

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 104 180

Patent dodatkowy
do patentu _____

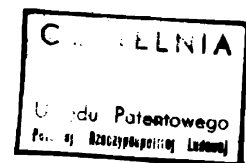
Zgłoszono: 15.03.76 (P. 188017)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 17.07.78

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1979

Int. Cl.². C07C 109/14



Twórcy wynalazku: Tadeusz Jakóbiec, Anna Milian, Tadeusz Zawisza

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania N-alkilideno i N-aralkilidenopochodnych hydrazynu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-alkilideno i N-aralkilidenopochodnych hydrazynu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę izopropylidenową, izobutylidenową, furfulidenową, p-metoksybenzylidenową, o-hydroksybenzylidenową, 1-metylobenzylidenową, 1-etylo- p-hydroksybenzylidenową lub karboetoksyzopropylidenową. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku są związkami nowymi, dotychczas w piśmiennictwie chemicznym nie opisanymi. Charakteryzują się one deprymującym działaniem na ośrodkowy układ nerwowy i są przeznaczone do stosowania zwłaszcza w psychiatrii.

Znane obecnie i stosowane w leczeniu inne pochodne hydrazyny stanowią głównie grupę leków o działaniu pobudzającym, to jest antydepresyjnym, przy czym mechanizm działania tych związków polega na blokowaniu enzymu monoaminoksydazy, a więc stanowią inhibitory monoaminoksydazy. Do grupy tej należą związki znane pod nazwami: Iproclozid, Nialamid, Izocorboxazid.

Drugą grupę pochodnych hydrazyny stanowią hydrazydy kwasowe stosowane jako leki tuberkulostatyczne, do których należą środki znane pod nazwą: Rimifon, Ftivazid, Verazid, Furilazon.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-alkilideno i N-aralkilidenopochodnych hydrazynu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupy: izopropylidenową, izobutylidenową, furfulidenową, p-metoksybenzylidenową, o-hydroksybenzylidenową, 1-metylobenzylidenową, 1-etylo-p-hydroksybenzylidenową oraz karboetoksyzopropylidenową. Istota wynalazku polega na tym, że hydrazyd kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego poddaje się reakcji ze związkami karbonylowymi takimi jak aldehyd salicylowy, aldehyd anyżowy, furfural, dwumetyloketon, metyloetyloketon, p-hydroksypropiofenon, fenyloaceton i acetylooctan etylu, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze powyżej 20°C. Korzystne jest prowadzenie reakcji w rozpuszczalnikach organicznych. Temperaturę, w której prowadzi się reakcję, ustala się według temperatury wrzenia rozpuszczalnika lub temperatury wrzenia jednego z reagentów.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku będące alkilideno i aralkilidenopochodnymi hydrazynu ketonokwasu wykazały nieoczekiwane działanie deprymujące a nie stymulujące ośrodkowy układ nerwowy.

Sam hydrazyd kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego wykazuje także własności deprymujące ośrodkowy układ nerwowy. Wprowadzenie do grupy hydrazydowej rodników alkilideno i aralkilidenoowych nie znosi tych własności, tak że wszystkie otrzymane pochodne charakteryzują się tym samym kierunkiem działania oraz porównywalnym bądź silniejszym efektem terapeutycznym. Związki te wykazują niewielką toksyczność i wyraźnie zaznaczone działanie biologiczne, co je predestynuje do stosowania w lecznictwie psychiatrycznym.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w ośmiu przykładach wykonania.

Przykład I. 4,6 g hydrazidu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego ogrzewa się w ciągu 15 minut z 20 ml dwumetyloketonu. Z roztworu po ochłodzeniu krystalizuje bezbarwny produkt, który odsącza się, przemywa eterem i suszy. Uzyskany surowy produkt krystalizuje się z acetonu lub butanolu i otrzymuje 5,0 g izopropylidenohydrazidu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego o temperaturze topnienia $154-156^{\circ}\text{C}$, co stanowi 91% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 4,4 g hydrazidu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego rozpuszcza się w 20 ml etanolu i do roztworu wlewa 2,6 ml acetylooctanu etylowego. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 2 godzin. Roztwór ochładza się i pozostawia do krystalizacji. Uzyskany surowy produkt krystalizuje się z mieszaniny metanol – eter etylowy. Otrzymuje się 6,2 g karboetoksyizopropylidenohydrazidu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego o temperaturze topnienia $115-117^{\circ}\text{C}$, co stanowi 94% wydajności teoretycznej.

Przykład III. 4,4 g hydrazidu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego rozpuszcza się w 20 ml etanolu. Do roztworu wprowadza się 2,4 g aldehydu salicylowego i mieszaninę ogrzewa się w ciągu 15 minut. Z ochłodzonego roztworu krystalizuje produkt, który odsącza się, przemywa eterem etylowym, suszy i krystalizuje z ksylenu. Otrzymuje się 6,0 g o-hydroksybenzylidenohydrazidu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego o temperaturze topnienia $200-202^{\circ}\text{C}$, co stanowi 93% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Prowadząc reakcję jak w przykładzie III przez stosowanie równomolowych ilości hydrazidu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego i metyloetyloketonu otrzymuje się z 90% wydajnością izobutylenidenohydrazid kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego. Związek ten o temperaturze topnienia $125-127^{\circ}\text{C}$ krystalizuje się z izopropanolu.

Przykład V. Prowadząc reakcję jak w przykładzie III przez stosowanie równomolowych ilości hydrazidu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego i aldehydu anyżowego otrzymuje się z 95% wydajnością p-metoksybenzylidenohydrazid kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego o temperaturze topnienia $162-163^{\circ}\text{C}$. Związek ten krystalizuje się z butanolu.

Przykład VI. W podobny sposób jak w przykładzie II, to znaczy przez ogrzewanie równomolowych ilości hydrazidu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego i furfuralu w etanolu, otrzymuje się z 85% wydajnością furfulidenohydrazid kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego o temperaturze topnienia $174-175^{\circ}\text{C}$. Surowy produkt krystalizuje się z toluenu.

Przykład VII. Prowadząc reakcję jak w przykładzie II przez stosowanie równomolowych ilości hydrazidu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego i fenyloacetanu otrzymuje się z 95% wydajnością metylobenzylidenohydrazid kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego. Związek o temperaturze topnienia $132-134^{\circ}\text{C}$ otrzymuje się przez krystalizację surowego produktu z butanolu.

Przykład VIII. W podobny sposób jak w przykładzie II, stosując równomolowe ilości hydrazidu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego i p-hydroksypropiofenonu otrzymuje się z 95% wydajnością etylo-p-hydroksybenzylidenohydrazid kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego. Związek ten o temperaturze topnienia $120-121^{\circ}\text{C}$ otrzymuje się przez krystalizację surowego produktu z toluenu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N-alkilideno i N-aralkilideno pochodnych hydrazidu kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę izopropylidenoową, izobutylenidenoową, furfulidenoową, p-metoksybenzylidenoową, o-hydroksybenzylidenoową, 1-metylobenzylidenoową, 1-etylo-p-hydroksybenzylidenoową oraz karboetoksyizopropylidenoową, z n a m i e n n y t y m, że hydrazyd kwasu β -p-chlorobenzoilopropionowego poddaje się reakcji ze związkami karbonyłowymi takimi jak aldehyd salicylowy, aldehyd anyżowy, furfural, dwumetyloketon, metyloetyloketon, p-hydroksypropiofenon, fenyloacetan i acetylooctan etylu, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze powyżej 20°C .

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalnikach organicznych.

3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia jednego z reagentów.

104 180

