



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200219

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 01 B 21/16

(22) Přihlášeno 31 05 77
(21) (PV 2645-79)
(32)(31)(33) Právo přednosti
od 15 06 76 (696263)
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 30 11 79

(45) Vydáno 15 06 83

(72) Autor vynálezu CZUBA LEONARD J., NEW LONDON (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby nových derivátů hydrazinu

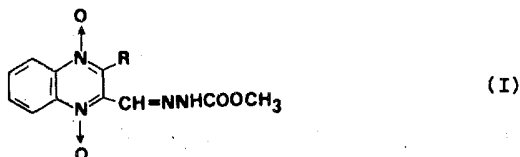
1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů hydrazinu, které jsou užitečné jako výchozí látky pro přípravu chinoxalin-1,4-dioxidů, zejména N^1, N^4 -dioxidů 3-subst.-(2-chinoxalinylmethylen)karbazátů. Tyto poslední zmíněné sloučeniny jsou antibakteriálně účinné a mají další vlastnosti upotřebitelné ve veterinární medicíně. Příprava těchto N^1, N^4 -dioxidů 3-subst.-(2-chinoxalinylmethylen)karbazátů je popsána a chráněna v našem souvisejícím československém patentním spisu č. 200 218.

Neustálé úsilí připravit nové sloučeniny účinné proti bakteriím a prvokům a působící jako promotory růstu u prasat a drůbeže vedlo v průběhu let k vývoji řady organických sloučenin, včetně četných analogů chinoxalin-1,4-dioxidů viz J. Chem. Soc., 2 052 (1956); Helv. Chim. Acta., 29, 95 (1946); Tetrahedron Letters, 3 253 (1965); J. Org. Chem. 31, 4 067 (1966); Angew. Chem. Internat. Edit., 8, 596 (1969); americké patentové spisy č. 3 679 679, 3 728 345, 3 753 987, 3 763 162, 3 767 657, 3 803 145, 3 818 007, 3 433 871, 3 371 090 a belgický patentový spis č. 721 728.

Způsob výroby N^1, N^4 -dioxidů 3-subst.-(2-chinoxalinylmethylen)karbazátů je popsán v americkém patentovém spisu č. 3 389 326, podle něhož se 2-bis(halogen)methylchinoxalinylový derivát nechá reagovat s hydroxylaminem nebo s příslušným esterem hydrazin uhličitý kyseliny v přítomnosti primárního nebo sekundárního aminu a vody.

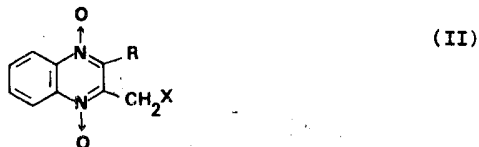
V našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 200 218 je popsán způsob výroby 1,4-dioxidů chinoxalinkarbazátů obecného vzorce I,



ve kterém

R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 2 až 7 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu nebo skupinu CONHCH_3 ,

vyznačující se tím, že se N^1, N^4 -dioxid 2-halogenmethylchinoxalinu obecného vzorce II



ve kterém

R má shora uvedený význam a

X představuje atom chloru nebo bromu,

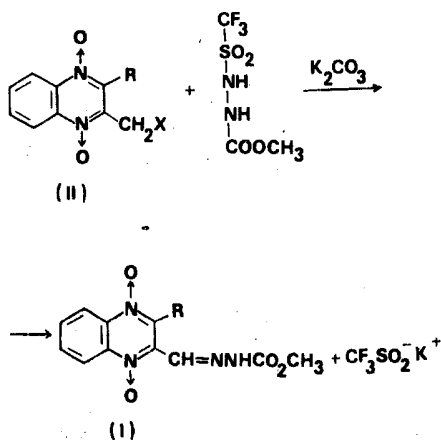
nechá reagovat s 1 až 2 ekvivalenty uhlíčitany alkalického kovu a 1 až 2 ekvivalenty hydrazinu obecného vzorce III,



ve kterém

R'' znamená skupinu CF_3SO_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$, CH_3SO_2 nebo $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, v inertním rozpouštědle při teplotě od 75 do 85 °C.

