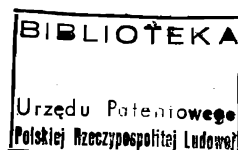


COFe 109/10



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44076

Kl. 12 q, 13

F. Hoffmann — La Roche & Co Aktiengesellschaft

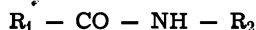
Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania heterocyklicznych hydrazydów

Patent trwa od dnia 12 lutego 1959 r.

Pierwszeństwo: 21 lutego 1958 r. (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych heterocyklicznych hydrazydów, o ogólnym wzorze 1:



w którym R_1 oznacza podstawioną przez chlorek grupę alkilową, alkoksylową lub grupę alkilomerkapto, — resztę pirazynową, R_2 oznacza resztę aralkilową lub resztę alicykliczną, zawierającą do 7 atomów węgla albo nasyconą resztę węglowodorową, alifatyczną, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym oraz ich soli przez kondensację kwasu, o ogólnym wzorze 2:



z podstawioną hydrazyną, o wzorze ogólnym 3:



przy czym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, w obecności karbodwuimidu i ich soli.

Według wynalazku kondensuje się ewentualnie podstawiony kwas pirazynokarboksylowy z podstawioną hydrazyną, o wzorze 3, w obecności

ci karbodwuimidu. Do reakcji można stosować bezpośrednio kwas lub jego sole na przykład sole metali alkalicznych. Przeprowadzenie kwasów w zdolniejsze do reakcji estry, haloidki, bezwodniki itd. jest zbyt trudne. Stosowane jako środki kondensujące N,N' — dwupodstawione karbodwuimidy można otrzymać np. przez traktowanie dwupodstawionych pochodnych mocznika z sulfochlorem p-toluenu w pirydynie. Sposobem według wynalazku odzyskuje się z powrotem odpowiednie pochodne mocznika. Przez zastosowanie odpowiednich podstawionych karbodwuimidów otrzymuje się jako produkty uboczne pochodne mocznika, które łatwo można oddzielić od produktów reakcji. Reakcję prowadzi się na przykład w temperaturze $0^\circ - 50^\circ$, przede wszystkim w temperaturze pokojowej lub nieco podwyższonej. Celowe jest stosowanie rozpuszczalnika. Stosuje się nie tylko rozpuszczalniki organiczne, jak na przykład chlorek metylenu, chloroform, dioksan, czterohydrofuran, dwumetyloformamid lub acetonitryl, lecz także wodę.

Wynalazek dotyczy również wytwarzania podstawionych heterocyklicznych hydrazydów kwasów na innej drodze. Można na przykład kondensować zdolną do reakcji pochodną kwasu pirazynokarboksylowego jak ester, haloidek, bezwodnik lub amid, przez ogrzewanie z podstawioną hydrazyną, o wzorze 3. Według innej postaci stosowania sposobu według wynalazku można sole utworzone z kwasów o wzorze 2 ogrzewać do wysokiej temperatury z hydrazyną o wzorze 3. Według innego sposobu prowadzi się reakcję hydrazydu kwasu pirazynokarboksylowego ze związkiem karbonylowym i redukuje się utworzony hydrazon. Redukcja może zachodzić jednocześnie lub później, na przykład przez katalityczne uwodornienie za pomocą katalizatorów, jak platyna lub węgiel palladowy, lub też na drodze reakcji z wodorkiem litowo-glinowym. Ulegają przy tym uwodornieniu inne grupy nienasycone znajdujące się w cząsteczce. Według jeszcze innego sposobu poddaje się reakcji hydrazyd kwasu pirazynokarboksylowego ze związkiem karbonylowym, utworzony hydrazon traktuje się związkiem Grignarda i hydrolizuje utworzony produkt addycyjny. Jako związki Grignarda stosuje się przede wszystkim haloidki metyli- lub etylomagnezowe.

Przedstawicielami hydrazydów kwasów, otrzymanych sposobem według wynalazku są:

1 - (pirazynokarbonylo) - 2 - n - propylohydrazyna, 1 - (pirazynokarbonylo) - 2 - izopropylohydrazyna, 1 - (pirazynokarbonylo) - 2 - II rząd. butylohydrazyna, 1 - (pirazynokarbonylo) - 2 - III rząd. butylohydrazyna, 1 - (pirazynokarbonylo) - 2 - benzylohydrazyna, 1 - (6' - metylopirazyno-) 2' (-karbonylo) - 2 - izopropylohydrazyna, 1 - (6' - metylopirazyno-) 2' (karbonylo) - 2 - cyklopropylohydrazyna, 1 - (6' - metylopirazyno-) 2' (-karbonylo) - 2 - (3' - penylo) - hydrazyna, 1 - (6' - metylopirazyno-) 2' (-karbonylo) - 2 - II - rząd. butylohydrazyna, 1 - (6' - metylopirazyno-) 2' (karbonylo) - 2 - benzylohydrazyna, 1 - (3' - bromopirazyno-) 2' (-karbonylo) - 2 - n - propylohydrazyna, 1 - (3' - bromopirazyno-) 2', (-karbonylo) - 2 - izopropylohydrazyna, 1 - (3' - bromopirazyno-) 2' (-karbonylo) - 2 - benzylohydrazyna.

Otrzymane sposobem według wynalazku podstawione hydrazydy kwasów mogą być przeprowadzone w odpowiednie sole przez reakcję z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, jak na przykład kwasem solnym, kwasem fosforowym, kwasem winowym, kwasem szczawowym.

