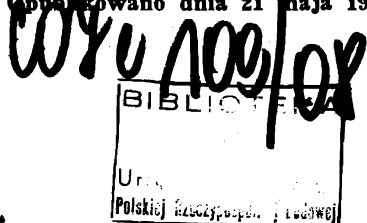


Opublikowano dnia 21 maja 1962 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45605

Kl. 12 q, 13

F. Hoffmann-La Roche & Co.*)
Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania N¹, N²-dwupodstawionych hydrazydów kwasów karboksylowych

Patent trwa od dnia 23 października 1958 r.

Pierwszeństwo: 29 października 1957 r. dla zastrz. 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania N¹, N²-dwupodstawionych hydrazydów kwasów karboksylowych oraz ich soli polegający na kondensacji 1, 2-dwuiizopropylomhydrazyny albo jej soli ze środkiem acylującym, oddającym resztę R-CO-, przy czym R oznacza ewentualnie podstawioną jednym lub kilkoma atomami chlorowca, grupami hydroksylowymi albo zawierającymi do czterech atomów węgla grupami acyloksylowymi, alkoksylowymi albo grupami alkilomerkapto- resztę nasyconego lub nienasyconego cykloalifatycznego węglowodoru, resztę nasyconego albo nienasyconego, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym alifatycznego węglowodoru

albo resztę pięcioczłonowego węglowodoru heterocyklicznego. Jeśli R oznacza resztę podstawioną grupą acyloksylową, zmydla się tę ostatnią do odpowiedniej reszty podstawionej hydroksylem i otrzymany hydrazyd kwasu karboksylowego ewentualnie przeprowadza w sól.

Jako czynniki acylujące stosuje się np. halo-
idki kwasów, zwłaszcza chlorek kwasu albo bezwodniki kwasów. Odpowiednimi bezwodnikami kwasu są symetryczne bezwodniki utworzone z 2 cząsteczek kwasu o wzorze R-COOH, w którym R posiada wyżej wymienione znaczenie, jak również mieszane bezwodniki z niższymi kwasami alkanokarboksylowymi albo z jedno estrami kwasu węglowego. Korzystny przykład wykonania wynalazku polega na reakcji środków acylujących z 1,2-dwuiizopropylomhydrazyną, w ilościach molowych. W przypadku stosowa-

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

nia haloidku kwasu reakcja zachodzi korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika, np. benzenu z dodatkiem trzeciorzędowej zasady, jak pirydyna albo trójetyleamina albo w obecności nadmiaru 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny.

Tak otrzymane hydrazydy kwasów karboksylowych posiadają wzór podany na rysunku, w którym R posiada wyżej podane znaczenie. Przedstawicielami hydrazydów kwasów karboksylowych są: 1-acetylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-propionilo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-n-butyrylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-izobutyrylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-izowalerolo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-piwalolo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-kapriolo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-enantoilo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-pelargonoilo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-lauroilo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-palmitoilo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-krotonoilo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-tyglinolo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-cyklopropanokarbonylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-cyklobutanokarbonylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-cykloheksanokarbonylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-cyklobutyloacetylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-hydroksyacetylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1- α -acetoksypropionilo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1- α -hydroksypropionilo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1- γ -hydroksybutyrylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-chloroacetylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-metoksyacetylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1- β -etoksypropionilo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-dwuetoksyacetylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-metylomerkaptocetylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-(2-furoilo)-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-(2-tenoilo)-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-[4-metylotiazo-5-lobokarbonylo-(5)]-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna; 1-(5-bromo-2-tenoilo)-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyna.

Otrzymane sposobem według wynalazku dwupodstawione hydrazydy kwasów karboksylowych można przeprowadzić w znany sposób przez reakcję z nieorganicznymi ewentualnie organicznymi kwasami, np. kwasem solnym, fosforowym, szczawiowym, winowym w odpowiednie sole.

Wytworzone sposobem według wynalazku N¹, N²-dwupodstawione hydrazydy kwasów karboksylowych działają hamująco na monoamino-oksydazy, niektóre z nich odznaczają się szczególnie silnym działaniem przeciwdepresyjnym i w przypadkach kacheksji wpływają na wzrost wagi.

Przykład I. 23,5 g chlorku acetylu wkrapla się w temperaturze pokojowej dobrze mieszając, bez dostępu wilgoci, w ciągu około 2 godzin do mieszaniny składającej się z 34,8 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny i 400 ml absolutnej pirydyny, po czym miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze 60° C. Główną część pirydyny oddestylowuje się następnie w próżni, pozostałość zadaje 500 ml chloroformu i wytrząsa porcjami ze stężonym wodnym roztworem 22 g bezwodnego węgla potasowego, oddzieloną warstwę chloroformową suszy nad siarczanem sodowym, zagęszcza w próżni i oleistą pozostałość oczyszcza przez kilkakrotne frakcjonowanie w próżni. Otrzymuje się 1-acetylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę, o temperaturze wrzenia 88—89°/12 mm Hg. Roztwór tego związku w absolutnym eterze zadaje się roztworem chlorowodoru w etanolu w małym nadmiarze. Chlorowodorek 1-acetylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny wytraca się, po czym przekształca w mieszaninie alkoholu i eteru (słupki). Temperatura topnienia 153—155°.

Przykład II. Roztwór 24,1 g chlorku piwaloilu w 100 ml absolutnego benzenu wkrapla się, w temperaturze pokojowej, mieszając do roztworu 25,5 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny w mieszaninie 150 ml absolutnego benzenu i 150 ml absolutnej pirydyny, po czym miesza się w dalszym ciągu przez 2½ godziny w temperaturze 50° C. Otrzymaną zawiesinę zagęszcza się w próżni w temperaturze 45° C, pozostałość traktuje chloroformem, roztwór chloroformowy ostrożnie wytrząsa się ze stężonym wodnym roztworem 15 g węgla potasowego, po czym warstwę chloroformową przemycza się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni. Oleistą pozostałość oczyszcza się przez kilkakrotne frakcjonowanie. Otrzymuje się 1-piwalolo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę w postaci bezbarwnego oleju, o temperaturze wrzenia 80—92°/13 mm Hg.

Przykład III. Roztwór 27,5 g chlorku palmitoilowego w 100 ml absolutnego benzenu wkrapla się mieszając do roztworu 32 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny w 150 ml absolutnego benzenu, przy czym wytrąca się chlorowodorek 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, ochładza, sączy i przesącz zagęszcza w próżni. Pozostałość przekształca w mieszaninie metanolu. Otrzymuje się 1-palmitoilo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę, o temperaturze topnienia 39° C.

Przykład IV. Do roztworu 70 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny w 100 ml absolutnego benzenu dodaje się mieszając w temperaturze pokojowej roztwór 33,9 g chlorku chloroacetylowego w 200 ml absolutnego benzenu. Wydziela się chlorowodorek 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny, mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu kilka godzin, pozostawia na dalszych kilka godzin, odsysa, przemywa przesącz wodą, odparowuje roztwór benzenowy, po wysuszeniu nad siarczanem sodowym do sucha przy użyciu pompy wodnej i destyluje pozostałość w wysokiej próżni. Otrzymuje się 1-chloroacetylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę w postaci bezbarwnego, lepkiego oleju, o temperaturze wrzenia $67^{\circ}/0,03$ mm Hg.

Przykład V. Roztwór 59 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny w 1300 ml absolutnego benzenu wkrapla się w temperaturze pokojowej mieszając w ciągu 2 godzin do roztworu 35 g chlorku kwasu acetylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny w 200 ml absolutnego alkoholu. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 1–2 godzin, pozostawia przez noc i odsysa chlorowodorek 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny, przemywa roztwór benzenowy wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje benzen z próżni. Pozostałość, która początkowo posiada konsystencję oleistą, a następnie krzepnie na masę krystaliczną, przekształca się w wysoko wrzącym eterze naftowym. Otrzymuje się 1- α -acetoksypropionylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę, o temperaturze topnienia 61 – 64°C .

Roztwór 10 g 1- α -acetoksypropionylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny w 50 ml absolutnego metanolu zadaje się 1 ml 2n-absolutnego metanolowego roztworu metylanu sodowego i mieszaninę reakcyjną pozostawia na noc. Następnie zagęszcza się w próżni, traktuje oleistą pozostałość eterem, przemywa nasyconym roztworem soli kuchennej, suszy roztwór eterowy, odparowuje eter, przekształca się w krzepnącą oleistą pozostałość w eterze naftowym, przy czym otrzymuje się 1- α -hydroksypropionylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę, o temperaturze topnienia 65 – 67°C .

Przykład VI. (Roztwór 10,8 g chlorku metoksyacetylowego w 50 ml absolutnego benzenu wkrapla się mieszając w temperaturze pokojowej w ciągu 2 i $\frac{1}{2}$ godziny do roztworu 25,5 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny w 350 ml absolutnego benzenu, przy czym wytrąca się chlorowodorek 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny. Następnie miesza się w dalszym ciągu, w temperaturze 40°C , w ciągu 4 godzin, ochładza, sączy, przemy-

wa przesącz nasyconym roztworem soli kuchennej i nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, wysusza nad siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość frakcjonuje się w próżni, otrzymując 1-metyloacetylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę w postaci bezbarwnego oleju, o temperaturze wrzenia 109 – $110^{\circ}/12$ mm Hg, $n_D^{24} = 1.4525$. Produkt krzepnie w temperaturze pokojowej tworząc niskotopliwą masę krystaliczną.

Przykład VII. 16,2 g bezwodnika kwasu metoksyoctowego i 25,5 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny miesza się ze sobą, przy czym należy przez chłodzenie utrzymać temperaturę poniżej 50°C . Pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 20 godzin, przy czym wytrąca się sól kwasu metoksyoctowego. 1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę. Otrzymaną papkę rozdziela się eterem i nasyconym roztworem soli kuchennej, warstwę eterową przemywa nasyconym roztworem soli kuchennej i nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego. Roztwór eterowy suszy nad siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość destyluje się w próżni. Otrzymuje się 1-metoksyacetylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę w postaci bezbarwnego oleju, o temperaturze wrzenia 109 – $110^{\circ}/12$ mm Hg; $n_D^{22} = 1.4522$. Produkt krzepnie w temperaturze pokojowej tworząc niskotopliwą masę krystaliczną.

Przykład VIII. Roztwór 12,5 g chlorku metylomerkaptoacetylowego w 100 ml absolutnego benzenu wkrapla się mieszając do roztworu 32 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny w 150 ml absolutnego benzenu, przy czym wytrąca się chlorowodorek 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, ziębi, sączy i przesącz zagęszcza w próżni. Pozostałość oddestylowuje się w próżni. Otrzymuje się 1-metylomerkaptoacetylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę, o temperaturze topnienia 126 – $128^{\circ}/12$ mm Hg; $n_D^{22} = 1.4855$.

Przykład IX. Roztwór 10,5 g chlorku cyklopropanokarboksylowego w 100 ml absolutnego benzenu wkrapla się mieszając do roztworu 32 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny w 150 ml absolutnego benzenu, przy czym wytrąca się chlorowodorek 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, chłodzi, sączy i przesącz zagęszcza w próżni. Pozostałość oddestylowuje się w próżni. Otrzymuje się 1-cyklopropanokarbonylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę, o temperaturze topnienia 104 – $105^{\circ}/13$ mm Hg; $n_D^{23} = 1.4640$.

Przykład X. Roztwór 14,6 g chlorku kwasu cykloheksanokarboksylowego w 50 ml absolutnego benzenu wkrapla się mieszając w temperaturze pokojowej w ciągu 2 i 1/2 godzin, do roztworu 25,5 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny w 450 ml absolutnego benzenu, przy czym wytrąca się chlorowodorek 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 4 godzin w temperaturze 40°C, sączy przemywa przesącz wodą i nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni. Pozostałość destyluje się w próżni. Otrzymuje się 1-cykloheksanokarbonylo-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę w postaci bezbarwnego oleju, o temperaturze wrzenia 65°/0,06 mm Hg. Produkt krzepnie w temperaturze pokojowej tworząc niskotopliwą masę krystaliczną.

Przykład XI. Roztwór 39 g chlorku 2-feniloilu w 160 ml absolutnego benzenu wkrapla się mieszając w temperaturze pokojowej w ciągu 2 i 1/2 godzin do mieszaniny 34,8 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny w 400 ml absolutnej pirydyny, po czym miesza się jeszcze w ciągu 3 godzin. Dalsza przeróbka odbywa się w sposób podany w przykładzie I. Otrzymuje się 1-(2-feniloilo)-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę o temperaturze wrzenia 86—87°/0,1 mm Hg, o temperaturze topnienia 62—66,5° przez przekrystalizowanie z wody.

Przykład XII. Roztwór 29,3 g chlorku 2-feniloilu w 50 ml absolutnego benzenu wkrapla się mieszając w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin do mieszaniny składającej się z 200 ml absolutnego benzenu, 200 ml absolutnej pirydyny i 23,2 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny i otrzymaną zawiesinę miesza jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze 60°C, po czym benzen i pirydynę oddestylowuje się w próżni. Pozostałość traktuje się chloroformem i wytrząsa z roztworem 20 g węglanu sodowego w małej ilości wody. Warstwę chloroformową oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym, zagęszcza, pozostałość rozciera z wodą, odsysa i przekrystalizowuje w 50%-owym alkoholu. Otrzymuje się 1-(2-feniloilo)-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę, o temperaturze topnienia 106—109°C. Otrzymany przez obróbkę za pomocą roztworu chlorowodoru w etanolu, chlorowodorek 1-(2-feniloilo)-1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny tworzy po przekrystalizowaniu w mieszaninie alkoholu i eteru delikatne igielki, o temperaturze topnienia 132—134°C.

Przykład XIII. 23,8 g bezwodnika kwasu tiofeno-2-karboksylowego rozpuszcza się w 50 ml

absolutnego alkoholu przez ogrzewanie. Do tego roztworu dodaje się powoli 25,5 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny, przy czym należy przestrzegać, aby temperatura nie przekroczyła 60°C. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się jeszcze 1 godzinę w temperaturze 50—60°C i pozostawia celem ostudzenia przez noc. Masę krystaliczną rozdziela się eterem i wodą, warstwę eterową przemywa wodą i nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, suszy siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni do sucha. Suchą pozostałość przekrystalizowuje w eterze naftowym. Otrzymuje się 1-(2-feniloilo)-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę, o temperaturze topnienia 106—109°C.

Przykład XIV. Roztwór 16,1 chlorku kwasu 4-metylotioazolo-5-karboksylowego w 100 ml absolutnego benzenu wkrapla się mieszając w temperaturze pokojowej w ciągu 2 i 1/2 godzin do roztworu 25,5 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny w 400 ml absolutnego benzenu, przy czym wytrąca się chlorowodorek 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny. Miesza się dalej w ciągu 4 godzin w temperaturze 40°C, przemywa przesącz wodą i nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni do sucha. Stałą pozostałość przekrystalizowuje się w eterze naftowym. Otrzymuje się 1-[4-metylotioazolokarbonylo-(5)]-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę, o temperaturze topnienia 52—53°C.

Przykład XV. Roztwór 31,3 g chlorku kwasu 5-bromotiofeno-2-karboksylowego w 25 ml absolutnego benzenu wkrapla się mieszając w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin do roztworu 12,8 g 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny w 200 ml absolutnego benzenu, przy czym wydziela się chlorowodorek 1,2-dwuizopropylodwuhydrazyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w dalszym ciągu 4 godziny, w temperaturze 40°C, chłodzi, sączy, przemywa przesącz wodą i nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni do sucha. Stałą pozostałość przekrystalizowuje się w eterze naftowym. Otrzymuje się 1-(5-bromo-2-feniloilo)-1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę o temperaturze topnienia 118—122°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N¹, N²-dwupodstawionych hydrazydów kwasów karboksylowych i ich soli, znamieny tym, że 1,2-dwuizopropylodwuhydrazynę, ewentualnie jej sole, kondensuje się ze środkiem acylującym oddając

- cym resztę $R-CO-$, w którym R oznacza resztę węglowodorową nasyconą lub nienasyconą, cykloalifatyczną lub alifatyczną o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, ewentualnie podstawioną jednym atomem chlorowca, grupą hydroksylową albo zawierającą do 4 atomów węgla grupą alkoksylową, lub pięcioczłonową resztę heterocykliczną, a otrzymany związek monoacylowy przeprowadza się ewentualnie w sól.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako środek acylujący stosuje się haloidek kwasu.
 3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym, że jako środek acylujący stosuje się chlorek kwasu.
 4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako środek acylujący stosuje się bezwodnik kwasu.
 5. Sposób według zastrz. 1—4, znamieny tym, że stosuje się środek acylujący, w którym reszta R oznacza nasyconą lub nienasyconą cykloalifatyczną resztę węglowodorową podstawioną przez kilka atomów chlorowca, grup hydroksylowych lub zawierających do 4 atomów węgla grup alkoksylowych, alifatyczną resztę węglowodorową nasyconą lub nienasyconą o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym lub pięcioczłonową resztę heterocykliczną.
 6. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że chlorek acetylu kondensuje się z 1,2-dwuiizopropylodhydrazyną.
 7. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że chlorek piwaloiowy kondensuje się z 1,2-dwuiizopropylodhydrazyną.
 8. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że chlorek metoksacytoliowy kondensuje się z 1,2-dwuiizopropylodhydrazyną.
 9. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że chlorek 2-furoiowy kondensuje się z 1,2-dwuiizopropylodhydrazyną.
 10. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że chlorek 2-tenoiowy kondensuje się z 1,2-dwuiizopropylodhydrazyną.
 11. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że chlorek palmitoiowy kondensuje się z 1,2-dwuiizopropylodhydrazyną.
 12. Sposób według zastrz. 1—4, znamieny tym, że stosuje się środek acylujący, w którym R oznacza nasyconą lub nienasyconą cykloalifatyczną resztę węglowodorową podstawioną zawierającymi do 4 atomów węgla grupami acyloksylowymi lub alkilomerkapto-, alifatyczną resztę węglowodorową, nasyconą lub nienasyconą o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym albo 5-cio członową resztę heterocykliczną, a w przypadku gdy R oznacza resztę podstawioną grupą acyloksylową ewentualnie poddaje się ją zmydleniu do odpowiedniej reszty podstawionej grupą hydroksylową.
 13. Sposób według zastrz. 12, znamieny tym, że chlorek kwasu acetylomlekowego kondensuje się z 1,2-dwuiizopropylodhydrazyną.

F. Hoffmann-La Roche & Co.
Aktiengesellschaft

Zastępcza: dr Andrzej Au
rzecznicz patentowy

