

Opublikowane dnia 30 listopada 1959 r.

COAc 109/04



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43902

Kl. 12 q, 13

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

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania jednopodstawionych pochodnych hydrazyny

Patent trwa od dnia 7 października 1959 r.

Pierwszeństwo: 10 października 1958 r. (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych jednopodstawionych pochodnych hydrazyny, o ogólnym wzorze (I), w którym R oznacza dwu-, czteroczonową resztę alkilenową, lub resztę alkenylenową, o łańcuchu prostym, przy czym przynajmniej jedna z reszt oznaczonych przez R' oznacza chlorowiec, grupę alkilową, alkoksylową, alkiloaminową lub dwualkiloaminową, lub dwa sąsiednie R' oznaczają razem grupę alkilenodwuoksylową zaś pozostałe R' oznaczają wodór oraz soli tych związków.

Sposób według wynalazku polega na poddaniu reakcji haloidku, o wzorze 2, w którym R i R' posiadają wyżej podane znaczenie, z hydrazyną lub wodzianem hydrazyny, a w przypadku gdy R oznacza resztę alkenylenową, uwodarnia się ją i otrzymuje związek hydrazynowy, który ewentualnie przeprowadza się w sól.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Arnold Bross i Otto Schnider.

W podanym wyżej wzorze reszty oznaczone przez R' obejmują na przykład reszty alkilowe, jak metylowa, etylowa, izopropylowa, N-butylo- lub n-amylo-; reszty alkoksylowe, jak metoksylowa, n-butoksylowa; reszty alkiloamino- we jak metyloaminowa, etyloaminowa; reszty dwualkylaminowe, jak dwumetyloaminowa, dwuetyloaminowa i atomy chlorowców jak chlor, brom itd. Dwie sąsiednie reszty R' mogą razem oznaczać również grupę alkilenodwuoksylową, w szczególności metylenodwuoksylową.

Stosowane jako produkty wyjściowe podstawione haloidki ω-fenylalkilowe ewentualnie haloidki ω-fenylalkenylowe o wzorze 2, są częściowo nowymi związkami. Można je na przykład otrzymywać z odpowiednio podstawionego w pierścieniu benzaldehydu przez przedłużenie bocznego łańcucha. Przedłużenie łańcucha o atom węgla pochodzący z podstawionego benzaldehydu może zachodzić w następujący np. sposób:

Podstawiony benzaldehyd przeprowadza się drogą redukcji w alkohol pierwszorzędowy, który poddaje się przemianom za pomocą trójhaloideku fosforowego w odpowiedni haloidek, a ten zaś działaniem cyjanku sodowego przechodzi w nityl. Na drodze redukcji katalitycznej tego ostatniego pod zwiększonym ciśnieniem w obecności katalizatora metalicznego i amoniaku dochodzi się do odpowiedniej podstawionej fenyloetyloaminy, którą przez traktowanie azotynem alkaliów przeprowadza się w alkohol pierwszorzędowy i poddaje się chlorowcowaniu. Tak otrzymany podstawiony haloidek fenyloetylowy może być stosowany jako produkt wyjściowy w sposobie według wynalazku. Służy on także jako produkt przejściowy przy wytwarzaniu odpowiednio podstawionych w pierścieniu aromatycznym wyższych homologów związków fenylopropylowych i fenylobutylowych. Aby dojść do tych związków należy jeszcze przeprowadzić jedną ewentualnie dwie operacje przedłużania łańcucha za pomocą wyżej wymienionego szeregu reakcji. W celu wytworzenia podstawionych haloidek fenylopropylowych ewentualnie fenylopropenylowych podstawiony benzaldehyd kondensuje się odpowiednio z kwasem malonowym lub estrem malonowym i przeprowadza się w odpowiednio podstawiony kwas cynamonowy ewentualnie jego ester. Redukcja tych pochodnych, na przykład za pomocą wodoroków metali alkalicznych daje cynamyllokarbinole podstawione w pierścieniu aromatycznym, które przez chlorowcowanie przeprowadza się w haloideki fenylopropenylowe. Odpowiednie haloideki fenylopropylowe otrzymuje się na przykład przez uwodornienie wyżej utworzonego kwasu cynamonowego lub jego estru, redukcję powstałych pochodnych kwasu hydrocynamonowego i chlorowcowanie.

Zgodnie z wynalazkiem reakcja haloideku ω -fenyloalkilowego ewentualnie haloideku ω -fenyloalkenylowego o wzorze 2 z hydrazyną lub wodzianem hydrazyny zachodzi korzystnie w rozpuszczalniku, na przykład w metanolu lub etanolu, w temperaturze podwyższonej. Praktycznie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu wielu godzin pod chłodnicą zwrotną.

