

CO4c 109/06



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43729

Kl. 12 q, 13

F. Hoffmann-La ROCHE & Co*)

Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania podstawionych hydrazydów kwasów

Patent trwa od dnia 7 października 1959 r.

Pierwszeństwo: 17 października 1958 r. (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania hydrazydów kwasów i ich soli, polegającego na kondensacji 1,2-dwuizopropylhydrazyny lub jej soli i z czynnikiem acylującym, posiadającym resztę $R-CO-$, przy czym R oznacza resztę fenyłową podstawioną przez jeden lub kilka atomów chlorowca, grupę nitrową, alkilową, acyloksylową, hydroksylową, alkoksylową, alkilendwuoksylową, alkilidenodwuoksylową i (lub) grupę alkilomerkapto-, w przypadku gdy R oznacza resztę fenyłową podstawioną przez grupę acyloksylową zmydla się ją ewentualnie do odpowiedniej podstawionej hydroksylem reszty i otrzymany hydrazyd kwasu ewentualnie przeprowadza się w sól.

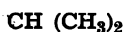
Jako środek acylujący stosuje się na przykład haloidki kwasów, szczególnie chlorek

kwasu lub bezwodniki kwasu. Bezwodnikami odpowiednimi w sposobie według wynalazku są symetryczne bezwodniki utworzone z 2 częścieczek kwasu o wzorze $R-COOH$, przy czym R posiada wyżej podane znaczenie, jak również bezwodniki mieszane, na przykład z niższymi kwasami alkanokarboksylowymi lub jednoestrami kwasu węglowego. Korzystnie przeprowadza się reakcję z molowymi ilościami środka acylującego i dwuizopropylhydrazyny. W przypadku stosowania haloidka kwasu reakcję prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład w benzenie z dodatkiem trzeciorzędowej zasady, na przykład pirydyny lub trójetyloaminy. Według jednej z odmian sposobu według wynalazku, jako zasadę można stosować w nadmiarze 1,2-dwuizopropylhydrazynę.

Otrzymane sposobem według wynalazku hydrazydy kwasów karboksylowych można przed-

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest Hugo Gutmann.

stawić za pomocą następującego wzoru ogólnego:



w którym R posiada wyżej podane znaczenie.

Przedstawicielami wytwarzanych, sposobem według wynalazku, hydrazydów kwasów karboksylowych są: 1-p-metylobenzoilo-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-p-izopropiolybenzoilo-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-p-III rzed.-butylobenzoilo - 1,2 - dwuiizopropiolyhydrazyna, 1- (3,4-dwumetylobenzoilo) -1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-(2, 4, 6-trójmetylobenzoilo) -1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-o-acetoksybenzoilo-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-m-acetoksybenzoilo-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-p-acetoksybenzoilo-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1- (2,4-dwuacetoksybenzoilo) - 1,2 - dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-(2,5-dwuacetoksybenzoilo)-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1- (2- acetoksy- 3 -metylobenzoilo) -1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-o-hydroksybenzoilo - 1,2 - dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-m-hydroksybenzoilo- 1,2 - dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-p-hydroksybenzoilo- 1,2 - dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-(2,4dwuhydroksybenzoilo)-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-(2,5-dwuhydroksybenzoilo)-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-(2-hydroksy-3-metylobenzoilo) - 1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-o-metoksybenzoilo- 1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-p-metoksybenzoilo - 1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-o-etoksybenzoilo-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-p-etoksybenzoilo-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1- (3,4-dwumetoksybenzoilo) - 1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1- (3,4-metylenodwuksybenzoilo)-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-(3,4-etylenodwuksybenzoilo) - 1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1- (3,4,5-trójmetoksybenzoilo) -1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-(2-metoksy-3-metylobenzoilo) 1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1- (2 - acetoksy-5-metoksybenzoilo)-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-(4-acetoksy-3-metoksybenzoilo)-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-(2-hydroksy-5-metoksybenzoilo)-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-(4-hydroksy-3-metoksybenzoilo)-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-p-metylmerkaptobenzoilo-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-o-etylmerkaptobenzoilo-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-o-bromobenzoilo-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-m-bromobenzoilo-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-p-bromobenzoilo - 1,2 - dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-o-chlorobenzoilo - 1,2 - dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-m-chlorobenzoilo-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-p-chlorobenzoilo- 1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-p-nitrobenzoilo- 1,2 - dwuiizopropiolyhydrazyna,