Při použití N-methoxykarbonyl-N'-triflylhydrazinu jako výchozí látky obecného vzorce III je možno průběh reakce, popsané a chráněné v našem shora citovaném souvisejícím československém patentním spisu, popsat následujícím reakčním schématem:



Výchozí 2-halogenmethylchinoxaliny obecného vzorce II, používané při shora popsaném postupu, je možno připravit obecnými metodami, popsanými v americkém patentovém spisu č. 3 753 987, v J. Chem. Soc., 2 052 (1956) a Chemistry of Heterocyclic Compounds, 940 (1967). Halogenem ve významu symbolu X může být chlor, nebo brom. Výhodnými výchozími látkami jsou příslušné 2-brommethylchinoxalinové deriváty. Tyto sloučeniny se připravují z 1,4-dioxidů 2-methylchinoxalinu postupy popsanými v J. Chem. Soc., 322 (1943), v amerických patentových spisech č. 3 474 097, 3 553 208 a 3 660 398, a v britském patentovém spisu č. 1 215 815.

Výchozí deriváty hydrazinu shora uvedeného obecného vzorce III, tj. N-methoxykarbonyl-N'-trifenyldiazin, N-methoxykarbonyl-N'-tresylhydrazin, N-methoxykarbonyl-N'-methansulfonyldiazin a N-methoxykarbonyl-N'-tosylhydrazin, jsou nové látky, které je možno připravit obecným postupem popsáným v J. Org. Chem., 40, 3 450 (1975).

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby těchto nových derivátů hydrazinu obecného vzorce III,



(III)

ve kterém

R'' znamená skupinu CF_3SO_2 , $CF_3CH_2SO_2$, CH_3SO_2 nebo $CH_3C_6H_4SO_2$,

vyznačující se tím, že se methylkarbazát nechá reagovat s příslušným anhydridem nebo halogenidem sulfonové kyseliny, obsahujícím zbytek R''.

V souladu s vynálezem se například N-methoxykarbonyl-N'-trifylhydrazin připravuje tak, že se roztok anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny v methylenchloridu při teplotě $-78^\circ C$ přikape k methylenchloridovému roztoku obsahujícímu ekvimolární množství methylkarbazátu a malý molární nadbytek triethylaminu. Výsledná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, zhruba 16 hodin se míchá, pak se zahustí při teplotě místnosti ve vakuu a zbytek se několikrát extrahuje etherem. Etherické extrakty se zahustí ve vakuu při teplotě místnosti na voskovitý pevný zbytek, který se obvykle bez dalšího čištění používá přímo k následující reakci, popsané v našem shora citovaném souvisejícím československém patentním spisu. Alternativně je možno postupovat tak, že se nepoužije triethylamin, ale reakce se provádí za použití 2 ekvivalentů methylkarbazátu. Tímto způsobem se získá krystalický produkt.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

N-Methoxykarbonyl-N'-trifylhydrazin

K roztoku 35,5 mol methylkarbazátu a 38,9 mmol triethylaminu ve 200 ml methylenchloridu se při teplotě $-78^\circ C$ přikape za míchání 35,4 mmol anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny ve 40 ml methylenchloridu. Výsledná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, 16 hodin se míchá, pak se zahustí ve vakuu při teplotě místnosti a odparek se extrahuje třikrát vždy 100 ml vroucího etheru. Spojené etherické extrakty se zahustí ve vakuu při teplotě místnosti. Získá se 5,26 g (cca 67 %) voskovitého pevného zbytku. NMR spektrum získaného surového produktu odpovídá žádanému produktu znečištěnému triethylemoniovou solí trifluormethansulfonové kyseliny. Tento surový materiál se bez dalšího čištění přímo používá k další reakci.

K roztoku 178 mmol anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny ve 2 000 ml methylenchloridu se v dusíkové atmosféře při teplotě $-78^\circ C$ za míchání přidá během 20 minut 336 mmol methylkarbazátu. Výsledný roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a 20 hodin se míchá. Vzniklá hustá bílá suspenze se zahustí ve vakuu při teplotě místnosti. Pevný bílý zbytek se trituruje se 450 ml diethyletheru, načež se odfiltruje. Získá se sůl methylkarbazátu s kyselinou trifluormethansulfonovou. Diethyletherový filtrát se zahustí ve vakuu při teplotě místnosti. Bílý pevný zbytek se trituruje s hexanem a po odfiltrování, promytí hexanem a vysušení poskytne ve výtěžku 84 % žádaný produkt ve formě bílých krystalů, tajících při 107 až $109^\circ C$.

Analýza pro $C_3H_5O_4N_2F_3S$

vypočteno: C 16,21 %, H 2,25 %, N 12,61 %;

nalezeno: C 16,24 %, H 2,20 %, N 12,68 %.

P ř í k l a d 2

N-Methoxykarbonyl-N'-tresylhydrazin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1, s tím, že se namísto anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny použije tresylchlorid.

P ř í k l a d 3

N-Methoxykarbonyl-N'-methansulfonylhydrazin

K roztoku 0,02 mol methansulfonylchloridu a 0,02 methylkarbazátu ve 30 ml chloroformu se za míchání přidá 0,02 mol pyridinu. Výsledný roztok se zhruba 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se přes noc míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí ve vakuu při teplotě místnosti, bílý olejovitý odparek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se zahustí. Získá se 4,86 g bílého pevného zbytku, který se chromatografuje na sloupci 300 g silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu (98:2) jako elučního činidla. Získá se 2,5 g (74 %) čistého produktu ve formě bílé pevné látky, tající při 108 až 109 °C.

Analýza: pro $C_3H_8O_4N_2S$

vypočteno: C 21,45 %, H 4,80 %, N 16,67 %;
nalezeno: C 22,13 %, H 4,89 %, N 16,78 %.

P ř í k l a d 4

N-Methoxykarbonyl-N'-tosylhydrazin

K roztoku 0,3 mol p-toluensulfonylchloridu a 0,3 mol methylkarbazátu v 500 ml chloroformu se za míchání přidá 0,3 mol pyridinu. Výsledný roztok se zhruba 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se přes noc míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se za míchání vylije do 300 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a pak se zředí 900 ml vody. Vzniklá suspenze se zfiltruje a zbytek na filtru se vysuší. Získá se 52,8 g (72 %) žádaného produktu ve formě bílých krystalů, tajících při 149 až 150 °C.

Analýza: pro $C_9H_{12}O_4N_2S$

vypočteno: C 44,30 %, H 4,96 %, N 11,48 %;
nalezeno: C 44,12 %, H 4,88 %, N 11,61 %.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových derivátů hydrazinu obecného vzorce III



(III)

ve kterém

R'' znamená skupinu CF_3SO_2 , $CF_3CH_2SO_2$, CH_3SO_2 nebo $CH_3C_6H_4SO_2$, vyznačující se tím, že se methylkarbazát nechá reagovat s příslušným sulfonylanhydridem nebo sulfonylhalogenidem obsahujícím zbytek R''.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se methylkarbazát nechá reagovat s anhydridem trifluormethansulfonové kyseliny ve vhodném rozpouštědle při teplotě -78 °C.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se methylkarbazát nechá reagovat s tresylchloridem ve vhodném rozpouštědle při teplotě -78°C .

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se methylkarbazát nechá reagovat s methansulfonylchloridem nebo p-toluensulfonylchloridem při teplotě místnosti.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se methylkarbazát nechá reagovat s methansulfonylchloridem nebo p-toluensulfonylchloridem za varu pod zpětným chladičem