Utworzone jednopodstawione pochodne hydrazyny o wzorze 1 są związkami silnie zasadowymi, które ze zwykle stosowanymi kwasami mineralnymi, na przykład kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym itd., lub z kwa-

sami organicznymi, na przykład kwasem winowym, cytrynowym, fumarowym itd. dają krystaliczne, w wodzie łatwo rozpuszczalne sole.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku i ich sole posiadają wybitne właściwości przeciwgorączkowe. Wykazują one również działanie hamujące w stosunku do monoaminooksydazy i mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze.

P r z y k ł a d I. 26 g 4-metylofenyloetyloaminy (otrzymanej według Organic Synthesis, tom 23, (1943), str. 71) rozpuszcza się w 625 ml 25 %-owego wodnego roztworu kwasu octowego i zadaje roztworem 16.4 azotynu sodowego w 24 ml wody. Miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i ogrzewa się w dalszym ciągu 1 godzinę w temperaturze 70–80°C. Następnie zagęszcza się pod wodną pompą próżniową, nastawia się do reakcji alkalicznej wobec fenoltaleiny za pomocą ługu sodowego i utworzony alkohol ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy przemysła się do reakcji obojętnej, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza. Pozostałość destyluje się pod wodną pompą próżniową i otrzymuje 16 g alkoholu 4-metylofenyloetylowego, o temperaturze wrzenia 115–120°C/14 mm; $n_D^{21} = 1.5215$.

Utworzony alkohol rozpuszcza się w 8 ml chlorku metylenu i zadaje się 4.2 ml trójbromku fosforowego w temperaturze 0–5°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej i następnie wlewa do naczynia z lodem. Rozpuszcza się w eterze, przemysła roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i stęża do suchości, otrzymuje się 20 g surowego bromku 4-metylofenyloetylowego.

Bromek ten rozpuszcza się w 55 ml alkoholu, zadaje się 28 g 100 %-owego wodzianu hydrazyny i ogrzewa do wrzenia w ciągu nocy pod chłodnicą zwrotną. Następnie zagęszcza się pod wodną pompą próżniową, pozostałość zadaje wodą i jeszcze raz zagęszcza. Pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym, roztwór przemysła eterem i nastawia za pomocą ługu sodowego do reakcji alkalicznej wobec fenoltaleiny. Ekstrahuje się kilkakrotnie chloroformem, połączone wyciągi chloroformowe uwalnia się od rozpuszczalnika i pozostałość rozpuszcza w alkoholu. Przy traktowaniu alkoholowego roztworu roztworem stężonego kwasu siarkowego w alkoholu wykrystalizowuje 6.5

g kwaśnego siarczanu 4-metylofenyloetylohydrazyny, który po rozpuszczeniu i powtórnym wytrąceniu z alkoholu topnieje w temperaturze 160–162°C.

Przykład II. 122 g 3,4-dwuchlorobenzaldehydu rozpuszcza się w 700 ml metanolu i uwodarnia w temperaturze pokojowej w obecności 20 g katalizatora nikłowego Raney'a. Ogółem zostaje pobrane 15.8 litra wodoru. Katalizator oddziela się przez odsączenie i pozostałość destyluje pod wodną pompą próżniową. Otrzymuje się 100 g alkoholu 3, 4-dwuchlorobenzylowego, o temperaturze wrzenia 148–151°C;

$n_D^{26} = 1.5740$. Po krótkim staniu destylat krzepnie na krystaliczną masę, o temperaturze topnienia 32–34°C.

100 g alkoholu 3, 4-dwuchlorobenzylowego rozpuszcza się w 50 ml chlorku metylenowego, dodaje się mieszając w temperaturze 0°C 19.3 ml trójbromku fosforowego i mieszaninę reakcyjną miesza się w dalszym ciągu przez noc. Następnego dnia wylewa się do naczynia z lodem, rozpuszcza w eterze, przemywa roztwór eterowy roztworem sody i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza pod wodną pompą próżniową. Otrzymuje się 131 g surowego bromku 3, 4-dwuchlorobenzylowego.

32 g sproszkowanego cyjanku sodowego rozpuszcza się w 16.5 ml wody i roztwór rozcieńcza 131 ml dwumetyloformamidu i wkrapla roztwór 131 g surowego bromku 3, 4-dwuchlorobenzylu w 131 ml dwumetyloformamidu. Po zakończonym dodawaniu miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze 70°C. Roztwór zagęszcza się pod wodną pompą próżniową, pozostałość rozpuszcza w eterze i destyluje otrzymaną pozostałość po zagęszczeniu roztworu eterowego pod wodną pompą próżniową. Otrzymuje się 75 g cyjanku 3, 4-dwuchlorobenzylu, o temperaturze wrzenia 167–169°C/15 mm; $n_D^{26} = 1.5631$.

