



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.08.1969 (P. 135409)

Pierwszeństwo: 16.08.1968 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 25.09.1974

Kl. 12q,13

MKP C07c 109/08



Twórcy wynalazku: Giuseppe Bartholini, Balthazar Hegedüs

Uprawniony z patentu: F. Hoffmann — La Roche und. CO. Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowego hydrazynu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego hydrazynu o wzorze 1, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami, o właściwościach terapeutycznych.

Sposób według wynalazku wytwarzania hydrazynu o wzorze 1 polega na tym, że związek o wzorze 2 albo jego sól addycyjną z kwasem uwodornia się, albo w związku o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 i R_3 oznaczają grupy wodorotlenowe albo grupy dające się przeprowadzić w grupy wodorotlenowe albo grupy dające się przeprowadzić w grupy wodorotlenowe, takie jak np. grupy benzyloksylowe a R_4 oznacza grupę aminometylową ($-\text{CH}_2-\text{NH}_2$) albo grupę dającą się przeprowadzić w grupę aminometylową, taką jak np. grupa karbobenzoksyaminometylowa, nitrometylowa, azydoloaminometylowa, trójfenylometyloaminometylowa, formyloaminometylowa, trójfluoroacetyloaminometylowa, benzyloaminometylowa lub ftalimidometylowa, przy czym co najmniej jeden z podstawników R_1 , R_2 , R_3 i R_4 nie jest grupą wodorotlenową względnie aminometylową, lub w soli addycyjnej takiego związku z kwasem, grupę lub grupy, dające się przeprowadzić w grupę wodorotlenową i/lub aminometylową, przeprowadza się w grupę wodorotlenową względnie aminometylową, a otrzymaną w ten sposób zasadę przeprowadza ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.

Grupami, dającymi się przeprowadzić w grupy wodorotlenowe, oznaczonymi w powyższym wzorze

2

ogólnym 3 jako R_1 , R_2 i R_3 są przede wszystkim grupy benzyloksylowe. Mogą nimi być jednak również ugrupowania acetalowe, wyprowadzające się od aldehydu octowego, acetonu albo czterowodoropirany, na przykład grupa α -metoksyetoksylova, α -metoksyizopropoksylova i czterowodoropiranyloksylova. Grupy te przeprowadza się w grupy wodorotlenowe w znany sposób przez hydrogenolizę, a szczególnie przez katalityczne uwodornienie, na przykład przy pomocy katalizatorów zawierających metale szlachetne, takich jak katalizatory palladowe i platynowe. Innymi grupami R_1 , R_2 i R_3 , dającymi się przeprowadzić w grupy wodorotlenowe, są na przykład grupy acyloksylowe, takie jak niższe grupy alkanoiloksylova, które można przeprowadzić w grupy wodorotlenowe na drodze hydrolizy.

Grupami dającymi się przeprowadzić w grupę aminometylową, oznaczonymi symbolem R_4 są przede wszystkim następujące: grupa karbobenzoksyaminometylowa ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{OCONH}-\text{CH}_2-$), benzyloaminometylowa ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$), benzyldioaminometylowa ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), benzyldienoaminometylowa ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_2-$), cyjanowa ($-\text{CN}$), azydometylowa (N_3-CH_2-), nitrometylowa ($\text{O}_2\text{N}-\text{CH}_2-$), fenylazometylowa ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}=\text{N}-\text{CH}_2-$), izonitrozometylowa ($\text{HON}=\text{OH}-$), iminometylowa ($\text{HN}=\text{CH}-$) i fenylhydrazenometylowa ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$). Grupy te przeprowadza się w znany sposób w grupę aminometylową przez uwodornienie. Może tu być zasto-

sowane, zarówno uwodornienie katalityczne, jak i redukcja za pomocą chemicznych środków redukujących. Jako katalizatory mogą być stosowane zarówno katalizatory zawierające metale szlachetne, takie jak katalizatory palladowe i platynowe, jak również katalizatory niklowe i kobaltowe. Jako chemiczne środki redukujące nadają się na przykład wodorki metali.

