

Warszawa, dnia 30 maja 1952 r.



CO 7 d 57/22

Złoty: Polakowski
Ewa Maria Polak

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 33980

Kl. 12 p, 10

Ciba Société Anonyme
(Bazyleja, Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych związków hydrazynowych

Zgłoszono 20 grudnia 1946 r.

Udzielono 4 stycznia 1950 r.

Pierwszeństwo: 21 grudnia 1945 r. dla zastrz. 1, 2, 4; 29 listopada 1946 r. dla zastrz. 3, 5, 6, 7
(Szwajcaria)

Stwierdzono, że otrzymuje się nowe związki hydrazynowe i ich pochodne, jeśli w związkach pirydazynowych posiadających w położeniu orto względem azotu w pierścieniu podstawnik, dający się wymieniać lub przemieniać na grupę hydrazynową, przeprowadza się ten podstawnik w tę grupę i ewentualnie otrzymane produkty traktuje związkami karbonylowymi lub środkami acylującymi. Podstawnikiem, dającym się wymienić na grupę hydrazynową, może być np. zestryfikowana oksygrupa, atom chlorowca, fenoksygrupa lub grupa tioeterowa. Podstawniki takie można wymieniać na grupę hydrazynową działaniem, np. hydrazyny. Podstawnikiem, który można przemienić w grupę hydrazynową może być również grupa, którą drogą redukcji można przeprowadzić w grupę hydrazynową, np. grupa nitroaminowa.

Jako związki, zawierające pierścień pirydazynowy, stosuje się zwłaszcza takie, które posiadają także pierścień aromatyczny, przy czym pier-

ścień ten może występować jako podstawnik, jak w arylo- lub aralkylopirydazynach, lub w postaci dokondensowanej, jak np. we ftalazynach. Pierścień aromatyczny może być podstawiony np. przez grupy alkylowe, wolne lub podstawione grupy wodorotlenowe, aminowe albo też przez atomy chlorowca. Wyjściowe związki pirydazynowe mogą też zawierać pierścień heterocykliczny, jako podstawnik lub w postaci dokondensowanej. Jako związki, zawierające pierścień pirydazynowy, można wymienić następujące:

1-chloroftalazynę, 1-chloro-4-metyloftalazynę, 1-chloro-4-etyloftalazynę, 1-chloro-4-propyloftalazynę, 1-chloro-4-butyloftalazynę, 4-chloro-4-benzylloftalazynę, 1-chloro-7-metoksyftalazynę, 1-chloro-7,8-dwumetoksyftalazynę, 1-chloro-6-oksyftalazynę, 1-chloro-4-fenyloftalazynę, 1-chloro-4-(p-metoksyfenylo)-ftalazynę, 3-chloropirydazynę, 3-chloro-6-metylopirydazynę, 3-chloro-6-fenylopirydazynę, 3-jodo-6-(p-tolylo)-pirydazynę, 3-chloro-6-(p-oksyfenylo)-pirydazynę, 3-chloro-4-

metylo-6-fenylopirydazyne, 1 - fenoksyftalazyne, 1-metylomerkapt-4 - metyloftalazyne, 6-chloro-3-fenylopirydo -2',3': 4,5-pirydazyne, 6-chloro -3-fenylopirydo-3', 4': 4,5-pirydazyne, dalej 1-nitroaminoftalazyne, 3-nitroamino-6-fenylopirydazyne lub inne związki nitroaminopirydazyne.

Do wprowadzenia grupy hydrazynowej stosuje się samą hydrazynę lub jej produkty podstawienia, przy czym atom azotu może tworzyć część pierścienia np. piperydynowego lub morfolinowego. Można wymienić następujące związki, za pomocą których wprowadza się grupę hydrazynową: hydrazynę, metylohydrazynę, asymetryczną dwumetylohydrazynę, allylohydrazynę, N-metylo-N-butylohydrazynę, N-aminopiperydynę, N-aminomorfolinę, 3-metylocykloheksylohydrazynę i związki podobne. Związki te można stosować również w postaci ich soli. Reakcję przy pomocy tych związków przeprowadza się najkorzystniej w obecności rozcieńczalników i środków kondensujących, przy czym pracę można prowadzić ponadto w obecności katalizatorów takich, jak miedź sproszkowana.

Redukcję na grupę hydrazynową, np. grup nitroaminowych przeprowadza się według wynalazku katalitycznie lub przy pomocy pyłu cynkowego w obecności ługu sodowego.

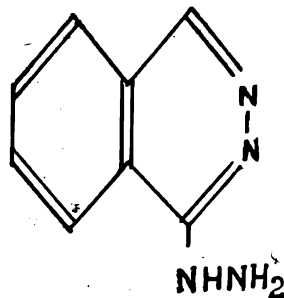
Otrzymane związki hydrazynowe łatwo tworzą sole. O ile posiadają one wolne grupy aminowe, wówczas dają się kondensować ze związkami karbonyłowymi, jak aldehydy i ketony. Wstępują one również łatwo w reakcję ze związkami acylującymi, jak kwas mrówkowy, chlorobezwodniki i bezwodniki kwasów organicznych, np. z chlorobezwodnikiem lub bezwodnikiem kwasu octowego, chlorobezwodnikiem benzoylowym.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku posiadają cenne właściwości farmakologiczne. Wywołują one jak np. 1-hydrazynoftalazyd lub 3-hydrazyno-6-fenylopirydazyne bardzo mocne obniżenie ciśnienia krwi. Winny one znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze lub jako produkty pośrednie.

W opisanych niżej przykładach między częściami wagowymi i częściami objętościowymi zachodzi taki sam stosunek jak między gramem i centymetrem sześciennym.

Przykład I. 30 części wagowych ftalazonu przeprowadza się w sposób znany w 1-chloroftalazyne. Świeżo otrzymany związek chlorowy jeszcze w stanie wilgotnym ogrzewa się z mieszaniną 100 części objętościowych alkoholu i 90 części objętościowych wodzianu hydrazyny w ciągu 2 godzin na kąpieli wodnej. Po starannym przesąc-

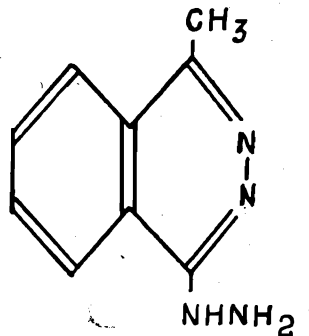
zeniu krystalizuje po ochłodzeniu 1-hydrazynoftalazyne o wzorze



w postaci żółtych igieł. Odsąca się ją i przemycwa zimnym alkoholem. Wydajność wynosi 20—25 części wagowych. Nowy związek przekrystalizowany z alkoholu metylowego topi się przy szybkim ogrzewaniu w temperaturze 172 — 173°C. Przez ogrzewanie z alkoholowym lub wodnym roztworem kwasu solnego otrzymuje się chlorowoderek o temperaturze topnienia 273°C. Rozpuszcza się on w temperaturze pokojowej w wodzie w przybliżeniu w 3%. Siarczan otrzymany za pomocą rozcieńczonego kwasu siarkowego jest nieco łatwiej rozpuszczalny a jeszcze łatwiej sól otrzymana za pomocą kwasu metanosulfonowego.

Zamiast 1-chloroftalazyne można również stosować 1-fenoksyftalazyne (temperatura topnienia 107°C) otrzymaną sposobami znanymi, przy czym reakcja przebiega najkorzystniej w temperaturze podwyższonej.

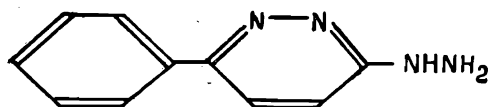
Przykład II. 10 części wagowych 1-chloro-4-metyloftalazyne (temperatura topnienia 124°C) wprowadza się do ciepłego roztworu 40 części objętościowych wodzianu hydrazyny w 40 częściach objętościowych alkoholu i całość ogrzewa na wrzącej kąpieli wodnej. Z przezroczystego roztworu po pewnym czasie zaczyna wydzielać się w nieznacznej ilości produkt uboczny, zabarwiony na kolor żółty. Po upływie godziny odsysa się go na gorąco, a przesącz pozostawia na zimno do wykrystalizowania. Otrzymuje się 9 części wagowych 1-hydrazyno-4-metyloftalazyne o wzorze



Nowy związek nie posiada określonej temperatury topnienia; zmienia się on stopniowo przy ogrzewaniu i rozkłada się całkowicie w temperaturze około 300°C. Chlorowodorek topi się w temperaturze 285°C, rozkładając się.

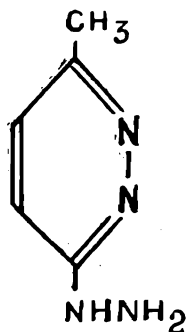
1-hydrazyno-4-metyloftalazynę otrzymuje się również, jeśli 1-nitroamino-4-metyloftalazynę (temperatura topnienia 233°C, otrzymana z 1-chloro-4-metyloftalazyny przez reakcję z alkoholowym roztworem amoniaku w temperaturze 160°C i następne nitrowanie tak otrzymanego aminozwiązku stężonym HNO_3 wobec stężonego kwasu siarkowego) traktować pyłem cynkowym w 10%-owym ługu sodowym. Produkt reakcji wyodśabnia się po ukończonej reakcji z przesączu, najkorzystniej w postaci chlorowodoru.

Przykład III. 5 części wagowych 3-chloro-6-fenylpirydazyny ogrzewa się w ciągu 6 godzin do wrzenia z 15 częściami objętościowymi wodzianu hydrazyny i 20 częściami objętościowymi alkoholu. Z przezroczystego roztworu wydziela się przy ochładzaniu 4,6 części wagowych 3-hydrazyno-6-fenylpirydazyny o wzorze



w postaci płytek, które odsąca się i przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 144°C. Chlorowodorek krystalizuje z rozcieńczonego kwasu solnego i topi się w temperaturze 233°C z rozkładem; hydrazon otrzymany przy pomocy acetonu topi się w temperaturze 163°C.

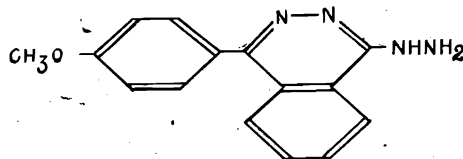
Przykład IV. 10 części wagowych 3-chloro-6-metylopirydazyny poddaje się reakcji z 15 częściami objętościowymi wodzianu hydrazyny w obecności 15 części wagowych alkoholu bezwodnego. Po dwugodzinnym wrzeniu alkohol i część nadmiaru wodzianu hydrazyny usuwa się w próżni. Przy ochładzaniu wykrystalizowuje 3-hydrazyno-6-metylopirydazyna o wzorze



Można ją oczyścić przez rozpuszczenie i wydzielenie z chloroformu; topi się w temperaturze

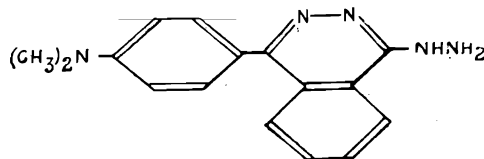
74 — 75°C. Z alkoholowym roztworem kwasu solnego daje chlorowodorek o temperaturze topnienia 222°C.

Przykład V. 9,8 części wagowych 1-chloro-4-(p-metoksyfenylo)-ftalazyny o temperaturze topnienia 147°C, otrzymanej z kwasu 2-(p-metoksybenzoylo)-benzoesowego przez reakcję z hydrazyną i następujące po tym chlorowanie za pomocą tlenochlorku fosforowego, ogrzewa się w ciągu 2 godzin na kąpeli wodnej z 36 częściami objętościowymi wodzianu hydrazyny i 40 częściami objętościowymi alkoholu. Przez odsączenie gorącego roztworu oddziela się zabarwiony pomarańczowo produkt uboczny. Po ochłodzeniu przesączu otrzymuje się 9 części wagowych 1-hydrazyno-4-(p-metoksyfenylo)-ftalazyny o wzorze



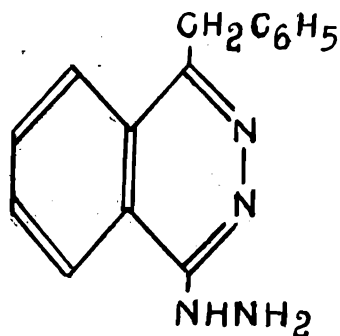
w postaci żółtych igiełek. Produkt po przekrystalizowaniu z toluenu topi się w temperaturze 174 — 175°C. Chlorowodorek wydziela się z zakwaszonego kwasem solnym roztworu wodnego w postaci igiełek zawierających wodę, które mięknią w temperaturze około 150°C i topią się w temperaturze 212 — 213°C.

Przykład VI. Z 5 części wagowych 1-chloro-4-(p-dwumetyloaminofenylo)-ftalazyny o temperaturze topnienia 195 — 197°C, otrzymanej z kwasu 2-(p-dwumetyloaminobenzoylo)-benzoesowego (Bull. Soc. chim. France (3) 25, 168) przez reakcję z hydrazyną i następujące po tym chlorowanie tlenochlorkiem fosforowym, otrzymuje się, w sposób podobny jak w przykładzie V, 1-hydrazyno-4-(p-dwumetyloaminofenylo)-ftalazynę o temperaturze topnienia 203°C i o wzorze:



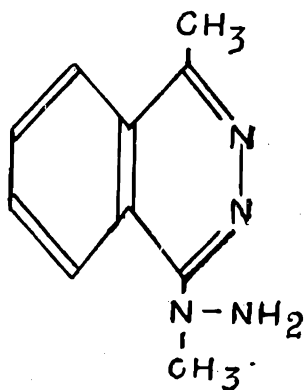
Przykład VII. 10 części wagowych 1-hydrazynoftalazyny rozpuszcza się w 30 częściami objętościowymi 2N kwasu octowego i w temperaturze 60°C zadaje 10 częściami objętościowymi acetonu. Osadza się czerwony olej, który po krótkim czasie zestala się. Tak otrzymany ftalazylohydraton acetonu po przekrystalizowaniu z acetonu, topi się w temperaturze 114°C.

Przykład VIII. 10 części wagowych 1-chloro-4-benzylftalazyny ogrzewa się w ciągu 2 godzin do wrzenia z 30 częściami objętościowymi wodzianu hydrazyny, rozpuszczonymi w 40 częściach objętościowych absolutnego alkoholu. Po ochłodzeniu w lodzie produkt reakcji wykrystalizowuje. Przez przekrystalizowanie z benzenu lub chloroformu i eteru naftowego otrzymuje się 1-hydrazyno-4-benzylftalazynę o wzorze



topiącą się w temperaturze 145 — 146°C.

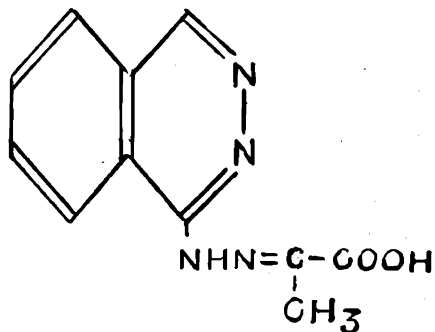
Przykład IX. 9 części wagowych siarczanu metylohydrazyny zawieszonych w 30 częściach objętościowych metanolu zawierającego wodę zadaje się na gorąco 72 częściami objętościowymi 5,5N metanolowego roztworu ługu potasowego. Wstrząsając, pozwala się całości ostygnąć i odsysa się wytrącony siarczan potasu. Przesącz metanolowy zagęszcza się do połowy i zadaje 9 częściami wagowymi 1-chloro-4-metyloftalazyny. Po jednogodzinnym ogrzewaniu do wrzenia pozwala się całości ostygnąć i odsąca utworzony w niewielkiej ilości produkt uboczny. Przesącz odparowuje się w próżni do sucha. Z pozostałości otrzymuje się przez rozpuszczenie w wodzie, traktowanie potażem i ługowanie chloroformem 1-metylohydrazyno-4-metyloftalazynę. Otrzymany produkt po przekrystalizowaniu z benzenu topi się w temperaturze 145°C. Posiada on prawdopodobnie następującą budowę:



Chlorowodorek (temperatura topnienia 237°C) daje się otrzymać w sposób znany.

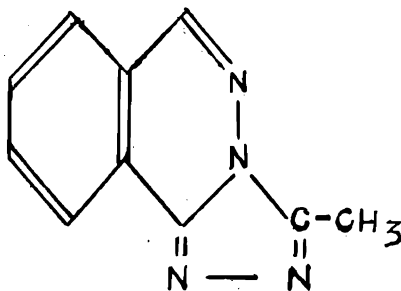
Przykład X. 4,8 części wagowych 1-hydrazyno-4-benzylftalazyny rozpuszczonych w 15 częściach objętościowych metanolu zadaje się w temperaturze 60°C — 15 częściami objętościowymi 40% wodnego roztworu aldehydu mrówkowego i po 10 minutach ogrzewa do wrzenia. Przy ochładzaniu wydziela się ftalazylohydrazon aldehydu mrówkowego w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 116°C.

Przykład XI. 8 części wagowych 1-hydrazyno-4-benzylftalazyny, rozpuszczonych w 100 częściach objętościowych metanolu zadaje się 8,3 częściami wagowymi kwasu pyrogronowego. Przy ogrzewaniu wykrystalizowuje produkt reakcji o wzorze:



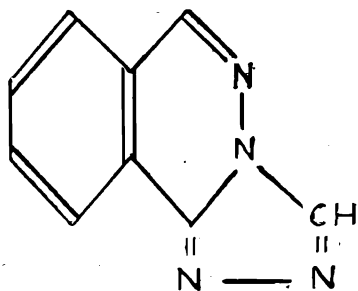
w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 180°C. Jest on łatwo rozpuszczalny w wodnym roztworze dwuwęglanu sodu.

Przykład XII. 4,7 części wagowych 1-hydrazyno-4-benzylftalazyny, zawieszonych w 20 częściach objętościowych pirydyny zadaje się powoli, ochładzając lodem, 2,3 częściami wagowymi chlorobezwodnika kwasu octowego i pozostawia w ciągu jednej godziny w lodzie. Osad odsąca się z przesączu przez zagęszczanie otrzymuje związek, krystalizujący w postaci igieł, o temperaturze topnienia 171 — 172°C, któremu odpowiada wzór:

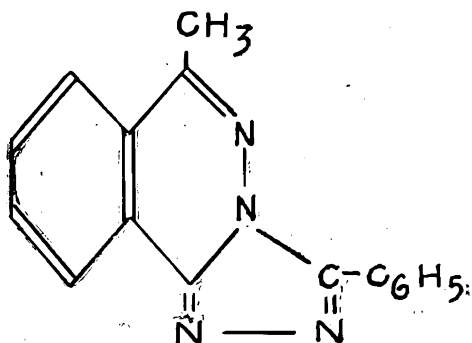


Przykład XIII. 3,2 części wagowych 1-hydrazyno-4-benzylftalazyny i 12 części objętościowych 85%-owego kwasu mrówkowego ogrzewa się w ciągu godziny do wrzenia, po czym wodny roz-

twór odparowuje się do sucha. Stałą pozostałość przekrystalizowuje się z alkoholu. Produkt reakcji wydziela się przy tym w postaci igiełek o temperaturach topnienia 190 — 191°C. Posiada on budowę

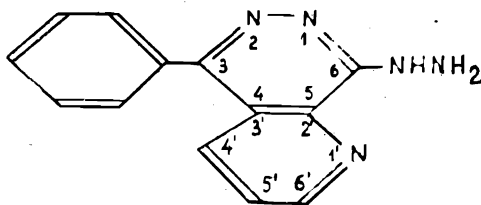


Przykład XIV. 5,2 części wagowych 1-hydrazyno-4-metyloftalazyny, zawieszonych w 20 częściach objętościowych suchej pirydyny zadaje się w ciągu 5 minut 4,25 częściami wagowymi chlorku benzoylu. Masa reakcyjna ogrzewa się. Utrzymuje się ją następnie jeszcze w ciągu 5 minut w temperaturze 60°C. Po ochłodzeniu osad odsąca się i przekrystalizowuje z 50%-owego kwasu octowego. Nowy związek topi się w temperaturze 212°C. Posiada on wzór:

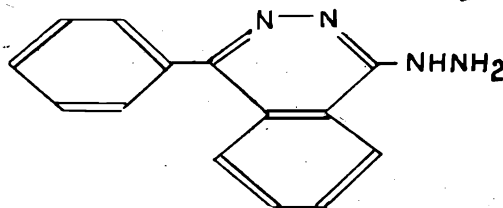


Przykład XV. 5 części wagowych kwasu β -benzoylopikolinowego (temperatura topnienia 148°C, otrzymanego z bezwodnika kwasu chinolinowego i benzenu w obecności chlorku glinu) ogrzewa się z 2,5 częściami objętościowymi wodzianu hydrazyny rozpuszczonymi w 500 częściach objętościowych wody. Otrzymany w ten sposób fenylopirydydopirydazon o temperaturze topnienia 230°C przeprowadza się w związek chlorowy za pomocą tlenochlorku fosforowego, a następnie przez reakcję z wodzianem hydrazyny w obecności alkoholu etylowego otrzymuje się w sposób po-

dobny jak w przykładach I — VI 6-hydrazyno-3-fenylopirydo-2', 3' : 4,5-pirydazynę o wzorze:



Przykład XVI. 5 części wagowych 1-chloro-4-fenyloftalazyny (temperatura topnienia 160°C) ogrzewa się do wrzenia w ciągu 2 godzin z mieszaniną 15 części objętościowych wodzianu hydrazyny i 20 części objętościowych alkoholu etylowego. Przy ochładzaniu krystalizuje 1-hydrazyno-4-fenyloftalazyna o wzorze:



w postaci drobnych żółtych igiełek. Daje się ona przekrystalizować z benzenu lub 50%-owego alkoholu etylowego. Otrzymany z rozcieńczonego kwasu solnego chlorowodorek krystalizuje w postaci igieł, zawierających wodę, o temperaturze topnienia 89 — 90°C. W temperaturze 100°C produkt oddaje wodę i topi się w temperaturze około 290°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych związków hydrazynowych, znamienny tym, że w związkach pirydazynowych, posiadających w położeniu orto względem azotu w pierścieniu podstawnik, dający się wymieniać lub przemieniać w grupę hydrazynową, przeprowadza się ten podstawnik w tę grupę.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że związki pirydazynowe, posiadające w położeniu orto względem azotu w pierścieniu podstawnik, dający się wymieniać na grupę hydrazynową, poddaje się reakcji z hydrazyną.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że związki pirydazynowe, posiadające w położeniu orto względem atomu azotu w pierścieniu podstawnik, dający się przeprowadzać w gru-

pę hydrazynową, traktuje się środkami redukującymi.

4. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się podstawianą w położeniu orto pirydazynę.
5. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się podstawioną w położeniu orto fenylopyridazynę.
6. Sposób według zastrz. 1 — 5, znamienny tym,

że otrzymane produkty zadaje się związkami karbonyłowymi.

7. Sposób według zastrz. 1 — 5, znamienny tym, że otrzymane produkty traktuje się środkami acylującymi.

C i b a S o c i é t é A n o n y m e

Zastępca: inż. W. Zakrzewski
rzecznik patentowy