63 g cyjanku 3, 4-dwuchlorobenzylu rozpuszcza się w 500 ml metanolu, do roztworu dodaje się 10 ml ciekłego amoniaku i 20 g katalizatora kobaltowego Raney'a i uwodarnia pod ciśnieniem 20 atm w temperaturze 70–80°C. Po pobraniu teoretycznej ilości wodoru katalizator odsącza się, przesącza zagęszcza i destyluje pod wodną pompą próżniową w atmosferze azotu. Otrzymuje się 35 g 3, 4-dwuchlorofenyloetyloaminy, o temperaturze wrzenia 143–148°C/15 mm;

$n_D^{24} = 1.5660$. Otrzymany działaniem alkoholo-

wego roztworu kwasu solnego chlorowodorek topnieje w temperaturze 163–164°C.

26 g 3, 4-dwuchlorofenyloetyloaminy rozpuszcza się w 465 ml 25%-owego wodnego roztworu kwasu octowego i zadaje roztworem 11.6 g azotynu sodowego w 39 ml wody, po czym poddaje się dalszej obróbce jak w przykładzie I. Otrzymuje się 20 g alkoholu 3, 4-dwuchlorofenyloetylowego, o temperaturze wrzenia 160 – 165°C/14 mm; $n_D^{22} = 1.5554$.

20 g alkoholu 3, 4-dwuchlorofenyloetylowego traktuje się roztworem 3.7 ml trójbromku fosforowego w 10 ml chlorku metylenu w sposób podany w przykładzie I. Otrzymuje się 27 g surowego bromku 3, 4-dwuchlorofenyloetylowego.

Utworzony bromek 3, 4-dwuchlorofenyloetylowy i 26.5 g 100%-owego wodzianu hydrazyny rozpuszcza się w 70 ml alkoholu i ogrzewa do wrzenia w ciągu nocy pod chłodnicą zwrotną. Obróbkę mieszaniny reakcyjnej przeprowadza się jak w przykładzie I. Z wytrąconej w pierw surowej zasady, otrzymuje się działaniem alkoholowego roztworu kwasu siarkowego 8.9 g krystalicznego, kwaśnego siarczanu 3, 4-dwuchlorofenyloetylohydrazyny, który po rozpuszczeniu i ponownym wytrąceniu z alkoholu, tworzy blaszki, o temperaturze topnienia 173 – 175°C.

Przykład III. Alkohol 3, 4-dwumetoksyfenyloetylowy (otrzymany według N. Pailer'a, K. Schneglbberger'a i W. Reifschneider'a, Monatshefte der Chemie, 83 (1952), 517), przeprowadza się w bromek 3, 4-dwumetoksyfenetylowy, w sposób podany w przykładzie I.

12 g bromku 3, 4-dwumetoksyfenyloetylowego i 13 g 100%-owego wodzianu hydrazyny rozpuszcza się w 50 ml alkoholu i ogrzewa do wrzenia w ciągu nocy. Obróbkę przeprowadza się jak w przykładzie I. Otrzymuje się 20 g związku hydrazynowego, który przechodzi pod działaniem alkoholowego roztworu kwasu siarkowego w 17.5 g czystego, kwaśnego siarczanu 3, 4-dwumetoksyfenyloetylohydrazyny, o temperaturze topnienia 154 – 155°C.

Przykład IV. 27 g alkoholu p-chlorocynamylowego (otrzymanego przez redukcję estru etylowego kwasu p-chlorocynamonowego za pomocą wodoru litowo-glinowego w temperaturze – 10°C; temperatura wrzenia 115 – 120°C) 0,02 mm; $n_D^{22} = 1.5969$; temperatura topnienia 59°C maksimum absorpcji w ultrafio-

lecie po oczyszczeniu przy 255 m μ , (ϵ = 22.500) przeprowadza się sposobem opisanym w przykładzie I w bromek p-chlorocynamylowy; temperatura topnienia po rozpuszczeniu i ponownym wytrąceniu z eteru naftowego 61–62°C; maksima absorpcyjne w ultrafiolecie po oczyszczeniu przy 214 i 265 m μ , (ϵ = 12.600 i 24.400).