Dalszymi przykładami grup, dających się przeprowadzić w grupę aminometylową, są: grupa formyloaminometylowa ($\text{OHC}-\text{NH}-\text{OH}_2-$), trójfluoroacetyloaminometylowa ($\text{F}_3\text{C}-\text{CONH}-\text{CH}_2-$), trójfenylometyloaminometylowa ($\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, o-nitrofenylosulfonyloaminometylowa ($\text{o}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$), alkoksycarbonyloaminometylowa ($\text{alkil}-\text{O}-\text{CONH}-\text{CH}_2-$) i ftalimidometylowa. Grupy te przeprowadza się w znany sposób w grupę aminometylową przez hydrolizę. Hydrolizę grupy formyloaminometylowej prowadzi się na przykład za pomocą rozcieńczonego alkoholowego roztworu chlorowodoru a grupę trójfluoroacetyloaminometylową można hydrolizować również wodnym roztworem amoniaku. W celu przeprowadzenia grupy ftalimidometylowej w aminometylową korzystne jest stosowanie hydrazyny.

Dalszymi grupami, dającymi się przeprowadzić w grupę aminometylową, są: grupy chlorowcometylowe ($\text{hal}-\text{CH}_2-$), alkilosulfonylooksymetylowe ($\text{alkil}-\text{SO}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), arylosulfonylooksymetylowe ($\text{aryl}-\text{SO}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$). Grupy te przeprowadza się w grupę aminometylową przez reakcję z amoniakiem ewentualnie w obecności rozpuszczalnika.

Dalszymi grupami, dającymi się przeprowadzić w grupę aminometylową, są: grupa karbamylometylowa ($\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_2-$), karbohydrydometylowa ($\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$), karboksyazydometylowa ($\text{N}_3\text{OC}-\text{CH}_2-$) i karboalkoksyhydroksyamidometylowa ($\text{alkil}-\text{COONH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$). Grupy te przeprowadza się w znany sposób w grupę aminometylową w reakcji Hoffmanna, Curtiusa, Schmidta i Lossena.

Inną grupę, dającą się przeprowadzić w grupę aminometylową, jest grupa α -karboksy- α -aminoetylowa, której przekształcenie w grupę aminometylową można osiągnąć przez dekarboksylację, na przykład łagodnie ogrzewając.

Jeżeli w sposobie według wynalazku jako produkt końcowy otrzymuje się zasadę, można przeprowadzić ją w sól addycyjną z nieorganicznym albo organicznym kwasem, na przykład w chlorowodorek, siarczan, octan, szczawian lub tym podobną. Sole są korzystniejsze w porównaniu z zasadami ze względu na większą trwałość.

Korzystny sposób wytwarzania według wynalazku polega na tym, że katalitycznie uwodornia się sól addycyjną z kwasem, zwłaszcza chlorowodorek, N^1 -glicylo- N^2 -(2,3,4-trójhdroksybenzylideno)-hydrazyny, szczególnie przy zastosowaniu jako katalizatora palladu osadzonego na węglu. Otrzymuje się przy tym od razu odpowiednią sól N^1 -glicylo- N^2 -(2,3,4-trójhdroksybenzylideno)-hydrazyny.

Ten sam produkt może być także otrzymany przez katalityczne uwodornienie soli addycyjnej N^1 -glicylo- N^2 -(2,3,4-trójbzenzyloksybenzylideno)-hydrazyny z kwasem zwłaszcza przy zastosowaniu jako katalizatora palladu osadzonego na węglu. Zachodzi tu

najpierw hydrogenoliza grup benzyloksylowych, a potem uwodornienie grupy benzyldenowej, przy czym otrzymuje się również sól N^1 -glicylo- N^2 -(2,3,4-trójhdroksybenzylideno)-hydrazyny.

5 Stosowane w sposobie według wynalazku jako substancje wyjściowe związki o wzorze 2 i o wzorze ogólnym 3, mogą być otrzymane znanymi sposobami. Związek o wzorze 2 otrzymuje się w reakcji soli addycyjnej z kwasem hydrazynu glicyny z aldehydem 2,3,4-trójhdroksybenzoesowym.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 3, w którym podstawniki R_1 , R_2 , R_3 i R_4 nie są grupami wodorotlenowymi względnie grupą aminometylową, można otrzymać przez reakcję odpowiednio podstawionego hydrazynu glicyny z odpowiednio podstawionym aldehydem benzooesowym, i uwodornienie otrzymanego związku benzyldenowego, na przykład za pomocą katalizatora platynowego.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku, czyli hydrazyn o wzorze 1 i jego sole addycyjne z kwasami, wykazują działanie farmakologiczne, hamują mianowicie działanie dekarboksylazy.

Szczególnie interesujące są jednak z tego względu, że w połączeniu z L-Dopa (L-3,4-dwuhydroksyfenyloamina) stanowią doskonały środek do leczenia choroby Parkinsona. Poza tym działają one w połączeniu z L-Dopa antydepresyjnie, a także połączenie tych środków potęguje antydepresyjne działanie trójpierścieniowych środków antydepresyjnych, na przykład imipraminy.

30 Stwierdzono, że małe dawki (12 mg/kg) chlorowodoru N^1 -glicylo- N^2 -(2,3,4-trójhdroksybenzylideno)-hydrazyny zwiększają u szczurów przez co najmniej 4 godziny wzrost zawartości L-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (L-Dopa) we krwi i w mózgowiu, wywołany podaniem tego aminokwasu dootrzewnowo albo doustnie. Równocześnie zostaje silnie obniżony wzrost zawartości katecholamin (CA) i ich metabolitów, kwasów fenolokarboksylowych, w krwi oraz w innych narządach obwodowych (serce, nerki, rdzeń kręgowy), zaś wyraźnie zwiększony w mózgu. W wyniku spadku zawartości katecholamin w narządach obwodowych zostaje zmniejszone również obwodowe pobudzanie adrenergiczne. Z drugiej 45 strony następuje nadzwyczaj silne zwiększenie zasoby katecholamin, nagromadzonego w pozapiramidowych ośrodkach mózgowych.

Przypuszcza się, że efekty te są rezultatem stosunkowo selektywnego hamowania aktywności dekarboksylazy przez chlorowodorek N^1 -glicylo- N^2 -(2,3,4-trójhdroksybenzylideno)-hydrazyny w organach innych niż mózg. W wyniku podwyższenia stężenia L-Dopa we krwi większe ilości tego aminokwasu dostają się do mózgu, gdzie zachodzi dekarboksylacja z wytworzeniem katecholamin, gdyż działanie dekarboksylazy mózgowej praktycznie nie jest hamowane. To selektywne działanie glicylo-(2,3,4-trójhdroksybenzylideno)-hydrazyny jest prawdopodobnie skutkiem bardzo małej możliwości przenikania tego 50 związku do mózgowia. I tak aktywność dekarboksylazy w mózgu zwierząt, którym wstrzyknięto chlorowodorek glicylo-(2,3,4-trójhdroksybenzylideno)-hydrazyny, aż do dawek 50 mg/kg, nie była dostrzegalnie hamowana, podczas gdy w sercu zaobserwowano zahamowanie w około 80% już przy dawce 65

25 mg/kg, natomiast po dodaniu do homogenizowanej tkanki, związek ten wywołuje takie samo zahamowanie aktywności dekarboksylazy zarówno w mózgowiu, jak i w sercu.

Dla stwierdzenia wpływu chlorowodoru N^1 -glicylo- N^2 -(2,3,4-trójhidroksybenzylido)-hydrazyny na wywołane przez L-Dopa podwyższenie zawartości katecholamin w mózgowiu, podawano go doustnie zwierzętom doświadczalnym (szczurom) w dawkach 3–100 mg/kg. Po trzydziestu minutach podawano doustnie 3 mg/kg L-Dopa, a godzinę później zwierzęta zabijano. Stwierdzono, że 12–24 mg/kg hydrazyny wywołuje maksymalne podwyższenie zawartości katecholaminy w mózgowiu szczurów. Wartość ta jest około sześćdziesięciokrotnie wyższa od otrzymywanej przy podaniu samej tylko L-Dopa.

W celu leczenia choroby Parkinsona, jak również w celu leczenia stanów depresyjnych może być stosowana kombinacja związków, wytwarzanych sposobem według wynalazku z L-Dopa, zarówno jako rzeczywista kombinacja w jednej jedynej postaci do dawkowania, jak również rozdzielona na dwie postaci do dawkowania. Ponieważ okazało się celowe uwalnianie L-Dopa w organizmie dopiero po hydrazynie, zwłaszcza około 30–60 minut po hydrazynie, przy aplikowaniu jednej jedynej postaci do dawkowania L-Dopa powinna występować w niej w takiej postaci, aby była działała dopiero po hydrazynie. Takiego rodzaju kombinacja z opóźnionym działaniem L-Dopa może na przykład zawierać jądro z L-Dopa z powłoką odporną na sok żołądkowy. Jądro to może mieć zewnętrzną warstwę, zawierającą hydrazynę, bądź też hydrazynę w postaci granulatu może być umieszczony razem z powleczonym jądrem, zawierającym L-Dopa, w jednej kapsułce. Przy aplikowaniu pozajelitowym kombinacji celowe jest podanie najpierw hydrazyny domięśniowo, zaś około 30–60 minut później — dożylne podanie L-Dopa.

