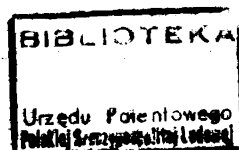


67 c 143/84



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44381

Kl. 12 q, 13

F. Hoffmann-La Roche & Co Aktiengesellschaft*)

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania hydrazydów kwasu sulfonowego

Patent trwa od dnia 5 grudnia 1959 r.

Pierwszeństwo: 31 grudnia 1958 r. (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania hydrazydów kwasu sulfonowego, o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza ewentualnie podstawioną atomem chlorowca węglowodorową resztę alifatyczną, aromatyczną lub aralifatyczną albo resztę heterocykliczną, a R_2 i R_3 oznaczają wodór lub resztę węglowodorową, aralifatyczną, alicykliczną, zawierającą 3—7 atomów węgla lub nasyconą węglowodorową resztę alifatyczną zawierającą 2—7 atomów węgla; o łańcuchu prostym albo rozgałęzionym; przy czym przynajmniej jeden z podstawników oznaczonych przez R_2 lub R_3 nie przedstawia wodoru.

Podstawnik oznaczony w wyżej podanym wzorze przez R_1 odnosi się na przykład do podstawionych ewentualnie przez chlorowiec reszt alkilowych, jak metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, n-butyłowa itd., reszt arylowych jak fenyłowa, naftyłowa itd., aralkilowych jak

benzyłowa, 1-fenylloetyłowa, 1-benzyloetyłowa, fenylloizopropylowa itd., alkilofenylowych jak toliłowa, etylfenylowa itd., lub 5-cio albo 6-cio członowych reszt heterocyklicznych jak tienylowa, pirydylowa itd., jako przedstawicieli reszt R_2 i R_3 można na przykład wymienić resztę fenylalkilową jak benzyłową, 1-fenylloetyłową, 1-benzyloetyłową itd., resztę cykloalkilową jak cyklopropylową, cyklobutylową, cykloheksylową, cykloheksymetyłową itd., oraz resztę alkilową jak izopropylową, drugorzędową butylową itd.

Sposób według wynalazku polega na poddawaniu kondensacji związku, o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom chlorowca, grupę aminową lub grupę sulfonyloksylową, acylohydroksylową, a R_1 posiada wyżej podane znaczenie z hydrazyną, ze związkiem dającym hydrazynę lub z podstawioną hydrazyną; o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 i R_3 posiadają wyżej podane znaczenie, w razie potrzeby wprowadza się resztę R_2 różną od wodoru, przez poddanie reakcji z odpowiednim związkiem karbonylowym i redukcję utworzonego hydrazonu,

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Hugo Gutmann i Balthasar Hegedüs.

ewentualnie wprowadza się różną od wodoru resztę R_3 przez przeprowadzenie hydrazynu kwasu w sól metaliczną i poddanie tej soli reakcji ze związkiem dającym resztę R_3 .

Reakcję związku o wzorze 2 z hydrazyną, związkiem dającym hydrazynę lub związkiem, o wzorze 3 prowadzi się w obecności rozpuszczalnika, na przykład benzenu, alkoholu lub wody. Jako związki o wzorze 2 stosuje się przede wszystkim podstawione haloalkany kwasu sulfonowego, w szczególności chlorki. Powstały przy kondensacji z hydrazyną lub produktami jej podstawienia chlorowcowodór wskazane jest wiązać dodatkiem środków wiążących chlorowcowodór, na przykład pirydyną, wodorotlenkiem sodowym itd. Jako środek wiążący chlorowcowodór może również służyć stosowany w nadmiarze składnik hydrazynowy. Przy zastosowaniu jednopodstawionych związków hydrazynowych otrzymuje się w zależności od rodzaju podstawników i haloalkanów kwasu sulfonowego N_1 - lub N_2 - podstawione hydrazyny kwasu sulfonowego. Okazuje się na przykład, że w obecności podstawników rozgałęzionych, na przykład reszty izopropylowej lub 1-benzylowej, reszta kwasu sulfonowego łączy się przeważnie z niepodstawionym atomem azotu, podczas gdy przy zastosowaniu benzylhydrazyny lub etylhydrazyny sulfonowanie zachodzi przeważnie przy tym samym atomie azotu, przy którym znajduje się podstawnik. Ponieważ tylko te pochodne hydrazyny, które oprócz związanego z resztą sulfonową atomu azotu posiadają jeszcze atom wodoru, mają możliwość tworzenia soli alkalicznych, można łatwo rozdzielać N_1 - i N_2 - hydrazydy kwasu sulfonowego.

Gdy utworzony w pierwszym stadium hydrazyn kwasowy nie jest podstawiony w położeniu N_2 - może on być poddany reakcji ze związkiem karbonylowym. Tę reakcję prowadzi się przede wszystkim w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, na przykład w etanolu lub benzenie. Powstające przy tym jako produkty przejściowe hydrazony można przeprowadzić na drodze redukcji w związki o wzorze 1. Redukcję prowadzi się przede wszystkim przez traktowanie wodorkiem litowo-glinowym w roztworze eterowym lub wodorkiem sodowym albo potasowym w roztworze wodnoalkoholowym lub też przez uwodornienie w obecności katalizatora, na przykład czerni palladowej.

W hydrazidach kwasowych, w których reszta R_3 oznacza wodór, można wprowadzić dalszy

podstawnik przez przeprowadzenie w sól metaliczną i reakcję ze związkiem dającym różną od wodoru resztę R_3 . Przeprowadzenie w sól metaliczną zachodzi głównie przez traktowanie wodorotlenkiem sodowym, etylanem sodowym, wodorkiem sodowym, amidem potasowym itd. Powstałe związki metaliczne wprowadza się korzystnie w reakcję ze zdolnymi do reakcji estrami, jak na przykład z haloalkanami lub estrami kwasu arylosulfonowego.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku wykazują działania hamujące wobec monoaminooksydazy, poszczególni przedstawiciele odznaczają się wybitnym działaniem antypresyjnym i podwyższają wagę w przypadkach kacheksji.

Przykład I. Do roztworu 22,2 g izopropylhydrazyny w 300 ml benzenu wprowadza się porcjami mieszając 28 g p-toluenosulfochlorku. Po 2 godzinach wydzielony chlorowodorek izopropylhydrazyny odsąca się, roztwór benzenowy przemycza się 3—4 razy wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Oleistą pozostałość rozciera się z eterem, powstałe kryształy odsąca i przekrystalizowuje w małej ilości toluenu. Otrzymana 1-p-toluenosulfonylo-2-izopropylhydrazyna topnieje w temperaturze 96—98°C.

Przykład II. Jak w przykładzie I poddaje się reakcji 24,4 g benzylhydrazyny z 19 g p-toluenosulfochlorku w 250 ml benzenu. Powstały osad odsąca się, chlorowodorek benzylhydrazyny oddziela przez wymycie wodą i pozostałość przekrystalizowuje się w dioksanie. Otrzymuje się 1-p-toluenosulfonylo-1-benzylhydrazynę, która topnieje w temperaturze 125—126°C.

Przy zastosowaniu p-chlorobenzenosulfochlorku zamiast p-toluenosulfochlorku otrzymuje się w analogiczny sposób 1-p-chlorobenzenosulfonylo-1-benzylhydrazynę, która po przekrystalizowaniu w benzenie topnieje w temperaturze 111—112°C.

Przykład III. Do roztworu 19 g p-toluenosulfochlorku w 55 ml benzenu mieszając wkrapla się powoli roztwór 30 g 1-benzylowej hydrazyny w 50 ml benzenu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na noc, odsąca wytrącony chlorowodorek (1-benzylowej hydrazyny i warstwę benzenową przemycza 3—4 razy wodą. Po wysuszeniu siarczanem sodowym odparowuje się w próżni, po czym krystalizuje po roztarciu z ochłodzonym lodem eterem. Po przekrystalizowaniu w małej ilości czterochlorku węgla otrzymuje się 1-p-toluenosulfonylo-2-(1-benzy-

loetylo)-hydrazynę, o temperaturze topnienia 96—98°C.

Przykład IV. 91 g p-toluenosulfochlorku rozpuszcza się przy ogrzaniu do temperatury 50—60°C w 250 ml alkoholu i dodaje się porcjami do ochłodzonej lodem mieszaniny 65 ml 80%-owego wodzianu hydrazyny i 100 ml alkoholu. Aby reakcję utrzymać w umiarkowanych granicach, chłodzi się od czasu do czasu wodą z lodem. Po 2 godzinach sączy się, przemywa małą ilością oziębionego lodem alkoholu i dużą ilością wody. Otrzymany hydrazyd kwasu p-toluenosulfonowego topnieje w temperaturze 109—111°C.

40 g hydrazidu kwasu p-toluenosulfonowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną z 500 ml acetonu. Pozostawia się w ciągu nocy w lodówce do krystalizacji, odsącza i przemywa znaczną ilością eteru. Otrzymana 1-p-toluenosulfonylo-2-izopropylidenohydrazyna topnieje w temperaturze 159—160°C.

45 g 1-p-toluenosulfonylo-2-izopropylidenohydrazyny rozpuszcza się w 500 ml dioksanu i uwodarnia w obecności 20 g 5%-owej czerni platynowej. Uwodornienie przebiega bardzo powoli i do całkowitego ustania reakcji dochodzi po pochłonięciu około 75% potrzebnej ilości wodoru. Katalizator odsącza się i roztwór odparowuje w próżni, przy czym pozostaje surowy produkt o nieostrej temperaturze topnienia 60—90°C. Surowy produkt w celu oczyszczenia ogrzewa się do wrzenia w małej ilości toluenu, przy czym produkt wyjściowy pozostaje nie-rozpuszczony. Odsącza się na gorąco i przesącza ochładza się do temperatury 0°C. Po ochłodzeniu krystalizuje 1-p-toluenosulfonylo-2-izopropylhydrazyna, o temperaturze topnienia 96—98°C.

Przykład V. Do roztworu 24,4 g benzylohydrazyny w 250 ml benzenu wkrapla się powoli, mieszając roztwór 7,6 ml metanosulfochlorku w 50 ml benzenu. Pozostawia się na noc, odsącza wytrącony chlorowodorek benzylohydrazyny i przemywa roztwór benzenowy 3 razy wodą. Po wysuszeniu siarczanem sodowym odparowuje się w próżni i pozostałość rozciera się z mieszaniną eteru i eteru naftowego (2:1). Po przekrystalizowaniu w małej ilości czterochlorku węgla otrzymuje się 1-metanosulfonylo-1-benzylohydrazynę, o temperaturze topnienia 54—57°C.

Przykład VI. Przy zastosowaniu 30 g (1-benzyloetylo)-hydrazyny zamiast benzylohydra-

zyny otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie V, 1-metanosulfonylo-2-(1-benzyloetylo)-hydrazynę, o temperaturze topnienia 108—109°C.

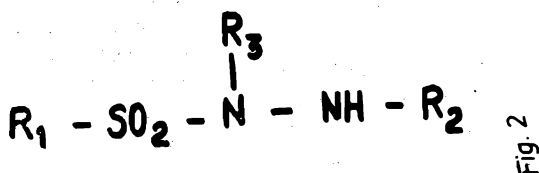
Przykład VII. W analogiczny sposób jak w przykładzie II wprowadza się w reakcję 24,4 g benzylohydrazyny z 18,25 g tiofeno-2-sulfochlorku. Powstały osad odsącza się, chlorowodorek benzylohydrazyny oddziela przez przemywanie wodą i pozostałość przekrystalizowuje w eterze. Otrzymuje się 1-(tiofeno-2-sulfonylo)-benzylohydrazynę, która topnieje w temperaturze 100—101°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania hydrazydów kwasu sulfonowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza ewentualnie podstawioną atomem chlorowca węglowodorową resztę alifatyczną, aromatyczną lub aralifatyczną albo resztę heterocykliczną, a R_2 i R_3 oznaczają wodór lub resztę węglowodorową aralifatyczną, alicykliczną zawierającą 3—7 atomów węgla, lub nasyconą resztę alifatyczną zawierającą 2—7 atomów węgla, o łańcuchu prostym albo rozgałęzionym, przy czym przynajmniej jeden z podstawników R_2 lub R_3 nie stanowi wodoru, znamieny tym, że związek, o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom chlorowca, grupę aminową lub grupę sulfonyloksylową albo acyloksylową, a R_1 posiada wyżej podane znaczenie, poddaje się kondensacji z hydrazyną, ze związkiem dającym hydrazynę lub z hydrazyną podstawioną, o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 i R_3 posiadają wyżej podane znaczenie, w razie potrzeby wprowadza się resztę R_2 różną od wodoru, przez poddanie reakcji z odpowiednim związkiem karbonylowym i redukcję utworzonego hydrazonu, ewentualnie wprowadza się różną od wodoru resztę R_3 , przez przeprowadzenie hydrazidu kwasu w sól metaliczną i poddanie tej soli reakcji ze związkiem dającym resztę R_3 .
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że produkt kondensacji przeprowadza się w sól metalu alkalicznego przez traktowanie pochodną metalu alkalicznego, jak wodortlenek, alkohol, wodorek lub amid i sól tę poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem, na przykład estrem kwasu arylosulfonowego lub z haloidkiem.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się zdolną do reakcji pochodną kwasu p-toluenosulfonowego.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się zdolną do reakcji pochodną kwasu p-chlorobenzenosulfonowego.
5. Sposób według zastrz. 1—4, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się zdolną do reakcji pochodną kwasu metanosulfonowego.
6. Sposób według zastrz. 1—5, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się zdolną do reakcji pochodną kwasu tiofeno-2-sulfonowego.
7. Sposób według zastrz. 1—6, znamienny tym, że jako pochodne hydrazyn stosuje się izopropylhydrazyny.
8. Sposób według zastrz. 1—7, znamienny tym, że jako pochodne hydrazyn stosuje się benzylohydrazyny.
9. Sposób według zastrz. 1—8, znamienny tym, że jako pochodne hydrazyn stosuje się 1-benzyloetylohydrazyny.
10. Sposób według zastrz. 1—6, znamienny tym, że do produktu kondensacji wprowadza się reszty, izopropylową, benzyłową lub 1-benzyloetyłową.

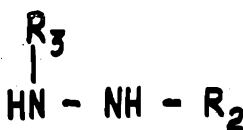
F. Hoffmann-La Roche & Co
Aktiengesellschaft
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



wzór 1



wzór 2



wzór 3