



Cote 109/10

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44071

Kl. 12 q, 13

F. Hoffmann-La Roche & Co. *)

Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych hydrazynu kwasu nikotynowego

Patent trwa od dnia 2 kwietnia 1958 r.

Pierwszeństwo: 9 kwietnia 1957 r. dla zastrz. 4-10 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy wytwarzania nowych pochodnych hydrazynu kwasu nikotynowego oraz soli tych związków i wyróżnia się tym, że związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór albo metyl, a R_2 niearomatyczną resztę węglowodorową o 2-7 atomach węgla oraz sole tego związku otrzymuje się przez kondensację kwasu o wzorze ogólnym 2 z podstawioną hydrazyną o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, w obecności karbodwuimidu i ewentualną przemianę w sól.

W sposobie według wynalazku kondensuje się kwas nikotynowy, ewentualnie podstawiony metylem w pierścieniu z podstawioną hydrazyną, w obecności karbodwuimidu. Do kondensacji można stosować wprost kwasy albo odpowiednie sole. Przemiana kwasu w zdolniejsze do re-

akcji esty, haloidki itd. nie jest konieczna. Stosowane jako środki kondensacyjne N,N' -dwupodstawione karbodwuimidy można wytwarzać np. przez traktowanie dwupodstawionych pochodnych mocznikowych za pomocą p-toluenu-sulfochloroku w pirydynie. W reakcji według wynalazku odzyskuje się odpowiednie pochodne mocznikowe. Przez zastosowanie odpowiednio podstawionych karbodwuimidów, np. N,N' -dwucykloheksylokarbodwuimidu otrzymuje się jako produkty uboczne pochodne mocznikowe, które można łatwo oddzielić od produktu reakcji. Reakcję można prowadzić w temperaturze 0-50°C, korzystnie w temperaturze pokojowej, albo nieco wyższej. Korzystnie jest stosować rozpuszczalniki. Można stosować zarówno rozpuszczalnik organiczny jak np. chloroek metylenu, chloroform, dioksan, czterohydrofuran, dwumetyloformamid albo acetonitryl, jak również wodę.

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

Wynalazek dotyczy również sposobu wytwarzania wspomnianych nowych hydrazydów kwasu nikotynowego na innej drodze. Można np. zdolne do reakcji pochodne kwasu nikotynowego, ewentualnie metylowane w rdzeniu pirydynowym, jak np. niższe estry alkilowe, haloalkidki albo amidy tych kwasów poddawać reakcji z hydrazyną odpowiednio podstawioną. Można również ewentualnie metylowany w pierścieniu pirydynowym hydrazyd kwasu nikotynowego poddawać reakcji ze związkiem karbonylowym i otrzymany hydrazon nikotynoiloowy związku karbonylowego poddawać uwodornieniu jednocześnie albo później. Uwodornienie prowadzi się korzystnie w obecności katalizatorów, np. tlenku platyny, węgla palladowego itd. najlepiej w obojętnym rozpuszczalniku. Według jednej z odmian sposobu można hydrazon nikotynoiloowy poddawać reakcji ze związkiem Grignard'a i otrzymany produkt reakcji hydrolizować.

Sposobem według wynalazku można otrzymać następujące pochodne hydrazidu kwasu nikotynowego:

- 1-nikotynoilo-2-propylohydrazynę,
- 1-nikotynoilo-2-izobutylohydrazynę,
- 1-nikotynoilo-2-heptylohydrazynę,
- 1-nikotynoilo-2-izopropylohydrazynę,
- 1-nikotynoilo-2-[butylo-(2')]-hydrazynę,
- 1-nikotynoilo-2-[pentilo-(3')]-hydrazynę,
- 1-nikotynoilo-2-[4'metylopentilo-(2')]-hydrazynę,
- 1-nikotynoilo-2-cyklopropylohydrazynę,
- 1-nikotynoilo-2-cykloheksylohydrazynę,
- 1-nikotynoilo-2-(cyklopentiloetylo)-hydrazynę,
- 1-nikotynoilo-2-trzecieo- butylohydrazynę,
- 1-(6'-metylonikotynoilo)-2-izopropylohydrazynę,
- 1-nikotynoilo-2-cyklopentilohydrazynę.

Wytwarzane w myśl wynalazku pochodne hydrazidu kwasu nikotynowego tworzą dobrze zdefiniowane sole zarówno z kwasami nieorganicznymi jak z kwasami organicznymi, np. chlorowcowodorowymi jak chlorowódór, bromowódór, jodowódór oraz organicznymi kwasami jak kwas winowy, cytrynowy, kamforosulfonowy, etanosulfonowy, salicylowy, askorbinowy, maleinowy, migdałowy itd. Wyróżniają się sole kwasów chlorowcowodorowych zwłaszcza chlorowódorki. Sole addycyjne otrzymuje się najlepiej w obojętnym rozpuszczalniku przez działanie na pochodną hydrazyny nadmiarem odpowiedniego kwasu.

Otrzymane według wynalazku produkty i ich sole hamują monoaminooksydazy. Poszczególne związki wykazują wybitne działanie antydepresyjne i powodują wzrost wagi w kacheksji. Stanowią one przeto cenne wzbogacenie asortymentu środków leczniczych.

Przykład I. 1-nikotynoilo-2-izopropylohydrazyna. Roztwór 12,3 g kwasu nikotynowego i 10,1 g trójetyloaminy w 150 ml acetonitrylu miesza się z 11,05 g izopropylohydrazyny przez pół godziny. Początkowo wzrastającą temperaturę utrzymuje się przez chłodzenie poniżej 30°C. Po 4-godzinnym mieszanii odsącza się od wydzielonego N,N'-dwucykloheksylomocznika i przesącz zagęszcza. Pozostałość ekstrahuje się w temperaturze 40°C za pomocą 500 ml benzenu, następnie benzen odparowuje się, a pozostałość traktuje za pomocą 100 ml wody. Wodny roztwór odparowuje się do sucha i wywołuje krystalizację pozostałości przez dodanie eteru. Po przekrystalizowaniu w benzenie otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 104 — 105°C.

Przykład II. 1-nikotynoilo-2-(butylo-(2)-hydrazyna. Roztwór 12,3 g nikotynowego i 8,8 g butylo-(2)-hydrazyny w 150 ml acetonitrylu zadaje się 20,63 g dwucykloheksylokarbodiimidu i miesza przez 4 godziny. Początkowo chłodzi się masę reakcyjną, aby utrzymać temperaturę poniżej 30°C. Wydzielony N,N'-dwucykloheksylomocznik oddziela się przez sączenie, a przesącz odparowuje. Pozostałość po odparowaniu traktuje się 200 ml wody o temperaturze 40°C, odparowuje wodny roztwór a pozostałość destyluje. Temperatura wrzenia 116°C/0,03 mm Hg. Destylat krzepnie na masę krystaliczną.

Przykład III. 1-nikotynoilo-2-izopropylohydrazyna. 40 g hydrazidu kwasu nikotynowego gotuje się w 650 ml acetonu aż do otrzymania klarownego roztworu, po czym odparowuje się do sucha, suszy pozostałość na glince i przekrystalizowuje w mieszaninie benzenu i acetonu 5:1. 40 g tak otrzymanej 1-nikotynoilo-2-izopropylidenohydrazyny uwodarnia się w 1000 ml metanolu z dodatkiem tlenku platyny w warunkach normalnych aż do związania obliczonej ilości wodoru. (1 mol na każdy mol substancji). Zagęszczony przesącz rozpuszcza się 500 ml etanolu, zadaje 32 g kwasu szczawiowego i po ochłodzeniu w lodówce klaruje przez filtrację. Z przesączu wypada po ponownym przechowaniu w lodówce 17 g surowego szczawianu, który kilkakrotnie przekrystalizowuje się w etano-

lu, stosując do odbarwienia węgiel zwierzęcy. Otrzymuje się w ten sposób 1-nikotynoilo-2-izopropylodiazynę w postaci 1½ szczawianu o temperaturze topnienia 139 – 141°C.

