlorku metylenu. Tworzącą się zawiesinę miesza się dalej w ciągu 5 godzin bez ogrzewania, po czym odsysa się wytworzony dwucykloheksylo-mocznik i przesącz ekstrahuje zimnym 3-n kwasem solnym. Po przemyciu kwaśnego wodnego roztworu za pomocą eteru nastawia się go na odczyn zasadowy za pomocą roztworu amoniaku na zimno, a wydzielony przy tym olej rozpuszcza się w chlorku metylenu. Po wysuszeniu i odparowaniu organicznego rozpuszczalnika otrzymuje się 25 g czerwonej oleistej pozostałości, którą po des-

tylacji w wysokiej próżni (temperatura wrzenia 140–150°C) przekrystalizowuje się w mieszaninie estru etylowego kwasu octowego i eteru naftowego w stosunku 1:1. Otrzymuje się w ten sposób 1-(p-chlorobenzoilo)-2-metylohydrazynę o temperaturze topnienia 93,5–96,5°C.

Przykład IV. Do roztworu 47 g kwasu orto-chlorobenzoesowego i 22,5 g izopropylodwuwymidyny w 500 ml chlorku metylu dodaje się kroplami w temperaturze pokojowej, silnie mieszając, 80 g N,N'-dwucykloheksylokarbodwuwymidu w 80 ml chlorku metylenu w ciągu 45 minut przy czym zaczyna się wytrącać przy słabym wzroście temperatury dwucykloheksylo-mocznik. Po 3–4 godzinnym mieszanii odsysa się osad, a przesącz ekstrahuje 3-n kwasem solnym. Kwaśny wodny roztwór nastawia się stężonym amoniakiem na odczyn zasadowy na zimno, przy czym wytrąca się biały osad. Alkaliczną zawiesinę wytrząsa się eterem, wyciąg eterowy suszy nad siarczanem sodowym, szączy i odparowuje do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje w mieszaninie wody i etanolu w stosunku 2:1. Otrzymuje się 8,5 g 1-(Ochlorobenzoilo)-2-izopropylodwuwymidyny, o temperaturze topnienia 13–116°C.

Przykład V. 15 g hydrazyny kwasu p-izopropylbenzoesowego (o temperaturze topnienia 86–87°C, otrzymanego z estru p-izopropylbenzoesowego i hydrazyny w etanolu) ogrzewa się do wrzenia z 250 ml acetonu przez noc z chłodnicą zwrotną, po czym otrzymany roztwór odparowuje się w próżni do sucha i pozostałość przekrystalizowuje jednokrotnie z wysokowrzącego eteru naftowego. Otrzymuje się 16,7 g 1-(p-izopropylbenzoilo)-2-izopropylodwuwymidyny, o temperaturze topnienia 114–116°C. 16 g tego produktu uwodarnia się w 150 ml etanolu z 0,2 g tlenku platyny w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym, aż do związania wyliczonej ilości wodoru. Po usunięciu katalizatora przesącz odparowuje się w próżni do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje w wysokowrzącym eterze naftowym oraz w mieszaninie wody i etanolu, w stosunku objętościowym 5:1. Otrzymuje się 9 g czystej 1-(p-izopropylbenzoilo)-2-izopropylodwuwymidyny, o temperaturze topnienia 123–126°C.

Przykład VI. 38 g hydrazyny kwasu p-chlorobenzoesowego o temperaturze topnienia 165–166°C rozpuszcza się w 300 ml alkoholu. Po dodaniu 15 ml acetonu i 0,3 g tlenku platyny wytrząsa się mieszaninę z wodorem pod ciśnie-

niem atmosferycznym w temperaturze pokojowej, aż do zaprzestania wiązania się w wodór, co następuje po około 4 godzinach. Przesączony roztwór reakcyjny zagęszcza się w próżni i przekształca w pozostałość w wodnym alkoholu. Otrzymuje się w ten sposób 1-(p-chlorobenzoylo)-2-izopropylhydrazynę, o temperaturze topnienia 131–132°C.

Przykład VII. 6,25 g hydrazidu kwasu p-chlorobenzoesowego w 50 ml etanolu ogrzewa się do wrzenia z 3,9 g benzaldehydu w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Osad otrzymany po ochłodzeniu odsysa się, przemywa zimnym etanolem i suszy. Otrzymuje się 8,7 g 1-(p-chlorobenzoylo)-2-benzylidenohydrazyny, o temperaturze topnienia 225–228°C. 12,9 g produktu kondensacji uwodornia się w 600 ml etanolu z 0,3 g tlenku platyny, pod ciśnieniem atmosferycznym, w temperaturze pokojowej. W ciągu 7 godzin wiąże się około 1300 ml wodoru. Przesącz odparuje się do sucha, stosując wodną pompę próżniową i w celu oczyszczenia rozpuszcza się w estrze etylowym kwasu octowego i ponownie wytrąca eterem naftowym. Otrzymuje się 4 g 1-(p-chlorobenzoylo)-2-benzylidenohydrazyny, o temperaturze topnienia 124,5–125,5°C.

Przykład VIII. 36,9 g estru etylowego kwasu p-chlorobenzoesowego ogrzewa się do wrzenia z 16,3 g izopropylhydrazyny w ciągu 60 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu traktuje się stałą masę eterem naftowym, odsysa się i przekształca w wodzie i etanolu (stosunek 2:1) z zastosowaniem węgla zwierzęcego. Otrzymuje się 1-(p-chlorobenzoylo)-2-izopropylhydrazynę, o temperaturze topnienia 131–132°C.

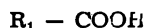
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych hydrazydów kwasów o ogólnym wzorze (1):



w którym R_1 oznacza resztę fenylową jedno- lub dwukrotnie podstawioną chlorowcem i (albo) grupą alkilową, zawierającą do 4 atomów węgla, R_2 oznacza resztę aralkilową albo zawierającą do 6 atomów węgla alicykliczną lub nasyconą alifatyczną resztę węglowodorową, o prostym lub rozga-

łęzionym łańcuchu oraz soli tych hydrazydów kwasów, znamienno tym, że kondensuje się kwas, o ogólnym wzorze (2):



z podstawioną hydrazyną, o ogólnym wzorze (3):



przy czym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, w obecności N,N' -dwupodstawionego karbodwuimidu i ewentualnie przeprowadza się otrzymany wolny hydrazyd kwasu w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienno tym, że związek o ogólnym wzorze (1):



w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza resztę benzylową albo zawierającą do 6 atomów węgla alicykliczną albo nasyconą alifatyczną resztę węglowodorową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym oraz soli tych hydrazydów kwasów, wytwarza się albo przez kondensację kwasu, o ogólnym wzorze (2):

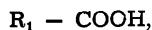


z podstawioną hydrazyną, o ogólnym wzorze (3):



przy czym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, w obecności N,N' -dwupodstawionego karbodwuimidu albo przeprowadza się otrzymany wolny hydrazyd kwasu w sól.

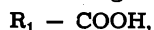
2. Sposób według zastrz. 2, znamienno tym, że kondensację prowadzi się w rozpuszczalniku, w temperaturze 15–30°C, w obecności N,N' -dwupodstawionego karbodwuimidu.
4. Sposób według zastrz. 2–3, znamienno tym, że kondensację prowadzi się w obecności N,N' -dwucykloheksylokarbodwuimidu.
5. Sposób według zastrz. 2–4, znamienno tym, że stosuje się kwas o wzorze (2):



w którym R_1 oznacza podstawioną atomem chlorowca resztę fenylową, np. resztę o-chlorofenylową.

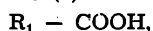
6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienno tym, że zamiast prowadzenia reakcji w obecności N,N' -dwupodstawionego karbodwuimidu do reakcji stosuje się funkcjonal-

ną pochodną kwasu o ogólnym wzorze (2):



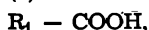
w którym R_1 posiada znaczenie podane w zastrzeżeniu 1.