1- (2,4-dwuchlorobenzoilo) -1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1- (3,4-dwuchlorobenzoilo) -1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1- (2,6 - dwuchlorobenzoilo) -1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-p-fluorobenzoilo -1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-o-jodobenzoilo-1,2 - dwuiizopropiolyhydrazyna, 1- (3 - chloro - 4 -metylobenzoilo) - 1,2 - dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-(2-acetoksy-5-chlorobenzoilo)-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1- (2 - hydroksy- 5 -chlorobenzoilo) -1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna, 1-(3-chloro-4-metoksybenzoilo)-1,2-dwuiizopropiolyhydrazyna 1-(2- chloro-5-nitrobenzoilo) - 1,2 - dwuiizopropiolyhydrazyna.

Wytworzone sposobem według wynalazku dwupodstawione hydrazydy kwasów karboksylowych można znanym sposobem przeprowadzić w odpowiednie sole przez reakcję z nieorganicznymi ewentualnie organicznymi kwasami, jak na przykład kwasem solnym, fosforowym, szczawiowym, winowym.

Otrzymane sposobem według wynalazku podstawione hydrazydy kwasów wywierają działanie hamujące w stosunku do monoamino-oksydazy; poszczególni przedstawiciele odznaczają się szczególnie wybitnym działaniem przeciwdepresyjnym i wpływają na zwiększenie wagi w kacheksji. Częściowo posiadają one również działanie przeciwwgorączkowe.

Przykład I. Roztwór 18,3 g chlorku p-izopropiolybenzoilu w 100 ml absolutnego benzenu wkrapla się mieszając do roztworu 32 g 1,2-dwuiizopropiolyhydrazyny w 150 ml absolutnego benzenu, przy czym wytrąca się chlorowoderek 1,2 - dwuiizopropiolyhydrazyny. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, oziębia, przesącza i przesącz odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje się w próżni. Otrzymuje się 1-p-izopropiolybenzoilo- 1,2-dwuiizopropiolyhydrazynę, o temperaturze wrzenia 112—114°C/0,07 mm.

Stosując 18,3 g chlorku 2,4,6-trójmetylobenzoilu zamiast chlorku p-izopropiolybenzoilu otrzymuje się w analogiczny sposób 1-(2,4,6-trójmetylobenzoilo) - 1,2-dwuiizopropiolyhydrazynę w postaci bezbarwnego oleju, o temperaturze wrzenia 110—111°C/0,01 mm Hg. Przy traktowaniu roztworu tego związku w eterze alkoholowym roztworem chlorowodoru wytrąca się chlorowoderek, który po przekrystalizowaniu w mieszaninie alkoholu i eteru topnieje w temperaturze 121—122°C.

Przykład II. Roztwór 15,5 g chlorku p-toluilu w 100 ml absolutnego benzenu wkrapla się w ciągu 3 godzin, mieszając w temperaturze pokojowej, do roztworu 25,5 g 1,2-dwuiizopropylodrazyny w 300 ml absolutnego benzenu, wytrąca się przy tym chlorowoderek 1,2-dwuiizopropylodrazyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 4 godzin, w temperaturze 40°C, oziębia, przesącza, przemywa przesącz wodą i nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje w próżni. Otrzymuje się 1-p-toluilo-1,2-dwuiizopropylodrazynę, o temperaturze wrzenia 76—77°C/0.04 mm Hg. Pozostawiony destylat krzepnie na krystaliczną masę; temperatura topnienia 41—42°C. Odpowiedni chlorowoderek topnieje w temperaturze 163—164°C.

Stosując 19,5 g chlorku p-III. rzęd.-butylobenzoilu zamiast chlorku p-toluilu otrzymuje się w analogiczny sposób 1-p-III rzęd.-butylobenzoilo-1,2-dwuiizopropylodrazynę, o temperaturze wrzenia 98—100°C/0.03 mm Hg; temperatura topnienia chlorowodoru 165—166°C. Przez zastosowanie 17 g chlorku p-anizoilu zamiast chlorku p-toluilu otrzymuje się w analogiczny sposób 1-p-anizoilo-1,2-dwuiizopropylodrazynę, o temperaturze wrzenia 95—96°C/0.01 mm Hg; odpowiedni chlorowoderek topnieje z rozkładem w temperaturze 165—166°C.