Przykład IV. 1-(6'-metylonikotynoilo)-2-izopropylodiazyna. 15 g diazydu kwasu 6-metylonikotynowego, otrzymanego przez reakcję estru etylowego kwasu 6-metylonikotynowego z wodzianem diazyny w roztworze etanolu, gotuje się w 250 ml acetonu przez 3 godziny, zagęszcza w próżni i pozostałość przekrystalizowuje w benzenie. Otrzymuje się 15 g 1-(6'-metylonikotynoilo)-2-izopropylidenediazyny, którą uwodarnia się w 300 ml etanolu z dodatkiem tlenku platyny w warunkach normalnych aż do związania obliczonej ilości wodoru. Odesany odkatalizator przesącz zagęszcza się w próżni do sucha i pozostałość kilkakrotnie przekrystalizowuje w mieszaninie eteru naftowego i etanolu. Otrzymuje się w ten sposób 1-(6'-metylonikotynoilo)-2-izopropylodiazynę o temperaturze topnienia 117 – 118°C. -

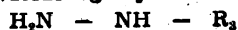
Przykład V. 1-nikotynoilo-2-cykloheksylo-diazyna. 20 g diazydu kwasu nikotynowego i 11 g cykloheksanonu uwodarnia się w 300 ml etanolu z dodatkiem tlenku platyny w normalnych warunkach aż do związania jednego równoważnika wodoru. Przesącz oddzielony od katalizatora suszy się w próżni, a pozostałość przekrystalizowuje w eterze naftowym. Otrzymana 1-nikotynoilo-2-cykloheksylo-diazyna topnieje w temperaturze 119 – 121°C.

Przykład VI. 1-nikotynoilo-izopropylodiazyna. 20 g estru metylowego kwasu nikotynowego ogrzewa się z 20 g izopropylodiazyny bez dostępu powietrza w ciągu 10 godzin w temperaturze 100°C. Następnie oddestylowuje się nadmiar izopropylodiazyny oraz wytworzony metanol i wyodrębnia 1-nikotynoilo-2-izopropylodiazynę jak w przykładzie III jako 1 1/2 szczawian o temperaturze topnienia 139 – 141°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych diazydu kwasu nikotynowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór albo metyl, a R_2 oznacza niearomatyczną resztę węglowodorową o 2–7 atomach węgla oraz ich soli, znamienny tym, że kwas o ogólnym wzorze 2 poddaje się kondensacji z podstawioną hydra-

zyną o wzorze ogólnym



- przy czym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, w obecności karbodwuimidu i produkt reakcji ewentualnie przeprowadza w sól.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że proces kondensacji prowadzi się w rozpuszczalniku w temperaturze 15 – 30°C.
 3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako karbodwuimid stosuje się dwucykloheksylokarbodwuimid.
 4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że zamiast prowadzenia reakcji w obecności karbodwuimidu stosuje się zdolną do reakcji pochodną kwasu nikotynowego podstawioną w pierścieniu pirydynowym ewentualnie pochodną metylową.
 5. Sposób według zastrz. 4, znamienny tym, że jako zdolną do reakcji pochodną kwasu nikotynowego metylowaną ewentualnie w pierścieniu pirydynowym stosuje się ester, haloidek lub amid.
 6. Sposób według zastrz. 1–5, znamienny tym, że jako podstawioną diazynę stosuje się izopropylodiazynę
 7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że poddaje się kondensacji diazydu kwasu nikotynowego metylowany w pierścieniu pirydynowym ze związkiem karbonylowym zawierającym 2 – 7 atomów węgla, a utworzony hydrazon uwodarnia się jednocześnie albo później.
 8. Sposób według zastrz. 7, znamienny tym, że hydrazon uwodarnia się katalitycznie, np. w obecności tlenku platyny, albo węgla palladowego.
 9. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że diazydu kwasu nikotynowego metylowany w pierścieniu pirydynowym poddaje się kondensacji ze związkiem karbonylowym niearomatycznym zawierającym 2 – 7 atomów węgla, a utworzony hydrazon traktuje się związkiem Grignard'a i otrzymany produkt addycyjny poddaje hydrolizie.
 10. Sposób według zastrz. 7 – 9, znamienny tym, że jako związek karbonylowy stosuje się aceton.

F. Hoffmann-La Roche & Co.
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy