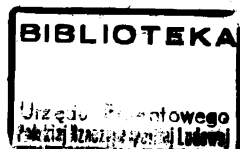


07c 109/10



# POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

## OPIS PATENTOWY

Nr. 44972

Kl. 12 q, 1 a.

F. Hoffmann — La Roche &amp; Co. Aktiengesellschaft\*)

Bazyleja, Szwajcaria

### Sposób wytwarzania heterocyklicznych hydrazydów kwasów

Patent trwa od dnia 4 marca 1959 r.

Pierwszeństwo: 28 marca 1958 r. (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych heterocyklicznych hydrazydów kwasów o wzorze ogólnym:



w którym  $R_1$  oznacza resztę tiofenową, pirolową, albo N-alkilopirolową, ewentualnie podstawioną chlorowcem, grupą alkilową, alkoksylową albo grupą alkilomerkapto, a  $R_2$  oznacza resztę alkilową albo zawierającą do 7 atomów węgla, resztę alicykliczną lub resztę nasyconego węglowodoru alifatycznego, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym oraz ich soli przez kondensację kwasu, o wzorze ogólnym:



z podstawioną hydrazyną, o wzorze ogólnym:



przy czym  $R_1$  i  $R_2$  posiadają wyżej podane znaczenie, w obecności karbodiimidu i ewen-

tualnie przeprowadzenie otrzymanego związku w sól.

Resztę  $R_2$  stosowaną w wyżej wymienionych wzorach stanowią najkorzystniej niższe reszty alkilowe, np. etylowa, izopropylowa, n-butylova, drugorzędowa i trzeciorzędowa butylowa, reszty cykloalkilowe np. cyklopropylowa i butylowa. Jako reszty N-alkilowe grupy alkilowej wchodzi przede wszystkim w rachubę niższe reszty alkilowe, zwłaszcza metylowa i etylowa. Odpowiednimi podstawnikami przy atomach węglowych reszt pirolowych ewentualnie tiofenowych są np. niższe grupy alkilowe, zwłaszcza metylowa i propylowa, niższe grupy alkoksylowe jak metoksylowa i etoksylowa oraz atomy chlorowca jak chlor i brom.

Sposób według wynalazku polega na kondensacji podstawionego przy dowolnym atomie węgla grupą karboksylową tiofenu, pirolu albo N-alkilopirolu z podstawioną hydrazyną w obecności karbodiimidu. Do reszty można stosować wprost kwasy albo ich sole. Zastano-

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

w zdolniejsze do reakcji estry, holoideki, bezwodniki itd. nie jest konieczna. N, N' dwupodstawione karbodwuimidy stosowane jako środki kondensujące otrzymuje się np. działaniem p-toluenosulfochloroku na dwupodstawione pochodne mocznika w pirydynie. W toku reakcji odzyskuje się odpowiednie pochodne mocznika. Dzięki stosowaniu odpowiednio podstawionych karbodwuimidów, np. N, N' -dwucykloheksylokarbodwuimidu, otrzymuje się jako produkty uboczne pochodne mocznika, łatwo dające się oddzielić od produktu reakcji. Reakcję prowadzi się w temperaturze 0° – 50° C, najkorzystniej w temperaturze pokojowej lub nieco wyższej. Korzystnie jest stosować rozpuszczalnik, np. chlorek metylenu, chloroform, dioksan, czterohydrofuran, dwumetyloformamid lub aretonitryl, jak również wodę.

Wynalazek dotyczy również wytwarzania podstawionych heterocyklicznych hydrazydów kwasów na innej drodze. Można np. zdolną do reakcji pochodną kwasu tiofenokarboksylowego, pirolokarboksylowego albo N-alkilopirolokarboksylowego, jak np. ester, haloidek, bezwodnik albo amid, ewentualnie ogrzewając kondensować z podstawioną hydrazyną. Według innego sposobu postępowania sole otrzymane z kwasów tiofeno- lub pirolokarboksylowych z hydrazynami, wzór (3), ogrzewać do wysokich temperatur. W myśl jeszcze innej metody poddaje się reakcji hydrazyd kwasu tiofeno- albo pirolokarboksylowego ze związkami karbonylowym i redukuje otrzymany hydrazon, przy czym inne zawarte w cząsteczce nienasycone grupy można również uwodornić. Redukcję można przeprowadzić jednocześnie albo później, za pomocą wodoru w obecności katalizatorów, np. tlenku platyny, węgla palladowego itd., najkorzystniej w obojętnym rozpuszczalniku. W myśl jeszcze innego sposobu postępowania można otrzymane hydrazony redukować za pomocą związków kompleksowych wodorków metali, np. wodorku litowo-glinowego, wodorku sodowo-borowego itd. Można również działać na hydrazyd kwasu związkiem karbonylowym i traktować otrzymany hydrazon związkiem Grignarda, po czym hydralizować wytworzony związek addycyjny. Jako związki Grignarda stosuje się korzystnie haloideki metylo- lub etylomagnezowe.

Do przedstawicieli heterocyklicznych hydrazydów kwasów otrzymanych sposobem według wynalazku można zaliczyć:

1-(2'-tenoilo) - 2-etylohydrazynę; 1-(2'-tenoilo)-2-izopropylhydrazynę; 1-(2'-tenoilo) - 2-butylohydrazynę; 1-(2'-tenoilo) - 2-II rząd. butylohydrazynę; 1-(2'-tenoilo) - 2-III rząd. butylohydrazynę; 1-(2'-tenoilo) - benzylohydrazynę; 1-(5'-chloro-2'-tenoilo) - 2-izopropylhydrazynę; 1-(5'-chloro - 2'-tenoilo) - 2-n-butylohydrazynę; 1-(5'-chloro - 2'-tenoilo) - 2-benzylohydrazynę; 1-(3'-metylo - 2'-tenoilo) - 2-izopropylhydrazynę; 1-(3'-metylo - 2'-tenoilo) - 2-cyklopropylhydrazynę; 1-(3'-metylo - 2'-tenoilo) - 2-benzylohydrazynę; 1-(4'-metylo - 2'-tenoilo) - 2-n-propylhydrazynę; 1-(4'-metylo-2'-tenoilo)-2-benzylohydrazynę; 1-(4'-metylo-2'-tenoilo)-2-benzylohydrazynę; 1-(5'-metylo - 2'-tenoilo) - 2-etylohydrazynę; 1-(5'-metylo - 2'-tenoilo) - 2'-izopropylhydrazynę; 1-(5'-metylo - 2'-tenoilo)-2'-benzylohydrazynę; 1-(4', 5'-dwubromo - 2'-tenoilo) - 2'-benzylohydrazynę; 1-(4', 5'-dwubromo - 2'-tenoilo) - 2'-izopropylhydrazynę; 1-(4', 5'-dwubromo - 2'-tenoilo) - 2-benzylohydrazynę; 1-(3'-tenoilo) - 2-izopropylhydrazynę; 1-(3'-tenoilo) - 2-n-butylohydrazynę; 1-(3'-tenoilo)-2-benzylohydrazynę; 1-(2'-bromo-3'-tenoilo)-2-izopropylhydrazynę; 1-(2'-bromo-3'-tenoilo)-2-benzylohydrazynę; 1-(2'-metylo-5'-metoksy-3'-tenoilo)-2-izopropylhydrazynę; 1-(2'-metylo-5'-metoksy-3'-tenoilo)-2-benzylohydrazynę; 1-(pirolo-2'-karbonylo) - 2-etylohydrazynę; 1-(pirolo-2'-karbonylo) - 2-izopropylhydrazynę; 1-(pirolo-2'-karbonylo) - 2-II rząd. butylohydrazynę; 1-(pirolo-2'-karbonylo) - 2-benzylohydrazynę; 1-(1'-metylopirolo-2'-karbonylo) - 2-izopropylhydrazynę; 1-(1'-metylopirolo-2'-karbonylo) - 2-n-butylohydrazynę; 1-(1'-metylopirolo-2'-karbonylo) - 2-benzylohydrazynę; 1-(1'-etylopirolo-2'-karbonylo)-2'-etylohydrazynę; 1-(1'-etylopirolo-2'-karbonylo) - 2'-izopropylhydrazynę; 1-(1'-etylopirolo-2'-karbonylo) - 2-benzylohydrazynę; 1-(3', 5'-dwumetylopirolo-2'-karbonylo) - 2'-izopropylhydrazynę; 1-(3', 5'-dwumetylopirolo-2'-karbonylo) - 2-n-butylohydrazynę; 1-(3', 5'-dwumetylopirolo-2'-karbonylo) - 2-II rząd. butylohydrazynę; 1-(3', 5'-dwumetylopirolo-2'-karbonylo)-2'-benzylohydrazynę; 1-(3'-5'-dwumetylopirolo-2'-karbonylo) - 2-benzylohydrazynę; 1-(3', 5'-dwumetylo-4'-bromopirolo-2'-karbonylo) - 2'-izopropylhydrazynę; 1-(3', 5'-dwumetylo-4'-bromopirolo-2'-karbonylo) - 2'-benzylohydrazynę; 1-(pirolo-3'-karbonylo) - 2-izopropylhydrazynę; 1-(pirolo-3'-karbonylo) - 2'-benzylohydrazynę; 1-(2, 5'-dwumetylopirolo-3'-karbonylo) - 2-etylohydra-

zynę; 1-(2', 5'-dwumetylopirolo-3'-karbonylo)-2-izopropylhydrazynę; 1-(2', 5'-dwumetylopirolo-3'-karbonylo) - 2-benzylhydrazynę; 1-(1', 2', 5'-trójmetylopirolo-3'-karbonylo) - 2-izopropylhydrazynę; 1-(1', 2', 5'-trójmetylopirolo-3'-karbonylo) - 2-III rzęd. butylhydrazynę; 1-(1', 2', 5'-trójmetylopirolo-3'-karbonylo) - 2-benzylhydrazynę.

Otrzymane sposobem według wynalazku hydrazydy kwasów tworzą zdefiniowane sole zarówno z kwasami nieorganicznymi jak i organicznymi, np. z chlorowcowodorami jak kwas chlorowodorowy, jodowodorowy, z innymi kwasami mineralnymi jak kwas siarkowy, fosforowy, azotowy i z kwasami organicznymi jak kwas winowy, cytrynowy, kamforosulfonowy, etanosulfonowy, salicylowy, askorbinowy, maleinowy, migdałowy, itd. Szczególnie wartościowymi solami są haloidki wodoru, zwłaszcza chlorowodoroki. Addycyjne sole kwasów otrzymuje się przez działanie na pochodną hydrazyny w obojętym rozpuszczalniku nadmiarem odpowiedniego kwasu.

Wytworzone sposobem według wynalazku produkty i ich sole hamują monoaminooksydazę, niektóre z tych produktów odznaczają się wybitnym działaniem przeciwdepresyjnym i wpływają na przyrost wagi w przypadkach kacheksji.

**Przykład I.** 1-(2'-tenoilo)-2-izopropylhydrazyna. 250 g hydrazydu kwasu tiofeno-2-karboksylowego ogrzewa się do wrzenia w 1000 ml acetonu w ciągu 2 godzin, pod chłodnicą zwrotną. Odparowuje się w próżni do sucha i krystalizuje pozostałość w acetonie i eterze naftowym; temperatura topnienia 108—109°C.

130 g tak otrzymanej 1-(2'-tenoilo)-2-izopropylidenohydrazyny uwodarnia się wodorem w 1000 ml etanolu z dodatkiem 6 g tlenku platyny i 30 g węgla aktywnego w temperaturze 40°C, pod ciśnieniem 20 atm. aż do związania jednego równoważnika wodoru. Mieszaninę reakcyjną oddziela się od katalizatora przez przesączenie, zagęszcza i krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje w mieszaninie estru octowego i eteru naftowego; temperatura topnienia 110—111°C.

**Przykład II.** 1-(3'-tenoilo)-2-izopropylhydrazyna 4,2 g 1 (3'-tenoilo-2-izopropylhydrazyny (wytworzonej z hydrazydu kwasu tiofeno-3-karboksylowego przez ogrzewanie do wrzenia z acetonem, jak podano w przykładzie I; temperatura topnienia 121°C), rozpuszcza się w 50 ml etanolu i jak w przykładzie I uwodarnia w obec-

ności 0,3 g tlenku platyny i 2 g węgla aktywnego. Produkt uwodornienia topnieje po przekrystalizowaniu w eterze, w temperaturze 123°C. **Przykład III.** 1-(2'-tenoilo)-2-benzylhydrazyna. 12,8 g kwasu tiofeno-2-karboksylowego rozpuszcza się w 300 ml acetonitrylu, zadaje 10,1 g trójetyloaminy i 15,85 g jednochlorowodoru benzylhydrazyny i miesza w ciągu 1/2 godziny. Następnie dodaje się 20,63 g dwucykloheksylokarboduimidu, przy czym na początku utrzymuje się temperaturę przez słabe chłodzenie poniżej 30°C. Po 4-godzinym mieszanii, odsącza się od wytrąconego N,N'-dwucykloheksylomocznika i przesącza odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i wyciąg eterowy ekstrahuje się wyczerpująco 3-n kwasem solnym. Do wyciągu dodaje się stężony wodorotlenek sodowy aż do wartości pH = 9-10 i następnie ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje w mieszaninie benzenu i eteru naftowego; temperatura topnienia 114—115°C.

**Przykład IV.** 1-(pirolo-2'-karbonylo)-2-izopropylhydrazyna. 10 g otrzymanego jak w przykładzie I przez ogrzewanie do wrzenia hydrazydu kwasu pirolo-2-karboksylowego z acetonem 1-(pirolo-2'-karbonylo)-2-izopropylidenohydrazyny (temperatura topnienia 182°C) rozpuszcza się w 1000 ml etanolu i uwodarnia w obecności 0,5 g tlenku platyny w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem normalnym aż do związania równoważnika wodoru. Część produktu uwodornienia, która wykryształizowuje, przeprowadza się z powrotem do roztworu przez lekkie ogrzanie, w celu umożliwienia oddzielenia od katalizatora przez odsączenie. Z zagęszczonego przesącza krystalizuje 1-(pirolo-2'-karbonylo)-2-izopropylhydrazyna w postaci delikatnych igieł; temperatura topnienia 211—212°C.

**Przykład V.** 1-(2'-tenoilo)-2'-(1'-benzyloetylo)-hydrazyna. 14 g hydrazydu kwasu tiofeno-2-karboksylowego rozpuszcza się w 50 ml alkoholu i ogrzewa do wrzenia z 13 g benzylometyloketonem w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Przy ochładzaniu do 0°C krystalizuje 1-(2'-tenoilo) 2-(1'-benzyloetylideno)-hydrazyna; temperatura topnienia 136—138°C.

23 g otrzymanej 1-(2'-tenoilo)-2-(1'-benzyloetylideno)-hydrazyny zadaje się wolno w 700 ml absolutnego eteru, mieszając i chłodząc wodą lodową roztworem 2,6 g wodoru litowo-glinowego w 50 ml absolutnego eteru. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 5 godzin, przy czym

powoli podnosi się temperaturę do 20°C. Po ostrożnym dodaniu 7 ml wody ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1/2 godziny pod chłodnicą zwrotną i odsącza od części nierozpuszczonych. Pozostałość ogrzewa się jeszcze raz do wrzenia z eterem i sączy. Połączone przesącze zagęszcza się pozostałość traktuje 3 razy po 300 ml 3-n wodorotlenku sodowego. Alkaliczne wyciągi do prowadzą się przez dodanie stężonego kwasu solnego do wartości pH 8-9 i wydzielony olej rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy suszy i zadaje alkoholowym roztworem kwasu solnego, po czym wytrąca się krystaliczny osad. Osad odsącza się i przekształca w alkohol. Otrzymuje się chlorowodorek 1-(2-tenoilo)-2-(4-benzylotyl)-hydrazyny; o temperaturze topnienia 233-235°C.

Otrzymany chlorowodorek wytrząsa się w mieszaninie wody z eterem z taką ilością wodorotlenku sodowego, aby wartość pH wodnej warstwy osiągnęła poziom 8-9. Warstwę eterową oddziela się, suszy i odparowuje. Przy destylacji otrzymuje się w temperaturze 145°C/0,005 mm Hg 1-(2-tenoilo)-2-(4-benzylotyl)-hydrazynę w postaci bezbarwnej, lepkiej cieczy.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania podstawionych heterocyklicznych hydrazyn i kwasów o wzorze ogólnym:



w którym  $R_1$  oznacza resztę tiofenową, pirolową albo N-alkilopirylową; ewentualnie podstawioną chlorowcem, grupą alkilową, alkoxyliową albo grupą alkilomerkapto-, a  $R_2$  oznacza resztę aralkilową albo zawierającą do 7 atomów węgla resztę alicykliczną lub resztę nasyconego węglowodoru alifatycznego o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym oraz ich soli; znamieny tym, że kondensuje się kwas o wzorze ogólnym:



z podstawioną hydrazyną o wzorze ogólnym:



przy czym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, w obecności karbodwumidu i ewentualnie przeprowadza w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że kondensację prowadzi się ewentualnie w rozpuszczalniku w temperaturze 15° - 30°C; zamiast przeprowadzania reakcji w obecności karbodwumidu.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że do kondensacji z hydrazyną stosuje się zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną kwasu jak ester, haloidek, amid albo bezwodnik kwasu.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że hydrazynę kwasu o wzorze ogólnym:



w którym  $R_1$  ma znaczenie podane w zastrz. 1, kondensuje się z aromatycznym, aralifatycznym albo zawierającym do 7 atomów węgla alicyklicznym albo nasyconym alifatycznym o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym związkiem karbonylowym utworzony hydrazon uwodarnia jednocześnie albo później.

5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że hydrazynę kwasu o wzorze ogólnym:



w którym  $R_1$  ma znaczenie podane w zastrz. 1, kondensuje się z aromatycznym, aralifatycznym, alicyklicznym albo nasyconym, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu alifatycznym związkiem karbonylowym utworzony hydrazon traktuje haloidek metyle ewentualnie etylmagnezowym, a wytworzony produkt addycyjny hydrolizuje.

6. Sposób według zastrz. 1-5, znamieny tym, że stosuje się hydrazynę, w której wzorze ogólnym  $R_2$  oznacza resztę benzyliową albo zawierającą do 7 atomów węgla alicykliczną albo nasyconą alifatyczną resztę węglowodoru alifatycznego, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym.

F. Hoffmann-La Roche & Co.  
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au-  
rzejczak patentowy