Podstawione heterocykliczne hydrazydy kwasów ewentualnie ich sole posiadają cenne właściwości

terapeutyczne. Hamują one czynność monoaminooksydazy; niektóre z wymienionych związków cechuje wybitne działanie przeciwdrożdżowe oraz wpływają na podwyższenie wagi przy kacheksji (całkowitym wyniszczeniu).

Przykład I. 1-(pirazyno-) 2' (-karbonylo) - 2-izopropylohydrazyna. Do zawiesiny 24.8 g kwasu pirazyno (2)-karboksylowego w 300 ml chlorku metylenowego dodaje się w temperaturze pokojowej 14.8 g izopropylohydrazyny w 50 ml chlorku metylenowego, następnie wkrapla się w ciągu około pół godziny, mieszając 20.6 g dwucykloheksylokarbodiimidu w 40 ml chlorku metylenowego. Po czym miesza się 2-3 godzin, odsącza wytrącony dwucykloheksylo-mocznik, zagęszcza przesącz w próżni do suchości, pozostałość rozpuszcza się w gorącej mieszaninie 100 ml wysokowrzącego eteru naftowego i octanu etylu, a po ochłodzeniu odsącza się wytrącony pirazyno- (2) -karbonylodwucykloheksylo-mocznik, powstający jako produkt uboczny. Przesącz zagęszcza się, pozostałość zadaje wodą, odsącza od części nierozpuszczalnej i przesącz odparowuje się ponownie w próżni do suchości, a oleistą pozostałość frakcjonuje się pod wysoką próżnią. Otrzymuje się 1-(pirazyno-) 2' (-karbonylo) - 2-izopropylohydrazynę, o temperaturze wrzenia 105-106°C/O.1 mm Hg pod postacią żółtego, lepkiego oleju, natychmiast krzepnącego w postaci kryształów. Temperatura topnienia 80-82°C.

Przykład II. 7.2 g estru metylenowego kwasu pirazyno-(2)-karboksylowego i 8.6 g benzylohydrazyny ogrzewa się w ciągu 1/2 godziny na łaźni parowej. Po ochłodzeniu rozpuszcza się w 20 ml metanolu i wolno rozcieńcza 125 ml wody, zachodzi przy tym krystalizacja. Powstały osad odsącza się, wytrąca z 100 ml 3-n kugu sodowego i otrzymaną mieszaninę sącza się. Przesącz zadaje się stężonym kwasem solnym do wartości pH = 7, po czym wykrystalizowuje 1-(pirazyno-(2')-karbonylo)-2-benzylohydrazyna. Kryształy suszy się i przekrystalizowuje w mieszaninie eteru z eterem naftowym. Otrzymuje się bezbarwne igły, o temperaturze topnienia 77-78°C. Wytworzony w roztworze eterowym z dodatkiem równoważnikowej ilości alkoholowego roztworu kwasu solnego chlorowodorek topnieje po przekrystalizowaniu w mieszaninie alkoholu i eteru w temperaturze 195-197°C.

Przykład III. 15 g hydrazydu kwasu pirazyno-(2)-karboksylowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie 200 ml acetonu i 200 ml alkoholu.

Roztwór odparowuje się pod próżnią, a pozostałość przekrystalizowuje w mieszaninie acetonu i eteru naftowego, temperatura topnienia 112–144°C. 15 g otrzymanej 1-(pirazyno)-2-(karbonylo)-2-izopropylidenohydrazyny wytrząsa się z 1 litrem alkoholu metylowego z dodatkiem 0.3 g czerni palladowej i 3 g węgla zwierzęcego w atmosferze wodoru tak długo, aż równoważnik wodoru zostanie pochłonięty. Po odsączeniu destyluje się w próżni. Frakcja przechodząca w temperaturze 97°C/0.05 mm Hg składa się z 1-(pirazyno) 2' -(karbonylo) -izopropylidohydrazyny, która po odstaniu krystalizuje. Temperatura topnienia 80–82°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania podstawionych heterocyklicznych hydrazydów kwasów o ogólnym wzorze:



w którym R_1 oznacza ewentualnie podstawioną przez chlorowiec grupę alkilową, alkoksylową lub grupę alkilomerkapto- resztę pirazynową, a R_2 oznacza resztę aralkilową lub resztę alicykliczną zawierającą do 7 atomów węgla albo nasyconą resztę węglowodorową alifatyczną o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym oraz ich soli, znamienny tym, że kondensuje się kwas o ogólnym wzorze:



z podstawioną hydrazyną, o ogólnym wzorze:



przy czym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, w obecności karbodiimidu i ewentualnie przeprowadza się w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że

kondensację prowadzi się w rozpuszczalniku, w temperaturze 15–30°C.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że zamiast przeprowadzenia reakcji w obecności karbodiimidu do kondensacji z hydrazyną stosuje się zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną kwasu jak ester, haloidek, amid lub bezwodnik kwasu.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że hydrazyd kwasu o ogólnym wzorze:



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

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



w którym R_1 posiada znaczenie podane w zastrz. 1, kondensuje się z aromatycznym, aralifatycznym lub zawierającym do 6 atomów węgla alicyklicznym albo nasyconym o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym alifatycznym związkiem karbonylowym, a utworzony hydrazon traktuje się haloidkiem metylo- ewentualnie etylomagnezowym i otrzymany produkt addycyjny hydrolizuje się.

F. Hoffmann – La Roche & Co
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy