

Warszawa, 26 września 1936 r.

URZĄD PATENTOWY



C07d 51/76²

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 23481.

Kl. 12 p. 6.

Firma E. Merck
(Darmstadt, Niemcy).

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu pyrazyno-jednokarbonowego.

Zgłoszono 1 czerwca 1935 r.

Udzielono 8 lipca 1936 r.

Pierwszeństwo: 7 lipca 1934 r. (Niemcy).

Wykryto, że dotychczas nieznane amidy kwasu pyrazyno-jednokarbonowego można wytwarzać bez trudności, wprowadzając chlorek kwasu pyrazyno-jednokarbonowego w reakcję z aminami w rozpuszczalnikach bezwodnych, jak octanie etylu lub benzenie na zimno lub w temperaturze podwyższonej. Można jednakże również wprowadzać w reakcję z aminami estry alkyłowe kwasu pyrazono-jednokarbonowego, przy czym dodawanie rozpuszczalnika jest przeważnie zbyteczne. Ten sposób okazał się szczególnie odpowiednim do wytwarzania hydrazydów.

Zapomocą tych sposobów otrzymano wiele amidów i hydrazydów kwasu pyrazyno-jednokarbonowego. W przykładach ni-

żej podanych opisane są produkty podstawienia amidów kwasu pyrazyno-jednokarbonowego, w których wodory amidowe są zastąpione grupą alkyłową, aryłową, aralkyłową, oksy-alkyłową albo amino-alkyłową. Podane sposoby otrzymywania wymienionych związków uwydatniają dobrze wielkie możliwości syntezy w nowo-odkrytej dziedzinie. Również hydrazyt kwasu pyrazyno-jednokarbonowego można łatwo podstawić resztami węglowodorowymi (grupą alkyłową i aryłową).

Amidy kwasu pyrazyno-jednokarbonowego, wytworzone sposobem opisanym (należy tu również zaliczyć i hydrazydy), wykazują nieoczekiwanie godne uwagi właściwości farmakologiczne, dzięki którym

związki te nabierają wartości leczniczej. Związki, wytwarzane według wynalazku niniejszego, przede wszystkim hydrazydy, są doskonałymi środkami podniecającymi. Pobudzają one sprawność serca, wzmagają obieg krwi, zwiększają głębokość i częstotliwość oddechu.

Przykład I. Jedną część wagową estru metyloвого kwasu pyrazyno-jednokarbonowego (punkt topnienia 62°C) rozpuszcza się na ciepło w jednej części wagowej metanolu; do roztworu oziębionego dodaje się 2 części wagowe metanolowego roztworu amoniaku, nasyconego w temperaturze 0°C . Po pewnym czasie masa reakcyjna krystalizuje z samorzutnem rozgrzaniem się. Po kilku godzinach wytworzone kryształy odsącza się i przemywa zimnym metanolem. Otrzymuje się 0,75 — 0,8 części wagowych amidu kwasu pyrazyno-karbonowego o punkcie topnienia 188°C .

Przykład II. 20 części wagowych surowego kwasu pyrazyno-jednokarbonowego ogrzewa się w ciągu 1 — 2 godzin ze 120 częściami chlorku tionylu pod chłodnicą zwrotną; chlorek tionylu prawie całkowicie odciąga się w próżni, a pozostałość szybko destyluje w próżni; otrzymany produkt reakcji posiada punkt wrzenia około 85°C pod ciśnieniem 5 mm. Otrzymuje się 18 — 20 części wagowych krystalicznego chlorku kwasu pyrazyno-karbonowego. 6 części wagowych tego chlorku kwasowego rozpuszcza się na zimno w 30 częściach wagowych octanu etylowego, przesącza i, lekko oziębiając, wkrapla się do niego roztwór 4 części wagowych jedno-etyloaminy w 10 częściach wagowych octanu etylowego. Po upływie godziny produkt reakcji przesącza się i przesącz stęża całkowicie na kapieli

wodnej. Krystaliczną pozostałość rozpuszcza się w eterze, odbarwia węglem i po zagęszczeniu zadaje się eterem naftowym. Otrzymany jedno-etylo-amid kwasu pyrazyno-karbonowego krystalizuje w blaszkach o połysku masy perłowej i o temperaturze topnienia 68°C ; wydajność wynosi 4 części wagowe, co stanowi 79% ilości teoretycznej.

Przykład III. 9,5 części wagowych chlorku kwasu pyrazyno-karbonowego rozpuszcza się w 50 częściach wagowych benzenu i przesącza. Do przesączu wkrapla się roztwór 12 części wagowych dwu-izo-propylo-aminy w 10 częściach wagowych benzenu. Po upływie mniej więcej godziny odsącza się i przesącz odparowuje całkowicie pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze mniej więcej $50 — 60^{\circ}\text{C}$. Krystaliczną pozostałość rozpuszcza się w mniej więcej 40 częściach wagowych wody, ogrzanej do $60 — 70^{\circ}\text{C}$ i do ciepłego roztworu dodaje się stężonego roztworu węglanu sodowego, aż do rozpoczynającego się zmętnienia. Podczas ostygnięcia z roztworu wykrysztalizowują długie igły. Z ługu macierzystego można przez dodanie stężonego roztworu węglanu sodowego otrzymać pozostałą ilość tego produktu. W celu całkowitego oczyszczenia suchy produkt rozpuszcza się mniej więcej w 150 częściach wagowych wrzącego eteru naftowego, odbarwia węglem i zagęszcza przesącz mniej więcej do 40 części wagowych. Przy dłuższym staniu otrzymany dwu-izo-propylo-amid kwasu pyrazyno-karbonowego krystalizuje w postaci długich igieł. Wydajność wynosi 7 — 8 części wagowych, co stanowi około 70% ilości teoretycznej, punkt topnienia 74°C .

W analogiczny sposób otrzymuje się:

(„Py” = reszcie kwasu pyrazyno-jednokarbonowego)

Py-jedno-metylo-amid; punkt topnienia 105°C

Py-dwu-metylo-amid; punkt topnienia 70°C

Py-dwuetylo-amid; punkt wrzenia pod ciśnieniem 6 — 7 mm $130 — 131^{\circ}\text{C}$

Py-dwu-*n*-propylo-amid; punkt wrzenia pod ciśnieniem 8 mm $158 — 159^{\circ}\text{C}$

Py-jedno-(- β -oksy-)-etylo-amid; punkt topnienia 118°C
Py-dwu-(- β -oksy-)-etylo-amid; punkt topnienia 79°C
Py-jedno-*n*-butylo-amid; punkt topnienia 41°C
Py-dwu-*n*-butylo-amid; punkt wrzenia pod ciśnieniem 8 mm 167°C
Py-jedno-*n*-heptylo-amid; punkt topnienia 42 — 43°C
Py-metylo-benzylo-amid; punkt wrzenia pod ciśnieniem 7 mm 202°C
Py-dwu-benzylo-amid; punkt topnienia 90°C
Py-fenylo-amid; punkt topnienia 123 — 124°C
Py-(- β -amino-)-etylo-amid; punkt topnienia 290°C z rozkładem.

Przykład IV. 120 części wagowych estru metylowego kwasu pyrazyno-jednokarbonowego rozpuszcza się w 200 częściach wagowych absolutnego alkoholu etylowego (albo metanolu) i do wrzącego roztworu wkrapla się 50 części wagowych wodzianu hydrazyny. Po skończonej reakcji produkt reakcji krzepnie na masę krystaliczną. Po zupełnem ostygnięciu pro-

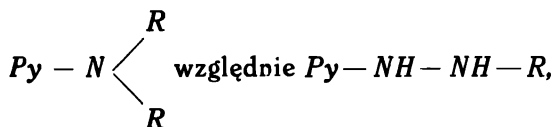
dukt krystaliczny odsącza się i oczyszcza przez przekrystalizowanie z alkoholu. Hydrazyd kwasu pyrazyno-karbonowego krystalizuje z alkoholu w postaci błyszczących igieł o punkcie topnienia 168°C; wydajność wynosi 110 części wagowych, co stanowi 91,5% ilości teoretycznej.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

Py-jedno-metylo-hydrazyd; punkt topnienia 99 — 100°C
Py-fenylo-hydrazyd; punkt topnienia 167 — 168°C

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu pyrazyno-jednokarbonowego, znamieny tem, że kwas pyrazyno-jednokarbonowy przeprowadza się w jego amidy o wzorze:



w którym litery *Py* oznaczają resztę kwasu pyrazyno-jednokarbonowego, litera *R*—

wodór albo ewentualnie zhydroksylowaną lub zamidowaną resztę węglowodorową, w ten sposób, iż na chlorek kwasu pyrazyno-jednokarbonowego albo ester alkyłowy kwasu pyrazyno-jednokarbonowego działa się aminami odpowiednio podstawionemi.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tem, że ester kwasu pyrazyno-jednokarbonowego i niższego alkoholu alifatycznego poddaje się w roztworze reakcji z wodzianem hydrazyny.

Firma E. Merck.
 Zastępca: M. Skrzypkowski,
 rzecznik patentowy.