Przez ogrzewanie do wrzenia bromku z 100 %-owym wodzianem hydrazyny w alkoholu w sposób podany w przykładzie I, otrzymuje się p-chlorocynamylohydrazynę. Wytworzony z wolnej zasady w alkoholu działaniem kwasu siarkowego kwaśny siarczan topnieje po rozpuszczeniu i ponownym wytrąceniu z alkoholu w temperaturze 190°C; maksimum absorpcyjne w ultrafiolecie po oczyszczeniu przy 257 m μ , ϵ = 18400).

P r z y k ł a d V. Sposobem opisanym w przykładzie I przeprowadza się reakcję wymiany dalszych bromków feniloetylowych z wodzianem hydrazyny, przy czym otrzymuje się związki podane w następującej tabeli:

Produkt wyjściowy	Produkt końcowy
bromek 4-metoksyfenyloetylowy	siarczan 4-metoksyfenyloetylohydrazyny temperatura topnienia 155°C.
bromek 3-metoksyfenyloetylowy	siarczan 3-metoksyfenyloetylohydrazyny temperatura topnienia 144°C.
bromek 3, 4-metylenodwuoksyfenyloetylowy	siarczan 3, 4-metylenodwuoksyfenyloetylohydrazyny temperatura topnienia 161°C.
bromek 3, 4, 5-trójmetoksyfenyloetylowy	siarczan 3, 4, 5-trójmetoksyfenyloetylohydrazyny temperatura topnienia 140°C.

Potrzebny jako materiał wyjściowy bromek 3, 4, 5-trójmetoksyfenyloetylowy otrzymuje się wychodząc z kwasu 3, 4, 5-trójmetoksyfeniloctowego (Beilstein 10, (1927), 492) w następujący sposób: przeprowadzona estryfikacja dostarcza odpowiedniego estru etylowego, o temperaturze topnienia 177–180°C/10 mm; n_{D}^{25} = 1.5141. Redukcja estru etylowego za pomocą wodorku li-

towo - glinowego w eterze prowadzi do alkoholu 3, 4, 5-trójmetoksyfenyloetylowego, który w sposób podany w przykładzie I, przeprowadza się w bromek 3, 4, 5-trójmetoksyfenyloetylowy. Produkt ten bez osobnego oczyszczania stosuje się dalej.

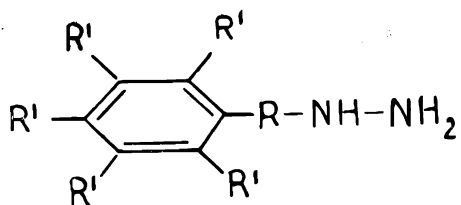
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania jednopodstawionych pochodnych hydrazyny, znamienny tym, że haloidek, o wzorze 2, w którym R oznacza dwu-, czteroczonową resztę alkilenową lub resztę alkenylenową, o łańcuchu prostym, przy czym przynajmniej jedna z reszt oznaczonych przez R' oznacza chlorowiec grupy alkilowej, alkoiksyłowej, alkiloaminowej lub dwualkiloaminowej, albo dwa sąsiednie R' razem oznaczają grupę alkilenodwuoksyłową, a pozostałe R' oznaczają wodór, poddaje się reakcji z hydrazyną, lub wodzianem hydrazyny, a w przypadku gdy R oznacza resztę alkenylenową, związek ten ewentualnie uwodarnia się i otrzymany związek hydrazynowy przeprowadza się ewentualnie w sól.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że haloidek feniloetylowy podstawiony grupą alkoiksyłową poddaje się reakcji z hydrazyną lub wodzianem hydrazyny.
3. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że haloidek 4-metoksyfenyloetylowy poddaje się reakcji z hydrazyną lub wodzianem hydrazyny.
4. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że haloidek 3, 4-dwumetoksyfenyloetylowy poddaje się reakcji z hydrazyną lub wodzianem hydrazyny.
5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że haloidek feniloetylowy podstawiony alkilem poddaje się reakcji z hydrazyną lub wodzianem hydrazyny.
6. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że haloidek 4-metylofenyloetylowy poddaje się reakcji z hydrazyną lub wodzianem hydrazyny.

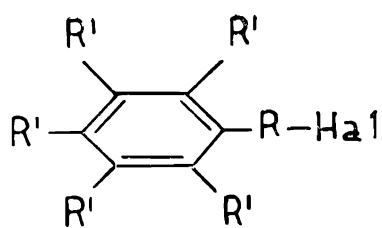
F. Hoffmann — La Roche & Co

A k t i e n g e s e l l s c h a f t

Zastępca: dr Andrzej Au-
rzcznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2