7. Odmiana sposobu według zastrz. 2, znamien-
na tym, że zamiast przeprowadzania reakcji
w obecności N,N'-dwupodstawionego karbo-
dwiimidu do reakcji stosuje się zdolną do
reagowania funkcjonalną pochodną kwasu
o ogólnym wzorze (2):



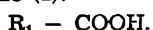
w którym R_1 posiada znaczenie podane w
zastrz. 2.

8. Sposób według zastrz. 2 i 7, znamien-
nym tym, że jako funkcjonalną pochodną stosuje się
ester, haloidek, amid albo bezwodnik kwa-
su, o wzorze (2):



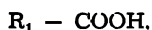
w którym R_1 posiada znaczenie podane w
zastrz. 2.

9. Sposób według zastrz. 2, 7 i 8, znamien-
nym tym, że stosuje się funkcjonalną pochodną
kwasu, o wzorze (2):



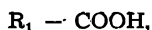
w którym R_1 oznacza resztę fenyłową pod-
stawioną atomem chloru, np. resztę p-chlo-
rofenyłową.

10. Sposób według zastrz. 2-5 i 7-9, znamien-
nym tym, że jako podstawioną hydrazynę stosuje
się izopropylhydrazynę lub benzylhydraz-
ynę.
11. Odmiana sposobu według zastrz. 1, zna-
mienna tym, że hydrazyd kwasu, o ogólnym
wzorze (2):



w którym R_1 posiada znaczenie podane w
zastrz. 1 kondensuje się z aromatycznym,
aralifatycznym albo zawierającym do 6 ato-
mów węgla alicyklicznym albo nasyconym
alifatycznym związkiem karbonylowym,
o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym,
a tworzący się hydrazon redukuje jedno-
cześnie albo później.

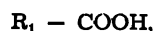
12. Odmiana sposobu według zastrz. 2, znamien-
na tym, że hydrazyd kwasu, o ogólnym wzo-
rze (2):



w którym R_1 posiada znaczenie podane w
zastrz. 2, kondensuje się z benzaldehydem
albo zawierającym do 6 atomów węgla ali-
cyklicznym lub nasyconym alifatycznym

związkiem karbonylowym o prostym lub
rozgałęzionym łańcuchu, a tworzący się hy-
drazon redukuje jednocześnie albo później.

13. Sposób według zastrz. 2 i 12, znamien-
nym tym, że hydrazon uwodarnia się katalitycz-
nie, np. w obecności platyny lub węgla pal-
adowego.
14. Sposób według zastrz. 2, 12 i 13, znamien-
nym tym, że stosuje się hydrazyd kwasu o wzo-
rze (2):



w którym R_1 oznacza resztę fenyłową pod-
stawioną atomem chloru, np. resztę p-chlo-
rofenyłową.

15. Sposób według zastrz. 2 i 12-14, znamien-
nym tym, że jako związek karbonylowy stosuje
się aceton.

16. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamien-
na tym, że hydrazyd kwasu o ogólnym wzo-
rze (2):



w którym R_1 posiada znaczenie podane w
zastrz. 1, kondensuje się z aroniatycznym,
aralitycznym albo zawierającym do 5 ato-
mów węgla alicyklicznym albo nasyconym
alifatycznym związkiem karbonylowym
o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym,
a utworzony hydrazon traktuje się haloid-
kiem metylo- lub etylomagnezowym i utwo-
rzony produkt addycyjny hydrolizuje.

17. Odmiana sposobu według zastrz. 2, zna-
mienna tym, że hydrazyd kwasu, o ogólnym
wzorze (2):



w którym R_1 posiada znaczenie podane w
zastrz. 2, kondensuje się z benzaldehydem
albo zawierającym do 5 atomów węgla ali-
cyklicznym albo nasyconym alifatycznym
związkiem karbonylowym o łańcuchu pro-
stym lub rozgałęzionym, a utworzony hy-
drazon traktuje się haloidkiem metylo- albo
etylomagnezowym i utworzony produkt ad-
dycyjny hydrolizuje.

18. Sposób według zastrz. 2-4, znamien-
nym tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się kwas
3,4-dwumetylobenzoesowy.

F. Hoffmann-La Roche & Co.
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au-
rzczyk patentowy