Przykład III. Roztwór 23 g chlorku 3,4,5-trójmetoksybenzoilu w 100 ml absolutnego benzenu wkrapla się w ciągu 2 godzin, mieszając, w temperaturze pokojowej, do roztworu 25,5 g 1,2-dwuiizopropylodrazyny w 300 ml absolutnego benzenu, przy czym wytrąca się chlorowoderek 1,2-dwuiizopropylodrazyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze 40°C, następnie oziębia, przesącza, przesącz przemywa wodą i nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i suszy nad siarczanem sodowym. W dalszym ciągu stęża się w próżni do suchości i pozostałość przekrystalizowuje w eterze naftowym. Otrzymuje się 1-(3,4,5-trójmetoksybenzoilo)-1,2-dwuiizopropylodrazynę, pod postacią bezbarwnych pryzm, o temperaturze topnienia 63—64°C.

Przykład IV. Roztwór 20 g chlorku o-acetoksybenzoilu w 100 ml absolutnego benzenu wkrapla się w ciągu 2 godzin, mieszając w temperaturze pokojowej do roztworu 25,5 g 1,2-dwuiizopropylodrazyny w 300 ml absolutnego benzenu, przy czym wytrąca się chlorowoderek 1,2-dwuiizopropylodrazyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej 4 godziny, w tempera-

turze 40°C, następnie oziębia, przesącza, przesącz przemywa wodą i nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje się w próżni. Otrzymuje się 1-(c-acetoksybenzoilo)-1,2-dwuiizopropylodrazynę, o temperaturze topnienia 95—97°C/0.01 mm Hg.

25 g tego związku rozpuszcza się w temperaturze 50°C przez wytrząsanie z 250 ml 3n. lugu sodowego i następnie natychmiast oziębia się. Przy zakwaszeniu stężonym kwasem solnym wytrąca się żywica, która przy ucieraniu krystalizuje. Po odsączeniu pozostały osad przemywa się wodą, suszy i przekrystalizowuje w eterze. Otrzymuje się 1-salicylo-1,2-dwuiizopropylodrazynę, o temperaturze topnienia 93—94°C.

Przykład V. Roztwór 52,4 g chlorku p-chlorobenzoilu w 100 ml bewodnego benzenu wkrapla się mieszając, w ciągu 4 godzin, w temperaturze pokojowej, do roztworu 76,5 g 1,2-dwuiizopropylodrazyny w 1500 ml absolutnego benzenu, przy czym wytrąca się chlorowoderek 1,2-dwuiizopropylodrazyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 4 godzin, w temperaturze 40°C, następnie oziębia do temperatury pokojowej, przesącza bezbarwny roztwór benzenowy, przemywa przesącz wodą, suszy nad siarczanem sodowym i stęża w próżni do suchości. Stałą pozostałość przekrystalizowuje się w mieszaninie etanolu i wody (4:3). Otrzymuje się 1-p-chlorobenzoilo-1,2-dwuiizopropylodrazynę, o temperaturze topnienia 66—67°C.

Przykład VI. 29,5 g bezwodnika kwasu p-chlorobenzoowego przeprowadza się w stan zawiesiny w 200 ml bezwodnego alkoholu. Dodaje się w temperaturze 50—60°C 25,5 g 1,2-dwuiizopropylodrazyny, przy czym całość przechodzi do roztworu. Po zakończeniu dodawania, utrzymuje się temperaturę 50—60°C jeszcze w ciągu jednej godziny i pozostawia na noc do ochłodzenia. Mieszanina reakcyjna rozdziela się między eter i wodę, warstwę eterową oddziela się i przemywa wodą i nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego oraz suszy nad siarczanem sodowym. Zateża się w próżni do suchości, po czym pozostałość krzepnie wkrótce na krystaliczną masę. Po przekrystalizowaniu w eterze naftowym 1-p-chlorobenzoilo-1,2-dwuiizopropylodrazyna topnieje w temperaturze 66—67°C.

Przykład VII. Roztwór 12 g 1,2-dwuiizopropylodrazyny w 300 ml absolutnego benzenu dodaje się kroplami mieszając w tempe-

raturze pokojowej do roztworu 10,4 g chlorku 2,6-dwuchlorobenzoiłu w 50 ml absolutnego benzenu, przy czym zaczyna się natychmiast wytrącanie chlorowodoru dwuizopropylodrazyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 2 godzin, pozostawia na 1 godzinę, odsącza osad, przesącz przemywa wodą i roztwór benzenowy po wysuszeniu nad siarczanem sodowym odparowuje w próżni do suchości. Oleista, natychmiast krzepnąca pozostałość oczyszcza się przez rozpuszczenie w metanolu i wytrącenie dodatkiem wody. Tak otrzymana 1-(2,6-dwuchlorobenzoiło)-1,2-dwuizopropylodrazyna topnieje w temperaturze 73—75°C.