Istotne znaczenie ma ilościowy stosunek hydrazyny do L-Dopa. Powinien on wynosić 0,5–2 części wagowych, szczególnie 1 część wagowa hydrazyny na 1 część wagową L-Dopa. Celowe jest stosowanie 225–600 mg hydrazyny i 450–600 mg L-Dopa dziennie, podzielonych na 3–4,5 razy.

Przykład I. 24 g chlorowodoru N^1 -glicylo- N^2 -(2,3,4-trójhidroksybenzylido)-hydrazyny dodano do 300 ml wody i uwodorniono w obecności palladu osadzonego na węglu. Stosunkowo szybko nastąpiło pochłonięcie 2,5 litra wodoru i przejście całej ilości substancji do roztworu. Katalizator odsączono, roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 40–50 ml i rozcieńczono 200 ml bezwodnego etanolu. W ciągu kilku sekund nastąpiła krystalizacja. Mieszaninę pozostawiono na kilkanaście godzin w lodówce, odsączono i przemyto etanolem, eterem etylowym oraz eterem naftowym. Produkt surowy rozpuszczono w celu dalszego oczyszczenia w 40 ml wody w temperaturze nie przekraczającej 40–50°C i dodano 120 ml metanolu, co spowodowało krystalizację. Otrzymany w ten sposób chlorowodorek N^1 -glicylo- N^2 -(2,3,4-trójhidroksybenzylido)-hydrazyny stanowił białe kryształy, rozpuszczające się w wodzie dające roztwór o odczynie obojętnym. Temperatura topnienia 179–182°C.

Stosowany jako materiał wyjściowy chlorowodorek N^1 -glicylo- N^2 -(2,3,4-trójhidroksybenzylido)-hydrazyny otrzymano następująco: 15,4 g aldehydu 2,3,4-trójhidroksybenzoesowego rozpuszczono w 200 ml wrzącej wody i dodano jednorazowo 12,6 g jednochlorowodoru hydrazyny glicyny. Po kilku minutach ciecz zmętniała i skrzepła na krystaliczną breję. Oziębiono ją w wodzie z lodem i odsączono. Przemyto małą ilością wody i dużą ilością acetonu. Otrzymany w ten sposób chlorowodorek N^1 -glicylo- N^2 -(2,3,4-trójhidroksybenzylido)-hydrazyny stanowił kryształy o barwie od białej do lekko żółtawej o temperaturze topnienia 303–305°C (z rozkładem).

Przykład II. 31,5 g N^1 -karbobenzoksyglicylo- N^2 -(2,3,4-trójbenzyluksybenzylido)-hydrazyny dodano do 300 ml metanolu i 5 ml lodowatego kwasu octowego i uwodorniono przy zastosowaniu palladu osadzonego na węglu. Po pochłonięciu wyliczonej ilości wodoru dodano 6,1 ml chlorku benzylu i prowadzono dalej uwodornianie do powtórnego zaniku pochłaniania wodoru. Katalizator odsączono i zatężono roztwór pod próżnią do powstania brei krystalicznej. Otrzymany produkt jest identyczny ze związkiem otrzymanym według przykładu I.

Stosowaną jako materiał wyjściowy N^1 -karbobenzoksyglicylo- N^2 -(2,3,4-trójbenzyluksybenzylido)-hydrazynę otrzymano następująco: 22,3 g hydrazyny karbobenzoksyglicyny i 42,4 g aldehydu 2,3,4-trójbenzyluksybenzoesowego rozpuszczono, każdy w 300 ml wrzącego bezwodnego etanolu. Obydwa roztwory połączono i utrzymywano we wrzeniu przez godzinę. Po oziębieniu w wodzie z lodem produkt odsączono, przemyto etanolem i eterem etylowym. Otrzymana w ten sposób N^1 -karbobenzoksyglicylo- N^2 -(2,3,4-trójbenzyluksybenzylido)-hydrazyna topnieje w temperaturze 140–142°C.

Przykład III. Przez uwodornienie N^1 -karbobenzoksyglicylo- N^2 -(2,3,4-trójhidroksybenzylido)-hydrazyny w obecności palladu osadzonego na węglu, w mieszaninie metanolu, wody i lodowatego kwasu octowego, dodanie obliczonej ilości chlorku benzylu, dalsze uwodornienie i przeróbkę analogicznie jak w przykładzie II, otrzymano związek identyczny z produktem przykładu II. Zastosowano tu jako materiał wyjściowy N^1 -karbobenzoksyglicylo- N^2 -(2,3,4-trójhidroksybenzylido)-hydrazynę otrzymano w sposób następujący: 22,3 g hydrazyny karbobenzoksyglicyny rozpuszczono w 300 ml wrzącego bezwodnego etanolu i zadano 15,4 g aldehydu 2,3,4-trójhidroksybenzoesowego. Po krótkotrwałym gotowaniu oziębiono w wodzie z lodem i odsączono. Otrzymana w ten sposób N^1 -karbobenzoksyglicylo- N^2 -(2,3,4-trójhidroksybenzylido)-hydrazyna topnieje w temperaturze 211–212°C.

Przykład IV. N^1 -nitroacetylo- N^2 -(2,3,4-trójbenzyluksybenzylido)-hydrazynę (otrzymaną z 28 N^1 -bromoacetylo- N^2 -(2,3,4-trójbenzyluksybenzylido)-hydrazyny według opisanego dalej sposobu) rozpuszczono w 200 ml metanolu i uwodorniono przy zastosowaniu katalizatora palladowego analogicznie jak w przykładzie II. Poprzez N^1 -glicylo- N^2 -(2,3,4-trójhidroksybenzylido)-hydrazynę powstała przy tym N^1 -glicylo- N^2 -(2,3,4-trójhidroksybenzylido)-hydrazyna, której chlorowodorek odpowiada produk-

towi otrzymanemu według przykładu I. Zastosowaną tu jako materiał wyjściowy N¹-nitroacetylo-N²-(2,3,4-trójbzenzyloksybenzylideno)-hydrazynę otrzymano następująco: 28 g N¹-bromoacetylo-N²-(2,3,4-trójbzenzyloksybenzylideno)-hydrazyny miesza-
 5 w temperaturze pokojowej w 200 ml dwumetyloformamidu, i do tej mieszaniny wprowadzano porcjami 7,7 g azotynu srebrowego.

Mieszaninę reakcyjną mieszało nadal przez kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej, następnie oddzielono przez odsączenie od wytrąconego bromku srebrowego i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 50 ml. Mieszaninę rozcieńczono chloroformem i przemyto w rozdzielaczu 4—5 razy wodą, osuszono siarczanem sodowym i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano N¹-nitroacetylo-N²-(2,3,4-trójbzenzyloksybenzylideno)-hydrazynę w postaci żółtego, lepkiego oleju. Z kolei N¹-bromoacetylo-N²-(2,3,4-trójbzenzyloksybenzylideno)-hydrazynę otrzymano następująco: 11 g aldehydu 2,3,4-trójbzenzyloksybenzoesowego rozpuszczono w 200 ml wrzącego bezwodnego etanolu i zadano świe-
 20 żo sporządzoną mieszaninę 6,5 g chlorowodoru hydrazynu kwasu bromooctowego (temperatura topnienia 180—181°C); otrzymano go przez reakcję kwasu bromooctowego z N-hydroksysukcynimidem w obecności N,N'-dwucykloheksylokarbodiimidu, reakcję otrzymanego przy tym estru bromoacetylo-N-hydroksysukcynimidu z roztworem karbобензо-
 25 ksyhydrazyny w octanie etylu, prowadzoną w temperaturze 0—5°C, i traktowanie otrzymanej przy tym bromoacetylokarbобензо-
 30 ksyhydrazyny bromowodem rozpuszczonym w lodowatym kwasie octowym, 3,9 ml trójetyluaminy i 15 ml wody. Reakcja zaszła bardzo szybko i po 2—3 minutach zawartość kolby zakrzepła na krystaliczną breję. Pozostawiono ją do ostygnięcia, przesączono i przemyto etanolem i eterem etylowym. Otrzymana w ten sposób N¹-bromoacetylo-N²-(2,3,4-trójbzenzyloksybenzylideno)-hydrazyna stanowiła białe, trudnorozpuszczalne kryształy o temperaturze topnienia 175—176°C.

