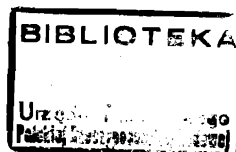




Cofc 109/08



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44074

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. (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy wytwarzania podstawionych hydrazydów kwasów o wzorze ogólnym 1:



w którym R_1 oznacza nasyconą albo nienasyconą resztę węglowodorową zawierającą 10 — 20 atomów węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a R_2 oznacza resztę aralkilową albo resztę węglowodorową zawierającą do 6 atomów węgla, alicykliczną albo nasyconą alifatyczną o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym oraz soli tych hydrazydów kwasów.

W myśl wynalazku otrzymuje się określone wyżej nowe hydrazydy kwasów bądź to przez kondensację kwasu o wzorze ogólnym $R_1 - COOH$ (2) z podstawioną hydrazyną o wzorze ogólnym $H_2N - NH - R_2$ (3), w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane wyżej, w obecności

N, N' — dwupodstawionego karbodwuimidu, po czym przeprowadza się ewentualnie otrzymane wolne hydrazydy kwasu w ich sole.

Sposobem według wynalazku kondensuje się kwas karboksylowy z podstawioną hydrazyną w obecności N, N' — dwupodstawionego karbodwuimidu. Do kondensacji można stosować kwasy albo sole tychże, na przykład sole potasowe. Przemiana kwasu w zdolniejsze do reakcji estry, haloidki, bezwodniki itd. nie jest konieczna. Stosowane jako środki kondensujące N, N' — dwupodstawione karbodwuimidy można wytwarzać np. przez traktowanie dwupodstawionych pochodnych mocznikowych za pomocą p-toluenosulfochlorku w pirydynie. Podczas reakcji według wynalazku odzyskuje się odpowiednie pochodne mocznikowe. Przez zastosowanie odpowiednio podstawionych karbodwuimidów otrzymuje się jako produkty uboczne pochodne mocznikowe, które łatwo dają się oddzielić od produktu reakcji. Jako N, N' — dwupodstawiony karbodwuimid można stosować

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

np. N, N' -dwucykloheksylokarbodwuimid. Reakcję prowadzi się np. w temperaturze 0 - 50° C, korzystnie w temperaturze pokojowej lub nieco wyższej. Korzystnie jest stosować rozpuszczalnik, jak np. chlorek metylenowy, chloroform i oksan, czterohydrofuran, dwumetyloformamid lub acetonitryl, jako też wodę.

Wynalazek dotyczy również sposobu wytwarzania wspomnianych nowych hydrazydów kwasów o wzorze 1 na innej drodze. Można na przykład zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną kwasu o wzorze 2 jak ester, haloidek lub bezwodnik albo amid kondensować, ewentualnie ogrzewając z podstawioną hydrazyną o wzorze 3. Można również sole wytworzone z kwasów według wzoru 2 i hydrazynę o wzorze 3 ogrzewać do wysokiej temperatury. Według innej metody poddaje się reakcji hydrazyd o wzorze 2 ze związkami karbonylowymi i redukuje otrzymany hydrazon, np. przez katalityczne uwodornienie przy użyciu platyny albo węgla palladowego jako katalizatora, albo przez reakcję z wodorkiem litowo-glinowym. Jako związki karbonylowe można stosować np. aceton, metyloetyloketon albo benzaldehyd. Obie reakcje można przeprowadzać jednocześnie, albo kolejno. Można przy tym również uwodornić inne nienasycone grupy obecne w cząsteczce. W myśl dalszego wykonania sposobu według wynalazku poddaje się reakcji hydrazyd kwasu o wzorze 2 ze związkiem karbonylowym, działając na wytworzony hydrazon związkiem Grignarda i utworzony związek addycyjny poddaje hydrolizie. Jako związki Grignarda stosuje się haloidek metylo- albo etylomagnezowy.

Sposobem według wynalazku można otrzymać następujące hydrazydy kwasów:

1-palmitoilo-2-izopropylodhydrazynę, 1-palmitoilo-2-benzylodhydrazynę, 1-palmitoilo-2-fenyletylodhydrazynę, 1-palmitoilo-2-trzecieord. butylohydrazynę, 1-stearoilo-2-benzylodhydrazynę, 1-stearoilo-2-trzecieord. butylohydrazynę, 1-stearoilo-2-izopropylodhydrazynę, 1-oleilo-2-benzylodhydrazynę, 1-oleilo-2-trzecieord. butylohydrazynę, 1-elaidonoilo-2-izopropylodhydrazynę, 1-mirystynoilo-2-izopropylodhydrazynę, 1-mirystynoilo-2-trzecieord. butylohydrazynę, 1-arachidonoilo-2-benzylodhydrazynę, 1-arachidonoilo-2-izopropylodhydrazynę, 1-arachinylo-2-izopropylodhydrazynę, 1-linoilo-2-izopropylodhydrazynę, 1-linolenilo-2-izopropylodhydrazynę.

Pod względem farmakologicznym przedstawiają dużą wartość hydrazydy wywodzące się

z kwasu palmitynowego i stearynowego, w których R₂ jest resztą izopropylową, albo benzylową.

Wytworzone sposobem według wynalazku podstawione hydrazydy kwasowe tworzą dobrze zdefiniowane sole z nieorganicznymi jak również z organicznymi kwasami, np. z chlorowodorowymi, jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, jodowodorowy, z innymi kwasami nieorganicznymi jak kwas siarkowy, fosforowy, azotowy oraz z kwasami organicznymi, jak kwas winowy, cytrynowy, kamforosulfonowy, etanosulfonowy, salicylowy, askrobinowy, maleinowy, migdałowy itd. Wyróżniają się sole chlorowodorów zwłaszcza chlorowodoroki. Sole addycyjne z kwasami otrzymuje się w obojętnym rozpuszczalniku przez działanie na pochodne hydrazyn nadmiarem odpowiedniego kwasu.

Wytworzone sposobem według wynalazku podstawione hydrazydy kwasowe oraz ich sole hamują monoaminoooksydazy i niektóre z nich wykazują wybitne działanie antydepresyjne i działają na wzrost wagi w kacheksji. W ten sposób wzbogacają one asortyment środków leczniczych.

Przykład I. 20 g kwasu linolowego i 5.4 g izopropylodhydrazyny rozpuszcza się w 100 ml suchego chloru metylenu i miesza w ciągu kilku godzin w temperaturze pokojowej w 14.7 g dwucykloheksylokarbodwuimidu. Po odsączeniu wydzielonego dwucykloheksylomocznika odpędza się chlorek metylenowy w próżni, rozpuszcza pozostałość w eterze i usuwa ślady obecnego jeszcze kwasu linolowego przez wstrząsanie z roztworem kwaśnego węglanu sodowego. Surowy produkt kondensacji oczyszcza się przez destylację w wysokiej próżni, przy czym w temperaturze 170° C (0.005 mm Hg) otrzymuje się jako główną frakcję 1-linolilo-2-izopropylodhydrazynę w postaci żółtawego oleju zestalającego się w temperaturze około 0° C.

Przykład II. 10 g hydrazidu kwasu palmitynowego (otrzymanego z estru metylowego kwasu palmitynowego przez ogrzewanie z nadmiarem wodzianu hydrazyny w roztworze alkoholowym; temperatura topnienia 110° C) zawieszają się w 100 ml alkoholu i po dodaniu acetanu i katalizatora platynowego uwodarnia w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym. Po związaniu wyliczonej ilości wodoru oddziela się produkt reakcji od katalizatora

i zagęszczania do sucha. Wyodrębniana w ten sposób 1-palmitoil-2-izopropylodwuhydrazyna topnieje po przekrystalizowaniu w alkoholu w temperaturze 52—83°C.

① Nie uwodornienie hydrazynu kwasu palmitynowego przeprowadza się w obecności benzaldehydu zamiast acetonu, otrzymuje się w sposób analogiczny 1-palmitoil-2-benzylodwuhydrazynę o temperaturze topnienia 74—75°C.

Przykład III. 60 g kwasu stearynowego ogrzewa się do wrzenia ze 100 ml metanolu i 2 ml kwasu siarkowego w ciągu 5 godzin. Otrzymuje się przy tym 63 g estru metylowego kwasu stearynowego, o temperaturze wrzenia 115—118°C (0.05 mmHg) 57.2 g powyższego estru gotuje się z 11.5 g wodzianu dwuhydrazyny w 100 ml alkoholu. Otrzymany hydrazyn kwasu stearynowego przekrystalizowuje się w alkoholu. Temperatura topnienia 112°C. Przez gotowanie z acetonem otrzymuje się 1-stearoil-2-izopropylidodwuhydrazynę (temperatura topnienia 57—58°C), którą uwodarnia się w roztworze alkoholowym, w obecności katalizatora platynowego, w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym. Po odsączeniu od katalizatora otrzymuje się przez zagęszczenie przesączu i przekrystalizowanie pozostałości w alkoholu 1-stearoil-2-izopropylodwuhydrazynę o temperaturze topnienia 85—86°C.

Przykład IV. 6.6 g estru metylowego kwasu palmitynowego ogrzewa się z 9.5 g izopropylodwuhydrazyny w ciągu 62 godzin do temperatury 120°C. Następnie dodaje się do jeszcze gorącego stopu metanolu i chłodzi mieszaninę. Wytrącający się przy ochładzaniu osad odsysa się i przekrystalizowuje w metanolu, przy czym otrzymuje się czystą 1-palmitoil-2-izopropylodwuhydrazynę o temperaturze topnienia 82—83°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania podstawionych dwuhydrazyn kwasów o ogólnym wzorze:



w którym R_1 oznacza nasyconą albo nienasyconą resztę węglowodorową zawierającą 10—20 atomów węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a R_2 oznacza resztę aralkilową albo resztę węglowodorową zawierającą do 6 atomów węgla, alicykliczną albo nasyconą alifatyczną o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym oraz sole tych dwuhydrazyn kwasów, znamieny tym, że konden-

suje się kwas o ogólnym wzorze $R_1 - COOH$ z podstawioną dwuhydrazyną o ogólnym wzorze $H_2N - NH - R_2$ przy czym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, w obecności NiN -dwupodstawionego karbodwumidu, a otrzymane wolne dwuhydrazydy kwasów przeprowadza się ewentualnie w odpowiednie sole.

2. Sposób według zastr. 1, znamieny tym, że kondensację kwasu o wzorze ogólnym $R_1 - COOH$ z podstawioną dwuhydrazyną o wzorze ogólnym $H_2N - NH - R_2$ w obecności karbodwumidu prowadzi się w rozpuszczalniku w temperaturze 15—30°C.
3. Sposób według zastr. 1 i 2, znamieny tym, że jako karbodwumid stosuje się dwucykloheksylokarbodwumid.
4. Sposób według zastr. 1—3, znamieny tym, że jako kwas stosuje się kwas palmitynowy albo stearynowy.
5. Sposób według zastr. 1, znamieny tym, że zamiast przeprowadzania reakcji w obecności karbodwumidu stosuje się zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną kwasu o ogólnym wzorze $R_1 - COOH$.
6. Sposób według zastr. 5, znamieny tym, że jako funkcjonalną pochodną kwasu stosuje się ester, haloidek, amid albo bezwodnik.
7. Sposób według zastr. 5 i 6, znamieny tym, że stosuje się pochodną funkcjonalną kwasu palmitynowego albo stearynowego.
8. Sposób według zastr. 1—7, znamieny tym, że jako podstawioną dwuhydrazynę stosuje się izopropyl- albo benzylodwuhydrazynę.
9. Odmiana sposobu według zastr. 1, znamienna tym, że dwuhydrazyn kwasu o wzorze ogólnym $R_1 - COOH$, w którym R_1 posiada znaczenie podane wyżej, kondensuje się z aromatycznym, aralifatycznym albo zawierającym do 6 atomów węgla alicyklicznym lub nasyconym alifatycznym związkiem karbonylowym o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a tworzący się dwuhydrazon uwodarnia się równocześnie albo potem.
10. Sposób według zastr. 9, znamieny tym, że dwuhydrazon uwodarnia się katalitycznie np. w obecności platyny albo węgla palladowego.
11. Sposób według zastr. 9, 10, znamieny tym, że stosuje się dwuhydrazyn kwasu palmitynowego albo stearynowego.

12. Sposób według zastrz. 9—11, znamieny tym, że jako związek karbonylowy stosuje się aceton.
13. Sposób według zastrz. 9—11, znamieny tym, że jako związek karbonylowy stosuje się benzaldehyd.
14. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że hydrazyd kwasu o wzorze ogólnym $R_1 COOH$, w którym R_1 posiada znaczenie podane wyżej, kondensuje się z aromatycznym, aralifatycznym, albo zawierającym do 5 atomów węgla alicyklicznym

lub nasyconym alifatycznym związkiem karbonylowym o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, wytworzony hydrazon poddaje reakcji z haloidkiem metylo- lub etylomagnezowym, a wytworzony produkt addycyjny poddaje hydrolizie.

F. Hoffmann — La Roche & Co.
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au
recznik patentowy