Przy zastosowaniu chlorku 2,4-dwuchlorobenzoiłu zamiast chlorku 2,6-dwuchlorobenzoiłu otrzymuje się po zagęszczeniu roztworu benzenowego olej, który oczyszcza się przez destylację. Otrzymuje się 1-(2,4-dwuchlorobenzoiło)-1,2-dwuizopropylodrazynę, o temperaturze wrzenia 120°C/0,05 mm Hg.

Przykład VIII. Roztwór 20 g chlorku kwasu weratrowego w 200 ml absolutnego benzenu wkrapla się mieszając, w temperaturze pokojowej w ciągu 4 godzin do roztworu 25,5 g 1,2-dwuizopropylodrazyny w 300 ml absolutnego benzenu, wytrąca się przy tym chlorowodorek 1,2-dwuizopropylodrazyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 4 godzin, w temperaturze 40°C, po czym ochładza się, przesącza, przesącz przemywa wodą i nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodowego i suszy nad siarczanem sodowym. Wreszcie zagęszcza się w próżni do suchości i stałą pozostałość przekryształizowuje w eterze naftowym. Otrzymuje się 1-weratroiło-1,2-dwuizopropylodrazynę o temperaturze topnienia 92,5—93,5°C.

Przykład IX. Roztwór 18,5 g chlorku p-nitrobenzoiłu w 100 ml absolutnego benzenu wkrapla się, mieszając w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, do roztworu 25,5 g 1,2-dwuizopropylodrazyny w 300 ml absolutnego benzenu, przy czym wytrąca się chlorowodorek 1,2-dwuizopropylodrazyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 4 godzin, w temperaturze 40°C, ochładza, przemywa przesącz wodą i nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość przekryształizowuje się w eterze naftowym. Otrzymuje się 1-p-nitrobenzoiło-1,2-dwuizopropylodrazynę, o temperaturze topnienia 85—87°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania podstawionych hydrazydów kwasów i ich soli, znamienny tym, że 1,2-dwuizopropylodrazynę lub jej sól kondensuje się ze środkiem acylującym, posiadającym resztę R-CO-, przy czym R oznacza resztę fenyłową podstawioną przez jeden lub kilka atomów chlorowca, grupę nitrową, alkilową, acyloksylową, hydroksylową, alkoksylową, alkilendwuoksylową, alkilidenodwuoksylową i (lub) grupę alkilomerkapto-, w przypadku gdy R oznacza resztę fenyłową podstawioną przez grupę acyloksylową zmydla się ją ewentualnie do odpowiedniej reszty hydroksylowej i otrzymany hydrazyd kwasu karboksyloвого przeprowadza się w sól.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako środek acylujący stosuje się haloidek kwasu.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że jako środek acylujący stosuje się chlorek kwasu.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako środek acylujący stosuje się bezwodnik kwasu.
5. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że chlorek p-izopropylbenzoiłu kondensuje się 1,2-dwuizopropylodrazyną.
6. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że chlorek p-toluilu kondensuje się 1,2-dwuizopropylodrazyną.
7. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że chlorek p-III rzęd. butylbenzoiłu kondensuje się z dwuizopropylodrazyną.
8. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że chlorek p-chlorobenzoiłu kondensuje się z 1,2-dwuizopropylodrazyną.
9. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że chlorek 2,4-dwuchlorobenzoiłu kondensuje się z 1,2-dwuizopropylodrazyną.
10. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że chlorek p-anizoiłu kondensuje się z 1,2-dwuizopropylodrazyną.
11. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że chlorek weratroiłu kondensuje się z 1,2-dwuizopropylodrazyną.
12. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że chlorek o-acetoksybenzoiłu kondensuje

się 1,2-dwuizopropylowodzem i grupę
acetoksyłową zmydla się w produkcie kon-
densacji.

13. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym,
że chlorek p-nitrobenzoilu kondensuje się

1,2-dwuizopropylowodzem.

F. Hoffmann-La ROCHE & Co
Aktiengesellschaft
Zastępca: dr Andrzej Au,
rzecznik patentowy.