Przykład V. N¹-azydoacetylo-N²-(2,3,4-trójbzenzyloksybenzylideno)-hydrazynę uwodorniono podobnie jak w przykładzie II. Poprzez N¹-glicylo-N²-(2,3,4-trójbhydroksybenzylideno)-hydrazynę powstała przy tym N¹-glicylo-N²-(2,3,4-trójbhydroksybenzylo)-hydrazyna, której chlorowodorek odpowiada produktowi otrzymanemu według przykładu I. Zastosowaną tu jako materiał wyjściowy N¹-azydoacetylo-N²-(2,3,4-trójbzenzyloksybenzylideno)-hydrazynę otrzymano w następujący sposób: 28 g N¹-bromoacetylo-N²-(2,3,4-trójbzenzyloksybenzylideno)-hydrazyny w 200 ml dwumetyloformamidu zadano mieszając, porcjami, 3,3 g azydku sodowego. Po zwykłej prze-
 5 róbce otrzymano N¹-azydoacetylopochođną w postaci oleju.

Przykład VI. 15 g N¹-trójfenylometryloglicylo-N²-(2,3,4-trójbhydroksybenzylideno)-hydrazyny zawieszono w 400 ml metanolu i uwodorniono przy pomocy katalizatora palladowego. Po przyłączeniu 1 mola wodoru odsączono katalizator i dodano do przesączu 15 ml lodowatego kwasu octowego. Otrzymaną mieszaninę ogrzewano przez około 10—15 mi-
 60 nut na łaźni parowej, a następnie oziębiono w wodzie z lodem. Odsączono wytrącony trójfenylokarbi-

nol i zakwaszono alkoholowym roztworem chlorowodoru do pH = 2—3. Roztwór zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 100 ml, oddzielono wytrącający się jeszcze trójfenylokarbinol przez od-
 5 sączenie i kontynuowano zateżanie, dopóki nie zaczął krystalizować produkt końcowy. Produkt ten odpowiada związkowi otrzymanemu według przykładu I. Zastosowana tu jako materiał wyjściowy N¹-trójfenylometryloglicylo-N²-(2,3,4-trójbhydroksybenzylideno)-hydrazyna była otrzymana następująco: mieszaninę 6,6 g hydrazynu trójfenylometryloglicyny (J. A.C.S. 78, 1359), 3,1 g aldehydu 2,3,4-trójbhydroksybenzoesowego i 100 ml alkoholu utrzymy-
 10 wano we wrzeniu w ciągu 2—3 godzin. W ciągu kilkunastu godzin wykryształizowała w lodówce N¹-trójfenylometryloglicylo-N²-(2,3,4-trójbhydroksybenzylideno)-hydrazyna o temperaturze topnienia 148—150°C.

Przykład VII. N¹-formyloglicylo-N²-(2,3,4-trójbhydroksybenzylideno)-hydrazynę przez reakcję 5,1 g hydrazynu formyloglicyny (J. Chem. Soc. 1954, 1039) z 6,3 g aldehydu 2,3,4-trójbhydroksybenzoesowego, zawieszoną w 200 ml metanolu uwodorniono w obecności katalizatora palladowego. Po przyłą-
 25 czeniu 1 mola wodoru roztwór stał się jednorodny. Katalizator odsączono, a pH klarownego przesączu ustalono na 1—2 za pomocą metanolowego roztworu chlorowodoru. Następnie pozostawiono roztwór na 2—3 dni w temperaturze pokojowej; w tym czasie zaszło odszczepienie grupy formylowej. Roztwór zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem aż do rozpo-
 30 częcia krystalizacji i pozostawiono do wykryształizowania produktu. Otrzymano związek odpowiadający produktowi przykładu I.

Przykład VIII. Mieszaninę 10,6 g hydrazynu trójfenoacetyloglicyny (Chem. Ber. 92 (1959/313) i 6,3 g aldehydu 2,3,4-trójbhydroksybenzoesowego zawieszono w 200 ml metanolu, dodano 7,1 ml trójetyluaminy i uwodorniono w obecności katalizatora palladowego. Po przyłączeniu 1 mola wodoru odsą-
 40 czonego katalizator, zadano przesącz 10 ml dwunormalnego metanolowego roztworu amoniaku i pozostawiono przez 24 godziny w atmosferze azotu, w temperaturze pokojowej. W tym czasie zaszło odszczepienie grupy trójfenoacetylowej. Przy pomocy alkoholowego roztworu chlorowodoru ustalono słabo kwaśny (pH 2,5—3) odczyn roztworu i zateżono go pod zmniejszonym ciśnieniem do 100 ml. Odsą-
 50 czono wytrącony chlorek amonowy i zateżono przesącz aż do rozpoczęcia krystalizacji (około 60 ml). Wypadający produkt był identyczny z produktem otrzymanym według przykładu I.

Przykład IX. Mieszaninę 6,25 g hydrazynu glicyny, 41,4 g aldehydu 2,3,4-trójbzenzyloksybenzoesowego i 500 ml alkoholu utrzymywano we wrze-
 55 niu w ciągu 3—4 godzin. Wytrącająca się po oziębieniu lepka masa zakrzepła po 2—3 dniach. Odsączono ją i przemyto alkoholem i eterem. Otrzymana w ten sposób N¹-(2,3,4-trójbzenzyloksybenzylidenoglicylo)-N²-(2,3,4-trójbzenzyloksybenzylideno)-hydrazyna topnieje w temperaturze 110—115°C z rozkładem. 10 g powyższego produktu zawieszono w 300 ml metanolu i uwodorniono w obecności katalizatora palladowego aż do ustania pochłaniania wodoru.
 65

Substancja stała rozpuściła się. Odsączono katalizator, przesącz zakwaszono do pH = 2,5–3 za pomocą alkoholowego roztworu chlorowodoru i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem aż do rozpoczęcia krystalizacji. Otrzymany w ten sposób produkt był identyczny z produktem otrzymanym według przykładu I.

Przykład X. 11 g hydrazynu ftaliloglicyny (C. A. 52, 14540^d) dodano do 300 ml wrzącego alkoholu i zadano 6,7 g aldehydu 2,3,4-trójhidroksybenzoesowego. Mieszaninę utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu około 2 godzin przy czym powstał klarowny roztwór. Dodano katalizatora palladowego i uwodorniono aż do ustania pochłaniania wodoru. Katalizator odsączono, a przesącz zadano 1,5 ml wodzianu hydrazyny. Mieszaninę pozostawiono na kilkanaście godzin, odsączono wytrącony hydrazyn kwasu ftalowego i nadano przesączowi odczyn lekko kwaśny (pH = 2,5–3) za pomocą alkoholowego roztworu chlorowodoru. Zatężono go pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 100 ml i odsączono wypadający chlorowodorek hydrazyny. Przesącz zatężono dalej do 60 ml przy czym zaczął wypadać produkt reakcji. Był on identyczny z substancją, otrzymaną według przykładu I.

Przykład XI. 8,9 g hydrazynu benzyloglicyny (Arch. Pharm. 295, 697) utrzymywano w stanie wrzenia z 6,7 g aldehydu 2,3,4-trójhidroksybenzoesowego i 300 ml metanolu w ciągu 3–4 godziny pod chłodnicą zwrotną, a potem uwodorniono po dodaniu katalizatora palladowego. Po zakończonym pochłanianiu wodoru odsączono katalizator, lekko zakwaszono przesącz alkoholowym roztworem chlorowodoru (pH 2,5–3) i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem aż do rozpoczęcia krystalizacji. Otrzymany produkt był identyczny z substancją otrzymaną według przykładu I.

Przykład XII. 17,8 g hydrazynu karbobenzoksyaminomalonianu benzyłu (otrzymanego przez działanie wodzianu hydrazyny na karbobenzoksy-malonian metylowo-benzyłowy) utrzymywano we wrzeniu z 21,3 g aldehydu 2,3,4-trójbzenzyloksybenzoesowego w 1 l metanolu w ciągu 3–4 godzin, przy czym przechodził on powoli do roztworu, a przy końcu reakcji nastąpiło częściowo wytrącenie produktu. Mieszaninę pozostawiono do osiągnięcia temperatury pokojowej i uwodorniono, dodając katalizatora palladowego, do ustania przyłączania wodoru. Odsączono katalizator, słabo zakwaszono przesącz alkoholowym roztworem chlorowodoru (pH 2,5–3) i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem aż do rozpoczęcia krystalizacji. Produkt jest identyczny z substancją otrzymaną według przykładu I.

Przykład XIII. 6 g hydrazynu kwasu malonowego (B. 54, 1432) rozpuszczono w 200 ml alkoholu

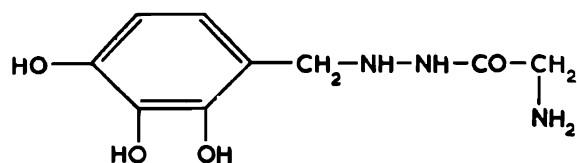
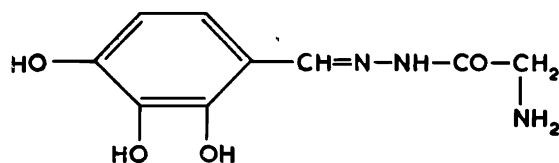
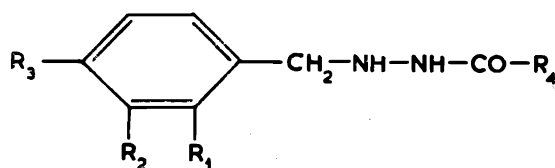
i zadano 6,7 g aldehydu 2,3,4-trójbzenzyloksybenzoesowego. Mieszaninę ogrzewano w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną, dodano do niej katalizatora palladowego i uwodorniono. Po ustaniu pochłaniania wodoru odsączono katalizator i zatężono przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostał brązowy olej, który rozpuszczono, chłodząc w 60 ml stężonego kwasu siarkowego. Chłodząc lodem dodano porcjami 3,3 g azydru sodowego i pozostawiono na kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej. Następnie rozcieńczono mieszaninę wodą z lodem do 500 ml i usunięto jony siarczanowe przez dodanie chlorku barowego.

Po odsączeniu siarczanu barowego zatężono przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem i osuszono przez dodanie metanolu i kilkakrotne odparowanie roztworu. Wreszcie rozcieńczono alkoholem do 400 ml i odsączono chlorek sodowy. Przesącz doprowadzono (w razie potrzeby) do pH 2,5–3 alkoholowym roztworem chlorowodoru, oczyszczono przy pomocy węgla aktywnego i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem aż do rozpoczęcia krystalizacji. Otrzymany produkt był identyczny ze związkiem otrzymanym według przykładu I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowego hydrazynu o wzorze 1 ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 albo jego sól addycyjną z kwasem uwodornia się, bądź też w związku o wzorze ogólnym 3, w którym R₁, R₂ i R₃ oznaczają grupy wodorotlenowe albo grupy dające się przeprowadzić w grupy wodorotlenowe, takie jak np. grupy benzyloksylowe a R₄ oznacza grupę aminometylową albo grupę, dającą się przeprowadzić w grupę aminometylową, taką jak np. grupa karbobenzoksyaminometylowa, nitrometylowa, azydrometylowa, trójfenyłometyloaminometylowa, formyloaminometylowa, trójfluoroacetyloaminometylowa, benzyloaminometylowa lub ftalimidometylowa, przy czym co najmniej jeden z podstawników R₁, R₂, R₃ i R₄ nie jest grupą wodorotlenową względnie aminometylową lub w soli addycyjnej takiego związku z kwasem, grupę lub grupy, dające się przeprowadzić w grupę wodorotlenową i/albo aminometylową przeprowadza się w grupę wodorotlenową albo aminometylową, a otrzymaną w ten sposób zasadę przeprowadza ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że sól addycyjną N¹-glicylo-N²-(2,3,4-trójhidroksybenzyli-deno)-hydrazyny z kwasem, zwłaszcza chlorowodorek, uwodornia się katalitycznie, korzystnie w obecności palladu osadzonego na węglu jako katalizatora.

**WZÓR 1****WZÓR 2****WZÓR 3****Errata**

W łamie 1, w wierszu 11 i 12 od góry
jest: dorotlenowe albo grupy dające się przeprowadzić
 w grupy wodorotlenowe, takie jak np. grupy ben-
powinno: być: dorotlenowe takie jak np. grupy ben-